

ELSEVIER
MASSON

CrossMark

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.comElsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 57 (2014) 530–542

ANNALS
OF PHYSICAL
AND REHABILITATION MEDICINE

Literature review/Revue de la littérature

Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke

Neuromodulation corticale non invasive (NIBS) et récupération motrice post-AVC

M. Simonetta-Moreau^{a,b,c,*}^a Centre hospitalier universitaire de Toulouse, pôle neurosciences, CHU Purpan, place du Dr Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France^b Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825, université de Toulouse, UPS, CHU Purpan, place du Dr Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France^c Inserm, imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825, CHU Purpan, Pavillon Baudot, place du Dr Baylac, 31024 Toulouse cedex 3, France

*Correspondence. Centre hospitalier universitaire de Toulouse, pôle neurosciences, CHU Purpan, place du Dr Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France.

Received 6 August 2014; accepted 6 August 2014

Abstract

Recovery of motor function after stroke occurs largely on the basis of a sustained capacity of the adult brain for plastic changes. This brain plasticity has been validated by functional imaging and electrophysiological studies. Various concepts of how to enhance beneficial plasticity and in turn improve functional recovery are emerging based on the concept of functional interhemispheric balance between the two motor cortices. Besides conventional rehabilitation interventions and the most recent neuropharmacological approaches, non-invasive brain stimulation (NIBS) has recently been proposed as an add-on method to promote motor function recovery after stroke. Several methods can be used based either on transcranial magnetic stimulation (repetitive mode: rTMS, TBS) via a coil, or small electric current via large electrodes placed on the scalp, (transcranial direct current stimulation tDCS). Depending on the different electrophysiological parameters of stimulation used, NIBS can induce a transient modulation of the excitability of the stimulated motor cortex (facilitation or inhibition) via a probable LTP-LTD-like mechanism. Several small studies have shown feasible and positive treatment effects for most of these strategies and their potential clinical relevance to help restoring the disruption of interhemispheric imbalance after stroke. Results of these studies are encouraging but many questions remain unsolved: what are the optimal stimulation parameters? What is the best NIBS intervention? Which cortex, injured or intact, should be stimulated? What is the best window of intervention? Is there a special subgroup of stroke patients who could strongly benefit from these interventions? Finally is it possible to boost NIBS treatment effect by motor training of the paretic hand or by additional neuropharmacological interventions? There is clearly a need for large-scale, controlled, multicenter trials to answer these questions before proposing their routine use in the management of stroke patients.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)**Keywords:** Stroke; Motor recovery; rTMS; TBS; tDCS; PAS; Brain plasticity

Résumé

Le cerveau d'un patient victime d'un accident vasculaire cérébral (AVC) a les capacités de reconfigurer son activité dans les suites de l'infarctus. Cette plasticité cérébrale spontanée, substrat de la récupération fonctionnelle, a fait l'objet de nombreux travaux de recherche en imagerie fonctionnelle et en électrophysiologie aboutissant au concept de balance interhémisphérique et au développement de techniques de neuromodulation corticale, visant à faciliter les processus naturels de plasticité corticale. Ces méthodes non invasives utilisent soit, l'application sur le scalp à travers un coil d'un courant magnétique en mode répétitif, (stimulation magnétique transcrânienne répétitive rTMS, TBS), soit l'application d'un courant électrique continu de faible intensité à travers deux grandes électrodes placées sur le scalp, (stimulation électrique directe transcrânienne, tDCS). Elles permettent d'induire une modulation de l'excitabilité du cortex moteur sous-jacent transitoire et focale, (facilitation ou inhibition en fonction des paramètres de stimulation), par un mécanisme de type LTP/LTD. Ces méthodes visent principalement à restaurer l'équilibre de la balance interhémisphérique entre le cortex moteur du côté lésé et du côté sain. Plusieurs études ont souligné leur intérêt potentiel dans la récupération motrice post-AVC en montrant des améliorations sensibles des performances motrices de la main parétique comparativement à des stimulations placebo, ainsi que leur bonne tolérance. Cependant, de nombreuses questions demeurent encore en suspens avant de pouvoir les utiliser en routine, concernant les paramètres de stimulation optimaux, les cibles potentielles, le choix des techniques, la meilleure période de leur

E-mail addresses: simonetta.m@chu-toulouse.fr, philippe.marque@gmail.com.<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2014.08.003>1877-0657 © 2014 Published by Elsevier Masson SAS. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

application (phase aiguë, chronique), les critères de sélection des patients susceptibles d'en bénéficier et finalement leur place par rapport aux techniques conventionnelles de rééducation et les approches neuropharmacologiques.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

Mots clés : AVC ; Récupération motrice ; rTMS ; TBS ; tDCS ; PAS ; Plasticité cérébrale

1. English version

1.1. Brain plasticity and cortical reorganization mechanisms after stroke

The brain has the ability to reconfigure its activity in the aftermath of an ischemic stroke thanks to its natural plasticity. The latter expresses itself via the basic brain metabolism, changes in cortical mapping (overactivation of the damaged cortices, changes in motor and sensitive somatotopies [1,2]), and recruitment of brain areas at a distance from the lesion which will be involved in functional recovery [3]. During the motor recovery phase, functional imaging studies (PET scan and functional MRI) have underlined the involvement of areas adjacent to the lesion [4] and the recruitment of areas in the healthy hemisphere [5,6]. It has been largely validated that adequate motor recovery of the paretic hand in stroke patients is correlated to a reorganization of the brain activity within the injured hemisphere [7–9]. If at first, the recovery relies on neuronal networks involving at the same time ipsilesional and contralesional secondary sensorimotor areas, the return to a more classic network would promote a quality recovery [10,11]. In fact the greater the asymmetry between both hemispheres is, the worse the recovery will be [12,13]. Longitudinal studies have validated the existence of dynamic changes in the balance of activation between the healthy and injured hemispheres (interhemispheric balance) during recovery, with an initial hyperactivity of the healthy hemisphere during a movement of the paretic hand [4,11,14]. In the dynamic evolution of recovery, it seems that patients exhibiting a poor recovery will continue to show an activation of the contralesional hemisphere [7,15]. However, imaging studies cannot refine if this bilateral activation is the consequence of poor motor performances of the paretic hand (epiphenomenon), or the indication of a disruption in the interhemispheric balance interfering secondarily with motor performances. This is why electrophysiology studies are relevant. Results from the study by Werhahn et al. [16] suggest that the role of the contralesional motor cortex in the recovery of performances of the paretic hand would be minor during the chronic phase since the reaction time of finger movements of the paretic hand is only disrupted by the application of interferential TMS on the ipsilesional motor cortex but not by TMS applied on the contralesional motor cortex. However, a more recent study [17] showed that the application of interferential TMS on contralesional motor areas disrupts more the simple reaction time of a finger movement performed with the paretic hand when patients exhibit a poor recovery, thus suggesting on the contrary, a functional role of contralesional motor areas in recovery, even more so when patients have severe impairments.

Conversely, Lotze et al. [18,19] showed that inhibitory rTMS applied on the contralesional motor cortex of chronic stroke patients with a good recovery induces disruptions in movement precision when performing a complex sequencing gesture with the paretic hand, thus suggesting that the hyperactivity or recruiting of contralesional motor areas during complex motor tasks could have a beneficial effect on the performances of the paretic hand. To sum up, these results underline the difficulties in apprehending the exact role played by the contralateral hemisphere in motor recovery after stroke. It most certainly relies on several factors including time elapsed since stroke (acute or chronic phase), importance and site of the lesion and complexity of the motor task to be performed.

1.2. Modulation of intra- and interhemispheric cortical excitability after stroke

TMS has enabled teams to study the changes in the excitability of the primary motor cortices of the injured and healthy hemispheres during the recovery phase as well as the modulation of interhemispheric inhibition at rest and when planning and executing a voluntary movement. The first studies in this field reported results in favor of an hyperactivity of the healthy hemisphere during motor recovery of the paretic hand [20,21], which tends to decrease over time, especially in patients with a satisfactory recovery [22]. With double-shock TMS [23], authors reported a decrease in the mechanisms of the GABAergic inhibitory interneurons (GABA-A, short intracortical inhibition [SICI]) of the motor networks for the injured and healthy hemispheres, during the acute or subacute phase [24–27]. This SICI modulation might reflect a recovery strategy promoting the use of the usual or compensatory motor areas, but its measurement only seems reliable after 3 months of recovery [28].

Each motor cortex exerts a mutual influence on its opposite counterpart via glutamatergic transcallosal fibers projecting onto the GABAergic inhibitory interneurons of the opposite motor cortex [29–31]. These interhemispheric connections (interhemispheric inhibition [IHI]) can be indirectly studied via double-shock TMS [29,30]. These interhemispheric interactions are useful in the voluntary control of unimanual and bimanual movements [32]. According to the concept of interhemispheric balance, after brain damage (M1, language areas, parietal areas), there is a decreased excitability of the ipsilesional motor cortex and a hyperexcitability of the contralesional motor cortex. After an ischemic stroke, we can observe an increased IHI from the contralesional M1, exerting an action on the ipsilesional M1, when preparing for a voluntary movement, which would be inversely correlated with a good

recovery of the paretic hand: a higher IHI disruption would lead to a poorer motor recovery [33,34]. The recovery of the damaged area might be disrupted by an excessive inhibitory input via the transcallosal pathways, coming from the contralesional area of the healthy hemisphere in a state of hyperactivity due to the decreased reciprocal inhibitory input of the damaged hemisphere onto the healthy one. This hypothesis represents one of the “detrimental” brain plasticity models of the healthy hemisphere onto the damaged hemisphere, which might disrupt motor recovery after stroke. This model is the origin of the development of brain neuromodulation techniques aimed at restoring physiological interhemispheric balance.

1.3. Non-invasive brain stimulation methods: NIBS

Based on functional imaging and electrophysiological data leading to the concept of disruption of the interhemispheric balance after stroke (see review [35]), in the past 12 years, non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques have been developed to optimize functional recovery by modulating natural brain plasticity. The many objectives of using NIBS in motor recovery post-stroke are:

- increase the excitability of the motor cortex on the damaged side;
- limit the development of maladaptive compensatory strategies (hyperexcitability of the contralesional motor cortex);
- restore the integrity of the interhemispheric balance between the motor cortices of the damaged and healthy sides;
- enhance the response of the motor system to common rehabilitation techniques and facilitate motor learning (“add-on” therapy);
- reduce residual impairments.

1.3.1. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and theta burst stimulation (TBS)

rTMS consists in the application of trains of magnetic pulses at a frequency ranging from 1 to 50 Hz, during 1 to 30 minutes on the brain, via a coil placed on the scalp over the area to be stimulated [36]. The effects induced by one or more rTMS sessions depend on the stimulation frequency, (\leq to 1 Hz: decreased excitability [37]; $>$ 5 Hz: increased excitability [38]); number of stimuli (600–2000), train length, stimulation intensity, stimulation duration, number of sessions (single session/multiple sessions).

In theta burst stimulation (TBS), [39], pulses are applied in bursts of three, delivered at a frequency of 50 Hz (Theta frequency). Each burst of 3 pulses is delivered at a frequency of 5 Hz. When it is applied in continuous manner, for 40 to 60 seconds, cTBS induces inhibiting after-effects. When used in an intermittent manner, (trains of 10 bursts for 2 seconds followed by an 8-second pause, repeated every 10 seconds), for 20 to 60 seconds, intermittent TBS (iTBS) induces facilitating after-effects.

The relevance of this method compared to rTMS lies in its very short stimulation duration, under 60 seconds, its main drawback is the high cost of TBS equipment.

Regardless of its application mode, rTMS or TBS, the neuromodulation effects are related to the induction of after-effects involving LTP-LTD synaptic plasticity mechanisms, i.e. long-term potentiation (LTP) or long-term depression (LTD). Studies on animal models have shown that the repetitive presynaptic stimulation of an afferent fiber is necessary and sufficient to induce a sustainable depression of the synaptic activity (low-frequency LTD), or a sustainable potentiation of the synaptic activity (LTP with high frequencies of 50–100 Hz) [40]. Thus, low-frequency rTMS (1 Hz) or cTBS will induce sustainable LTD-type synaptic after-effects and high-frequency rTMS ($>$ 5 Hz) or iTBS will induce inhibiting LTP-type synaptic after-effects.

The duration of these after-effects is at least equivalent to the duration of the stimulation for rTMS (20 to 30 minutes), and from 30 minutes to 1 hour for TBS. The application of 5 or 10 daily sessions (multiple sessions) could increase the sustainability of the effects over time [41,42].

The contraindications for using cortical TMS are similar to the ones for MRI, in addition to a history of epilepsy. The latter is a relative contraindication since the risk of seizures during or around rTMS sessions only increases when using stimulation frequency above 10 Hz and when stimulating the damaged side.

The choice of stimulation parameters (frequency, intensity, duration) must abide by security criteria [43,44]. This neuromodulation method does not exhibit major risks if one avoids using lengthy and continuous trains at a high intensity. It is generally well-tolerated by patients, yet quite difficult to use in clinical practice due to the cumbersome and costly equipment.

1.3.2. Transcranial direct stimulation: tDCS

tDCS consists in applying continuous electrical current stimulation on the scalp between 2 non-metallic electrodes surrounded by a sponge soaked in NaCl solution. A continuous constant low-intensity current, from 1 to 2 mA, is applied during 10 to 20 minutes via a small galvanic stimulator, easy to transport and which can be pre-programmed in advance [45,46]. The mechanism of action for tDCS is very well-known [47]. Contrarily to rTMS, it never induces muscle contractions when applied above the motor cortex. During stimulation, the continuous current induces changes in membrane polarity by modulating the conductivity of sodium and calcium channels. After stimulation, according to the direction of the current, it can induce excitatory (anodal tDCS), or inhibitory (cathodal tDCS) after-effects, via a LTP/LTD-type synaptic plasticity mechanism, NMDA receptor-dependent [47].

This technique is well-tolerated. There is a slight tingling sensation under the active electrode upon stimulation, which usually disappears after a few minutes. This particularity makes it an excellent placebo, much better than using a placebo rTMS coil. No severe adverse event has been reported with this technique, when respecting the usual recommended usage parameters, i.e. 1 to 2 mA intensity, with stimulation duration $<$ 25 minutes. If these parameters are not respected (stimulation duration $>$ 25 minutes and stimulation intensity $>$ 2 mA or using water instead of NaCl), it can lead

to a transient local irritation under the active electrode. Scalp burns have been described [48].

To sum up, the advantages of rTMS and TBS consist in the focal nature of the stimulation (figure-8 coil), and the very short stimulation duration (< 1 minute), for TBS. The drawbacks are the costly equipment, difficulty to use in clinical practice, potential risk of triggering seizures on a damaged brain, the imperfect nature of the placebo coil for clinical trials that evaluate its efficacy. The major inconvenient of tDCS is the fact that the stimulation is not completely focal in nature. Its numerous advantages (low cost, simple use, easy application, quality of the placebo, excellent tolerance even for underlying brain lesion), make it the method of choice compared to rTMS because it can potentially be performed in rehabilitation centers or even at home.

1.3.3. Paired associative stimulation (PAS)

PAS consists of a combined peripheral repetitive low-frequency median nerve stimulation at wrist level combined with single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) over the primary motor cortex, repeated for 30 minutes at a frequency of 0.05 Hz. According to the time interval between the cortical stimulation and peripheral stimulation, PAS can induce sustainable excitatory (25ms interstimulus interval) or inhibitory (10ms interval) after-effects [49–51]. The duration of after-effects is at least similar to the duration of combined stimulation (30 to 60 minutes). It involves a LTP/LTD-type associative synaptic plasticity mechanism entirely based on the temporal sequence between cortical stimulation and peripheral stimulation. It has been largely less used than rTMS or tDCS for therapeutic neuromodulation [52,53].

To sum up, to decrease the excitability of the primary motor cortex, there are 4 NIBS techniques: TMS 1 Hz, cTBS, PAS 10 and cathodal tDCS. Conversely, to increase the excitability of the motor cortex, the methods are: high-frequency rTMS (5–10–20 Hz), iTBS, PAS 25 and anodal tDCS.

The LTP/LTD-type after-effects induced can be measured by electrophysiological methods and functional imaging correlated to the study of motor performances.

1.4. Results of NIBS controlled clinical studies in motor recovery post-stroke

We will first report the results of two fundamental studies, one electrophysiology study and one functional imaging study, which evaluated the effect of a rTMS session at the frequency of 1 Hz applied on the contralesional motor cortex (M1) in chronic stroke patients. These two studies showed an improvement of motor performances of the paretic hand after the real rTMS session and not the placebo one. In one case, it was correlated to the decreased excitability of the healthy motor cortex [54], whereas in the other case, it was not correlated to fMRI results that did however show a normalization of the motor network activation during a grasping movement performed with the paretic hand, with a decreased activity in the motor areas on the healthy side [55]. We also reported in a PET scan study, that rTMS at the frequency of 1 Hz applied on the right M1 in

healthy subjects induced an increase of the blood flow on the left M1 during a right hand movement and validated that this type of transient neuromodulation could also be observed in patients recruited in the first month after ischemic stroke [56]. Another electrophysiology study validated that one unique session of cTBS on the contralesional M1 in 12 patients included between D1 and D45 after stroke led to an increased PEM amplitude measured on a muscle of the paretic hand, probably caused by the suppression of excessive transcallosal inhibition exerted by the contralesional M1 on the ipsilesional M1 [57].

Two other studies, one with inhibitory rTMS at 1 Hz [58,59], the other with cathodal tDCS [58,59], evaluated the effect of inhibitory NIBS vs placebo applied on the contralesional M1 for 5 days in a row in chronic stroke patients, and reported an improvement of motor performances of the paretic hand. This 15% improvement in the time needed to complete the Jebsen and Taylor Test (JTT) was the object of a 15-day follow-up.

Three other studies published between 2007 and 2012 reported a moderate improvement of the motor performances of the paretic hand after one [55,60] or 10 [61] sessions of rTMS at 1 Hz on the contralesional M1 in acute or chronic stroke patients.

Studies in 2006 and 2007 reported the first results on a session of excitatory NIBS (rTMS 10 Hz [62], anodal tDCS [63,64] and iTBS [65] applied on the ipsilesional M1 of chronic stroke patients. All these results showed moderate improvement yet superior to placebo for the motor performances of the paretic hand evaluated by the JTT or other motor tests. The Ameli study in 2009 [66] included a larger number of patients compared to former studies (16 sub-cortical lesions and 13 cortical + sub-cortical lesions) with a very large inclusion period between week 1 and week 88 post-stroke. Its relevance lies in the beneficial effect of a single session of excitatory rTMS at 10 Hz applied on the ipsilesional M1 which depends on the extension of the ischemic lesion: an increased frequency of the beating of the index finger of the paretic hand was observed post-intervention in 14 out of the 16 patients with a sub-cortical lesion, whereas the same beating frequency was decreased in 7 patients with a more spread-out cortical-sub-cortical lesion. At the fMRI, this study also showed a reduced activity of the contralesional motor cortex, induced by rTMS, in 11 of the sub-cortical patients. There was also a positive correlation between the improvement of motor performances of the paretic hand post rTMS and the activity of the ipsilesional M1 as seen on the fMRI measured in basal conditions before the intervention and conversely a large bilateral recruitment of the primary and secondary motor areas in 7 of the 13 patients with spread-out lesions.

Two studies in 2007 and two other ones in 2012 reported negative results for NIBS: the application of one session of anodal tDCS daily on the ipsilesional M1 for 6 weeks, (6 × 5 days), associated with an intensive robot-assisted motor training of the paretic limb, in 10 patients, with severe initial impairments in the subacute stroke phase (4 to 8 weeks post-stroke) was only correlated to an improvement of the Fugl-Meyer score in 3 out of the 10 patients included [67]. It was an

open study. The application of excitatory rTMS sessions at 20 Hz, or placebo, on the ipsilesional M1 repeated 10 days in a row coupled with constraint-induced movement therapy in two parallel groups of 19 chronic patients, did not yield a significant difference between both groups on the scores of the global motor indexes (wolf motor function and motor activity log) [68]. More recently, a two-center British study on 41 chronic stroke patients followed for 3 months, distributed into 3 parallel groups and evaluated on the Nine-Hole Peg Test (NHPT), the JTT and grip test did not show a significant difference between the three groups regardless of the type of NIBS used, i.e. cTBS, iTBS or placebo applied daily for 10 days, and in all cases associated with intensive standardized rehabilitation training [69]. The authors suggest a probable ceiling effect related to the association of NIBS and rehabilitation training to explain this absence of effects. Finally Rossi et al. in 2012 [70] did not observe a significant difference on the Fugl-Meyer score and the NIHSS conducted at 5 days and at 3 months, between two parallel groups of 25 patients each, recruited in the acute phase, 2 days after the onset of stroke, after application on the ipsilesional M1 of a daily session of anodal tDCS or placebo repeated 5 days in a row. In this series, the patients exhibited severe impairments upon inclusion.

To sum up, between 2005 and 2012, there were about 25 controlled studies that evaluated the effectiveness of NIBS in motor recovery post-stroke. These first studies demonstrated its excellent tolerance. The reported results depend on the stroke stage when the NIBS is applied (acute, subacute and chronic), application site (healthy or damaged hemisphere), lesion area (cortical or sub-cortical), NIBS method, number of sessions, and association or not with standard or intensive rehabilitation.

The duration of the follow-up was rather short and criteria were not standardized, see review [71,72].

The size of the positive effects of NIBS on motor performances of the paretic hand compared to the placebo effect of the intervention remains overall modest ranging with a 10 to 20% improvement. Most of these studies focused on small cohorts (6–50 patients). The effects of NIBS seemed better for sub-cortical lesions compared to more spread-out lesions. Most studies did not benefit from a longitudinal follow-up. The application of successive sessions vs one single session did not seem to increase significantly the size of the effects, but might consolidate them on the long-term. This remains to be validated in future multicenter studies on large sample of patients. These sessions do seem to be easier to implement with tDCS than with rTMS, which requires a more cumbersome and costly equipment for the rehabilitation centers.

In a meta-analysis, Hsu et al. [73], evaluated the effect of rTMS on motor recovery, based on 18 studies for a total of 392 patients. The mean positive effect size of rTMS on motor function was 0.55 (95% CI, 0.37–0.72) with $P < 0.01$. Effect size increased in case of sub-cortical lesion (0.73–95% CI, 0.44–1.02). It was greater for low-frequency rTMS (0.69–95% CI, 0.42–0.95) vs high-frequency rTMS (0.41–95% CI, 0.14–0.68) and quite similar between rTMS application in the acute (0.79–95% CI, 0.42–1.16) or chronic (0.66–95% CI, 0.31–1.00) phase.

In 2013, several questions still remain unanswered. Which method should be privileged? What would be the ideal NIBS dose (optimal stimulation parameters)? What would be the optimal number of sessions? Time window for NIBS application: acute phase, chronic phase or both? Where should it be applied: healthy side, damaged side or both sides at the same time? Who should benefit from it: patient with moderate or heavy impairments or rather solely patients with sub-cortical lesions rather than cortical ones? How should it be applied: alone or as adjuvant therapy? Before or after rehabilitation? What type of influence do synaptic plasticity regulation factors have? What evaluation criteria should be used, those that evaluate motor performances of the paretic hand or rather those focusing on improving quality of life and autonomy?

Progressively, some answers to these questions have been brought forward. Regarding the choice of the application site, four studies with three parallel groups of patients, in the acute or subacute stroke phase, compared the effects of multisession excitatory NIBS (5–10 days), applied on the damaged M1 side, (rTMS 3–5 Hz, [74–76], to anodal tDCS [77] to inhibitory NIBS on the healthy M1 side (rTMS 1 Hz or cathodal tDCS) and to placebo stimulation. Results of these studies are controversial and it is impossible to draw any conclusion. However, the simultaneous application of anodal tDCS on the ipsilesional M1 and cathodal tDCS on the contralesional M1, repeated for 5 days in a row showed a mean increase of 6 points, i.e. 21% improvement, on the Fugl-Meyer score of the upper limb, vs 5% for the placebo group, on 2 groups of 10 patients, each in the chronic recovery phase [78]. An additional study from the same team showed that a two-fold increase in the number of bihemispheric tDCS sessions, (2 sessions for 5 days total), allowed a mean increase of 8.2 ± 2.2 on the Fugl-Meyer score, yet the improvement was not linear over time: it was greater the first week than the second week of treatment [78].

Regarding the potentiating effect of associating NIBS to intensive rehabilitation, results are also controversial in this case with two negative studies previously mentioned, [68,69], and a more recent one with 14 chronic stroke patients, which showed that associating bihemispheric tDCS to constraint-induced movement therapy (CIMT) decreased more significantly the time required to complete the JTT than CIMT [79]. Cohen's team [80] in their study on 9 chronic stroke patients showed that combining peripheral nerve stimulation of the median and cubital nerve of the paretic hand for 2 hours followed by a 20-minute anodal tDCS session on the ipsilesional M1 yielded a 41.3% improvement in the performances of the paretic hand in a sequential motor task of the fingers, compared to placebo. The improvement was 22.7% when tDCS was combined to peripheral stimulation, compared to tDCS alone and 15.4% when compared to peripheral stimulation alone.

Regarding the optimization of stimulation parameters (see review [81]), the comparison of the different techniques of a tDCS session in a cross-over study on 10 patients showed that in average, bihemispheric tDCS yielded the best improvements regarding the time needed to complete the JTT, followed by anodal then cathodal tDCS [82]. Two recent studies underlined

the relevance of using tDCS in chronic stroke patients to promote and improve the learning capacity of a motor task performed with the paretic hand [83,84].

To optimize the modest positive effects of NIBS on motor recovery, it seems necessary to better select the patients that could benefit from this technique and validate the markers predictive of a good response to NIBS. In the acute phase, these selection criteria could be clinical (age, importance of the initial motor improvements evaluated by standardized scales, presence of comorbid affections), morphological (integrity of the cortico-spinal tract in diffusion imaging [85]), cortical or sub-cortical site as well as spreading of the ischemic lesion. In the chronic phase, we could add functional imaging data by asking the patient who has recovered enough in order to perform, during PET scan or fMRI, a simple or complex movement with the paretic hand. In fact, because of their great inter-individual variability, TMS electrophysiological data (measure of the motor thresholds at rest and under movement, intensity curve, measure of the intra-cortical inhibition), yield a lesser predictive value than imaging data, especially during the acute phase in the first 3 weeks post stroke, yet there is a good correlation between the motor function of the hand and the mean measures of the integrity of cortico-spinal tract, especially in the first three months of the recovery [28]. Stinear et al. [86] integrated electrophysiological data (presence or not of evoked motor potential in the acute phase) to the PREP algorithm predictive of the potential for upper limb recovery after stroke, which they proposed alongside clinical (“SAFE” score) and diffusion MRI data (fractional anisotropy asymmetry index measured on the posterior limb of the internal capsules). The potential relevance of a brain plasticity genetic marker (polymorphism in the BDNF gene) remains to be validated.

1.5. Conclusion

These past few years, the use of functional imaging and TMS allowed for a better understanding of the underlying mechanisms of motor recovery after stroke in order to develop new therapeutic strategies based on NIBS which have demonstrated their potential relevance in motor function recovery. However, the individual response to neuromodulation varies and depends on several biological and technical factors which have not been completely mastered. The choice of the ideal NIBS still needs to be refined. Using imaging data as early as possible should enable teams to better select patients who could benefit from this technique in the acute or subacute phase and use it to “boost” the natural capacities of brain plasticity and recovery after stroke. During the chronic phase, these neuromodulation techniques certainly bear a potential relevance especially for improving learning capacities during rehabilitation care, but in that case also, it concerns patients preselected according to imaging and electrophysiology data. Its future use in common clinical practice will require additional large-scale, multicenter longitudinal studies on bigger cohorts of patients in order to determine its place against other conventional rehabilitation techniques and neuropharmacological approaches as well as its eventual relevance as an “add-on” therapy.

Disclosure of interest

The author declares that he has no conflicts of interest concerning this article.

2. Version française

2.1. Plasticité cérébrale et mécanismes de la réorganisation corticale après un AVC

Le cerveau d'un patient victime d'un accident vasculaire cérébral (AVC) a les capacités de reconfigurer son activité dans les suites de l'infarctus grâce à sa plasticité naturelle. Celle-ci s'exprime par une redistribution du métabolisme cérébral de base, une modification des cartographies corticales (suractivation des cortex lésés, modification des somatotopies motrices et sensibles [1,2], et un recrutement d'aires cérébrales à distance de la lésion, qui vont participer à la récupération fonctionnelle [3]. Pendant la phase de la récupération motrice, les études d'imagerie fonctionnelle (TEP scan et IRM fonctionnelle), ont montré l'implication des aires adjacentes à la lésion [4] et le recrutement des aires de l'hémisphère non lésé [5,6]. Il est actuellement admis qu'une bonne récupération motrice de la main parétique chez des patients ayant présenté un AVC est liée à une réorganisation de l'activité au sein de l'hémisphère lésé [7–9]. Si dans un premier temps la récupération fait appel à des réseaux neuronaux impliquant à la fois des aires sensori-motrices secondaires ipsilésionnelles et des aires controlésionnelles, c'est le retour à un réseau plus classique qui permettrait une récupération de qualité [10,11]. En effet, plus l'asymétrie entre les deux hémisphères est grande, moins bonne est la récupération [12,13]. Les études longitudinales ont confirmé l'existence de changements dynamiques d'équilibre dans l'activation entre hémisphère sain et lésé (balance interhémisphérique) au cours de la récupération avec une hyperactivité initiale de l'hémisphère intact lors du mouvement de la main parétique [4,11,14]. Dans la progression dynamique de la récupération, il semble que les patients qui ont une mauvaise récupération continuent d'avoir une activation de l'hémisphère sain [7,15]. Cependant, les études d'imagerie ne permettent pas de savoir si cette activation bilatérale est une conséquence des mauvaises performances motrices de la main parétique, (épiphénomène), ou bien le reflet d'une perturbation de la balance interhémisphérique qui interfère secondairement avec les performances motrices. C'est tout l'intérêt des études d'électrophysiologie. Les résultats de l'étude de Werhahn et al. [16] suggèrent que le rôle du cortex moteur controlésionnel dans la récupération des performances de la main parétique serait mineur à la phase chronique puisque le temps de réaction d'un mouvement des doigts exécuté avec la main parétique n'est perturbé que par l'application d'une TMS interférentielle sur le cortex moteur ipsilésionnel mais pas par une TMS appliquée sur le cortex moteur controlésionnel. Cependant, une étude ultérieure [17] montre que l'application d'une TMS interférentielle sur les aires motrices controlésionnelles perturbe d'autant plus le temps de réaction simple d'un mouvement des doigts de la main parétique que les patients ont

une mauvaise récupération suggérant, au contraire, un rôle fonctionnel des aires motrices controlésionnelles dans la récupération, d'autant plus important que les patients ont un déficit résiduel lourd. À l'inverse, Lotze et al. [18,19] ont montré qu'une rTMS inhibitrice, appliquée sur le cortex moteur controlésionnel de patients ayant bien récupéré à la phase chronique, induit des perturbations dans la précision de réalisation d'un geste séquentiel complexe effectué avec la main parétique, suggérant que l'hyperactivité ou recrutement des aires motrices controlésionnelles lors de la réalisation de tâches motrices complexes pourrait avoir un effet bénéfique sur les performances de la main parétique. En synthèse, ces résultats soulignent la difficulté de connaître le rôle exact de l'hémisphère sain dans la récupération motrice post-AVC. Il dépend très certainement de nombreux facteurs dont le temps écoulé depuis l'AVC (phase aiguë, chronique), l'importance et le site de la lésion et la complexité de la tâche motrice à réaliser.

2.2. Modulation de l'excitabilité corticale intra- et interhémisphérique après un AVC

L'utilisation de la TMS a permis d'étudier les changements d'excitabilité des cortex moteurs primaires de l'hémisphère lésé et sain au cours de la phase de récupération, ainsi que les modulations de l'inhibition interhémisphérique au repos et lors de la préparation et l'exécution d'un mouvement volontaire. Les premières études TMS dans ce domaine ont montré des résultats en faveur d'une hyperactivité de l'hémisphère sain au cours de la récupération motrice de la main parétique [20,21] qui a tendance à diminuer au cours du temps surtout chez les patients qui récupèrent bien [22]. En TMS double choc [23], il a été montré du côté lésé comme du côté sain, en phase aiguë ou subaiguë, une diminution des mécanismes inhibiteurs inter-neuronaux gabaergiques (GABA-A, *short intra-cortical inhibition*, SICI) des circuits moteurs [24–27]. Cette modulation de la SICI pourrait refléter une stratégie de récupération visant à favoriser l'utilisation des aires motrices habituelles ou compensatrices mais sa mesure ne serait fiable qu'après 3 mois de récupération [28].

Chaque cortex moteur exerce une influence mutuelle sur son homologue opposé via les fibres transcallosales glutamatergiques se projetant sur des interneurons inhibiteurs gabaergiques du cortex moteur opposé [29–31]. Ces connexions interhémisphériques (inhibition interhémisphérique ; IHI) peuvent être indirectement étudiées par la TMS double choc [29,30]. Ces interactions interhémisphériques sont utiles dans le contrôle volontaire des mouvements uni- et bi-manuels [32]. Selon le concept de balance interhémisphérique, après une lésion du cerveau, (M1, aires du langage, aires pariétales), il existerait une diminution d'excitabilité du cortex moteur ipsilésionnel et une hyperexcitabilité du cortex moteur controlésionnel. Après un AVC, on observe une augmentation du niveau d'IHI provenant de M1 controlésionnel et s'exerçant sur M1 ipsilésionnel, lors de la préparation d'un mouvement volontaire, qui serait inversement corrélée à une bonne récupération de la main parétique : plus l'IHI serait perturbée, moins bonne serait la récupération motrice [33,34]. La récupération de la

zone lésée serait perturbée par un input inhibiteur excessif via les voies transcallosales, provenant de l'aire controlésionnelle de l'hémisphère sain en état d'hyperactivité, du fait de la diminution de l'input inhibiteur réciproque de l'aire lésée sur l'aire saine. Cette hypothèse représente un des modèles de plasticité corticale « néfaste » de l'hémisphère sain s'exerçant sur l'hémisphère lésé et pouvant perturber la récupération motrice post-AVC. Il est à la base du développement des techniques de neuromodulation corticale visant à rétablir la balance interhémisphérique physiologique.

2.3. Méthodes de neuromodulation corticale non invasives : NIBS

Sur la base de ces données d'imagerie fonctionnelle et d'électrophysiologie aboutissant au concept de perturbation de la balance interhémisphérique au décours d'un AVC (voir revue [35]), se sont développées dans les 12 dernières années des techniques de neuromodulation corticale, (*non-invasive brain stimulation*: NIBS), visant à faciliter, optimiser la récupération fonctionnelle en modulant la plasticité naturelle du cerveau. Les objectifs de la NIBS dans la récupération motrice post-AVC sont multiples :

- augmenter l'excitabilité du cortex moteur du côté lésé ;
- limiter le développement de stratégies compensatrices non adaptées (hyperexcitabilité du cortex moteur controlésionnel) ;
- rétablir l'équilibre de la balance interhémisphérique entre les cortex moteurs côté lésé et sain ;
- potentialiser la réponse du système moteur aux techniques de rééducation classiques en facilitant le réapprentissage moteur (*add-on* thérapie) ;
- diminuer le handicap résiduel

2.3.1. Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et theta burst stimulation (TBS)

La rTMS consiste en l'application d'un train de stimuli magnétiques à une fréquence allant de 1 à 50 Hz, pendant 1 à 30 minutes, sur une zone du cerveau, au moyen d'une sonde (ou *coil*) posée sur le scalp en regard de la zone à stimuler [36]. Les post-effets induits par l'application d'une ou plusieurs sessions de rTMS dépendent de la fréquence de stimulation, (≤ 1 Hz : diminution de l'excitabilité [37] ; > 5 Hz : augmentation de l'excitabilité [38]) du nombre de chocs (600–2000), de la longueur du train, de l'intensité de stimulation, du site de stimulation, de la durée de la stimulation, du nombre de séances (session uniques/multisessions).

La *theta burst stimulation* (TBS) [39] consiste en l'application de bursts de 3 pulses magnétiques pulsant à 50 Hz, (fréquence thêta). Chaque burst de 3 pulses est délivré à une fréquence de 5 Hz. Lorsqu'elle est appliquée de façon continue, pendant 40 à 60 secondes, la TBS (cTBS) induit des post-effets inhibiteurs. Lorsqu'elle est appliquée de façon intermittente, (trains de 10 *bursts* pendant 2 secondes suivis d'une pause de 8 secondes, répétés toutes les 10 secondes), pendant 20 à 60 secondes, la TBS intermittente (iTBS) induit des post-effets facilitateurs.

L'intérêt de cette méthode, par rapport à la rTMS est sa durée de stimulation très courte inférieure à 60 secondes ; son inconvénient majeur étant celui du coût élevé de l'appareillage.

Quel que soit son mode d'application, rTMS classique ou TBS, ses effets neuromodulateurs sont liés à l'induction de post-effets mettant en jeu les mécanismes de plasticité synaptique de type LTP-LTD, c'est-à-dire potentiation ou dépression à long terme. Les travaux chez l'animal ont montré que la stimulation presynaptique répétitive d'une fibre afférente est nécessaire et suffisante pour induire une dépression durable de l'activité de la synapse, (basses fréquences LTD), ou une potentiation durable de l'activité de la synapse, (hautes fréquences 50–100 Hz LTP) [40]. Ainsi, la rTMS à basse fréquence (1 Hz) ou la cTBS vont pouvoir induire des post-effets synaptiques durables de type LTD et la rTMS à haute fréquence (supérieure à 5 Hz) ou la iTBS vont pouvoir induire des post-effets synaptiques inhibiteurs de type LTP.

La durée de ces post-effets est au moins équivalente à la durée de la stimulation pour la rTMS, (20 à 30 minutes), et de 30 minutes à 1 heure pour la TBS. L'application de 5 ou 10 séances quotidiennes, (multisessions), permettrait d'augmenter la durée des effets dans le temps [41,42].

Les contre-indications à l'utilisation de la stimulation magnétique corticale sont les mêmes que celles de l'IRM à laquelle il faut rajouter la présence d'une épilepsie. Cette dernière est une contre-indication relative car le risque de survenue d'une crise comitiale au cours ou au décours de la séance de rTMS n'augmente que si on utilise des fréquences de stimulation supérieures à 10 Hz et que l'on stimule du côté lésionnel.

Le choix des paramètres de stimulation (fréquence, intensité, durée) doit respecter les critères de sécurité d'utilisation [43,44]. Cette méthode de neuromodulation ne présente pas de risque majeur à condition d'éviter de stimuler avec des trains continus de longue durée et à forte intensité. Elle est généralement bien tolérée par les patients, mais contraignante en pratique de par la lourdeur du matériel et son coût élevé.

2.3.2. Transcranial direct stimulation: tDCS

Elle consiste en l'application de courants électriques continus sur le scalp entre 2 électrodes non métalliques entourées d'une éponge imprégnée d'une solution de NaCl. Un courant constant continu de faible intensité de l'ordre de 1 à 2 mA est appliqué pendant 10 à 20 minutes au moyen d'un stimulateur galvanique de petite taille, facile à transporter et programmable à l'avance [45,46]. Le mécanisme d'action de tDCS est bien connu [47]. Contrairement à la rTMS, il n'induit jamais de contraction musculaire pendant la stimulation lorsqu'il est appliqué en regard du cortex moteur. Pendant la stimulation, le courant continu induit des changements de polarité membranaire en modulant la conductance des canaux sodium et calciques. Après la stimulation, en fonction du sens du courant, il peut induire des post-effets durables excitateurs, (tDCS anodale), ou inhibiteurs, (tDCS cathodale), par un mécanisme de plasticité synaptique de type LTP/LTD, récepteur NMDA - dépendant [47].

Cette méthode est très bien tolérée. Elle induit une légère sensation de picotements sous l'électrode active à l'induction de la stimulation qui disparaît généralement en quelques minutes. Cette particularité en fait un excellent placebo, bien meilleur que l'utilisation d'une sonde rTMS placebo. Aucun événement grave n'a été rapporté après son utilisation à condition de respecter les paramètres usuels de stimulation recommandée, c'est-à-dire, à l'intensité de 1 à 2 mA et avec une durée de stimulation inférieure à 25 minutes. Dans le cas contraire, (durée de stimulation supérieure à 25 minutes et intensité de stimulation supérieure à 2 mA ou encore utilisation d'eau à la place du NaCl), elle peut entraîner une irritation locale transitoire sous l'électrode active. Des brûlures cutanées du scalp ont été décrites [48].

En synthèse, les avantages de la rTMS et de la TBS sont représentés par le caractère focal de la stimulation, (sonde en 8), et la durée très courte de la stimulation, (< 1 minute), pour la TBS. Ses inconvénients sont représentés par le coût élevé de l'appareillage, sa lourdeur d'utilisation pratique clinique, le risque potentiel de déclencher une crise d'épilepsie sur un cerveau lésé, le caractère imparfait de la sonde placebo pour les études d'efficacité clinique. Le principal inconvénient de la tDCS est représenté par le caractère peu focal de la stimulation. Ses nombreux avantages (faible coût, simplicité d'utilisation, facilité d'application, qualité du placebo, excellente tolérance y compris avec une lésion cérébrale sous-jacente), en font la méthode privilégiée actuellement par rapport à la rTMS car potentiellement réalisable en centre de rééducation ou à domicile.

2.3.3. Paired associative stimulation (PAS)

La PAS consiste en l'application combinée d'une stimulation magnétique simple choc sur le cortex moteur primaire et d'une stimulation électrique périphérique du nerf médian au poignet, répétée pendant 30 minutes, à 1 fréquence de 0,05 Hz. En fonction de l'intervalle de temps entre la stimulation corticale et la stimulation périphérique, elle est capable d'induire des post-effets excitateurs durables (intervalle interstimulus de 25 ms) ou inhibiteurs (intervalle de 10 ms) [49–51]. La durée des post-effets est au moins égale à la durée de la stimulation combinée (30 à 60 minutes). Elle met en jeu un mécanisme de plasticité synaptique associative de type « LTP/LTD » qui repose entièrement sur la séquence temporelle entre la stimulation corticale et la stimulation périphérique. Elle a été beaucoup moins utilisée que la rTMS ou la tDCS dans un but de neuromodulation thérapeutique [52,53].

Pour résumer, si on souhaite diminuer l'excitabilité du cortex moteur primaire, on dispose de 4 méthodes de NIBS : rTMS 1 Hz, cTBS, PAS 10 et tDCS cathodale. Si on souhaite au contraire augmenter l'excitabilité du cortex moteur, on dispose de la rTMS à haute fréquence (5-10-20 Hz), la iTBS, la PAS 25 et la tDCS anodale.

Les post-effets induits de type LTP/LTD sont mesurables par des méthodes électrophysiologiques et d'imagerie fonctionnelle corrélées à l'étude des performances motrices.

2.4. Résultats des études cliniques contrôlées de NIBS dans la récupération motrice post-AVC

Nous citerons d'abord les résultats de deux études princeps, l'une d'électrophysiologie et l'autre d'imagerie fonctionnelle qui ont évalué l'effet d'une session de rTMS à 1 Hz appliquée sur le cortex moteur (M1) controlésionnel chez des patients en phase chronique post-AVC. Ces deux études montraient une amélioration des performances motrices de la main parétique après la session de rTMS vraie et pas après la session placebo. Dans un cas, elle était corrélée à la diminution d'excitabilité du cortex moteur sain [54], alors que dans l'autre, elle n'était pas corrélée aux résultats d'IRMf qui montraient pourtant une normalisation de l'activation du réseau moteur pendant un mouvement de *grasping* réalisé avec la main parétique, avec une diminution d'activité dans les zones motrices du côté sain [55]. Nous avons aussi montré en TEP qu'une rTMS 1 Hz appliquée sur M1 droit chez des sujets normaux induisait une augmentation du débit sanguin cérébral sur M1 gauche pendant un mouvement de la main droite et vérifié que ce type de neuromodulation transitoire pouvait aussi être observée chez des patients inclus dans le premier mois après leur AVC ischémique [56]. Une autre étude d'électrophysiologie a confirmé que l'application d'une session unique de cTBS sur M1 controlésionnel chez 12 patients inclus entre le 1^{er} et le 45^e jour après la survenue de l'AVC entraînait une augmentation d'amplitude du PEM mesuré sur un muscle de la main parétique, probablement due à une levée de l'inhibition transcallosale excessive exercée par M1 controlésionnel sur M1 ipsilésionnel [57].

Deux autres études, l'une avec de la rTMS inhibitrice à 1 Hz [58,59], l'autre avec la tDCS cathodale [58,59] ont évalué l'effet d'une NIBS inhibitrice contre placebo appliquée sur M1 controlésionnel 5 jours de suite chez des patients AVC en phase chronique et ont rapporté une amélioration des performances de la main parétique dans le temps de réalisation du test de Jebsen et Taylor (JTT) de l'ordre de 15 % avec un suivi de 15 jours.

Trois autres études publiées entre 2007 et 2012 ont rapporté une amélioration modérée des performances motrices de la main parétique après l'application d'une [55,60] ou de dix sessions [61] de rTMS à 1 Hz sur M1 controlésionnel chez des patients inclus en phase aiguë ou subaiguë après l'AVC.

En 2006 et 2007, étaient rapportés les premiers résultats de l'application d'une session de NIBS excitatrice (rTMS 10 Hz [62], tDCS anodale [63,64], et iTBS [65] appliquée sur M1 ipsilésionnel chez des patients en phase chronique post-AVC. Toutes montraient des améliorations modérées mais supérieures au placebo des performances motrices de la main parétique évaluées par le JTT ou d'autres tests moteurs. L'étude d'Ameli et al. en 2009 [66], réalisée sur un nombre de patients plus important que les précédentes (16 sous-corticaux et 13 corticaux + sous-corticaux) mais, avec une très large période d'inclusion entre la 1^{re} et la 88^e semaine post-AVC), a eu l'intérêt de montrer que l'effet bénéfique de la session unique de rTMS excitatrice à 10 Hz appliquée sur M1 ipsilésionnel dépendait de l'extension de la lésion ischémique : une augmentation de la fréquence de battement de l'index de la

main parétique était observée en post-intervention chez 14 des 16 patients avec une lésion sous-corticale alors qu'elle était diminuée chez 7 des patients avec une lésion plus étendue cortico-sous-corticale. Cette étude montrait également une diminution de l'activité du cortex moteur controlésionnel en IRMf, induite par la rTMS, chez 11 des patients sous-corticaux. Il existait également une corrélation positive entre l'amélioration des performances motrices de la main parétique post rTMS et l'activité de M1 ipsilésionnel en IRMf mesurée dans les conditions basales avant l'intervention et au contraire un large recrutement bilatéral des aires motrices primaires et secondaires chez 7 des 13 patients avec lésions étendues.

Deux études en 2007 et deux en 2012 rapportent des résultats négatifs de la NIBS : l'application d'une session de tDCS anodale quotidienne sur M1 ipsilésionnel pendant 6 semaines, (6 × 5 jours), couplée à un entraînement moteur intensif assisté par robot du membre parétique, chez 10 patients, avec un déficit initial lourd, en phase subaiguë de récupération, (4 à 8 semaines post-AVC), n'était suivie d'une amélioration du score de Fugl-Meyer que chez 3 des 10 patients inclus [67]. Il s'agissait d'une étude en ouvert. L'application de sessions de rTMS excitatrice à 20 Hz ou d'un placebo sur M1 ipsilésionnel répétées 10 jours de suite et couplées à une thérapie contrainte induite chez deux groupes parallèles de 19 patients, en phase chronique n'entraînait aucune différence significative entre les deux groupes sur les scores des échelles motrices globales (Wolf Motor Function et Motor Activity Log) [68]. Plus récemment, une étude bi-centrique anglaise portant sur 41 patients chroniques, suivis pendant 3 mois, répartis en 3 groupes parallèles et évalués sur le test des 9 chevilles, le JTT et le griptest ne montraient pas de différence significative entre les 3 groupes quel que soit le type de NIBS appliquée quotidiennement pendant 10 jours, cTBS, iTBS ou placebo mais, dans tous les cas, couplée une rééducation intensive standardisée [69]. Les auteurs suggéraient un probable effet plafond lié à l'association de la NIBS et de la rééducation pour expliquer ce manque d'effet de la NIBS. Enfin Rossi et al., en 2012 [70], n'ont pas observé de différence significative sur le score de Fugl-Meyer et le NIHSS, réalisé à 5 jours et à 3 mois, entre les deux groupes parallèles de 25 patients chacun, inclus en phase aiguë 2 jours après la survenue de l'AVC, après l'application sur M1 ipsilésionnel d'une session quotidienne de tDCS anodale ou de placebo répétée 5 jours de suite. Il s'agissait dans cette série de patients présentant un déficit assez lourd à l'inclusion.

En synthèse, entre 2005 et 2012, il y a eu environ 25 études contrôlées évaluant l'efficacité de la NIBS dans la récupération motrice post-AVC. Ces premières études ont démontré son excellente tolérance. Les résultats rapportés sont variables en fonction de la période d'application de la NIBS (aiguë, subaiguë chronique), du site d'application (hémisphère sain ou lésé), du site de la lésion, (cortical ou sous-cortical), du choix de la méthode de NIBS, du nombre de sessions, du couplage ou non à une rééducation standard ou intensive. La durée de la période de suivi est le plus souvent courte et le choix des critères d'évaluation non standardisés, voir revue [71,72].

La taille des effets positifs de la NIBS sur la motricité de la main parétique par rapport à l'effet placebo de l'intervention reste globalement modeste de l'ordre de 10 à 20 % d'amélioration. La plupart de ces études portent sur de petits effectifs (6–50 patients). Les effets de la NIBS semblent meilleurs pour des lésions sous-corticales par rapport à des lésions corticales étendues. La majorité de ces études n'ont pas suivi longitudinal. L'application de multisessions successives par rapport à l'application d'une seule session ne semble pas augmenter de façon importante la taille des effets mais, peut-être, permet de les consolider en durée. Cela reste à confirmer sur des études longitudinales multicentriques avec de larges échantillons de patients. Ces études semblent maintenant plus faciles à mettre en place avec la tDCS qu'avec la rTMS, qui nécessite un appareillage beaucoup plus lourd et coûteux pour les centres.

Dans une méta-analyse, Hsu et al. [73] évaluant l'effet de la rTMS sur la récupération motrice, réalisée à partir de 18 études portant sur un total de 392 patients, la taille moyenne de l'effet positif de la rTMS sur la fonction motrice était de 0,55 95 % CI, 0,37–0,72) $p < 0,01$). La taille de l'effet augmente en cas de lésion sous-corticale (0,73 95 % CI, 0,44–1,02). Il est plus grand pour la rTMS basse fréquence (0,69 95 % CI, 0,42–0,95) par rapport à la rTMS à haute fréquence (0,41 95 % CI 0,14–0,68) et assez proche entre une application de la rTMS en phase aiguë (0,79 95 % CI 0,42–1,16) ou en phase chronique (0,66 95 % CI 0,31–1,00).

En 2013, il reste encore de nombreuses questions en suspens. Quelle méthode privilégier ? À quelle dose appliquer la NIBS (paramètres de stimulation optimaux) ? Quel est le nombre optimal de session ? Quand faut-il l'appliquer ; en phase aiguë, chronique, ou les deux ?

Où faut-il appliquer ; du côté sain, lésé, ou des 2 côtés en même temps ? À qui faut-il la proposer ; à des patients qui présentent un déficit modéré ou lourd ou bien uniquement à des patients qui présentent des lésions sous-corticales plutôt qu'à des lésions corticales ? Comment l'appliquer ; seule ou en traitement adjuvant ? Pendant ou avant la rééducation ? Quelle est l'influence des facteurs de régulation de la plasticité synaptique ? Quels critères d'évaluation choisir, ceux qui évaluent les performances motrices de la main parétique ou bien ceux qui s'intéressent à l'amélioration de la qualité de vie et de l'autonomie ?

Quelques réponses commencent progressivement à être apportées. En ce qui concerne le site d'application à privilégier entre M1 lésionnel et controlésionnel, quatre études ont comparé sur trois groupes parallèles de patients, en phase aiguë ou subaiguë de la récupération, les effets d'une NIBS excitatrice multisession, (5–0 jours), appliquée sur M1 côté lésé, (rTMS 3–5 Hz, [74–76], ou d'une tDCS anodale [77] à une NIBS inhibitrice sur M1 côté sain (rTMS 1 Hz ou tDCS cathodale) et à une stimulation placebo. Les résultats de ces études sont controversés et ne permettent pas de répondre à cette question. En revanche, l'application simultanée d'une séance de tDCS anodale sur M1 ipsilésionnel et d'une tDCS cathodale sur M1 controlésionnel répétée 5 jours de suite fait gagner en moyenne 6 points, soit 21 % d'amélioration, sur le

score de Fugl-Meyer membre supérieur, contre 5 % pour le groupe placebo, sur deux groupes de 10 patients, chacun en phase chronique de récupération [78]. Une étude complémentaires de la même équipe a montré que la multiplication par deux du nombre de sessions de tDCS bi-hémisphérique, (2×5 jours) permettait un gain moyen de $8,2 \pm 2,2$ du score de Fugl-Meyer mais l'amélioration n'était pas linéaire dans le temps : elle était plus importante la première semaine que la deuxième semaine de traitement [78].

En ce qui concerne l'effet potentialisateur de l'association de la NIBS à une rééducation intensive, les résultats sont la aussi controversés avec deux études négatives précédemment citées, [68,69], et une étude plus récente montrant que l'association de la tDCS bi-hémisphérique à une thérapie contrainte induite chez 14 patients en phase chronique diminue de façon plus importante le temps de réalisation du test de Jebsen Taylor que la thérapie contrainte induite seule [79]. L'équipe de Cohen [80] a montré chez 9 patients, en phase chronique post-AVC, que la combinaison d'une stimulation nerveuse périphérique électrique du nerf médian et cubital du côté de la main parétique appliquée pendant 2 heures, suivie d'une séance de tDCS anodale de 20 minutes appliquée sur M1 ipsilésionnel améliorait de 41,3 % les performances de la main parétique, dans une tâche d'apprentissage moteur séquentiel des doigts, comparativement au placebo. L'amélioration était de 22,7 % quand on comparait la tDCS combinée à la stimulation périphérique à l'application de la tDCS seule et de 15,4 % quand on la comparait à l'application d'une stimulation périphérique seule.

En ce qui concerne l'optimisation des paramètres de stimulation, (voir revue [81], la comparaison des différents montages d'une session de tDCS chez 10 patients en *cross-over* montre qu'en moyenne, c'est la tDCS bi-hémisphérique qui permet la meilleure amélioration dans le temps de réalisation du JTT suivie de la tDCS anodale, puis cathodale [82]. Deux études récentes soulignent l'intérêt de l'utilisation de la tDCS chez des patients AVC en phase chronique pour favoriser, améliorer leur capacité d'apprentissage d'une tâche motrice réalisée avec la main parétique [83,84].

Pour optimiser les effets positifs modestes de la NIBS sur la récupération motrice, il paraît nécessaire de mieux sélectionner les patients qui peuvent en tirer bénéfice et de valider des marqueurs prédictifs de bonne réponse à la NIBS. En phase aiguë, ces critères pourraient être cliniques (âge, importance du déficit moteur initial évalué par des échelles standardisées, existence de comorbidités), morphologiques (intégrité du faisceau cortico-spinal en imagerie de diffusion [85], et site cortical ou sous-cortical et étendue de la lésion ischémique. En phase chronique, on pourrait y rajouter les données d'imagerie fonctionnelle en demandant au patient qui a déjà un peu récupéré d'exécuter, pendant l'acquisition des images en TEP ou IRMf, un mouvement simple et complexe avec la main parétique. Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, les données d'électrophysiologie apportées par la TMS (mesure des seuils moteurs au repos et sous mouvement, courbe en intensité, mesure de l'inhibition intracorticale) semblent avoir une moins bonne valeur prédictive que les données de

l'imagerie, surtout en phase aiguë dans les 3 premières semaines post-AVC, mais il existe une bonne corrélation entre la fonction motrice de la main et les mesures moyennes de l'intégrité du faisceau cortico-spinal, surtout dans les trois premiers mois de récupération [28]. Stinear et al. [86] intègrent des données électrophysiologiques, (présence ou pas d'un potentiel évoqué moteur en phase aiguë), à l'algorithme prédictif du pronostic de récupération du membre supérieur, (PREP), qu'ils proposent à côté des données cliniques, (score « SAFE »), et d'IRM de diffusion, (asymétrie de l'index d'anisotropie fractionnelle mesuré sur le bras postérieur de la capsule interne). L'intérêt potentiel d'un marqueur génétique de plasticité corticale (polymorphisme BDNF) reste à démontrer.

2.5. Conclusion

L'utilisation de l'imagerie fonctionnelle et de la TMS nous ont permis ces dernières années de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la récupération motrice après la survenue d'un AVC et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la NIBS qui ont démontré leur potentiel intérêt dans la récupération de la fonction motrice. Cependant, la réponse individuelle à la neuromodulation est variable et elle dépend de nombreux facteurs biologiques et techniques non encore parfaitement contrôlés. Le choix de la NIBS idéale reste à définir. L'utilisation des données de l'imagerie réalisée le plus précocement possible devrait permettre de mieux sélectionner les patients qui peuvent en bénéficier en phase aiguë ou subaiguë et de l'utiliser pour « booster » les capacités naturelles de plasticité et de réparation du cerveau après une lésion vasculaire. En phase chronique, ces techniques de neuromodulation ont très certainement un intérêt potentiel en particulier pour améliorer les capacités d'apprentissage au cours de la prise en charge rééducative mais la encore, sur des patients préalablement sélectionnés en fonction des données de l'imagerie fonctionnelle et de l'électrophysiologie. Son utilisation en pratique clinique courante ne pourra se faire qu'après avoir réalisé des études longitudinales à grande échelle, multicentriques sur de larges échantillons de patients qui permettront de déterminer sa place par rapport aux techniques conventionnelles de rééducation et les approches neuropharmacologiques et son intérêt éventuel en *add-on* thérapie.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

References

[1] Donoghue JP. Plasticity of adult sensorimotor representations. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5:749–54.
 [2] Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 1984;224:591–605.

[3] Rossini PM, Altamura C, Ferreri F, Melgari JM, Tecchio F, Tombini M, et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura Medicophys* 2007;43:241–54.
 [4] Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997;28:2518–27.
 [5] Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991;29:63–71.
 [6] Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 1992;31:463–72.
 [7] Loubinoux I, Carel C, Pariente J, Dechaumont S, Albucher JF, Marque P, et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* 2003;20:2166–80.
 [8] Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, Gerdelat A, Albucher JF, Tardy J, et al. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage* 2004;23:827–39.
 [9] Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 2004;61:1844–8.
 [10] Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003;34:1553–66.
 [11] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003;126:2476–96.
 [12] Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, Lupoi D, Cassetta E, Pasqualetti P. Interhemispheric differences of sensory hand areas after monohemispheric stroke: MEG/MRI integrative study. *Neuroimage* 2001;14:474–85.
 [13] Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, Lupoi D, Cassetta E, Pasqualetti P, et al. On the reorganization of sensory hand areas after mono-hemispheric lesion: a functional (MEG)/anatomical (MRI) integrative study. *Brain Res* 1998;26:153–66.
 [14] Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Baron JC. Displacement of primary sensorimotor cortex activation after subcortical stroke: a longitudinal PET study with clinical correlation. *Neuroimage* 2003;19:1650–4.
 [15] Calautti C, Naccarato M, Jones PS, Sharma N, Day DD, Carpenter AT, et al. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: a 3T fMRI study. *Neuroimage* 2007;34:322–31.
 [16] Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann Neurol* 2003;54:464–72.
 [17] Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;29:14518–23.
 [18] Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006;129:791–808.
 [19] Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci* 2006;31:6096–102.
 [20] Cicinelli P, Traversa R, Rossini PM. Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2–4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:438–50.
 [21] Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, Filippi M, Rossini PM. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the “affected” and “unaffected” hemispheres in human stroke. *Brain Res* 1998;24803:1–8.
 [22] Manganotti P, Acler M, Zanette GP, Smania N, Fiaschi A. Motor cortical disinhibition during early and late recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:396–403.
 [23] Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501–19.
 [24] Butefisch CM, Wessling M, Netz J, Seitz RJ, Homberg V. Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:4–21.

- [25] Cicinelli P, Pasqualetti P, Zaccagnini M, Traversa R, Oliveri M, Rossini PM. Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke* 2003;34:2653–8.
- [26] Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol* 2000;111:671–6.
- [27] Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 2002;113:936–43.
- [28] Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS, Greenwood RJ. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex* 2008;18:1909–22.
- [29] Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992;453:525–46.
- [30] Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B, Hallett M. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 1998;510:249–59.
- [31] Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 2002;543:317–26.
- [32] Duque J, Murase N, Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Mazzocchio R, et al. Intermanual differences in movement-related interhemispheric inhibition. *J Cogn Neurosci* 2007;19:204–13.
- [33] Duque J, Hummel F, Celnik P, Murase N, Mazzocchio R, Cohen LG. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage* 2005;28:940–6.
- [34] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400–9.
- [35] Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:641–56.
- [36] Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:333–43.
- [37] Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398–403.
- [38] Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:800–5.
- [39] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–6.
- [40] Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 1998;21:149–86.
- [41] Baumer T, Lange R, Liepert J, Weiller C, Siebner HR, Rothwell JC, et al. Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage* 2003;20:550–60.
- [42] Valero-Cabre A, Pascual-Leone A, Rushmore RJ. Cumulative sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) build-up facilitation to subsequent TMS-mediated behavioural disruptions. *Eur J Neurosci* 2008;27:765–74.
- [43] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications]. *Neurophysiol Clin* 2011;41:221–95.
- [44] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1–16.
- [45] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;15:633–9.
- [46] Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;27:1899–901.
- [47] Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2010;66:198–204.
- [48] Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007;72:208–14.
- [49] Ridding MC, Uy J. Changes in motor cortical excitability induced by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1437–44.
- [50] Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000;3:572–84.
- [51] Ridding MC, Taylor JL. Mechanisms of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. *J Physiol* 2001;537:623–31.
- [52] Uy J, Ridding MC, Hillier S, Thompson PD, Miles TS. Does induction of plastic change in motor cortex improve leg function after stroke? *Neurology* 2003;61:982–4.
- [53] 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;23:366–72.
- [54] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005;36:2681–6.
- [55] Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Kust J, Karbe H, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol* 2008;65:741–7.
- [56] Conchou F, Loubinoux I, Castel-Lacanal E, Le Tinnier A, Gerdelat-Mas A, Faure-Marie N, et al. Neural substrates of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation during movement in healthy subjects and acute stroke patients. A PET study. *Hum Brain Mapp* 2008.
- [57] Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Capone F, Ranieri F, et al. Modulating cortical excitability in acute stroke: a repetitive TMS study. *Clin Neurophysiol* 2008;119:715–23.
- [58] Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:123–9.
- [59] Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006.
- [60] Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:461–5.
- [61] Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, Mello EA, Nagaya EM, Santos Jr W, et al. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. *J Neurol* 2012;259:1399–405.
- [62] Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006;37:1471–6.
- [63] Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006;37:2115–22.
- [64] Hummel FC, Voller B, Celnik P, Floel A, Giraux P, Gerloff C, et al. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci* 2006;7:73.
- [65] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring theta burst stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 2007;118:333–42.
- [66] Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009;66:298–309.

- [67] Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SG. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:9–15.
- [68] Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Gonzalez Rothi LJ, Wu S, Reid K, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:707–15.
- [69] Talelli P, Wallace A, Dileone M, Hoad D, Cheeran B, Oliver R, et al. Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: a semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:976–87.
- [70] Rossi C, Sallustio F, Di Legge S, Stanzione P, Koch G. Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *Eur J Neurol* 2012;20:202–4.
- [71] Grefkes C, Fink GR. Disruption of motor network connectivity post-stroke and its noninvasive neuromodulation. *Curr Opin Neurol* 2012;25:670–5.
- [72] Kandel M, Beis JM, Le Chapelain L, Guesdon H, Paysant J. Non-invasive cerebral stimulation for the upper limb rehabilitation after stroke: a review. *Ann Phys Rehabil Med* 2012;55:657–80.
- [73] Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, Lee IH, Lin YY. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2012;43:1849–57.
- [74] Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2010;17:1203–9.
- [75] Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009;16:1323–30.
- [76] Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, Abo M. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;22:413–8.
- [77] Kim DY, Lim JY, Kang EK, You DS, Oh MK, Oh BM, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:879–86.
- [78] Lindenberg R, Zhu LL, Schlaug G. Combined central and peripheral stimulation to facilitate motor recovery after stroke: the effect of number of sessions on outcome. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:479–83.
- [79] Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J Neuroeng Rehabil* 2009;6:8.
- [80] Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen LG. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke* 2009;40:1764–71.
- [81] Hiscock A, Miller S, Rothwell J, Tallis RC, Pomeroy VM. Informing dose-finding studies of repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor function: a qualitative systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:228–49.
- [82] Mahmoudi H, Borhani Haghighi A, Petramfar P, Jahanshahi S, Salehi Z, Fregni F. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke. *Disabil Rehabil* 2011;33:1383–8.
- [83] Lefebvre S, Laloux P, Peeters A, Desfontaines P, Jamart J, Vandermeeren Y. Dual-tDCS enhances online motor skill learning and long-term retention in chronic stroke patients. *Front Hum Neurosci* 2013;6:343.
- [84] Zimmerman M, Heise KF, Hoppe J, Cohen LG, Gerloff C, Hummel FC. Modulation of training by single-session transcranial direct current stimulation to the intact motor cortex enhances motor skill acquisition of the paretic hand. *Stroke* 2012;43:2185–91.
- [85] Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 2007;130:170–80.
- [86] Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain* 2012;135:2527–35.