

# A estimulação elétrica funcional (FES) e a plasticidade do sistema nervoso central: revisão histórica

## Functional electrical stimulation (FES) and neuronal plasticity: a historical review

Rebeca Boltes Cecatto<sup>1</sup>, Gerson Chadi<sup>2</sup>

### RESUMO

Estudos têm revelado modificações plásticas neuronais concomitantes a melhora clínica de pacientes portadores de lesões neurológicas e submetidos às terapias de estimulação, sugerindo que as respostas plásticas observadas no tecido neuronal podem refletir a recuperação funcional encontrada e ser dependentes, pelo menos em parte, da estimulação externa. A literatura já indica também que as terapias de reabilitação mais promissoras são aquelas que interagem com as características plásticas naturais do SNC, encontrando no potencial endógeno de recuperação do tecido lesado o substrato anatômico necessário para a sua atuação. A interpretação desses resultados permanece ambígua, já que há uma grande variabilidade nas respostas neurofisiológicas e comportamentais para as técnicas de estimulação estudadas. Nesse sentido, uma nova área de atuação surge como perspectiva futura promissora no entendimento dos mecanismos que regulam a recuperação funcional após lesões neurológicas: o uso terapêutico da estimulação da plasticidade do SNC. Por exemplo com o uso de terapias de estimulação sensitiva, terapias baseadas na robótica e na realidade virtual e as terapias de neuromodulação baseadas na estimulação cortical direta, na estimulação com o TMS e na estimulação elétrica funcional periférica (FES). **Objetivo:** Este estudo tem por objetivo realizar uma revisão histórica da literatura para pontuar os principais marcos no estudo da estimulação elétrica periférica e de seus possíveis efeitos no SNC, sobretudo em relação a FES. **Método:** Foi utilizada a base de dados PubMed e foram selecionados 169 artigos de melhor rigor metodológico, maior relevância histórica e maior contribuição na construção dos paradigmas que norteiam o estudo dos efeitos da FES na plasticidade do sistema nervoso central. **Resultados:** A FES pode ser encarada como uma técnica promissora na recuperação motora de doentes com sequela de alterações neurológicas de origem central tanto pela sua capacidade de levar a um treino funcional e melhora clínica sensitivomotora, aspectos já consagrados na literatura, quanto pela sua capacidade de interagir com a plasticidade do SNC, um aspecto que ainda precisa ser estudado.

**Palavras-chave:** estimulação elétrica, plasticidade neuronal, reabilitação, revisão

### ABSTRACT

Neurophysiological imaging studies have revealed changes in the pattern of cortical structures and clinical functionality during recovery after brain lesion, thus suggesting a correlation between clinical functional improvements and the plastic changes of the neuronal tissue. However, the interpretation of these results remains equivocal. Importantly, therapeutic neuronal stimulation leading to neurorehabilitation gains and is able to trigger endogenous nervous system changes that may interact with normal learning. In this way, stimulation of the endogenous CNS neuroplasticity as an anatomical substrate for neuronal functional recovery has emerged as a promising area in the search for understanding the mechanisms that regulate functional recovery after brain lesion. **Objective:** This study aims to review historical literature to score major milestones in the study of peripheral electrical stimulation and their possible effects on the CNS, particularly in relation to functional electrical stimulation. **Method:** This review was drawn from an examination of the historical literature articles researched at MedLine®, the National Library of Medicine's database. We selected 169 studies based on historical relevance, importance, and accuracy. **Results:** FES has the ability to interact with the CNS. The extent to which compensatory plasticity occurs after stroke after FES use and the extent to which that contributes to functional recovery are as yet unclear. Nevertheless, further investigations are warranted for evaluating the effect of FES on cortical structural modifications.

**Keywords:** electric stimulation, neuronal plasticity, rehabilitation, review

<sup>1</sup> Médica Fisiatra, PhD, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>2</sup> Professor Titular, Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:  
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Serviço  
de Reabilitação  
Rebeca Boltes Cecatto  
Av. Dr. Arnaldo, 251  
CEP 01246-000  
São Paulo - SP  
E-mail: rebeca.boltes@gmail.com

Recebido em 15 de Fevereiro de 2013.

Aceito em 25 Fevereiro de 2013.

DOI: 10.5935/0104-7795.20120040

## INTRODUÇÃO

Desde que Donald Hebb, em seu estudo original da década de 1940,<sup>1</sup> sugeriu que animais mantidos em ambientes estimulantes têm uma melhor capacidade de aprendizado e memória do que animais mantidos em gaiolas restritivas, vários estudiosos mostram que os córtices sensorial e motor são dinamicamente influenciados pelo uso, pelo desuso, pela ação de drogas e pelos estímulos ambientais, indicando a existência de uma relação, mesmo que ainda pouco compreendida, entre a recuperação funcional após lesões corticais, a neuroplasticidade e as terapias de estimulação do tecido nervoso.<sup>2-14</sup>

Considerada inicialmente uma propriedade exclusiva do sistema nervoso em processo de desenvolvimento, e embora seja notadamente maior nesse período, a neuroplasticidade é hoje um dos elementos-chave para o entendimento da neurofisiologia do tecido cortical adulto normal e dos processos de aprendizagem e memória.<sup>15</sup>

Estudos têm revelado modificações plásticas neuronais concomitantes a melhora clínica de pacientes submetidos às terapias externas de estimulação, sugerindo que as respostas plásticas observadas no tecido neuronal preservado podem refletir a recuperação funcional encontrada e ser dependentes, pelo menos em parte, da estimulação externa. A interpretação desses resultados permanece ambígua, já que há uma grande variabilidade nas respostas neurofisiológicas e comportamentais para as técnicas de estimulação estudadas.<sup>7,8,14,16-25</sup>

A literatura já indica também que as terapias de reabilitação mais promissoras são aquelas que interagem com as características plásticas naturais do sistema nervoso central (SNC), encontrando no potencial endógeno de recuperação do tecido lesado o substrato anatômico necessário para a sua atuação.<sup>5,8,26-37</sup>

Nesse sentido, uma nova área de atuação surge como perspectiva futura promissora no entendimento dos mecanismos que regulam a recuperação funcional após lesões neurológicas: o uso terapêutico da estimulação da plasticidade do SNC.<sup>24,38</sup> De modo que novas terapias biológicas e de reabilitação baseadas na estimulação da neuroplasticidade tem sido estudadas. Por exemplo, o uso de terapias de estimulação sensitiva, terapias baseadas na robótica e na realidade virtual e as terapias de neuromodulação baseadas na estimulação cortical direta, na estimulação com a estimulação magnética transcraniana (TMS) e na estimulação elétrica funcional periférica.

Com o uso isolado dessas metodologias de estimulação ou em conjunto com outras técnicas de reabilitação, estudos clínicos demonstram respostas funcionais melhores que as obtidas pelas terapias de reabilitação tradicionais nas áreas da performance motora, movimentação de dedos, coordenação visuomotora e memória de trabalho. Os estudos são enfáticos ao ressaltar a importância do substrato neuronal adequado para a eficiência de tais técnicas.<sup>39-41</sup>

Como as terapias de estimulação e reabilitação participam da síntese dos componentes bioquímicos e celulares para a formação e maturação dos circuitos neuronais? Quais os parâmetros tempo-espaciais que influenciam esses circuitos? Qual a relação entre os mecanismos de plasticidade neuronal e as melhoras clínicas funcionais encontradas? Como podemos melhor aproveitar o potencial neuroplástico e a capacidade neuronal de recuperação espontânea durante as terapias de reabilitação? Como podemos desenvolver terapias de reabilitação baseadas no substrato clínico-funcional e também no substrato anatômico endógeno de recuperação neuronal? Como as terapias de reabilitação podem interferir e melhorar tais processos?

## OBJETIVO

A partir destas premissas e destas questões, este estudo tem por objetivo realizar uma revisão histórica da literatura para pontuar os principais marcos no estudo da estimulação elétrica funcional e de seus possíveis efeitos no SNC. Foi utilizada a base de dados PUBMED e foram selecionados 169 artigos de melhor rigor metodológico, maior relevância histórica e maior contribuição na construção dos paradigmas que norteiam o estudo dos efeitos da FES na plasticidade do sistema nervoso central.

## RESULTADOS

O uso terapêutico da estimulação elétrica neuromuscular periférica.

Desde o uso do peixe-torpedo em Roma há 2.000 anos atrás, a medicina tem usado a estimulação elétrica para fins terapêuticos que vão da analgesia à ressuscitação cardiovascular.<sup>42</sup>

Os estudiosos exploraram o campo da eletroterapia entre os séculos XVII e XIX. Enquanto Benjamin Franklin, Leyden Jar, Cavallo e, mais tardiamente, Faraday e Ure descobriam

a corrente elétrica e suas aplicabilidades físicas práticas, Luigi Galvani e Aldini demonstravam a ocorrência de eletricidade em tecidos biológicos animais e identificavam a corrente elétrica contínua e a sua capacidade de obter contrações tetânicas em fibras musculares<sup>43-45</sup> (Tabela 1).

Durante um experimento com eletricidade estática de Galvani, um de seus assistentes acidentalmente tocou um nervo ciático de uma rã com um objeto metálico, produzindo uma contração muscular. A partir dessa observação, Galvani investigou a relação entre a eletricidade e a animação (movimento ou vida), inferindo que músculos e células nervosas eram capazes de interagir com a eletricidade, também denominada por ele de eletricidade galvânica. Então Galvani cunhou o termo “eletricidade animal” para descrever o que hoje é chamado de bioeletricidade. Assim como seus contemporâneos, deduziu que a ativação muscular era gerada por um fluido elétrico conduzido aos músculos através dos nervos o que, mais tarde, Galvani demonstraria ser originário de reações químicas. A descrição desses resultados foi feita no manuscrito “*De viribus electricitatis in motu musculari commentarius*” (Figura 1), publicado no Instituto de Ciências de Bologna, em 1791.<sup>44</sup>

Curiosamente, tempos depois, os resultados das pesquisas e investigações de Galvani foram mencionados pela escritora Mary Shelley, como parte de uma lista de recomendações de leitura para um curso de histórias de terror, que resultou no romance Frankenstein, cuja construção e animação se deram pela eletricidade.

Mas foi apenas em 1855, após a descoberta da corrente alternada por Faraday que o médico francês Guillaume Duchenne,<sup>46</sup> considerado o pai da eletroterapia, tornou-se o pioneiro em demonstrar com sucesso o uso da estimulação transcutânea do nervo frênico para a obtenção da contração diafragmática e consequente respiração em doentes vivos. Com a mesma técnica, Hugo von Ziemssen conseguiu devolver a respiração a um doente em parada cardiorrespiratória por envenenamento a gás. Já datam dessa mesma época, a criação da Escola Alemã de Eletroterapia, que levou para a prática clínica da medicina o uso da corrente direta galvânica<sup>47</sup> e as primeiras recomendações e publicações sobre a utilização da eletroterapia em diversas condições biológicas consideradas patológicas como a epilepsia, a insuficiência respiratória, a amaurose, a insanidade mental e a plegia muscular.<sup>48</sup>

Ao publicar a monografia “*De l'électrisation localisée et de son application à la physiologie, à la pathologie et à la thérapeutique*”,<sup>46</sup>

**Tabela 1.** Principais estudiosos da corrente elétrica do séc. XVII ao XIX

|                                | Ano  |
|--------------------------------|------|
| Magnetismo e corrente estática |      |
| Gilbert                        | 1600 |
| Leyden Jar                     | 1746 |
| Wesley                         | 1759 |
| Franklin                       | 1775 |
| Cavallo                        | 1777 |
| Eletricidade Bimetálica        |      |
| Alessandro Volta               | 1794 |
| Galvanização                   |      |
| Galvani                        | 1787 |
| Aldini                         | 1804 |
| Remak                          | 1855 |
| Faradização                    |      |
| Faraday                        | 1831 |
| Duchenne                       | 1855 |

Duchenne foi o primeiro a usar as correntes contínua (galvânica) e alternada (farádica) para estimular tanto os nervos periféricos quanto os músculos, consolidando o uso da corrente elétrica como um recurso diagnóstico e terapêutico da medicina em inúmeras alterações anatômicas e fisiológicas (Figura 2).

A partir de então, inúmeros campos de atuação da eletroterapia se desenvolveram concomitantemente.

Enquanto o uso da corrente elétrica nos estudos de estimulação do tecido encefálico central e da medula progrediu muito durante toda a primeira metade do século 20 - com pesquisadores como Roberts Bartholow,<sup>49</sup> Víctor Horsley,<sup>50</sup> Carl Wilhelm Sem-Jacobsen,<sup>51</sup> Walter Hess,<sup>52</sup> Antonio Egas Moniz<sup>53</sup> e Ugo Cerletti,<sup>54</sup> o uso da estimulação elétrica neuromuscular transcutânea periférica teve um novo salto apenas na década de 1960 com Melzack, Wall e Lieberman.<sup>55,56</sup> Em 1965, Melzack & Wall<sup>56</sup> publicaram na *Science* a Teoria das Comportas e firmaram o uso da estimulação transcutânea (TENS) como terapêutica analgésica e neuroestimuladora das vias neurais que controlam a dor. Foi a partir dos conceitos de neuroestimulação propostos por Melzack & Wall<sup>56</sup> que várias outras metodologias, como a estimulação cortical superficial, a estimulação encefálica profunda (DBS) e a estimulação intramedular puderam se desenvolver 40 anos mais tarde.

Baseados nos estudos de autores como Hebb e Descartes, Melzack & Wall<sup>56</sup> descreveram a existência de duas vias neuronais ascendentes de sensibilidade: a lenta e a rápida. A via rápida, ou do trato neoespinal, é composta por neurônios de axônios rápidos, com fibras de grosso calibre, as fibras A-delta.

Isto é, a via responsável por levar ao SNC as informações periféricas de sensibilidade tátil, térmica e vibratória. O seu neurônio ocupa a lâmina I da Medula Espinal e cruza imediatamente para o lado contrário, ascendendo pela substância branca na região antero-lateral até atingir a sua sinapse terminal no tálamo e na formação reticular.

A via lenta, ou do tracto paleoespinal, utiliza axônios lentos, finos, com fibras de diâmetro pequeno. Esta via leva ao SNC as informações de dor. O seu neurônio ocupa a lâmina V da medula espinal e tem sua sinapse terminal na formação reticular, no cóliculo superior e na substância cinzenta periaquedutal.

Pela Teoria das Comportas, as vias grossas de tato, pressão e sensibilidade vibratória, e as vias finas de dor levam informações da periferia para duas localizações do corno posterior da medula: os circuitos inibitórios da dor e os circuitos de transmissão ascendente da dor.

Quando essas vias são ativadas simultaneamente na periferia, competem entre si pelos receptores. Mas as fibras de tato e sensibilidade são mais rápidas e conseguem atingir os receptores medulares antes das fibras de dor, finas e lentas. E assim, inibem as vias da dor, impedindo que os impulsos dolorosos da periferia ascendam até os núcleos do tálamo (Figura 3).

Na vigência de um quadro doloroso, outros estímulos periféricos não dolorosos análogos ao tato - como aqueles obtidos pela estimulação elétrica transcutânea de alta frequência (TENS) - são capazes de ativar as fibras grossas rápidas e atingem o corno medular antes dos estímulos oriundos das vias finas, lentas condutoras da sensação de dor. Dessa forma,

estímulos não dolorosos conseguem inibir por competitividade estímulos dolorosos oriundos da periferia.

Por essa teoria, diversos estudiosos implementaram e difundiram o uso da estimulação elétrica transcutânea como um recurso terapêutico analgésico baseado na neurofisiologia e na sua capacidade de interagir com o sistema nervoso.<sup>45</sup>

Na mesma época, Liberson<sup>55</sup> retomou os estudos de Duchenne de estimulação neuromuscular com o uso da corrente farádica, desenvolvendo o que denominou de "*Functional Electrotherapy*", mais tardiamente chamada por Moe e Post de "*Functional Electrical Stimulation*" (FES), denominação utilizada até hoje.<sup>57</sup>

Ao contrário da corrente farádica analgésica TENS estimuladora da via sensitiva e estudada por Melzack & Wall,<sup>56</sup> que se utiliza de altas frequências e baixa intensidade de corrente, a corrente da FES usa baixas frequências de pulso, em torno de 20 a 50 Hz, com intensidade de corrente acima do limiar de despolarização do neurônio motor, produzindo contrações musculares em vez de analgesia. Esses autores foram os primeiros a utilizar a corrente elétrica periférica para ativar a via neural de músculos esqueléticos específicos com intuito funcional, estimulando a contração muscular e a produção de movimento articular e funções motoras. O primeiro estudo foi desenhado para a aquisição da dorsiflexão a partir da estimulação do músculo tibial (Figura 4).<sup>55,57</sup> Iniciou-se assim o uso clínico e o estudo da FES.

A FES é uma técnica de fácil aplicabilidade, com poucas contra-indicações ou efeitos colaterais e baixo custo em relação às terapias atuais de estimulação cortical.<sup>58</sup> As contrações musculares evocadas são obtidas através de envelopes de pulsos elétricos de pequena duração aplicados sob frequência controlada, que despolarizam as fibras nervosas da placa motora que, por sua vez, são mais excitáveis que as fibras musculares. Tais envelopes de pulsos elétricos duram poucos segundos, podendo-se obter contrações em condições biológicas com baixo risco de desconforto ou queimaduras e que se aproximam muito da contração muscular fisiológica.<sup>58</sup> Em doentes com lesões do SNC sem sinapses ativas entre os neurônios do córtex motor primário e os motoneurônios  $\alpha$  que atuam na contração muscular eferente, a corrente elétrica liberada pelo eletrodo da FES ativa diretamente a fibra neural da terminação nervosa da placa motora, produzindo sua despolarização e a consequente contração muscular, movimentação

DE BONONIENSI  
SCIENTIARUM  
ET  
ARTIUM  
INSTITUTO ATQUE ACADEMIA  
COMMENTARII.  
TOMUS SEPTIMUS.



BONONIAE

Ex Typographia Institutii Scientiarum. MDCCXCL  
CUM APPROBATIONE.

Figura 1. Fotografia da capa da edição original de 1791 do manuscrito "De viribus electricitatis in motu musculari commentarius" publicada em 1791, Galvani, Bologna Universit 

articular e substitui o da fun o comprometida pela lesão.<sup>58</sup>

Desde meados de 1960, a FES tem sido utilizada com o intuito primordial de manutens o do trefismo e hipertrofia muscular, para a substitui o de fun es neuromusculares comprometidas, para o aumento da amplitude articular e para a facilita o da atividade

motora voluntária seletiva em doentes com lesões do motoneur nio superior ou com patologias orgânicas acompanhadas de atrofia muscular. Nestes últimos 40 anos, estudos demonstram os resultados clínicos da FES em doentes com lesões após o AVE ou após lesões medulares. Já foram demonstradas melhoras clínicas na fun o motora voluntária de

membro superior, na recupera o da marcha e na preensão manual dos doentes.<sup>59-71</sup>

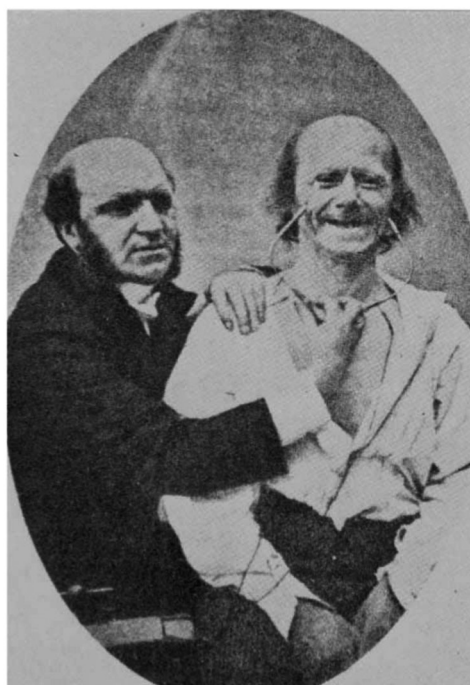
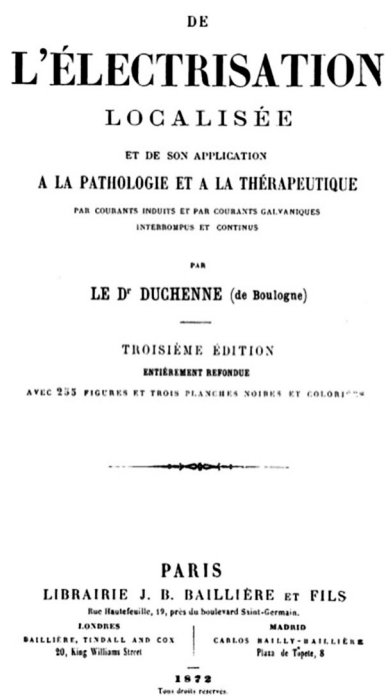
Desde os anos 1960, sabe-se também que, classicamente, as fibras musculares são capazes de se hipertrofiar em resposta   estimula o elétrica.<sup>72-74</sup> A contra o muscular fisiológica envolve uma série de eventos desencadeados pela ativa o do motoneur nio  $\alpha$ . Com a despolariza o, o potencial de a o se propaga pelo ax nio até a sinapse da jun o neuromuscular, liberando a acetilcolina na fenda sináptica.<sup>74</sup> Esta se liga aos receptores p s sinápticos, causando a despolariza o e eventos intracelulares que culminam na contra o, força e conseqente movimento muscular e articular.

Algumas das características técnicas da FES são determinantes para as modifica es musculares encontradas. Devido a sua capacidade de estimula o supram xima, na qual o recrutamento das unidades motoras independe do tamanho das unidades, todas as unidades motoras são ativadas com a mesma intensidade de estímulo, simultânea e precocemente, atingindo níveis de treino muscular intenso e diminuindo a acomoda o das unidades motoras aos estímulos.<sup>58,70</sup> Esses efeitos ditos "musculares" da FES, que são utilizados amplamente para explicar a melhora clínica encontrada em doentes, são conseq ncias da sua atua o no recrutamento das fibras musculares e na termina o nervosa da jun o neuromuscular da placa motora.<sup>75-81</sup>

A FES tem sido utilizada também para o princípio básico de funcionamento das neuropróteses funcionais, desde os estudos pioneiros de Riso et al.,<sup>82</sup> e Prochazka et al.<sup>83</sup> As neuropróteses funcionais são equipamentos ort sicos que utilizam a FES para a obten o de contra o muscular e/ou substitui o funcional de movimentos articulares e fun es corporais perdidas após lesões do SNC, como as altera es vesicais, laríngeas e diafragmáticas<sup>84-90</sup> (Figura 5).

O campo de estudo na área das neuropróteses vem crescendo muito e existem diversos modelos em uso na prática clínica como o *Parastep™ Neural Prosthesis for Walking*, o *Freehand™ Upper Extremity Neural Prosthesis* ou o *RGO-Assisted Walking*. Em geral, o desenvolvimento das neuropróteses acopladas   FES tem se beneficiado de estudos sobre novas metodologias de *feedback* sensorial, regula o da estimula o externa e novas metodologias de estimula o que sejam embasadas no substrato funcional anat mico residual e na plasticidade neuronal endógena para a aquisi o de resultados terapêuticos mais eficazes.

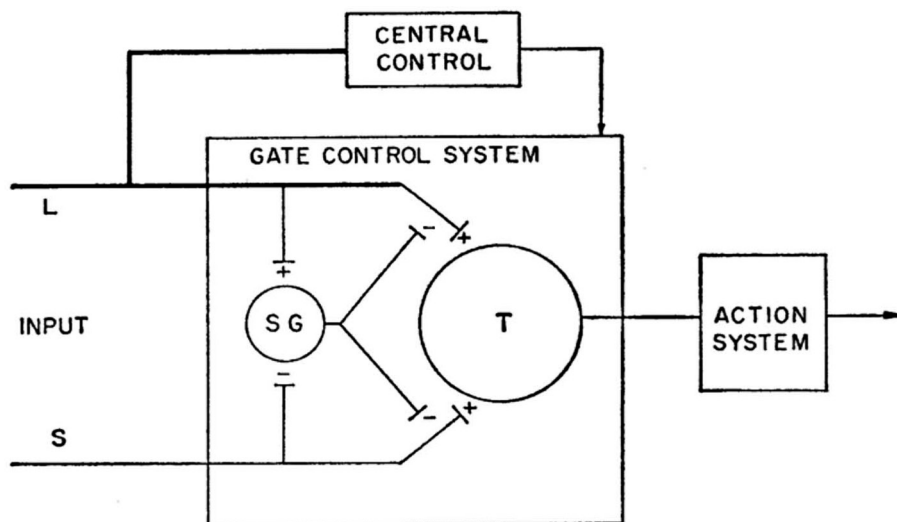




a

b

Figura 2. Fotografia do frontispício da edição original de 1855 da monografia "De l'électrisation localisée et de son application à la physiologie, à la pathologie et à la thérapeutique", Paris, J.B. Baillière, 1855



Schematic diagram of the gate control theory of pain mechanisms: *L*, the large-diameter fibers; *S*, the small-diameter fibers. The fibers project to the substantia gelatinosa (*SG*) and first central transmission (*T*) cells. The inhibitory effect exerted by *SG* on the afferent fiber terminals is increased by activity in *L* fibers and decreased by activity in *S* fibers. The central control trigger is represented by a line running from the large-fiber system to the central control mechanisms; these mechanisms, in turn, project back to the gate control system. The *T* cells project to the entry cells of the action system. +, Excitation; -, inhibition (see text).

Figura 3. Esquema e legenda originais da publicação feita por Melzack e Wall sobre a teoria das Comportas<sup>56</sup>

Estudos recentes investigam a hipótese de integrar a FES às *Brain-Computer Interfaces* (BCIs),<sup>91</sup> de modo a conseguir que a própria atividade cortical motora fisiológica controle diretamente os dispositivos da FES atuantes na função periférica de membros paréticos de doentes com lesões nervosas centrais.<sup>26,92</sup>

### A neuroplasticidade do SNC e o uso das terapias de estimulação elétrica neuromuscular periférica

Embora já no início do século XX uma das maiores contribuições de Santiago Ramon y Cajal (1852-1934) tenha sido formular o conceito de capacidade regenerativa do sistema nervoso,<sup>93</sup> foi o psiquiatra italiano Ernesto Lugano que, em 1906, introduziu o termo "plasticidade" às neurociências.<sup>94</sup>

O conceito de plasticidade no sistema nervoso é amplamente utilizado, mas a sua definição no campo da neurologia ainda é controversa e descrita como "qualquer modificação morfológica ou funcional do tecido neuronal saudável ou após lesões, dependente de seus mecanismos adaptativos e que ocorra a partir de estímulos, sejam estes endógenos ou externos".<sup>95</sup> Mais ainda, podem representar muitos eventos diferentes, tais como alterações estruturais dos axônios e dendritos<sup>96</sup> ou alterações fisiológicas na formação da sinapse.<sup>97</sup> A literatura internacional já considera que a funcionalidade ou a estimulação externa participam da formação e refinamento das sinapses dos circuitos neuronais após lesões do SNC.<sup>6,14,22,25,98,99</sup> Neste sentido, diversas formas de estimulação do SNC que podem auxiliar nas melhoras clínicas após lesões do SNC têm sido descritas.<sup>34,39,100</sup>

Em 1992, a revisão de Will & Kelche<sup>101</sup> com os resultados encontrados até a década de 1980, pontuou definitivamente que animais portadores de seqüela de AVE, quando mantidos em ambientes estimulantes, têm um melhor desempenho funcional do que quando mantidos em ambientes pouco enriquecidos. Nos anos 2000, esses achados foram correlacionados à ocorrência de mudanças plásticas no padrão de expressão gênica dos neurônios,<sup>102</sup> ao aumento no número de espinhas dendríticas corticais<sup>103</sup> e a modificações na diferenciação de neurônios hipocámpais,<sup>104</sup> demarcando o conceito de que a melhora funcional, a plasticidade neuronal e a estimulação ambiental se relacionam como mecanismos de recuperação funcional após o AVE. Após os anos 2000, retomaram-se também as discussões sobre o papel da estimulação sensitiva periférica na reabilitação de lesões do SNC.

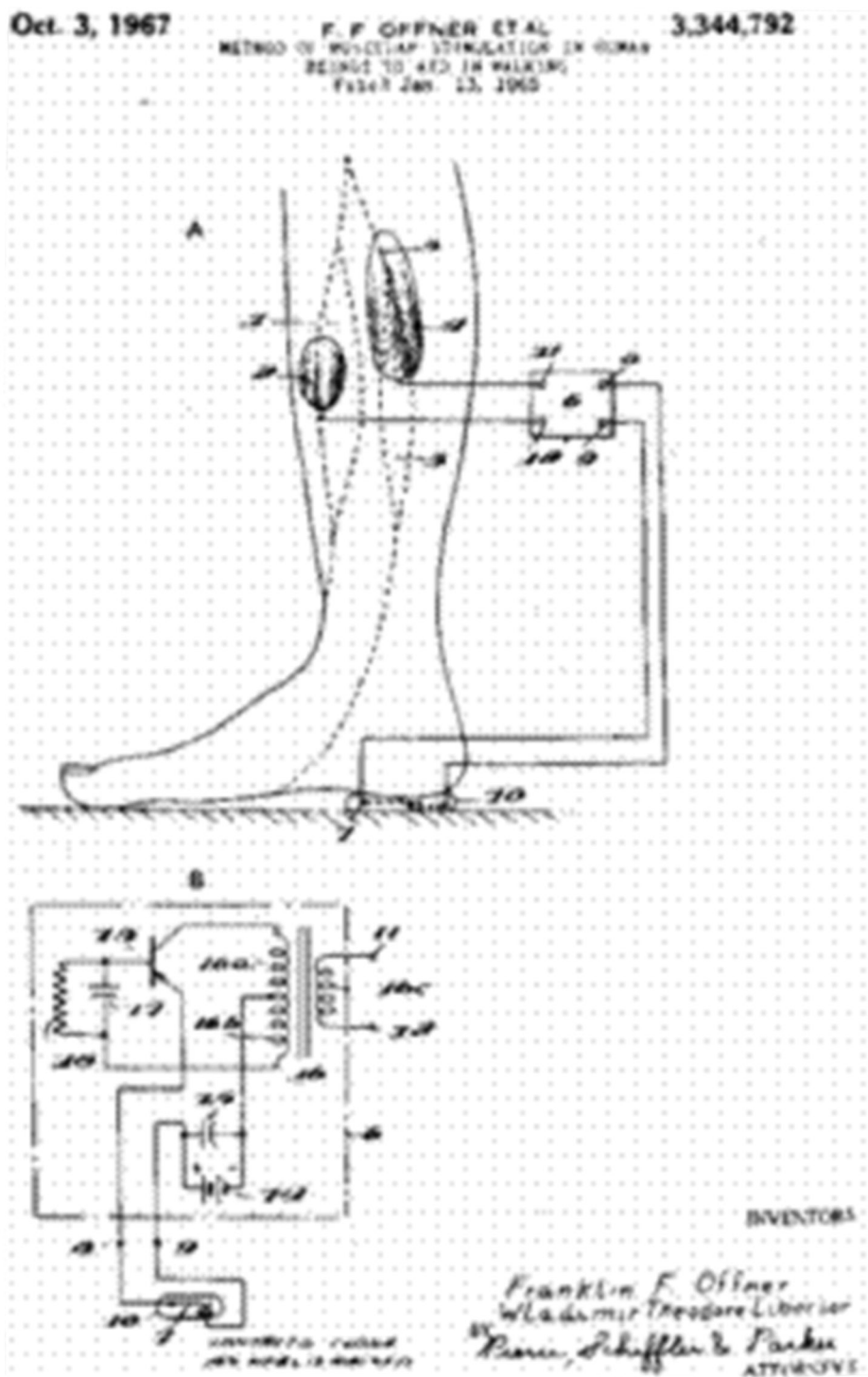


Figura 4. Protótipo da FES para a aquisição da dorsiflexão, desenhado e publicado por Liberson<sup>95</sup>

Segundo o princípio da Integração Sensorial de Sherrington,<sup>105,106</sup> os sistemas somatossensorial e motor são altamente interconectados e o *input* aferente sensorial modula o *output* eferente motor. A importância crítica da

aferência sensorial para o aprendizado motor tem sido demonstrada em experimentos em humanos e em animais. Talvez seja possível modular o circuito motor espinhal e supraespinhal ao acionarmos aferências sensoriais

ativadas durante o ato motor normal.<sup>107</sup> Isso poderia ser obtido, por exemplo, pela estimulação das fibras sensoriais que conduzem as informações da periferia para a medula espinhal, seja por uso de estimulação tátil, seja por corrente elétrica periférica.

Em 1960, Sir John C. Eccles<sup>108</sup> foi um dos pioneiros ao utilizar a corrente elétrica para atuar na capacidade plástica do tecido nervoso. Ele demonstrou que os potenciais excitatórios pós-sinápticos (EPSPs) dos motoneurônios na placa motora da junção neuromuscular podem ser inibidos por estimulação elétrica de baixa frequência, facilitados pela estimulação acima de 30 Hz e novamente inibidos por estimulação acima de 100 Hz.<sup>108</sup> A demonstração de que a fibra neural periférica da junção neuromuscular e o recrutamento das fibras musculares pelo motoneurônio periférico se adaptam de maneira frequência/estímulo dependente abriu uma nova dimensão no estudo dos efeitos da estimulação elétrica neuromuscular na plasticidade do sistema nervoso.<sup>74</sup>

Mais de 30 anos depois, estudos clínicos e experimentais sobre as alterações neurais da junção neuromuscular e a velocidade de condução de nervos periféricos encontraram modificações na condução axonal após períodos de estimulação elétrica neuromuscular.<sup>77-79,81</sup> A literatura também cita, desde os anos 1980, estudos que se utilizaram da avaliação da presença da proteína FOS<sup>109,110</sup> demonstrando que a estimulação elétrica periférica atua diretamente no axônio e pode também ativar o próprio corpo celular do neurônio no tecido do SNC. O uso desse marcador possibilitou a compreensão de que a estimulação elétrica periférica neuromuscular interage com o sistema nervoso, seguindo um padrão de resposta central com organização medular somatotópica, dependente do grau de consciência e interatividade do animal, de maneira dose e tempo-dependente, e que varia de acordo com o local de estimulação, frequência e tipo de corrente elétrica utilizada, conceito introduzido na literatura apenas a partir de 1990.<sup>101,111,112</sup>

Alterações moleculares e metabólicas do SNC, como o aumento de perfusão sanguínea perilesional e efeitos neurotróficos, já foram também descritas.<sup>113-116</sup>

Doravante, na última década, surgiram resultados interessantes no campo da avaliação neurofisiológica e de imagem. Com o uso de técnicas como o TMS, EEG, a fMRI, o PET e o MEP - e embora haja grande diversidade metodológica, no tipo de amostra e na padronização dos protocolos de estímulos e, conseqüentemente, nos resultados - já é



Figura 5. Modelo de uma neuroprótese de membro superior acoplada a FES para a aquisição da flexoextensão de punho em doentes plégicos após lesão medular cervical, em estudo na literatura

possível assumirmos que a estimulação elétrica periférica leva a modificações nas velocidades de condução e limiar de despolarização do circuito espinal e cortical, sobretudo quando aplicada nos nervos tibial e mediano. Ao que parece, a resposta dependerá do tipo de corrente e parâmetros da estimulação, assim como do estado funcional do tecido nervoso lesado anteriormente à estimulação, uma vez mais sugerindo que a interação entre o estímulo e o substrato neuronal é um fator determinante na resposta funcional encontrada.<sup>117,118</sup> No esteio destas ideias, estudos como os de Wu et al.,<sup>119</sup> Conforto et al.,<sup>120</sup> e Stefan et al.,<sup>121</sup> encontraram mudanças na ativação cortical de indivíduos durante ou após o uso de estimulação elétrica periférica, sendo esta última pareada ou não a protocolos de estimulação cortical associada. Foram encontradas modificações nos padrões de ativação cortical de áreas sensitivas, motoras e nas áreas corticais suplementares de indivíduos normais ou com lesões isquêmicas encefálicas. Essas modificações ocorreram, em geral, de maneira somatotópica - ora no córtex lesado, ora no córtex contralateral à lesão - foram diretamente proporcionais ao tipo, localização e intensidade da corrente e acompanhadas de melhoras clínicas motoras e sensitivas, mesmo quando a corrente elétrica teve sua ação restrita à via sensitiva.<sup>120,122-130</sup>

### O uso da FES e a plasticidade do sistema nervoso central

Até os anos 1980, a FES era encarada como uma terapia funcional de neuroestimulação, capaz de interagir plasticamente com o sistema muscular e nervoso periférico, mas incapaz de interagir de modo modulatório com o SNC. A ideia de que a FES pode atuar como um neuromodulatório central baseado na capacidade plástica endógena do SNC é mais recente e, *a priori*, advém dos estudos clínicos que demonstram os efeitos terapêuticos da FES, mesmo em doentes em que a terapia foi descontinuada após um período de uso. Muito doentes submetidos a longos períodos de uso da FES e/ou uma neuroprótese com FES como substituto funcional readquirem a função anteriormente perdida mesmo após a suspensão do uso da estimulação periférica ortésica. Portanto, a FES seria um treino terapêutico funcional e contextualizado capaz de levar ao reaprendizado da função motora perdida a ser substituída, e não apenas uma terapia de substituição funcional do ato motor perdido.<sup>83,131-140</sup>

Os substratos para a possível neurorestauração obtida com o uso da FES podem incluir tanto os mecanismos característicos da própria técnica de estimulação - que sabidamente acarreta modificações do arcabouço osteomuscular<sup>76,141,142</sup> - quanto os mecanismos

intrínsecos ao tecido neuronal, provavelmente moduláveis pela estimulação.

Surpreendentemente, pouco se conhece sobre o impacto e a interação da FES com os circuitos medulares e corticais ou vice-versa.<sup>143</sup> Conhecemos os efeitos clínicos da FES na substituição funcional, na hipertrofia muscular, no aumento da amplitude articular durante a função, na junção neuromuscular e na placa motora, mas ainda hoje se discute a natureza da interferência da FES na plasticidade do SNC e se essa interação tem papel decisivo nos efeitos clínicos encontrados.

A dificuldade na análise estatística dos efeitos neurofisiológicos da FES deve-se, entre outros fatores, às características dos estudos em reabilitação humana, de difícil desenho e execução.<sup>60,64</sup> Variáveis, como o grau de comprometimento motor, o controle motor residual, o tamanho e a localização da área cerebral acometida, o tempo de lesão, as comorbidades, o estado funcional prévio ou a idade, são encontradas na prática médica da reabilitação.<sup>29,30,144-149</sup>

No entanto já partir dos anos 1980 percebeu-se que a utilização da estimulação elétrica da FES de modo repetitivo sobre grupos musculares paréticos pode produzir, por um mecanismo de ação inibitória recíproca e ativação de fibras grossas mielinizadas nos circuitos medulares, alterações no limiar de ativação das vias medulares e a diminuição do tônus e hiperreflexia do grupo muscular antagonista ao estimulado.<sup>150,151</sup> Durante os 20 anos subsequentes, estes foram os únicos achados referentes a interação da FES com o SNC.

Já nos anos 2000 os estudos que utilizaram avaliação eletrofisiológica cortical passaram a levantar novas premissas.

Kimberley et al.<sup>152</sup> estudaram 16 doentes com sequela de AVE, divididos em grupo placebo e grupo com o uso da FES, em estudo cego controlado. Avaliações realizadas com exames de imagem, antes e após 48 horas do final da terapia, apontaram um aumento de força em ambos os grupos, porém, uma melhora do padrão funcional global apenas no grupo tratamento. Embora não tenha havido um aumento no número ou nas áreas de ativação cortical, foi observado um aumento na intensidade de ativação do giro pós central, córtex sensorial primário.

Outros estudos em doentes com lesões neurológicas centrais, e avaliados com o uso de TMS e MEP, também revelaram modificações no padrão de ativação cortical dos indivíduos submetidos à estimulação com corrente elétrica motora, cujos achados foram



concomitantes às melhoras motoras observadas.<sup>128,140,151,153-155</sup>

A partir dos anos 2000, a neurobiologia da FES para a reabilitação começou a ser melhor estudada, embora questiona-se ainda quais seriam as características da recuperação motora induzida por esta técnica terapêutica, os fatores moduladores desses achados.

Desde os anos 1990, autores como Pascual-Leone<sup>156</sup> sugerem que o treino motor repetitivo não acompanhado de aquisição funcional de uma nova tarefa - como, por exemplo, o fortalecimento muscular puro - não leva a modificações da representação cortical na mesma magnitude que a aquisição de tarefas motoras complexas com participação ativa do indivíduo.<sup>157</sup>

Outros autores também têm discutido esta questão e demonstram que o treino motor repetitivo, intencional e funcional (chamado na literatura internacional de *goal-direct active training* e *repetitive task training*) parece atingir níveis clínicos funcionais e modificações da neuroplasticidade central mais significativos do que a estimulação sensitiva ou motora passiva pura, ou seja, sem a participação ativa e intencional dos doentes.<sup>14,32,33,158-165</sup> Um dos exemplos mais emblemático é o estudo controlado de Santos et al.,<sup>166</sup> no qual uma série de doentes com seqüela crônica de AVC foi submetida a dois diferentes tipos de estimulação elétrica neuromuscular no membro superior: "ativa", durante a manipulação de uma bola de tênis, ou "passiva", durante a estimulação elétrica isolada da flexoextensão de punho. Os dois grupos apresentaram melhora nos testes de sensibilidade e força, mas apenas o primeiro grupo apresentou ganhos funcionais em atividades de vida diária (AVD). A FES pode atuar de modo similar.<sup>167</sup> Mais do que um estímulo exclusivo à via motora ou sensitiva, a FES promove um estímulo à via motora de modo funcional, contextualizado e por vezes com participação ativa dos doentes.

Claro que a FES também estimula as vias sensitivas, o que já foi demonstrado ser um fator auxiliar na melhora clínica motora e nas alterações corticais encontradas nesses doentes.<sup>9,28,29,32,33,39,120,123-125</sup>

Portanto, a FES agiria, no mínimo, como um estímulo ao córtex sensorial e associativo que, por sua vez, interagindo com o motor, auxiliaria este último no aprendizado das novas tarefas. Infelizmente, estudos na literatura sobre a atuação da FES nos diferentes tipos histológicos corticais são ainda incipientes.

O último aspecto da FES, citado na literatura como uma particularidade positiva

de tal técnica terapêutica, diz respeito a sua capacidade de ativar as fibras nervosas por estimulação ortodrômica e antidrômica.<sup>140,143,151</sup> O impulso ortodrômico da FES ativa diretamente as fibras nervosas motoras, despolariza a membrana nervosa na junção neuromuscular e acarreta uma contração do músculo para compensar a fraqueza muscular, produzindo movimento e consequente ativação dos receptores periféricos sensoriais articulares e musculares. Já o impulso antidrômico alcança e ativa repetidamente as células da medula espinhal de modo previsível, de frequência alta e com uma relação temporal direta com a contração muscular periférica induzida pelo impulso ortodrômico. O referido impulso antidrômico *backfired* é seguido por aferências sensoriais periféricas produzidas pela contração motora involuntária coincidente, alcançada pela FES na periferia. Estão presentes, portanto, a estimulação das vias motoras e das vias sensitivas, que apresentam uma relação temporal consecutiva na ativação do corno medular. Portanto, as sinapses da medula espinhal estariam sujeitas a se modificar pelo mecanismo adaptativo hebbiano de potenciação de longa duração (LTP).

Há muitos anos, Donald Hebb<sup>168,169</sup> propôs que algumas sinapses modificáveis poderiam ser fortalecidas se o disparo pré-sináptico fosse coincidente com ou seguido por uma descarga pós-sináptica na vigência de estimulação neuronal repetitiva e disparos consecutivos. As sinapses hebbianas foram descritas no hipocampo, no cerebelo, na medula espinhal e nos contextos de aprendizado e memória.<sup>15</sup> Se as sinapses das células corticais e medulares são modificáveis e hebbianas, e se a FES pode realmente fazer uma ativação antidrômica da medula espinhal por duas descargas consecutivas repetidamente, então, podemos dizer que a FES interfere nos circuitos medulares por um mecanismo de neuromodulação hebbiano adaptativo, capaz de promover modificações sinápticas restauradoras no nível da célula da medula espinhal e cortical.<sup>140,143,150</sup>

Desse modo, a FES pode ser encarada como uma técnica promissora na recuperação motora de doentes com seqüela de alterações neurológicas de origem central tanto pela sua capacidade de levar a um treino funcional e melhora clínica sensitivomotora, aspectos já consagrados na literatura, quanto pela sua capacidade de interagir com a plasticidade do SNC, um aspecto que ainda precisa ser estudado.

Estudos empregando diferentes modelos de estimulação elétrica podem auxiliar na compreensão dos mecanismos elétricos, celulares, bioquímicos e da neuroplasticidade central envolvidos na melhora funcional encontrada em doentes submetidos à reabilitação. Os resultados dos estudos de campo com a FES poderão ser aplicados nas pesquisas sobre neurorestauração para trazer novos conhecimentos sobre as terapias de neuroreabilitação, neuroplasticidade e recuperação motora. Conhecendo os mecanismos celulares, moleculares e hebbianos da neuroplasticidade pode-se compreender melhor o efeito exato das terapias de estimulação elétrica periférica na reorganização cortical, o que contribuirá para o desenvolvimento de estratégias de reabilitação mais promissoras e fisiologicamente integradas à capacidade plástica endógena de recuperação funcional do SNC.

## REFERÊNCIAS

1. Condensed Program. American Psychologist. 1947;2(8):255-352. <http://dx.doi.org/10.1037/h0063667>
2. Ward NS. The neural substrates of motor recovery after focal damage to the central nervous system. Arch Phys Med Rehabil. 2006;87(12 Suppl 2):S30-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2006.08.334>
3. Platz T. Motor system recovery: evidence from animal experiments, human functional imaging and clinical studies. Restor Neurol Neurosci. 2004;22(3-5):137-42.
4. Nudo RJ, Plautz EJ, Frost SB. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. Muscle Nerve. 2001;24(8):1000-19. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.1104>
5. Nudo RJ. Adaptive plasticity in motor cortex: implications for rehabilitation after brain injury. J Rehabil Med. 2003;41(Suppl):7-10. <http://dx.doi.org/10.1080/16501960310010070>
6. Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. Neuroscience. 2002;111(4):761-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00025-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00025-8)
7. Stein DG, Hoffman SW. Concepts of CNS plasticity in the context of brain damage and repair. J Head Trauma Rehabil. 2003;18(4):317-41. <http://dx.doi.org/10.1097/00001199-200307000-00004>
8. Bütefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. Neuroscientist. 2004;10(2):163-73. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858403262152>
9. Elbert T, Rockstroh B. Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. Neuroscientist. 2004;10(2):129-41. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858403262111>
10. Johansson BB. Brain plasticity in health and disease. Keio J Med. 2004;53(4):231-46. <http://dx.doi.org/10.2302/kjm.53.231>
11. Bayona NA, Bitensky J, Teasell R. Plasticity and reorganization of the uninjured brain. Top Stroke Rehabil. 2005;12(3):1-10. <http://dx.doi.org/10.1310/A422-G91U-Q4HB-86XC>



12. Kelly C, Foxe JJ, Garavan H. Patterns of normal human brain plasticity after practice and their implications for neurorehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(12 Suppl 2):S20-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2006.08.333>
13. Ziemann U, Meintzschel F, Korchounov A, Ilić TV. Pharmacological modulation of plasticity in the human motor cortex. *Neurorehabil Neural Repair.* 2006;20(2):243-51. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968306287154>
14. Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res.* 2008;51(1):S225-39. [http://dx.doi.org/10.1044/1092-4388\(2008\)018](http://dx.doi.org/10.1044/1092-4388(2008)018)
15. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses. *Biosci Rep.* 2001;21(5):565-611. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1014775008533>
16. Richards LG, Stewart KC, Woodbury ML, Senesac C, Cauraugh JH. Movement-dependent stroke recovery: a systematic review and meta-analysis of TMS and fMRI evidence. *Neuropsychologia.* 2008;46(1):3-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.013>
17. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol.* 2008;63(3):272-87. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21393>
18. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies. *Ann Neurol.* 2008;63(5):549-60. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21412>
19. Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J, et al. Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(7):3661-5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.7.3661>
20. Carmichael ST. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist.* 2003;9(1):64-75. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858402239592>
21. Cramer SC, Riley JD. Neuroplasticity and brain repair after stroke. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(1):76-82. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f36cb6>
22. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(12):861-72. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2735>
23. Benowitz LI, Carmichael ST. Promoting axonal rewiring to improve outcome after stroke. *Neurobiol Dis.* 2010;37(2):259-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2009.11.009>
24. Carmichael ST. Translating the frontiers of brain repair to treatments: starting not to break the rules. *Neurobiol Dis.* 2010;37(2):237-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2009.09.005>
25. Wittenberg GF. Experience, cortical remapping, and recovery in brain disease. *Neurobiol Dis.* 2010;37(2):252-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2009.09.007>
26. Wang W, Collinger JL, Perez MA, Tyler-Kabara EC, Cohen LG, Birbaumer N, et al. Neural interface technology for rehabilitation: exploiting and promoting neuroplasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2010;21(1):157-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2009.07.003>
27. Meintzschel F, Ziemann U. Modification of practice-dependent plasticity in human motor cortex by neuromodulators. *Cereb Cortex.* 2006;16(8):1106-15. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhj052>
28. Dobkin BH. Do electrically stimulated sensory inputs and movements lead to long-term plasticity and rehabilitation gains? *Curr Opin Neurol.* 2003;16(6):685-91.
29. Dobkin BH. Neurobiology of rehabilitation. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1038:148-70. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1315.024>
30. Dobkin BH. Strategies for stroke rehabilitation. *Lancet Neurol.* 2004;3(9):S28-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00851-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00851-8)
31. Nudo RJ. Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003;14(1 Suppl):S57-76. [http://dx.doi.org/10.1016/S1047-9651\(02\)00054-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1047-9651(02)00054-2)
32. Krakauer JW, Shadmehr R. Consolidation of motor memory. *Trends Neurosci.* 2006;29(1):58-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2005.10.003>
33. Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol.* 2006;19(1):84-90. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000200544.29915.cc>
34. Moucha R, Kilgard MP. Cortical plasticity and rehabilitation. *Prog Brain Res.* 2006;157:111-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)57007-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123(06)57007-4)
35. Daly JJ, Ruff RL. Construction of efficacious gait and upper limb functional interventions based on brain plasticity evidence and model-based measures for stroke patients. *Scientific World J.* 2007;7:2031-45. <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2007.299>
36. Nicoletis MA, Lebedev MA. Principles of neural ensemble physiology underlying the operation of brain-machine interfaces. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(7):530-40. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2653>
37. Sadowsky CL, McDonald JW. Activity-based restorative therapies: concepts and applications in spinal cord injury-related neurorehabilitation. *Dev Disabil Res Rev.* 2009;15(2):112-6. <http://dx.doi.org/10.1002/ddrr.61>
38. Howells DW, Donnan GA. Where will the next generation of stroke treatments come from? *PLoS Med.* 2010;7(3):e1000224. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000224>
39. Hummel FC, Cohen LG. Drivers of brain plasticity. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(6):667-74. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000189876.37475.42>
40. Reis J, Robertson E, Krakauer JW, Rothwell J, Marshall L, Gerloff C, et al. Consensus: Can tDCS and TMS enhance motor learning and memory formation? *Brain Stimul.* 2008;1(4):363-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2008.08.001>
41. Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J Neuroeng Rehabil.* 2009;6:8. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-0003-6-8>
42. Cambridge NA. Electrical apparatus used in medicine before 1900. *Proc R Soc Med.* 1977;70(9):635-41.
43. Faraday M. Experimental researches in electricity: reprinted from the Philosophical Transactions of 1831-1843, 1846-1852. Richard and John Edward Taylor: 1839.
44. Galvani L, Green R, Aldini, G. De viribus electricitatis in motu musculari commentarius: a translation of Luigi Galvani's de viribus electricitatis in motu musculari commentarius. *Licht.* 1953.
45. Fodstad H, Hariz M. Electricity in the treatment of nervous system disease. *Acta Neurochir Suppl.* 2007;97(Pt 1):11-9.
46. Duchenne G. De l'électrisation localisée: et de son application à la physiologie, à la pathologie et à la thérapeutique. Paris: Chez J.B. Baillière; 1855.
47. Erdmann B. Die oertliche anwendung der electricitaet in der physiologie, pathologie und therapie. Leipzig: Barth; 1856.
48. Beard G. A Practical treatise on the medical & surgical uses of electricity. New York: William Wood; 1881.
49. Bartholow R. Art. I - Experimental investigations into the functions of the human brain. *Am J Med Sci.* 1874;66:305-13. <http://dx.doi.org/10.1097/0000441-187404000-00001>
50. Horsley V, Clarke RH. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain.* 1908;31;45-124. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/31.1.45>
51. Ramey E, O'Doherty D. Electrical studies on the unanesthetized brain: a symposium with 49 participants. New York: P. B. Hoeber; 1960.
52. Nobel Lectures In Physiology Or Medicine 1942 - 1962. New Jersey: World Scientific; 1999.
53. Feldman RP, Goodrich JT. Psychosurgery: a historical overview. *Neurosurgery.* 2001;48(3):647-57. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200103000-00041>
54. Sackler AM. The great psychodynamic therapies in psychiatry: an historical reappraisal. New York: Hoeber-Harper; 1956.
55. Liberson WT, Holmquest HJ, Scot D, Dow M. Functional electrotherapy: stimulation of the peroneal nerve synchronized with the swing phase of the gait of hemiplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1961;42:101-5.
56. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965;150(3699):971-9. <http://dx.doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
57. Moe J, Post H. Functional electrical stimulation for ambulation in hemiplegia. *J Lancet.* 1962;82:285-8.
58. Peckham PH, Knutson JS. Functional electrical stimulation for neuromuscular applications. *Annu Rev Biomed Eng.* 2005;7:327-60. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140103>
59. Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P. Electrostimulation for Promoting Recovery of Movement or Functional Ability After Stroke. *Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke.* 2006;37:2441-2. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000236634.26819.cc>
60. Kroon JR, Ijzerman MJ, Chae J, Lankhorst GJ, Zilvold G. Relation between stimulation characteristics and clinical outcome in studies using electrical stimulation to improve motor control of the upper extremity in stroke. *J Rehabil Med.* 2005;37(2):65-74. <http://dx.doi.org/10.1080/16501970410024190>
61. Alfieri V. Electrical treatment of spasticity. Reflex tonic activity in hemiplegic patients and selected specific electrostimulation. *Scand J Rehabil Med.* 1982;14(4):177-82.
62. Lourenção MI, Battistella LR, de Brito CM, Tsukimoto GR, Miyazaki MH. Effect of biofeedback accompanying occupational therapy and functional electrical stimulation in hemiplegic patients. *Int J Rehabil Res.* 2008;31(1):33-41. <http://dx.doi.org/10.1097/MRR.0b013e3282f4524c>
63. Stefanovska A, Vodovnik L, Gros N, Rebersek S, Acimović-Janežič R. FES and spasticity. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1989;36(7):738-45. <http://dx.doi.org/10.1109/10.32106>
64. Glanz M, Klawansky S, Stason W, Berkey C, Chalmers TC. Functional electrostimulation in poststroke rehabilitation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(6):549-53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993\(96\)90293-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993(96)90293-2)

65. Dimitrijevic MM, Dimitrijevic MR. Clinical elements for the neuromuscular stimulation and functional electrical stimulation protocols in the practice of neurorehabilitation. *Artif Organs*. 2002;26(3):256-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2002.06946.x>
66. Chae J. Neuromuscular electrical stimulation for motor relearning in hemiparesis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003;14(1 Suppl):S93-109. [http://dx.doi.org/10.1016/S1047-9651\(02\)00051-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1047-9651(02)00051-7)
67. Aoyagi Y, Tsubahara A. Therapeutic orthosis and electrical stimulation for upper extremity hemiplegia after stroke: a review of effectiveness based on evidence. *Top Stroke Rehabil*. 2004;11(3):9-15. <http://dx.doi.org/10.1310/6Q5Q-69PU-NLQ9-AVMR>
68. Bolton DA, Cauraugh JH, Hausenblas HA. Electromyogram-triggered neuromuscular stimulation and stroke motor recovery of arm/hand functions: a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2004;223(2):121-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.05.005>
69. Vitenzon AS, Mironov EM, Petrushanskaya KA. Functional electrostimulation of muscles as a method for restoring motor functions. *Neurosci Behav Physiol*. 2005;35(7):709-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s11055-005-0114-1>
70. Chae J, Sheffler L, Knutson J. Neuromuscular electrical stimulation for motor restoration in hemiplegia. *Top Stroke Rehabil*. 2008;15(5):412-26. <http://dx.doi.org/10.1310/tsr1505-412>
71. O'Dell MW, Lin CC, Harrison V. Stroke rehabilitation: strategies to enhance motor recovery. *Annu Rev Med*. 2009;60:55-68. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.60.042707.104248>
72. Bassel-Duby R, Olson EN. Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu Rev Biochem*. 2006;75:19-37. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142622>
73. Olson AK, Eadie BD, Ernst C, Christie BR. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus*. 2006;16(3):250-60. <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20157>
74. Wolpaw JR, Carp JS. Plasticity from muscle to brain. *Prog Neurobiol*. 2006;78(3-5):233-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.03.001>
75. English AW, Schwartz G, Meador W, Sabatier MJ, Mulligan A. Electrical stimulation promotes peripheral axon regeneration by enhanced neuronal neurotrophin signaling. *Dev Neurobiol*. 2007;67(2):158-72. <http://dx.doi.org/10.1002/dneu.20339>
76. Pette D, Vrbová G. What does chronic electrical stimulation teach us about muscle plasticity? *Muscle Nerve*. 1999;22(6):666-77. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199906\)22:6<666::AID-MUS3>3.0.CO;2-Z](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199906)22:6<666::AID-MUS3>3.0.CO;2-Z)
77. Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, Gordon T. Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration. *J Neurosci*. 2000;20(7):2602-8.
78. Al-Majed AA, Brushart TM, Gordon T. Electrical stimulation accelerates and increases expression of BDNF and trkB mRNA in regenerating rat femoral motoneurons. *Eur J Neurosci*. 2000;12(12):4381-90.
79. Busetto G, Buffelli M, Tognana E, Bellico F, Cangiano A. Hebbian mechanisms revealed by electrical stimulation at developing rat neuromuscular junctions. *J Neurosci*. 2000;20(2):685-95.
80. Brushart TM, Jari R, Verge V, Rohde C, Gordon T. Electrical stimulation restores the specificity of sensory axon regeneration. *Exp Neurol*. 2005;194(1):221-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.02.007>
81. Geremia NM, Gordon T, Brushart TM, Al-Majed AA, Verge VM. Electrical stimulation promotes sensory neuron regeneration and growth-associated gene expression. *Exp Neurol*. 2007;205(2):347-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.01.040>
82. Riso RN, Iagnani AR, Keith MW. Cognitive feedback for use with FES upper extremity neuroprostheses. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1991;38(1):29-38. <http://dx.doi.org/10.1109/10.68206>
83. Prochazka A, Gauthier M, Wieler M, Kenwell Z. The bionic glove: an electrical stimulator garment that provides controlled grasp and hand opening in quadriplegia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(6):608-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993\(97\)90426-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993(97)90426-3)
84. Dunning K, Berberich A, Albers B, Mortellite K, Levine PG, Hill Hermann VA, et al. A four-week, task-specific neuroprosthesis program for a person with no active wrist or finger movement because of chronic stroke. *Phys Ther*. 2008;88(3):397-405. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.200700087>
85. Alon G, Sunnerhagen KS, Geurts AC, Ohry A. A home-based, self-administered stimulation program to improve selected hand functions of chronic stroke. *NeuroRehabilitation*. 2003;18(3):215-25.
86. Alon G, Ring H. Gait and hand function enhancement following training with a multi-segment hybrid-orthosis stimulation system in stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(5):209-16. [http://dx.doi.org/10.1016/S1052-3057\(03\)00076-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1052-3057(03)00076-4)
87. Alon G, McBride K. Persons with C5 or C6 tetraplegia achieve selected functional gains using a neuroprosthesis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(1):119-24. <http://dx.doi.org/10.1053/apmr.2003.50073>
88. Alon G. Use of neuromuscular electrical stimulation in neurorehabilitation: a challenge to all. *J Rehabil Res Dev*. 2003;40(6):ix-xii. <http://dx.doi.org/10.1682/JRRD.2003.11.0009>
89. Ring H, Rosenthal N. Controlled study of neuroprosthetic functional electrical stimulation in sub-acute post-stroke rehabilitation. *J Rehabil Med*. 2005;37(1):32-6. <http://dx.doi.org/10.1080/16501970410035387>
90. Hara Y. Neurorehabilitation with new functional electrical stimulation for hemiparetic upper extremity in stroke patients. *J Nippon Med Sch*. 2008;75(1):4-14. <http://dx.doi.org/10.1272/jnms.75.4>
91. Wolpaw JR. Brain-computer interfaces as new brain output pathways. *J Physiol*. 2007;579(Pt 3):613-9. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2006.125948>
92. Moritz CT, Perlmutter SI, Fetz EE. Direct control of paralysed muscles by cortical neurons. *Nature*. 2008;456(7222):639-42. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07418>
93. DeFelipe J. Brain plasticity and mental processes: Cajal again. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(10):811-7. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2005>
94. Berlucchi G. The origin of the term plasticity in the neurosciences: Ernesto Lugaro and chemical synaptic transmission. *J Hist Neurosci*. 2002;11(3):305-9. <http://dx.doi.org/10.1076/jhin.11.3.305.10396>
95. Bloedel JR, Ebner TJ, Wise SP. The acquisition of motor behavior in vertebrates. Cambridge: Bradford; 1996.
96. Cotman C. Neuronal plasticity. New York: Raven; 1978.
97. Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:649-711. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.649>
98. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*. 1996;272(5269):1791-4. <http://dx.doi.org/10.1126/science.272.5269.1791>
99. Ward NS. Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(6):725-30. <http://dx.doi.org/10.1097/00019052-200412000-00013>
100. Johansson BB. Functional and cellular effects of environmental enrichment after experimental brain infarcts. *Restor Neurol Neurosci*. 2004;22(3-5):163-74.
101. Will B, Kelche C. Environmental approaches to recovery of function from brain damage: a review of animal studies (1981 to 1991). *Adv Exp Med Biol*. 1992;325:79-103. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-3420-4\\_5](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-3420-4_5)
102. Zhao LR, Mattsson B, Johansson BB. Environmental influence on brain-derived neurotrophic factor messenger RNA expression after middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive rats. *Neuroscience*. 2000;97(1):177-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00023-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00023-3)
103. Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *J Neurosci*. 2001;21(14):5272-80.
104. Komitova M, Perfilieva E, Mattsson B, Eriksson PS, Johansson BB. Effects of cortical ischemia and postischemic environmental enrichment on hippocampal cell genesis and differentiation in the adult rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(7):852-60. <http://dx.doi.org/10.1097/00004647-200207000-00010>
105. Yale University, Library. Report of the librarian of Yale University. New Haven: Yale University; 1906.
106. Burke RE. Sir Charles Sherrington's the integrative action of the nervous system: a centenary appreciation. *Brain*. 2007;130(Pt 4):887-94.
107. Celnik PA, Cohen LG. Modulation of motor function and cortical plasticity in health and disease. *Restor Neurol Neurosci*. 2004;22(3-5):261-8.
108. Curtis DR, Eccles JC. Synaptic action during and after repetitive stimulation. *J Physiol*. 1960;150:374-98.
109. Herrera DG, Robertson HA. Activation of c-fos in the brain. *Prog Neurobiol*. 1996;50(2-3):83-107. [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082\(96\)00021-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082(96)00021-4)
110. Coggeshall RE. Fos, nociception and the dorsal horn. *Prog Neurobiol*. 2005;77(5):299-352.
111. Wei F, Zhao ZQ. Effect of TENS-like stimulation on C afferent-induced c-fos expression in the rat spinal cord. *Neuroreport*. 1995;6(12):1659-63. <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-199508000-00017>
112. Willcockson HH, Taylor-Blake B, Light AR. Induction of fos-like immunoreactivity by electrocutaneous stimulation of the rat hindpaw. *Somatosens Mot Res*. 1995;12(2):151-61. <http://dx.doi.org/10.3109/08990229509101506>
113. Lever IJ, Bradbury EJ, Cunningham JR, Adelson DW, Jones MG, McMahon SB, et al. Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation. *J Neurosci*. 2001;21(12):4469-77.
114. Buitrago MM, Luft AR, Thakor NV, Blue ME, Hanley DF. Effects of somatosensory electrical stimulation on neuronal injury after global hypoxia-ischemia. *Exp Brain Res*. 2004;158(3):336-44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-004-1906-1>

115. Burnett MG, Shimazu T, Szabados T, Muramatsu H, Detre JA, Greenberg JH. Electrical forepaw stimulation during reversible forebrain ischemia decreases infarct volume. *Stroke*. 2006;37(5):1327-31. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000217305.82123.d8>
116. Weingarden H, Ring H. Functional electrical stimulation-induced neural changes and recovery after stroke. *Eura Medicophys*. 2006;42(2):87-90.
117. Van Camp N, Verhoye M, Van der Linden A. Stimulation of the rat somatosensory cortex at different frequencies and pulse widths. *NMR Biomed*. 2006;19(1):10-7. <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.986>
118. Almaguer-Melian W, Bergado JA, López-Rojas J, Frey S, Frey JU. Differential effects of electrical stimulation patterns, motivational-behavioral stimuli and their order of application on functional plasticity processes within one input in the dentate gyrus of freely moving rats in vivo. *Neuroscience*. 2010;165(4):1546-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.11.068>
119. Wu CW, van Gelderen P, Hanakawa T, Yaseen Z, Cohen LG. Enduring representational plasticity after somatosensory stimulation. *Neuroimage*. 2005;27(4):872-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.055>
120. Conforto AB, Santos RL, Farias SN, Marie SK, Mangini N, Cohen LG. Effects of somatosensory stimulation on the excitability of the unaffected hemisphere in chronic stroke patients. *Clinics (São Paulo)*. 2008;63(6):735-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322008000600005>
121. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol*. 2002;543(Pt 2):699-708. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2002.023317>
122. Castel-Lacanal E, Marque P, Tardy J, de Boissezon X, Guiraud V, Chollet F, et al. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in the recovery phase of stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;23(4):366-72. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968308322841>
123. Conforto AB, Kaelin-Lang A, Cohen LG. Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. *Ann Neurol*. 2002;51(1):122-5. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10070>
124. Conforto AB, Cohen LG, dos Santos RL, Scaff M, Marie SK. Effects of somatosensory stimulation on motor function in chronic cortico-subcortical strokes. *J Neurol*. 2007;254(3):333-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-006-0364-z>
125. Conforto AB, Ferreira KN, Tomasi C, dos Santos RL, Moreira VL, Marie SK, et al. Effects of somatosensory stimulation on motor function after subacute stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24(3):263-72. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968309349946>
126. Charlton CS, Ridding MC, Thompson PD, Miles TS. Prolonged peripheral nerve stimulation induces persistent changes in excitability of human motor cortex. *J Neurol Sci*. 2003;208(1-2):79-85. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00443-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00443-4)
127. Ridding MC, Uy J. Changes in motor cortical excitability induced by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(8):1437-44. [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00115-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00115-9)
128. Smith GV, Alon G, Roys SR, Gullapalli RP. Functional MRI determination of a dose-response relationship to lower extremity neuromuscular electrical stimulation in healthy subjects. *Exp Brain Res*. 2003;150(1):33-9.
129. Rosenkranz K, Rothwell JC. Differences between the effects of three plasticity inducing protocols on the organization of the human motor cortex. *Eur J Neurosci*. 2006;23(3):822-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04605.x>
130. Rosenkranz K, Kacar A, Rothwell JC. Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *J Neurosci*. 2007;27(44):12058-66. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2663-07.2007>
131. Burridge J, Taylor P, Hagan S, Swain I. Experience of clinical use of the Odstock dropped foot stimulator. *Artif Organs*. 1997;21(3):254-60. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.1997.tb04662.x>
132. Burridge JH, Taylor PN, Hagan SA, Wood DE, Swain ID. The effects of common peroneal stimulation on the effort and speed of walking: a randomized controlled trial with chronic hemiplegic patients. *Clin Rehabil*. 1997;11(3):201-10. <http://dx.doi.org/10.1177/026921559701100303>
133. Ladouceur M, Barbeau H. Functional electrical stimulation-assisted walking for persons with incomplete spinal injuries: longitudinal changes in maximal overground walking speed. *Scand J Rehabil Med*. 2000;32(1):28-36. <http://dx.doi.org/10.1080/003655000750045712>
134. Sinkjaer T, Andersen JB, Ladouceur M, Christensen LO, Nielsen JB. Major role for sensory feedback in soleus EMG activity in the stance phase of walking in man. *J Physiol*. 2000;523 Pt 3:817-27. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00817.x>
135. Popovic MB, Popovic DB, Sinkjaer T, Stefanovic A, Schwirtlick L. Restitution of reaching and grasping promoted by functional electrical therapy. *Artif Organs*. 2002;26(3):271-5. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2002.06950.x>
136. Stein RB, Chong S, Everaert DG, Rolf R, Thompson AK, Whittaker M, et al. A multicenter trial of a footdrop stimulator controlled by a tilt sensor. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006;20(3):371-9. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968306289292>
137. Alon G, Levitt AF, McCarthy PA. Functional electrical stimulation (FES) may modify the poor prognosis of stroke survivors with severe motor loss of the upper extremity: a preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(8):627-36. <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e31817fab1>
138. Laufer Y, Hausdorff JM, Ring H. Effects of a foot drop neuroprosthesis on functional abilities, social participation, and gait velocity. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88(1):14-20. <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181911246>
139. Laufer Y, Ring H, Sprecher E, Hausdorff JM. Gait in individuals with chronic hemiparesis: one-year follow-up of the effects of a neuroprosthesis that ameliorates foot drop. *J Neurol Phys Ther*. 2009;33(2):104-10.
140. Everaert DG, Thompson AK, Chong SL, Stein RB. Does functional electrical stimulation for foot drop strengthen corticospinal connections? *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24(2):168-77. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968309349939>
141. Dupont Salter AC, Richmond FJ, Loeb GE. Prevention of muscle disuse atrophy by low-frequency electrical stimulation in rats. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2003;11(3):218-26. <http://dx.doi.org/10.1109/TNSRE.2003.817674>
142. Marqueste T, Decherchi P, Desplanches D, Favier R, Grelot L, Jammes Y. Chronic electrostimulation after nerve repair by self-anastomosis: effects on the size, the mechanical, histochemical and biochemical muscle properties. *Acta Neuropathol*. 2006;111(6):589-600. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-006-0035-2>
143. Rushton DN. Functional electrical stimulation and rehabilitation: an hypothesis. *Med Eng Phys*. 2003;25(1):75-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1350-4533\(02\)00040-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1350-4533(02)00040-1)
144. French B, Thomas L, Leathley M, Sutton C, McAdam J, Forster A, et al. Does repetitive task training improve functional activity after stroke? A Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2010;42(1):9-14. <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-0473>
145. Hendricks HT, van Limbeek J, Geurts AC, Zwarts MJ. Motor recovery after stroke: a systematic review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(11):1629-37. <http://dx.doi.org/10.1053/pmr.2002.35473>
146. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. *Restor Neurol Neurosci*. 2004;22(3-5):281-99.
147. Teasell R, Bayona NA, Bitensky J. Plasticity and reorganization of the brain post stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2005;12(3):11-26. <http://dx.doi.org/10.1310/6AUM-ETYW-Q8XV-8XAC>
148. Teasell R, Bitensky J, Foley N, Bayona NA. Training and stimulation in post stroke recovery brain reorganization. *Top Stroke Rehabil*. 2005;12(3):37-45. <http://dx.doi.org/10.1310/E893-M0PR-NJEJ-1GXM>
149. Lang CE, Macdonald JR, Reisman DS, Boyd L, Jacobson Kimberley T, Schindler-Ivens SM, et al. Observation of amounts of movement practice provided during stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(10):1692-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2009.04.005>
150. Field-Fote EC. Electrical stimulation modifies spinal and cortical neural circuitry. *Exerc Sport Sci Rev*. 2004;32(4):155-60. <http://dx.doi.org/10.1097/00003677-200410000-00006>
151. Hook MA, Grau JW. An animal model of functional electrical stimulation: evidence that the central nervous system modulates the consequences of training. *Spinal Cord*. 2007;45(11):702-12. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.sc.3102096>
152. Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey LL, Lojovich JM, Carey JR. Electrical stimulation driving functional improvements and cortical changes in subjects with stroke. *Exp Brain Res*. 2004;154(4):450-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-003-1695-y>
153. Han BS, Jang SH, Chang Y, Byun WM, Lim SK, Kang DS. Functional magnetic resonance image finding of cortical activation by neuromuscular electrical stimulation on wrist extensor muscles. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003;82(1):17-20. <http://dx.doi.org/10.1097/00002060-200301000-00003>
154. Pitcher JB, Ridding MC, Miles TS. Frequency-dependent, bi-directional plasticity in motor cortex of human adults. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(7):1265-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00092-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00092-0)
155. Kido Thompson A, Stein RB. Short-term effects of functional electrical stimulation on motor-evoked potentials in ankle flexor and extensor muscles. *Exp Brain Res*. 2004;159(4):491-500. <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-004-1972-4>



- 
156. Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol.* 1995;74(3):1037-45.
  157. Plautz EJ, Milliken GW, Nudo RJ. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2000;74(1):27-55. <http://dx.doi.org/10.1006/nlme.1999.3934>
  158. Hubbard IJ, Parsons MW, Neilson C, Carey LM. Task-specific training: evidence for and translation to clinical practice. *Occup Ther Int.* 2009;16(3-4):175-89. <http://dx.doi.org/10.1002/oti.275>
  159. Lotze M, Braun C, Birbaumer N, Anders S, Cohen LG. Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain.* 2003;126(Pt 4):866-72. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg079>
  160. Bayona NA, Bitensky J, Salter K, Teasell R. The role of task-specific training in rehabilitation therapies. *Top Stroke Rehabil.* 2005;12(3):58-65. <http://dx.doi.org/10.1310/BQM5-6YGB-MVJ5-WVCR>
  161. Jensen JL, Marstrand PC, Nielsen JB. Motor skill training and strength training are associated with different plastic changes in the central nervous system. *J Appl Physiol.* 2005;99(4):1558-68. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01408.2004>
  162. Urton ML, Kohia M, Davis J, Neill MR. Systematic literature review of treatment interventions for upper extremity hemiparesis following stroke. *Occup Ther Int.* 2007;14(1):11-27. <http://dx.doi.org/10.1002/oti.220>
  163. Beekhuizen KS, Field-Fote EC. Sensory stimulation augments the effects of massed practice training in persons with tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(4):602-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2007.11.021>
  164. Chakrabarty S, Friel KM, Martin JH. Activity-dependent plasticity improves M1 motor representation and corticospinal tract connectivity. *J Neurophysiol.* 2009;101(3):1283-93. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.91026.2008>
  165. Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW. Peripheral electrical stimulation to induce cortical plasticity: a systematic review of stimulus parameters. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(3):456-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2010.07.025>
  166. Santos M, Zahner LH, McKiernan BJ, Mahnken JD, Quaney B. Neuromuscular electrical stimulation improves severe hand dysfunction for individuals with chronic stroke: a pilot study. *J Neurol Phys Ther.* 2006;30(4):175-83.
  167. Iftime-Nielsen SD, Christensen MS, Vingborg RJ, Sinkjaer T, Roepstorff A, Grey MJ. Interaction of electrical stimulation and voluntary hand movement in SII and the cerebellum during simulated therapeutic functional electrical stimulation in healthy adults. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(1):40-9. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21191>
  168. Morris RG. D.O. Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949. *Brain Res Bull.* 1999;50(5-6):437. [http://dx.doi.org/10.1016/S0361-9230\(99\)00182-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0361-9230(99)00182-3)
  169. Hebb DO. The organization of behavior: a neuropsychological theory. New York: Wiley; 1949.