

# Effects of botulinum toxin A injections and bimanual task-oriented therapy on hand functions and bimanual activities in unilateral Cerebral Palsy

Citation for published version (APA):

Speth, L. A. W. M. (2015). *Effects of botulinum toxin A injections and bimanual task-oriented therapy on hand functions and bimanual activities in unilateral Cerebral Palsy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20150916ls>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2015

**DOI:**

[10.26481/dis.20150916ls](https://doi.org/10.26481/dis.20150916ls)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 10 Feb. 2025



## **Samenvatting en discussie**

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van effectstudies van botuline toxine A (BoNT-A) injecties en van bimanuele taak-georiënteerde oefentherapie (BITT), die afzonderlijk of in combinatie (BITT na BoNT-A injecties) uitgevoerd zijn bij kinderen met een spastische handfunctiestoornis bij een unilaterale Cerebrale Parese (uCP). Om de effecten van deze behandelingen goed te kunnen evalueren hebben we de Observational Skills Assessment Score (OSAS), een meetinstrument dat het gebruik en de kwaliteit van bewegen van de aangedane hand in tweehandige, gestandaardiseerde, leeftijdsadequate taken meet, ontwikkeld. Ook werd de betrouwbaarheid van de OSAS onderzocht.

**Hoofdstuk 1** is een inleidend hoofdstuk. De inhoud van het proefschrift wordt toegelicht en in de historische context geplaatst.

In **hoofdstuk 2** worden de epidemiologie, etiologie en beeldvorming bij kinderen met uCP beschreven, specifiek gericht op de spastische handfunctiestoornis en vervolgens wordt ingegaan op de behandelmogelijkheden hiervan.<sup>1</sup>

UCP, vroeger hemiparese genoemd, heeft een prevalentie van 0,6 per 1000 levend geboren en bedraagt ongeveer 30% van de kinderen met een spastische CP.<sup>2</sup> MRI-bevindingen die het meest gezien worden bij uCP zijn periventriculaire witte stof laesies, grijze stof laesies, meestal infarcten van de arteria cerebri media, en malformaties van de hersenen. Er blijkt een correlatie te bestaan tussen het totale volume van de laesie en de ernst van de Wallerse degeneratie van de pyramidebanen in het anterieure deel van het posterieure been van de capsula interna met de motorische functiestoornis in de hand.<sup>3-6</sup>

Er zijn twee soorten van centrale motorische reorganisatie in uCP. Kinderen met contralaterale corticale motorprojecties naar hun hemiparetische hand hebben een betere handfunctie dan kinderen met ipsilaterale projecties. Alle kinderen bij wie de basale kernen aangedaan zijn, hebben ipsilaterale projecties. In dit laatste geval is de handfunctie meestal meer aangedaan en zijn spiegelbewegingen aanwezig. Bij kinderen met periventriculaire witte stof laesies werd een betere handfunctie gevonden dan bij kinderen met grijze stof laesies.<sup>7</sup>

*Developmental disregard* (tijdens de ontwikkeling gaan verwaarlozen) van de aangedane hand is een probleem dat zich vaak voordoet bij kinderen met uCP. Taub et al. beschreven voor het eerst *learned non-use* in CVA-patiënten. Zij introduceerden de *Constraint Induced Movement Therapy* (CIMT) bij deze patiënten, waarbij zij het gebruik van de aangedane hand stimuleerden door het gebruik van de niet-aangedane hand te beperken.<sup>8</sup> CIMT en ook bimanuele therapie (BIMT) hebben bewezen effectieve behandelmogelijkheden te zijn

bij kinderen met uCP om de uitvoering van de tweehandige vaardigheden in de activiteiten van het dagelijks leven (ADL), de *bimanual performance*, te verbeteren.<sup>9-11</sup>

Wanneer we CIMT en BIMT met elkaar vergelijken, leiden beide behandelopties tot verbetering in de mogelijkheid om de aangedane hand te kunnen gebruiken naar maximaal vermogen bij tweehandige gestandaardiseerde taken, *unilateral capacity*, en *bimanual performance* met geen duidelijk verschil tussen beiden, hoewel CIMT meer effect op *unilateral capacity* lijkt te hebben en BIMT op *bimanual performance*.<sup>12-14</sup>

De gerandomiseerde klinische studie, beschreven in **hoofdstuk 3**, had als doel het additionele effect van BoNT-A te bepalen op functies en vaardigheden van de bovenste extremiteit (BE) in de context van een speciaal ontwikkeld taakspecifiek therapieprogramma.<sup>15</sup> Dit therapieprogramma was een voorloper van BITT, dat verder ontwikkeld werd voor de BoBiVa (Botulline Toxine Bimanuele Vaardigheden) studie, beschreven in hoofdstuk 5 en 6. Dit behandelprogramma is gebaseerd op het stellen van behandeldoelen afhankelijk van de hulpvraag van het individuele kind samen met de ouders. Eerst wordt een taakanalyse verricht van de activiteiten die uitgevoerd moeten worden om deze doelen te kunnen realiseren. Door middel van klinisch redeneren worden de tijdsduur van het taakspecifiek oefenen, de kracht- en coördinatie-training en de tijd en mate van het rekken van de spastische pols- en vingerbuigers en het eventuele gebruik van orthesen bepaald. Dit zijn ook de belangrijkste elementen van het BITT programma in de BoBiVa studie. Hierbij wordt zoveel mogelijk in de context behandeld. De taak wordt indien mogelijk in zijn geheel geoefend in de setting waarin deze uitgevoerd moet worden. Het additionele effect van BoNT-A in deze eerste studie bestond uit tonusreductie van de pols- en vingerflexoren en verbetering van de actieve pols-extensie. Onze belangrijkste uitkomstmaat was de Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function (MUUL); hiermee werd geen verschil tussen beide behandelgroepen op de totale score gevonden. Wij meenden dat dit veroorzaakt werd door het feit dat sommige items van de MUUL doelgerichtheid betreffen, waarvan wij verwachtten dat dit niet beïnvloed werd door de BoNT-A injecties. Bij analyse van een itemselectie van de MUUL, waarin de houding van pols en vingers gescoord wordt, toonde de BoNT-A groep een tendens tot verbetering tot en met de 6 weken follow-upmeting. Verder zagen we dat vooral de jongere kinderen moeite hadden om sommige items van de MUUL uit te voeren, omdat deze items (bijvoorbeeld tekenen met een krijtje) normaal uitgevoerd worden met de dominante niet-aangedane hand.

Vanwege bovengenoemde redenen hebben we de OSAS ontwikkeld. Dit instrument meet de inzet (uitgedrukt in percentage gebruik beide handen tijdens de taak) en kwaliteit van



bewegen van de aangedane hand in kinderen met uCP in taken passend bij de leeftijd, waarbij het gebruik van de aangedane hand onmisbaar is. In **hoofdstuk 4** staan de resultaten beschreven van een studie naar de betrouwbaarheid van de OSAS in twee verschillende leeftijdsgroepen van kinderen met unilaterale spastische CP (2,5–6 en 12–16 jaar oud).<sup>16</sup> De OSAS is ontwikkeld door een expertteam van ergotherapeuten, fysiotherapeuten en een revalidatiearts. Verschillende, gestandaardiseerde taken passend bij de leeftijdsgroepen 2,5 tot 6 en 7 tot 16 jaar werden uitgezocht, waarin het kind de aangedane hand repetitief moet gebruiken als ondersteunende hand. Na de betrouwbaarheidsanalyses werd duidelijk dat sommige taken, bijvoorbeeld de blokkenstapeltaak, niet bruikbaar zijn om verandering te meten. Het criterium ‘kwaliteit van reiken’ bleek niet betrouwbaar en we adviseerden dit criterium op een andere manier te gaan scoren, namelijk het aantal keren tellen dat het kind reikt met de aangedane hand. De overige ‘kwaliteit van bewegen’ criteria toonden een goede betrouwbaarheid voor de jongere kinderen in de Pop-Onz en kralenrijgtaak en voor de oudere kinderen in de broodsmeertaak en de constructie taken. Verder bleek uit de Smallest Detectable Differences (SDD’s), dat betrouwbaar individuele verschillen gemeten kunnen worden bij deze criteria in deze taken. Het percentage gebruik van beide handen tijdens de taak bleek niet betrouwbaar om individuele verschillen te meten, maar kan wel gebruikt worden om groepen te vergelijken in een wetenschappelijke studie. Daarom adviseren we om opnieuw betrouwbaarheidsonderzoek van de bovenvermelde betrouwbaar gebleken taken te gaan doen met een aangepaste score van het ‘kwaliteit van reiken’ criterium en een betere training van de beoordelaars in het ‘grijpen vingers’ en ‘loslaat’ criterium.

In de BoBiVa studie, waarvan we de resultaten in **hoofdstuk 5 en 6** gerapporteerd hebben, was de Assisting Hand Assessment (AHA) de belangrijkste uitkomstmaat.<sup>17</sup> De AHA is een maat voor de uitvoering van de tweehandige vaardigheden in de ADL, de *bimanual performance*. Juist dit aspect vonden we een bijzonder belangrijke uitkomst in onze studie. Omdat *developmental disregard* van de aangedane hand een belangrijke rol speelt bij kinderen met uCP, is niet alleen de *bimanual performance* van belang, maar ook de mogelijkheid om de aangedane hand te kunnen gebruiken naar maximaal vermogen bij tweehandige gestandaardiseerde taken, de *unilateral capacity*. Dit laatste aspect wordt beter gemeten met de OSAS, die daarom aanvullend aan de AHA bleek te zijn. Met de OSAS vonden we een significante verbetering van kwaliteit van bewegen (de stand van de pols bij het grijpen en vasthouden) in de kinderen die de BoNT-A injecties toegediend kregen, terwijl met de AHA geen verschillen tussen de kinderen die wel en niet BoNT-A gekregen hadden kon worden aangetoond. Dit zou veelbelovende implicaties voor de responsiviteit van de OSAS kunnen hebben.

Deze verbeteringen in de BoNT-A groep in kwaliteit van bewegen zoals bij de stand van de pols bij het grijpen en vasthouden, kunnen verklaard worden door de tonusreductie van de pols- en vingerflexoren, metingen op functieniveau van de International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).

In **hoofdstuk 5** beschreven we daarom de bevindingen van het exploratieve deel van de BoBiVa studie naar de effecten van BoNT-A toegediend vooraf aan BITT of van beide behandel mogelijkheden apart uitgevoerd, op functieniveau van de ICF, namelijk de bewegingsuitslag van de BE, de spasticiteit in de pols en de elleboog, en de knijpkracht, de Maximal Voluntary Contractions (MVC) van de vuist- en de sleutelgreep, gemeten met de E-LINK dynamometer en de functionele kracht, waarvoor we een uni- en een bimanuele meting ontwikkelden.<sup>18</sup> Voor de eenhandige krachtmeting moest het kind een maatbeker gevuld met water 5 seconden tillen met de onderarm in 90 graden elleboogflexie. Voor de bimanuele krachtmeting moest het kind een krat, gevuld met zakjes met lood zoveel als het kind kon dragen, 5 seconden tillen met de onderarmen in 90 graden elleboogflexie. Hoewel er hoge correlaties gevonden werden tussen de twee basismetingen van de E-LINK en van de functionele kracht, is verdere ontwikkeling en betrouwbaarheidsanalyse van de functionele krachtmetingen wenselijk. We hebben deze functionele krachtmetingen ontwikkeld, omdat we verwachtten dat ze meer invloed op de *bimanual performance* zouden hebben dan de dynamometerkrachtmetingen. Ook bleken de jongere kinderen beter te motiveren om deze functionele krachtmetingen te doen in vergelijking met de E-LINK krachtmetingen. BoNT-A bleek een negatief effect op de eenhandige functionele kracht en de sleutelgreepkracht te hebben. Dit heeft mogelijk een rol gespeeld in het negatieve effect van BoNT-A op *bimanual performance* (zie verder bij hoofdstuk 6). Dit aspect behoeft nog nader onderzoek door middel van specifieke correlatieanalyse. De kinderen die alleen BITT kregen toonden significant meer verbetering in eenhandige functionele kracht en iets meer verbetering in bimanuele kracht tijdens en kort na BITT. Op grond hiervan namen wij aan, dat BITT een positief effect op *bimanual performance* zou kunnen hebben.

De BoBiVa studie kende een aantal beperkingen, namelijk de slechts gedeeltelijk gerealiseerde randomisatie en het beperkte aantal onderzoekdeelnemers. Dit werd veroorzaakt door het feit dat de ouders hun kind niet wilden laten deelnemen aan de BoNT-A of controlegroep, omdat zij een sterke voorkeur hadden voor BoNT-A+BITT of juist alleen BITT. Wij hebben daarom de oorspronkelijke studieopzet moeten aanpassen, hetgeen resulteerde in een grote variatie in groeps grootte. In deze studie hebben we 3 vergelijkingen onderzocht: a) BITT (BoNT-A+BITT en BITT-alleen; n=24) versus geen BITT (BoNT-A-alleen en controle; n=11), b) BoNT-A (BoNT-



A-alleen en BoNT-A+BITT; n=18) versus geen BoNT-A (BITT-alleen en controle; n=17), en c) het additionele effect van BoNT-A, i.c. BoNT-A+BITT (n=13) versus BITT-alleen (n=11). Ondanks deze aanpassingen kwamen er consistente en klinisch relevante resultaten uit de BoBiVa studie.

In **hoofdstuk 6** zijn de resultaten van deze studie op activiteitsniveau van de ICF beschreven.<sup>19</sup> We hebben de effecten van BoNT-A in de BE en/of BITT onderzocht op *bimanual performance* met de AHA en de ABILHAND-Kids (AK) vragenlijst; op inzet en kwaliteit van bewegen van de aangedane hand met de OSAS en op het bereiken van de gestelde doelen met de Canadian Occupational Performance Measure (COPM) en Goal Attainment Scaling (GAS), gescoord op videobeelden (geblindeerd).

De BITT-alleen groep (en de controlegroep met jongeren kinderen) liet een niet-significant positief effect op de AHA, onze primaire uitkomstmaat, zien bij 12 weken. BITT had een significant positief effect op bimanual performance gemeten met de AK en op het bereiken van de gestelde doelen, gemeten met de COPM en de geblindeerde GAS-score, niet alleen aan het einde van het 12 weken durende therapieprogramma, maar ook bij 18 en 24 weken. Taakspecifiek oefenen heeft duidelijk geleid tot het bereiken van de door de kinderen en hun ouders gestelde doelen en in mindere mate tot verbetering in *bimanual performance*.

BoNT-A leek, gemeten met de AHA, een negatief effect op *bimanual performance* te hebben: de BoNT-A en de BoNT-A+BITT AHA score verbeterde niet van 0 tot 12 weken in tegenstelling tot de BITT-alleen en de controlegroep. Ook had BoNT-A een negatief effect op het bereiken van het eerste COPM-doel en op de GAS-score. Zoals eerder aangegeven zijn wij van mening dat het negatieve effect van BoNT-A op (functionele) kracht hierin mogelijk een rol speelt. De BoNT-A injecties in de pols- en vingerflexoren hebben geleid tot een significante verbetering van de kwaliteit van bewegen-scores van grijpen en vasthouden van de pols in verschillende taken van de OSAS als gevolg van de tonusreductie in de pols- en vingerflexoren bij 6 en 12 weken, de werkingsduur van BoNT-A, bij de oudere kinderen en zelfs langer bij de jongere kinderen. Wanneer we de kleine SDD's van deze kwaliteit van bewegen-scores van grijpen en vasthouden van de pols in acht nemen, zijn dit substantiële verschillen. Verder heeft BoNT-A een positief effect op het percentage gebruik van beide handen in de kralenrijg- en broodsmeertaak van de OSAS. Bij vergelijking van BoNT-A versus geen BoNT-A en BoNT-A+BITT versus BITT-alleen in deze taken, verbetert de BoNT-A groep en de niet BoNT-A groep gaat achteruit. Dit zijn duidelijke en consistente bevindingen.

In tegenstelling tot de Cochrane review,<sup>20</sup> en de studie van Ferrari et al.<sup>21</sup> werd in de BoBiVa studie een negatief additioneel effect van BoNT-A op de COPM en de GAS-score gevonden.



Dit zou verklaard kunnen worden door het feit dat in deze studie de GAS-score bepaald werd op video-opnames van het belangrijkste doel door getrainde therapeuten, die niet wisten op welk meetmoment de video gemaakt was. De GAS-score is nu dus een geblindeerde uitkomstmaat geworden.

De discussie en de conclusies van dit proefschrift staan in **hoofdstuk 7** vermeld. Samenvattend heeft BoNT-A een positief effect op kwaliteit van bewegen en de inzet van de aangedane hand, zeker gedurende de werkingstijd en iets langer bij de jongere kinderen. Het heeft echter geen additioneel effect op *bimanual performance* en het bereiken van de gestelde doelen. BITT daarentegen, heeft een duidelijk positief effect op het bereiken van doelen en in mindere mate op de tweehandige uitvoering van activiteiten in de ADL. Deze bevinding is consistent met de bevindingen van Charles en Gordon, die ook positieve effecten van bimanuele intensieve bewegingstherapie (BIMT) vonden op *bimanual performance* gemeten met de AHA.<sup>22</sup>

Het is van belang in de overwegingen mee te nemen, dat de kinderen voor het toedienen van de BoNT-A injecties in de juiste spieren (d.m.v. elektrostimulatie) onder narcose gebracht moeten worden, hetgeen een behoorlijke impact kan hebben op kind en ouders.

Daarom is naar onze mening intensieve taakspecifieke oefentherapie de eerste behandelkeuze bij kinderen met uCP ter verbetering van *bimanual performance* en het bereiken van hun gestelde doelen. Bij kinderen onder de leeftijd van 6 jaar met aanzienlijke spasticiteit van de pols- en vingerflexoren, waardoor zij niet in staat zijn hun hand actief te openen, zouden BoNT-A injecties overwogen kunnen worden.

De ernst van de hersenbeschadiging, of de basale kernen wel of niet aangedaan zijn, en het type van centraal motorische reorganisatie, contralateraal of ipsilateraal, zou de uitkomsten van onze studies beïnvloed kunnen hebben (zie hoofdstuk 2). We hebben in de oorspronkelijke studieopzet echter geen MRI-bevindingen meegenomen, omdat deze vaak niet beschikbaar waren. Daarom is het belangrijk, dat bij de opzet van nieuwe studies de bevindingen van de MRI-scan van de hersenen aanwezig zijn en dat onderzocht wordt wat de gevolgen van de aard en de ernst van de hersenbeschadiging zijn op de effecten van onze behandelingen.

In een dierexperimentele studie bleek training van de aangedane extremiteit vroeg in de kinderleeftijd in combinatie met een opgelegde beperking, een *restraint*, van de niet-aangedane extremiteit effectiever om de structuren van het centrale zenuwstelsel te





herstellen, dan training in adolescentie of alleen een *restraint*.<sup>23</sup> Het feit dat de neurale plasticiteit in het zich ontwikkelende brein hoger is op jongere leeftijd, heeft positieve en negatieve gevolgen. Oefening leidt tot verbetering van geleerde vaardigheden door middel van reorganisatie van neurale netwerken met een groter effect wanneer de training plaatsvindt op jongere leeftijd, omdat er dan een postnatale uitbarsting van synaptogenese is, gevolgd door een activiteit-afhankelijke vermindering van excessieve synapsen later in de postnatale periode. Door de gevoeligheid van het zich ontwikkelende brein gepaard gaande met plasticiteit, heeft omgevingsverrijking een positief effect op leren en geheugen. Sensorische deprivatie heeft echter negatieve effecten, omdat ontwikkelende neuronen afhankelijk zijn van een stabiel niveau van neuronale depolarisatie en gevoelig zijn voor gebrek aan stimulatie door excitatoire neurotransmitters.<sup>24</sup>

Daarom moet voorzichtig omgegaan worden met het aanbrengen van een beperking van de niet-aangedane extremiteit op jonge leeftijd. Training van de aangedane arm daarentegen vanaf jonge leeftijd als ondersteunende hand in tweehandig spel en bij betekenisvolle tweehandige vaardigheden en doelen, lijkt ondersteund te worden door deze bewijsvoering.

Toekomstig onderzoek zou zich daarom moeten richten op trainingsprogramma's op zeer jonge leeftijd (vanaf één jaar, wanneer de diagnose Cerebrale Parese gesteld kan worden). Dit moeten dan behandelprogramma's thuis zijn, waarbij de kinderen uitgedaagd worden om hun aangedane hand herhaaldelijk te gebruiken, zonder dat dit leidt tot stress bij de ouders. Beeldvorming van de hersenen zal dan aanwezig moeten zijn om de effecten van de grootte en locatie van de laesie op de behandelresultaten te kunnen onderzoeken.

## REFERENCES

1. Speth L, Vles J. Unilateral Cerebral Palsy: Epidemiology, Etiology, Imaging and Treatment of Hand Function Problems. Handbook on Cerebral Palsy. Editor: Harold Yates. 2014 Nova Science Publishers. ISBN: 978-1-63321-852-9: 41-51.
2. Krägeloh-Mann I, Cans C. Review Article. Cerebral palsy update. *Brain Dev* 2009; 31: 537-544.
3. De Vries LS, Van der Grond J, Van Haastert IC, Groenendaal F. Prediction of outcome in new-born infants with arterial ischaemic stroke using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics* 2005; 36: 12-20.
4. Staudt M, Niemann G, Grodd W, Krägeloh-Mann I. The Pyramidal Tract in Congenital Hemiparesis: Relationship between Morphology and Function in Periventricular Lesions. *Neuropediatrics* 2000; 31: 257-264.
5. Bleyenheuft Y, Grandin CB, Cosnard G, Olivier E, Thonnard JL. Corticospinal Dysgenesis and Upper-Limb Deficits in Congenital Hemiplegia: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Pediatrics* 2007; 120; e1502-e1511.
6. Holmström L, Lennartsson F, Eliasson AC, Flodmark O et al. Diffusion MRI in corticofugal fibers correlates with hand function in unilateral cerebral palsy. *Neurology* 2011; 77: 775-783.
7. Holmström L, Vollmer B, Tedroff K, Islam M et al. Hand function in relation to brain lesions and corticomotor-projection pattern in children with unilateral cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 145-152.
8. Taub E, Uswatte G, Pidikiti R. Constraint-induced movement therapy: A new family of techniques with broad Application to Physical Rehabilitation-A Clinical Review. *J Rehabil Res Dev* 1999; 36(3): 237-251. Review.
9. Hoare BJ, Wasiak J, Imms C, Carey L. Constraint-induced movement therapy in the treatment of the upper limb in children with hemiplegic cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD004149.
10. Aarts PB, Jongerius PH, Geerdink YA, van Limbeek J, Geurts AC. Effectiveness of Modified Constraint-Induced Movement Therapy in Children With Unilateral Spastic Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 509-518.
11. Gordon AM, Schneider JA, Chinnan A, et al: Efficacy of a hand-arm bimanual intensive therapy (HABIT) in children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized control trial. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 830-838.
12. Gordon AM, Hung YC, Brandao M, Ferre CL, Kuo HC, Friel K, Petra E. Bimanual Training and Constraint-Induced Movement Therapy in Children With Hemiplegic Cerebral Palsy: A Randomized Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25: 692-702.
13. Sakzewski L, Ziviani J, Abbott JF, Macdonell RA, Jackson GD, Boyd RN. Randomized trial of constraint-induced movement therapy and bimanual training on activity outcomes for children with congenital hemiplegia. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 313-320.
14. Deppe W, Thuemmler K, Fleischer J, Berger C, Meyer S, Wiedemann B. Modified constraint-induced movement therapy versus intensive bimanual training for children with hemiplegia – a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2013; 27(10): 909-920.
15. Speth LA, Leffers P, Janssen-Potten YJ, Vles JS. Botulinum toxin A and upper limb functional skills in hemiparetic cerebral palsy: a randomized trial in children receiving intensive therapy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47(7): 468-473.



16. Speth L, Janssen-Potten Y, Leffers P, Rameckers E, Defesche A, Geers R, et al. Observational skills assessment score: reliability in measuring amount and quality of use of the affected hand in unilateral cerebral palsy. *BMC Neurol* 2013; 13: 152.
17. Krumlinde-Sundholm L, Holmefur M, Kottorp A, Eliasson A-C. The Assisting Hand Assessment: current evidence of validity, reliability, and responsiveness to change. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 259-264.
18. Speth L, Janssen-Potten Y, Leffers P, Rameckers E, Defesche A, Winkens B, Becher J, Smeets R, Vles H. Effects of botulinum toxin A and/or bimanual task-oriented therapy on upper extremity impairments in unilateral Cerebral Palsy: an explorative study. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19(3): 337-348.
19. Speth L, Janssen-Potten Y, Leffers P, Rameckers E, Defesche A, Winkens B, Becher J, Smeets R, Vles H. Effects of botulinum toxin A and/or bimanual task-oriented therapy on upper extremity activities in unilateral Cerebral Palsy: a clinical trial. *BMC Neurol*; Submitted 29-01-2015.
20. Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Carey L. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD003469. Review.
21. Ferrari A, Maoret AR, Muzzini S, Alboresi S, et al. A randomized trial of upper limb botulinum toxin versus placebo injection, combined with physiotherapy, in children with hemiplegia. *Res Dev Disabil* 2014; 35(10): 2505-2513.
22. Gordon AM, Schneider JA, Chinnan A, et al: Efficacy of a hand-arm bimanual intensive therapy (HABIT) in children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized control trial. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 830-838.
23. Friel K, Chakrabarty S, Kuo HC, Martin J. Using Motor Behavior during an Early Critical Period to Restore Skilled Limb Movement after Damage to the Corticospinal System during Development. *The Journal of Neuroscience* 2012; 32 (27): 9265-9276.
24. Johnston MV. Plasticity in the Developing Brain: Implications for Rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 94-101.

