

Análise do comportamento motor em ratos acometidos por acidente vascular encefálico

Review of motor behavior in mice affected by stroke

Ivo Ilvan Kerppers¹; Guilherme Justus²; Mario César da Silva Pereira³; Regiane Albertini de Carvalho⁴

¹Mestre em engenharia biomédica, laboratório de neuroanatomia e neurofisiologia – Unicentro. Guarapuava, PR – Brasil.

²Acadêmico de Fisioterapia – Unicentro. Guarapuava, PR – Brasil.

³Mestre em Gerontologia, Docente do Curso de Fisioterapia – Unicentro. Guarapuava, PR – Brasil.

⁴Doutora em Engenharia Biomédica, Programa de Mestrado em Ciências da Reabilitação – Uninove. São José dos Campos, SP – Brasil.

Endereço para correspondência

Ivo Ilvan Kerppers
Rua Vicente Machado, 3459, Bonsucesso
85035-180 – Guarapuava, PR [Brasil]
ikerppers@unicentro.br

Resumo

Introdução: O acidente vascular cerebral é a doença neurológica que mais frequentemente acomete o sistema nervoso e é a principal causa de incapacidades físicas e mentais. **Objetivo:** Avaliar o comportamento motor em modelos de animais após cirurgia de oclusão da carótida comum. **Método:** Foram utilizados 16 ratos Wistars, e foi realizada cirurgia anteriormente na cervical para exposição da carótida comum, sendo obstruída por pinça hemostática. A amostra foi dividida em dois grupos, GI e GII. **Resultados:** Na análise estatística, os valores da média e desvio-padrão para a reação normal foi de $42,5 \pm 0,70$ e para a reação de flexão $0,0 \pm 0,0$ para o Grupo I. Para o grupo II, a média e o desvio-padrão para reação normal foi de $36,0 \pm 1,41$ e para a reação de flexão, de $20,0 \pm 2,82$. **Conclusão:** A atividade física é essencial para o dia a dia em pacientes portadores de lesão neurológica, proporcionando melhora locomotora.

Descritores: Acidente vascular encefálico; Atividade física; Rato.

Abstract

Introduction: The stroke is a neurological disease that most commonly affects the nervous system and is the leading cause of mental and physical disabilities. **Objective:** To evaluate motor behavior in animal models after coronary occlusion of the common carotid. **Method:** 16 Wistar rats, and surgery was performed earlier in the neck to expose the common carotid artery, being obstructed by a hemostat. The sample was divided into two groups GI and GII. **Results:** Statistical analysis, the mean and standard deviation for the normal reaction was 42.5 ± 0.70 and for the reaction of flexion $0.0 \pm 0, 0$ for Group I. In group II, the mean and standard deviation for normal reaction was 36.0 ± 1.41 and for the reaction of flexion, 20.0 ± 2.82 . **Conclusion:** Physical activity is essential for daily life in patients with neurological injury and improved the locomotor activity.

Key words: Physical activity; Rat; Stroke.

Introdução

A doença cerebrovascular é uma das principais causas de morte no Brasil, é a terceira causa de morte nos Estados Unidos da América¹ e uma das maiores causas de incapacidades em países industrializados², sendo considerada também uma das mais frequentes de morte no mundo³.

Os coeficientes de mortalidade encontram-se em declínio desde o início do século nos Estados Unidos da América, apresentando decréscimo de 2% ao ano no período de 1950-1972 e de 7% ao ano no período após 1973⁴. Desde meados dos anos 1970 na Europa, no período compreendido entre 1970-1985, os coeficientes de mortalidade provocados por acidente cerebrovascular decresceram em torno de 45%⁵.

No Brasil, foi detectado declínio do coeficiente de indivíduos com sequelas de AVC. No município de São Paulo e em outras capitais, a partir do final dos anos 70, foi verificado um decréscimo nos índices da mortalidade por acidente vascular cerebral na ordem de 17%, para ambos os sexos entre os biênios 1970-1971 e 1980-1981⁶, porém com benefício restrito somente a algumas faixas etárias⁷.

Apesar de apresentar declínio, a mortalidade por doença cerebrovascular ainda se mantém em níveis elevados. Talvez o fator mais importante seja decorrente da alta prevalência da hipertensão arterial em nosso meio e sua estreita relação com a doença cerebrovascular⁸.

A hipertensão arterial e o fumo claramente aumentam o risco do indivíduo de ser acometido por um acidente vascular, mas outros fatores de risco potenciais incluem a inatividade física, a obesidade, a intolerância à glicose, as dislipidemias, dietas e a utilização de altas doses de contraceptivos⁹.

Os sintomas e os sinais apresentados pelo paciente com AVC dependem, basicamente, sendo tipo isquêmico ou hemorrágico e da artéria comprometida. As regiões afetadas pelo AVC apresentam relação direta com o quadro.

Comumente, entre os AVCs isquêmicos, a artéria mais afetada é a cerebral média. O quadro clínico compreende a perda de movimentos do lado oposto do corpo (hemiplegia), com aumento dos reflexos (hiperreflexia) e problemas na fala¹⁰.

Em comparação com o que ocorre com outras doenças ou síndromes neurológicas, como a epilepsia e a doença de Parkinson, as cerebrovasculares estão entre as mais importantes afecções cerebrais enfrentadas pelos neurologistas no âmbito clínico. As doenças cerebrovasculares isquêmicas e anóxicas permanecem incluídas no grupo para o qual a conduta terapêutica é expectante, conservadora e pouco específica¹¹.

Em face da ineficiência terapêutica disponível, um grande número de pacientes afetados estão impossibilitados da compreensão e/ou da expressão da linguagem, de outras funções cognitivas, da motricidade, da visão e de outras funções sensoriais, vindo eventualmente a apresentar um quadro tipo demencial¹².

O acidente vascular cerebral recorrente é considerado a segunda causa mais comum de demência. A demência, associada com a doença cerebrovascular, é comumente reconhecida como uma consequência imediata do acidente cerebrovascular, em que ocorre um declínio intelectual mensurado após um ou mais eventos isquêmicos^{13,14}.

Tatemichi et al.¹³ ao acompanharem prospectivamente, ao longo de 52 meses, pacientes que apresentaram AVC, verificaram que esses pacientes, após um período inicial em que não se detectou alterações cognitivas de caráter involutivo, desenvolveram um quadro de demência, na ausência de novos episódios isquêmicos, em uma proporção maior do que indivíduos controle, pareados conforme a idade e a mesma bagagem socioeconômico-cultural. Em outros estudos foi estimada a incidência de demência após o primeiro infarto cerebral.

Após um ano ocorrido o AVC insulto isquêmico ou hemorrágico, o risco de apresentar um quadro tipo demencial será nove vezes maior que o encontrado na população, entre-

tanto, não foi observado, no primeiro ano, em nenhum paciente, qualquer tipo de demência, mas esse estudo mostrou que a cada ano que se seguia ao insulto isquêmico, o risco de apresentar um quadro tipo demencial encontrava-se aumentado em duas vezes quando comparado com a população. Foi observado também depois do primeiro ano, comparando-se com a população, um aumento de 50% no número de pacientes que apresentavam doença de Alzheimer^{14,15}.

O comportamento sedentário está associado com o aumento do risco de ser acometido por AVC. Os mesmos mecanismos de proteção postulados pela atividade física contra as doenças coronarianas podem ser aplicados contra o AVC, principalmente os efeitos favoráveis, tais como a redução da pressão arterial sanguínea, aumento do Col-HDL, melhora da aptidão cardiovascular e redução do stress¹⁶.

Os mecanismos de proteção propiciados pela atividade física sobre a isquemia não estão esclarecidos. O exercício aumenta os níveis de HDL, abaixa a pressão arterial sanguínea e reduz o peso corpora. O exercício aeróbico produz adaptações fisiológicas no sistema cardiovascular e no sistema músculo esquelético. Pode-se demonstrar que o exercício aeróbico produz efeitos benéficos nos níveis séricos de lipídios (HDL, LDL, VLDL)¹⁷.

O risco de acidente vascular cerebral incidente é reduzido substancialmente naqueles que possuem uma orientação de atividade física¹⁸.

Entretanto, são muito pouco conhecidos os efeitos do exercício aeróbico sobre o sistema cerebrovascular e na plasticidade cerebral em indivíduos que realizam atividades em meio aquático pós-avc¹⁹.

Na perspectiva de acrescentar alternativas terapêuticas no tratamento e na prevenção contra o AVC e seus efeitos, vários estudos têm demonstrado o efeito preventivo da atividade física contra as doenças coronarianas²⁰. Segundo Nieman²¹, os benefícios da atividade física pós-acidente cérebro vascular e seus mecanismos de neuroplasticidade têm sido pouco relacionados.

Esse estudo teve como objetivo analisar o nado livre no comportamento motor em ratos portadores de acidente cérebro vasculares.

Materiais e método

Esse estudo trata-se de um estudo corte transversal, consecutivo, não controlado.

Animais

Para o estudo, foram utilizados 16 ratos (*Rattus norvegicus*) albinos, Wistars, machos, pesando entre 200g a 250g, provenientes do Biotério da Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO, mantidos em gaiolas de acrílico, aos pares, sendo-lhes permitido livre acesso à comida e à água *ad libitum*.

Durante todo o período que antecede o experimento, os animais foram mantidos sob ciclo claro/escuro de 12 h (luzes ligadas de 7 h às 19 h) sob temperatura de 22±1 °C.

Grupos

Os animais foram divididos em grupos com 8 animais cada, sendo um grupo com cirurgia de oclusão da carótida comum externa esquerda (GI) e outro com cirurgia sem oclusão da artéria carótica comum externa esquerda (GII).

Todos os experimentos foram conduzidos segundo as normas de Comissão de Ética em Experimentação Animal da Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, número 480/2009.

Local do estudo

O estudo se deu nas dependências do Laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia da Universidade Estadual do Centro Oeste – Unicentro.

Método

Cirurgia experimental

Cada animal foi anestesiado, por via intraperitoneal, com 80mg/kg de Ketamina e 15 mg/kg de Xilazina. Após a anestesia ter sido estabelecida e verificada pela compressão manual do terço distal da cauda, foi realizado a tricotomia, seguida da incisão na região ventral do pescoço com aproximadamente 1 cm no sentido céfalo-caudal. Os tecidos subcutâneos e musculares foram divulsionados e a artéria carótida comum externa ficou exposta e ocluída por 10 minutos por meio de um nó cirúrgico, a fim de interromper o fluxo sanguíneo para o encéfalo. Durante o procedimento cirúrgico, a região foi irrigada com solução de NaCl 0,9%² para prevenir a desidratação tecidual. Após 10 minutos, foi suturado com fio de Nylon 3.0 amarrado em nó cirúrgico provocando oclusão definitiva. Para o grupo falso operado (grupo Sham), a cirurgia foi realizada sem a oclusão da artéria. Para evitar infecção, os animais receberam Benzil Penicilina Benzatina 40.000 UI/kg por vistos intramusculares, e mantidos aquecidos sob um fecho de luz a 37 °C até o retorno completo da anestesia, sendo utilizada uma gaze para proteção dos olhos.

Delineamento experimental

Foi utilizado o seguinte delineamento experimental: Grupo I, animais submetidos a cirurgia experimental com oclusão da artéria carótida comum esquerda; e grupo II, animais submetidos a cirurgia experimental sem oclusão da artéria carótida comum esquerda.

Avaliação clínica e comportamental após isquemia

Para análise do comportamento motor exploratório, foi utilizado uma arena circular (campo aberto), confeccionada em acrílico, medindo 60 cm de diâmetro e 50 cm de altura. O assoalho, em fórmica branca, dividido em 12 partes iguais, foi utilizado para análise da fre-

quência das respostas comportamentais, conforme estudo de Stein, Bueno e Xavier²².

Inicialmente foi realizado a avaliação clínica proposta por Bederson et al.²³ para averiguar os déficits neurológicos após isquemia. Todos os animais foram submetidos à avaliação e classificados como normais (zero), moderados (um) e graves (dois e/ou três). O exame consiste em três itens: 1) o animal sendo suspenso pela cauda até a altura de um metro do solo. Deverá apresentar reação normal em estender ambas as patas dianteiras em direção ao solo. Os animais que se comportarem dessa maneira serão classificados como normais (grau zero). O animal que apresentar flexão da pata dianteira, em diferentes graus, será classificado como grau um (moderado). 2) O animal colocado sobre uma superfície de papel, recoberta com plástico, deverá agarrar com suas patas. Realizar pressão em ambos os ombros, até que as patas dianteiras escorreguem alguns centímetros, seguro manualmente pela cauda. Os animais que apresentarem grau zero ou pequeno déficit, resistirão ao empurrão em ambas as direções. Os animais que apresentarem grau grave (dois ou três) não apresentaram resistência aos empurrões e 3) o animal irá locomover-se livremente sobre uma superfície, sendo observado se ocorre movimentos circulares serão classificados como grau grave (dois ou três).

Após o período de cinco dias, os animais foram colocados em uma piscina térmica a 33 graus centígrados, construída em um turbilhão da marca Carci de 80 litros, onde os animais foram colocados e deixados nadar livremente durante 15 minutos, 3 vezes por semana durante 30 dias²⁴.

Os animais que permaneceram imóveis na água foram estimulados a nadar. Após o tempo determinado para o nado livre, os animais foram secos utilizando um secador de cabelo (quente/frio).

Resultados

Na tabela 1, está relacionado a avaliação do déficit neurológico proposto por Bederson et

al., 1986b, observa-se que os animais do grupo I mantiveram o déficit neurológico realizando uma reação normal, ou apresentaram pequeno déficit motor. O grupo II apresentou um pequeno déficit neurológico (reação normal) em cinco animais (62,5%) e um déficit em flexão (reação moderada) em 3 animais (37,5%). Pode-se verificar que após a realização do nado livre, dos cinco animais que apresentaram um déficit neurológico pequeno, este aumentou em dois animais, totalizando ao final 7 animais (87,5%) uma diferença de 15%. Os animais que mostraram, de acordo com a avaliação, um déficit moderado obtiveram uma diferença final de 25%.

Na tabela 2, está relacionado o teste de resistência ao empurrão, visando o equilíbrio do animal e o controle motor. Nota-se que os animais do GI, todos os 8 (100%), apresentaram resistência ao empurrão, demonstrando ausência de alterações neurológicas. No grupo II, 75% dos animais, antes de serem colocados para o nado livre, apresentavam-se sem resistência ao empurrão (teste) e após foi verificado que 50% (4 animais) não apresentavam essa atividade para o teste. Obteve-se 25% de melhora no quadro de resistência ao empurrão.

Na tabela 3, está disposto o número de quadrantes (espaços) que os animais percorreram no teste de campo aberto visando apenas o comportamento motor do animal e não exploratório. Os animais que apresentavam um déficit neurológico pequeno realizaram 42 passagens pelos quadros em ambos os sentidos e direções durante os cinco minutos de permanência no campo aberto. Os animais do grupo II que apresentavam déficit pequeno realizaram movimentação em 35 espaços e após, 37 espaços. Os animais que apresentaram déficit neurológico moderado (flexão) antes do atividade física em meio aquático obtiveram um comportamento motor de 22 espaços e após, 18 espaços. Nota-se que os animais com déficit moderado tiveram uma diminuição no comportamento motor, realizando menor exploração dos espaços em campo aberto.

Na figura 1, estão dispostos os valores das médias e desvio-padrão em relação as reações

Tabela 1: Avaliação do déficit neurológico antes e após a realização da cirurgia

	GI		GII	
	Antes	Depois	Antes	Depois
Reação Normal	8	8	5	7
Reação Moderada	0	0	3	1
Reação Grave	0	0	0	0

Tabela 2: Teste de resistência ao empurrão

	GI		GII	
	Antes	Depois	Antes	Depois
Sem resistência ao empurrão	0	0	6	4
Resistência ao empurrão	8	8	2	4

Tabela 3: Valores dos grupos estudados em campo aberto para comportamento motor antes e após a cirurgia para acometimento de AVC

	GI		GII	
	Antes	Depois	Antes	Depois
Reação normal (espaços)	42	43	35	37
Reação flexão	0	0	22	18

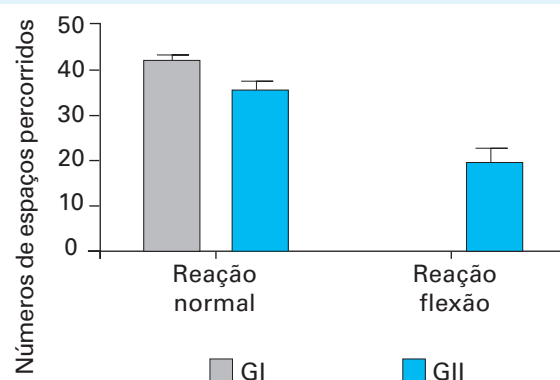


Figura 1: Demonstra os valores das médias e desvios-padrões em relação aos testes de reação normal e de flexão nos animais antes e após a cirurgia para ocasionar o processo de AVC

normais e reações de flexão da amostra estudada. Observa-se que a média e desvio-padrão para a reação normal foi de $42,5 \pm 0,70$ e para a reação de flexão $0,0 \pm 0,0$ para o Grupo I. Para o grupo II, a média e o desvio-padrão para reação normal foi de $36,0 \pm 1,41$ e para a reação de flexão de $20,0 \pm 2,82$.

Discussão

De acordo com Costa e Duarte²⁵, observaram uma melhora significativa na relação social dos voluntários da pesquisa, para os indivíduos com sequelas de AVC, com a prática de atividades físicas em meio aquático.

Nesse estudo, observou-se que o exercício físico realiza uma melhora efetiva no caso de uma lesão cerebral. Os animais foram submetidos a sessões de nado livre, e nos animais que tiveram a carótida comum estenosada ocorreu melhora significativa de seus membros afetados após a realização dos testes.

No entanto, a atividade física regular proporciona, um ganho de aptidão muscular, que significa o conjunto de capacidades como força muscular, resistência muscular localizada e flexibilidade²⁶.

Nesse estudo proposto, pode-se verificar que, à medida que ocorria a melhoria dessa aptidão muscular, diminuía as limitações físicas. O teste do empurrão, proporciona analisar o efeito de equilíbrio e, ao mesmo tempo, as reações de endireitamento para que o animal tenha uma força muscular para realizar sua volta a posição inicial.

De acordo com as análises dos resultados tanto desse estudo relatado acima quanto do realizado com experimento animal os resultados corroboram, porém há necessidade de ser realizado o teste de Grip para quantificar a força muscular.

Greenlund et al.²⁷ em seu estudo relata que a atividade física como prevenção a um futuro AVC é importante e o aconselhamento se sobressai em relação à prevenção secundária por um modo de vida com qualidade.

Em nosso estudo, foi verificado que os animais que praticaram o nado livre apresentaram maior atividade no teste de campo aberto, o que permite concluir que a atividade física proposta melhorou a condição não só física quanto neuropsicológica.

Considerando esses benefícios e comparando com o estudo de Babbcock e Baker¹⁸ e com o Grupo II, que não sofreu nenhum tipo de lesão, relata-se que a atividade física com orientação e controlada realiza benefício para reabilitação neuromotora.

Luft et al.²⁸ relatam que a deficiência locomotora diminui a atividade física, o paciente de AVC em um ciclo-vicioso em que a imobilidade promove o descondicionamento, sarcopenia e a disfunção metabólica que pode aumentar o risco vascular cerebral e agravar ainda mais. O mesmo autor realizou um estudo comparativo de pacientes com AVC, com atividades físicas, utilizando esteira de ginástica, associando com o aumento da velocidade de caminhada na esteira e também exercícios de escada rolante, (treinamentos proprioceptivos com exercício aeróbico), obtendo-se melhora significativa, no tratamento feito por seis meses.

Nesse estudo, a análise consecutiva do exercício em meio aquático, observamos que a melhora da atividade física ocorreu em um período de tempo e frequência.

Conclusão

A atividade física é essencial para o dia a dia em pacientes portadores de lesão neurológica como o AVC, proporcionando melhora da atividade física. Há necessidade de novas pesquisas em modelos experimentais para que possamos quantificar o efeito real da atividade física em meio aquático.

Referências

1. National Center For Health Statistics. Health, United States, 1995. Hystaville, Md; Public Health Service; 1996.



2. Wannamethee SG, Shaper A. Gerald. Physical activity and the prevention of stroke. *J Cardiovasc. Risk*.1999;6:213-16.
3. Coimbra CG, Cavalheiro EA. A Temperatura corporal após a isquemia cerebral: um potente fator modulador da neurotoxicidade de grande importância na clínica neurológica. *Rev. Neurociências*.1994;2:71-76.
4. Carod-Artal FJ, Ferreira CL, Trizotto DS, Menezes MC. Poststroke Depression: Prevalence and Determinants in Brazilian Stroke Patients. *Cerebrovasc Dis*. 2009;25:157-165.
5. Forster A, Young J, Green J, Patterson C, Wanklyn, P, Smith, J. et al. Structured re-assessment system at 6 months after a disabling stroke: a randomised controlled trial with resource use and cost study. *Age Ageing*;2009.
6. Rodrigues LD, Alencar AM, Rocha EG. The stroke patient and the family support system. *Rev Bras Enferm*. 2009;62:271-7.
7. Carod-Artal FJ, Coral LF, Trizotto DS, Moreira CM. The stroke impact scale 3.0: evaluation of acceptability, reliability, and validity of the Brazilian version. *Stroke*. 2008;39:2477-84.
8. Giacomini KC, Peixoto SV, Uchoa E, Lima-Costa MF. A population-based study on factors associated with functional disability among older adults in the Great Metropolitan Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24:1260-70.
9. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *New England J. Med*.1995;333:1392-1400.
10. Cavalheiro EA. As doenças do cérebro. *Rev. Ciência Hoje*.1993;16:26-33.
11. Guedes PV, Mota EPO. Protocolo de avaliação de marcha para pacientes hemiplégicos pós-acidente vascular cerebral. *Reabilitar*. 2000;8:16-19.
12. Prado ES, Almeida RD. Efeitos do treinamento aeróbico com intensidade do Fatmax sobre o perfil sérico lipídico/lipoprotéico em cadetes da AMAM. *Fit Perf J*. 2004;3(5):284-90.
13. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Stern Y, Sano M, et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology*.1994;44:1885-91.
14. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM, Mph RN. Dementia after ischemic stroke: A population – based study in Rochester, Minnesota (1960 – 1984). *Neurology*.1996;19:154-59.
15. Williams PT. Reduction in incident stroke risk with vigorous physical activity; evidence from 7.7-year follow-up of the national runners' health study. *Stroke*.2009; 40:1921-23.
16. Castro KAB, Rodrigues ESR. Identificação de fatores de risco cardiovascular em pacientes submetidos à fisioterapia após acidente vascular cerebral. *Cereus*. 2009;1(1):34-9.
17. Prado ES, Dantas EHM. Efeito do exercício físico aeróbico e de forças nas lipoproteínas HDL, LDL e lipoproteína(a). *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(4):429-33.
18. Babcock AM, Baker DA, Lovic R. Locomotor activity in the ischemic gerbil. *Brain Research*.1993;625:351-54.
19. Diniz L, Abranches MHL. Neuroplasticidade na terapia de restrição e indução do movimento em pacientes com acidente vascular encefálico. *Med. Reabil*. 2003;20(3):53-55.
20. Richards CL, Malouin F, Dumas F, Tardif D. Gait velocity as outcome measure of locomotor recovery after stroke. In: CRAIK, R.L.; OATIS, C.A. *Gait analysis: theory and applications*. St Louis: CV Mosby.1995:355-64.
21. Nieman DC. Exercício e saúde – como se prevenir de doenças usando o exercício como seu medicamento, São Paulo: Edit. Manole, 1ª ed;1999.
22. Stein C, Bueno OFA, Xavier GF. Rats do react to stimulus omission. *Braz. J. Med. Biol. Res*.1994;27:2423-2430.
23. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski HM. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*.1986b;17:472-76.
24. Jackson RW, Fredrickson A. sports for the physically disabled. *Amer J Sports Med*. 1979;7:293-96.
25. Costa AM, Duarte E. Atividade física e a relação com a qualidade de vida, de pessoas com sequelas de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). *Rev. Bras. Cien. e Mov*.2002;10:47-54.
26. Kreuter MW, Chheda SG, Bull FC. How does physician advice influence patient behavior?: evidence for a priming effect. *Arch Fam Med*. 2000;9:426–33.
27. Greenlund KJ. et. al. Physician advice, patient actions, and health-related quality of life in secondary prevention of stroke through diet and exercise. *Stroke*. 2002;33:565-71.
28. Luft AR. et al. Exercise activates subcortical neural networks and improves walking after stroke a randomized controlled trial. *Stroke*.2008;39:3341-50.