

APOPLEJÍA Y EJERCICIO

APOPLEXY AND EXERCISE

INTRODUCCIÓN

El ejercicio es un importante factor en la prevención primaria y secundaria de la apoplejía y en la rehabilitación de la apoplejía. A pesar de que todos estos aspectos son dignos de revisión, este artículo se centrará fundamentalmente en el uso del ejercicio terapéutico para la recuperación de la función después de la apoplejía, con cierta discusión sobre el papel del ejercicio post-apoplejía para la prevención secundaria.

Las formas de ejercicio terapéutico constituyen la base de la mayoría de los programas de rehabilitación para alteraciones del equilibrio y de la debilidad relacionados con la apoplejía. Hasta hace relativamente poco tiempo los programas de ejercicio terapéutico para la rehabilitación de la apoplejía se basaban fundamentalmente en consideraciones teóricas y en evidencias anecdóticas antes que en datos empíricos. Aunque continúan existiendo sustanciales vacíos en nuestro conocimiento sobre el programa óptimo de ejercicio post-apoplejía, ha habido un notable incremento en la disponibilidad de recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia en los más recientes años.

COMPENSACIÓN VERSUS RECUPERACIÓN

El ejercicio terapéutico para la recuperación de la función después de la apoplejía se puede dividir en dos amplias categorías: ejercicio para mejorar la recuperación de la función neurológica y ejercicio para aprender técnicas compensadoras para déficit neurológico fijo. Históricamente, la rehabilitación se ha centrado en gran parte en el ejercicio para la compensación. Los ejemplos de esto incluyen los ejercicios de entrenamiento de fuerza para la

pierna no afectada en un individuo con hemiplejía después de la apoplejía. La fuerza aumentada en la pierna no afectada puede facilitar la mejora de las transferencias o de la deambulación sin afectar directamente la capacidad neurológica real del paciente.

Mientras que el ejercicio para la compensación sigue siendo un componente clave del ejercicio terapéutico de la post-apoplejía, ha habido un reconocimiento cada vez mayor de que el ejercicio puede ser capaz de actuar sobre la recuperación real de la función neurológica. La plasticidad del cerebro humano del adulto parece permitir mejoras significativas en la función motora con el entrenamiento apropiado. Los datos obtenidos en animales y en humanos han contribuido al reconocimiento de que esta plasticidad se afecta por la experiencia y que el ejercicio parece tener un papel clave en la modulación de esta plasticidad neural después de la apoplejía.

EJERCICIO PARA LA RECUPERACIÓN MOTORA

La realización de estudios controlados de ejercicio y de actividad tras la apoplejía en humanos supone problemas éticos y prácticos. Desde que el ejercicio y la rehabilitación son los estándares del cuidado después de la apoplejía, impedir estos tratamientos para crear un grupo control sin tratamiento es problemático. Consecuentemente, es necesaria la extrapolación de estudios en animales para entender ciertos aspectos de la interacción entre el ejercicio y la plasticidad cerebral. Los animales con apoplejía experimental han reducido la arborización dendrítica y tienen una recuperación más pobre de la función sensomotriz si no se permite utilizar sus miembros paréticos durante las primeras semanas después de la apoplejía (Jones 1994).

**Joel Stein,
MD,
Walter R.
Frontera, MD,
Ph.D.**

CORRESPONDENCIA:

Dr. Walter Frontera. Spaulding Rehab. Hospital. 125 Nashua Street. 02114-1198 Boston, Massachusetts (USA).
E-mail: frontera.walter@mgh.harvard.edu

Aceptado: 30-07-2002

Inversamente, a los animales que se les ha permitido una experiencia ambiental motora enriquecida tienen una recuperación mayor después de la apoplejía experimental que los que tenían un ambiente no enriquecido (Johansson 1995). Además, esta mejora todavía se podría demostrar con la disposición retrasada del ambiente enriquecido, comenzando 15 días después de la apoplejía (Johansson 1996).

Los estudios de mapeo cortical (Asanuma, Jacobs, Nudo, Wise *et al.* 1996a) han demostrado la reorganización de la corteza motora que ocurre en mamíferos después de la apoplejía. Se ha encontrado que la actividad modula esta reorganización cortical con representaciones corticales más grandes asociadas con niveles aumentados de ejercicio (Nudo 1996 b&c). Estos experimentos de mapeo se han centrado sobre todo en lesiones corticales pequeñas y han encontrado re-mapeo de la corteza motora con áreas adyacentes indemnes de corteza motora que asumen el control de los movimientos controlados previamente por el tejido infartado. Los mecanismos de neuroplasticidad inducidos por el ejercicio se han explorado con reciente investigación que demuestra incrementos asociados con el ejercicio del factor neurotrófico liberado por el cerebro, una molécula que mejora el aprendizaje en modelos animales (Cotman).

Los estudios en humanos han mostrado varias líneas de evidencia que apoyan la reorganización cortical y el papel del ejercicio estimulando esta recuperación. En el nivel clínico, se ha observado ampliamente a través de estudios observacionales que el hemisferio contralateral parece desempeñar un papel crítico en la recuperación de la función en algunos individuos con hemiplejía resultante de apoplejía. En estos informes, la hemiplejía mejora después de la apoplejía, sólo para repetirse después de un insulto en el hemisferio contralateral al de la apoplejía original. Más recientemente, los estudios de imagen usando Tomografía de Emisión de Positrones (PET) e Imagen de Resonancia Magnética funcional (fMRI) han demostrado cambios en el flujo sanguíneo cortical asociados con recuperación de la función motora después de la apoplejía (Cramer). Los estudios de ejercicio para influenciar la recuperación motora (como Terapia del Movimiento Inducida por Restricción, descrita más adelante) también han demostrado cambios asociados en el flujo sanguíneo cortical (Liepert). Mientras que la observación de cambios en la estructura y en la función cerebral asociados con plasticidad cerebral proporciona importantes ideas acerca de los mecanismos de la plasticidad cerebral asociada con el ejercicio, la última medida para determinar el éxito o la falta de éxito de esta técnica es la mejora en la función motora real.

TIPO DE EJERCICIO

Acercamiento General

Históricamente, se han utilizado diversas filosofías generales del ejercicio para mejorar la recuperación después de la apoplejía, con pocos datos que apoyen una técnica general sobre las otras. La técnica de neuro-desarrollo (NDT)/técnica Bobath, Brunnstrom, facilitación neuromuscular propioceptiva, y otras técnicas continúan siendo evocados para variar la extensión en los programas de rehabilitación de la apoplejía, a pesar de la falta de estudios que demuestren cualquier diferencia significativa en el resultado entre estas técnicas (Tabla 1). La mayoría de estos estudios han sido pequeños, y puede que no hayan tenido la suficiente consistencia y sensibilidad para discernir diferencias modestas entre estas técnicas. En ausencia de cualquier técnica general específica probadamente superior, muchos centros se han centrado sus esfuerzos en lo que se puede caracterizar como un programa de ejercicio "orientado funcionalmente". Esta técnica, aunque extensamente empleada, no se ha definido explícitamente. Generalmente implica un programa graduado de actividades que son bien funcionales (ej. transferencia de una cama a un silla de ruedas) o bien estrechamente relacionadas con una tarea funcional. En el programa del ejercicio el terapeuta proporciona precozmente una ayuda substancial. Esta ayuda se reduce gradualmente conforme el individuo aumenta gradualmente su independencia funcional. Dado el principio general en el ejercicio de "especificidad del entrenamiento", no es sorprendente que el ejercicio dirigido a tareas funcionales proporcione el mismo o más beneficio que otros programas de ejercicio. Muchos centros continúan incorporando otras técnicas, tales como NDT, como componente de un programa ecléctico de ejercicio. Dada la importancia de un programa orientado funcionalmente para alcanzar independencia y para aprender técnicas compensatorias, es probable que esta técnica siga siendo la base de los programas futuros de ejercicio para la apoplejía, con nuevas técnicas que sirvan como coadyuvantes para mejorar la recuperación neurológica o funcional.

Terapia del Movimiento Inducida por Restricción

La Terapia del Movimiento Inducida por Restricción (CIMT) es una nueva técnica fascinante de tratamiento que parece prometedora basándose en varios pequeños estudios clínicos (Miltner, Taub, Dromerick, Van der Lee) (Figura 1). Este tratamiento paradigmático implica el uso

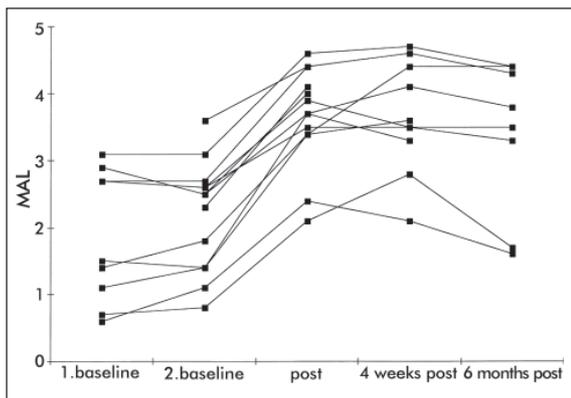


TABLA 1.- Registro de actividad motora (MAL) 2 semanas y 1 día antes del tratamiento y 1 día, 4 semanas, y 6 meses después del tratamiento para cada paciente. De Liepert (2000)

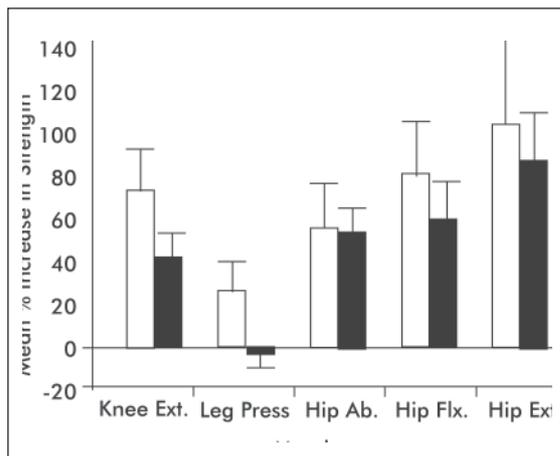


FIGURA 1.- Cambios en la fuerza del grupo muscular en el lado afectado (barras abiertas) y lado intacto (barras llenas). (Weiss, 2000)

“forzado” de la extremidad superior parética tras la apoplejía restringiendo el uso del brazo no afectado y proporciona un programa de entrenamiento de ejercicio orientado intensivo para la extremidad parética. Los programas de tratamiento han variado detalladamente, pero generalmente implican un periodo de entrenamiento relativamente breve (dos semanas) con seis horas de terapia de ejercicio por día como mucho, y continuación de la restricción durante el resto de horas el día. Hay consideraciones logísticas significativas, y esta terapia sólo se ha aconsejado y se ha evaluado en pacientes con función motora residual significativa en la extremidad parética. Dado el objeto de esta técnica en actividades funcionales que se realizan con la extremidad parética, parece improbable que sea adecuada para pacientes seriamente discapacitados sin revisión substancial. Un estudio multicéntrico financiado por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) se encuentra en curso para estudiar la eficacia de esta técnica.

Se han avanzado varios mecanismos posibles para la aparente eficacia de esta técnica, incluyendo contrarrestar el “desuso aprendido” (Taub), aprendizaje motory mejora de la recuperación motora. Aspectos de atención y de negligencia también pueden ser un factor para pacientes con déficit en estas áreas. Los datos de PET (Liepert) y de fMRI (Schaechter) han demostrado cambios en el flujo sanguíneo cortical que acompañan este entrenamiento, proporcionando cierta confirmación indirecta de la plasticidad cerebral que se cree que sirve de base para los efectos de esta técnica de tratamiento. Mientras que este tratamiento parece prometedor, son necesarios estudios más grandes antes de que esta técnica pueda ser considerada eficazmente probada y sea adoptada ampliamente.

Ejercicio Asistido por Robot

El ejercicio asistido por robot implica el uso de un robot diseñado para proporcionar asistencia para los movimientos de la extremidad superior después de la apoplejía (véase la Figura 2). Conforme progresa la recuperación motora, el robot va proporcionando menos ayuda y el paciente realiza más movimientos. Estos dispositivos también se pueden programar para proporcionar resistencia progresiva conforme van mejorando las habilidades motoras. El entrenamiento asistido por robot se ha encontrado que proporciona una mejora de la función motora en los segmentos de la extremidad superior ejercitados (hombro y codo) tanto en pacientes durante la fase precoz de rehabilitación (Aisen) como en pacientes con debilidad crónica después de la apoplejía (Fasoli). Las semejanzas de la rehabilitación asistida por robot con la CIMT con respecto al entrenamiento relativamente intensivo sugieren que la cantidad de terapia de ejercicio puede ser un factor clave para conseguir la mejora funcional. Los mecanismos de mejora son especulativos en este momento, aunque son probablemente similares a los responsables de la mejora vista en la CIMT. Los movimientos repetitivos incluidos en ambas técnicas de entrenamiento no parecen ser los únicos responsables de su eficacia, como los ejercicios repetitivos convencionales del codo no parecen eficaces para mejorar la función (Dickstein 1997).

Deambulaci3n Asistida con Transporte Parcial del Peso

Varios estudios han encontrado evidencia de que el caminar asistido transportando el peso corporal parcialmente es beneficioso para restaurar la capacidad ambulatoria después de la apoplejía (Laufer *et al.*, 2001; Teixeira da Cunha

STEIN, J.
y Cols.

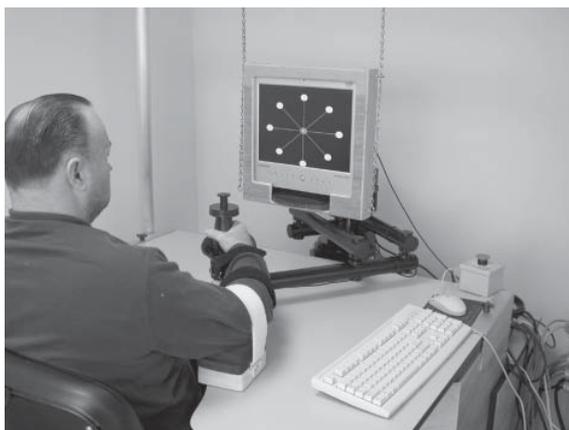


FIGURA 2.-
Robot (MIT-Manus)
diseñado en el Instituto
de Tecnología de
Massachusetts para
proporcionar ejercicio
de la extremidad
superior post-apoplejía

Filho *et al.*, 2002; Visitin *et al.*, 1998. (Hesse 1994b, 1995, 2001). Estos sistemas incluyen el uso de un arnés para crear un transporte parcial del peso y facilitar la reanudación precoz de la marcha asistida. Muchos de estos estudios han combinado el uso del arnés con el uso de un tapiz rodante para producir deambulacion con transporte parcial del peso con frecuencia controlada. Se ha teorizado que los beneficios ocurren debido a la activación y al refuerzo del patrón de la marcha generado a través de la repetición. Estos sistemas siguen teniendo un uso clínico limitado en los Estados Unidos actualmente, aunque pueden resultar más ampliamente aplicables en el futuro.

Entrenamiento de Fuerza

El entrenamiento de fuerza tras la apoplejía sigue inadecuadamente estudiado. Conceptos previos (Bobath) de que el entrenamiento de fuerza podía empeorar la espasticidad o deteriorar el control motor no han sido apoyados por estudios de ejercicio agudo (Brown) o de entrenamiento sostenido (Miller, Sharp). De acuerdo con estos estudios, parece que el entrenamiento de fuerza es seguro después de la apoplejía. La cuestión de si el entrenamiento de fuerza es efectivo para restaurar la función tras la apoplejía sigue solo parcialmente examinada. Dos estudios pequeños (Weiss, Teixeira-Salmela) encontraron que el entrenamiento de fuerza de la extremidad inferior es factible y mejora la fuerza, con uno que encuentra beneficios en la velocidad de caminar (Teixeira-Salmela), y otro que encuentra mejora del equilibrio (Weiss). Los mecanismos posibles pueden incluir la compensación mejorada por fortalecimiento de los grupos musculares no afectados, así como el aumento de la recuperación motora. Dos estudios pequeños de fortalecimiento de la extremidad superior no han encontrado beneficios (Trombly 1983, 1986). Son necesarios estudios más amplios sobre el papel

potencial del entrenamiento de fuerza para la recuperación de la función tras la apoplejía.

Biofeedback

El biofeedback electromiográfico (EMG) ha sido propuesto como un método de mejora del control motor al proporcionar un feedback mejorado de la activación muscular en extremidades paréticas. Los estudios han demostrado resultados contradictorios de la eficacia, y dos recientes meta-análisis no han aportado una conclusión a éste asunto (Glanz 1995, Moreland). Actualmente, el biofeedback parece ser un coadyuvante seguro pero no probado al ejercicio terapéutico convencional de la apoplejía.

Estimulación Eléctrica

El uso de la estimulación eléctrica funcional (FES) para provocar la contracción muscular en extremidades paréticas se ha estudiado durante muchos años con resultados poco concluyentes (Glanz 1996). Se han demostrado mejoras en el tono muscular y ha demostrado ser beneficiosa en el manejo de la sub-luxación del hombro (Lin). La estimulación eléctrica se ha combinado con el biofeedback, con la creación de los sistemas de estimulación eléctrica funcional accionados por EMG. Utilizando un sistema disponible comercialmente (el Automove[®], Stroke Recovery Systems, Inc. 4 West Dry Creek Circle, Suite 260 Denver, CO 80120), los electrodos de superficie se pusieron sobre los extensores de la muñeca para monitorizar la actividad EMG. Cuando se excedía un umbral EMG, el dispositivo proporcionaba un estímulo eléctrico a través de los mismos electrodos, proporcionando un FES "asistido" para completar la tarea de la extensión de la muñeca. Se encontró mejora del control motor del músculo implicado (Francisco), aunque el impacto funcional a largo plazo de esto sigue siendo incierto. La investigación con el uso de electrodos FES implantados también está en marcha (Chae), aunque sigue siendo experimental para la rehabilitación de la apoplejía.

DURACIÓN DEL EJERCICIO

Hay información disponible limitada respecto a la duración óptima del ejercicio post-apoplejía. Los estudios en animales han demostrado que hay un periodo crítico de varias semanas para iniciar el ejercicio y que la prohibición de este ejercicio (ej. inmovilizando el miembro inválido) disminuiría permanentemente la recuperación motora (Jones 1994). Por otra parte, parecen ser de cierto riesgo

los esfuerzos extremos de comenzar un ejercicio intensivo muy precozmente después de la apoplejía. Los estudios en animales han encontrado que forzar el uso de la extremidad parética inmediatamente después de la apoplejía puede aumentar realmente el tamaño de la apoplejía y la severidad de los déficits, probablemente como resultado de excito-toxicidad (Kozlowski 1996, Schallert 1997). Estos modelos animales representan extremos del ejercicio (inmovilidad completa contra uso forzado inmediatamente después de la apoplejía) que no es probable que se vean en el cuidado de seres humanos. Los estudios en animales en los que los esfuerzos de rehabilitación se iniciaron cinco días después de la apoplejía revelaron mejora funcional comparado el resultado con los animales control (Nudo 1996a). En humanos, el uso de la Terapia del Movimiento Inducida por Restricción (CIMT) en el periodo agudo de la rehabilitación se ha encontrado que es beneficiosa para mejorar los resultados motores (Dromerick). Actualmente, la prudencia dicta que los esfuerzos extremos en el ejercicio activo agresivo no se deben emprender en los primeros días después de la apoplejía. Aparte de esta advertencia, parece que los programas de ejercicio deben comenzar inmediatamente después de la apoplejía, con ejercicio activo comenzando en la primera semana después de la apoplejía si es posible.

VOLUMEN DE EJERCICIO

La relación entre el volumen de ejercicio terapéutico y los resultados funcionales sigue entendiéndose de forma incompleta. Un meta-análisis de estudios publicados en esta área reveló (Kwakkel, 1997) evidencia de una relación dosis-respuesta, con mayores ganancias funcionales correlacionadas con mayor volumen de ejercicio terapéutico. Un ensayo clínico randomizado posterior encontró que añadiendo 30 minutos de tiempo de terapia por día a un programa de rehabilitación convencional durante 20 semanas después de una apoplejía daba lugar a mejoras significativas en la función de la extremidad inferior, aunque no influyó la función de la extremidad superior. (Kwakkel, 1999). Lincoln *et al.* encontraron igualmente que la intensidad aumentada del ejercicio de la extremidad superior no mejoró la función del brazo después de la apoplejía (Lincoln). Mientras que se asume a menudo que la capacidad de mejorar con el ejercicio terapéutico varía dependiendo de la severidad de las incapacidades después de la apoplejía, la interacción entre la severidad de la apoplejía y la relación dosis-respuesta para el ejercicio permanece inexplorada. No se ha demostrado ningún límite superior o disminución para la cantidad o la intensi-

dad de ejercicio post-apoplejía. Las consideraciones logísticas y financieras y la tolerancia del paciente dictan a menudo la intensidad de los programas de ejercicio terapéutico post-apoplejía, antes que la práctica basada en la evidencia. Son necesarios estudios posteriores para clarificar la relación dosis-respuesta entre el ejercicio terapéutico y el resultado funcional después de la apoplejía.

EJERCICIO PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA APOPLEJÍA

El uso del ejercicio para la reducción de riesgo, para la aptitud física o para la recreación después de la apoplejía no ha sido bien estudiado. Mientras que el ejercicio regular (Lee 1998) y el incremento de la aptitud cardio-respiratoria (Lee 2002) se asocian con un riesgo reducido para la primera apoplejía (Lee), no hay estudios de intervención o de observación bien hechos que apoyen su uso para la prevención secundaria. No obstante, la extrapolación de los estudios observacionales de riesgo de la primera apoplejía y los estudios de intervención de pacientes con enfermedad cardiovascular (Joliffe) sugieren que la incorporación del ejercicio en un régimen de prevención secundaria es razonable y puede ser beneficioso. El caminar se utiliza comúnmente como una forma de ejercicio para supervivientes ambulatorios de apoplejía. Los pacientes ambulatorios hemipléjicos por apoplejía pueden mejorar su aptitud física post-apoplejía con programas de paseo auto-dirigidos (Fujitani). La propulsión de la silla de ruedas es otra forma de ejercicio disponible para los pacientes no-ambulatorios. Las consideraciones prácticas de la preferencia del paciente, de la disponibilidad del equipamiento de ejercicio, y de las limitaciones impuestas por restricciones físicas determinan a menudo las opciones disponibles para el ejercicio post-apoplejía. Lamentablemente, el ejercicio tras la apoplejía para aptitud física, el recreo y para la reducción de riesgo a menudo sigue siendo de una baja prioridad para muchos cuidadores sanitarios e igualmente para algunos pacientes.

CONCLUSIÓN

Se ha demostrado que el después de la apoplejía influencia la recuperación neurológica y ayuda en la restauración de las capacidades funcionales. Puede también desempeñar un papel en la prevención secundaria de la apoplejía. El ejercicio se debe incorporar en cada programa de rehabilitación del superviviente de una apoplejía en el grado posible.

RESUMEN

El ejercicio terapéutico tras la apoplejía constituye la base de los esfuerzos de la rehabilitación. Los regímenes de ejercicio continúan basándose en gran parte en la experiencia y juicio clínicos, pero cada vez es más notoria la evidencia respecto a la eficacia de intervenciones específicas. Parecen prometedoras nuevas técnicas como la

Terapia del Movimiento Inducida por Restricción y la Rehabilitación Asistida por Robot. Las cuestiones fundamentales respecto a la dosis óptima y el tipo y volumen del ejercicio después de sufrir una apoplejía siguen requiriendo estudios adicionales.

Palabras clave: Apoplejía. Ejercicio. Rehabilitación. Terapia física. Terapia ocupacional.

B I B L I O G R A F I A

1. Aisen FI, Krebs Hi, Hogan N, Mcdowell F, Volpe BT. The Effect of Robot-Assisted Therapy and Rehabilitative Training on Motor Recovery Following Stroke. *Arch Neurol* 1997;54:443-6.
2. Asanuma C. Mapping movements within a moving motor map. *Trends Neuroscience* 1991;14:217-218.
3. Bobath B. *Adult hemiplegia: evaluation and treatment*. 3d edition. 1990;60-61. Butterworth-Heinemann, Oxford.
4. Brown DA, Kautz SA. Increased Workload enhances force output during pedaling exercise in persons with post-stroke hemiplegia. *Stroke* 1998;29:598-606
5. Butefisch C, Hummelsheim H, Densler P, Mauritz K. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 1995; 130:59-68
6. Chae J, Fang ZP, Walker M, Pourmehdi S. Intramuscular electromyographically controlled neuromuscular electrical stimulation for upper limb recovery in chronic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80:935-41.
7. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev* 2002;30:75-79.
8. Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, Kennedy DN, Finklestein SP, Rosen BR. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997;28:2518-2527.
9. Dickstein R, Hocherman S, Pillar T, Shaham R. Stroke rehabilitation. Three exercise therapy approaches. *Phys Ther* 1986; 66:1233-8.
10. Dickstein R, Heffes Y, Laufer Y, Abulaffio N, Shabtai EL. Repetitive practice of a single joint movement for enhancing elbow function in hemiparetic patients. *Percept Mot Skills* 1997;85:771-85.
11. Dromerick AW, Edwards DF, et al. Does the application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke? *Stroke* 2000;31 (12):2984-8.
12. Francisco G, Chae J, Chawla H, Kirshblum S, Zorowitz R, Lewis G, Pang S. Electromyogram-triggered neuromuscular stimulation for improving the arm function of acute stroke survivors: a randomized pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:570-5.
13. Fujitani J, Ishikawa T, Akai M, Kakurai S. Influence of daily activity on changes in physical fitness for people with post-stroke hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:540-4.
14. Glanz M, Klawansky S, et al. Biofeedback therapy in poststroke rehabilitation: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1995;76: 508-515.
15. Glanz M, Klawansky S, et al. Functional electrostimulation in poststroke rehabilitation: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1996;77:549-553.
16. Hesse SA, Jahnke MT, Bertelt CM, Schreiner C, Lucke D, Mauritz KH. Gait outcome in ambulatory hemiparetic patients after a 4week comprehensive rehabilitation program and prognostic factors. *Stroke* 1994a;25:1999-2004.
17. Hesse S, Bertelt C, et al. Restoration of Gait in Nonambulatory Hemiparetic Patients by Treadmill Training with Partial Body-Weight Support. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1994b;75(10):1087-1093.
18. Hesse S, Bertelt C, Jahnke MT, Schaffrin A, Baake P, Malezik M, Mauritz KH. Treadmill training with partial body weight support compared with physiotherapy in nonambulatory hemiparetic patients. *Stroke* 1995;26:976-81.
19. Hesse S, Werner C, et al. Influence of walking speed on lower limb muscle activity and energy consumption during treadmill walking of hemiparetic patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2001;82(11):1547-50.
20. Jacobs KM, Konoghue JP. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 1991; 251:944-7.
21. Johansson BB. Functional outcome in rats transferred to an enriched environment 15 days after focal brain ischemia. *Stroke* 1996;27: 324-6.
22. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1, 2002*.
23. Jones TA, Schallert T. Use-dependent growth of pyramidal tract neurons after neocortical damage. *J Neurosci* 1994;14:2140-52.

24. Jongbloed L, Stacey S, Brighton C. Stroke Rehabilitation: sensorimotor integrative treatment versus functional treatment. *Am J Occup Ther* 1989;43:391-7.
25. Kozlowski DA, James CD, Schallert T. Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J Neurosci* 1996;16:4776-86.
26. Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke* 1997;28:1550-6.
27. Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JWR, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral artery stroke: a randomized trial. *Lancet* 1999;354(9174):191-6.
28. Lee IM, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and stroke incidence: the Harvard Alumni Health Study. *Stroke* 1998;29:2049-54.
29. Lee CD, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and stroke mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:592-5.
30. Liepert J, Bauder H, Miltner WHR, Taub E, Weiller C. Treatment-Induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000;31:1210-1216.
31. Linn SL, Granat MH, Lees KR. Prevention of shoulder subluxation after stroke with electrical stimulation. *Stroke*. 1999;30:963-8.
32. Lincoln NB, Parry RH, Vass CD. Randomized, controlled trial to evaluate increased intensity of physiotherapy treatment of arm function after stroke. *Stroke* 1999;30:573-9.
33. Logigian MK, Samuels MA, Falconer JF. Clinical exercise trail for stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1983;64:364-7.
34. Lord JP, Hall K. Neuromuscular reeducation versus traditional programs for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67:88-91.
35. Miller GJT, Light KE. Strength training in spastic hemiparesis: should it be avoided? *Neurorehabilitation* 1997;9:17-28.
36. Miltner WHR, Bauder H, *et al*. Effects of constraint-induced movement therapy on patients with chronic motor deficits after stroke - A replication. *Stroke* 1999;30(3):586-592.
37. Moreland J, Thomson MA, *et al*. Electromyographic biofeedback to improve lower extremity function after stroke: A meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1998;79:134-40.
38. Nudo RJ, Wise BM, Sifuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996a.;272(5269):1791-4.
39. Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996b;16:785-807.
40. Nudo RJ, Milliken GW. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol* 1996c;75:2144-9.
41. Ohlsson A-L, Johansson BB. The environment influences functional outcome of cerebral infarction in rats. *Stroke* 1995;26:644-9.
42. Schallert T, Kozlowski DA, Humm JS, Cocke RR. Use-dependent structural events in recovery of function. *Adv Neurol* 1997;73:229-38.
43. Sharp SA, Brouwer BJ. Isokinetic strength training of the hemiparetic knee: effects on function and spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:1231-6.
44. Stern Ph, McDowell F, Miller JM, Robinson M. Effects of facilitation exercise techniques in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1970;51:526-31.
45. Taub E, Miller Ne, *et al*. Technique to Improve Chronic Motor Deficit after Stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1993;74(4):347-354.
46. Teixeira-Salmela LF, Olney SJ, Nadeau S, Olney SJ, Brouwer B. Muscle strengthening and physical conditioning to reduce impairment and disability in chronic stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:1211-8.
47. Trombly CA, Quintana LA. The effects of exercise on finger extension of CVA patients. *Am J Occup Ther* 1983;37:195-202.
48. Trombly CA, Thayer-Nason L, Bliss G, Girard CA, Lyrist LA, Brexa-Hooson A. The effectiveness of therapy in improving finger extension in stroke patients. *Am J Occup Ther* 1986;40:612-7.
49. Van Der Lee JH, Wagenaar RC, *et al*. Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: Results from a single-blind randomized clinical trial. *Stroke* 1999;30(11):2369-75.
50. Wagenaar RC, Meijer OG, Van Wieringen PC, Kuik DJ, Hazenberg GJ, Lindeboom J, Wichers F, Rijswijk H. The functional recovery of stroke: a comparison between neurodevelopmental treatment and the Brunnstrom method. *Scand J Rehab Med* 1990;22:18.
51. Weiss A, Suzuki T, Bean J, Fielding RA. High intensity strength training improves strength and functional performance after stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:369-76.