

· 临床研究 ·

脑梗死患者脑功能重组的功能性磁共振成像研究

蒋瑞妹 胡昔权 邹艳 康庄 郑雅丹 陈颖蓓

【摘要】目的 利用血氧水平依赖功能性磁共振成像(fMRI)技术研究恢复期脑梗死患者运动相关皮质的激活代偿情况,探讨脑梗死后脑功能重组的规律。**方法** 选取 16 例初发单侧放射冠和/或基底核区脑梗死患者作为研究对象,其中男 12 例,女 4 例;年龄 37~80 岁,平均(61.0±11.3)岁;病程 1~3 月,平均 1.7 个月。每位患者依次进行患侧、健侧腕关节被动屈伸运动,同时对患者进行 fMRI 检查。所得数据采用 SPM2 软件包进行离线后处理,比较所有患者健侧及患侧腕关节被动运动时大脑皮质激活情况。**结果** 脑梗死患者患侧腕关节被动运动时较健侧运动时激活大脑皮质区域更多、范围更广,其中患侧腕关节被动运动时激活脑区特点如下:①主要运动皮质区(M1)激活缺失,仅 4 例出现对侧 M1 区激活,有 5 例出现同侧 M1 区激活;②非主要运动区明显激活,包括运动前区(PMC)、补充运动区(SMA)、扣带回运动区(CMA)、顶下小叶(IPL)、前额叶皮质(PFC)及小脑(CRB)等,并呈现双侧激活现象。健侧腕关节被动运动时主要激活对侧第一运动区(M1)、第一感觉区(S1)以及同侧 CRB,有少数出现 PMC、SMA、CMA 及 IPL 激活,但均以对侧脑区激活为主。**结论** 脑梗死后大脑皮质功能发生代偿性改变,包括主要运动区激活缺失,非主要运动区激活增加,并且运动区发生移位,有向周围扩展的趋势,另外还可见非运动区激活。

【关键词】 脑梗死; 功能重组; 血氧水平依赖功能性磁共振成像

A functional magnetic resonance imaging study of brain functional reorganization in patients with cerebral infarction JIANG Rui-shu*, HU Xi-quan, ZOU Yang, KANG Zhuang, ZHENG Ya-dan, CHEN Ying-pei. * Department of Rehabilitation Medicine, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China Corresponding author: HU Xi-quan, Email: xiquhu@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate activation patterns in the motor cortex of patients with cerebral infarction by blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI), and to explore the brain's functional reorganization mechanism. **Methods** Sixteen patients (12 men and 4 women, age 37 to 80, mean 61.0±11.3) who had suffered a subcortical infarction within the previous 3 months were studied. All the patients received fMRI scanning during passive flexion-extension movement of both the affected and unaffected wrist separately. Brain functional mapping was acquired with SPM2 software. Activation patterns in the brain were compared between the affected and unaffected hands. **Results** The volume and intensity of the activated areas were diverse, but showed some order. When the affected hand moved, the fMRI map showed general hyperactivation. When the unaffected hand moved, the contralateral M1 and S1 were activated. **Conclusions** After cerebral infarction, the brain cortex showed compensatory changes. As the main motor cortex (M1) was deactivated, the subsidiary motor areas such as the PMC, SMA, CMA, IPL, PFC and CRB were activated. The activated motor areas could shift to the area around the lesion, and the non-motor area was activated also.

【Key words】 Cerebral infarction; Functional reorganization; Blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging

脑可塑性(brain plasticity)是指脑结构及功能随内、外环境变化而不断修饰、重组的能力^[1]。目前认为,脑损伤后功能恢复与脑可塑性及功能重组(func-

tional reorganization)密切相关^[1-3]。脑的功能重组包括损伤区周围功能重组以及损伤区对侧部位功能重组^[1-2],其确切机制目前尚未完全明了^[1-4]。关于脑受损后皮质结构及功能具体发生了何种改变仍是当今研究的热点问题之一^[1-3]。

血氧水平依赖性功能性核磁共振成像(blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI, 简称 fMRI)是一种较新的脑成像技术,可准确、直观地观察脑功能活动的部位及范围,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.05.006

基金项目:广东省科技计划项目(2006B36004014)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院康复医学科(蒋瑞妹、胡昔权、郑雅丹、陈颖蓓),放射科(邹艳、康庄);福建省龙岩市第二医院康复医学科(蒋瑞妹)

通信作者:胡昔权,Email: xiquhu@hotmail.com

有助于定位大脑皮质功能区^[2-3]。近年来 fMRI 逐渐应用于脑卒中康复治疗领域,并取得显著进展,通过 fMRI 能准确判断受损脑功能区是否消失、移位,病灶周围是否存在感兴趣功能区,大脑皮质发生了何种代偿性改变等^[2-4]。本课题利用 fMRI 技术观察恢复期脑梗死患者运动相关皮质的激活代偿情况,以探讨脑梗死后脑功能重组规律。现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2008 年 7 月至 2009 年 6 月间在中山大学附属第三医院神经内科及康复科、广东省第二中医院康复科住院治疗的恢复期脑梗死患者 16 例,入选标准如下:①符合 1996 年全国第四届脑血管病学术会议修订的《各类脑血管病诊断要点》^[3],脑梗死均经头颅 CT 或 MRI 扫描证实,责任病灶位于单侧基底核和/或放射冠区;②初发脑梗死,且病程为 1~3 个月;③入组时上肢运动功能有所恢复,上肢近端肌力 ≥ 1 级;④上肢肌张力 ≤ 1 + 级(改良 Ashworth 痉挛量表评级);⑤单纯运动功能障碍;⑥右利手(按中国人的利手分类标准);⑦无 fMRI 检查禁忌证;⑧未从事过专业的音乐演奏或键盘操作。患者剔除标准如下:①年龄 > 80 岁;②多发脑梗死病灶,病灶位于皮质、脑干或小脑等部位;③既往有脑卒中、脑肿瘤、脑外伤及其它神经、精神系统疾病史;④合并有认知功能障碍、感觉性失语及患侧空间忽略;⑤各种疾病导致的腕关节疼痛、活动功能受限等。在入选患者中,共有男 12 例,女 4 例;年龄 37~80 岁,平均 (61.0 ± 11.3) 岁;病程 1~3 个月,平均 (1.7 ± 0.2) 个月,入选患者基本情况详见表 1。

表 1 16 例入选脑梗死患者基本情况分析

序号	年龄(岁)	性别	病灶部位	患手	利手	病程(月)
1	70	女	左放射冠、基底核	右手	右手	2
2	74	男	左放射冠	右手	右手	1
3	54	男	右放射冠、基底核	左手	右手	1
4	54	男	右放射冠、基底核	左手	右手	1.5
5	61	男	右放射冠、基底核	左手	右手	1
6	52	男	左基底核	右手	右手	3
7	54	男	左放射冠、基底核	右手	右手	1
8	53	男	右放射冠	左手	右手	2
9	71	女	右放射冠	左手	右手	3
10	80	女	右放射冠、基底核	左手	右手	1
11	54	男	右基底核	左手	右手	2
12	63	男	左放射冠、基底核	右手	右手	1
13	72	男	右放射冠、基底核	左手	右手	3
14	37	男	右放射冠、基底核	左手	右手	1.5
15	55	男	右基底核	左手	右手	1
16	72	女	左放射冠	右手	右手	1.5

二、fMRI 刺激任务

每位患者均依次进行患侧、健侧腕关节被动屈伸运动^[5],于 fMRI 检查前,向患者详细介绍检查过程,并进行动作示范与练习。在 fMRI 检查过程中,要求患者平卧于扫描床上,放松、闭目、平静呼吸,头部及躯干保持不动,耳朵塞棉球以降低噪音影响,同时用泡沫头垫固定患者头部以减少头动产生的运动伪影;根据声音提示进行腕关节被动屈伸运动,动作频率为 1~2 次/s,腕关节每次背伸达 70°后再回到中立位。

三、fMRI 扫描方案

每位脑梗死患者在入选 3 d 内完成 fMRI 扫描, fMRI 成像方案采用组块设计^[5],每一任务(刺激)组块持续 30 s,各任务组块之间插入 30 s 的控制任务(休息),任务组块和控制组块各重复 2 次,整个实验序列持续 126 s,每个组块扫描 10 个动态,整个实验共 40 个动态,产生 504 幅原始功能图像。

四、fMRI 图像采集序列

常规扫描^[5]:自旋回波(spin echo, SE) T1 加权序列横断面(T1-weighted imaging, T1WI),扫描参数 TR = 530 ms, TE = 13 ms;快速自旋回波(FRFSE) T2 加权横断面和冠状面(T2-weighted imaging, T2WI),扫描参数 TR = 4500 ms, TE = 102 ms; FLAIR 序列横断面,扫描参数 TR = 8800 ms, TE = 120 ms, FA = 90°。扫描层厚 5 mm,层距为 1 mm,视野为 240 × 240,采集矩阵为 320 × 256。横断面以听眦线为基线,共 12 层,冠状面以垂直听眦线为基线,共 12 层。3D 图像扫描参数: FSPGR 序列, TE = 1.8 ms, TR = 8.5 ms, FA = 15°,视野为 240 × 240,采集矩阵为 256 × 192,层厚 1.4 mm。

fMRI 成像^[5]:采用 GRE-EPI 序列,扫描参数 TR = 3000 ms, TE = 40 ms, FA = 60°,视野为 240 × 240,采集矩阵为 64 × 64,层厚 7 mm,层距 2 mm。以平行于胼胝体前后联合的连线为基线,共 12 层,上缘完全包括额、顶叶皮质,下缘一般到达小脑幕水平。

五、图像后期处理

利用 GE Viewforum 工作站,分别拷贝患者 fMRI 序列、T1 flair 以及 T13d 的原始 DICOM 文件,经 MRI 图像后期处理软件 MRIcro 转化为 Analyze 格式,即可用 SPM2 软件进行分析^[5]。SPM2 软件处理步骤包括:图像对齐、空间标准化、高斯平滑、建立模型、Z-score 图与高分辨 T1WI 图融合等。

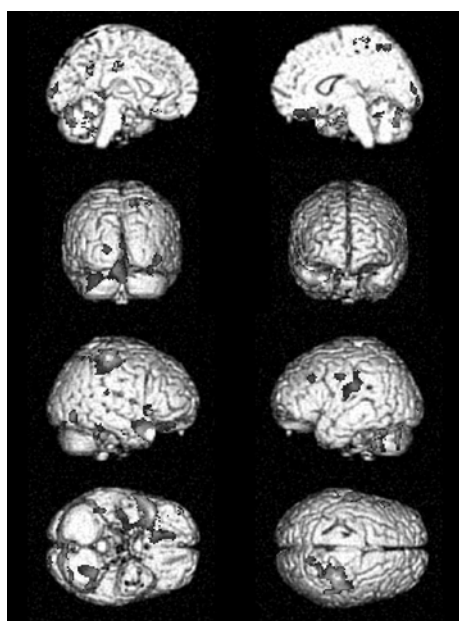
六、图像观察指标

观察脑梗死患者健、患侧腕关节被动屈伸运动时各脑区的激活情况,包括激活位置、形态、分布范围及出现频率等,主要观察下列与运动功能相关的脑区:双侧感觉运动区(primary sensorimotor cortex,

SMC),包括第一运动区(primary motor cortex, M1)和第一感觉区(primary sensory cortex, S1)、运动前区(premotor cortex, PMC)、补充运动区(supplementary motor area, SMA)、顶下小叶(inferior parietal lobules, IPL)、前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)、扣带回运动区(cingulate motor area, CMA)和小脑(cerebellum, CRB)等。

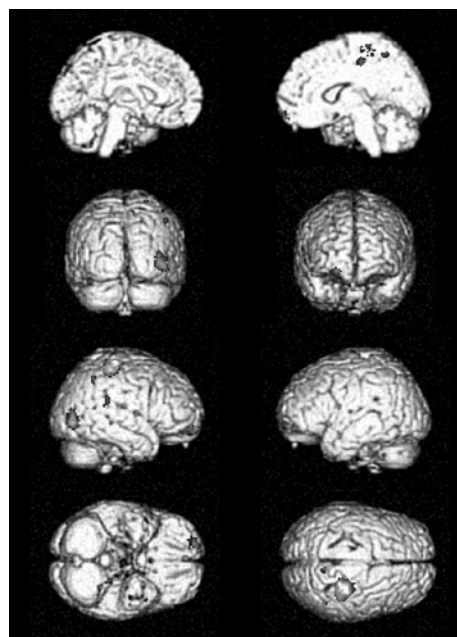
结 果

本研究脑梗死患者在被动屈伸健、患侧腕关节过程中,其脑区激活范围及强度间有较大差异,但仍呈现出一定规律,如患侧腕关节被动运动时激活的大脑皮质区域较健侧腕关节被动运动时更多、范围更广,具体激活情况详见表 2。患侧腕关节被动运动时脑区激活特点包括:①主要运动皮质(M1)激活缺失,仅 4 例出现对侧 M1 区激活,有 5 例出现同侧 M1 区激活;②非主要运动区(PMC、SMA、CMA、IPL、PFC、CRB)明显激活,并均呈现双侧激活现象(图 1)。健侧腕关节被动运动时主要激活对侧 M1、S1 区以及同侧 CRB,有少数患者出现 PMC、SMA、CMA 及 IPL 区激活,但均以对侧激活为主(图 2)。



注:激活部位主要包括同侧(右侧)M1、IPL,对侧(左侧)S1、PMC、CMA,双侧 CRB

图 1 右侧偏瘫患者患侧(右侧)腕关节被动屈伸时脑区激活图



注:激活部位主要包括对侧(右侧)M1、S1、IPL 及 CMA 区

图 2 右侧偏瘫患者健侧(左侧)腕关节被动屈伸时脑区激活图

讨 论

BOLD-fMRI 具有无创、高空间分辨率、高时间分辨率及对局部皮质功能准确定位等优点,能从整体水平上研究脑的功能,并且还能在生理状态下无创性研究人脑形态结构及功能改变,从而克服离体组织细胞和分子生物学研究的不足;另外该项技术还可在同一个体上进行多次重复实验,有助于找寻潜在性规律,因而 fMRI 在脑科学中的应用越来越广泛^[2-4]。

由于 fMRI 的过程控制较为复杂,涉及高级神经功能的控制问题,故干扰因素较多。就脑损伤患者而言,其损伤时间、损伤部位、损伤面积、严重程度、损伤部位周围及对侧脑区的完整情况、受损脑区特异性、发病前认知水平以及社会支持等诸多因素都会影响大脑功能的恢复模式及可塑性^[6-7]。由于脑损伤病情对大脑可塑性影响较大,故为了使实验结果具有可比性,本研究对入选患者作了严格筛选,如损伤性质要求是缺血性脑卒中,损伤时间要求是初次发病且病程 < 3 个月,责任病灶为单侧放射冠和/或基底核,存在单纯运动功能障碍,排除认知障碍、失语及患侧空间忽略等情况,以尽可能使入组病例同质化,从而确保研究结果可靠性。

表 2 16 例脑梗死患者健、患侧腕关节被动运动时各脑区激活情况分析(例)

运动模式	M1		S1		PMC		SMA		CMA		IPL		PFC		CRB	
	对侧	同侧	对侧	同侧	对侧	同侧	对侧	同侧	对侧	同侧	对侧	同侧	对侧	同侧	对侧	同侧
患侧腕被动运动	4	5	8	8	7	6	9	4	7	3	5	8	3	3	8	7
健侧腕被动运动	12	4	14	3	5	0	4	1	1	1	0	1	2	1	3	13

国内、外学者在研究脑运动皮质功能时,多选择手指主动简单或复杂运动作为 fMRI 扫描的刺激任务。但对于大多数脑梗死患者而言,完成手指的主动运动相对较困难,如目前国外针对恢复较好或轻偏瘫患者的 fMRI 研究较多,但涉及恢复较差或偏瘫较重患者的 fMRI 研究较少,该现象可能与偏瘫较重患者无法进行主动运动有关。近年来有研究发现,机体被动运动与主动运动时所激活的脑区在激活数量、位置及程度方面均相似^[8],即被动运动时的脑激活状况几乎等同于主动运动时的脑激活状况,故被动运动也可作为脑功能 fMRI 研究的刺激模式。稳定的被动运动既可以消除不同患者在任务注意、准备等认知过程间的差异,也可以保证不同被试者之间以及不同研究之间被动运动任务难度的一致性,从而拓宽入选对象的选择范围,使研究结论更具有广泛性。

本研究认为,在被动运动模式下,腕关节被动活动的频率及强度较容易控制,从而使研究结果可比性显著提高。本研究中所有患者腕关节被动运动均由专人根据声音提示进行控制,确保了各患者刺激模式的一致性。腕关节在上肢各项功能活动中均具有重要作用,虽然腕关节背伸属于简单运动,但对于脑卒中患者而言,其运动神经网络在脑损伤后已发生明显改变,因此即使是简单运动所激活的脑区范围及激活方式也具有重要研究价值,故本研究选择腕关节被动屈伸运动作为 fMRI 检查时的运动模式,在以前研究中已证实该方法完全可行^[5]。

本研究采取自身对照设计,将每位患者健侧、患侧腕关节被动运动时激活的脑区加以比较,发现入选患者患侧腕关节在被动运动时出现双侧大脑皮质广泛、过度激活,激活区域散在分布,对侧主要运动区(M1)激活缺失,同侧 M1 区出现激活。国内研究也见类似报道^[9-10]。本研究中运动功能恢复较好患者其患侧腕关节被动运动时出现与健侧运动时极为相似的激活模式,如对侧 M1 区激活,这也证明了对侧 M1 区在脑梗死患者运动功能恢复中的重要性,与本课题前期研究结果基本一致^[5],并提示对侧 M1 区激活与有望成为预测脑卒中患者运动功能的参考指标之一。有研究提出同侧半球的激活可能与未交叉锥体束有关,当对侧皮质脊髓束损伤后,同侧未交叉的纤维束被重新激活,试图替代损伤侧纤维束传导神经冲动,最终导致同侧半球激活^[11]。另外有研究发现,在正常情况下机体双侧大脑半球运动皮质间存在抑制现象,局灶性脑梗死能导致双侧大脑半球之间产生去抑制,使发挥抑制作用的神经元失效,最终导致双侧运动通路激活,促进神经网络募集,有助于提高机体注意力及耐力^[12]。

本研究患者患侧腕关节在被动运动过程中,发现

其非主要运动区,如 S1、PMC、SMA、CMA、IPL 及 CRB 激活明显增多,并且个体间差异较大,可出现对侧激活、同侧激活和双侧激活等多种模式。此外本研究还观察到患者大脑皮质运动激活区移位,沿着中央前回和中央旁小叶向周围移位,并且出现非运动区激活,激活区域呈点状、片状及束状分布,可见脑损伤后原有运动神经网络被完全破坏,提示局灶性脑缺血后皮质运动功能的控制及传导通路可能被重构,这与 Calaut 及 Pineiro 等^[13-14]的研究结果基本一致。Alkadhi 等^[15]认为,脑运动功能皮质主要有以下 3 种类型重组,包括:①患侧累及的主要运动区发生移位;②患侧未累及的主要运动区仍有激活;③非主要运动区明显激活。

本研究脑梗死患者健侧腕关节被动运动时激活的脑区与以往针对正常人的研究结果基本一致。由于腕关节屈伸属简单运动,故健手运动时主要激活对侧 M1 区,有部分患者出现 PMC 及 SMA 区激活。本研究还同时发现,患侧及健侧腕关节被动运动时均出现 S1 区激活,并且以患侧腕关节运动时 S1 区激活频率更高、范围更广、强度更强,分析其原因可能包括:患者被动运动时触觉传入信息导致感觉区激活,此外也可能与大脑皮质解剖结构及功能存在重叠密切相关。Mueller 等^[16]发现,人体运动、感觉皮质区并非像传统理论那样以中央沟为界,而是具有一定的重叠交叉性。目前还有研究报道,脑梗死后偏瘫对侧初级 SMC 激活区域的几何中心可能有一个重大意义的后移,提示中央前回 S1 区激活增强。因此本研究推测, fMRI 显示患者 S1 区激活范围变大、强度增高可能与 M1 激活区后移有关,但该观点还有待进一步证实;另外本研究结果也证实了脑激活部位增多及范围扩大与脑可塑性及功能重组密切相关。

参 考 文 献

- [1] 张艳明,宋为群,王茂斌. 卒中后脑的可塑性及功能重组的研究进展. 中国康复医学杂志,2007,22:759-761.
- [2] 李新宇,闫汝蕴. BOLD-fMRI 在脑卒中后运动、语言功能康复中的应用进展. 中国康复医学杂志,2008,23:663-665.
- [3] 蒋瑞姝,胡昔权. 运动训练对大脑可塑性影响的功能性磁共振成像研究进展. 中华物理医学与康复杂志,2009,31:132-134.
- [4] Thirumala P, Hier DB, Patel P. Motor recovery after stroke: lessons from functional brain imaging. Neurol Res, 2002, 24:453-458.
- [5] 胡昔权,蒋瑞姝,邹艳. 等. 康复训练对脑梗死患者脑功能重组影响的纵向 fMRI 研究. 中国康复医学杂志,2009,24:887-892.
- [6] Barbara W. Recovery of cognitive functions following nonprogressive brain injury. Curr Opin Neurobiol, 1998, 8:281-287.
- [7] Sandra BC, McKinnon L. Discussion of developmental plasticity factors affecting cognitive outcome after pediatric traumatic brain injury. J Commun Disord, 2000, 33:333-344.
- [8] Alary F, Simoes C, Jousmaki V, et al. Cortical activation associated with passive movement of the human index finger: an MEG study. Neuroim-

- age, 2002, 15: 691-696.
- [9] 陈自谦, 倪萍, 肖慧, 等. 脑缺血性卒中患者运动功能康复的功能性磁共振成像研究. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28: 838-843.
- [10] 黄穗乔, 梁碧玲, 钟镜联, 等. 脑卒中后偏瘫手运动功能恢复的功能性磁共振成像研究. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29: 448-452.
- [11] Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. Stroke, 2003, 34: 1553-1566.
- [12] Ward NS. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. Postgrad Med J, 2005, 81: 510-514.
- [13] Calautti C, Leroy F, Guinestre JY, et al. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery. NeuroReport, 2001, 12: 3883-3886.
- [14] Pineiro R, Pendlebury S, Johansen BH, et al. Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization. Stroke, 2001, 32: 1134-1139.
- [15] Alkadhi H, Kollias SS, Crelier GR, et al. Plasticity of the human motor cortex in patients with arteriovenous malformations: a functional MR imaging study. Am J Neuroradiol, 2000, 21: 1423-1428.
- [16] Mueller WM, Yetkin FZ. Functional magnetic resonance imaging of the somatosensory cortex. Neurosurg Clin North Am, 1997, 8: 373-381.

(修回日期: 2010-02-20)

(本文编辑: 易 浩)

· 国际动态 ·

美国 FDA 正式批准保妥适 (BOTOX) 用于治疗成人肢体痉挛

2010 年 3 月 9 日美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 正式批准 Allergan 公司生产的保妥适 (一种 A 型肉毒毒素, 英文通用名为: onabotulinumtoxin A) 用于治疗成人肘部、腕部和手指屈肌群的痉挛。

肌痉挛通常发生于中枢神经系统 (脑和脊髓) 损伤以后, 估计大约有 1/3 的脑卒中患者^[1,2]、60% 的重度多发性硬化 (MS) 患者以及 75% 的重度创伤性脑损伤后身体残疾的患者会发生需要治疗的肌痉挛。其中大约有 1/3 的患者可能需要用肉毒毒素治疗^[3]。

FDA 药物评价与研究中心神经系统产品部主任 Russell Katz 指出: “痉挛使肌肉僵硬、紧张, 继而导致疼痛, 影响患者日常的清洁卫生和活动, 并且还会影响患者的外貌。在临床试验中, 已证实保妥适可对上肢肌痉挛患者产生有益的治疗作用。”

目前保妥适已在 59 个国家被批准用于治疗成人肢体痉挛, 包括欧盟各国、加拿大、澳大利亚等。

保妥适的作用机理是: 暂时阻断神经肌肉连接, 导致痉挛肌肉的暂时性麻痹, 从而产生疗效。为了最大限度地帮助患者改善功能, 保妥适需与适宜的康复治疗联合应用。

需要警示的是: 局部注射保妥适所产生的效应有可能从注射部位扩散到身体的其它区域, 导致类似于肉毒杆菌毒素中毒的症状发生, 包括吞咽和呼吸困难, 而这些症状有可能是致命的。肌痉挛患者使用保妥适后最常报告的不良反应包括恶心、疲劳、支气管炎、肌肉无力和上臂疼痛等。

有关背景资料

保妥适是美国 Allergan 公司生产的注射用 A 型肉毒毒素, 也是全球第一个肉毒毒素制剂, 目前占全球肉毒毒素制剂市场 86% 的份额。

问世 20 年来, 保妥适的功用被不断发现, 例如, 保妥适由于对面部的去皱作用, 在美容方面也得到了广泛应用。根据文献报道, 其主要适用范围包括: 眼睑痉挛、面肌痉挛、斜视、痉挛性斜颈、成人肢体痉挛、儿童脑瘫所致的肌痉挛、多汗症、带状疱疹后遗神经痛、偏头痛、膀胱过度活动症等。

据悉, 葛兰素史克 (中国) 有限公司已在北京、上海、广州、杭州、南京等城市的 12 个医院启动了保妥适治疗脑卒中后上肢肌痉挛的双盲、对照临床试验。

参考文献:

- [1] Van Kuijk AA, Hendriks HT, Pasman JW, et al. Are clinical characteristics associated with upper-extremity hypertonia in severe ischaemic supratentorial stroke? J Rehabil Med, 2007, 39: 33-37.
- [2] Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, et al. Prevalence of spasticity post stroke. Clin Rehabil, 2002, 16: 515-522.
- [3] Verplancke D, Snape S, Salisbury CF, et al. A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. Clin Rehabil, 2005, 19(2): 117-25.