

中國醫藥大學  
醫學研究所  
碩士學位論文

肉毒桿菌毒素對中風患者偏癱上肢之協  
同反應及偏癱性步態的療效評估

**Therapeutic Effectiveness of Botulinum Toxin on  
Associated Reactions of the Upper Limbs and  
Hemiplegic Gait in Stroke Patients**

指導教授：許弘昌 副教授

共同指導教授：吳鴻文 助理教授

研究生：楊佩瑜

中華民國九十五年七月

中國醫藥大學 醫學研究所

碩士候選人學位考試

論文題目

中文：肉毒桿菌毒素對中風患者偏癱上肢之協同反應及偏癱性步態的療效評估

英文：Therapeutic effectiveness of botulinum toxin on associated reactions of the upper limbs and hemiplegic gait in stroke patients

本論文係 楊佩瑜 於中國醫藥大學醫學研究所完成之碩士論文，經考試委員審查及口試合格，特此證明。

考試委員

許弘昌

\_\_\_\_\_

吳鴻文

\_\_\_\_\_

張文正

\_\_\_\_\_

洪章仁

\_\_\_\_\_

蘇芳慶

\_\_\_\_\_

所長：藍先元

\_\_\_\_\_

中華民國 九十五年 七月 八 日

## 中文摘要

上運動神經元患者，一側肢體在從事活動時，對側肢體也不自覺的會有一些不自主的動作，這個現象稱為協同反應(associated reaction)，出現在大約 80% 的中風患者。行走時上肢嚴重的協同反應會使痙攣性步態更惡化，影響行走的平衡和安全，而且 Bobath 的神經發展理論強調不正常的動作型態的抑制，可以促進正常的動作發展，因此過去有許多復健手法來治療協同反應，但都沒有明顯的療效，主要是對肌肉痙攣的處置，未能滿意。肉毒桿菌素在這幾年來廣泛應用於肌肉痙攣的治療。在頭部外傷、中風、腦性麻痺等引起的上、下肢肌肉痙攣皆有顯著的療效，協同反應被認為和上肢屈肘肌的肌肉痙攣有關，因此我們假設在使用肉毒桿菌毒素治療腦傷患者，可以降低協同反應的產生，並進而改善步態。

本研究選擇中風三個月後且患側上肢有顯著協同反應的患者，將肉毒桿菌毒素注射至患側的肱二頭肌及其他有明顯痙攣的上肢肌肉，注射前及注射後 2, 4, 6, 12 週，我們利用 modified Ashworth scale, modified Tardieu scale, associated reaction rating scale 及步態分析來做療效的評估，統計分析是利用 paired t test 比較治療前及治療後的評估資料。一共有 10 位患者參與本研究，平均年齡 54.6 歲，結果顯示經過肉毒桿菌毒素治療後，患側肱二頭肌的 modified Ashworth scale 及

modified Tardieu scale 皆有顯著改變，療效可維持 12 週；患側上肢的 associated reaction rating scale 也有顯著改善；步態分析顯示在注射後受試者的步長變長，步寬變短，患側膝關節的外展，內收角度，肩關節的外展，內收，以及屈曲，伸直角度有顯著增加。根據本研究我們認為肉毒桿菌毒素可以顯著降低中風患者的肌肉痙攣及協同反應，此外也可以改善步態。

關鍵字: 協同反應，偏癱性步態，肉毒桿菌毒素，腦中風



## Abstract

In hemiplegic patients, a motor activity, especially if it involves excessive effort, frequently results in involuntary reactions of muscle in the other limbs. The phenomenon is known as associated reaction. Associated movement of the spastic upper limb have been reported in 80% of hemiplegic stroke patients and are characterized by sudden flexion at the elbow and abduction and elevation of the shoulder. It is hypothesized that the treatment of localized muscle spasticity with type A botulinum toxin would abolish the associated reactions and improve balance and mobility. This study is designed to investigate the biomechanical change in associated reaction and spastic gait after botulinum toxin treatment.

Ambulatory hemiplegic stroke patients with significant associated reaction of the upper limb during walking were recruited at least 3 months after stroke. Type A botulinum toxin (BOTOX, Allergan) was injected into the belly of the biceps brachii and other spastic muscle of paretic upper limb. Modified Ashworth scale and modified Tardieu scale were used to evaluate spasticity. Associated reaction was evaluated by associated reaction rating scale. Vicon 460 motion

analysis system was used for evaluation of the effect of the botulinum toxin on spastic gait. All the procedures of assessment were performed before and 2, 4, 6, 12 weeks after injection. Paired t test was used to compare the pre-injection and post-injection data, in order to test the effect of clinical treatment.

Ten patients were recruited in this study. The average age was 54.6 year old. Modified Ashworth scale and modified Tardieu scale of biceps brachii showed significant reduction of spasticity after treatment of botulinum toxin. The effect lasted for 12 weeks. Associated reaction during ambulation also improved after botulinum toxin injection. Gait parameters including step length and step width changed significantly after botulinum toxin injection. Joint range of motion of paretic side including shoulder abduction and adduction, shoulder flexion, extension, knee abduction and adduction also increased significantly. In our study, botulinum toxin injections in the paretic upper limb of the stroke patients not only reduce spasticity and associated reaction but also improve gait performance.

Key word: associated reaction, hemiplegic gait, botulinum toxin, stroke

## 致謝

本文得以順利完成，首先要感謝指導教授許弘昌主任的教導，讓我在求學，研究的過程有很大的助益。同時也承蒙吳鴻文老師的指導及協助，讓整個研究的進行及資料的處理才能順利完成。感謝洪章仁教授對論文寫作的指導，以及醫學研究所的老師們的諄諄教導。

就學期間，復健部孟乃欣主任及所有復健部同仁給予的支持及鼓勵，讓我得以在工作之餘還能專注於學業，十分感謝。同時也感謝這兩年來同甘共苦，相互切磋的研究所同學們，尤其是周立偉醫師，給予不少學業上的協助。此外也感謝所有動作分析研究室的工作同仁，尤其是仁溢，孟恆，在實驗操作的過程給予很大的幫忙。

最後要感謝我親愛的家人，家人的支持和關懷是我就學期間最大的原動力，尤其是家母秀蘭女士和先生恆正的鼓勵，更增強我完成學業的決心和毅力。遺憾的是家父在一年前辭世，在此僅以本文獻給父親，以慰他在天之靈。

## 目錄

學位考試委員審定書.....	1
中文摘要.....	2
英文摘要.....	4
致謝.....	6
目錄.....	7
圖目錄.....	9
表目錄.....	10
第一章 前言.....	11
第一節 研究背景.....	11
1.1.1 腦中風.....	11
1.1.2 協同反應.....	13
1.1.3 肉毒桿菌毒素.....	16
1.1.4 研究動機.....	18
第二節 研究目的.....	19
1.2.1 研究目的.....	19
1.2.2 研究假設.....	19
第二章 研究方法.....	20
第一節 研究材料.....	20
2.1.1 研究對象.....	20
2.1.2 實驗設備.....	21
第二節 研究設計.....	23
2.2.1 實驗步驟.....	23

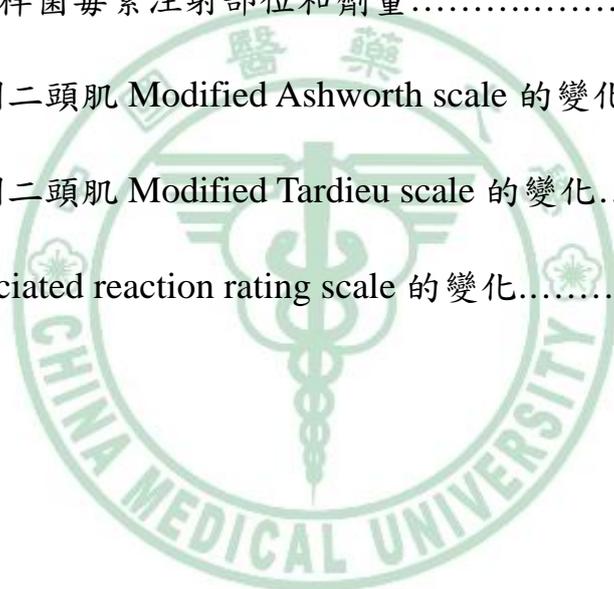
2.2.2 療效評估.....	25
第三節 統計方法.....	32
第三章 研究結果.....	34
第一節描述性統計分析.....	34
第二節推論性統計分析.....	38
3.2.1 肌肉痙攣的臨床評估.....	38
3.2.2 協同反應的評估.....	40
3.2.3 步態分析的結果.....	41
第四章 討論.....	48
第一節結果討論.....	48
4.1.1 上肢肌肉痙攣.....	48
4.1.2 協同反應.....	51
4.1.3 偏癱上肢痙攣治療和步態的關係.....	54
第二節研究限制.....	57
第五章結論.....	58
參考文獻.....	59
著作權聲明.....	67

## 圖目錄

圖 2-1 紅外線攝影機.....	21
圖 2-2 AMTI 力板.....	22
圖 2-3 受試者身上貼反光球.....	22
圖 2-4 肱二頭肌注射部位.....	24
圖 2-5 Modified Ashworth scale 測試方式.....	28
圖 2-6 反光球的位置.....	31
圖 3-1 Modified Ashworth scale 的變化.....	38
圖 3-2 Modified Tardieu scale 的變化.....	39
圖 3-3 Associated reaction rating scale 的變化.....	40
圖 3-4 步長的變化.....	41
圖 3-5 步寬的變化.....	42
圖 3-6 患側膝關節外展內收角度最大值的變化.....	43
圖 3-7 患側肩關節外展內收角度最大值的變化.....	44
圖 3-8 患側肩關節屈曲伸展角度最大值的變化.....	45
圖 3-9 健側踝關節內翻外翻角度最大值的變化.....	46
圖 3-10 患側髖關節內收力矩的變化.....	47

## 表目錄

表 2-1 成人接受肉毒桿菌毒素注射建議劑量.....	24
表 2-2 Modified Ashworth scale.....	26
表 2-3 Modified Tardieu scale.....	27
表 2-4 Associated reaction rating scale.....	29
表 3-1 病患基本資料.....	35
表 3-2 肉毒桿菌毒素注射部位和劑量.....	36
表 3-3 患側二頭肌 Modified Ashworth scale 的變化.....	36
表 3-4 患側二頭肌 Modified Tardieu scale 的變化.....	37
表 3-5 Associated reaction rating scale 的變化.....	37



# 第一章 前言

## 第一節 研究背景

### 1.1.1 腦中風

腦中風是因顱內血管阻塞或出血導致局部的腦組織缺血或血腫及壓迫而喪失功能，它是神經疾患中造成嚴重的神經功能缺失及殘障的最常見原因。根據 Greater Northern Kentucky stroke study 的統計<sup>1</sup>，腦中風的發生率平均為 115/100000，腦中風的發生率和年齡有關<sup>1,2,3,4</sup>，腦中風在 50 歲以下較少見，年齡超過 55 歲以上，發生率成倍增的現象，80 歲的中風發生率可達 1800/100000<sup>1,2</sup>。依據發生的原因腦中風可以大致分為缺血性腦中風和出血性腦中風，缺血性腦中風的比例較出血性腦中風為高，在台灣缺血性腦中風佔所有腦中風的 70%，造成腦中風的危險因子包括高血壓，糖尿病，心臟病，高血脂，抽煙，肥胖，使用避孕藥等。依據臺灣地區腦中風盛行率的研究，35 歲以上人口約為千分之 15 至 20<sup>3</sup>，腦中風在台灣是十大死因的第二位，由於腦中風的重要性，在預防，治療及復健方面，都有待不斷的增加。

腦中風的臨床表現因病變的性質、部位、大小、臨近能代償血管的多寡、周圍有無腫脹壓迫、腦組織之位移及顱內重要生命中樞有無受到影響而定，因此每位腦中風的患者在臨床上表現的症狀都不盡相

同。大致而言，中風患者的臨床表現包括肢體無力，運動功能障礙，感覺功能異常，失調症(ataxia)，語言障礙，意識狀態改變，吞嚥障礙，排尿障礙，認知功能障礙，情緒障礙等。復健的目標就要根據患者的症狀，給予功能訓練，達到生活自主能力的獨立。在復健目標中，行走能力的恢復是大部分患者最重要的目標<sup>5,6,7,8,9</sup>，也是能否恢復獨立生活的重要指標，因此在腦中風的復健中，行走能力的訓練是一大課題。

中風患者在復健初期，剛恢復行走能力時，步態上會有一些異常的表現，例如行走速度較慢，患側腳站立期 (stance phase) 及 single limb stance 較短，患側腳擺盪期 (swing phase) 較長，重心的轉移不平均，患側腳的承重較少，因此造成行走時更加費力，而且容易跌倒<sup>10,11,12</sup>。影響中風患者行走能力的原因包括：肌肉無力，不正常的肌肉張力，協同反應的產生，平衡能力缺失，感覺缺失，動作控制能力受損，協調能力不佳<sup>11,12,13,14</sup>，要改善行走能力，就要針對這些項目做訓練。

近年來因醫療的進步，腦中風危險因子的控制得宜，腦中風的發生率雖然逐年降低，但因為人口的老化以及腦中風存活率的增加，衛生及社福單位花在腦中風復健和照護的費用仍日漸上升<sup>10</sup>，而腦中風的復健中，又以行走能力的改善是病人及家屬最為重視的目標<sup>15</sup>，因

此如何改善影響行走能力的因素，正是復健專業人員所努力的關鍵所在。

### 1.1.2 協同反應

上運動神經元患者，一側肢體在從事活動時，對側肢體也不自覺的會有一些不自主的動作，這個現象稱為協同反應(associated reaction)<sup>16,17</sup>，Walshe 是第一位定義協同反應的學者<sup>18</sup>，他認為協同反應是上運動神經元患者的健側肢體在從事主動活動時，患側肢體所呈現的姿勢反射，這個反應的強度和患側的肌肉痙攣的程度成正比，而且協同反應持續存在，直到健側的活動停止才會結束。根據統計，中風患者有 80% 的比例在偏癱上肢有協同反應，此協同反應的表現為患側上肢的肘關節突然彎曲，肩關節外展和前舉<sup>16,17</sup>。

嚴重的協同反應會使中風患者的痙攣性步態更加劇，而且會影響行走的平衡和安全。大多數的復健專業人員認為協同反應會造成偏癱患者的功能障礙，希望能避免協同反應的發生。Davies 列出五項協同反應所造成的缺點<sup>17</sup>：1.偏癱上肢保持不正常的彎曲姿勢會造成外觀的不雅，2.偏癱上肢固定的姿勢會影響功能性活動，3.偏癱上肢固定的姿勢會造成關節攣縮尤其是手肘和手指，4.協同反應會妨礙手和腳的平衡反應而干擾動作的平衡，5.協同反應會使患側的肌肉的肌肉

張力更加劇而影響所有動作。

根據 Dvir 的研究健側上肢運動強度越強所引發的協同反應越強<sup>19</sup>。對中風患者而言在中風後恢復早期的復健過程中所接受的行走和平衡訓練屬於較費力的活動，容易引發更強烈的協同反應，會使不正常的姿勢更加劇。Bobath 的神經發展理論一向被廣泛應用於中風偏癱的物理治療，根據他的理論，神經復健主要的復健手法就是誘發正常的動作發展，抑制不正常的姿勢和動作，而這些不正常的姿勢和動作通常都是由於肌肉的高張所引發的，因此若能在不正常的動作還沒發生之前就抑制協同反應的產生，應該對於神經復健的成果有很大的助益，也能進一步促進功能的進步。

協同反應會造成不正常的動作發展，干擾中風患者的功能進步，因此有很多研究在探討如何抑制或降低協同反應，這些治療方法歸納如下：

#### 1. 避免費力的活動

協同反應的強度和活動的強度有正比的關係，從事的活動越費力，所引發的協同反應越強。Lazarus 利用肌電圖生理回饋訓練作抑制訓練<sup>20</sup>，結果發現協同反應的強度經抑制訓練後，有顯著的減少，但過多的抑制訓練會造成抑制控制的失效，此外協同反應是中樞神經引起的反應，用物理方法抑制患側的肘彎曲，並無法有效的降低彎曲的協同

動作，也無法有效改善中風患者的動作功能。

## 2 · 肌肉痙攣的治療

中風患者行走時，患側上肢的協同反應是因屈肘肌引起的姿勢反射，後續因肌肉高張造成的肌肉僵硬而持續維持肘彎曲的姿勢。過去的研究顯示協同反應的強度和肌肉張力的強度成正比，因此肌肉痙攣的治療被認為可以降低協同反應。Bakheit 用肉毒桿菌毒素治療中風患者上肢的肌肉痙攣後<sup>21</sup>，發現協同反應的強度的強度也明顯降低。

肌肉痙攣發生於上運動神經元患者，是牽張反射過度反應所造成，牽張的速度越快，所引起的肌肉痙攣越強。肌肉痙攣的治療<sup>22,23</sup>最基本的是正確的擺位，被動關節活動，牽張運動，支架的使用，此外物理治療的方法例如熱敷、冷敷、經皮電刺激等，也可稍微降低肌肉痙攣，對於廣泛性肌肉痙攣可以使用口服抗痙攣藥物，例如 baclofen、tizanidin、dantrolene、diazepam 等，但口服降張力藥物會有中樞神經抑制的副作用<sup>23</sup>，因此只適用於輕度的肌肉痙攣。對於局部的肌肉痙攣治療，可以使用酚劑阻斷術<sup>24,25</sup>，或肉毒桿菌毒素注射<sup>26</sup>，可以短暫有效的降低肌肉痙攣，但是每四個月左右必須重新再施打。對於較強的肌肉痙攣還有脊膜內 baclofen 注射 (intrathecal baclofen)<sup>27</sup>，利用幫浦將 baclofen 持續注入脊膜內的空間，可以用很少的劑量(約口服劑量的五分之一)就可達到降低肌肉痙攣的目標，但病人必須手

術將幫浦埋在皮下，而且有藥物戒斷、感染、幫浦管線故障等風險，且目前沒有保險給付，費用十分昂貴。除了藥物治療外，還有外科手術方式，例如選擇性背神經根切除<sup>28</sup>，將引起肌肉痙攣的傳入神經---背神經根部分切除，也可有效降低肌肉痙攣，另外還有肌健延長術等方法，但手術治療屬不可逆的治療方式，而且有手術風險，通常是最後一線的治療方式。

### 1.1.3 肉毒桿菌毒素治療

肉毒桿菌毒素是肉毒桿菌(*Clostridium Botulinum*)產生的神經性毒素，共有七種血清型的毒素(A、B、C1、D、E、F、G)<sup>29</sup>，目前有A、B、F型肉毒桿菌毒素運用於臨床治療，其中又以A型肉毒桿菌毒素有最長的作用時間(duration)及最大的作用效力，是目前臨床上最常被使用的類型。

肉毒桿菌毒素對乙醯膽鹼性的運動神經末梢有高度的親和性，它的作用機轉是抑制運動神經末梢的乙醯膽鹼的釋放，造成神經末梢交接處的神經去極化，使肌肉無法收縮而麻痺<sup>30,31</sup>。這個去極化的作用隨著神經末梢的再生(regeneration)而消失，因為新的神經末梢(nerve terminal)會和肌肉有新的突觸，可以再繼續傳遞神經衝動引起肌肉收縮。

肉毒桿菌毒素的臨床使用最早在 1968 年由 Scott 運用於斜視治療，後來根據它會使乙醯膽鹼神經去極化的特性，目前肉毒桿菌毒素已廣泛運用於臨床領域<sup>32,33,34,35,36,37</sup>，包括：斜視、肌肉痙攣、眼瞼痙攣症、半面痙攣症、痙攣性斜頸、寫字性痙攣症、美容除皺、逼尿肌括約肌協調共濟(detrusor sphincter dyssynergia)、食道括約肌緊閉(achalasia)、膀胱過動症、手汗症等。關於肉毒桿菌毒素對肌肉痙攣的療效，目前有很多大規模、雙盲性對照組的研究顯示肉毒桿菌毒素可有效的降低上運動神經元病變(包括腦中風、頭部外傷、腦性麻痺、脊髓損傷等)引起的肌肉痙攣。

肉毒桿菌毒素運用於肌肉痙攣的治療方式很簡單，將肉毒桿菌毒素用生理食鹽水稀釋後 (1 vial 肉毒桿菌毒素用 1 毫升生理食鹽水)，將適當劑量的肉毒桿菌毒素(上肢肌肉每公斤體重 1-2 unit Botox，下肢肌肉每公斤體重 3-6 unit Botox)直接注射至張力強需治療的肌肉，每塊肌肉約 1 至 4 個注射點，相較於酚劑阻斷的電刺激定位，肉毒桿菌毒素的治療比較簡單，不需麻醉，也不會造成施打部位的嚴重疼痛或感覺異常。肉毒桿菌毒素的效果在注射後 2 天左右開始發揮藥效，藥效最強的時間大約是注射後 2 至 4 週，當神經末梢再生時，療效就消失了，藥效可維持大約 4 個月。

肉毒桿菌毒素可以有效降低局部肌肉痙攣的特性成為治療中風

患者協同反應的極佳選擇，Bakheit<sup>21</sup> 用肉毒桿菌毒素注射至中風患者患側的屈肘肌，在注射後 6 週觀察受試者行走時的協同反應，結果發現有顯著改善，而且大部分受試者的自覺報告都說肉毒桿菌毒素注射後對行走有助益，但是他用觀察式步態分析來評估痙攣性步態的改變，也許是這種檢查方式的靈敏度較低，無法察覺步態的改變，因此他建議應用較客觀靈敏的方式，例如動作分析儀器來評估步態的改變。

#### 1.1.4 研究動機

根據上述簡介，我們可以了解改善步行能力是腦中風患者最重要的復健目標，因此在復健過程中，復健專業人員致力於改善患者的步態。協同反應發生於 80% 的中風患者，嚴重的協同反應會影響平衡和行走能力，而協同反應和肌肉痙攣的程度有關，因此我們用肉毒桿菌毒素治療中風患者上肢肌肉痙攣，希望能降低協同反應及改善行走能力。

。

## 第二節 研究目的

### 1.2.1 研究目的

本研究的目的如下：

- (1) 評估肉毒桿菌毒素注射對中風患者偏癱上肢肌肉痙攣的療效
- (2) 評估肉毒桿菌毒素注射對中風患者協同反應的療效
- (3) 探討中風患者的步態在使用肉毒桿菌毒素治療上肢痙攣後是否有改善

### 1.2.2 研究假設

本研究的假設如下：

- (1) 肉毒桿菌毒素可以降低中風患者的肌肉痙攣
- (2) 肉毒桿菌毒素注射中風患者偏癱上肢可以有效改善協同反應
- (3) 肉毒桿菌毒素治療中風患者偏癱上肢的肌肉痙攣可以改善其行走能力

## 第二章 研究方法

### 第一節 研究材料

#### 2.1.1 研究對象

中國醫藥大學附設醫院復健部門診接受復健治療的中風患者 10 名，符合下列條件(inclusion criteria)：

- (1) 中風 3 個月以上
- (2) 中風後接受完整的復健治療，可獨立行走 3 公尺以上
- (3) 經復健科醫師或治療師評估，患側上肢有明顯的肌肉痙攣及協同反應，行走時呈痙攣性步態
- (4) 可配合接受步態分析檢查

若有下列情形則不參加本實驗，排除條件(exclusion criteria)如下：

- (1) 患側上肢有關節攣縮
- (2) 最近 4 個月曾接受肉毒桿菌毒素治療
- (3) 服用口服抗痙攣藥物
- (4) 無法了解或完成整個檢查評估流程者

## 2.1.2 實驗設備

### (1) 動作分析系統

Vicon 460 動作分析系統(Oxford Metrics Limited, UK) 配合 6 台紅外線攝影機(圖 2-1)來收集資料，記錄貼在受試者身上的反光球移動產生的三維軌跡，可以經由方程式推算出受試者的動作，關節活動度。

### (2) 力板系統

2 個 AMTI 力板系統(Advanced Mechanical Technology, Inc, MA, USA)，用來記錄行走時地面反作用力及力矩 (圖 2-2)

### (3) 反光球

受試者身上貼反光球，經由紅外線攝影機來記錄反光球的軌跡，進而推算出關節的活動及重心的轉移。(圖 2-3)



圖 2-1 紅外線攝影機



圖 2-2 AMTI 力板系統(Advanced Mechanical Technology, Inc, MA, USA)



圖 2-3 受試者身上貼反光球

## 第二節 研究設計

本實驗是屬於前瞻性研究(prospective study)，以臨床試驗來評估肉毒桿菌毒素治療後，協同反應和痙攣性步態的改變。

### 2.2.1 實驗步驟

本實驗已通過中國醫藥大學人體試驗委員會審查，所有受試者在了解整個實驗的目的和流程之後，簽署人體試驗同意書，才開始整個實驗。

所有受試者先接受臨床評估，確定符合本實驗的受試者條件(inclusion criteria)，然後接受肉毒桿菌毒素注射，療效評估則在注射前及注射後 2，4，6，12 週進行。

肉毒桿菌毒素注射是在中國醫藥大學附設醫院復健部門診進行，經肌肉張力評估後，選擇適當的注射部位，注射部位是在受試者患側上肢的肱二頭肌(biceps brachii)及其他有明顯肌肉痙攣的肌肉(modified Ashworth scale >2)。

本實驗所用的肉毒桿菌毒素是 Botox (Allergan, USA)，注射方式是將 1vial Botox 用 1 毫升生理食鹽水稀釋，用 23 號針頭注射，注射的劑量為每塊肌肉，每公斤體重，1 至 2 單位 Botox (治療劑量參見表 2-1)，每塊肌肉 1 至 2 個注射點，直接將肉毒桿菌毒素注射至肌肉

中。(圖 2-4)

表 2-1 成人接受肉毒桿菌毒素(Botox)注射之建議劑量

Clinical Pattern	Potential Muscles Involved	Avg. Starting Dose/Units	BOTOX® Dose Units/Visit	Number of Injection Sites
<b>UPPER LIMBS</b>				
Adducted/Internally Rotated Shoulder	pectoralis complex	100	75–150	2–4
	latissimus dorsi	100	50–150	3–4
	teres major	50	25–100	1–2
	subscapularis	75	50–100	1–2
Flexed Elbow	brachioradialis	60	25–100	1–3
	biceps	100	75–200	2–4
	brachialis	60	40–100	2
Pronated Forearm	pronator quadratus	25	10–50	1
	pronator teres	40	25–75	1–2
Flexed Wrist	flexor carpi radialis	50	25–100	2
	flexor carpi ulnaris	40	20–70	2
Thumb-in-Palm	flexor pollicis longus	20	10–30	1
	adductor pollicis	10	5–25	1
	flexor pollicis brevis/opponens	10	5–25	1
Clenched Fist	flexor digitorum superficialis (per fascicle)	20	20–40	1
	flexor digitorum profundus (per fascicle)	20	20–40	1
Intrinsic Plus Hand	lumbricales/interossei (per lumbrical)	10	5–10	1

本表源自 Nathaniel H. Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin. P160

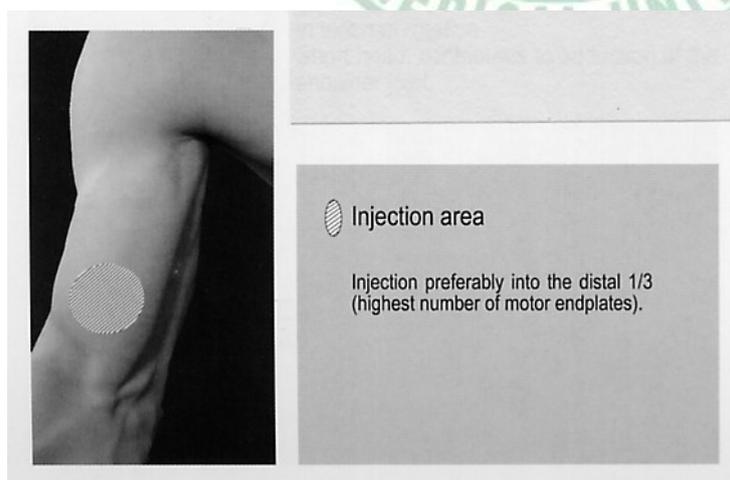


圖 2-4 肱二頭肌注射部位 (本圖源自 Huber M. Treatment of spasticity with botulinum A toxin. P25)

## 2.2.2 療效評估

在注射前及注射後 2，4，6，12 週接受下列評估：

### (1) 上肢肌肉痙攣的評估

受試者患側上肢肌肉痙攣的程度用 modified Ashworth scale 和 modified Tardieu scale 來做評估，評估的方法如下：

- Modified Ashworth scale：

本實驗所用的 modified Ashworth scale 是 Bohannon and Smith 在 1987 年所提出的方法<sup>38</sup>，將肌肉張力分為 0 到 4 分，由測試者將受試者的肌肉作牽拉的動作，感覺肌肉受到牽拉後所呈現的阻力，分為 0 到 4 分。本實驗所測試的是肱二頭肌(biceps brachii)，測量方法如下：(請參見表 2-2)

0 分：肌肉完全放鬆，沒有任何阻力

1 分：肌肉張力稍微增加，在整個的肌肉牽拉過程的最後才感覺稍微的阻力(catch sensation)

1+分：肌肉張力稍微增加，在整個肌肉牽拉過程中有約一半的時間感覺有阻力

2 分：在整個肌肉牽拉過程有感覺明顯的阻力，但關節活動度完全沒有受限

3 分：肌肉張力明顯增加，使被動關節活動受阻

4 分：嚴重肌肉張力，造成關節僵硬

表 2-2 Modified Ashworth Scale

---

- 0: No increase in tone
- 1: Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release or by minimal resistance at the end of the range of motion when the affected part is moved in flexion or extension
- 1+: Slight increase in muscle tone, manifested by a catch, followed by minimal resistance throughout the remainder (less than half) of the range of motion
- 2: More marked increase in muscle tone through most of the range of motion, but affected part easily moved
- 3: Considerable increase in muscle tone, passive movement difficult
- 4: Affected part rigid in flexion or extension
-

- Modified Tardieu scale :

本實驗的 modified Tardieu scale 是採用 Boyd 所提出的方式

<sup>39</sup> (表 2-3)，測量的項目包括 2 個部分：

1. R1(Angle of muscle reaction)：用最快的速度(V3)牽拉肌肉，直到被張力擋住(first catch)的角度(圖 2-5)

2. R2 ( Angle of slow stretch )：用最慢的速度(V1)作肌肉牽拉所得的被動關節角度(圖 2-5)

表 2-3 Modified Tardieu Scale

<b>Velocity of stretch:</b> once velocity is chosen for a muscle, it remains the same for all tests			
V1	As slow as possible (slower than the natural drop of the limb segment under gravity)		
V2	Speed of the limb segment falling under gravity		
V3	As fast as possible (faster than the rate of the natural drop of the limb segment under gravity)		
<b>Quality of muscle reaction (X)</b>			
0	No resistance throughout the course of the passive movement		
1	Slight resistance throughout the course of passive movement, no clear 'catch' at a precise angle		
2	Clear catch at a precise angle, interrupting the passive movement, followed by release		
3	Fatiguable clonus (< 10 s when maintaining the pressure) appearing at a precise angle		
4	Unfatiguable clonus (> 10 s when maintaining the pressure) at a precise angle		
5	Joint immovable		
<b>Angle of muscle reaction (Y)</b>			
Measured relative to the position of minimal stretch of the muscle (corresponding to angle zero) for all joints except hip where it is relative to the resting anatomical position			
<b>Lower limb:</b> to be tested in a supine position, at the recommended joint positions and velocities			
Hip	Extensors (knee extended, V3)	X	Y (degrees)
	Adductors (Hip flexed/knee flexed, V3)		
	External rotators (knee flexed by 90°, V3)		
	Internal rotators (knee flexed by 90°, V3)		
Knee	Extensors (hip flexed by 90°, V2)		
	Flexors (hip flexed, V3)		
Ankle	Plantarflexors (knee flexed/extended by 90°, V3)		
Grading is always done at the same time of day, using a constant position of the body for a given limb. Other joints, particularly the neck, must remain in a constant position throughout the assessment and from one test to another. For each muscle group, reaction to stretch is rated at a specified stretch velocity with two parameters (X, Y).			

本表源自 Boyd RN. Eur J Neurol 1999: 6: S25

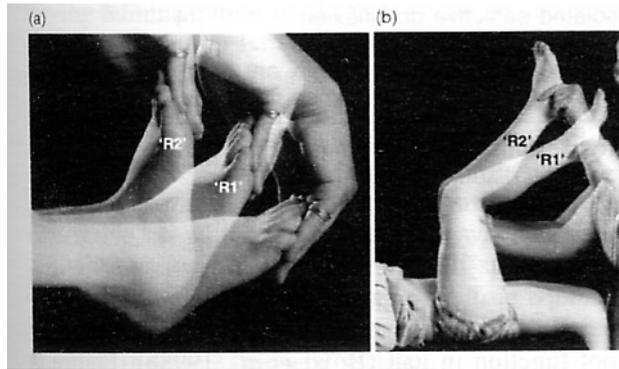


圖 2-5 Modified Tardieu scale 測試方法

本圖源自 Boyd RN. Eur J Neurol 1999; 6: S25

本實驗所測試的是肱二頭肌(biceps brachii)的 modified Tardieu scale，先將患側的肘關節完全彎曲，然後測試者將肘關節往伸直的方向快速牽拉，直到被肌肉張力阻擋停住的角度稱為 R1(Angle of muscle reaction)，然後再慢慢伸直肘關節到最大伸直(extension)角度，此時的肘關節角度稱為 R2 (Angle of slow stretch)，一般而言，R1，R2 的角度差距越大，表示肌肉痙攣的程度越嚴重。

## (2) 協同反應的評估

評估的方法是讓受試者坐在椅子上，兩側上肢自然下垂放在大腿外側，然後讓受試者站起來，觀察受試者由坐到站的過程中，患側上肢協同反應的程度。受試者協同反應的評估程度用 Macfarlane A<sup>40</sup> 所

提出的 Associated Reaction Rating Scale (表 2-4)，將協同反應時患側上肢的不自主動作的程度和時間分為 4 級，從 0 到 3 分：

0：患側上肢沒有不自主的動作

1：患側上肢的不自主動作在健側從事活動時發生，一旦活動停止，不自主動作也停止

2：患側上肢的不自主動作在健側從事活動的過程中都有，但不自主的動作程度不一，而且活動結束之後還有不自主動作

3：在整個健側從事活動的過程中和活動之後，患側上肢一直保持固定的協同反應姿勢(stereotypical posturing)

表 2-4 Associated Reaction Rating Scale (源自 Macfarlane A)<sup>40</sup>

---

Excursion and associated reaction

0：No involuntary movement/excursion of the limb

1：Excursion of the limb occurs on effort and disappears when effort ceases

2：Excursion of the limb occurs on effort, may be variable through the task and remains present for some time after the task has been completed. Residual posturing may be evident.

3：Static 'stereotypical posturing'. Limb reaction remains essentially present and unchanging throughout task.

---

### (3) 動作分析

動作分析是在中國醫藥大學的動作分析實驗室完成，受試者到實驗室後先測量身高體重等基本資料，然後在受試者身上貼反光球，反光球貼的位置包括：兩側的肩峰(acromion)，肱骨外上髁(lateral epicondyle of the humerus)，橈骨莖突(styloid process of radius)，股骨內外上髁(medial and lateral epicondyle of femur)，髌骨前上脊(anterior superior iliac spine)，大腿外側(lateral thigh)，小腿外側(lateral shank)，腳踝內外踝(medial and lateral malleolus)，跟骨(calcaneus)，第二趾骨(base of second metatarsal bone)，薦骨(sacrum)，第七頸椎(spinous process of the 7<sup>th</sup> cervical vertebra)。

準備完畢之後讓受試者先熟悉環境及身上貼反光球的感覺，然後先收集靜止站立時的資料，再讓受試者用平常的走路速度在實驗室中行走，收集其步態的資料。(圖 2-6)

最後將收集到的反光球的軌跡，力板的資料做資料分析，透過牛頓-尤拉方程式(Newton-Euler equation)求得受試者行走時的運動學及動力學的資料。

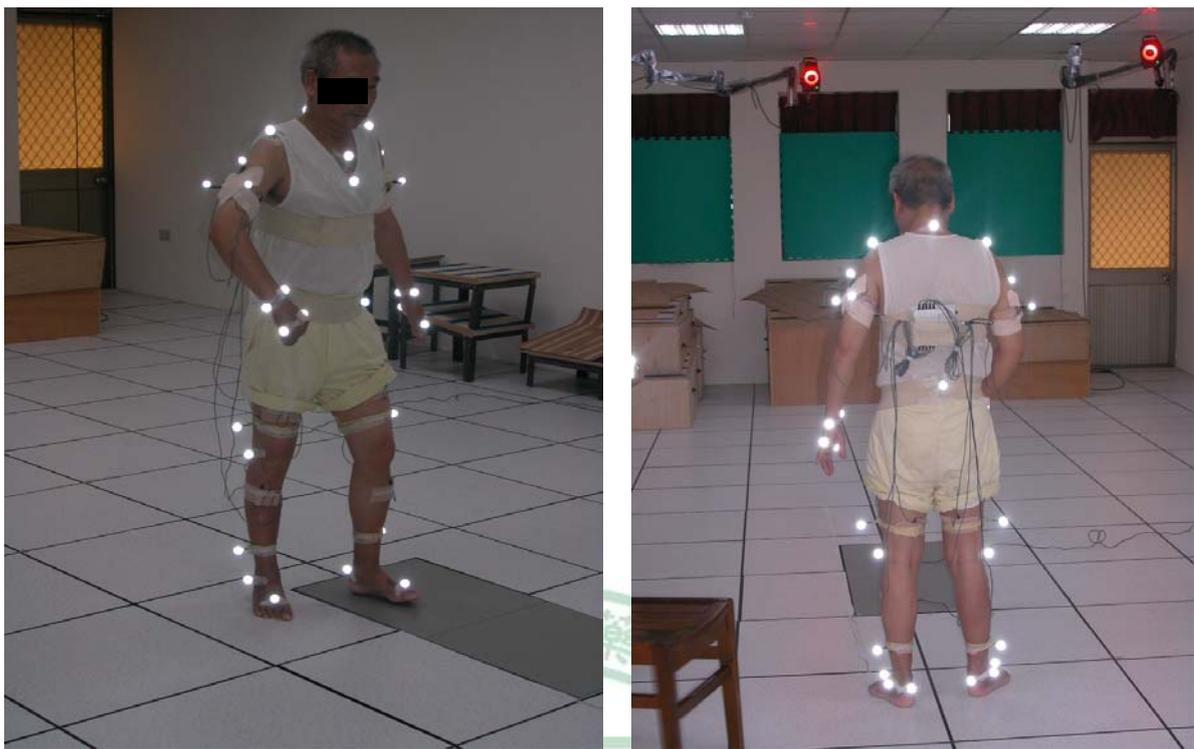


圖 2-6 受試者身上貼反光球用平常的走路速度在實驗室中行走



### 第三節 統計方法

本實驗的資料收集包括肉毒桿菌毒素治療前後的 Modified Ashworth scale, Tardieu scale, associated reaction rating scale 步態分析的動力學，運動學資料，這些資料的分析統計如下：

#### (1) Modified Ashworth scale, modified Tardieu scale

肉毒桿菌毒素治療前的 modified Ashworth scale 和 modified Tardieu scale 的 R1 及 R2 的角度，用 paired T test 分別和治療後第 2, 4, 6, 12 週的資料作比較，看是否有顯著的差異，並了解療效的維持時間

#### (2) 協同反應評估

肉毒桿菌毒素治療前的 associated reaction rating scale, 用 paired T test 分別和治療後第 2, 4, 6, 12 週的資料作比較，看是否有顯著的差異，並了解療效的維持時間

#### (3) 步態分析的資料

1. 時間空間參數：包括 step length, step width, 兩側的 stride length, cycle time, 兩側的 swing phase 的時間，兩側的 stance phase 的時間，患側 swing phase 佔步態週期百分比。這些參數除了用 paired T test 比較治療前和治療後的差異之外，我們將患側和健側的時間參數相除，來了解兩側的對稱性，這些代表對稱性的數值也用 paired

T test 比較治療前和治療後的差異

2. 運動學：包括髖，膝，踝，肩，肘，腕關節在步行時的最大角度變化，用 paired T test 比較治療前和治療後是否有顯著差異
3. 動力學：包括髖，膝，踝，肩，肘，腕關節的 peak force, 力矩(moment), 用 paired T test 比較治療前和治療後是否有顯著差異

資料的統計處理採用 SPSS 軟體，所有統計資料，設定  $p < 0.05$  達統計上的顯著意義



## 第三章 研究結果

### 第一節 描述性統計分析

本實驗共有 10 位受試者接受肉毒桿菌毒素治療，所有受試者皆接受肉毒桿菌毒素治療前和治療後的 modified Ashworth scale，modified Tardieu scale 和步態分析的追蹤檢查。

這 10 位受試者的基本資料如表 3-1，有 6 位是男性，4 位是女性；平均年齡是  $54.6 \pm 10.4$  歲；有 7 位是右側偏癱，3 位是左側偏癱；中風發病時間到肉毒桿菌毒素治療的時間(duration of onset)平均是  $19.5 \pm 9.1$  個月；其中 9 位皆可不用柺杖就可以獨立行走，只有一位需使用四腳拐行走；10 位受試者中有 3 位使用踝足部支架，這 3 位在接受步態分析時仍穿著踝足部支架。

這 10 位受試者在接受治療前的評估後，在中國醫藥大學附設醫院復健部接受肉毒桿菌毒素治療，注射的部位和劑量是根據受試者的體重和肌肉痙攣程度而定，詳細的注射部位和劑量如表 3-2。

肌肉痙攣的評估結果包括患側二頭肌的 modified Ashworth scale 和 modified Tardieu scale，結果如表 3-3，表 3-4。注射前的 modified Ashworth scale 平均是  $2.7 \pm 0.4$ ，注射後 2，4，6，12 週的平均是 1， $1.1 \pm 0.2$ ， $1.2 \pm 0.3$ ， $1.75 \pm 0.4$ ；注射前的 modified Tardieu scale 的 R1 平均是  $47.5 \pm 7.8$ ，注射後 2，4，6，12 週的平均是  $113.9 \pm 11.3$ ， $109.2 \pm 12.1$ ，

96.3±8.9，64±11.8；；注射前的 modified Tardieu scale 的 R2 平均是 157.5±6.4，注射後 2，4，6，12 週的平均是 1695.5±4.7，163.9±6.2，160.5±5.2，159.3±5.7。

協同反應的評估結果(associated reaction rating scale)如表 3-5，注射前平均是 2.6±0.48，注射後 2，4，6，12 週的平均是 0.7±0.48，0.8±0.45，1.3±0.45，2.3±0.6。

表 3-1 病患基本資料

No	Age	Sex	Cerebrovascular artery lesion	Paretic side	Duration since stroke	Walking aid	AFO
1	58	M	ICH	Right	1 year	None	+
2	70	M	MCA	Left	3 years		+
3	56	M	ICH	Right	2 years	None	-
4	66	F	MCA	Right	8 months	None	-
5	44	M	ICH	Right	1 year	None	-
6	52	M	MCA	Right	9 months	None	-
7	56	F	ICH	Right	2 years	None	+
8	34	F	ICH	Left	1 year	None	-
9	47	F	MCA	Right	2 years	None	-
10	65	M	MCA	Left	2 years	None	-

ICH: basal ganglion hemorrhage, MCA: middle cerebral artery infarction

表 3-2 肉毒桿菌毒素注射的部位和劑量

注射部位 劑量 (unit)	Biceps	brachioradialis	Pronator tere	FCR	FDS	FDP
1	150	50	50	50	30	30
2	150		70		40	40
3	150	70		100	40	40
4	100	50		70	30	30
5	120	50	50		30	30
6	100	40		60		
7	200	80		80	40	40
8	80			80	30	30
9	120	60		80	30	30
10	100	40		80	40	40

FCR: flexor carpi radialis, FDS: flexor digitorum superficialis, FDP:  
flexor figitorum profundus

表 3-3 患側二頭肌的 Modified Ashworth scale 在治療前和治療後 2，  
4，6，12 週的變化

Case No / MAS	Pre-injection	2wk	4wk	6wk	12wk
1	3	1	1	1	2
2	2	1	1	1	1+
3	3	1	1+	1+	2
4	3	1	1	1+	2
5	3	1	1	1	2
6	2	1	1	1	1
7	3	1	1+	2	2
8	3	1	1	1	2
9	2	1	1	1	1
10	3	1	1	1	2

表 3-4 患側二頭肌的 Modified Tardieu scale 治療前和治療後 2, 4, 6,

12 週的變化

Case No / MTS	Pre-injection	2wk	4wk	6wk	12wk
1	46/160	120/165	100/165	108/165	50/160
2	50/165	110/170	108/168	90/160	60/165
3	38/150	98/160	90/158	95/160	55/155
4	45/170	125/175	116/173	110/170	60/170
5	36/150	106/160	100/160	80/150	50/155
6	60/155	130/170	135/170	105/160	75/158
7	50/160	110/165	108/165	90/160	60/160
8	50/150	120/165	115/165	95/160	70/150
9	60/160	125/165	120/165	100/165	90/165
10	40/155	95/160	100/150	90/155	70/155

表 3-5 Associated reaction rating scale 治療前和治療後 2, 4, 6, 12 週

的變化

Case No / ARS	Pre-injection	2wk	4wk	6wk	12wk
1	3	1	1	2	3
2	2	0	1	1	1
3	3	1	1	1	2
4	2	0	0	1	2
5	3	1	1	2	3
6	3	1	1	1	3
7	2	1	1	1	2
8	2	0	0	1	2
9	3	1	1	1	2
10	3	1	1	2	3

## 第二節 推論性統計分析

### 3.2.1 肌肉痙攣的臨床評估

所有受試者的患側肱二頭肌的 modified Ashworth scale 在肉毒桿菌毒素治療前平均為  $2.7 \pm 0.4$ ，在注射後第 2，4，6，12 週分別為 1， $1.1 \pm 0.2$ ， $1.2 \pm 0.3$ ， $1.75 \pm 0.4$ ，經由 paired t test 結果顯示所有受試者的肱二頭肌的 modified Ashworth scale 在肉毒桿菌毒素治療後都有顯著的下降 ( $p < 0.01$ )，療效維持到注射後第 12 週。

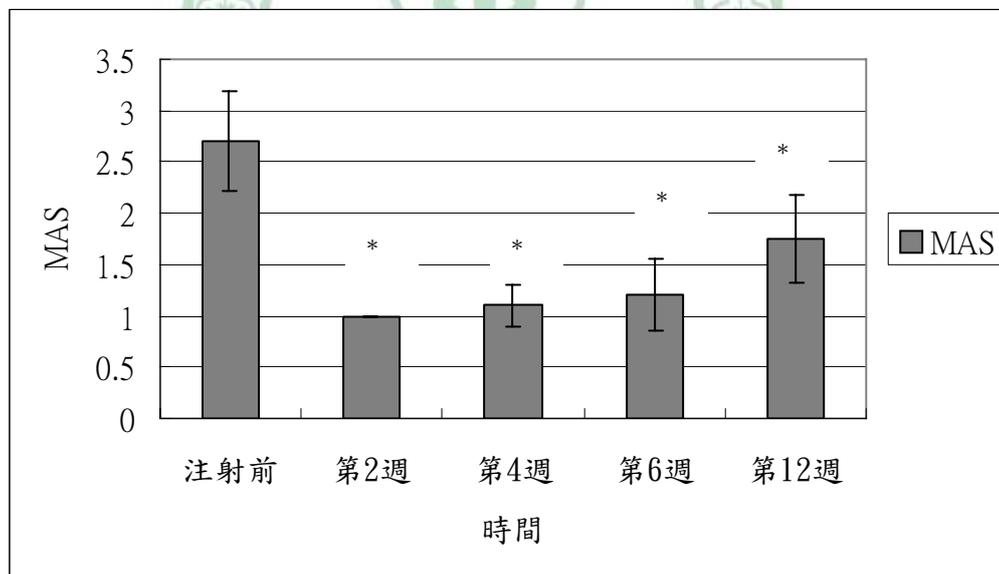


圖 3-1 患側二頭肌的 modified Ashworth scale 在肉毒桿菌毒素治療前和治療後第 2，4，6，12 週的變化，治療後都有顯著的下降 ( $p < 0.01$ )，療效維持到注射後第 12 週

注射前的 modified Tardieu scale 的 R1 平均是  $47.5 \pm 7.8$  度，注射後 2，4，6，12 週的平均是  $113.9 \pm 11.3$  度， $109.2 \pm 12.1$  度， $96.3 \pm 8.9$  度， $64 \pm 11.8$  度；注射前的 modified Tardieu scale 的 R2 平均是  $157.5 \pm 6.4$  度，注射後 2，4，6，12 週的平均是  $1695.5 \pm 4.7$  度， $163.9 \pm 6.2$  度， $160.5 \pm 5.2$  度， $159.3 \pm 5.7$  度。統計顯示所有受試者的 modified Tardieu scale 在肉毒桿菌毒素治療後 R1 的角度有顯著的增加 ( $p < 0.01$ )，此療效一直維持到注射後第 12 週。而 R2 的角度則沒有明顯改變。

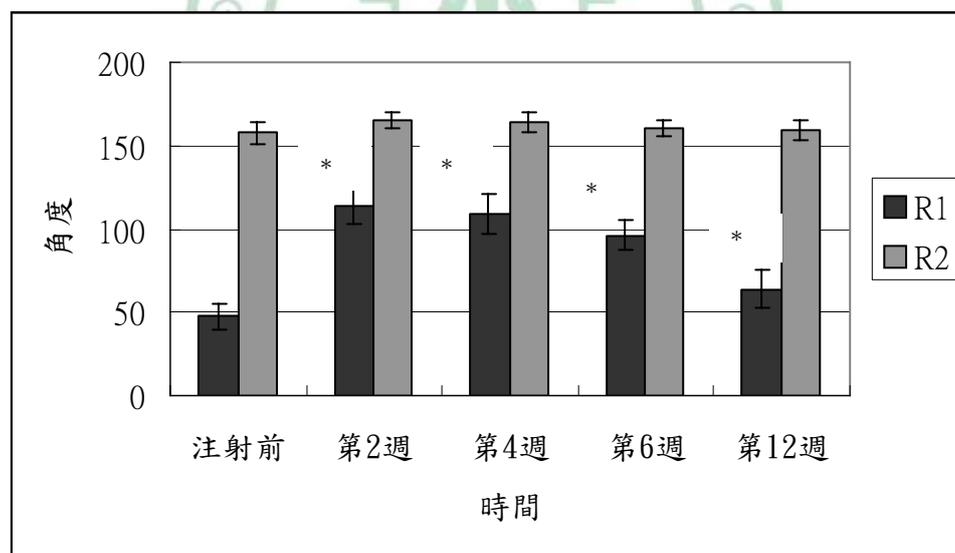


圖 3-2 患側二頭肌的 modified Tardieu scale 在肉毒桿菌毒素治療前和治療後第 2，4，6，12 週的變化，治療後 R1 的角度有顯著的增加 ( $p < 0.01$ )，此療效一直維持到注射後第 12 週。而 R2 的角度則沒有明顯改變。

### 3.2.2 協同反應的評估

所有受試者的 associated reaction rating scale 在肉毒桿菌毒素治療前平均為  $2.6 \pm 0.48$ ，在注射後第 2，4，6，12 週分別為  $0.7 \pm 0.45$ ， $0.8 \pm 0.4$ ， $1.3 \pm 0.45$ ， $2.3 \pm 0.6$ ，經由 paired t test 結果顯示所有受試者的 associated reaction rating scale 在肉毒桿菌毒素治療後的第 2，4，6 週時有顯著的下降 ( $p < 0.01$ )。

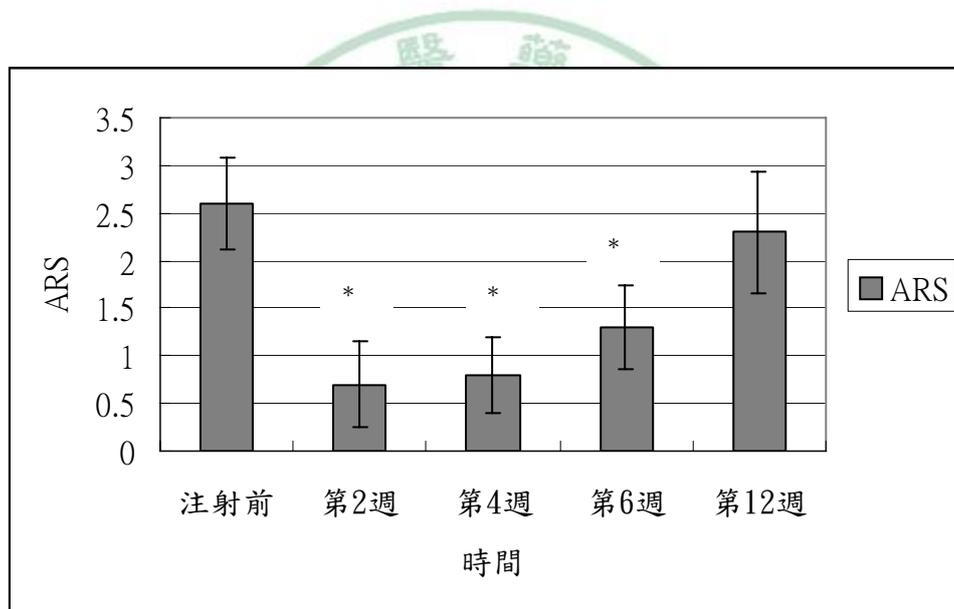


圖 3-3 Associated reaction rating scale 在肉毒桿菌毒素治療前和治療後第 2, 4, 6, 12 週的變化，治療後第 2, 4, 6 週有顯著降低 ( $p < 0.01$ )。

### 3.2.3 步態分析的結果

#### (1) 時間空間參數

經由動作分析系統測試所得的受試者步態分析的時間空間參數包括：步伐長度(stride length)，步長(step length)，步寬(step width)，步高(heel height)，行走速度(walking velocity)，cycle time，兩側的swing phase 的時間，兩側的 stance phase 的時間，患側 swing phase 佔步態週期百分比，用 paired t test 比較治療前和治療後是否有顯著差異。結果顯示步長(step length)和步寬(step width)在治療前後有顯著差異。圖 3-4 是受試者的步長(step length)在治療前及治療後第 2，4，6，12 週時的變化，統計顯示步長(step length)在治療後第 2，6 週時較治療前有顯著增加 ( $p=0.035$ ， $p=0.018$ )。

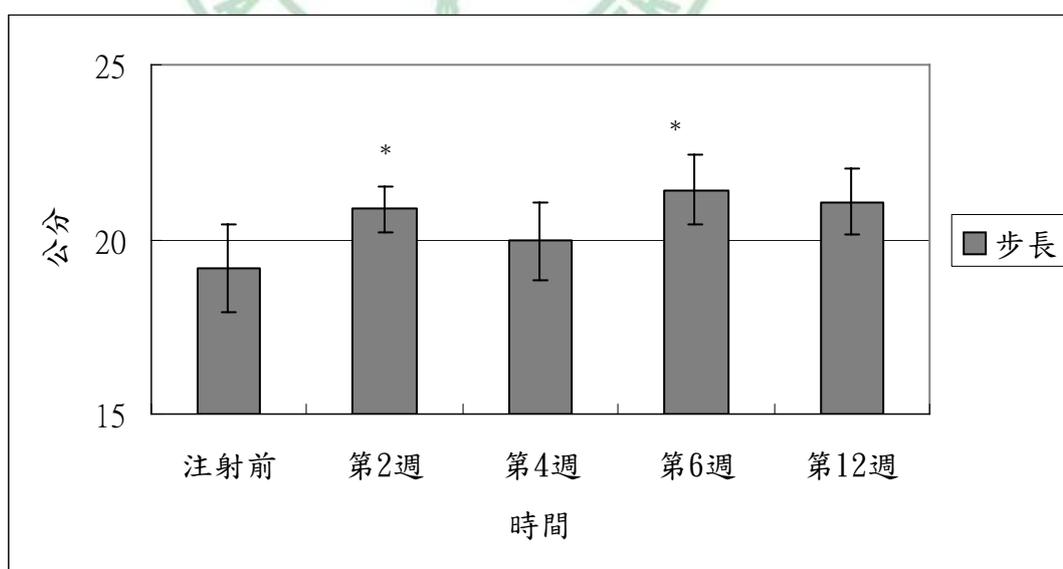


圖 3-4 步長在肉毒桿菌毒素治療前和治療後第 2，4，6，12 週的變化，治療後第 2，6 週有顯著降低 ( $p<0.05$ )

受試者的步寬(step width)在治療前及治療後第 2，4，6，12 週時的變化在圖 3-5，統計顯示步寬(step width)在治療後第 2，4 週時較治療前有顯著減少 ( $p=0.048$ ， $p=0.018$ )。

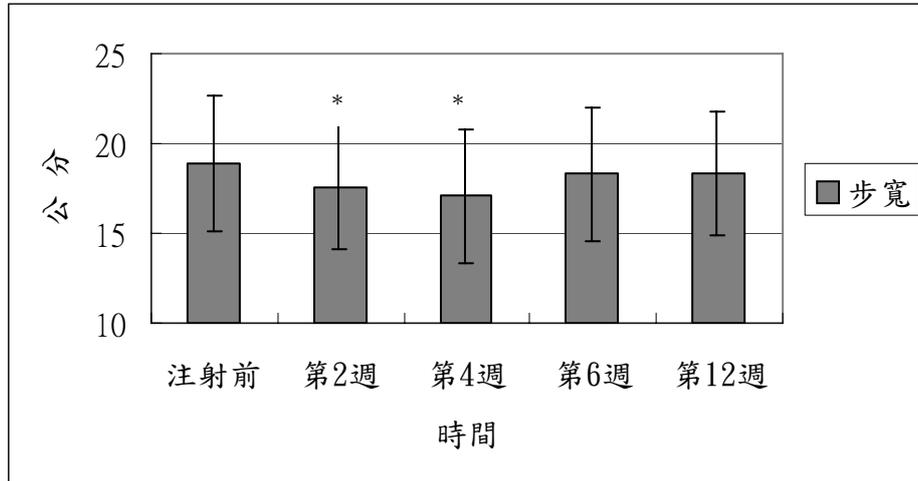


圖 3-5 步寬在肉毒桿菌毒素治療前和治療後第 2，4，6，12 週的變化，治療後第 2，4 週有顯著降低 ( $p<0.05$ )

受試者的行走速度在治療後有增加的趨勢，但沒有達到統計上顯著差異；健側和患側的時間參數(stance time, swing time)的對稱性也並沒有得到統計上的顯著改善。

## (2) 運動學

包括髖，膝，踝，肩，肘，腕關節在步行時的最大角度變化，用 paired t test 比較治療前和治療後是否有顯著差異。結果顯示患側膝關節的外展及內收角度(abduction and adduction)，患側肩關節的外展及內收角度(abduction and adduction)，前舉和後舉角度(flexion, extension)，健側踝關節的內翻及外翻角度(inversion, eversion)在治療前後有顯著差異。圖 3-6 是患側膝關節的外展及內收角度(abduction and adduction)的最大值，在治療前及治療後第 2，4，6，12 週時的變化，統計顯示患側膝關節的外展及內收角度在治療後第 2，12 週時有顯著增加( $P=0.039$ ， $P=0.013$ )

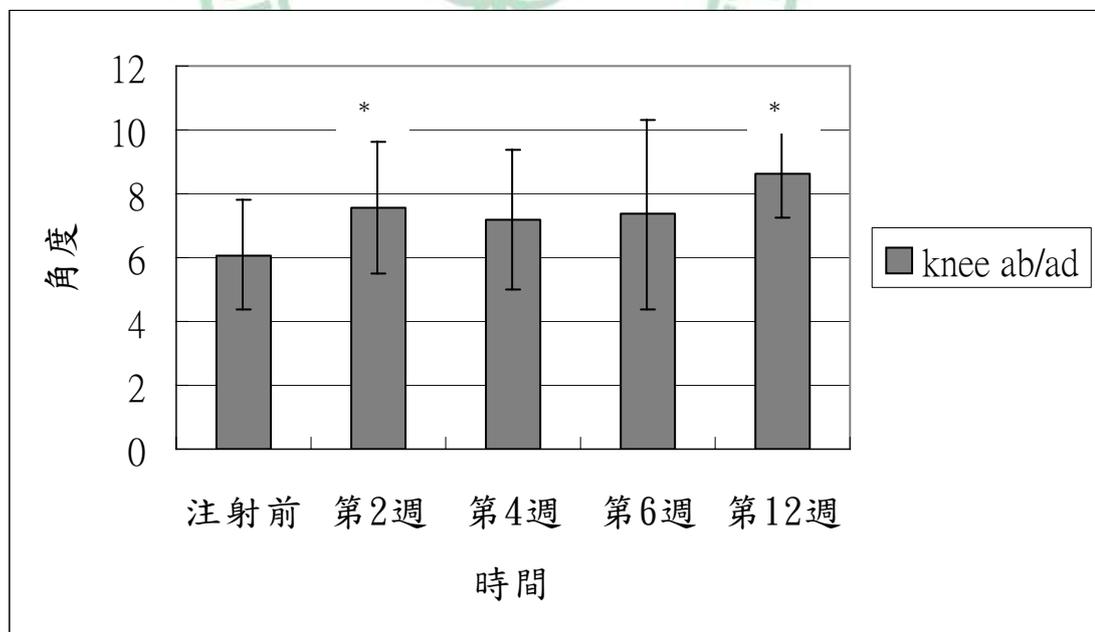


圖 3-6 患側膝關節的外展及內收角度的最大值的變化，治療後第 2，12 週有顯著增加 ( $p<0.05$ )

患側肩關節的外展及內收(abduction and adduction)角度的最大值，在治療前及治療後第2，4，6，12週時的變化情形在圖3-7，統計顯示患側肩關節的外展及內收角度在治療後第2，4週時有顯著增加( $P=0.019$ ， $P=0.049$ )

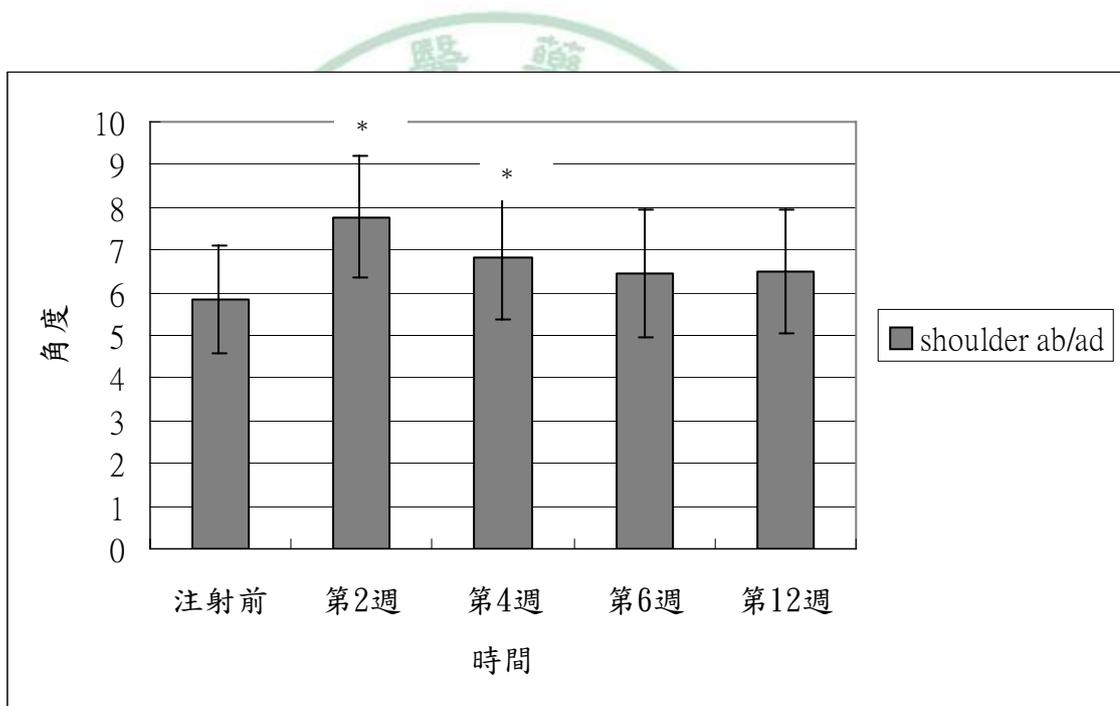


圖3-7 患側肩關節的外展及內收角度的最大值的變化，(abduction and adduction)在治療前及治療後第2，4，6，12週時的變化，治療後第2，4週有顯著增加( $p<0.05$ )

患側肩關節的屈曲及伸展(flexion and extension) 角度的最大值，在治療前及治療後第 2，4，6，12 週時的變化情形在圖 3-8，統計顯示患側肩關節的前舉及後舉角度在治療後第 6 週時有顯著增加( $P=0.048$ )

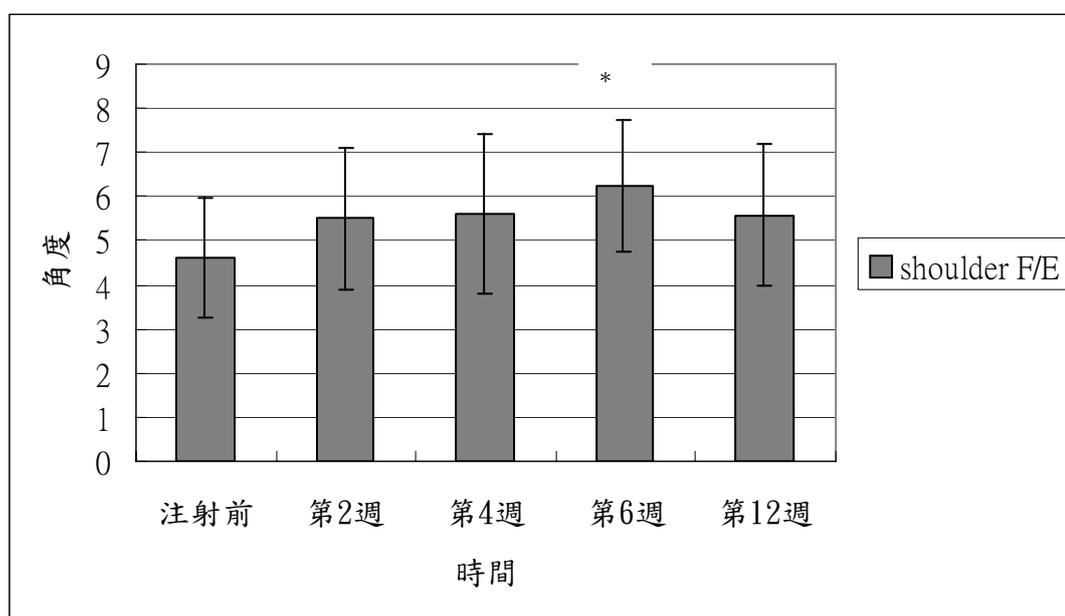


圖 3-8 患側肩關節的屈曲及伸展(flexion and extension) 角度的最大值，在治療前及治療後第 2，4，6，12 週時的變化，治療後第 6 週有顯著增加( $p<0.05$ )

健側踝關節的內翻，外翻(inversion and eversion)角度的最大值，在治療前及治療後第2，4，6，12週時的變化情形在圖3-9，統計顯示健側踝關節的內翻外翻角度在治療後第6週時有顯著增加( $P=0.048$ )

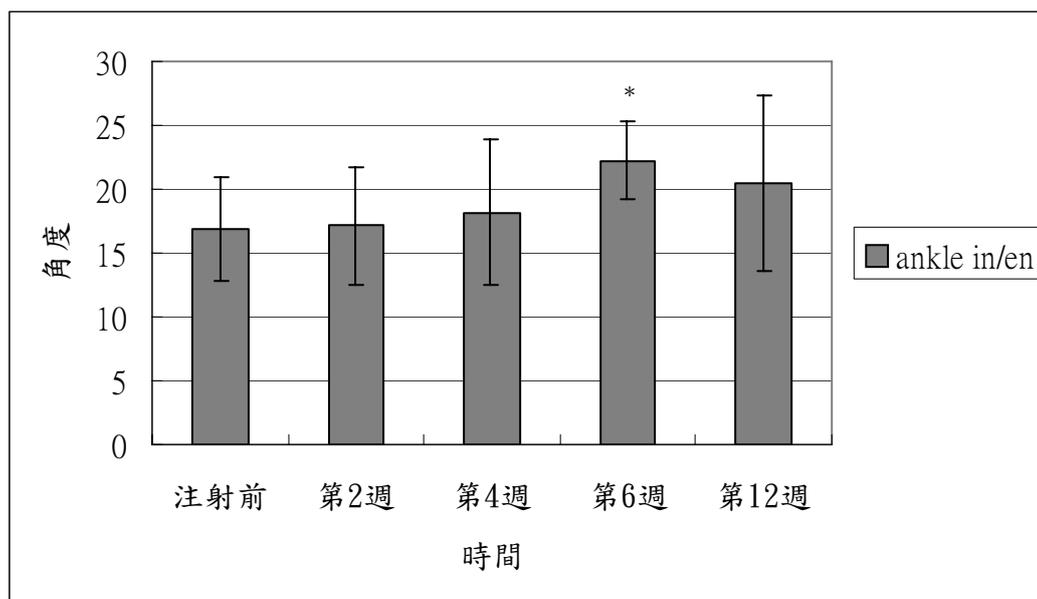


圖3-9 健側踝關節的內翻，外翻 (inversion and eversion)角度的最大值，在治療前及治療後第2，4，6，12週時的變化，治療後第6週有顯著增加( $p<0.05$ )

### (3) 動力學

包括髖, 膝, 踝, 肩, 肘, 腕關節在步行時的 peak force 和力矩(moment) 最大值變化, 用 paired t test 比較治療前和治療後是否有顯著差異。結果發現對髖關節而言患側的內收力矩(adductor moment), 健側的 extensor moment 在治療前後有顯著差異。中風患者因為動作能力差異很大, 因此在動力學的部分各別數值差異很大。圖 3-10 是患側髖關節的內收力矩(adduction moment)最大值在治療前及治療後第 2, 4, 6, 12 週時的變化, 統計顯示患側髖關節的內收力矩(abduction moment)最大值在治療後減少。至於其他動力學的資料, 因為個別數值差異太大, 而且受試者個數太少, 並沒有達到統計上的顯著差異。

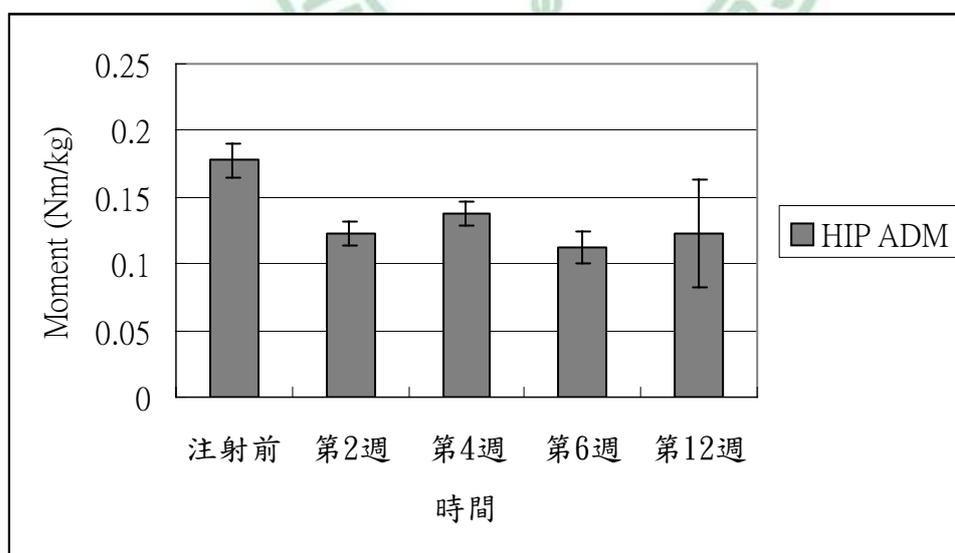


圖 3-10 患側髖關節的內收力矩(adduction moment)最大值在治療前及治療後第 2, 4, 6, 12 週時的變化, 在治療後減少

## 第四章 討論

### 第一節 結果討論

#### 4.1.1 上肢肌肉痙攣

本研究顯示中風患者患側二頭肌的肌肉痙攣在經過肉毒桿菌毒素治療後，有顯著的改善，本研究是使用 modified Ashworth scale 和 modified Tardieu scale 來做評估，此療效可維持至 12 週。過去關於肉毒桿菌毒素治療上肢肌肉痙攣的研究，Corry 在 1997 年的研究<sup>35</sup>，這是一個隨機雙盲的實驗，選 14 個半側偏癱的腦性麻痺患者，隨機分成治療組和對照組，治療組接受肉毒桿菌毒素注射在肱二頭肌，屈腕肌，屈指肌和旋前圓肌，在治療前及治療後第 2，12 週做療效評估，包括關節活動度，肌肉張力(Modified Ashworth scale)，手抓放指數(hand grasp and release score)，精細動作功能，結果發現治療組的肘，腕關節附近的肌肉張力(MAS)有顯著改善，肘關節主動伸直和大拇指主動伸直的角度增加，手抓放指數也有改善，這些療效可以維持 12 週，和本實驗的結果相同，不過在 Corry 的實驗中，肉毒桿菌毒素治療對精細動作功能的改善（如撿銅板），並沒有顯著改善。

2000 年 Smith 也做了 21 名中風偏癱患者的肉毒桿菌毒素對上肢肌肉痙攣的療效研究<sup>41</sup>，他的療效評估包括 modified Ashworth scale，關節活動度，上肢姿勢，上肢功能（穿衣服的時間），病患自

覺滿意度；其中 MAS，被動關節活動和病患滿意度都有明顯改善，而在上肢的功能（穿衣服的時間）並沒有顯著差異，但他們的療效無法維持到 12 週。

肉毒桿菌毒素對上肢肌肉痙攣的療效維持時間和注射劑量及部位有關。本實驗是用每公斤體重 2 unit Botox 的劑量注射肱二頭肌，療效可維持 12 週，和 Corry 的研究結果相同。至於對上肢功能的改善，目前似乎沒有文獻證實有明顯的療效，因為肉毒桿菌毒素的作用主要是降低肌肉痙攣，改善關節活動度，而上肢功能的改善則需要進一步的功能訓練，才能達到，上述實驗的功能改善評估都是在注射後就測試，可能時間太短，還沒經過適當的功能訓練，因此無法看到上肢功能有顯著改善。

對肌肉痙攣的療效評估，過去較常用的是 modified Ashworth scale，這是 Bohannon 和 Smith 在 1987 年所提出的評估方式<sup>38</sup>，它的評估方式是在被動關節活動的過程中去感覺肌肉的阻力，因為評估方法簡單且快速，而且過去對 modified Ashworth scale 的信度調查<sup>42</sup>顯示 modified Ashworth scale 應用於評估腦中風，多發性硬化症及脊髓損傷的肌肉痙攣有很好的信度，因此他是臨床上最為廣泛應用的評估方式，幾乎所有的肌肉痙攣療效評估的研究都會用到這個方法。但它的評估方法中，對肌肉牽張的速度並沒有嚴格的定義，因此無法貼切

的反應和牽張速度有關的肌肉痙攣，也較難區分所感受的阻力是來自神經性的還是肌肉本身的僵硬所造成的，儘管如此，modified Ashworth scale 還是目前最廣泛使用的肌肉痙攣的評估方式。

本研究除了傳統常用的 modified Ashworth Scale 之外，還增加了 modified Tardieu scale，我們使用的方法是 Boyd 在 1999 所提出來的的方法<sup>39</sup>，相較於前者 modified Tardieu scale 增加了在不同速度的牽拉所感受的阻力，這樣的測試方式較能貼切的反應肌肉痙攣的程度<sup>43</sup>，因為肌肉痙攣是牽張反射的過度反應，牽張的速度越快，肌肉張力越強，Boyd 的研究指出 modified Tardieu scale 較能靈敏的反應出治療後的肌肉痙攣改變<sup>39</sup>，目前 modified Tardieu scale 教常被應用於腦性麻痺的肌肉痙攣療效評估<sup>44</sup>，在成人的應用在文獻上較少見，Gracies 用 modified Tardieu scale 來評估中風患者使用上肢支架後肌肉痙攣改變的情形<sup>45</sup>，他認為 modified Tardieu scale 的靈敏度高，可以清楚顯示些微肌肉痙攣的改變，最近 Mehrholz 針對成人腦傷患者做 modified Tardieu scale 的信度調查<sup>43</sup>，結果顯示對嚴重腦傷患者，modified Tardieu scale 較 modified Ashworth scale 有較好的信度，因此將來可以推廣 modified Tardieu scale 於中風患者的痙攣評估。

#### 4.1.2 協同反應的治療

協同反應是上運動神經元患者在健側肢體從事活動時，患側肢體所呈現的不自主的動作。在中風患者常見的表現是患側上肢的肘彎曲，肩關節外展和屈曲。在本研究中我們是讓受試者從事由坐到站的活動來誘發協同反應，用 associated reaction rating scale 來評估協同反應的程度，結果發現在肉毒桿菌毒素治療患側上肢肌肉痙攣後可以降低協同反應，療效至少可以維持 6 週。

協同反應最早是由 Walshe 定義的<sup>18</sup>，他認為協同反應是上運動神經元患者的健側肢體在從事主動活動時，患側肢體所呈現的姿勢反射，這種患側的不自主動作要和鏡像反應(mirror movement)做區分<sup>16</sup>，鏡像反應出現在中樞神經受傷的孩童或甚至某些健康成人，在一側手從事活動時對側手相對應的肌肉也會有相同的動作，鏡像反應是因單側肢體活動時，會同時活化兩側腦皮質的運動知覺區所造成的不自主活動。而協同反應造成的不自主動作的範圍較廣，包括整個上肢的很多肌肉群，其發生原因主要健側肢體在從事主動活動時，患側肢體所呈現的姿勢反射<sup>16</sup>。

協同反應的引發和健側的活動有關，為了了解健側活動和協同反應的關係，Dvir 選擇 20 位腦中風患者讓他們的健側肘屈肌做不同強度的等張運動<sup>19</sup>，然後觀察其協同反應的表現，協同反應的評估是用

健側屈肘肌運動時，患側肘關節彎曲的角度來表示，結果發現當健側屈肘肌分別用力收縮在最大肌力的 50% ，75% ，100% 時，其患側肘關節不自主彎曲的角度分別為 13 度，29 度，47 度，表示協同反應的強度和健側上肢運動強度有關，強度越強，引發的協同反應越強。最近有一些研究也證明協同反應的強度和健側的活動強度成正比<sup>20</sup>，對中風患者而言在中風後恢復早期的復健過程中所接受的行走和平衡訓練屬於較費力的活動，容易引發更強烈的協同反應，會使不正常的姿勢更加劇。過去關於協同反應的研究文獻中<sup>40</sup>，用來誘發協同反應的方式包括讓健側手握握力器作等張運動，由坐到站，單腳站立，行走等，本研究是讓患者從事由坐到站的姿勢轉變，來誘發協同反應。至於協同反應的強度我們是用 Macfarlane 的 associated reaction rating scale<sup>40</sup>，這評估方式很容易實施，適合用於臨床評估，但較缺乏客觀性，將來的研究可以考慮用比較客觀量化的評估方式，例如用肘關節的彎曲角度或屈肘肌的肌電訊號。

關於協同反應和步態的關係，Dickstein 的研究紀錄中風患者在行走時屈肘肌的肌電訊號和姿勢的改變<sup>46</sup>，他發現中風患者在行走時的前四步，患側肘關節就開始明顯的彎曲，之後肘關節還是呈現持續的彎曲，他認為中風患者行走時，患側上肢呈現的協同反應是因為行走時的平衡反應所誘發的姿勢反射，在行走初始時肘關節的突然彎曲是

一種反射，而後續行走過程中持續的彎曲則是屈肘肌的張力所引起的肌肉僵硬所造成的。因此中風患者行走時的協同反應可能是一種姿勢反射，但患側肌肉張力的增加會使協同反應更明顯，進而影響行走時的平衡和安全。

在協同反應的治療，Dvir 曾嚐試用 Bobath 的復健手法來抑制患側手的不自主活動<sup>47</sup>，結果並沒有達到預期的效果，Lazarus 利用肌電圖生理回饋訓練作抑制訓練<sup>20</sup>，避免費力的活動誘發協同反應，但效果不彰。目前對協同反應的治療有顯著療效的只有 Bakheit 的研究<sup>21</sup>，因為協同反應和肌肉痙攣的程度有關，因此他認為降低患側的肌肉痙攣之後就可以降低肌肉張力，他用肉毒桿菌毒素注射中風患者偏癱上肢的肱二頭肌，然後測量受試者行走時肘關節的最大彎曲度，結果發現治療後第 4 週時的肘關節彎曲度(20.0 度)明顯較注射前(34.3 度)減少。本研究也是用肉毒桿菌毒素治療協同反應，但我們注射的肌肉不只是肱二頭肌，還包括其他有明顯張力的肌肉，因為我們認為協同反應引發的肌肉群不只是屈肘肌還有其他相關的上肢肌肉，因此選擇患側上肢明顯肌肉痙攣的部位施打，我們的結果也顯示肉毒桿菌毒素治療患側上肢肌肉痙攣之後，可以改善協同反應，療效至少可維持 6 週。

### 4.1.3 偏癱上肢痙攣治療和步態的關係

中風患者因為肌肉無力，不正常的肌肉張力，協同反應的產生，平衡能力缺失，感覺缺失，動作控制能力受損，協調能力不佳，會造成步態上的異常<sup>5,6,7,8</sup>，包括步行速度較慢，患側腳站立期(stance phase)及單腳站立期(single limb stance)較短，患側腳擺盪期(swing phase)較長，重心的轉移不平均，患側腳的承重較少<sup>5,6,7</sup>。

DeQuervain IA 研究中風患者的行走能力的恢復情形<sup>12</sup>，讓中風患者在剛恢復行走能力的第一週時接受步態分析，結果發現患側腳在擺盪前期(preswing phase)髖關節的屈曲會延遲，因而造成擺盪前期的延長，而擺盪期之中，膝，髖關節的屈曲和踝關節的背屈角度較小；而在站立期時，髖關節的伸直減少，這些不正常的動作造成中風患者行走速度降低，步長減短，步行週期異常等現象。在他的研究中，中風患者步行能力的恢復和肌肉無力的程度，肌肉痙攣，平衡能力有關，其中又以肌肉無力的相關性最高。除此之外，還有一些會影響步行能力的因素，例如動作控制能力，感覺系統的異常等。至於上肢肌肉痙攣和步行能力及步態的關係，在 Bakheit 的研究中<sup>21</sup>用肉毒桿菌毒素治療患側肱二頭肌的肌肉痙攣，在注射後第 2，4，6 週評估，用觀察式步態分析，將患者的步態用錄影機記錄下來，觀察受試者的平衡，擺盪中期(mid-swing)膝彎曲的角度，以及著地期時腳呈現背屈或蹠

屈，結果發現在第 4 週時，部分患者在膝彎曲角度，平衡能力有改善，大部分的受試者自覺行走能力進步。Hirsh MA 則進一步用客觀量化的步態分析來探討上肢肌肉痙攣和步行能力及步態的關係<sup>48</sup>，在治療方面，他注射的肌肉不只是肱二頭肌，還有患側上肢有明顯張力的肌肉，他在注射後 4 至 6 週用步態分析儀分析受試者的步態改變，結果發現所有受試者的 stride time 都減少，然後他又根據 stride time 的長短將受試者分為兩組，stride time 較長的那一組，其患側膝和踝關節的角度在治療後明顯比治療前增加，但另一組則沒有差異。在我們的研究中，我們的治療方式也是注射所有患側上肢有明顯張力的肌肉，在治療後受試者的步長有顯著增加，步寬顯著減少，而步行速度也有逐漸增加的趨勢，雖然步行速度的增加沒有達到統計上的意義。至於運動學的部分，則發現患側膝關節的外展，內收角度，和肩關節的外展，內收，以及屈曲，伸直角度有顯著增加，此外健側踝關節的內外翻角度也有增加，這些結果顯示在接受上肢的肌肉痙攣治療後，中風患者的步態也有改善。這些步態的改變大都出現在注射後 2 至 6 週，這是肉毒桿菌毒素作用最強的時間。

上肢肌肉痙攣治療能改善步態的原因可能包括：1. 因為肌肉痙攣的嚴重度和姿勢擺位有關，上肢肌肉痙攣改善後，使整個患側的擺位較正常，因此可降低下肢張力，改善步態<sup>48</sup>，2. 上肢的肌肉張力降低

之後，平衡能力和軀幹的控制能力較佳，也可使重心的轉移更平均，進而改善行走能力<sup>48</sup>，不過在我們的研究中，健側和患側的時間參數(stance time, swing time)的對稱性並沒有得到統計上的顯著改善。

肉毒桿菌毒素的作用除了局部的肌肉放鬆外，有些研究也發現局部的肉毒桿菌毒素注射，會直接作用在脊髓以上的中樞神經<sup>49,50</sup>，進而改變非注射肌肉的神經傳導，這個注射肌肉外的效應也可能造成步態的改善。除了中樞效應外，最近有些研究討論肉毒桿菌毒素的注射會刺激脊髓和大腦的神經再塑反應(plasticity)<sup>51,52,53</sup>，這些反應包括：脊髓的運動神經元對皮質脊髓路徑(cortical-spinal tract)的反應速度加快<sup>51</sup>，暫時性改變大腦運動皮質區的興奮性<sup>52</sup>，皮質間的興奮性和抑制性的迴路暫時改變，改變運動知覺區的神經傳入<sup>53</sup>，上述這些變化也可能是造成上肢肌肉痙攣治療後的步態改變的原因。關於這些機轉，在將來的研究可以利用功能性影像，例如 PET, functional MRI，來做進一步的探討。

## 第二節 研究限制

在協同反應的療效評估，本研究是用 associated reaction rating scale，這是比較主觀的量表，過去對協同反應的評估方法包括：用量角器測量肘關節的彎曲角度，在患側手放握力器，量測協同反應產生時，手指彎曲的力量或用肌電圖量測患側屈肘肌的肌電訊號。而誘發協同反應的方法也很多，包括讓患側腳單腳站，健側手握握力器做最大收縮，由坐到站的姿勢轉換，行走等，因此在將來的研究中我們可以用更客觀量化的方式來評估協同反應。

在步態分析的部分，因為中風患者行走能力的差異性很大，而我們的受試者個數又太少，而且缺少對照組，因此有些資料個別的差異性太大，很難達到統計上的意義，而且中風行走能力和動作恢復的程度有關，在將來的研究中，應考慮先將中風患者動作能力分類，才不至於資料中有太大的差異性。

## 第五章 結論

在本研究中，中風患者患側上肢在接受肉毒桿菌治療後，用 modified Ashworth scale 和 modified Tardieu scale 評估肌肉痙攣，有明顯的療效改善，療效可維持 12 週，受試者沒有任何不適的副作用；而對於協同反應的改善，受試者在接受肉毒桿菌治療後，其協同反應也有顯著減少，療效至少可維持 6 週。

至於上肢肌肉痙攣和步行能力及步態的關係，我們發現在治療後受試者的步長有顯著增加，步寬顯著減少，而步行速度也有逐漸增加的趨勢。至於運動學的部分，則發現患側膝關節的外展，內收角度，和肩關節的外展，內收，以及屈曲，伸直角度有顯著增加，此外健側踝關節的內外翻角度也有增加，這些結果顯示在接受上肢的肌肉痙攣治療後，中風患者的步態也有改善。

在將來的研究我們可以用更客觀量化的評估方法來評估協同反應，此外針對步態分析的部分可以先將受試者的動作能力分類，而且增加受試者人數，才不至於造成個別差異性太大。

## 參考資料

1. Sacco RL, Boden-Albala B, et al. Stroke incidence among white, black and Hispanic residents of an urban community. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 259-268
2. Dombovy ML, Basford JR, et al. Disability and use of rehabilitation services following stroke in Rochester, Minnesota. *Stroke* 1987; 18: 830-6
3. Hung T. Cerebrovascular disease in the Taiwan Area: past, present and future. *J Formos Med Assoc* 1993; 792: S103-111
4. Broderick JP, Kissela BM, et al. Excess burden of stroke among blacks varies by age and gender. *Stroke* 2002; 33: 351
5. Bohannon RW, Horton MG, et al. Importance of four variables of walking to patients with stroke. *Int J Rehabil Res* 1991; 14: 246-250
6. Wall JC, Turbull GI. Gait asymmetries in residual hemiplegia. *Arch Phys Med Rehab* 1986; 67: 550-3
7. Von Schroeder HP, Coutts RD, et al. Gait parameters following stroke: a practical assessment. *J Rehabil Res Dev* 1995; 32: 25-31
8. Brandstater MZ, Bruin H, et al. Hemiplegic gait: analysis of temporal variables. *Arch Phys Med Rehabil* 1983; 64: 585-7

9. Bohannon RW. Gait performance of hemiparetic stroke patients: selected variable. Arch Phys Med Rehabil 1987; 68: 777-81
10. Hesse SA, Jahnke MT, et al. Gait outcome in ambulatory hemiparetic patients after a 4 week comprehensive rehabilitation program and prognostic factors. Stroke 1994; 25: 1999-2004
11. Nyberg L, Gustafson Y. Fall prediction index for patients in stroke rehabilitation. Stroke 1997; 28: 716-21
12. DeQuervain IA, Sionon SR, et al. Gait pattern in the early recovery period after stroke. J Bone and Joint Surg 1996; 78: 1506-14
13. Chen CL, Chen HC, et al. Gait Performance with Compensatory adaptations in stroke patients with different degrees of motor recovery. Am J phys Med Rehabil 2003; 82: 925-935
14. Goldie PA, Matyac TA, et al. Deficit and change in gait velocity during rehabilitation after stroke. Arch Phys Med Rehabil 1996; 7: 1074-1082
15. Wolf PA. Epidemiology of stroke. Stroke pathophysiology diagnosis and management. Churchill Livingstone 2004, p13-30
16. Mulley G. Associated reactions in the hemiplegic arm. Scand J Rehabil Med 1982; 14: 117-120

17. Davies P. Steps to follow: a guide to the treatment of adult hemiplegia. Berlin, 1985
18. Walshe FMR. On certain tonic and postural reflexes in hemiplegia with special reference to the so called 'associated movements'. Brain 1923; 46: 2-37
19. Dvir Z, Penturin E, Prop I. The effect of graded effort on the severity of associated reactions in hemiplegic patients. Clin Rehabil 1996; 10: 155-158.
20. Lazarus J.C. Associated movement in hemiplegia: the effects of force exerted, limb usage and inhibitory training. Arch Phys Med Rehabil 1992; 73: 1044-49
21. AMO Bakheit, J Sawyer. The effects of botulinum toxin treatment on associated reactions of the upper limb on hemiplegic gait. Disabil Rehabil 2002, 24(10): 519-22
22. Little JW, Massagli TL, et al. Spasticity and associated abnormalities of muscle tone. In DeLisa JA ed. Rehabilitation medicine: principles and practice. Philadelphia: Lippincott, 1998: 997-1014
23. Cartlidge NE, Hudgson P, Weightman D. A comparison of baclofen and diazepam in the treatment of spasticity. J Neurol Sci 1974, 23:

17-24

24. Garland DE, Menachem L, Keenan JA. Percutaneous phenol blocks to motor points of spastic forearm muscles in head-injured adults. Arch Phys Med Rehabil 1984; 65: 243-5
25. Keenan MAE, Eufocina ST, Stone L. Percutaneous phenol block of the musculocutaneous nerve to control elbow flexor spasticity. J Hand Surg 1990; 15A: 340-6
26. Pearce LB, First ER, MacCallum RD. Pharmacologic characterization of botulinum toxin for basic science and medicine. Toxicon 1986; 35:1373-412
27. Gardner B, Jamous A, et al. Intrathecal baclofen- a multicenter clinical comparison of the Medtronic program. Paraplegia 1995; 33: 551-4
28. Park TS, Gaffney PE, et al. Selective lumbosacral dorsal rhizotomy caudal to the conus medullaris for cerebral palsy spasticity. Neurosurgery 1993; 33: 929-33
29. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and the botulinum toxin serotypes. Eur J Neurol 2001; 8 (supp 5: 21-9)
30. Burgen ASV, Dickens F. The action of botulinum toxin on

- neuromuscular junction. *J physiology* 1985; 109: 10-24
31. Dolly Jo, Black J, Williams RS. Receptors for botulinum toxin reside on motor nerve terminals and mediate its internalization. *Nature* 1984; 307: 57-60
32. Preiss RA, Condie DN, Rowley DI. The effects of botulinum toxin on spasticity of the lower limb and on gait in cerebral palsy. *J Bone Joint Surg* 2003; 85: 943-8
33. Simpson DM, Alexander DN, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity. *Neurology* 1996; 46: 1306-10
34. Boyd RN, Boyd, Graham HK. Biomechanical transformation of the gastroc-soleus muscle with botulinum toxin in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 32-41
35. Corry IS, Cosgrone AP. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 185-93
36. Boyd RN, Graham HK. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy. *Euro J Neurol* 1997; 4: (suppl): 15-22
37. Boyd RN, Hays RM. Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy. *Europ J*

- Neurol 2001; 8(suppl 5): 1-20
38. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67: 206-7
39. Boyd RN, Graham HK. Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999; 6: S23-35
40. Macfarlane A, Tumer L. The associated reaction rating scale: a clinical tool to measure associated reactions in the hemiplegic upper limb. *Clin Rehabil* 2002; 16: 726-35
41. Smith S, Ellis E, et al. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil* 2000; 14: 5-13
42. Brashear A, Zafonte R, et al. Inter and intra-rater reliability of the Ashworth scale and the disability assessment scale in patients with upper limb poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 53: 1349-54
43. Mehrholz J, Wagner K, et al. Reliability of the modified Tardieu scale and the modified Ashworth scale in adult patients with severe brain injury: a comparison study. *Clin Rehabil* 2005; 19: 751-9

44. Scholtes S, Becher J, et al. Clinical assessment of spasticity in children with cerebral palsy: a critical reviews of available instruments. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 64-73
45. Gracies J, Marosszeky J, et al. Short –term effects of dynamic lycra splints on upper limb in hemiplegic patients. *Arch phys Med Rehabil* 2000; 81: 1547-55
46. Dickenstein R, Heffes Y, Abbulaffio N. Electromyographic and positional changes in the elbows of spastic hemiparetic patients during walking. *Electro and Clin Neuro* 1996; 101: 491-496
47. Dvir Z, Panturin E. Measurement of spasticity and associated reactions in stroke patient before and after physiotherapeutic intervension. *Clin Rehabil* 1993; 7: 15-21
48. Hirsch MA, Westhoff B, et al. Association between botulinum toxin injection into the arm and changes in gait in adults after stroke. *Movement Dis* 2005; 20: 1014-20
49. Bosales RL, Arimura K, et al. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin A injection. *Muscle Nerve* 1996; 19: 488-96
50. Garner CG, Stranbe A, et al. Time course of distant effects of local

- injection of botulinum toxin. *Movement Dis* 1993; 8: 33-7
51. Panri F, Bosfa L. Botulinum toxin A treatment on spastic paraparesis: a neurophysiological study. *J Neurol Sci* 2000; 181: 89-97
52. Modugno N, Priori A, et al. Botulinum toxin restores presynaptic inhibition of group Ia afferents in patients with essential tremor. *Muscle Nerve* 1998; 12: 1701-5
53. Byrnes MC, Thickbroom GW. The corticomotor representation of upper limb muscle in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain* 1998; 121: 977-88

