

Нейромодуляция и спинальная спастичность

А.Н.Белова, С.Н.Балдова
ФГБУ «Нижегородский научно-
исследовательский институт травматологии и
ортопедии» Минздрава России, Нижний
Новгород

В обзоре рассмотрены современные представления о механизмах развития спастичности при повреждении спинного мозга и возможности коррекции повышенного мышечного тонуса путем нейромодуляции, которая предполагает использование резервных возможностей сохранившихся структур спинного мозга. Спастичность – это явление, связанное с повышением тонического и фазического рефлексов растяжения в условиях прерывания нисходящих двигательных путей внутри головного или спинного мозга. Основное внимание уделено эпидуральной стимуляции спинного мозга как наиболее изученному при спастичности методу нейромодуляции. Дано описание ряда исследований, посвященных анализу эффективности эпидуральной стимуляции спинного мозга при спастичности у пациентов с рассеянным склерозом и у больных, перенесших позвоночно-спинномозговую травму. Физиологические механизмы воздействия эпидуральной стимуляции на спастичность при разных вариантах поражения центральной нервной системы и при различной локализации эпидуральных электродов изучены еще недостаточно. Вероятно, снижение спастичности может происходить как в результате модификации активности нейрональных сетей и нейронов непосредственно на сегментарном уровне, так и путем влияния на восходящие и нисходящие проводящие пути спинного мозга с торможением повышенной спинальной рефлекторной активности. Необходимо дальнейшее изучение механизмов и совершенствования технологий нейромодуляции, что требует совместных усилий неврологов, нейрохирургов, нейрофизиологов и специалистов по биомедицине.

Ключевые слова: нейромодуляция, спастичность, эпидуральная стимуляция, спинной мозг.

Neuromodulation and Spinal Spasticity

A.N.Belova, S.N.Baldova
Nizhny Novgorod Science and Research Institute for Traumatology and Orthopedics, Nizhny
Novgorod, Russia

This review focuses on spasticity mechanisms after spinal cord impairment and on the neuromodulation

as spasticity treatment method based on activation of remaining spinal cord structures capacity. Spasticity is the phenomenon of tonic and phasic stretch reflexes increasing in subjects with lesions of descending motor pathways. Main attention in this article is paid to epidural spinal cord stimulation (ESCS) because it is the most investigated neuromodulation approach to spinal spasticity control. Studies related to effectiveness of ESCS in spasticity due to multiple sclerosis or spinal cord injury are shortly described. Physiological mechanisms of ESCS are not yet well investigated. This may include direct involvement of specific segmental spinal circuits and modulation of ascending and descending tracts, with increased descending inhibition of excessive spinal reflex activity. Further research of neuromodulation should be dedicated to its mechanisms and technological improvement, with participation of neurologists, neurosurgeons, neurophysiologists and biomedical engineers.

Keywords: neuromodulation, spasticity, epidural stimulation, spinal cord.

Спастичность – особое, стойкое патологическое повышение мышечного тонуса, характеризующееся повышением тонических рефлексов растяжения в сочетании с повышением сухожильных рефлексов [1]. Спастичность является одним из ключевых феноменов «синдрома верхнего мотонейрона», которым обозначают двигательные расстройства, возникающие при повреждении нисходящих двигательных путей, вне зависимости от причины этого повреждения [2, 3].

Механизмы развития мышечной спастичности

Основная роль в поддержании и изменении мышечного тонуса отводится функциональному состоянию сегментарной дуги рефлекса растяжения (миотатического, или проприоцептивного рефлекса) [4]. Этот рефлекс обеспечивается сложной координированной работой различных структур, к которым относятся спинальные α -большие, α -малые и γ -мотонейроны; вставочные клетки Реншоу; сухожильный орган Гольджи; афферентные волокна Ia (первичные афференты мышечных веретен), Ib (афференты органа Гольджи) и II (вторичные афференты мышечных веретен), эфферентные γ -волокна (фузимоторные нервные волокна мышечных веретен). Чувствительность мышечных веретен (рецепторов поперечнополосатых мышц, контролирующей скорость и степень их сокращения и растяжения) регулируется γ -эфферентами. Возбуждение γ -нейронов, передаваясь по γ -волокнам к мышечному веретену, сопровождается сокращением полярных отделов интрафузальных волокон и растяжением их экваториальной части, при этом происходит деформация афферентных окончаний и изменяется исходная чувствительность рецепторов к растяжению (происходит снижение порога возбудимости рецепторов растяжения, и усиливается тоническое напряжение мышцы). γ -Мотонейроны, в свою очередь, находятся под влиянием центральных (супрасегментарных) воздействий, которые идут от мотонейронов оральных отделов головного мозга в составе пирамидного, ретикулоспинального, вестибулоспинального трактов. Стволовые проекционные пути, помимо этого, осуществляют дифференциро-

Сведения об авторах:

Белова Анна Наумовна – д.м.н., профессор, невролог, руководитель отделения функциональной диагностики ФГБУ «ННИИТО» МЗ РФ
Балдова Светлана Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения функциональной диагностики ФГБУ «ННИИТО» МЗ РФ

ванную реципрокную или нерестиципрокную регуляцию α -мотонейронов, клеток Реншоу, тормозных мотонейронов [5, 6].

Спастичность – явление, связанное с повышением тонического и фазического рефлексов растяжения в условиях прерывания нисходящих двигательных (пирамидных и экстрапирамидных) путей внутри головного или спинного мозга [7].

Развитие спастичности современные авторы связывают с изменением нисходящей активности вышележащих моторных центров и ее влияния на механизмы формирования сегментарного рефлекса растяжения. Было показано, что спастичность не связана с усилением афферентации от мышечных веретен [8], а обусловлена гипервозбудимостью спинальных α -мотонейронов в результате снижения активности тормозных механизмов. В частности, в условиях нарушения супраспинальных влияний, возможно, становятся менее активными вставочные нейроны спинного мозга, осуществляющие пресинаптическое торможение α -нейронов [7, 9].

Полагают, что патофизиологические механизмы спастичности «церебральной» (при повреждениях на уровне головного мозга) и «спинальной» (при повреждениях на уровне спинного мозга) несколько различаются [6]. Так, больные с церебральными и спинальными спастическими параличами характеризуются разным изменением позы: при поражении на уровне головного мозга спастичность возникает преимущественно в «антигравитационных» мышцах (в сгибателях верхней конечности и в разгибателях нижней конечности); кроме того, «церебральная» спастичность, в отличие от «спинальной», существенно реже сопровождается болезненными мышечными спазмами. Особенности церебральной и спинальной спастичности, по-видимому, обусловлены неодинаковым состоянием α - γ сопряжения, преобладанием α - или γ -спастичности (цит. по [10]). α - γ сопряжение подразумевает однонаправленность изменения активности α - и γ -нейронов при выполнении здоровым человеком различных видов двигательной активности. Нарушение нисходящих регулирующих влияний приводит к нарушению α - γ сопряжения и возникновению α -спастичности (избирательное выпадение нисходящих влияний, адресованных α -мотонейронам) или γ -спастичности (селективное повышение активности гамма-нейронов при одновременном угнетении α -клеток) [11]. γ -Спастичность чаще наблюдается при спинальных поражениях, чем при церебральной патологии (цит. по [10]).

Спастичность приводит к целому ряду клинических проблем (боль, мышечные спазмы, деформация конечности, пролежни и трофические язвы и пр.), к нарушению у больного активных функций и способности к самообслуживанию, к затруднению ухода за пациентом. В то же время медикаментозная терапия при спинальной спастичности часто оказывается недостаточной эффективной, что определяет необходимость разработки новых методов терапии спастичности [12].

Нейромодуляция в восстановительной неврологии

Нейромодуляция – это быстро развивающаяся мультидисциплинарная биомедицинская и биотехнологическая область, относящаяся к сфере восстановительной неврологии. Теоретической основой нейромодуляции является способность воздействовать на нейроны, нейрональные сети или нейромедиаторы таким образом, чтобы при этом происходила модуляция (возбуждение, торможение либо гар-

монизация) смежных или расположенных на отдалении нейронов, позволяющая адаптировать организм к нуждам окружающей среды и в итоге улучшить качество жизни пациентов [13]. Нейромодуляция начала свое развитие с 1960-х годов, ее теоретической парадигмой стала модификация активности центральной нервной системы (ЦНС) вместо необратимых деструктивных воздействий на ее структуры [14]. К числу первых исследований по функциональной электротерапии относится работа V.Liberzon, который использовал электростимуляцию для улучшения функции стопы у пациента после инсульта [15]; метод функциональной электротерапии был позднее переименован в метод функциональной электростимуляции. В 1967 г. был имплантирован первый стимулятор задних столбов спинного мозга для купирования боли у пациента с тяжелым болевым синдромом [16]; вскоре было обнаружено, что новая методика, названная методикой стимуляции спинного мозга, обладает потенциалом снижения спинальной спастичности [17].

К методам нейромодуляции, используемых в восстановительной медицине и основанных на использовании интактных периферических нервов и возможностью сохранившихся после травмы спинальных нейронов, относят несколько технологий. Необходимо отметить, что в литературе существует определенная терминологическая путаница; ниже приводим термины, используемые в системных обзорах последних лет [14, 18–20].

1. *Нервно-мышечная электрическая стимуляция* – метод нанесения электрического раздражителя на поверхность кожи в области проекции интактного нервного ствола с целью вызывания потенциалов действия нерва и соответствующего мышечного сокращения.
2. *Функциональная электростимуляция (ФЭС)* – метод использования курсов терапии импульсами электрического тока для вызывания определенного паттерна мышечных сокращений и движений, необходимых для выполнения конкретной функции. ФЭС широко применяется в нейрореабилитации у пациентов с поражением верхнего мотонейрона и обычно сочетается с выполнением целевых упражнений. Мышцы активируются в результате стимуляции либо сохранного нижнего мотонейрона (обычно вблизи соответствующей двигательной точки мышцы), либо периферических афферентных нервных волокон (вызывание спинального рефлекса).
3. *Чрескожная электоростимуляция (ЧЭНС)* – метод модуляции поступающей в спинной мозг импульсации путем чрескожного возбуждения периферических нервов короткими импульсами слабого тока различной частоты.
4. *Эпидуральная стимуляция спинного мозга* – стимуляция корешков спинного мозга эпидурально расположенными электродами; является наиболее широко используемым в настоящее время методом нейромодуляции, при котором, в отличие от ФЭС, стимуляция проводится долговременно.
5. *Чрескожная стимуляция поясничного отдела спинного мозга* – неинвазивный метод, при котором активация спинальных нейронов осуществляется путем постоянной электрической стимуляции задних корешков и спинальных афферентов с помощью кожных электродов, расположенных паравертебрально на уровне L2-S2 сегментов спинного мозга.
6. *Интраспинальная микроstimуляция* – метод стимуляции спинальных мотонейронов имплантированными в спинной мозг микроэлектродами.

При применении любых вариантов электростимуляции важно помнить об отличиях физиологического и электрически вызванного мышечного сокращения [18]. Во-первых, электрически вызванный потенциал действия распространяется и антеградно к нервно-мышечному синапсу, и ретроградно, к переднему рогу спинного мозга. Во-вторых, различается характер рекрутирования двигательных единиц. При физиологическом сокращении мышцы вначале происходит рекрутирование преимущественно медленных, устойчивых к утомлению мышечных волокон (I типа), и лишь затем – быстрых, способных на сильное сокращение, но быстро утомляемых (волокна II типа). Двигательные единицы активируются асинхронно, постепенно, что обеспечивает плавность мышечного сокращения и дает возможность отдыхать различным двигательным единицам. При электрической стимуляции аксоны более крупного диаметра активируются легче, поэтому рекрутирование происходит в обратном порядке, от более крупных, быстропроводящих, к более мелким, медленнопроводящим волокнам; происходит синхронное возбуждение двигательных единиц, сокращения мышцы резкие, мышца быстро утомляется.

Для снижения спастичности пробуют использовать разные методики нейромодуляции. Так, есть данные о том, что ЧЭНС (метод, доказавший свою эффективность в терапии болевых синдромов) может быть эффективен и при управлении мышечным тонусом и мышечной спастичностью [18]. Появились пилотные исследования воздействия тонической чрескожной стимуляции поясничного отдела спинного мозга на спинальную спастичность [19, 21]. Трём пациентам с неполным поперечным поражением спинного мозга после позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ) процедуры проводились в положении лежа по 30 мин с частотой воздействия 50 Гц и интенсивностью тока до возникновения парестезий в нижних конечностях. После процедур отмечено статистически достоверное уменьшение мышечного гипертонуса. Механизмы воздействия чрескожной электростимуляции на спастичность пока еще только изучаются; полагают, что постоянная чрескожная электростимуляция деполяризует афференты задних корешков спинного мозга, модулируя моносинаптические рефлексы на сегментарном уровне, а также, в зависимости от интенсивности стимула, может дополнительно активизировать волокна передних корешков, идущих в составе конского хвоста [22].

Однако наибольшее применение в терапии спинальной спастичности нашел метод эпидуральной стимуляции спинного мозга (ЭССМ).

Эффективность эпидуральной стимуляции спинного мозга при спинальной спастичности

ЭССМ осуществляется с помощью эпидурально имплантируемых стимулирующих электродов, генератора электрических импульсов, который имплантируется подкожно в нижнюю часть живота или ягодиц, а также соединительных проводов и устройства дистанционного управления генератором. Воздействие ЭССМ на спинальную спастичность клинически наиболее полно изучено у двух категорий пациентов: у больных рассеянным склерозом (РС) и у пациентов, перенесших ПСМТ.

Впервые терапевтическую эффективность ЭССМ у пациентов с РС продемонстрировали A.W.Cook и S.P.Weinstein около 40 лет назад [17]. Дальнейшие работы подтвердили способность ЭССМ снижать спинальную спастичность при этом заболевании

[23–25]. В работе J.Siegfried и соавторов ЭССМ была применена у 10 пациентов со спинальной спастичностью (6 из этих пациентов страдали РС). Электроды накладывались на уровне $C_3/C_4 - T_1/T_2$ позвонков, была использована прерывистая стимуляция частотой от 50 Гц до 100 Гц. Такая стимуляция вызвала парестезии, в зависимости от уровня расположения эпидуральных электродов, в шейных либо грудных дерматоматах и, при нарастании интенсивности тока, в нижних либо в верхних конечностях. ЭССМ способствовала значительному снижению мышечного тонуса в ногах, в особенности у пациентов с РС [24]. J.M.Waltz в 1998 г. проанализировал эффективность ЭССМ у большой группы пациентов (электроды располагались между уровнями C_2-C_4 позвонков, частота стимуляции составляла от 100 до 1500 Гц). У больных с рассеянным склерозом (130) в 58% случаев наблюдалось значительное уменьшение спастичности либо нормализация мышечного тонуса в ногах; лучший ответ был получен при частоте стимуляции 100–200 Гц [25].

Физиологический механизм ЭССМ при РС пока до конца не выяснен. Электрофизиологические исследования, включавшие регистрацию стволовых и соматосенсорных вызванных потенциалов, показали, что воздействие ЭССМ реализуется и на стволовом, и на спинальном уровнях: зарегистрированные во время ЭССМ изменения вызванных потенциалов были интерпретированы как изменения афферентной импульсации в задних рогах спинного мозга и в клиновидном ядре [26]. J.Gybels и D.van Roost полагали, что воздействие ЭССМ объясняется не столько локальными механизмами, сколько усилением нисходящих тормозных влияний, что снижает повышенную спинальную рефлекторную активность [27]. Высказывались предположения о модулирующем влиянии ЭССМ на нисходящие и восходящие пути спинного мозга [25], о высвобождении нейротрансмиттеров и изменении уровня возбуждения в структурах ЦНС [28]. Поскольку в различных исследованиях применялись различные уровни расположения стимулирующих электродов (от C_2 до Th_{10} позвонков), логично было предположить вовлечение диффузной системы, включавшей восходящие и нисходящие пути (последние – путем синаптической активации), специфические сегментарные нейронные цепи [28]. K.Minassian и соавт. полагают, что терапевтическая специфичность ЭССМ основана на прямом вовлечении специфических сегментарных нейронных кругов и использовании резервных возможностей поясничных сегментов спинного мозга (расположенных на уровне $T_{11}-T_{12}$ позвонков) контролировать двигательные функции нижних конечностей [19].

Положительное влияние ЭССМ на спастичность при РС мотивировало к применению этого метода у больных, перенесших ПСМТ. R.R.Richardson и коллеги располагали электроды ниже уровня травмы, между L_1 и L_4 вертебральными уровнями, и использовали частоту стимуляции 33–75 Гц; у 6 пациентов с посттравматическим полным поперечным поражением спинного мозга отмечалось уменьшение выраженности флексорных спазмов и спастичности в ногах [29]. Однако результаты последующих исследований оказались противоречивыми. J.Siegfried и соавт., исследовав 15 пациентов с последствиями ПСМТ, не подтвердили удовлетворительного действия ЭССМ на спастичность (электроды располагались ростральнее уровня повреждения спинного мозга) [30]. В то же время G.Varolat и соавт. в большой серии случаев подтвердили эффективность и безопасность ЭССМ у пациентов со спастичностью после ПСМТ [31]. J.M.Waltz,

применив ЭССМ у 303 пациентов с травмой спинного мозга шейной локализации, выявил улучшение двигательной функции, в том числе уменьшение спастичности в 65% случаев; при этом преимуществ той или иной частоты в пределах 100–1500 Гц не было отмечено [25]. М.М.Димитријевић и соавт. изучили влияние ЭССМ на спастичность у 59 больных с ПСМТ; эпидуральные электроды устанавливались на уровне C₇-Th12 позвонков, частота стимуляции составляла 30–50 Гц. Положительный эффект был получен в 63% случаев; результат зависел от рострально-каудального расположения электродов, но не от исходной степени повышения мышечного тонуса [32, 33]. Проанализировав собственные результаты и данные других исследователей, М.М.Димитријевић пришел к заключению, что при повреждении грудного отдела спинного мозга оптимальным является расположение эпидуральных электродов ниже уровня повреждения [33]. Предполагалось, что такая тораколумбальная стимуляция приводит к антидромной активации резидуальных продольных структур спинного мозга ниже уровня травмы, что сопровождается модуляцией активности тех сегментарных нейронов, которые участвуют в патофизиологических механизмах повышения мышечного тонуса. При неполном поперечном повреждении спинного мозга (при частичной сохранности восходящих и нисходящих путей спинного мозга) в модуляции сегментарной активности, вероятно, принимают участие также сохраненные дорсальные спинально-стволовые нейрональные петли [33].

В связи с появлением гипотезы об особой роли верхних поясничных сегментов спинного мозга было проведено исследование эффективности дополнительной стимуляции именно этих отделов спинного мозга [34]. У 8 пациентов с хронической ПСМТ (у 3 имелось поражение на C₅–C₆ уровнях, у 5 – на уровнях T₃–T₆) и тяжелой спастичностью в ногах эпидуральные электроды располагались не просто ниже уровня повреждения, а точно на уровне верхних поясничных сегментов. Точность локализации электродов контролировалась флюороскопически и нейрофизиологически (целевая позиция электродов определялась наиболее низкими порогами ответных реакций в аддукторах и четырехглавой мышце бедра) [35]. Нейрофизиологическая оценка подтвердила значительный регресс спастичности в ногах во всех случаях, когда частота стимуляции составляла 30–50 Гц, а расположение электродов соответствовало целевой позиции; в тоже время при расположении электродов над проекцией нижних грудных сегментов ЭССМ не оказывала воздействия на спастичность, независимо от интенсивности и частоты стимуляции [34]. Специфичность воздействия на спастичность в зависимости от сегментарного расположения стимулирующих электродов служит подтверждением тому, что снижение мышечного тонуса происходит за счет стимуляции сегментарных афферентов (вероятно, афферентных волокон Ia типа) в прилежащих задних корешках, что, в свою очередь, транссинаптически активирует локальные нейрональные процессы в поясничном отделе спинного мозга [36].

Эту гипотезу подтверждают электрофизиологические [35, 37] и нейровизуализационные [38, 39] исследования. В них показано, что при люмбальной ЭССМ преимущественно происходит стимуляция афферентных волокон задних корешков. В настоящее время полагают, что тоническая импульсация, следующая в спинной мозг по афферентам задних корешков, оказывает параллельные эффекты: с одной стороны, вызывается сегментарный мышечный ответ в нижних конечностях (моносинаптический

сегментарный рефлекс «задний корешок-мышца»); с другой стороны, посредством транссинаптических связей происходит ко-активация люмбальных интранейрональных кругов [40]. Генерируемая ЭССМ сенсорная афферентная импульсация, по аналогии с проприоцепцией, модулирует сегментарную спинальную активность, позволяя использовать резервные возможности нейрональных рефлекторных цепей спинного мозга [41, 42].

Таким образом, методы нейромодуляции относятся к перспективным средствам терапии спинальной спастичности, позволяя использовать резидуальные возможности поврежденного спинного мозга [43]. Подавление спастичности под воздействием ЭССМ в зависимости от расположения эпидуральных электродов, частоты и интенсивности воздействия может происходить как в результате модификации активности нейрональных сетей и нейронов на сегментарном уровне, так и путем влияния на проводящие пути спинного мозга. Для дальнейшего совершенствования технологий нейромодуляции и доказательства их эффективности необходимы совместные усилия неврологов, нейрохирургов, нейрофизиологов и специалистов по биомедицине.

Литература

1. Lance J.W. Symposium synopsis. In: R. G. Feldman, R. R. Young, W. P. Koella (ed)s. Spasticity: Disordered Motor Control. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980; 485–494.
2. Mayer N.H., Esquenazi A. Muscle overactivity and movement dysfunction in the upper motoneuron syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003; 14: 855–883.
3. Завалишин И.А., Осадчих А.И., Власов Я.В. (ред.). Синдром верхнего мотонейрона. Самара: Самарское отд. Литфонда, 2005; 440.
4. Young R.R. Spasticity: a review. *Neurology*. 1994; 44 (9): 512–520.
5. Sheean G. Neurophysiology of spasticity. In: Barnes MP, Johnson GR, eds. Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity, Clinical Management and Neurophysiology. Cambridge: Cambridge University Press, 2001; 12–78.
6. Mayer N.H., Herman R.M. Phenomenology of muscle overactivity in the upper motor neuron syndrome. *Eur Med Phys*. 2004; 40: 85–110.
7. Dewald J.P.A., Rymer W.Z. Factors underlying abnormal posture and movement in spastic hemiparesis. In: Thilmann A.F., Burke D.J., Rymer W.Z., eds. Spasticity: Mechanisms and Management. Berlin: Springer-Verlag; 1993; 123–138.
8. Burke D. Critical examination of the case for or against fusimotor involvement in disorders of muscle tone. In: Desmedt JE, ed. Motor Control Mechanisms in Health and Disease. New York: Raven Press, 1983; 133–150.
9. Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve*, 2005; 31: 552–571.
10. Костенко Е.В., Батышева Т.Т., Рябухина О.В., Петрова Л.В., Бойко А.Н. Современные методы лечения спастического мышечного тонуса с применением ботулинотерапии. М.: 2011; 110.
11. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Спастичность. *Русс. Мед. Журн.* 1999; 7 (12): 567–572.
12. Dietz V. Spastic movement disorder: what is the impact of research on clinical practice? *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2003; 74: 820–821.
13. Damianos E. Sakas; Brian Simpson; Elliot S. Krames Operative Neuromodulation Volume 1: Functional Neuroprosthetic Surgery. (Acta Neurochirurgica Supplementum 97) An introduction. 2007; X: 482.
14. Minassian K., Hofstoetter U., Tansey K. et al. Neuromodulation of lower limb motor control in restorative neurology. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114 (5): 489–497.
15. Liberson W.T., Holmquest H.J., Scot D., Dow M. Functional electrotherapy: stimulation of the peroneal nerve synchronized with the swing phase of the gait of hemiplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1961; 42: 101–105.
16. Shealy C.N., Mortimer J.T., Reswick J.B. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967; 46: 489–491.

17. Cook A.W., Weinstein S.P. Chronic dorsal column stimulation in multiple sclerosis. Preliminary report. *NY State J Med.* 1973; 73: 2868–2872.
18. Martin R., Sadowsky C., Obst K., Meyer B. Functional Electrical Stimulation in Spinal Cord Injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2012; 18 (1): 28–33.
19. Minassian K., Hofstoetter U.S., Rattay F. Transcutaneous lumbar posterior root stimulation for motor control studies and modification of motor activity after spinal cord injury. In: Dimitrijevic M.R., Kakulas B.A., McKay W.B., Vrbova G., editors. *Restorative neurology of spinal cord injury.* Oxford University Press; New York, 2011; 226–255.
20. Bamford J.A., Mushahwar V.K. Intraspinal microstimulation for the recovery of function following spinal cord injury. *Brain Res.* 2011; 194: 227–39.
21. Hofstoetter U., Mayr W., Rattay F., Dimitrijevic M.R., Minassian K. Society for Neuroscience; Washington, DC: 2011. Effects of transcutaneous spinal cord stimulation on spasticity electrophysiologically evaluated in spinal cord injured individuals. Program No. 808. 02. Abstract Viewer/Itinerary Planner.
22. Minassian K., Persy I., Rattay F., Pinter M.M., Kern H., Dimitrijevic M.R. Human lumbar cord circuitries can be activated by extrinsic tonic input to generate locomotor-like activity. *Hum Mov Sci.* 2007; 26: 275–295.
23. Cook A.W. Electrical stimulation in multiple sclerosis. *Hosp Pract.* 1976; 11: 51–58.
24. Siegfried J., Krainick J.U., Haas H., Adorjani C., Meyer M., Thoden U. Electrical spinal cord stimulation for spastic movement disorders. *Appl Neurophysiol.* 1978; 41: 134–141.
25. Waltz J.M. Chronic stimulation for motor disorders. In: Gindenberg P.L., Tasker R.R., editors. *Textbook for stereotactic and functional neurosurgery.* McGraw-Hill; New York: 1998; 1087–1099.
26. Sedgwick E.M., Illis L.S., Tallis R.C., Thornton A.R., Abraham P., El-Negamy E. Evoked potentials and contingent negative variation during treatment of multiple sclerosis with spinal cord stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980; 43: 15–24.
27. Gybels J., van Roost D. Spinal cord stimulation for the modification of dystonic and hyperkinetic conditions: a critical review. In: Eccles J., Dimitrijevic M.R., editors. vol. 1. S Karger AG; Basel: 1985: 58–70. (Upper motor neuron functions and dysfunctions. Recent achievements in restorative neurology).
28. Illis L.S., Oygur A.E., Sedgwick E.M., Awadalla M.A. Dorsal-column stimulation in the rehabilitation of patients with multiple sclerosis. *Lancet.* 1976; 1: 1383–1386.
29. Richardson R.R., McLone D.G. Percutaneous epidural neurostimulation for paraplegic spasticity. *Surg Neurol.* 1978; 9: 153–155.
30. Siegfried J., Lazorthes Y., Broggi G. Electrical spinal cord stimulation for spastic movement disorders. *Appl Neurophysiol.* 1981; 44: 77–92.
31. Barolat G., Singh-Sahni K., Staas W.E., Jr., Shatin D., Ketcik B., Allen K. Epidural spinal cord stimulation in the management of spasms in spinal cord injury: a prospective study. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1995; 64: 153–164.
32. Dimitrijevic M.M., Dimitrijevic M.R., Illis L.S., Nakajima K., Sharkey P.C., Sherwood A.M. Spinal cord stimulation for the control of spasticity in patients with chronic spinal cord injury: I. Clinical observations. *Cent Nerv Syst Trauma.* 1986; 3: 129–144.
33. Dimitrijevic M.R., Illis L.S., Nakajima K., Sharkey P.C., Sherwood A.M. Spinal cord stimulation for the control of spasticity in patients with chronic spinal cord injury: II. Neurophysiologic observations. *Cent Nerv Syst Trauma.* 1986; 3: 145–152.
34. Pinter M.M., Gerstenbrand F., Dimitrijevic M.R. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 3. Control of spasticity. *Spinal Cord.* 2000; 38: 524–531.
35. Murg M., Binder H., Dimitrijevic M.R. Epidural electric stimulation of posterior structures of the human lumbar spinal cord: 1. Muscle twitches – a functional method to define the site of stimulation. *Spinal Cord.* 2000; 38: 394–402.
36. Minassian K., Persy I., Rattay F., Dimitrijevic M.R., Hofer C., & Kern H. Posterior root-muscle reflexes elicited by transcutaneous stimulation of the human lumbosacral cord. *Muscle Nerve.* 2007; 35 (3): 327–336.
37. Minassian K., Jilge B., Rattay F., Pinter M.M., Binder H., Gerstenbrand F. Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord.* 2004; 42: 401–16.
38. Rattay F., Minassian K., Dimitrijevic M.R. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 2. Quantitative analysis by computer modeling. *Spinal Cord.* 2000; 38: 473–489.
39. Ladenbauer J., Minassian K., Hofstoetter U.S., Dimitrijevic M.R., Rattay F. Stimulation of the human lumbar spinal cord with implanted and surface electrodes: a computer simulation study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2010; 18: 637–645.
40. Jilge B., Minassian K., Rattay F., Pinter M.M., Gerstenbrand F., Binder H. Initiating extension of the lower limbs in subjects with complete spinal cord injury by epidural lumbar cord stimulation. *Exp Brain Res.* 2004; 154: 308–326.
41. Edgerton V.R., Harkema S.J. Epidural stimulation of the spinal cord in spinal cord injury: current status and future challenges. *Expert Rev Neurother.* 2011; 11 (10): 1351–1353.
42. Roy R.R., Harkema S.J., Edgerton V.R. Basic concepts of activity-based interventions for improved recovery of motor function after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012; 93 (9): 1487–1497.
43. Vrbova G., Slawinska U. Summary of strategies used to repair the injured spinal cord. In: Dimitrijevic M.R., Kakulas B.A., McKay W.B., Vrbova G., editors. *Restorative neurology of spinal cord injury.* Oxford University Press; New York, 2011; 93–133.