

# Neuroplasticidade e recuperação funcional na reabilitação pós-acidente vascular encefálico

## *Neuroplasticity and functional recovery in rehabilitation after stroke*

Thais Raquel Martins Filippo<sup>1</sup>, Fabio Marcon Alfieri<sup>1</sup>, Flavio Rodrigo Cichon<sup>1</sup>, Marta Imamura<sup>1</sup>, Linamara Rizzo Battistella<sup>2</sup>

### RESUMO

O conceito de reabilitação no acidente vascular encefálico (AVE) atualmente é baseado em evidências da neuroplasticidade, considerada responsável pela recuperação após AVE. A escassez de informações na literatura e, principalmente, de métodos que avaliem especificamente a neuroplasticidade não condiz com a sua importância funcional. A literatura aborda, geralmente, as avaliações funcionais dos membros após o AVE e poucos estudos se concentram no comprometimento cerebral. **Objetivo:** Revisar a literatura para avaliar os programas de reabilitação atuais em AVE e seu potencial para promover melhorias funcionais e plasticidade neuronal. **Método:** Foi realizada uma revisão de literatura com busca na base de dados do PubMed de artigos publicados de 2000 a 2015. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: “Stroke/rehabilitation” OR “Stroke/therapy” AND “Neuronal Plasticity”. **Resultados:** Foram encontrados 86 estudos, 36 foram classificados como *Therapy/Narrow*, sendo 17 artigos excluídos por não preencherem os critérios de inclusão ou por não apresentarem tema relevante à pesquisa. Após a seleção por título e resumo, 19 artigos foram lidos na íntegra. Destes, 6 foram excluídos por não contemplarem o objetivo da presente pesquisa. No total, 13 artigos foram revisados. Dentre estes 13 artigos, os instrumentos de avaliação variaram entre a ressonância magnética funcional, estimulação magnética transcraniana e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). As intervenções utilizadas foram específicas para os membros superiores, exceto por um artigo que teve a intervenção através da terapia de oxigênio hiperbárica. **Conclusão:** Poucos estudos avaliam a plasticidade neuronal na reabilitação do AVE, e a maioria dos artigos apresentou melhorias tanto funcionais quanto na neuroplasticidade. Entretanto, maiores estudos devem investigar e correlacionar ambos os aspectos na reabilitação dos pacientes com AVE.

**Palavras-chave:** Acidente Vascular Cerebral, Plasticidade Neuronal, Reabilitação

### ABSTRACT

The concept of rehabilitation in stroke is currently based on evidence of neuroplasticity, considered to be responsible for recovery after a stroke. The scarcity of information in the literature, especially concerning methods that specifically evaluate neuroplasticity, does not match its functional importance. In general, the literature discusses the functional evaluations of limbs after a stroke and a few studies focus on cerebral impairment. **Objective:** To review the literature and evaluate current rehabilitation programs for stroke and their potential to promote functional improvement and neuronal plasticity. **Method:** A literature review was conducted searching the PubMed database with articles published from 2000 to 2015. The descriptors used were: “Stroke/rehabilitation” OR “Stroke/therapy” AND “Neuronal Plasticity”. **Results:** From the 86 studies found, 36 were classified as *Therapy/Narrow*, with 17 articles being excluded either for not meeting the inclusion criteria or for not presenting a theme relevant to the study. After the selection by title and abstract, 19 articles were read entirely. Of those, six were excluded for not addressing the objective of the present study. In all, 13 articles were reviewed. The evaluation instruments in those 13 articles varied between functional magnetic resonance, transcranial magnetic stimulation, and single photon emission computed tomography (SPECT). The interventions used were specific for the upper limbs, except for one article about an intervention through hyperbaric oxygen therapy. **Conclusion:** Few studies evaluated the neuronal plasticity in rehabilitation after a stroke, and most articles presented improvements in function as well as in neuroplasticity. However, larger studies should investigate and correlate both aspects in the rehabilitation of stroke patients.

**Keywords:** Stroke, Neuronal Plasticity, Rehabilitation

<sup>1</sup> Centro de Pesquisa Clínica, Instituto de Medicina Física e Reabilitação HC FMUSP/Rede de Reabilitação Lucy Montoro.

<sup>2</sup> Professora Titular de Fisiatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:  
Instituto de Medicina Física e Reabilitação  
HC FMUSP

Thais Raquel Martins Filippo  
Rua Domingos de Soto, 100  
São Paulo - SP  
CEP 04116-40  
E-mail: thais.filippo@hc.fm.usp.br

Recebido em 01 de Dezembro de 2014.

Aceito em 05 de Maio de 2015.

DOI: 10.5935/0104-7795.20150018

## INTRODUÇÃO

Lesões no sistema nervoso central (SNC) deixam sequelas que podem variar em gravidade dependendo do local atingido, da extensão da lesão e da condição física geral do indivíduo. Como há pouca ou nenhuma regeneração no SNC, a busca por novas estratégias de tratamento é importante, pois embora possa haver recuperação parcial das manifestações comportamentais, as melhoras funcionais observadas após lesão são decorrentes de fenômenos de plasticidade sináptica e não de reparo estrutural. Apesar da alta relevância médica do Acidente Vascular Encefálico (AVE), atualmente não há nenhum tratamento específico para esse tipo de lesão. Assim, o estudo de lesão e regeneração do sistema nervoso é importante para o desenvolvimento de futuros tratamentos.

A plasticidade neural pode ser considerada a habilidade do cérebro em recuperar uma função através de proliferação neural, migração e interações sinápticas, já a plasticidade funcional é o grau de recuperação possível de uma função por meio de estratégias de comportamento alteradas.<sup>1</sup> Talvez este fenômeno constitua um mecanismo de reparo endógeno pelo qual o cérebro tente minimizar as perdas neurais.

O conceito de reabilitação no AVE atualmente é baseado nas evidências da neuroplasticidade, considerada responsável pela recuperação dos movimentos. Os métodos terapêuticos que induzem alterações neuroplásticas, levam a uma melhor recuperação motora e funcional do que os métodos tradicionais.<sup>2</sup> O avanço de nossa compreensão sobre as mudanças neuroplásticas associado ao comprometimento motor pós-AVE e os mecanismos inatos de reparação é fundamental para este esforço.

A escassez de informações na literatura e, principalmente, de métodos que avaliem especificamente a neuroplasticidade não condiz com a sua importância funcional. A literatura aborda, geralmente, as avaliações funcionais dos membros após o AVE e poucos estudos se concentram no comprometimento cerebral. Diante deste contexto, verifica-se a importância da escolha correta do instrumento de avaliação funcional e da neuroplasticidade para pacientes pós AVE, assim como conhecimento dos tipos de programas de reabilitação que interferem na neuroplasticidade.

## OBJETIVO

Revisar a literatura para avaliar os programas de reabilitação atuais em AVE e seu potencial para promover melhorias funcionais e plasticidade neuronal.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura com busca nas bases de dados do PubMed de artigos publicados de 2000 a 2015. Os descritores MeSH utilizados para a pesquisa foram: ((“Stroke/rehabilitation”[Mesh] OR “Stroke/therapy”[Mesh])) AND “Neuronal Plasticity” [Mesh]. Foi utilizado *therapy narrow* como filtro de busca.

A seleção dos artigos seguiu os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos publicados em inglês; (2) estudos que avaliassem o efeito de uma técnica de reabilitação tendo a avaliação da neuroplasticidade como desfecho e; (3) ensaios clínicos como tipo de estudo. Os artigos foram excluídos nas seguintes situações: (1) efeitos isolados de terapia medicamentosa e/ou procedimentos cirúrgicos; (2) estudos em andamento; e (3) estudos que não tivessem relação com a reabilitação.

Após a seleção, os artigos incluídos para a pesquisa foram lidos na íntegra e avaliados através da escala de JADAD<sup>3</sup> a qual possui pontuação de 1 a 5. Os estudos foram classificados com boa qualidade, para JADAD  $\geq$  3 e baixa qualidade para JADAD  $<$  3.

## RESULTADOS

Após a busca na base de dados PubMed, dos 86 estudos encontrados, 36 foram classificados como *Therapy/Narrow*, sendo 17 artigos eliminados por não preencherem os critérios de inclusão ou por não apresentarem tema relevante à pesquisa. Após a seleção por título e resumo, 19 artigos foram lidos na íntegra. Destes, 6 foram excluídos por não contemplarem o objetivo da presente pesquisa. No total, 13 artigos foram revisados. O organograma a seguir detalha o processo de seleção dos estudos (Figura 1). O resumo dos estudos está descrito no Quadro 1.

## DISCUSSÃO

Tradicionalmente a ênfase na reabilitação de pacientes com AVE está baseada no tratamento das deficiências neurológicas primárias, ou seja, fraqueza muscular e perda de coordenação por meio de exercícios orientados. Após a alta de um centro de reabilitação, 60 a 80% dos pacientes vítimas de AVE são capazes de deambular de forma independente. Entretanto, a recuperação motora do membro superior continua sendo um desafio para a reabilitação neurológica. Na esfera motora, a perda da função do membro superior é uma sequela comum e incapacitante. Mais de 85%

dos indivíduos apresentam inicialmente um déficit motor no membro superior afetado, sendo que a recuperação funcional é reportada em somente 25 a 35% dos indivíduos.<sup>17,18</sup>

Para melhor compreender o impacto do AVE, é importante incorporar medidas avaliativas das incapacidades provocadas por esta doença.

No córtex sadio, o equilíbrio da interação entre os hemisférios cerebrais, via corpo caloso, é necessário para a produção de movimentos voluntários normais.<sup>19</sup> Após uma lesão unilateral, ocorre uma modificação deste equilíbrio resultando em hiperexcitabilidade do córtex motor não afetado.<sup>20</sup> O hemisfério intacto passa a exercer ação inibitória sobre o hemisfério lesado, provocando assim o fenômeno denominado inibição inter-hemisférica.<sup>21</sup>

O modelo de desequilíbrio inter-hemisférica fornece uma estrutura para o desenvolvimento de duas hipóteses: 1) *upregulating* = excitabilidade das partes intactas do hemisfério ipsilesional na região do córtex motor e 2) *downregulating* = excitabilidade do córtex motor contralateral para modular a sua influência inibitória em regiões ipsilesional.<sup>9</sup>

O desenvolvimento recente de técnicas incluem a estimulação cerebral não invasiva, como a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) e estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC). A utilização destes instrumentos baseia-se em estudos neurofisiológicos que demonstram que o desequilíbrio inter-hemisférico interfere no processo de recuperação cerebral.

Estudos pilotos, usando EMT, ETCC ou EMTr, têm demonstrado efeitos benéficos sobre as habilidades motoras e aprendizagem motora. Além disso, a combinação de ETCC e estimulação periférica (por exemplo, a estimulação do nervo periférico ou atividades sensoriais periféricos) parecem aumentar os efeitos de cada intervenção, por si só.

Lindenberg et al.<sup>9</sup> demonstrou a viabilidade e a eficácia de uma abordagem de estimulação bi-hemisférica em pacientes com AVE crônico. As mudanças no índice da assimetria hemisférica do córtex motor estavam correlacionadas com mudanças na escala de *Wolf Motor Function Test* (WMFT). Esta significativa correlação entre comportamento e imagem fortaleceu a hipótese de que a atividade de modulação do córtex motor com simultâneas atividades sensorio-motoras e periféricas leva a uma melhor reorganização funcional do córtex motor ipsilesional.

Whitall et al.<sup>11</sup> comparou a eficácia do treinamento *bilateral arm training with rhythmic auditory cueing* (BATRAC) versus exercícios terapêuticos *dose-matched therapeutic exercises* (DMTEs) sobre a função do membro

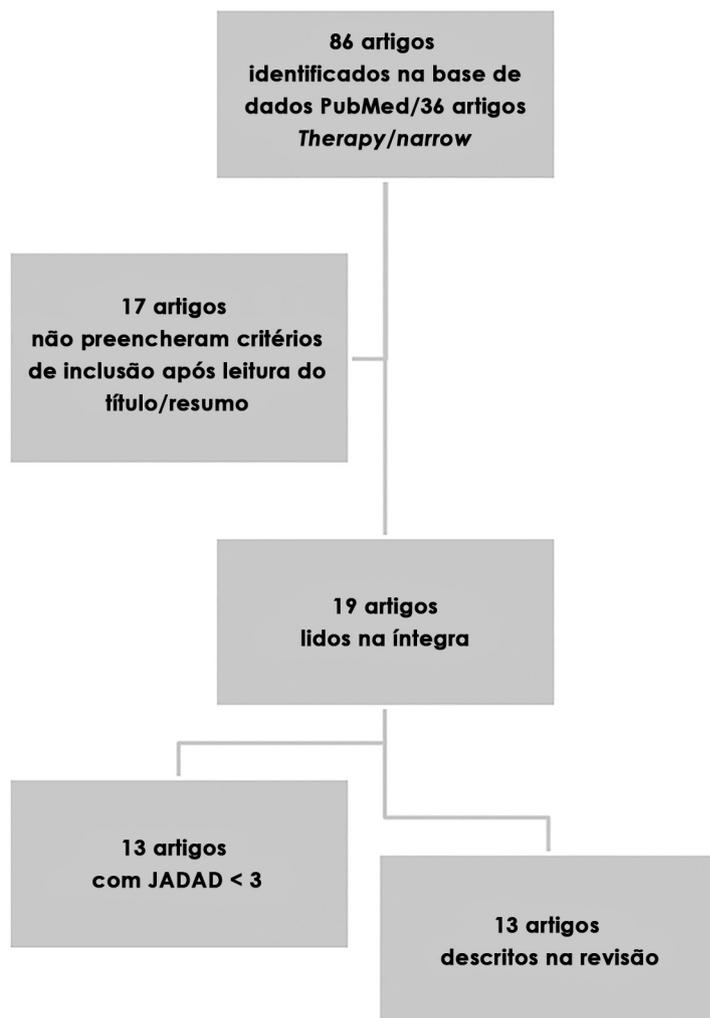


Figura 1. Flow-chart do estudo

superior parético em pacientes com AVE. Para examinar os efeitos da reorganização cortical, foi utilizada a RMf. Os autores observaram que em 6 semanas de treinamento houve uma melhora no desempenho funcional do membro superior em hemiplégicos crônicos. E que essas melhorias permaneceram por pelo menos 4 meses. A melhora após o treinamento BATRAC mediou, pelo menos em parte, na remodelação cortical no giro pré-central ipsilesional e no giro frontal superior contralesional (córtex pré-motor). Enquanto a técnica DMTE atuou em outros processos de neuroplasticidade. Como conclusão os autores sugerem que ambas as técnicas podem ser utilizadas para a reabilitação do membro superior para maximizar os efeitos de neuroplasticidade.

Segundo Stinear et al.<sup>8</sup> depois do AVE, a função do córtex motor primário (M1), entre os dois hemisférios pode tornar-se desequilibrada. Técnicas que promovem um reequilíbrio da excitabilidade do M1 podem preparar o cérebro para ser mais sensível às terapias de reabilitação e levar a melhores resultados funcionais. Neste sentido os autores examinaram os efeitos da terapia bilateral ativo-assistida (*Active Passive Bilateral Therapy-APBT*), uma estratégia de condicionamento baseado em movimentos putativos projetados para reduzir a inibição intracortical e aumentar a excitabilidade na área do M1 ipsilesional *versus* grupo com terapia convencional. A EMT foi utilizada para avaliar a excitabilidade do M1 imediatamente após a intervenção. Os autores observaram que a função motora do membro superior afetado melhorou em ambos os grupos. Um mês após a intervenção, o grupo APBT apresentou uma melhora funcional superior

## Quadro 1. Resumo dos artigos

Autor e Ano	País	Instrumento de avaliação	Terapia
Nelles et al. 2001 <sup>4</sup>	Alemanha	Tomografia por emissão de pósitron (PET)	Exercícios passivos e exercícios funcionais
Bhatt et al. 2007 <sup>5</sup>	EUA	Ressonância Magnética Funcional (RMf)	Estimulação Elétrica, <i>tracking training</i>
Gauthier et al. 2007 <sup>6</sup>	EUA	Ressonância Magnética Funcional (RMf)	Terapia de Contensão Induzida <i>versus</i> Terapia Convencional
Carey et al. 2007 <sup>7</sup>	EUA	Ressonância Magnética Funcional (RMf)	Movimentos repetitivos ( <i>tracking</i> ) <i>versus</i> movimento simples repetitivos
Stinear et al. 2008 <sup>8</sup>	Nova Zelândia	Inibição transcalosa; Estimulação magnética transcraniana (EMT)	<i>Active Passive Bilateral Therapy</i> (APBT)
Lindenberg et al. 2010 <sup>9</sup>	Israel	Ressonância Magnética Funcional (RMf)	Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (tDCS)
Wu et al. 2010 <sup>10</sup>	China	Ressonância Magnética Funcional (RMf)	<i>Bilateral arm training</i> (BAT) <i>versus</i> Terapia de Contensão Induzida
Whitall et al. 2011 <sup>11</sup>	EUA	Inibição intracortical de curta latência	<i>Bilateral arm training with rhythmic auditory cueing</i> (BATRAC) <i>versus</i> <i>dose-matched therapeutic exercises (dmtes) on upper-extremity</i> (UE)
Michielsen et al. 2011 <sup>12</sup>	Holanda	Ressonância Magnética Funcional (RMf)	Terapia do Espelho <i>versus</i> Terapia Convencional
Avenanti et al. 2012 <sup>13</sup>	Itália	Estimulação Magnética Transcraniana	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva e Fisioterapia convencional
Efrati et al. 2013 <sup>14</sup>	EUA	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)	Terapia de oxigênio hiperbárica
Orihuela-Espina et al. 2013 <sup>15</sup>	México	Ressonância Magnética Funcional (RMf)	<i>Gesture Therapy</i> (realidade virtual com ênfase em atividade básicas diárias)
Tai et al. 2014 <sup>16</sup>	China	Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)	Estimulação Termal: calor nocivo (46-°C 47-°C) e frio (7-°C 8-°C). Grupo controle: calor inócua (40-°C 41-°C) e frio (20-°C 21-°C)

quando comparado ao grupo controle. Segundo esses mesmo autores, no grupo APBT ocorreram aumento da excitabilidade do M1 ipsilesional, aumento da inibição transcalosa ipsilesional do M1 e aumento da inibição intracortical do M1 contralateral. Nenhuma dessas alterações foram encontradas no grupo controle. APBT produziu melhorias na função motora dos membros superiores em pacientes com AVE crônico e induziu específicas alterações na função inibitória do córtex motor.

Bhatt et al.<sup>5</sup> estudou como a estimulação elétrica combinada com *motor learning-based tracking training* em indivíduos com AVE podem acentuar a reorganização cortical e sua relação com a recuperação funcional. Através da RMf foram estudadas as seguintes áreas para cada hemisfério: área (M1), área sensorial primária (S1), córtex pré-motor (CPM) e área motora suplementar (AMS). Os resultados mostraram que apenas a combinação das intervenções, ou seja, a estimulação elétrica associada com a técnica de aprendizado motor apresentaram uma associação significativa entre a recuperação funcional e reorganização do cérebro. Para este mesmo grupo, as mudanças no índice de lateralidade de M1, S1, AMS e CPM foram fortemente correlacionadas com a escala de avaliação funcional *Box and Block Test* (BBT). Os autores reconhecem que a RMf possui uma limitação importante, isto é, a incapacidade de diferenciar a ativação relacionada ao maior processamento sensorio-motor que se refere à execução motora. Em contraste, pesquisas usando técnicas de estimulação de microeletrodos intracorticais em animais, tem mostrado diretamente que, após um infarto em M1, o CPM assume rapidamente os papéis de execução motora da M1, em associação com a recuperação de destreza.

Efrati et al.<sup>14</sup> teve como objetivo avaliar se o aumento do nível de oxigênio dissolvido por Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) poderia ativar a neuroplasticidade em pacientes com AVE. A comparação de melhora na atividade cerebral após a OHB revelou que o grupo tratado apresentou melhora significativa após OHB. Os autores concluíram que, neste estudo, pela primeira vez, resultados convincentes demonstram que a OHB pode induzir melhora neurológica significativa em pacientes pós-AVE. Assim, os resultados têm implicações importantes que podem ser de relevância e interesse na neurobiologia.

Em resumo, podemos observar que a reabilitação causa um grande impacto na neuroplasticidade, porém os mecanismos plásticos do SNC não estão muito bem elucidados. No entanto, com o avanço das técnicas de intervenção e avaliação de neuromodulação, podemos estabelecer protocolos de reabilitação que objetivam uma maior potencialização da

recuperação do SNC pós-lesão, e consequentemente uma melhora na funcionalidade e qualidade de vida.

## CONCLUSÃO

Poucos estudos avaliaram a plasticidade neuronal na reabilitação do AVE, e em sua maioria apresentam melhorias tanto funcionais como neurológicas. Além disso, a correlação entre diferentes medidas da recuperação funcional e a neuroplasticidade ainda precisa de maiores esclarecimentos. Estudos futuros devem investigar ambos os aspectos na reabilitação dos pacientes com AVE.

Para uma maior efetividade do processo de reabilitação tratamentos farmacêuticos, biológicos e eletrofisiológicos que aumentam a neuroplasticidade precisam ser mais explorados para ampliar ainda mais os limites da reabilitação pós-AVE.

## REFERÊNCIAS

- Piek JP, Dyck MJ, Nieman A, Anderson M, Hay D, Smith LM, et al. The relationship between motor coordination, executive functioning and attention in school aged children. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(8):1063-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2003.12.007>
- You SH, Jang SH, Kim YH, Hallett M, Ahn SH, Kwon YH, et al. Virtual reality-induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke: an experimenter-blind randomized study. *Stroke*. 2005;36(6):1166-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000162715.43417.91>
- Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Müller S, Diener HC. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *Neuroimage*. 2001;13(6 Pt 1):1146-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0757>
- Bhatt E, Nagpal A, Greer KH, Grunewald TK, Steele JL, Wiemiller JW, et al. Effect of finger tracking combined with electrical stimulation on brain reorganization and hand function in subjects with stroke. *Exp Brain Res*. 2007;182(4):435-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-007-1001-5>
- Gauthier LV, Taub E, Perkins C, Ortmann M, Mark VW, Uswatte G. Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke*. 2008;39(5):1520-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.502229>
- Carey JR, Durfee WK, Bhatt E, Nagpal A, Weinstein SA, Anderson KM, et al. Comparison of finger tracking versus simple movement training via telerehabilitation to alter hand function and cortical reorganization after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2007;21(3):216-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1545968306292381>
- Stinear CM, Barber PA, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Priming the motor system enhances the effects of upper limb therapy in chronic stroke. *Brain*. 2008;131(Pt 5):1381-90.
- Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*. 2010;75(24):2176-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318202013a>
- Wu CY, Hsieh YW, Lin KC, Chuang LL, Chang YF, Liu HL, et al. Brain reorganization after bilateral arm training and distributed constraint-induced therapy in stroke patients: a preliminary functional magnetic resonance imaging study. *Chang Gung Med J*. 2010;33(6):628-38.
- Whitall J, Waller SM, Sorkin JD, Forrester LW, Macko RF, Hanley DF, et al. Bilateral and unilateral arm training improve motor function through differing neuroplastic mechanisms: a single-blinded randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(2):118-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1545968310380685>
- Michielsen ME, Selles RW, van der Geest JN, Eckhardt M, Yavuzer G, Stam HJ, et al. Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(3):223-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1545968310385127>
- Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology*. 2012;78(4):256-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182436558>
- Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Kliakhandler K, et al. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients-randomized, prospective trial. *PLoS One*. 2013;8(1):e53716. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053716>
- Orihuela-Espina F, Fernández del Castillo I, Palafox L, Pasaye E, Sánchez-Villavicencio I, Leder R, et al. Neural reorganization accompanying upper limb motor rehabilitation from stroke with virtual reality-based gesture therapy. *Top Stroke Rehabil*. 2013;20(3):197-209. DOI: <http://dx.doi.org/10.1310/tsr2003-197>
- Tai I, Lai CL, Hsu MJ, Lin RT, Huang MH, Lin CL, et al. Effect of thermal stimulation on corticomotor excitability in patients with stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93(9):801-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0000000000000105>
- Cunha IT, Lim PA, Henson H, Monga T, Qureshy H, Protas EJ. Performance-based gait tests for acute stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81(11):848-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002060-200211000-00008>
- Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Compensation in recovery of upper extremity function after stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(8):852-7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0003-9993\(94\)90108-2](http://dx.doi.org/10.1016/0003-9993(94)90108-2)
- Ferbert A, Vielhaber S, Meincke U, Buchner H. Transcranial magnetic stimulation in pontine infarction: correlation to degree of paresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(4):294-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.55.4.294>
- Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain*. 2002;125(Pt 8):1896-907. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf183>
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*. 2004;55(3):400-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10848>