



被殻出血患者における皮質脊髄路走行領域の損傷度と 下肢の運動機能との関係*

澤島佑規¹⁾・矢部広樹²⁾³⁾・足立浩孝¹⁾・田中善大¹⁾

【要旨】

【目的】急性期の脳水平断画像の皮質脊髄路走行領域の損傷度と回復期リハビリテーション病棟（回復期病棟）退棟時の下肢の運動機能との関係性を明らかにすることを目的とした。【方法】対象は被殻出血患者86例とし、急性期のCT画像にて皮質脊髄路走行領域（側脳室レベルの放線冠部と松果体レベルの内包後脚中部）の全体面積と出血面積を測定し、出血面積/全体面積×100（%）にて損傷度を算出した。皮質脊髄路走行領域の損傷度を基に5群に分類し、回復期病棟退棟時のSIASの下肢運動合計点数について多重比較検討を行った。さらに、回帰分析における残差の解析から運動点数が大きく変化する皮質脊髄路走行領域の損傷度の変曲点を算出した。【結果】皮質脊髄路走行領域の損傷度が20～39%の群と40～59%の群との間に有意差を認め、変曲点は37.7%であった。【結論】皮質脊髄路走行領域の損傷度が一定量（37.7%）を超えると下肢の運動機能が急激に悪化する可能性があるとし唆される。

キーワード：被殻出血，皮質脊髄路走行領域の損傷度，下肢の運動機能

はじめに

脳卒中治療ガイドライン2015では、脳卒中患者に対して発症早期から機能障害の程度を予測することが推奨されている¹⁾。また早期に下肢の運動機能を予測することは、適切な下肢装具の作成や

効果的なりハビリテーションの実施に繋がると考えられる。さらに下肢の運動機能は歩行能力²⁾³⁾や日常生活動作⁴⁾、転帰先⁵⁾と関連することから、下肢の運動機能の予測によって、入院期間が限られた中でも、早期から適切な退院支援が可能になると考えられる。運動機能の予測には、近年、磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging ; MRI）の拡散テンソル画像（diffusion tensor imaging ; DTI）を用いて皮質脊髄路の損傷の程度を評価することが効果的であると報告されている⁶⁻⁸⁾。しかしながら、一般的に日常診療では拡散テンソル画像による神経線維の損傷の程度を評価することは少ないのが現状である。そのため、一般的な脳卒中の画像診断として広く用いられているコンピュータ断層撮影（Computed Tomography ; CT）やMRIの水平断画像にて、下肢の運動機能の予測を行う必要があると考えられる。水平断画像と運動機能に関する報告では、被殻出血患者を対象に脳卒中の外科研究会により作成されたCT分類を用いた評価によって、内包後脚への血腫の進展が運動障害へ繋がると報告されている⁹⁾。また、Song¹⁰⁾は脳梗塞患者を対象に側脳室などの指標となる構造

* Predictive outcome of lower limb motor function in the putaminal hemorrhage patients from a standpoint of quantitative damage of the corticospinal tract

- 1) 医療法人偕行会 偕行会リハビリテーション病院
リハビリテーション部
(〒490-1405 愛知県弥富市神戸5丁目20番地)
Yuki Sawajima, PT, Hiroataka Adachi, PT, Yoshihiro Tanaka, PT: Department of Rehabilitation, Kaikoukai Rehabilitation Hospital
- 2) 聖隷クリストファー大学 リハビリテーション学部
理学療法学科
Hiroki Yabe, PT, PhD: Department of Physical Therapy,
School of Rehabilitation Science, Seirei Christopher
University
- 3) 医療法人偕行会 名古屋共立病院
リハビリテーション課
Hiroki Yabe, PT, PhD: Department of Rehabilitation,
Nagoya Kyoritsu Hospital

E-mail: y_sawajima0124@yahoo.co.jp

体と病巣の距離を比率化し、病巣の位置と運動機能との関係性を検討した報告において、側脳室体部側方に近接する白質部の中央から少し後方（以下、放線冠部）に病巣を認めた場合、特に下肢の運動機能が低下すると示している。一方、Chungら¹¹⁾は被殻出血患者を破綻した血管別に分類し、臨床的特徴について検討した報告にて内包後脚を損傷しやすい外側レンズ核線条体動脈の後内側枝領域の破綻例は、運動機能が不良であると示している。このように、機能局在に対する損傷の程度の評価、構造体と病巣の位置関係での評価、破綻した血管別の評価など様々な手法にて水平断画像と運動機能の関係性について検討されており、いずれも放線冠部や内包後脚の損傷の程度が運動機能との関連性が高いことが示されている。そのため、皮質脊髓路走行領域の損傷の程度を把握することは非常に有用であると考えられる。しかし、いずれの報告においても皮質脊髓路走行領域の損傷の程度について、放線冠部と内包後脚の2領域を複合的かつ多段階にて評価できていないことや、下肢領域の皮質脊髓路は放線冠部そして内包後脚中部を走行する¹²⁾が、その点に考慮して測定範囲を規定して評価できていないことから、運動機能との関係性を鋭敏に反映していない可能性が高い。また、脳卒中発症後に起こる皮質脊髓路の損傷や可塑性変化の報告¹³⁻¹⁵⁾を鑑みると、皮質脊髓路走行領域の損傷の程度が一定量を超えると、急激に運動機能が低下する可能性が示唆されている。しかしながら、定量的に皮質脊髓路走行領域の損傷の程度を詳細に評価し、運動機能との関係性について検討した報告は我々が渉猟した範囲では見あたらなかった。皮質脊髓路走行領域の損傷の程度と下肢の運動機能との関係性を明らかにすることは、早期から運動機能の予測に基づいたリハビリテーションを実施するために、重要であると考えられる。

そこで本研究は、皮質脊髓路の損傷の程度をCTの水平断画像にて評価した皮質脊髓路走行領域の損傷度を用いて測定した。皮質脊髓路走行領域の損傷度は、放線冠部と内包後脚中部の損傷の程度を複合的かつ多段階にて測定可能であり、検者間再現性については、先行研究にて高い再現性を認めている¹⁶⁾。本研究の目的は、運動障害をきたしやすい被殻出血患者¹⁷⁾を対象に、急性期に撮像されたCTの水平断画像から皮質脊髓路走行領域の損傷度を求め、回復期リハビリテーション病棟（以下、回復期病棟）退棟時の下肢の運動機能との関係性を明らかにすることである。

対象および方法

1. 対象

対象は2008年1月から2016年12月の期間に偕行会リハビリテーション病院の回復期病棟を入退棟した20歳以上の被殻出血患者178例とした。除外条件は、既往に脳障害または運動障害がある場合、データ欠損がある場合、入院中に病態悪化などにより急性転化した場合とし、最終的に上記の条件を満たした被殻出血患者86例を分析の対象とした。なお、本研究は偕行会リハビリテーション病院の倫理委員会の承認（承認番号201636号）および対象者もしくは代諾者から研究参加の同意を書面にて得て実施した。

2. 調査・測定項目

背景因子として、年齢と性別、発症から回復期病棟退棟までの期間、脳損傷側、出血量を調査および測定した。出血量に関しては、発症後平均2.5±1.6日に撮像されたCTの水平断画像にて、血腫が最大に描出されているスライスでの血腫の長径(cm)×長径に直交する血腫の径(cm)×血腫が確認できるスライス数×スライス厚(cm)/2¹⁸⁾にて算出した。

皮質脊髓路走行領域の損傷度は、出血量と同様に発症数日後に撮像されたCTの水平断画像にて測定した。測定範囲は、放線冠部は側脳室レベル（脳梁体部レベルもしくは脳梁膨大レベル）の脳室前端から後端までの距離における前端から50～75%の範囲、かつ脳室外側から脳実質外側における内側10%の範囲（図1A）、内包後脚中部は松果体レベルの内包後脚を前後3等分割した中央の範囲（図1B）とした。なお、内包後脚中部の測定にあたり、内包後脚を3等分割する際には長軸に

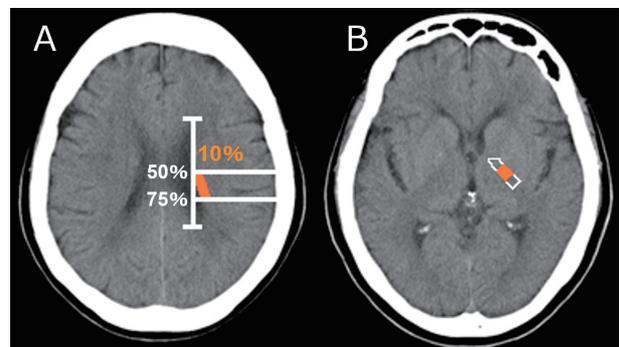


図1. 皮質脊髓路走行領域の測定範囲

- A：放線冠部の測定範囲（側脳室レベルの脳室前端から後端までの距離における前端から50～75%の範囲、かつ脳室外側から脳実質外側における内側10%の範囲）
 B：内包後脚中部の測定範囲（松果体レベルの内包後脚を前後3等分割した中央の範囲）

対して垂直に交わる線を引き、分割した面積がそれぞれ同面積であるかを計測して確認した。皮質脊髄路走行領域の損傷度は、放線冠部と内包後脚中部の全体面積（以下、脳領域全体面積：cm²）と脳領域全体面積内に占める高吸収域で描出されている出血の面積（以下、脳領域出血面積：cm²）を画像閲覧ソフトの測定ツール（Array Corporation, Array AOU）を用いて測定し、下記の式から算出した。

$$\text{損傷度 (\%)} = \text{脳領域出血面積} / \text{脳領域全体面積} \times 100$$

そして、上記の式にて算出された皮質脊髄路走行領域の損傷度を、0～19%をA群、20～39%をB群、40～59%をC群、60～79%をD群、80～100%をE群に分類した。また、回復期病棟退棟時の下肢の運動機能に関しては、退棟前1週間以内に脳卒中機能評価法（Stroke Impairment Assessment Set；SIAS）¹⁹⁾の下肢運動合計点数を測定した。

3. 統計解析

統計解析は5群間の背景因子およびSIASの下肢運動合計点数の群内比較には、カテゴリ変数については χ^2 検定、Shapiro-Wilk検定にて正規分布が確認された連続変数については一元配置分散分析、正規分布が確認されなかった連続変数についてはKruskal-Wallis検定を行った。群内比較にて有意差を認めた場合には多重比較として、正規分布が確認された連続変数についてはTukey法、正規分布が確認されなかった連続変数についてはSteel-Dwass法を行った。統計解析にはR2.8.1を使用し、有意水準は5%とした。さらに、SIASの下肢運動合計点数が急激に低下する皮質脊髄路走行領域の損傷度を求めるために、回帰分析における残差の解析にて任意の点で区切った二つの回帰直線から皮質脊髄路走行領域の損傷度の変曲点を算出した。まずSIASの下肢運動合計点数と対応する皮質脊髄路走行領域の損傷度をプロットし、一つ目の回帰直線を最初の測定ポイントと任意点の間で引き、二つ目の回帰直線を任意点の次のポイントと最後の測定ポイントの間で引いた。そして全ての測定ポイントにおいて二つの回帰直線の合計残差平方和が最小になる点を求め、皮質脊髄路走行領域の損傷度の変曲点として算出した。

結果

対象者86例の内訳は平均年齢65.1 ± 11.2歳、男性54例、女性32例、発症から回復期病棟退棟までの平均期間は126.4 ± 50.6日、脳損傷側は左半球42例、右半球44例であった。皮質脊髄路走行領域の損傷度および出血量は発症後平均2.5 ± 1.6日に撮像されたCTを用いて評価した（表1）。

表1. 対象者属性

対象者数（例）	86
年齢（歳 ^a ）	65.1 ± 11.2
性別（男/女：例）	54 / 32
発症から回復期病棟退棟までの期間（日 ^a ）	126.4 ± 50.6
損傷側（左/右：例）	42 / 44
出血量（ml ^a ）	30.6 ± 28.1
SIASの下肢運動合計点数（点 ^a ）	8.5 ± 5.8
発症からCT画像の撮影までの期間（日 ^a ）	2.5 ± 1.6

^a：平均 ± 標準偏差

回復期病棟：回復期リハビリテーション病棟

SIAS：Stroke Impairment Assessment Set

皮質脊髄路走行領域の損傷度をもとに5群に分類した結果、各群のSIASの下肢運動合計点数の平均値（中央値）は、A群12.4 ± 4.2点（14点）、B群11.2 ± 3.1点（12点）、C群5.0 ± 4.4点（5.5点）、D群2.2 ± 2.3点（2点）、E群2.3 ± 3.6点（0点）であった。多重比較検討を行った結果、背景因子として発症から回復期病棟退棟までの期間においてA-D群、A-E群、B-E群間に有意差を認め、出血量においてA-D群、A-E群、B-D群、B-E群間において有意差を認めたが、その他の群間および項目では有意差を認めなかった。また、SIASの下肢運動合計点数においてはA-C群、A-D群、A-E群、B-C群、B-D群、B-E群間で有意差を認め、その他の群間では有意差を認めなかった（表2）。回帰分析における残差の解析の結果、SIASの下肢運動合計点数に対する皮質脊髄路走行領域の損傷度の変曲点は37.7%であった。

考察

本研究は、被殻出血患者における発症早期の皮質脊髄路走行領域の損傷度と回復期病棟退棟時の下肢の運動機能との関係性について検討した。その結果、SIASの下肢運動合計点数においてA-B群およびC-D群、D-E群間には有意差を認めなかつ

表 2. 背景因子および SIAS の下肢運動合計点数の 5 群間比較の結果

	A 群 (n = 36)	B 群 (n = 16)	C 群 (n = 12)	D 群 (n = 9)	E 群 (n = 13)	p 値
年齢 (歳 ^a)	63.5 ± 12.0	67.1 ± 12.7	68.6 ± 7.2	60.7 ± 13.2	66.9 ± 8.0	N.S. ^c
性別 (男 / 女 : 例)	20 / 16	11 / 5	8 / 4	7 / 2	8 / 5	N.S. ^b
発症から回復期病棟退棟までの期間 (日 ^a)	102.6 ± 47.0	115.8 ± 50.1	141.4 ± 34.9	165.0 ± 38.5 [†]	164.8 ± 41.2 ^{††}	p < 0.05 ^c
損傷側 (左 / 右 : 例)	17 / 19	7 / 9	7 / 5	5 / 4	6 / 7	N.S. ^b
出血量 (ml ^a)	21.5 ± 17.6	13.0 ± 12.4	34.0 ± 35.4	51.4 ± 13.6 ^{*#}	60.5 ± 35.8 ^{*#}	p < 0.05 ^d
SIAS の下肢運動合計点数 (点 ^a)	12.4 ± 4.2	11.2 ± 3.1	5.0 ± 4.4 ^{*#}	2.2 ± 2.3 ^{*#}	2.3 ± 3.6 ^{*#}	p < 0.05 ^d

^a: 平均 ± 標準偏差

^b: χ^2 乗検定 ^c: 一元配置分散分析 ^d: Kruskal-Wallis 検定

多重比較検討 (Tukey 法), [†]: p < 0.05 (vs A 群) ^{††}: p < 0.05 (vs B 群)

多重比較検討 (Steel-Dwass 法), ^{*}: p < 0.05 (vs A 群) [#]: p < 0.05 (vs B 群)

N.S.: Not significant 回復期病棟: 回復期リハビリテーション病棟

SIAS: Stroke Impairment Assessment Set

たが、B-C 群間には有意差を認め、皮質脊髄路走行領域の損傷度が 37.7% を境に急激に下肢の運動機能が低下することが示された。

A 群 (損傷度 0 ~ 19%) と B 群 (損傷度 20 ~ 39%) との間に下肢の運動機能の有意差を認めなかった要因として、血腫の進展が軽度であれば皮質脊髄路自体に損傷を受けにくいことや可塑性が得られやすいためと考えられる。下肢領域の皮質脊髄路は大脳縦裂周囲の主に運動野および運動前野から正中に向かってほぼ直線的に下行するように放線冠部や内包後脚中部を走行¹²⁾しており、血腫の進展が軽度である場合は皮質脊髄路が柔軟に内側に偏移することで損傷をまぬがれる可能性がある²⁰⁾。また、皮質脊髄路走行領域に血腫が軽度進展した程度であれば、局所神経構造への圧迫が少ないことや血腫成分による二次性神経損傷の影響が少ないことから、一過性に運動障害が生じたとしても神経の可塑性が得られやすいためと考えられる。そのため、皮質脊髄路走行領域の損傷度が軽度である A 群および B 群では下肢の運動機能の低下に有意な差を認めなかったと考えられる。

しかし、B 群 (損傷度 20 ~ 39%) と C 群 (損傷度 40 ~ 59%) との間に下肢の運動機能の有意差を認めた。その要因としては、皮質脊髄路走行領域の損傷度が一定量を超えると上記で示した皮質脊髄路が内側偏移して損傷を回避することが困難となり、領域内に占める血腫量にしたがって皮質脊髄路自体の損傷が比例的な関係で増すためと考えられる。MRI の拡散テンソル画像により皮質脊髄路の損傷の程度を数値化 (fractional anisotropy ;

FA 値) し、下肢の運動機能との関係を検討した報告において、FA 値と下肢の運動機能は中等度以上の有意な相関を示すとされている⁷⁾⁸⁾。そのため、皮質脊髄路走行領域の損傷度が一定量を超えると皮質脊髄路自体の損傷も比例して増える可能性が示唆される。また、B-C 群間において出血量には有意差を認めなかったが、皮質脊髄路走行領域の損傷度には有意差を認めた。このことから、単純な出血の大きさではなく皮質脊髄路が走行する放線冠部および内包後脚中部の損傷の程度を評価することでより正確な下肢の運動機能を把握できる可能性があることが示唆される。

一方、C 群 (損傷度 40 ~ 59%) および D 群 (損傷度 60 ~ 79%)、E 群 (損傷度 80 ~ 100%) との間に下肢の運動機能の有意差を認めなかった。その要因として、皮質脊髄路自体が大きく損傷されていることに加えて可塑性変化が生じにくいと考慮される。可塑性変化については、ある脳領域が損傷された場合でもその周囲の脳領域が再組織化されることが動物実験²¹⁾²²⁾にて明らかにされており、ヒトにおいても脳卒中発症により内包後脚が損傷しても内包前脚や膝が損傷していなければ顔面領域の部分を賦活させて運動感覚機能を回復させたとする報告もある²³⁾。つまり、皮質脊髄路走行領域に損傷をきたした場合においても、周辺組織にまで損傷がおよんでいない場合は脳の運動ネットワークの機能代償や再構築により機能回復する可能性がある¹³⁻¹⁵⁾と考えられる。しかしながら、C 群および D 群、E 群は出血量が 30 ml を超えるなど皮質脊髄路走行領域だけでなく、周辺領域にも強く損傷を受けている可能性が高いことか

ら運動機能の改善が得られにくく、有意な差を認めなかったと考えられる。脳卒中後の脳内での機能代償や再構築による運動機能の回復について、多くの研究において脳卒中患者では運動に伴い運動領域以外に様々な脳領域が活性化することが報告²⁴⁻²⁶⁾されており、運動機能の回復には高次な機能局在が関与する可能性が高いことが示されている^{27) 28)}。その中でも頭頂葉の残存機能が重要であると示した報告²⁹⁾や前運動野の残存機能が重要であると示した報告³⁰⁾など見解は様々であり、損傷した脳領域によっても機能代行する脳領域が異なる可能性も示されている。そのため、今後は皮質脊髄路走行領域が重度に損傷していてもその他のどの脳領域が残存していれば運動回復に至りやすいのかも検討する必要がある。

本研究では、多重比較検討に加えてSIASの下肢運動合計点数が大きく変化する皮質脊髄路走行領域の損傷度の変曲点を回帰分析における残差の解析から求めたところ、37.7%であることが示された。CTの水平断画像から皮質脊髄路走行領域の損傷度を算出し、変曲点を示した報告は見あたらないため、他の研究と比較検討することは困難であるが、多重比較検討にてB-C群間に有意差を認めていることから37.7%付近で運動機能が悪化する可能性は高いと考えられる。B-C群間に有意差を認め、さらに変曲点が37.7%であったという本研究の結果は、将来的な運動機能の関係を検討する上で重要な指標となり、日常臨床において簡便に評価できるという点から、リハビリテーションの臨床における応用の可能性と意義は高いと考えられる。特に本研究の結果が急性期の発症早期に撮影された脳画像から得られたという点は、発症早期から下肢装具の作成やリハビリテーションの内容、退院後の生活設定内容などを検討する際の参考値として、臨床応用できる可能性がある。本研究の課題および限界としては、リハビリテーションの内容は運動機能の改善度に関与する^{31) 32)}が加味していない点、血腫周辺の圧排された組織の脳虚血および浮腫の影響を考慮していない点、皮質脊髄路走行領域以外の脳領域の損傷度を加味していない点、撮影機種や撮影条件を統一していない点が挙げられる。今後は上記を加味して、被殻出血患者の下肢の運動機能について検討する必要があると考えられる。

結論

急性期脳画像の皮質脊髄路走行領域の損傷度と回復期病棟退棟時の下肢の運動機能との関係性に

ついて検討した。その結果、皮質脊髄路走行領域の損傷度が一定量(37.7%)を境に大きく下肢の運動機能が低下することが示された。下肢の運動機能との関係性を推察する際には、この変曲的な関係性を考慮しながら行う必要があることが示唆される。

利益相反

開示すべき利益相反に相当する事項はない。

【文 献】

- 1) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2015. 株式会社協和企画, 東京, 2015, pp. 275-276.
- 2) Jorgensen HS, Nakayama H, et al.: Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil. 1995; 76: 27-32.
- 3) Veerbeek JM, Van Wegen EE, et al.: Is accurate prediction of gait in nonambulatory stroke patients possible within 72 hours poststroke? The EPOS study. Neurorehabil Neural Repair. 2011; 25: 268-274.
- 4) Nasciutti-Prudente C, Oliveira FG, et al.: Relationships between muscular torque and gait speed in chronic hemiparetic subjects. Disabil Rehabil. 2009; 31: 103-108.
- 5) Meijer R, van Limbeek J, et al.: Development of the Stroke-unit Discharge Guideline: choice of assessment instruments for prediction in the subacute phase post-stroke. Int J Rehabil Res. 2006; 29: 1-8.
- 6) Zhu LL, Lindenberg R, et al.: Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. Stroke. 2010; 41: 910-915.
- 7) Imura T, Nagasawa Y, et al.: Prediction of motor outcomes and activities of daily living function using diffusion tensor tractography in acute hemiparetic stroke patients. J Phys Ther Sci. 2015; 27: 1383-1386.
- 8) Koyama T, Marumoto K, et al.: Relationship between diffusion-tensor fractional anisotropy and long-term outcome in patients with hemiparesis after intracerebral hemorrhage. NeuroRehabilitation. 2013; 32: 87-94.
- 9) 金谷春之, 湯川英機・他: 高血圧性脳出血における新しいNeurological GradingおよびCTによる血腫分類とその予後について. 脳卒中の

- 外科研究会講演集. 1978; 7: 265-273.
- 10) Song YM: Somatotopic organization of motor fibers in the corona radiata in monoparetic patients with small subcortical infarct. *Stroke*. 2007; 38: 2353-2355.
 - 11) Chung CS, Caplan LR, et al.: Striatocapsular haemorrhage. *Brain*. 2000; 123: 1850-1862.
 - 12) Yeo SS, Chang MC, et al.: Corticoreticular pathway in the human brain: Diffusion tensor tractography study. *Neurosci Lett*. 2012; 508: 9-12.
 - 13) Jaillard A, Martin CD, et al.: Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain*. 2005; 128: 1122-1138.
 - 14) Wolfgang F, Adrian D, et al.: Motor recovery following capsular stroke. Role of descending pathways from multiple motor areas. *Brain*. 1993; 116: 369-382.
 - 15) Ward NS, Cohen LG: Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol*. 2004; 61: 1844-1848.
 - 16) 澤島佑規, 矢部広樹・他：被殻出血患者における各脳領域の損傷度による歩行自立度の予後予測. *理学療法学*. 2018; 4: 216-226.
 - 17) Ghetti G: Putaminal Hemorrhages. *Front Neurol Neurosci*. 2012; 30: 141-144.
 - 18) Kothari RU, Brott T, et al.: The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996; 27: 1304-1305.
 - 19) Tsuji T, Liu M, et al.: The stroke impairment assessment set: Its internal consistency and predictive validity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000; 81: 863-868.
 - 20) 水上公宏, 荒木五郎・他：高血圧性脳出血における内包回避現象. *臨床神経*. 1973; 13: 711-717.
 - 21) Jenkins WM, Merzenich MM: Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. *Prog Brain Res*. 1987; 71: 249-266.
 - 22) Nudo RJ, Wise BM, et al.: Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*. 1996; 272: 1791-1794.
 - 23) Weiller C, Ramasay SC, et al.: Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol*. 1993; 33: 181-189.
 - 24) Chollet F, DiPiero V, et al.: The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1991; 29: 63-71.
 - 25) Marshall RS, Perera GM, et al.: Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke*. 2000; 31: 656-661.
 - 26) Cao Y, D'Olhaberriague L, et al.: Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke*. 1998; 29: 112-122.
 - 27) Cramer SC, Nelles G, et al.: A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke*. 1997; 28: 2518-2527.
 - 28) Weiller C, Chollet F, et al.: Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol*. 1992; 31: 463-472.
 - 29) Brion JP, Demeurisse G, et al.: Evidence of cortical reorganization in hemiparetic patients. *Stroke*. 1989; 20: 1079-1084.
 - 30) Seitz RJ, Hofflich P, et al.: Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol*. 1998; 55: 1081-1088.
 - 31) Kwakkel G, Wagenaar RC, et al.: Effects of intensity of rehabilitation after stroke: a research synthesis. *Stroke*. 1997; 28: 1550-1556.
 - 32) Cooke EV, Mares K, et al.: The effects of increased dose of exercise-based therapies to enhance motor recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2010; 8: 60.