

Original Article

Disability Assessment Scale を用いて評価した上肢痙縮に対するボツリヌス療法の効果

藤村健太,¹ 加賀谷斉,² 尾中寿江,³ 大河内由紀,³ 山田将之,¹
寺西利生,¹ 金田嘉清,¹ 才藤栄一²

¹藤田保健衛生大学医療科学部リハビリテーション学科

²藤田保健衛生大学医学部リハビリテーション医学Ⅰ講座

³藤田保健衛生大学病院リハビリテーション部

要旨

Fujimura K, Kagaya H, Onaka H, Okochi Y, Yamada M, Teranishi T, Kanada Y, Saitoh E. Improvement in Disability Assessment Scale after Botulinum toxin A treatment for upper limb spasticity. Jpn J Compr Rehabil Sci 2017; 8: 4-9.

【目的】上肢痙縮に対するボツリヌス療法が日常生活活動に及ぼす影響を Disability Assessment Scale (DAS) を用いて検証した。

【方法】対象は上肢痙縮に対してボツリヌス療法を施行した47例とした。投与前、投与後2, 6, 12週に DAS, Modified Ashworth Scale (MAS), Fugl-Meyer-Assessment (FMA) の上肢項目の評価を行った。

【結果】DASは手の衛生状態、着衣動作、肢位の投与後2, 6週に有意に改善した ($p<0.05$) が、疼痛に有意な変化は認めなかった。MASは投与後2, 6, 12週, FMA上肢項目総計は投与後2, 6週に有意な改善を示した ($p<0.05$)。

【結論】ボツリヌス療法は痙縮のみならず、上肢痙縮に伴う日常生活活動の障害の改善にも寄与することが示された。

キーワード：痙縮, ボツリヌス療法, 日常生活活動, 上肢機能, Disability Assessment Scale

はじめに

脳血管障害などの上位運動ニューロン障害における陽性徴候の一つとして痙縮がある。初発脳卒中患者では、発症後1-2週, 3か月, 18か月時点のいずれにおいても全体の約20%に痙縮を認め、発症後の経過

著者連絡先：藤村健太
藤田保健衛生大学医療科学部リハビリテーション学科
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ケ窪 1-98
E-mail: fujimura@fujita-hu.ac.jp
2016年12月21日受理

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はありません。

とともに痙縮が重度化したことが報告されている [1]。痙縮は麻痺側上下肢の随意性や巧緻性を低下させるとともに、運動麻痺改善に向けたリハビリテーション遂行を阻害する。また上肢痙縮は屈筋群に優位に生じやすく、上肢肢位は異常屈曲位をとることが多い。そのため、日常生活活動 (Activity of Daily Living; ADL) における手洗い・清拭による衛生状態の維持、更衣動作、立位や歩行能力などの能力障害をきたす。さらには外観上も不良姿勢・肢位となり、痙縮が与える影響は重大である。

痙縮に対する治療法の一つとして A 型ボツリヌス毒素 (以下 BoNT-A) 投与が広範囲に行われている。ADL 障害の評価には Barthel Index (BI) や Functional Independence Measure (FIM) などの全般的 ADL 評価のほか、8-Item Disability Scale [2] や Disability Assessment Scale (DAS) [3] などの上肢痙縮が ADL 上の動作能力に及ぼす影響を計測した評価法がある。BI や FIM は ADL の自立度を評価する尺度であり、動作遂行に障害側もしくは非障害側のどちらを使用したかは不明確であり、痙縮に伴う能力障害を純粋に測っているとは言いがたい。8-Item Disability Scale は上肢痙縮の影響を測定するために開発された評価であり、手洗い、爪切り、麻痺側上肢の袖通し、腋窩の洗体、肘周囲の洗体、立位バランス、歩行バランス、上肢運動プログラムを家庭で行う能力の全 8 項目をそれぞれ 4 段階で評価する。評価に上肢痙縮の影響を反映しているが、異常肢位などの問題が評価に含まれておらず、さらに上肢痙縮以外の身体機能の要素が結果に影響を与える可能性がある。一方、DAS も上肢痙縮に伴う障害を測るために上肢痙縮者を対象として開発された評価である。評価項目として、ADL における手洗いや更衣動作を反映するもの、痙縮に伴う上肢の異常肢位や疼痛がある。患者へのインタビュー方式にて評価を行い、その障害の程度を捉えることができる (表 1)。DAS を BoNT-A 投与前後の評価に用いた報告 [4-17] では、4 項目の中から治療の標的項目の一つを選択して評価していることが多い。Simpson ら [7] は全 60 例のうち、肢位を選択した 19 例において、BoNT-A 投与後 6 週の DAS score に有意な改善を認めたと報告している。また Kaji ら [9] は全 109 例のうち、肢位を選択し

表 1. Disability Assessment Scale (DAS) [3]

痙縮によって妨げられることの多い下記4項目を、患者へのインタビュー方式により、0-3の4段階で評価する。各項目は0：障害なし、1：軽度の障害、2：中等度の障害、3：高度の障害の4段階で判定される。	
手の衛生状態	浸軟、潰瘍形成、掌感染、清潔、手洗い、爪の手入れ、上肢の障害が衛生状態を保つことへ干渉する度合
着衣動作	衣服、シャツ、手袋、上着を更衣する際の容易さ、上肢の障害が更衣動作へ与える影響
肢位	異常肢位の身体的、心理的、社会的な影響
疼痛	痙縮に関連する疼痛、不快感の程度、疼痛が日常生活に与える影響

た51例と着衣動作を選択した31例において、BoNT-A投与後にDAS scoreが有意に改善したことを報告している。しかし、その他の報告においては標的項目が改善したとの記載のみであり、具体的にどの項目が改善したのかについては述べられていない。また痙縮に起因する障害は必ずしも一つに留まらず、標的項目の一つのみ選択することが適切かどうかは明らかではない。Marciniakら[18]の研究ではBoNT-A投与群10例、プラセボ群11例を対象にDASの4項目全てを評価し、投与後4週の手衛生状態において、BoNT-A投与群がプラセボ群に比べて有意に大きく改善し、着衣動作においても同様に改善傾向であったことを報告している。本研究の目的は、上肢痙縮に伴う障害をDASの4項目全てを用いて評価し、その特徴や経時変化を明らかにすることである。

対象と方法

対象は、2012年1月から2014年6月の間に、脳血管障害に起因する上肢痙縮に対してBoNT-Aを投与した47例とした。平均年齢56歳(19-76歳)、男性27例、女性20例であり、痙縮の原因疾患名は脳梗塞17例、脳出血29例、くも膜下出血1例であり、発症からBoNT-A投与までの期間は平均1,552日(中央値1,337日、範囲117-5,610日)であった。

ADL障害の評価にはDASを使用した。痙縮の評価はModified Ashworth Scale (MAS) [19]を使用し、肩関節内転筋、肘関節屈筋、前腕回内筋、手関節屈筋、手指PIP関節屈筋、母指IP関節屈筋を評価した。運動機能にはFugl-Meyer-Assessment [20]の上肢(FMA-U/E)総合計と下位項目(A:肩/肘/前腕、B:手関節、C:手指、D:協調性/スピード)を評価した。評価は投与前、投与後2週、6週、12週の計4回行い、評価を行うにあたっては、全例、書面で同意を得た。

統計処理

BoNT-A投与後2週、6週、12週のDAS, MAS, FMA-U/Eを投与前と比較した。また投与前のDASの項目間を比較した。比較にはWilcoxon符号付順位和検定を使用し、Bonferroni法により補正した。統計ソフトは、IBM社製SPSS Statistics Version 21を使用し、有意水準は5%とした。

結果

BoNT-Aが投与された筋は、大胸筋24例、上腕二

頭筋31例、上腕筋5例、腕橈骨筋1例、上腕三頭筋1例、円回内筋6例、橈側手根屈筋38例、尺側手根屈筋37例、長掌筋1例、深指屈筋4例、浅指屈筋45例、長母指屈筋23例であった。各筋に対する投与量は15-100単位であった。

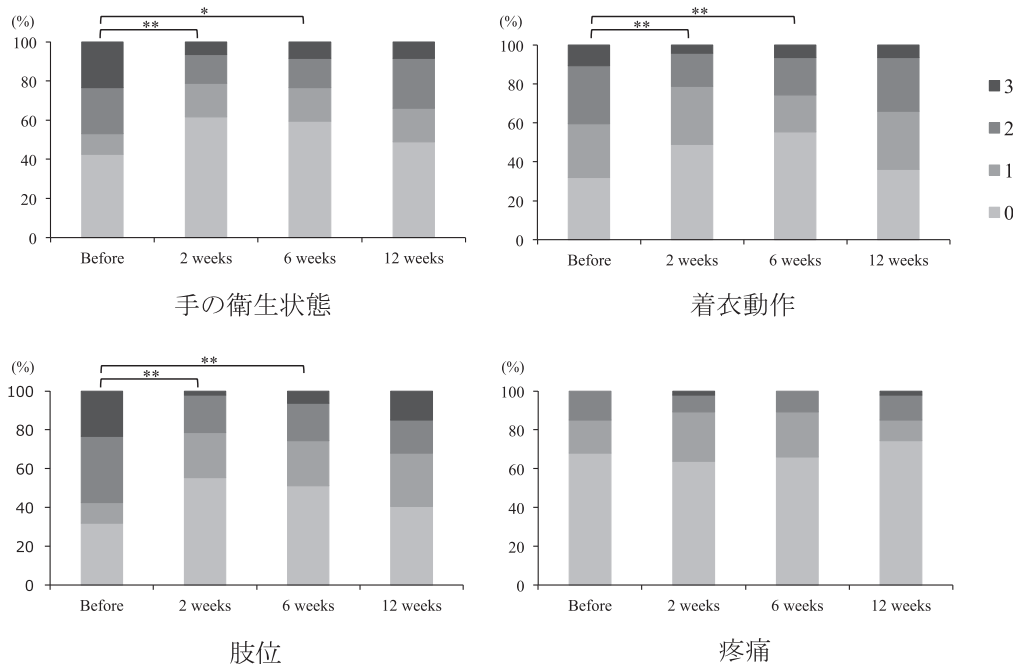
BoNT-A投与前にDAS score 0(障害なし)の判定は、手の衛生状態20例(42.6%)、着衣動作15例(31.9%)、肢位15例(31.9%)、疼痛32例(68.1%)であった。一方でDAS score 3(高度の障害)は、手の衛生状態11例(23.4%)、着衣動作5例(10.6%)、肢位11例(23.4%)、疼痛0例(0.0%)であった。BoNT-A投与前における項目間の比較では、疼痛に比して手の衛生状態($p=0.001$)、着衣動作($p<0.001$)、肢位($p<0.001$)の障害が有意に高度であった。BoNT-A投与後のDAS各項目の経時変化を図1に示した。手の衛生状態($p=0.006$, $p=0.030$)、着衣動作($p=0.001$, $p=0.003$)、肢位($p<0.001$, $p=0.003$)は投与後2週、6週に有意な改善を認めしたが、投与後12週には投与前と比較して有意差はみられなかった。疼痛は投与後のどの評価時期においても有意な変化は認めなかった。

MASは肩関節内転筋、肘関節屈筋では、BoNT-A投与後2週($p<0.001$)、6週($p=0.001$)に有意な改善を認めた。また、前腕回内筋、手関節屈筋、手指PIP関節屈筋、母指IP関節屈筋において、投与後2週、6週、12週に有意な改善を認めた(表2)。

FMA-U/Eの総計は、BoNT-A投与後2週、6週において有意に改善した($p=0.003$, $p=0.002$)。投与後12週には投与前と有意差を認めなかった。下位項目A(肩/肘/前腕)は、BoNT-A投与後2週、6週において有意に改善した($p=0.003$, $p=0.002$)。下位項目B(手関節)は、BoNT-A投与後2週に改善傾向を認め($p=0.056$)、6週には有意に改善した($p=0.009$)。下位項目C(手)、下位項目D(協調/スピード)には改善を認めなかった(表3)。

考察

痙縮のある上肢筋に対するBoNT-A投与によりDAS, MAS, FMA-U/Eの有意な改善を得た。BoNT-A投与前のDASは、手の衛生状態の約60%、着衣動作、肢位の約70%、疼痛の約30%に障害を認めた。DASの標的項目について、その内訳を示した報告[4-10, 12, 14, 16, 17]では、着衣動作または肢位を標的項目として選択する割合が高く、疼痛を選択する割合は10%程度であった。本研究においても、痙縮が着衣動作や肢位を障害する割合は高く、痙縮に伴う



(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

図 1. DAS の変化

手の衛生状態，着衣動作，肢位における投与後 2 週，6 週に有意な改善を認めた。疼痛は投与後の全ての評価時期において有意な変化を認めなかった (Wilcoxon signed-rank test, Bonferroni 補正)。

表 2. MAS の変化

	Before			2 weeks			6 weeks			12 weeks		
	Median	25%	75%	Median	25%	75%	Median	25%	75%	Median	25%	75%
Shoulder adductors	1+	1	2	1**	1	1+	1+**	1	1+	1+	1	1+
Elbow flexors	2	1	2	1**	1	1+	1+**	1	1+	1+	1	2
Forearm pronators	1+	1	2	1**	0	1+	1**	0	1+	1*	1	1+
Wrist flexors	2	1+	3	1**	1	1+	1+**	1	1+	1+**	1	2
Finger PIP joint flexors	2	1+	2	1**	1	1+	1+**	1	1+	1+**	1	2
Thumb IP joint flexors	1+	1	1+	1**	0	1	1**	0	1+	1**	1	1+

Wilcoxon signed rank test with Bonferroni correction. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Percentages indicate percentile.

表 3. FMA-U/E の変化

	Before	2 weeks	6 weeks	12 weeks
Total score	21.9±12.0	23.0±11.7**	23.9±11.3*	23.2±12.2
Subscale A score	15.4±7.0	16.6±7.0**	16.9±6.5**	16.0±6.9
Subscale B score	1.2±2.2	1.6±2.6	1.7±2.7*	1.5±2.5
Subscale C score	5.1±4.3	4.7±3.3	5.1±3.3	5.6±4.1
Subscale D score	0.2±0.7	0.2±0.7	0.2±0.9	0.2±0.8

Wilcoxon signed rank test with Bonferroni correction. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. Mean±SD.

疼痛の訴えは低い傾向にあった。また，その重症度に関しては，手の衛生状態と肢位における DAS score 3 (高度の障害) は全体の 20% を超えており，より重症であった。一方で疼痛は他の 3 項目よりも軽症であることが示された。痙縮筋への BoNT-A 投与後の経

時変化では，疼痛を除く 3 項目の投与後 2 週，6 週において有意な改善を認めた。DAS で評価する手の衛生状態は，必ずしも痙縮上肢の能動的な運動のみでなく，非障害側によって痙縮手を洗い清潔を保つことも評価される。特に今回の対象者の上肢末梢部の機能は，

投与前 FMA-U/E にて下位項目 B が 1.2 ± 2.2 、下位項目 C が 5.1 ± 4.3 と重度の麻痺を呈しており、非障害側によって動作が遂行される可能性が高い。そのため、BoNT-A 投与後 2 週、6 週に肘関節屈筋や手関節・手指屈筋の痙縮が軽減したことで、手洗い動作における肘関節伸展位での上肢保持とともに手指の握り込みが改善し動作が容易となったと考えられる。DAS の肢位では、上肢の異常肢位による身体的、心理的、社会的な影響を評価する。痙縮の高い上肢は屈筋共同運動が優位であり、肘関節の屈曲や手指の握り込みなどのいわゆる Wernicke-Mann 肢位をとることが多い。そのため上肢屈筋群の痙縮が軽減することは、異常肢位の改善に直結する。一方、DAS の着衣動作では、衣服やシャツへ更衣する際の容易さや上肢痙縮が動作へ与える影響を評価する。一般に、着衣で一側上肢へ袖を通す動作には、肩関節の屈曲・外転、肘の伸展運動が必要である。また反対側上肢へ袖を通す際にも、もう一方の上肢を外転させ、衣服に適度な張りを作ることで袖通しがスムーズに行える。つまり、屈曲による異常肢位をとりやすい上肢痙縮者は更衣における特に着衣動作が困難となる可能性が高い。さらに肩・肘関節の随意運動の有無も動作遂行の重要な要因となることが考えられる。以上より、BoNT-A 投与後に上肢屈筋群の痙縮が軽減したことに加え、FMA-U/E の下位項目 A で表される上肢中枢部の機能が改善したことにより着衣動作が容易となったと考えられる。さらに、上肢を能動的に動かす機会が増加したことで着衣動作の能力が向上し、投与後 2 週から 6 週において更なる改善が得られたと考えられる。能動的運動という部分では、手の衛生状態における手洗い動作でも手関節・手指の能動的な運動を伴うことが想定される。しかし、本研究における対象者の上肢末梢部は、表 3 より FMA-U/E の下位項目 C が投与前 5.1 ± 4.3 と重度麻痺を呈していたため、痙縮軽減後の運動機能改善は得られなかったために、能動的運動が拡大しなかったことが考えられる。また上記 3 項目の投与後 12 週に改善が得られなかった要因として、肘関節屈筋の痙縮が挙げられ、手洗いや着衣動作の袖通しにおける肘伸展位保持での動作遂行が困難になったことが考えられる。疼痛に関しては、投与前の DAS score において 0 (障害なし) が約 70%、1 (軽度の障害) が約 20% と、もともと軽症例が多かったために有意な改善は得られなかったと考えられる。

痙縮の程度を表す MAS は、痙縮筋に対する BoNT-A 投与により全ての投与後 2 週、6 週評価において有意な改善を認めた。痙縮筋に対する BoNT-A 投与の効果を示した報告 [21-23] と同様に、本研究においても痙縮の軽減効果が得られた。

FMA-U/E は、総合計と下位項目 A における 2 週、6 週、下位項目 B における 6 週に有意な改善を認めた。また、下位項目 B における 2 週にも改善の傾向がみられた。これまでに BoNT-A 投与後に集中的訓練を行うことで FMA-U/E が改善したという報告は散見される [24-27]。Takekawa ら [24] は投与後に自宅での自主トレーニングを指導することで、投与後 1, 3, 6 か月における下位項目 A と B が大幅に改善し、下位項目 D においても投与後 3, 6 か月に改善を認めたと報告している。本研究では、BoNT-A 投与後のリハ

ビリテーションや自主トレについて画一的な指導や介入を行えていない。しかし、対象者は各々に当院または他院での外来リハビリテーションやデイケア、訪問リハビリテーションなどで投与後も訓練を継続しており、先行研究と同様に有意な改善が得られた。特に総合計の改善には、上肢中枢部の機能を表す下位項目 A の改善が大きく寄与したと考えられる。この要因として、肩関節内転筋や肘関節屈筋、前腕回内筋の痙縮が有意に改善したこと、対象者の投与前における FMA-U/E の下位項目 A が 15.4 ± 7.0 と少なからず随意運動が可能であったことが挙げられる。一方、投与後 12 週では肩関節内転筋や肘関節屈筋の痙縮が投与前の状態へ戻りつつあったため、下位項目 A や総合計に有意な改善が生じなかったと考えられる。さらに、下位項目 B の検査肢位が肘関節屈曲 90 度や完全伸展位の保持であるため、12 週評価には肘関節屈筋の痙縮の増加が少なからず影響したと思われる。また、上肢末梢部の機能を表す下位項目 C は、投与前より重度麻痺を呈していたため、痙縮の軽減による運動機能改善には繋がらなかったことが考えられる。

本研究の限界としては、投与筋の選択や投与量を医師と患者の合議により決定しているため必ずしも注射部位や投与量が同一ではないこと、本邦における上肢投与量が最大 240 単位のため必ずしも十分な量の投与を行えていないこと、複数筋に投与しているためにどの筋への注射が DAS の改善に効果があったかの検討が行えなかったことである。しかし、本研究により、上肢痙縮患者の約 60-70% に手の衛生状態、着衣動作、肢位へ障害が生じていたことが示された。特に手の衛生状態と肢位はより高度な障害であった。また BoNT-A 投与により、痙縮のみならず ADL 障害が有意に改善することが示された。今後は、痙縮筋と ADL 障害との具体的な因果関係、複数回 BoNT-A 投与による ADL 障害の改善効果についても検討していく必要がある。

文献

1. Welmer AK, Widen Holmqvist L, Sommerfeld DK. Location and severity of spasticity in the first 1-2 weeks and at 3 and 18 months after stroke. *Eur J Neurol* 2010; 17: 720-5.
2. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 217-21.
3. Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, Galvez-Jimenez N, Gracies J-M, Gordon MF, et al. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1349-54.
4. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicheh VD, Marciniak C, Do M, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002; 347: 395-400.
5. Elovic EP, Brashear A, Kaelin D, Liu J, Millis SR, Barron R, et al. Repeated treatments with botulinum

- toxin type a produce sustained decreases in the limitations associated with focal upper-limb poststroke spasticity for caregivers and patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 799–806.
6. Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Sassin I, Comes G, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 259–65.
 7. Simpson DM, Gracies JM, Yablon SA, Barbano R, Brashear A. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 380–5.
 8. Barnes M, Schnitzler A, Medeiros L, Aguilar M, Lehnert-Batar A, Minnasch P. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies—a randomized parallel-group study. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 295–302.
 9. Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M, et al. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol* 2010; 257: 1330–7.
 10. Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Comes G, Grafe S, et al. Efficacy and safety of treatment with incobotulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity. *J Rehabil Med* 2011; 43: 486–92.
 11. Fiore P, Santamato A, Ranieri M, Bellomo RG, Saggini R, Panza F, et al. Treatment of upper limb spasticity after stroke: one-year safety and efficacy of botulinum toxin type A NT201. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 57s–62s.
 12. Baricich A, Grana E, Carda S, Santamato A, Cisari C, Invernizzi M. High doses of onabotulinumtoxinA in post-stroke spasticity: a retrospective analysis. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122: 1283–7.
 13. Elovic EP, Munin MC, Kanovsky P, Hanschmann A, Hiersemenzel R, Marciniak C. Randomized, placebo-controlled trial of incobotulinumtoxinA for upper-limb post-stroke spasticity. *Muscle Nerve* 2015.
 14. Gracies JM, Brashear A, Jech R, McAllister P, Banach M, Valkovic P, et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 992–1001.
 15. Nam HS, Park YG, Paik NJ, Oh BM, Chun MH, Yang HE, et al. Efficacy and safety of NABOTA in post-stroke upper limb spasticity: a phase 3 multicenter, double-blinded, randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2015; 357: 192–7.
 16. Santamato A, Micello MF, Panza F, Fortunato F, Picelli A, Smania N, et al. Adhesive taping vs. daily manual muscle stretching and splinting after botulinum toxin type A injection for wrist and fingers spastic overactivity in stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2015; 29: 50–8.
 17. Seo HG, Paik NJ, Lee SU, Oh BM, Chun MH, Kwon BS, et al. Neuronox versus BOTOX in the treatment of post-stroke upper limb spasticity: a multicenter randomized controlled trial. *PLoS One* 2015; 10: e0128633.
 18. Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, Duraski SA, Denby FA, McCarty S, et al. Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91: 1007–19.
 19. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67: 206–7.
 20. Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Stegling S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975; 7: 13–31.
 21. Francis HP, Wade DT, Turner-Stokes L, Kingswell RS, Dott CS, Coxon EA. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1547–51.
 22. Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001; 8: 559–65.
 23. Chen JJ, Wu YN, Huang SC, Lee HM, Wang YL. The use of a portable muscle tone measurement device to measure the effects of botulinum toxin type a on elbow flexor spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1655–60.
 24. Takekawa T, Kakuda W, Taguchi K, Ishikawa A, Sase Y, Abo M. Botulinum toxin type A injection, followed by home-based functional training for upper limb hemiparesis after stroke. *Int J Rehabil Res* 2012; 35: 146–52.
 25. Kakuda W, Abo M, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, et al. Combined therapeutic application of botulinum toxin type A, low-frequency rTMS, and intensive occupational therapy for post-stroke spastic upper limb hemiparesis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012; 48: 47–55.
 26. Fasoli SE, Fragala-Pinkham M, Hughes R, Krebs HI, Hogan N, Stein J. Robotic therapy and botulinum toxin type A: a novel intervention approach for cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 1022–5.
 27. Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Hwang CW, Yang CL, Wang JL. Combined botulinum toxin type A with modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with upper extremity spasticity. a randomized controlled study. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 34–41.