

ISSN 1343-9480

MBPT

理学療法の 医学的基礎

Volume 10. No. 2 April
2007

理学療法の医学的基礎研究会雑誌

The Society for the Study of Medical Basis of Physical Therapy

MBPT

総説

脳血管障害を対象とした無作為化比較研究

松尾 篤¹⁾

キーワード：脳血管障害・ランダム化比較研究・Evidence based Medicine・システマティックレビュー・ガイドライン

世界人口の5%の人々が、脳血管障害によって運動、感覚、高次脳機能などの機能障害に曝されると言われている。脳血管障害後のそれら機能障害に対しては、様々な理学療法やリハビリテーションが施行されているが、その治療有効性の根拠は未だ乏しいのが現状である。理学療法やリハビリテーションの明確な効果や根拠を作っていく上において、障害になる壁があることも否めない。すなわち、それはランダム化比較研究 (randomized control trial : RCT) の実施が困難であり、エビデンスレベルの高い研究が実施しにくいということである¹⁾。その理由としては、治療対象が障害であることから、複合した要因で全体像を形成しており、対象患者の均一化が困難であること、プラセボなどを使用したコントロール群の設定が困難なこと、複合的に治療・訓練を実施するために、単一治療の効果判定が実施し難いことなどがあげられる。

しかしながら、近年、欧米あるいは本邦でも脳卒中治療ガイドラインの作成が進み^{2,3,4)}、Evidence based Medicine (EBM) の確立が困難であると考えられてきたリハビリテーション医学領域においても多くの情報が整備されてきた。これらの外部資源としての情報は、セラピストが理学療法やリハビリテーションを実

施していく上においては非常に価値があるものであろう。臨床疑問を解決するための手段としては、個人の経験、上司や仲間の意見、教科書などがあるが、問題点も多く隠されている。個人の経験には限界があり、上司や仲間の意見に関しては職場によるバイアスが存在し、教科書では最新の情報が反映されていない。一方で、最近のメタアナリシスの結果や治療ガイドライン、エビデンスレビューなどはデータの更新が実施されており、世界中の臨床研究結果を考察している点においては、最良の根拠を理学療法やリハビリテーション対象者に提供できる可能性がある。これらの情報を入手し、吟味しながら行動し、臨床意思決定を行っていく姿勢が医療専門職としての重要かつ当然の態度であろう。そこで、今回は特に脳血管障害患者に対するリハビリテーションに関連したランダム化比較研究 (randomized controlled trial ; RCT) を含んだメタアナリシス、システマティックレビューを紹介し、その結果の臨床的意義について考えてみる。

脳卒中リハビリテーションとRCT

Teasellら⁵⁾によると、現在脳卒中リハビリテーションに直接関係したRCTは452件に達すると報告されている。それらのRCT掲載雑誌に関しては、Stroke、Archives of Physical Medicine and Rehabilitation、Clinical Rehabilitationなどが多くを占めており、Strokeでは脳卒中リハビリテーションに直接関連したRCTの数が増加してきている。その後の最新の報告では、Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitationに2006年1月の時点で604件のRCTが含まれている⁴⁾。しかしながら、RCTの限界や制約も多く存在する事はいうまでもなく、EBMを提唱したCochraneもRCTには「制

1) 畿央大学健康科学部理学療法学科
Atsushi MATSUO, PT
Department of physical therapy, Faculty of health sciences, Kio University
著者連絡先
〒635-0832 奈良県北葛城郡広陵町馬見中4-2-2
畿央大学健康科学部理学療法学科
電話：0745-54-1601, Fax：0745-54-1600
Email：a.matsuo@kio.ac.jp

約」や「落とし穴」があると述べている⁶⁾。RCTにも得意な領域があり、それは主要因以外の他の要因の影響が少ない場合、単純な介入の場合、測定可能なアウトカムに対する短期的効果の検証の場合などがそうである。このことから考えると、RCT実施に際して、リハビリテーションや理学療法領域においては困難な問題が生じる事が見えてくる。すなわち、個々の症例に対する治療介入が様々であり、単一治療介入の要素の効果が抽出しにくいこと、ブラインドやプラセボなどを使用した対照群を設けにくいこと、治療効果の測定アウトカムが様々であることなどが挙げられる⁷⁾。しかしながら、上述したようにリハビリテーションに関連したRCTが欧米を中心に増加してきている。

脳卒中後上肢機能障害に対する介入

Constraint induced movement therapy (CI治療)

CI治療は、非麻痺肢の運動を制限して、麻痺肢上肢を積極的に半ば強制的に使用することにより、機能改善を図ることを目的とした治療である。理論的背景に関しては、後根切除サルにおけるTaubら⁸⁾の基礎研究やWolfら⁹⁾の臨床応用が有名である。CI治療に関連したRCTをレビューした報告を見てみると、中等度以下の運動麻痺を有した慢性期脳卒中患者においてその有効性が確認されている^{9,10,11,12,13,14)}。また、その機能的改善は感覚障害や半側空間無視などを合併しない方がよいことが示されている。近年ではCI治療の効果機序の解明のため、経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation : TMS) や機能的核磁気共鳴法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) を使用した研究報告が散見され、CI治療が病巣周辺への活動領域の拡大や対側半球への活動領域の拡大などの脳の可塑的变化や再組織化を生じさせ、上肢機能の改善を促進すると推測されている^{15,16,17)}。しかしながら、重度の運動麻痺患者では機能改善の期待ができないとする報告もあり¹⁸⁾、また急性期や亜急性期におけるCI治療の報告も少ない^{19,20)}。

Task oriented therapy (課題指向的治療)

中等度の運動麻痺患者に対して、多くの課題を含む積極的な運動訓練プログラム (課題指向的アプローチ) により、麻痺肢の機能改善が認められることも報告されている^{21,22)}。

目標指向性課題を設定して訓練を実施することにより、その目標運動のスキル獲得が向上すると述べられているが、ADLへの効果の一般化が困難であるという問題はまた議論が続いている。最近の報告では、課

題指向性運動と筋力増強運動を組み合わせた立ち上がり運動、リーチ運動、台上ステップ運動、またぎ動作などの運動を使用した治療が、慢性期脳卒中患者の筋力の改善と機能的パフォーマンスの改善の両方を引き起こすことを報告している²³⁾。Galeaら²⁴⁾は、3週間の上肢の課題特異性訓練を受けた脳卒中患者が、運動機能、巧緻性の改善を示し、麻痺肢の使用頻度も増加すると報告している。Page²⁵⁾によると、低強度の課題特異性訓練でも麻痺肢の機能の有意な改善を報告している。このことから、訓練強度のみでは課題特異性訓練と伝統的リハビリテーション間の相違を説明できないと考えられている^{26,27,28)}。最近では、課題特異性訓練に関連した脳イメージング研究も報告されている。Classenら²⁹⁾はTMSとfMRIを使用して、伝統的リハビリテーションに比較して課題特異性訓練が、課題に一致した脳領域の特異的脳再組織化を生ずることを示した。さらに、Karniら³⁰⁾は機能的MRIを使用して、課題特異性の運動の日常訓練後の一次運動皮質の長期的な経験依存性再組織化を報告している。

脳卒中後下肢運動機能障害に対する介入

部分免荷トレッドミル (Body weight supported treadmill : BWST) 歩行訓練に関するRCTも報告が増えており、その有効性がある程度確認されている^{31,32)}。このBWST歩行訓練は、ハーネスで患者を吊り下げて体重の一部を免荷させながら、トレッドミル上で歩行訓練を実施するものであり、対称性姿勢を保持した状態で歩行訓練を反復して実施できる。しかしながら、最近のシステムティックレビュー⁴⁾では、6件のRCT中3件がpositive effectを示した^{31,33,34)}ものの、残りの3件ではnegative effectsを示しており^{32,35,36)}、BWST歩行訓練の有効性に関しては制限があると報告している。

下肢筋力増強訓練と心血管系 (有酸素) 運動

下肢筋の筋力増強訓練は歩行距離を増加させ、ADLを改善させるという強度から中等度の根拠がある^{37,38,39)}。麻痺肢に対する筋力増強訓練が筋緊張の増大などの悪影響を及ぼすと経験的に述べられているが、それらを示した根拠は存在しておらず、反対に筋緊張への影響はなかったとする報告は数多く認められている^{40,41,42)}。

同様に、心血管系訓練、すなわち有酸素訓練は脳卒中患者の酸素消費を改善し、歩行パフォーマンスを改善させるという強い根拠がある^{43,44)}。加えて、感覚運動機能の改善が心血管系訓練後にも観察されている^{45,46)}。

認知・知覚障害に対する介入

脳卒中後の認知・知覚障害でよく経験するのが半側空間無視 (unilateral spatial neglect : USN) である。Bowenら⁴⁷⁾は、USNの発生率を8%から95%と報告しており、Pedersenら⁴⁸⁾は、Copenhagen Stroke Studyにおいて23%の発生率を報告している。USNに対する治療に関する報告は幾つかある。USN改善のためのリハビリテーション介入の基本は、患者の Awareness や無視空間への注意の増加、そして位置感覚や身体方向の異常改善にフォーカスされる⁴⁹⁾。無視空間への気づきや注意を改善させる試みの例としては、視覚探索訓練、無視行動への気づきを増加させるための活動戦略やフィードバックを含む⁴⁹⁾。位置覚や空間表象に関係した異常による無視を改善させるための介入は、プリズム、eye patching や半側眼鏡、カリリック刺激、TENS、頸部振動刺激などがある。最近のコクランレビュー⁵⁰⁾では、USNに対する認知リハビリテーションがパフォーマンスを改善させ、この改善は持続すると報告されている。しかしながら、認知リハビリテーションは、“認知障害のレベルを直接低下させるためにデザインした治療活動”といて大変幅広い定義であり、改善の持続性の根拠もその評価の方法で異なる。強い根拠が確認されている治療としては、プリズム治療、肢運動活性化治療などがある⁴⁾。

ロボット治療

ロボット装置は多くの状況で患者を援助するために使用され⁵¹⁾、ロボット装置は関節の可動域や柔軟性の維持のために、また自動運動が不十分な患者をアシストすることも可能である。この治療は重度運動麻痺患者に多く適応されるが、運動中に抵抗を加えることによって筋力増強を目的として軽度運動麻痺患者にも使用されている。さらに、これらの自動介助運動は、急性期や亜急性期中の運動麻痺患者に利益があると言われている。Krebs⁵²⁾らは、ロボット装置が機能改善にとっての特定運動の反復に依存し、それらは肩、肘、手関節に主にフォーカスされた治療である。近年では、手指や下肢でのロボット装置の使用可能性が調査され始めてきている^{51,52)}。ロボット装置での感覚運動訓練は、上肢(肩・肘)の機能的予後を改善させるという強い根拠が確認されている⁴⁾。

理学療法の量と質

理学療法の訓練量に関しては、Kawakkelら⁵³⁾の強化運動療法に関する20件のRCTのメタアナリシスがある。その結果では、強化運動療法によって発症後6ヶ

月以内にADL、IADL、歩行速度により大きな改善が認められている。その他にも幾つかの研究が、脳卒中リハビリテーションにおける治療強度の貢献を決定するために行われてきた。しかしながら、治療強度の効果を示すことは、治療介入や評価のタイミングや期間が様々であるために困難である。また、治療強度は患者の能力にも依存する。Fangら⁵⁴⁾は、強化理学療法プログラムが、神経学的な回復よりもむしろ非麻痺肢の代償を通してADLを早く改善・獲得することを示した。Duncanら⁴⁶⁾のRCTでは、発症14日以内の脳梗塞患者で、下肢訓練に重点をおくことでADL獲得が早期に可能であり、筋力、バランス、持久力などの訓練は、機能障害レベルでの改善によってではなく、歩行などの課題特異的な効果として得られることを示している。良質な10件のRCTの結果に基づく、PTやOTの強度が大きいことが機能的アウトカムを改善させるという強い根拠がある⁴⁾。しかしながら、全体的な利益は小さくなく、強化治療による利益は持続しないことがわかった。

今後の展望

脳卒中リハビリテーションに関連したRCTは蓄積されてきている。また、システムティックレビューやガイドラインの整備も進んできている。しかしながら、本邦での臨床場面において、科学的に良質とみなされる根拠を報告した臨床研究結果が、十分に反映されていないのが現状ではないだろうか。最良の根拠を理学療法やリハビリテーション対象者に伝え、その結果を吟味していくことが我々の重大な使命であると考えられる。これらを実施していく上での問題点としては、欧米には整備されてきている脳卒中リハビリテーションに関するシステムティックレビューやガイドラインなどが、日本語に邦訳された形で存在していないのではないだろうか。日々の忙しい臨床業務の中で、容易に外部情報資源にアクセスでき、世界中からの根拠を検索・閲覧可能な状況を整備していくことが、多くのセラピストにとって有用であろう。我が国において脳卒中リハビリテーションに特化した、共有可能な情報システムの構築が実現できれば、理学療法の更なる発展も期待できるかも知れない。しかし、RCTの結果のみが臨床の理学療法やリハビリテーションにとっての最良の根拠ではなく、あくまでも臨床意思決定の手段であり、魔法の杖ではない。外部情報資源から得られた最良の根拠を、そのまま目の前の対象者に提供することは少ない。それらの情報を十分に吟味して、不確実性の科学と称される臨床医療現場における望まし

い意思決定、医学的判断が行えることが必要である。

また一方では、リハビリテーション治療によって引き起こされる脳の再組織化、可塑的変化の可能性も示唆されてきている。脳イメージング研究の進歩がこれらの背景にあるのは事実であり、刺激や課題特異的な脳神経システムの活性や再組織化が証明可能となってきた。これらによって、機能的パフォーマンスレベルにおける改善が、脳神経レベルにおける神経化学的、神経生物学的変化によって説明可能になってきており、脳科学とリハビリテーション科学の接近が始まってきている。さらには、心理学、教育学などのソフトサイエンス領域においてもハードサイエンスの一部である脳イメージング研究が導入されつつあり、客観化可能なデータが報告されてきている。これらソフトサイエンスの側面を臨床リハビリテーションに関連させた場合、対人コミュニケーション、セラピスト-患者間関係の構築、チームリハビリテーションなどがそれにあたるだろう。これらは、理学療法効果を生み出す上では非常に重要な要素であることは言うまでもない。ソフトサイエンスとハードサイエンスの融合、あるいは基礎医学研究の知見とRCTによる臨床根拠の融合が、これからの脳卒中リハビリテーションをさらに発展させていくと思われる。

【文 献】

- 1) 越智文雄, 大澤忠実 : EBMに基づく脳卒中片麻痺理学療法のあり方. 理学療法22 (6) : 847-852, 2005.
- 2) 脳卒中合同ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン2004, 協和企画, 2004.
- 3) National Clinical Guidelines for Stroke : Royal College of Physicians. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/stroke/>
- 4) Evidence-based Review of Stroke Rehabilitation : Ontario Ministry of Health and Long-Term Care and Heart and Stroke Foundation of Ontario. http://www.ebrsr.com/index_home.html.
- 5) Teasell RW, Jutai J, Salter K, Foley N. Publishing rehabilitation randomized controlled trials. *Stroke* 37 (3) : 766, 2006.
- 6) Cochrane AL (著), 森亨 (訳) : 効果と効率一保健と医療の疫学, サイエンティスト社, 1999.
- 7) 里芋明元 : リハビリテーション医学とEBM. 医学のあゆみ 203 : 590-596, 2002.
- 8) Taub E : Somatosensory deafferentation research with monkeys : implications for rehabilitation medicine. in *Behavioral Psychology in Rehabilitation Medicine : Clinical Applications*, Ince LP (ed), NewYork, Williams & Wilkins, pp371-401, 1980.
- 9) Wolf SL, Lecraw DE, Barton LA, Jann BB : Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Exp Neurol* 104 : 125-132, 1989.
- 10) Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D; EXCITE Investigators : Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke : the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 296 (17) : 2095-2104, 2006.
- 11) Page SJ, Sisto S, Levine P, McGrath RE : Efficacy of modified constraint-induced movement therapy in chronic stroke : a single-blinded randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 85 (1) : 14-18, 2004.
- 12) Page SJ, Levine P, Leonard AC : Modified Constraint-Induced Therapy in Acute Stroke : A Randomized Controlled Pilot Study : *Neurorehabil Neural Repair* 19 : 27-32, 2005.
- 13) van der Lee JH, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, Vogelaar TW, Deville WL, Bouter LM : Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients : results from a single-blind randomized clinical trial. *Stroke* 30 : 2369-2375, 1999.
- 14) Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW, Fleming WC, Nepomuceno CS, Connell JS, Crago JE: Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 74: 347-354, 1993.
- 15) Liepert J: Motor cortex excitability in stroke before and after constraint-induced movement therapy. *Cogn Behav Neurol* 19 (1) : 41-47, 2006.
- 16) Kopp B, Kunkel A, Muhlneckel W, Villringer K, Taub E, Flor H: Plasticity in the motor system related to therapy-induced improvement of movement after stroke. *Neuroreport* 10 (4) : 807-810, 1999.
- 17) Levy CE, Nichols DS, Schmalbrock PM, Keller P, Chakeres DW: Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy. *Am J Phys Med Rehabil* 80 (1) : 4-12, 2001.
- 18) Bonifer NM, Anderson KM, Arciniegas DB: Constraint-induced movement therapy after stroke:

- efficacy for patients with minimal upper-extremity motor ability. *Arch Phys Med Rehabil* 86: 1867-1873, 2005.
- 19) Page SJ, Sisto S, Johnston MV, Levine P: Modified constraint-induced therapy after subacute stroke: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 16(3): 290-295, 2002.
- 20) Dromerick AW, Edwards DF, Hahn M: Does the application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke? *Stroke* 31: 2984-2988, 2000.
- 21) Platz T, Winter T, Muller N, Pinkowski C, Eickhof C, Mauritz KH: Arm ability training for stroke and traumatic brain injury patients with mild arm paresis: a single-blind, randomized, controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 82: 961-968, 2001.
- 22) Jang SH, Kim YH, Cho SH, Chang Y, Lee ZI, Ha JS: Cortical reorganization associated with motor recovery in hemiparetic stroke patients. *Neuroreport* 14 (10) : 1305-1310, 2003.
- 23) Yang YR, Wang RY, Lin KH, Chu MY, Chan RC: Task-oriented progressive resistance strength training improves muscle strength and functional performance in individuals with stroke. *Clin Rehabil* 20 (10) : 860-70, 2006.
- 24) Galea MP, Miller KJ, Kilbreath SL: Early Task-Related Training Enhances Upper Limb Function Following Stroke. Poster presented at the annual meeting of the Society for Neural Control of Movement, Sevilla, Spain, 2001.
- 25) Page SJ. Intensity versus task-specificity after stroke: how important is intensity?: *Am J Phys Med Rehabil* 82 (9) : 730-732, 2003.
- 26) Smith GV, Silver KH, Goldberg AP, Macko RF: "Task-oriented" exercise improves hamstring strength and spastic reflexes in chronic stroke patients. *Stroke* 30 (10) : 2112-2118, 1999.
- 27) Whittall J, McCombe WS, Silver KH, Macko RF: Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic hemiparetic stroke. *Stroke* 31: 2390-2395, 2000.
- 28) Wisnstein CJ, Rose DK: Recovery and arm use after stroke. *J Cerebrovasc Dis* 10: 197, 2001.
- 29) Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG: Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79 (2) : 1117-1123, 1998.
- 30) Karni A, Meyer G, Jezard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG: Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377 (6545) : 155-158, 1995.
- 31) Visintin M, Barbeau H, Korner-Bitensky N, Mayo NE: A new approach to retrain gait in stroke patients through body weight support and treadmill stimulation. *Stroke* 29: 1122-1128, 1998.
- 32) Nisson L, Carlsson J, Danielsson A, Fugl-Meyer A, Hellstrom K, Kristensen L, Sjolund B, Sunnerhagen K, Grimby G: Walking training of patients with hemiparesis at an early stage on a treadmill with body weight support and walking training on the group. *Clinical Rehabilitation* 15: 515-527, 2001.
- 33) Eich HJ, Mach H, Werner C, Hesse S: Aerobic treadmill plus Bobath walking training improves walking in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 18: 640-651, 2004.
- 34) Werner C, von Frankenberg S, Treig T, Konrad M, Hesse S: Treadmill training with partial body weight support and an electromechanical gait trainer for restoration of gait in subacute stroke patients. A randomized crossover study. *Stroke* 33: 2895-2901, 2002.
- 35) Teixeira da Cunha I, Lim PAC, Qureshy H, Henson H, Long T, Protas E: A comparison of regular rehabilitation and regular rehabilitation with supported treadmill training for acute stroke patients. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 38: 1-14, 2001.
- 36) Kosak MC, Reding MJ: Comparison of partial body weight-supported treadmill gait training versus aggressive bracing assisted walking post stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 14: 13-19, 2000.
- 37) Inaba M, Edberg E, Montgomery J, Gillis MK: Effectiveness of functional training, active exercise and resistive exercise for patients with hemiplegia. *Physical Therapy* 53: 28-35, 1973.
- 38) Dean CM, Richards CL, Malouin F: Task-related circuit training improves performance of locomotor tasks in chronic stroke: a randomized, controlled pilot trial. *Arch Phys Med Rehabil* 81: 409-417, 2000.
- 39) Bourbonnais D, Bilodeau S, Lepage Y, Beaudoin N, Gravel D, Forget R: Effect of force-feedback treatments in patients with chronic motor deficits

- after a stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 81: 890-897, 2002.
- 40) Weiss A, Suzuki T, Bean J, Fielding RA: High intensity strength training improves strength and functional performance after stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 79 (4) : 369-376, 2000.
- 41) Badics E, Wittmann A, Rupp M, Stabauer B, Zifko UA: Systematic muscle building exercises in the rehabilitation of stroke patients. *NeuroRehabilitation* 17 (3) : 211-214, 2002.
- 42) Teixeira-Salmela LF, Nadeau S, McBride I, Olney SJ: Effects of muscle strengthening and physical conditioning training on temporal, kinematic and kinetic variables during gait in chronic stroke survivors. *J Rehabil Med* 33 (2) : 53-60, 2001.
- 43) Saunders DH, Greig CA, Young A, Mead GE: Physical fitness training for stroke patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003316. pub2. DOL: 10. 1002/14651858. CD003316. pub2.
- 44) Chu KS, Eng JJ, Dawson AS, Harris JE, Ozkaplan A, Gylfadottir S: Water-based exercise for cardiovascular fitness in people with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 85: 870-874, 2004.
- 45) Potempa K, Lopez M, Braum LT, Sizidon JP, Fogg L, Tincknell T: Physiological outcomes of aerobic exercise training in hemiparetic stroke. *Stroke* 26: 101-105, 1995.
- 46) Duncan P, Studenski S, Richards L, Gollub S, Lai SM, Reker D, Perera S, Yates J, Koch V, Rigler S, Johnson D: Randomized Clinical Trial of Therapeutic Exercise in Subacute Stroke. *Stroke* 34: 2173-2180, 2003.
- 47) Bowen A, McKenna K, Tallis R: Reasons for variability in the reported rate of occurrence of unilateral spatial neglect after stroke. *Stroke* 30: 1196-1202, 1999.
- 48) Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS: Hemineglect in acute stroke. Incidence and prognostic implications. *AM J Phys Med Rehabil* 76: 122-127, 1997.
- 49) Butter CM, Kirsch NL, Regev I: The effect of lateralized dynamic stimuli on unilateral spatial neglect following right hemisphere lesions. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2: 39-46, 1990.
- 50) Bowen A, Lincoln NB, Dewey M: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke (Cochrane review). Issue 3. 2004.
- 51) Lum PS, Burgar CG, Shor PC, Majmundar M, Van der Loos M: Robot-assisted movement training compared with conventional therapy techniques for the rehabilitation of upper-limb motor function after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 83 (7) : 952-959, 2002.
- 52) Krebs, H.I., Volpe, B.T., Ferraro, M., Fasoli, S., Palazzolo, J., Rohrer, B., Edelstein, L., Hogan, N: Robot-Aided Neuro-Rehabilitation: From Evidence-Based to Science-Based Rehabilitation. *Topics in Stroke Rehabilitation* 8 (4) : 54-70, 2002.
- 53) Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 35: 2529-2539, 2004.
- 54) Fang Y, Chen X, Li H, Lin J, Huang R, Zeng J: A study on additional early physiotherapy after stroke and factors affecting functional recovery. *Clin Rehabil* 17 (6) : 608-617, 2003.