



Disponible en ligne
5 juin 2008

Rééducation neurovasculaire du membre supérieur et robotique : une thérapie émergente prometteuse

Upper-limb poststroke neurorehabilitation and robotic:
An emerging and promising therapy

C. Duret*

Unité de rééducation neurologique, médecine physique et réadaptation, CRF « Les trois soleils », rue du château, 77310 Boissise-Le-Roi, France

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Summary

The last decade has seen significant changes in rehabilitation care for poststroke hemiplegia. The emergence of concepts of brain plasticity and motor learning has led to the development of new therapeutic approaches. The majority have focused on movement therapy that have enabled real neurological recovery, allowing patients to achieve significant functional improvement. In this context of changing practices, the hemiplegic arm is the subject of special attention. The “natural” prognosis often being unfavourable, with conventional therapeutic methods having relatively limited effects, has encouraged researchers to work on new alternatives. Cooperation between actors of the technological field and the medical field allowed the development of innovative therapeutic options, often based on the use of technological tools (functional electric stimulation, virtual reality, transcranial magnetic stimulation...) to request or facilitate movement. Rehabilitation assisted by a robot device lies within this scope. The positive results of the most recent publications and the growing interest of both engineering and medical researchers for this type of therapy emphasizes the potential for extremely promising prospects. However, despite advances in technological performances, many questions remain outstanding requiring further research.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Hemiparesis, Stroke, sub-acute, Chronic, Neurorehabilitation, Conventional therapies, Robotic devices, Brain plasticity

Résumé

La dernière décennie a vu une évolution sensible de la prise en charge rééducative de l'hémiplégie vasculaire. L'émergence des concepts de plasticité cérébrale et d'apprentissage moteur a permis le développement de nouvelles approches thérapeutiques ; ces dernières, fondées pour la plupart sur la thérapie du mouvement, ont démontré un réel intérêt pour la récupération neurologique, parfois des gains fonctionnels significatifs pour les patients. Dans ce contexte d'évolution des pratiques, le bras hémiplégique fait l'objet d'une attention particulière. Le pronostic « naturel » souvent défavorable et l'influence relativement limitée des thérapies conventionnelles ont incité les chercheurs à élaborer de nouvelles alternatives. La coopération entre acteurs du champ technologique et du domaine médical a permis le développement d'options thérapeutiques novatrices, s'appuyant souvent sur l'utilisation d'outils technologiques (Stimulation électrique fonctionnelle, réalité virtuelle, Stimulation magnétique transcrânienne...) pour solliciter ou faciliter le mouvement. La rééducation assistée par un dispositif robotique s'inscrit dans ce cadre ; les résultats positifs des publications les plus récentes et l'intérêt grandissant, porté à cette thérapie par les chercheurs (ingénieurs et médecins), laissent entrevoir des perspectives extrêmement prometteuses. Cependant, si les performances technologiques semblent avoir passé un cap, de nombreuses questions restent en suspens, nécessitant de plus amples recherches.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hémiparésie, AVC, Subaigu, Chronique, Rééducation neurovasculaire, Thérapies conventionnelles, Dispositifs robotiques, Plasticité cérébrale

* Auteur correspondant.
e-mail : ch.duret@les-trois-soleils.fr.

Introduction

L'hémiplégie secondaire à un accident vasculaire cérébral (AVC) affecte 120 000 nouveaux patients par an en France et représente la première cause de handicap dans les populations occidentales. Les déficits sensitivomoteurs d'un hémicorps constituent les symptômes principaux de l'affection, souvent les plus visibles. Parmi ces derniers, le membre supérieur présente une récupération neurologique et fonctionnelle fréquemment médiocre (atteinte cérébrale souvent sylviennne), avec, en conséquence, la persistance souvent définitive de déficiences et d'incapacités relatives sévères. En effet, la plupart des études longitudinales estiment qu'à six mois de l'AVC, seul 5 à 20 % des patients obtiennent une récupération totale des aptitudes fonctionnelles de leur membre supérieur [1].

Cependant, l'émergence de nouvelles méthodes de travail et les progrès technologiques ont relancé depuis une quinzaine d'années le défi de la rééducation du membre supérieur hémiplégique. En effet, si les thérapies dites conventionnelles (Bobath, Perfetti...) sont encore aujourd'hui la base de la rééducation du membre supérieur hémiplégique, parallèlement de nouvelles approches thérapeutiques ont vu le jour. Fondées, d'une part, sur la mise en évidence des phénomènes de plasticité cérébrale et, d'autre part, sur la théorie du mouvement, ces thérapies prennent un essor justifié par les résultats d'études cliniques bien menées et par les preuves scientifiques de leur influence sur l'activité cérébrale. La rééducation assistée par un dispositif robotisé est un des exemples les plus significatifs d'approches thérapeutiques dont les fondements sont basés sur les nouvelles connaissances scientifiques du fonctionnement cérébral et dont les progrès récents laissent entrevoir des perspectives prometteuses.

L'objet de ce travail est de faire une description non exhaustive de cette méthode de rééducation innovante, puis de discuter son impact sur la récupération du membre supérieur avant d'envisager les questions encore en suspens.

Qu'est-ce que la rééducation du membre supérieur assistée par la robotique ou robotique de rééducation ?

La robotique de rééducation est un sous-domaine de la robotique médicale et plus particulièrement de la « robotique d'assistance à la personne ». Elle permet de dispenser des exercices de rééducation à des patients présentant des déficits neurologiques (en l'occurrence des déficits

brachiaux), en utilisant des robots sous supervision d'un physiothérapeute.

La rééducation assistée par la robotique est à distinguer de la robotique de suppléance, utilisant des outils technologiques de compensation des incapacités de préhension du membre supérieur. Cela permet la réalisation, « par un bras robotisé », de tâches plus ou moins complexes par l'intermédiaire d'une commande téléguidée par l'utilisateur. Ces systèmes, utilisés dans un environnement précis (souvent associés à un contrôle d'environnement), permettent aux utilisateurs d'agir sur leur environnement en contrôlant certaines actions et donc de diminuer leur dépendance pour une partie des actes de la vie quotidienne.

« Le robot de rééducation » est un dispositif mécatronique, c'est-à-dire l'association d'une mécanique autorisant un certain nombre de degrés de liberté (capacité de mouvement) à des systèmes informatiques, l'ensemble étant assisté par des capteurs permettant au robot de connaître son propre état et de se situer dans son environnement pour la bonne réalisation des tâches qui lui sont demandées.

On distingue deux types de robots de rééducation : les manipulateurs et les orthèses.

Les manipulateurs sont des robots dont l'interaction avec le patient n'est assurée que par un seul point de contact : le MIT-Manus ou In Motion en est le plus célèbre exemple (fig. 1). Le patient actionne le bras robotisé par l'intermédiaire d'un point terminal, son avant-bras étant soutenu par une gouttière.

Les orthèses robotisées, par leurs différents points de contact, permettent un contrôle plurisegmentaire du membre et donc d'assurer une meilleure coordination inter-articulaire.

L'assistance robotique permet d'initier, de faciliter et de contrôler le travail sensitivomoteur du membre supérieur hémiplégique. Ces systèmes permettent un travail intensif par la répétition des mouvements (jusqu'à 800 par séance de 40 minutes pour le MIT-Manus). En fonction des systèmes concernés, ce travail peut être réalisé en mode passif, actif assisté, mais également réalisé contre des résistances progressives contraignant les gestes du patient.

À signaler, que ces outils peuvent également être utilisés pour l'évaluation de paramètres quantitatifs et qualitatifs du mouvement (puissance motrice développée, direction du mouvement).

Plusieurs prototypes ont été mis au point depuis le milieu des années 1990, principalement par des équipes d'ingénieurs en robotique aux États-Unis (MIME (fig. 2) et MIT-Manus) et en Europe (Gentle (fig. 3), ARMin, NeReBot, Arm trainer...). Les procédés utilisés par ces systèmes sont tous différents. En

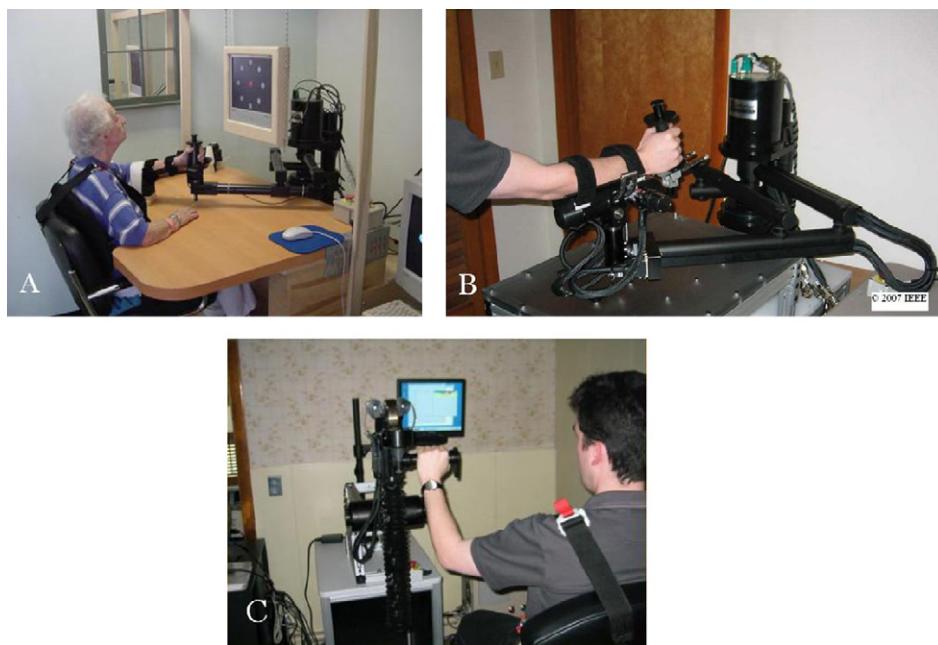


Figure 1. MIT-Manus. (a) : MIT-Manus (module planaire) Reproduit avec autorisation [2] ; (b) : MIT-Manus (module du poignet) Reproduit avec autorisation [3] ; (c) : MIT-Manus (module vertical) Reproduit avec autorisation [2].

effet, certains dispositifs concernent le seul membre supérieur déficitaire ou les deux membres supérieurs pour un travail bimanuel (Arm Trainer et MIME, par exemple), varient par le nombre de degré de liberté permis pour chaque articulation, permettent un travail unidimensionnel ou dans

les trois plans de l'espace. Une revue des différents systèmes utilisés en recherche et pour les études cliniques a été brillamment réalisée par R. Riener en 2005 [4].

En ce qui concerne la France, plusieurs équipes de chercheurs travaillent sur la mise au point d'application robotique concernant le membre supérieur en partenariat avec le CEA. Le dispositif le plus avancé, et celui qui a été le plus exploré, est probablement le MIT-Manus. Ce robot, créé par les ingénieurs du MIT de Boston (N. Hogan et H.I. Krebs), a été progressivement perfectionné pour s'adapter au domaine biomédical et répondre aux besoins des médecins praticiens,

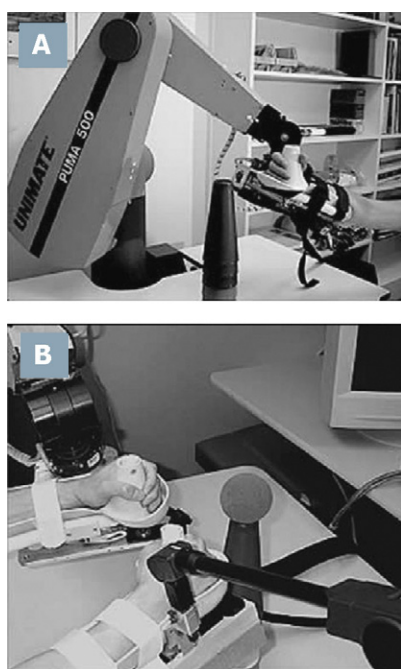


Figure 2. Sujet réalisant des mouvements unilatéraux (a) et bilatéraux (b) avec le robot MIME (Mirror Image Mouvement Enabler) [5].



Figure 3. Gentle. Reproduit avec autorisation [6].

pour la rééducation des déficits de leurs patients. Cela aboutit aujourd'hui à la mise à disposition des patients et de leurs physiothérapeutes de trois modules permettant le traitement des segments proximaux (planaire et vertical) et distaux (poignet). Le module planaire autorise deux degrés de liberté et le module du poignet, trois degrés de liberté (pronosupination, flexion–extension, inclinaisons). Ce dernier peut être utilisé seul ou monté sur son « compagnon ». La thérapie robotique a été évaluée par de nombreuses études et démontré un impact évident sur la récupération neurologique. Le transfert des acquis sur les capacités fonctionnelles est cependant encore discuté (cf. ci-dessous). Il faut, à sa décharge, signaler que la plupart des études ont été réalisées avec des prototypes ne traitant que les segments proximaux sans effet sur la motricité distale et les préhensions.

Le robot Manus, commercialisé par la compagnie Interactive Motion, est le seul actuellement utilisé en dehors du cadre de la recherche clinique. L'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) a permis sa diffusion à de nombreux hôpitaux, centres de rééducation et laboratoires de recherche à travers les États-Unis. Il est également utilisé par quelques groupes de chercheurs en Europe (Italie, Espagne, Grande-Bretagne), mais uniquement dans le cadre de la recherche clinique. La compagnie américaine est actuellement en cours de procédure pour l'obtention de la norme CE.

Justification scientifique de l'intérêt de la thérapie assistée par un système robotisé

Les fondements des nouvelles thérapies sont directement tirés des avancées scientifiques de la dernière décennie. Les travaux en recherche fondamentale chez l'animal et les progrès de l'imagerie fonctionnelle ont permis une meilleure connaissance du fonctionnement cérébral et plus particulièrement des propriétés plastiques du cerveau. Cette capacité du système nerveux central de se modifier, appelée plasticité, a été démontrée à la suite de facteurs internes (lésions, vieillissement), mais également et surtout, ce qui intéresse le plus aujourd'hui les médecins de MPR et neurologues, pour des contraintes externes (modifications environnementales). Cela a permis de conforter les thérapeutes sur l'intérêt de solliciter les patients et leur cerveau lésé par des stimulations motrices, sensibles et sensorielles, telles que celles procurées par les techniques de rééducation.

Les données récentes de l'imagerie fonctionnelle sur la plasticité cérébrale post-AVC et l'effet des interventions thérapeutiques [7–9], les travaux de Nudo chez le primate

« cérébrolésé » sur les modifications des représentations corticales après l'entraînement du membre hémiparétique [10], ont démontré que le fonctionnement cérébral après une lésion était effectivement variable dans le temps et qu'il était influençable par des interventions imposées.

Les thérapies émergentes se basent également sur deux concepts cliniques, actuellement bien démontrés : l'intérêt de prise en charge suffisamment intensive et de prises en charge orientées sur la tâche. Les travaux de Kwakkel et al. [11], sur l'effet de l'intensité en rééducation de l'hémiparésie, ont ouvert des perspectives pour des thérapies permettant un entraînement plus intensif. L'intérêt de sollicitations intensives du membre supérieur hémiparétique a été confirmé par les différentes études utilisant la thérapie par contrainte induite. Cette thérapie novatrice, associant la mise sous contrainte du membre valide à un entraînement intensif du membre parétique, a, en effet, démontré un impact réel sur la récupération fonctionnelle du membre supérieur [12]. À noter, que cette thérapie est basée sur la notion que le dysfonctionnement de la main est aggravé par la non-utilisation acquise conduisant à une perte de représentation corticale du membre. Les travaux de Taub et plus récemment de Wolf et al. [12] ont démontré que ce processus pouvait être réversible après deux semaines de traitement. Enfin, de robustes preuves de l'efficacité des thérapies orientées sur la tâche ont été mises en évidence par van Peppen et al. [13].

Ces différentes données concourent à faire de la rééducation assistée par la robotique une option théoriquement idéale. En effet, les « applications robotiques » semblent pouvoir répondre à certaines « exigences » des mécanismes qui président à la réorganisation du cerveau après un dommage focal.

Perspectives apportées par les robots de rééducation

La thérapie assistée par la robotique permet d'optimiser le travail du physiothérapeute. Ces dispositifs permettent la répétition d'un très grand nombre de gestes au cours d'une même séance (jusqu'à 800 mouvements). Quelle kinésithérapeute ou ergothérapeute pourrait accepter de faire pratiquer autant de répétition à son patient ! Ce travail intensif peut être très varié dans ces modalités, s'adaptant, par ailleurs, aux capacités du patient régulièrement réévaluées ; en effet, le travail assisté par un système robotique peut être passif en cas d'absence de commande motrice volontaire, mais surtout actif aidé. L'assistance robotique facilite l'initia-

tion ou la réalisation d'un mouvement volontairement « commandé » par le patient. Elle soustrait, d'une part, le membre supérieur de la pesanteur (principe de la suspension) et, d'autre part, favorise l'accomplissement du geste par la faible impédance des systèmes. Le degré d'assistance s'adapte progressivement au progrès du patient par la succession au cours des séances, d'épreuves d'évaluation et d'exercices thérapeutiques à proprement dit. Ces capacités d'évaluation précises des performances du patient par des paramètres objectifs du mouvement (données qualitatives et quantitatives) permettent d'adapter au mieux le niveau de facilitation nécessaire à la réalisation du mouvement le plus complet possible, mais donnent également aux patients la possibilité de comparer ses performances successives. Les robots permettent de contrôler certains paramètres du mouvement (direction, vitesse, force...), afin de favoriser la récupération de geste de qualité. Un réentraînement à l'effort est tout à fait possible pour des patients, dont la bonne récupération neurologique autoriserait un travail intensif associant répétition et travail contre résistance.

La thérapie robotique peut également proposer des modalités de travail « contrarié » pour des niveaux de récupération partiel ; plus que l'intérêt de rééducation contre des résistances progressives, l'application de champ de force, contrariant le mouvement (augmentant ou diminuant la marge d'erreur), semble ouvrir des perspectives intéressantes. Patton et al. [14] ont, en effet, démontré que l'adaptation des patients hémiplegiques à ces perturbations était meilleure pour des champs majorants les erreurs et non pour ceux les corrigeant.

Les systèmes robotisés intègrent également deux notions fondamentales pour la rééducation neurologique : la réalisation d'exercices orientés sur des tâches finalisées et l'utilisation de moyens appétant. La thérapie robotique peut, en effet, s'apparenter aux thérapies orientées sur la tâche. L'utilisation de programmes ludiques variés, dont l'affichage permet parfois la modélisation du membre supérieur, immerge le patient dans un environnement dont les limites n'ont d'égal que l'imagination des informaticiens. L'objectif de cet entraînement est bien la réalisation de tâches concrètes (tâches de pointage, suivis de trajectoire...) par l'intermédiaire d'une interface homme-machine et non l'accomplissement d'un mouvement aussi complexe soit-il.

L'adhésion du patient et le maintien d'un niveau de motivation suffisant au cours de périodes de rééducation souvent longues devrait également être satisfait par l'utilisation de logiciels de plus en plus proche de ceux des jeux vidéo et pour certains systèmes l'association à la réalité virtuelle.

Impact de la rééducation assistée par un dispositif robotisé

La littérature actuelle permet d'apporter quelques indications sur l'état de la recherche clinique utilisant les dispositifs robotiques [15–17]. La plupart des prototypes de robot développés en laboratoires ont été évalués cliniquement sur des patients hémiplegiques. Cependant, le MIT-Manus et le MIME sont les systèmes qui ont été les plus étudiés. Deux types de notions nous intéressent plus particulièrement : l'innocuité de ces systèmes et la tolérance des patients, d'une part, et bien évidemment, l'efficacité de cette thérapie, d'autre part.

Concernant la première question, les études les mieux menées mettent en évidence une thérapie bien tolérée ; aucune aggravation des douleurs d'épaule ni d'augmentation de la spasticité n'est rapportée dans la littérature et, au contraire, certaines publications pointent la fréquente diminution de ces symptômes. Cet entraînement est également facilement accepté par les patients (cf. ci-dessus).

La plupart des études parues, à ce jour, ont évalué cette thérapie pour des patients au stade chronique à distance de la période de récupération naturelle (supérieur à six mois de l'AVC) ; les protocoles s'étendent sur des périodes variant de quatre à 12 semaines utilisant une fréquence de traitement de trois à six séances par semaine. Les études varient également par le type de paradigme utilisé : rééducation robotique versus rééducation conventionnelle avec leurs propres caractéristiques ou en imposant des caractéristiques quantitatives comparables ou robot associé au traitement conventionnel versus traitement conventionnel seul. Les études contrôlées en simple insu (double insu difficile pour ces thérapies) sont rares même si la méthodologie des études les plus récentes est plus rigoureuse. Les populations étudiées sont souvent de petites tailles (15 à 30 patients). Cependant, les résultats de ces études sont toutes en faveur de l'efficacité de cette thérapie par l'amélioration statistiquement significative des paramètres moteurs quantitatifs et qualitatifs du bras. Cette donnée est confirmée par la revue de la littérature de Prange et al. [18]. Dans toutes les études, les bénéfices obtenus se maintiennent à distance de la fin du traitement (suivi à six et neuf mois).

La question des bénéfices fonctionnelles de ce type d'entraînement est plus difficile à obtenir : en effet, la plupart des études se sont focalisées sur l'évaluation des performances du membre supérieur traité par rapport à lui-même dans ses caractéristiques analytiques, qu'elles soient qualitatives ou quantitatives. Cependant, les seules études ayant évalué le gain fonctionnel de la thérapie semblent en faveur d'une

amélioration des capacités fonctionnelles (échelle de Barthel ou MIF).

Enfin, peu d'études ont évalué l'effet de ce traitement à la phase aiguë ou subaiguë de l'AVC ; les résultats publiés récemment par Masiero et al. [19] dans une étude comparant l'apport de la rééducation robotique, en adjonction à la thérapie conventionnelle à la rééducation conventionnelle seule à la phase subaiguë d'un AVC, pourraient être en faveur de la robotique. Cependant, les conclusions doivent être nuancées par un protocole ne permettant pas de déterminer l'efficacité réelle de la robotique. . .

À signaler, que le département des vétérans américains (VHA) a lancé, en 2007, une étude contrôlée multicentrique visant à déterminer l'efficacité de la rééducation robotique avec un effectif attendu de 200 patients. Les résultats sont attendus pour 2008 ou 2009.

Revue critique et questions en suspens

Nous avons vu dans les précédentes parties de ce travail que la thérapie assistée par la robotique est un domaine probablement très prometteur, mais qui aujourd'hui doit encore être considéré comme une thérapie expérimentale. Les preuves de son impact sur la récupération sensorimotrice semblent se confirmer au fil des études publiées depuis deux ans et l'engouement des chercheurs pour ce type de traitement enfle chaque année.

Cependant, plusieurs problématiques sont actuellement non résolues : l'absence d'étude contrôlée de grande ampleur ne permet pas de valider son utilisation en pratique courante. La rééducation robotique ne peut donc être qu'un traitement adjuvant.

Le nombre réduit d'essais cliniques sur des populations hémiplegiques subaiguës, phase où les phénomènes de plasticité semblent les plus actifs, doit être rapidement compenser par la mise en place de projets de coopérations multicentriques, tels que ceux débutés sur l'initiative du VHA américain.

Les futures études devront intégrer l'évaluation systématique du bénéfice fonctionnel de cette thérapie. En quoi l'amélioration de la récupération sensitivomotrice du membre supérieur peut-elle modifier les paramètres d'indépendance fonctionnelle d'un patient (les échelles, telles que le Barthe ou la MIF seront-elles les plus adaptées) ?

Outre la confirmation de l'innocuité de ce type d'entraînement à la phase précoce suivant un AVC, les protocoles thérapeutiques devront être précisés : la fréquence des interventions, la durée de l'entraînement, mais surtout et

probablement le point central des futures recherches, le type d'intervention (actif aidé, actif contraint...) et l'ordre des interventions (proximal, puis distal ou l'inverse pour éviter l'expansion des représentations corticales de la racine du membre). L'efficacité de la thérapie robotique est-elle liée à la pratique structurée, répétitive supposée capable d'améliorer la réorganisation cérébrale ou est-elle due à l'impact spécifique d'un type d'intervention ?

La sélection des patients doit également être discutée : cette thérapie s'adresse-t-elle aux patients incomplets ou aux plus sévères d'entre eux ? Son intérêt est-elle d'améliorer la qualité de la récupération ou de la favoriser ?

La plupart des dispositifs élaborés, à ce jour, se préoccupent uniquement de la phase d'approche du mouvement traitant principalement les segments proximaux (épaule/coude). Le module du poignet du MIT-Manus ouvre des perspectives pour l'amélioration du contrôle de ce segment plus distal ; cependant, les préhensions ne sont pas encore réellement prises en compte par cette thérapie, ce qui, en théorie, limite son effet sur la dextérité manuelle. Gageons que l'imagination des ingénieurs fournira, dans les mois et années à venir, des systèmes intégrant de façon isolée ou associée le traitement des différentes phases du mouvement !

Conclusion

Cette revue non exhaustive permet de cerner les avancées de la thérapie assistée par un dispositif robotique. Le perfectionnement des systèmes, l'intérêt grandissant des chercheurs et cliniciens ont permis de confirmer son impact sur la récupération neurologique après un AVC à la phase chronique et plus récemment à une phase aiguë et subaiguë. Les fondements scientifiques de ce traitement, l'amélioration des protocoles et la rigueur des récentes études en feront probablement une option incontournable de la rééducation neurovasculaire de la prochaine décennie. Cependant, le faible nombre d'études cliniques et l'utilisation quasi exclusive dans le cadre de la recherche la cantonnent aux mieux à une place d'adjuvant. Elle fait, en effet, partie des thérapies émergentes très prometteuses, telles que la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et la réalité virtuelle, dont nous attendons la diffusion et l'utilisation en pratique courante dans les prochaines années.

La mise à disposition des cliniciens de systèmes fiables et facilement utilisables par les patients et leurs thérapeutes devrait permettre d'étendre les recherches concernant l'impact réel de cette thérapie ; l'obtention prochaine prévue pour 2008 de la norme européenne pour le système issu du

MIT (dénommé In Motion) devrait permettre son implantation dans un plus grand nombre de centres de prise en charge clinique en Europe. Enfin, la mise en place de collaborations multicentriques semble, par ailleurs, indispensable au développement de cette thérapie.

Références

1. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olson TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:394-8.
2. Krebs HI, Ferraro M, Buerger SP, Newbery MJ, Makiyama A, Sandmann M, Lynch D, Volpe BT, Hogan N. Rehabilitation robotics: pilot trial of a spatial extension for MIT-Manus. *J NeuroEng Rehabil* 2004; 1-15.
3. Krebs HI, Volpe BT, Williams D, Celestino J, Steven K. Charles, Daniel Lynch, Neville Hogan. Robot-aided neurorehabilitation: a robot for wrist rehabilitation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2007;15(3):327-35.
4. Riener R, Nef T, Colombo G. Robot-aided neurorehabilitation of the upper extremities. *Med Biol Eng Comput* 2005;43:2-10.
5. Lum PS, Burgar CG; van der Loos M, Shor PC, Majmundar M, Yap R. MIME robotic device for upper-limb neurorehabilitation in subacute stroke subjects: a follow-up study. *J Rehabil Res Dev* 2006;43(5):631-42.
6. Amirabdollahian F, Loureiro R, Gradwell E, Collin C, Harwin W, Johnson G. Multivariate analysis of the Fugl-Meyer outcome measures assessing the effectiveness of GENTLE/S robot-mediated stroke therapy. *J NeuroEng Rehabil* 2007; 4: 4.
7. Feydy A, Carlier R, Roby Bami A, Bussel B. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002;33:1610.
8. Levy CE, Nichols DS, Schmalbrock PM, Keller P, Chakeres DW. Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80(1):4-12.
9. Krakauer JW. Avoiding performance and task confounds: Multimodal investigation of brain reorganization after stroke rehabilitation. *Exp Neurol* 2007.
10. Nudo RJ. Postinfarct cortical plasticity and behavioural recovery. *Stroke* 2007;38:840-5.
11. Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Lankhorst GJ, Koestler JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:189-94.
12. Wolf SL, Winstein CJ, Miller P, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-104.
13. van Peppen RPS, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJM, van Der Wees Ph J, Dekker J. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence. *Clin Rehabil* 2004;18(8):833-62.
14. Patton JL, Stoykov ME, Kovic M, Mussa-Ivaldi FA. Evaluation of robotic training forces that either enhance or reduce error in chronic hemiparetic stroke survivors. *Exp Brain Res* 2006;168: 368-83.
15. Krebs HI, Ferraro M, Buerger SP, Newbery MJ, Makiyama A, Sandmann M, et al. Rehabilitation robotics: pilot trial of a spatial extension for MIT-Manus. *J NeuroEng Rehabil* 2004; 1-15.
16. Lum PS, Burgar CG, Shor PC, Majmundar M, van der Loos M. Robot-assisted movement training compared with conventional therapy techniques for the rehabilitation of upper-limb motor function after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83: 952-9.
17. Fasoli SE, Krebs HI, Stein J, Frontera WR, Hughes R, Hogan N. Robotic therapy for chronic motor impairments after stroke: follow-up results. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1106-11.
18. Prange GB, Jannink MJA, Groothuis-Oudshoorn CGM, Hermens HJ, IJzerman MJ. Systematic review of the effect of robot-aided therapy on recovery of the hemiparetic arm after stroke. *JRRD* 2006;43:171-84.
19. Masiero S, Celia A, Rosati G, Armani M. Robotic-assisted rehabilitation of the upper limb after acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(2):142-9.