

뇌졸중 후 경직성 편마비 환자에서 보툴리눔 독소 A의 상지 기능 증진 효과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 재활의학교실, 뇌졸중센터, ¹성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 재활의학교실, ²한림대학교 의과대학 재활의학교실

정진욱 · 장현정¹ · 온석훈² · 장원혁 · 이강우 · 김연희

Effect of Botulinum Toxin A for Upper Limb Function in Post Stroke Spastic Hemiplegia

Chin Wook Chung, M.D., Hyun Jung Chang, M.D.¹, Suk Hoon Ohn, M.D.², Won Hyuk Chang, M.D., Peter K.W. Lee, M.D. and Yun-Hee Kim, M.D.

Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Stroke and Cerebrovascular Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, ¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, ²Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hallym University College of Medicine

Objective: Botulinum Toxin A (BoNT-A) is one of the therapeutic methods for the spastic decrement of the upper limb which appears from the patient after stroke. Decrement of stiffness is announced from many studies, but the effect of functional improvement was few examined closely so far clearly. The purpose of this study is to evaluate the effects of BoNT-A for the improvement of upper limb function in post stroke spastic hemiplegia.

Method: Eleven chronic stroke patients (mean age 44.4 years) were included and injected BoNT-A (Dysport[®], Ipsen, UK) according to degree of stiffness of each individual. Motor assessment scale, Box and Block test, Peg board test, Ashworth Scale, manual muscle test, Visual analogue scale, and subject satisfaction were applied at the baseline, and 1 week, 1, 2 and 3 months after interventions. All subjects were also submitted to ongoing rehabilitation therapy.

Results: Motor assessment scale results were statistically significant improvements at 1, 2 and 3 months after intervention ($p < 0.05$). Also, statistically significant decreases in muscle tone as determined by the Ashworth scale were found at 1 week, 1, 2 and 3 months after injections ($p < 0.05$).

Conclusion: Botulinum Toxin A could derive the functional improvements as well as the tone reduction of upper limb in post stroke spastic hemiplegia. (Brain & NeuroRehabilitation 2010; 3: 99-105)

Key Words: botulinum Toxin A, stroke, upper limb function

서 론

뇌졸중으로 인한 경직은 발병 수일 내지 수주 후 발생하게 되며 근긴장도의 증가를 특징으로 한다.¹ 뇌졸중 환자에서 상지에 경직이 발생하는 경우 일상생활능력을 방해하여 총체적인 기능적 장애를 유발할 수 있다.² 이에 대한

치료를 위해 물리치료, 약물치료 등 여러 가지 치료 방법들이 이용되고 있다.¹ 이중 국소적 경직이 있는 경우, 원인 근육에 선택적으로 주사하는 보툴리눔 독소 A (Botulinum Toxin A) 주사 치료는 이제 재활치료의 일부분으로 자리할 만큼 흔하게 시행되고 있다.³⁻⁸

뇌졸중 후 발생한 경직의 치료에 대한 보툴리눔 독소 A 주사 효과에 대해 많은 연구가 발표되었다. 뇌졸중 후 경직성 상지 마비에서 보툴리눔 독소 A 주사 치료는 상지 경직의 감소 및 그로 인한 수동적 관절 운동 범위의 증가,^{9,10} 견관절 동통의 감소¹¹에 효과적임이 알려져 있다. 또한 뇌졸중 후 경직성 하지 마비에서는 보툴리눔 독소 A 주사 치료가 경직 자체의 감소 및 보행 능력 향상에도 효과적이라고 보고되고 있다.^{9,12} 그러나, 보툴리눔 독소 A 주사가 뇌졸중 환자에서 환측 상지의 경직을 감소시키는

접수일: 2010년 6월 25일, 1차 심사일: 2010년 8월 2일
2차 심사일: 2010년 9월 5일, 게재승인일: 2010년 9월 7일
교신저자: 김연희, 서울시 강남구 일원동 50번지

☎ 135-710, 삼성서울병원 재활의학과

Tel: 02-3410-2824, Fax: 02-3410-0388

E-mail: yunkim@skku.edu, yun1225.kim@samsung.com

본 연구는 (재)인성의과학연구재단의 지원(과제번호 CA68471)을 받아 수행되었음.

효과와는 달리, 환측 상지 기능 향상에 대한 효과는 아직까지 명확히 규명되지 않았다.^{4,6} 또한 많은 경우에서 보툴리눔 독소 A 치료 후에 환측 상지의 기능 증진을 객관적이며 정량적으로 평가하지 못하고, 환자의 전반적 기능을 평가하여 환측 상지 기능에 대한 치료 효과를 판단하기에 어려움이 있었다.^{8,13}

이에 본 연구는 뇌졸중 후 환측 상지 기능 향상에 대한 보툴리눔 독소 A 주사치료의 유용성을 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

본원 재활의학과에 내원한 만성 뇌졸중 환자 중 이학적 검사상 상지에 경직성 편마비로 인한 환측 상지 기능 저하를 보인 환자를 대상으로 하였으며, 이중 상지 관절에 구축이 있거나 이전에 보툴리눔 독소 A 주사를 맞은 경우는 제외하였다. 또한 환자 또는 보호자가 보툴리눔 독소 A 주사 치료를 거부하거나 본 연구의 참여를 거부한 경우도 제외하였다. 대상자는 총 11명(남성: 5, 여성: 6)으로 나이는 평균 44.4세(16~74세)이었으며, 우측 편마비가 6명, 좌측 편마비가 5명이고, 뇌출혈 환자가 7명, 뇌경색 환자가 4명이었다. 뇌졸중 후 기간은 평균 28.1개월(5~107개월)이었다(Table 1). 본 연구는 본원의 기관생명윤리심의위원회(Institutional Review Board) 승인을 받았으며, 모든 대상자에게 연구 전 서면 동의서를 받았다.

2) 연구방법

보툴리눔 독소 A (Dysport[®], Ipsen, UK)는 5 ml의 생리 식염수에 희석하여 각 개인의 경직의 정도에 따라 애쉬워드 척도(Ashworth Scale) 2 이상의 표적 근육에 근전도 안내 하에 주사하였다. 한 표적 근육 당 300 U가 넘지 않았으며, 한 환자 당 총 1,000 U가 넘지 않았다(Table 1). 모든 환자에서 보툴리눔 독소 A 주사 후 상지 기능 치료로 주 2~3회, 1일 1시간~1시간 30분간 고식적 작업치료, 기능적 전기자극(functional electrical stimulation), 근전도 생체피드백(EMG Biofeedback) 등을 지속하였다.

대상 환자들에게 주사 전, 주사 후 1주, 1개월, 2개월, 3개월에 한 명의 평가자가 연구기간 내에 지속적으로 측정하였다. 환측 상지 기능은 운동기능 평가척도(motor assessment scale),^{14,15} 상자와 나무토막 검사(Box and Block test),¹⁶ 페그보드 검사(Peg board test)¹⁷를 이용하여 측정하였다. 운동기능 평가척도는 전체 9개의 항목 중 상지 기능에 해당하는 3항목이 사용되었다. 6번 항목(상지 기능), 7번 항목(손 움직임), 8번 항목(고등 손 운동)이 사용되어 3가지 다른 상지 영역에서 기능을 평가하였고, 1문항에서 6문항까지(기본 움직임에서 고등운동까지) 단계별로 점수를 주었다. 총점은 한 항목의 각 문항 번호를 점수로 더하는 방법으로, 한 항목의 최대 점수는 21 (1+2+3+4+5+6)점이며 3항목의 최대 총점은 63 (21+21+21)점으로 하였다.^{14,15} 환측 상지 경직은 애쉬워드 척도¹⁸로, 환측 상지 근력은 도수 근력 검사(manual muscle test)¹⁹를 이용

Table 1. Clinical Characteristics of Patients, Target Muscles and Dose of Botulinum Toxin A

Pt	Age	Sex	Diagnosis	Stroke duration (month)	Target muscle and BoNT-A dose							Total dose
					FDS	FDP	FPL	FCR	FCU	PT	BB	
1	74	F	Lt. ACA infarction	14	100		70	100				270
2	30	F	Rt. Parietal ICH	10	150	150	50	150	150	100		750
3	21	M	Lt. MCA infarction	7	150	150	50	150	150	100		750
4	47	M	Rt. CR ICH	10			50	200	150			400
5	53	M	Rt. F-T ICH	5	150	150	50	200	150			700
6	52	F	Rt. F-T-P SDH	7	150	150	50	200	150			700
7	67	M	Lt. CR infarction	5			50	200	100	50	100	500
8	16	F	Lt. frontal ICH	97	150	150	50	150	100	100		700
9	21	M	Lt. MCA infarction	11	150	150	50	150	150	100		750
10	49	F	Rt. frontal ICH	36	150	100	50	150	150	100	300	1,000
11	58	F	Lt. frontal ICH	107	50		25	150	150		125	500
Mean	44.4	M: 5, F: 6		28.1	133.3	142.9	49.5	163.6	140.0	91.7	175.0	638.2
±SD	±19.6			±37.6	±35.4	±18.9	±10.1	±32.3	±21.1	±20.4	±109.0	±202.6

ACA: anterior cerebral artery, ICH: intracerebral hemorrhage, MCA: middle cerebral artery, CR: corona radiata, F-T: fronto-temporal, F-T-P: fronto-temporo-parietal, FDS: flexor digitorum superficialis, FDP: flexor digitorum profundus, FPL: flexor pollicis longus, FCR: flexor carpi radialis, FCU: flexor carpi ulnaris, PT: pronator teres, BB: biceps brachii.

하여 평가하였다. 그 외에 시각 통증 지수(Visual Analogue Scale),²⁰ 환자 만족도(1: 매우 만족, 2: 만족, 3: 보통, 4: 불만족)⁷도 평가하였다.

통계분석은 SPSS/PC+software 17.0 version (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 주사 전 및 주사 후 각 평가 시점의 평가 항목의 변화는 Bonferroni's correction를 시행한 Wilcoxon Signed Ranks Test로 통계학적 유의성을 검정하였다. $p < 0.05$ 이 유의한 것으로 해석하였다.

결 과

1) 상지 기능

운동기능 평가척도에서 보툴리눔 독소 A 주사 전 평균 21.1로 측정되었고, 주사 후 1주, 1개월, 2개월, 3개월에 각각 평균 22.2, 26.0, 28.3, 28.3로 측정되어 주사 후 1주에는 의미있는 향상을 보이지 않았으나, 주사 후 1, 2, 3개월에 각각 주사 전에 비해 통계적으로 유의한 상지 및 손 기능 향상을 보였다 ($p < 0.05$). 상자와 나무토막 검사에서 보툴리눔 독소 A 주사 전에 비해 주사 후 1, 2, 3개월에 주사 전에 비해 상지 및 손 기능이 향상되는 경향을 보였

으나 통계적 유의성은 보이지 않았다. 페그보드 검사에서는 주사 전에 비해 주사 후 유의한 향상을 보이지 않았다(Fig. 1).

2) 근경직

애쉬워스 척도는 옆침근, 팔꿈치굽힘근, 손목굽힘근, 손가락굽힘근에서 보툴리눔 독소 A 주사 전에 비해 주사 후 1주, 1개월, 2개월, 3개월에 의미있게 감소하였다 ($p < 0.05$). 엄지굽힘근에서는 주사 후 1주, 1개월, 2개월에 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 보이지 않았다(Table 2).

3) 근력

도수 근력 검사 상 보툴리눔 독소 A 주사 전에 비해 주사 후 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Table 3).

4) 관절통

보툴리눔 독소 A 주사 전 손목관절에 시각 통증 지수 5점의 통증을 호소한 환자는 한 명(Patient 8)이 있었으며, 주사 후 1개월에 시각 통증 지수 2점으로 호전되었으며,

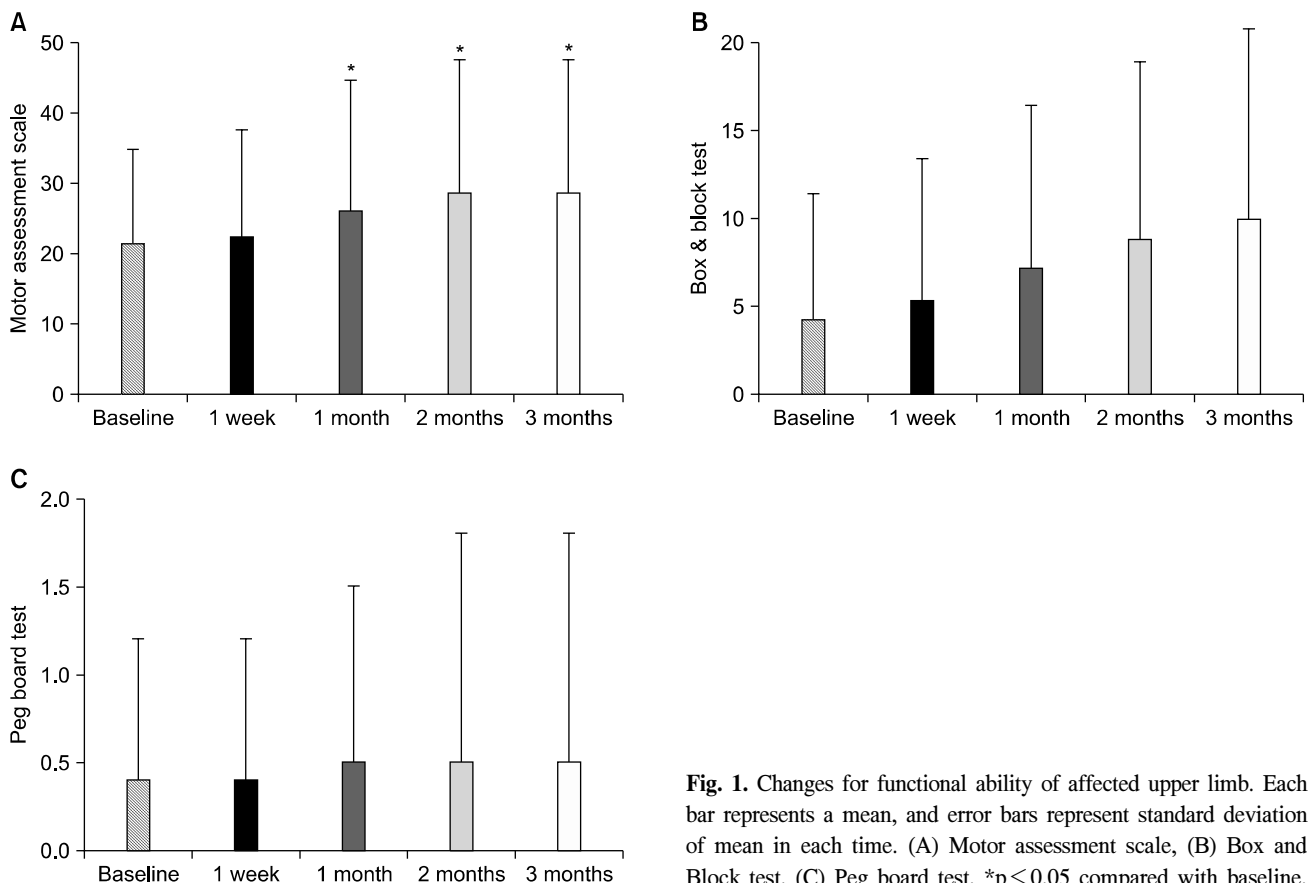


Fig. 1. Changes for functional ability of affected upper limb. Each bar represents a mean, and error bars represent standard deviation of mean in each time. (A) Motor assessment scale, (B) Box and Block test. (C) Peg board test. * $p < 0.05$ compared with baseline.

Table 2. Passive Movements and Muscle Tone Analysis using Modified Ashworth Scale

	Baseline	1 week	1 month	2 month	3 month
Forearm pronator	1.2±0.9	0.1±0.3*	0.0±0.0*	0.0±0.0*	0.1±0.3*
Elbow flexor	1.9±0.5	0.7±0.5*	0.6±0.5*	0.8±0.6*	0.8±0.6*
Wrist flexor	2.3±1.0	0.3±0.5*	0.4±0.5*	0.5±0.5*	0.7±0.6*
Finger flexor	2.2±0.8	0.5±0.5*	0.4±0.5*	0.8±0.8*	1.1±0.7*
Thumb flexor	1.2±0.8	0.4±0.5	0.3±0.5	0.5±0.5	0.7±0.5

Values are mean±SD. *p<0.05 compared with baseline.

Table 3. Results for Active Movement Analysis According to Manual Muscle Test

	Baseline	1 week	1 month	2 month	3 month
Forearm pronator	2.3±1.0	2.3±1.0	2.4±1.1	2.4±1.2	2.3±1.3
Elbow flexor	3.3±0.6	3.2±0.8	3.3±0.6	3.4±0.9	3.3±1.2
Wrist flexor	1.9±1.2	1.7±1.5	2.0±1.2	2.2±1.1	2.3±1.2
Finger flexor	2.2±1.1	2.3±1.1	2.3±0.9	2.8±0.6	2.7±0.8
Thumb flexor	2.0±1.1	2.1±1.2	2.2±1.2	2.2±1.2	2.3±1.0

Values are mean±SD.

Table 4. Subject Satisfaction after Botulinum Toxin A Injection

	1 week	1 month	2 months	3 months
Very satisfied	2	4	2	1
Satisfied	6	3	6	5
Fair	2	2	1	3
Non-satisfied	1	2	2	2

Values are the number of patients.

통증 호전은 주사 후 3개월까지 지속되었다.

5) 환자 만족도

주사 후 1주에 2명에서 매우 만족함, 6명에서 만족함을 보였고, 주사 후 3개월에는 1명에서 매우 만족함, 5명에서 만족함을 보였으며, 시간의 변화에 따라 특이 변화 없었다(Table 4).

고 찰

뇌졸중 후 발생한 경직성 편마비 환자의 상지나 하지에서 보툴리눔 독소 A 주사 치료에 대한 이전 연구들을 살펴 보면, 경직의 감소 외에 기능 증진을 얻는 것은 매우 어렵다고 알려져 있다.^{5,6,13,21,22} 몇몇 연구^{12,23}에서 기능 증진의 성과에 대해 언급하였으나, 객관적으로 환측 상지의 기능적 증진을 밝힌 연구는 드물다. Brashear 등²³은 이중 맹검, 위약-대조군 연구를 통해 뇌졸중 환자에서 환측 상지의 보툴리눔 독소 A 주사 치료에 의한 기능적 호전을 보고하였

으나, 환자의 전반적 기능을 평가하여 환측 상지 기능의 변화를 평가하지 못한 제한점을 가지고 있다. 뇌졸중 환자에서 환측 상지 기능은 일상생활 동작 수행 정도, 즉 전반적 기능과 연관성이 적은 것으로 알려져 있다.²⁴ 이에 환측 상지의 보툴리눔 독소 A 주사 효과를 판단하기 위해서는 전반적 기능 보다는 환측 상지의 기능을 평가하는 것이 보다 바람직하다고 할 수 있다. 본 연구에서는 운동기능 평가척도와 상지와 나무토막 검사를 통해 환측 상지의 기능을 직접 평가하였으며, 보툴리눔 독소 A 주사 후 1개월부터 상지 기능의 향상을 관찰할 수 있었다.

일부의 연구에서 만성 뇌졸중 환자의 상지에 보툴리눔 독소 A 주사 후 경직의 감소는 관찰되었으나 기능적 향상은 보이지 않았다고 보고하고 있다.^{9,25} 하지만, 이와는 반대로 만성 뇌졸중 환자의 상지에 보툴리눔 독소 A 주사 후 경직의 감소뿐만 아니라 환측 상지의 기능 향상 효과도 있음을 보고한 연구도 있다.^{26,27} 상지 기능에 보툴리눔 독소 A 주사의 효과를 보고한 경우는 보툴리눔 독소 A 주사 전 환측 상지의 근력의 중요성에 대해 강조하고 있으며, 박²⁷은 동적 근전도 검사상 표적 근육의 길항근에 정상활성을 보인 뇌졸중 환자에서 기능적 향상이 두드러졌다고 보고하였다. 본 연구에서도 보툴리눔 독소 A 주사 전 측정된 길항근의 근력이 평균 2.0점 이상으로 보존된 환자를 대상으로 하였던 점이 보툴리눔 독소 A 주사의 상지 기능 향상 효과가 있었던 이유라고 생각한다. 따라서, 향후 뇌졸중 환자에서 상지의 보툴리눔 독소 A 주사 치료 고려 시에는 길항근의 근력이 보존된 경우로 제한하는 것이 상

지 기능 회복에 도움을 줄 것으로 생각한다.

많은 이전 연구에서 밝힌 보툴리눔 독소 A 주사 치료 연구의 제한점들은 변경할 수 없는 프로토콜에 의한 주사 표적 근육들의 수에 의해 있어 왔다.^{6,13,23,28} Simpson 등⁶은 공개연구로 주사된 몇몇 환자들이 부가적인 근육에 주사 후 기능 이득을 추적시도단계에서 경험해 왔다는 사실을 강조했다. 또한 각 환자에서 보툴리눔 독소 A 치료의 잠재적인 이익을 최대화하기 위해 상세한 평가와 개인적인 치료가 필요함을 나타내었다.⁶ 다른 몇몇 연구에서 보툴리눔 독소 A 용량은 엄밀하게 정의되거나²¹ 매우 좁은 범위로 지정되었다.²³ 용량은 전반적인 결과에 영향을 주는 독립적인 요소이다. 매우 용량이 많다면 근육 쇠약과 기능 악화 등으로 귀착될 수도 있다.¹³ 본 연구에서는 주사 표적 근육들의 수를 제한하지 않았고 애쉬워스 척도 2이상의 경직 정도를 가진 표적 근육에 주사하였으며, 한 표적 근육 당 300 U이 넘지 않게, 한 환자 당 총 1,000 U가 넘지 않게 주사하였다. 이러한 방법이 동일한 보툴리눔 독소 A 주사 치료를 위한 방법은 아니지만, 환자에 따라 개별화된 보다 적절한 치료 방법이라고 생각된다.

이외 보툴리눔 독소 A 주사 치료 결과에 영향을 주는 다른 요인은 주사시 근전도 안내 여부를 생각할 수 있다. 주사시 근전도 안내는 다른 연구들에서 항상 사용되지는 않았다.²³ Molloy 등²⁹에 의해 최근에 발간된 연구에서 근전도 안내 없이 손 근육긴장이상 환자들에서 38개의 근육들에 도달 정확성이 시험되었고, 정확성은 단지 37%였다고 보고하였다. 본 연구에서는 근전도 안내를 통한 주사를 시행하여 표적 근육들에 도달 정확성을 높임으로 보툴리눔 독소 A 주사 치료의 효과를 높였을 것으로 판단된다.

본 연구 대상자 11명 중, 환자 9는 주사 후 1주부터 3개월까지 지속적인 불만족을 표현하였으며, 환자 3의 경우 주사 후 1주에는 만족을 보였으나 주사 후 1, 2, 3개월에는 불만족을 표현하였다. 환자 9의 경우 9번 대상자 주사 1주 후부터 보툴리눔 독소 A 주사 치료를 받은 상지 근육의 경직이 감소하였으며, 주사 후 2개월부터 상지 기능의 향상을 보였다. 환자 3의 경우, 주사 후 1주부터 3개월까지 경직의 감소를 보였으나 상지 기능의 향상을 보이지 않았다. 이는 환자에 따라 보툴리눔 독소 A 주사 치료 전 스스로 원하는 치료 목표가 다르기 때문이라고 생각된다.³⁰ 이에 보툴리눔 독소 A 주사 치료의 환자 만족도를 높이기 위해서는 주사 치료 전 환자 또는 보호자의 원하는 치료 목표 및 도달 가능성 등에 대해 의료진과 보다 긴밀한 상의 후 치료 계획을 수립하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또한 최근 보툴리눔 독소 A 주사 치료의 효과를 평가하는데 있어 개별 환자의 치료 목표에 부합하는 정도

를 평가하는 방법이 제시되고 있다.³¹ 향후 뇌졸중으로 인한 편마비 환자의 상지 경직 치료의 보툴리눔 독소 A 주사 치료의 효과를 연구하는데 있어 이러한 평가 방법을 사용하는 것도 필요할 것으로 생각한다.

뇌졸중 환자의 상지 경직 치료를 위한 보툴리눔 독소 A 주사 치료법에 대한 다른 단일 연구들에서 뇌졸중 발생 후 연구 모집까지 평균기간이 상대적으로 길었다. Simpson 등⁶의 연구에서 평균 37개월(9~133개월), Brashear 등²³은 평균 4.6년, Bhakta 등²¹은 평균 3.1년(0.8~33.2년)이었다. 긴 뇌졸중 발생 후 기간은 근육과 관절 내 2차 변화에 의해 상대적으로 나쁜 반응의 결과가 나올 수 있다. 본 연구에서는 뇌졸중 후 평균기간은 28.1개월(5~107개월)로 좀 더 짧았고, 상지 관절 구축의 경우를 배제하고 대상군을 모집하였기 때문에 기존의 연구와 차이를 보였다고 생각한다.

본 연구의 제한점으로 연구 방법상의 어려움으로 소수를 대상으로 공개연구로 시행하였다. 또한 연구 기간 중 재활치료에 대해서는 제한을 두지 않았다. 이는 연구의 편견(bias)으로 작용할 수 있을 것으로 생각한다. 따라서 재활치료 효과 이외에 보툴리눔 독소 A만의 상지 기능향상에 미치는 효과를 평가하기 위해 추후 무작위 대조군 임상연구(randomized controlled study)가 필요할 것으로 사료된다.

결론

본 연구 결과, 만성 뇌졸중 환자에서 경직성 상지 마비에서 보툴리눔 독소 A 주사 치료 후 상지의 경직은 주사 후 1주부터 감소하지만, 상지 및 손 기능은 주사 후 1개월 이후부터 호전됨을 알 수 있었고, 이는 주사 후 3개월까지 지속됨을 알 수 있었다. 하지만 보다 정확한 보툴리눔 독소 A의 경직성 상지 마비 기능 향상에 대한 효과를 알기 위해서는 향후 무작위적 대조군 임상연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Bogey RA, Geis CC, Bryant PR, Moroz A, O'Neill BJ. Stroke and neurodegenerative disorders. 3. Stroke: rehabilitation management. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:S15-20
- 2) Mizrahi EM, Angel RW. Impairment of voluntary movement by spasticity. *Ann Neurol.* 1979;5:594-595
- 3) Sellin LC. The action of batulinum toxin at the neuromuscular junction. *Med Biol.* 1981;59:11-20
- 4) Bakheit AM, Sawyer J. The effects of botulinum toxin treatment on associated reactions of the upper limb on

- hemiplegic gait--a pilot study. *Disabil Rehabil.* 2002;24: 519-522
- 5) Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, Chamberlain MA. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:30-35
- 6) Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, Gibson J, Mordaunt JM, Monaghan EP. Botulinum toxin type a in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1996;46:1306-1310
- 7) Rousseaux M, Kozlowski O, Froger J. Efficacy of botulinum toxin a in upper limb function of hemiplegic patients. *J Neurol.* 2002;249:76-84
- 8) Bakheit AM. Optimising the methods of evaluation of the effectiveness of botulinum toxin treatment of post-stroke muscle spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75: 665-666
- 9) Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, Simpson LL, So Y. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology.* 2008;70:1691-1698
- 10) Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type a for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens. *Neurol Sci.* 2005;26:32-39
- 11) Kong KH, Neo JJ, Chua KS. A randomized controlled study of botulinum toxin a in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. *Clin Rehabil.* 2007;21:28-35
- 12) Bleyenheuft C, Cockx S, Caty G, Stoquart G, Lejeune T, Detrembleur C. The effect of botulinum toxin injections on gait control in spastic stroke patients presenting with a stiff-knee gait. *Gait Posture.* 2009;30:168-172
- 13) Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, Benecke R, Collin C, Muller F, Ward CD, Neumann C. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type a (dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke.* 2000;31:2402-2406
- 14) Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987;67: 206-207
- 15) Carr JH, Shepherd RB, Nordholm L, Lynne D. Investigation of a new motor assessment scale for stroke patients. *Phys Ther.* 1985;65:175-180
- 16) Boissy P, Bourbonnais D, Carlotti MM, Gravel D, Arsenault BA. Maximal grip force in chronic stroke subjects and its relationship to global upper extremity function. *Clin Rehabil.* 1999;13:354-362
- 17) Hurvitz EA, Conti GE, Brown SH. Changes in movement characteristics of the spastic upper extremity after botulinum toxin injection. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:444-454
- 18) Bohannon RW, Larkin PA, Smith MB, Horton MG. Relationship between static muscle strength deficits and spasticity in stroke patients with hemiparesis. *Phys Ther.* 1987;67:1068-1071
- 19) Gonnella C. The manual muscle test in the patient's evaluation and program for treatment. *Phys Ther Rev.* 1954;34:16-18
- 20) Liu WH, Aitkenhead AR. Comparison of contemporaneous and retrospective assessment of postoperative pain using the visual analogue scale. *Br J Anaesth.* 1991;67:768-771
- 21) 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;69:217-221
- 22) Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovsky P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type a (dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15:289-300
- 23) Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicheh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med.* 2002;347: 395-400
- 24) Braddom RL. Physical medicine and rehabilitation. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2007.
- 25) Caty GD, Detrembleur C, Bleyenheuft C, Deltombe T, Lejeune TM. Effect of upper limb botulinum toxin injections on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients. *Stroke.* 2009;40:2589-2591
- 26) Meythaler JM, Vogtle L, Brunner RC. A preliminary assessment of the benefits of the addition of botulinum toxin a to a conventional therapy program on the function of people with longstanding stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90:1453-1461
- 27) Park G-Y. Botulinum toxin a treatment for the improvement of hand function in spastic hemiplegia. *J of Korean Acad of Reha Med.* 1999;23:240-246
- 28) Pandyan AD, Vuadens P, van Wijck FM, Stark S, Johnson GR, Barnes MP. Are we underestimating the clinical efficacy of botulinum toxin (type a)? Quantifying changes in spasticity, strength and upper limb function after injections of botox to the elbow flexors in a unilateral stroke population. *Clin Rehabil.* 2002;16:654-660
- 29) Molloy FM, Shill HA, Kaelin-Lang A, Karp BI. Accuracy of muscle localization without emg: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology.* 2002;58:805-807
- 30) Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Davies L, McCrory P, Hughes A. Goal attainment scaling in the evaluation of treatment of upper limb spasticity with botulinum toxin: a secondary analysis from a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *J Rehabil Med.*

2010;42:81-89

- 31) Lowe K, Novak I, Cusick A. Repeat injection of botulinum toxin a is safe and effective for upper limb movement and

function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:823-829