

**NEUROMODULACIÓN DE LA ESPASTICIDAD EN PACIENTES
CON LESIÓN MEDULAR MEDIANTE VIBRACIÓN Y
ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL**

NARDA MURILLO LICEA

Memoria presentada para la obtención del grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Bajo la dirección del

Dr. Xavier Navarro Acebes,

del Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia

y la

Dra. Hatice Kumru, del Institut Guttmann. Hospital de Neurorehabilitació. Instituto

Universitario adscrito a la Universitat Autònoma de Barcelona.

A Lluís, mi querido místico, contigo en la vacuidad estoy.

Susi, Caro y Dani siempre conmigo.

AGRADECIMIENTOS

GRACIAS MIL A:

PAUL BACH-Y-RITA, por introducirme al mundo infinito de la investigación. Dónde quiera que estés, va por ti este trabajo.

XAVIER NAVARRO, por apoyarme en este proyecto, incitándome constantemente a trabajar.

HATICE KUMRU, por compartir tantas horas, por tu paciencia, tu bondad y humildad.

JOSEP VALLS, por sus consejos y asesoramiento.

OLGA ARAUJO, por apoyarme como bibliotecaria intrépida y veloz.

JOSEP MEDINA, por la motivación que siempre da: ¡ánimo!

JOAN VIDAL, por su apoyo incondicional.

JOSEP RAMIREZ, por creer en mi y darme la oportunidad de compartir la aventura del Institut Guttmann.

A MIS COMPAÑEROS:

Pep, Manel, Raquel, Ignasi, Patri, Eva, Montse, Gemma, Mónica, Lucas, Cristina M, Eli, Carlos M, Bruno, Jaime, Ursula, Carlos Y, Fini, Alex, Cristina S, Marta, Olga, Susana, Cristina B, Lluc, Sonia, Miriam, Joan Enric, Anna, Sarah, Favio, Erika, Ana, Carlos A, Toni, Albert, Juan, Sergio, Jonathan, Salva, Javi, Ivan y Manolo...

Por aguantarme la neura.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
INTRODUCCIÓN.....	7
 EPIDEMIOLOGÍA DE LA LESIÓN MEDULAR	8
 ANATOMIA Y FISIOLÓGÍA DE LA MÉDULA ESPINAL	9
Anatomía.....	9
Neurofisiología de la Médula Espinal.....	11
Reflejo miotático o de estiramiento.....	11
Reflejo tendinoso	11
Reflejos de retirada.....	12
Interneuronas espinales	12
 FISIOPATOLOGÍA DE LA LESION MEDULAR	15
 CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA LESIÓN MEDULAR	19
 FISIOPATOLOGÍA DE LA ESPASTICIDAD EN LA LESIÓN MEDULAR	21
Espasticidad.....	22
Alteraciones supraespinales.....	23
Alteraciones de los reflejos espinales	24
Alteraciones de los reflejos de latencia corta en la espasticidad	24
Clonus.....	27
Reflejo flexor de retirada.....	27
Hipertonía muscular	28
 TRATAMIENTO DE LA ESPASTICIDAD.....	30
Métodos de Terapia Física	30
Tratamiento farmacológico	30
Procedimientos Quirúrgicos.....	31
Estimulación Eléctrica Epidural	32
 EFECTOS DE LA VIBRACIÓN	33
 EFECTOS DE LA ESTIMULACION MÁGNETICA TRANSCRANEAL	33
HIPÓTESIS.....	36
OBJETIVOS	37
MATERIAL Y METODOS	38

SUJETOS.....	39
PROCEDIMIENTO	39
Escalas Clínicas	39
Clonus	39
Escala de Ashworth Modificada	40
Escala de Tardieu Modificada.....	40
Visual Analogue Scale (VAS)	40
Modified Penn Spasm Frequency Scale (MPSFS).....	41
Spinal Cord Assessment Tool for Spasticity (SCAT)	41
Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool (SCI-SET)	42
Estudios Neurofisiológicos.....	44
Registro del reflejo H.....	44
Reflejo T	44
Reflejos Flexores de Retirada.....	44
Análisis cinemático de la marcha	45
Aplicación del estímulo vibratorio en reposo y durante la marcha.....	46
Aplicación de EMTr.....	46
RESULTADOS	47
<i>Decrease of spasticity with muscle vibration in patients with spinal cord injury.....</i>	<i>50</i>
<i>Effect of vibration on the gait pattern in patients with incomplete spinal cord injury</i>	<i>66</i>
<i>Reduction of spasticity with repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in patients with spinal cord injury</i>	<i>80</i>
DISCUSIÓN	88
<i>Diferencias en la evaluación neurofisiológica entre pacientes con lesión medular completa e incompleta</i>	<i>89</i>
<i>Efectos de la vibración sobre la espasticidad.....</i>	<i>90</i>
<i>Efecto de la vibración sobre la locomoción</i>	<i>92</i>
<i>Efecto de la EMTr sobre la espasticidad.....</i>	<i>95</i>
<i>Corolario</i>	<i>97</i>
CONCLUSIONES	99
BIBLIOGRAFIA	102

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA DE LA LESIÓN MEDULAR

La lesión traumática de la médula espinal causa una pérdida de las funciones motoras, sensoriales y autonómicas por debajo del nivel metamérico de lesión, causando paraplejia o tetraplejia a los sujetos que la padecen. El déficit funcional ocasionado por la lesión medular depende del grado de afectación de las vías espinales y de las neuronas segmentarias. En todo caso, el déficit provocado por la lesión medular se mantiene de por vida, ya que las capacidades endógenas de reparación y de regeneración en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos adultos son muy limitadas, lo que determina que las neuronas perdidas no se reemplacen y que las vías espinales afectadas queden interrumpidas indefinidamente.

Se calcula que más de 300.000 personas viven con lesiones medulares en los Estados Unidos y otros tantos en los estados miembros de la Unión Europea. En Estados Unidos se estima que se producen anualmente unos 10.000 nuevos casos de lesión medular (LM), lo que significa una incidencia de unos 40 nuevos casos por millón de habitantes. Los datos publicados van de los 25 nuevos casos por millón de habitantes, en el estado de West Virginia, a los 59 casos por millón de habitantes en Mississippi (Blackmer y Marshall, 1997; Surkin et al, 2000; Ditunno et al, 2000). En España la incidencia de la LM traumática es de unos 20-25 nuevos casos cada año por millón de habitantes, según los escasos estudios epidemiológicos existentes en la literatura (Herruzo-Cabrera et al, 1993), lo que representa que aproximadamente cada año entorno a unas 1000 personas sufren una lesión grave de la médula espinal que les ocasionará severas secuelas neurológicas.

Los tratamientos médicos se han enfocado a disminuir las graves consecuencias de la lesión medular que afectan la calidad de vida de los pacientes y a prevenir o tratar las complicaciones secundarias. Una de las complicaciones más comunes que presentan las personas con este tipo de lesión es la espasticidad. El grupo SPASM, dedicado a su estudio, define la espasticidad como: “*un desorden del control sensorio-motor debido a una lesión de neurona motora superior, presentando contracciones musculares involuntarias e intermitentes*” (BurrIDGE et al, 2005).

Más del 80% de la población con lesión medular presenta algún grado de espasticidad (Levi et al, 1995), que en varias ocasiones se convierte en un problema incapacitante. La espasticidad puede contribuir al dolor, caídas, fatiga, falta de autoestima y puede interferir con la movilidad, las transferencias, las actividades de la vida diaria, el sueño y la sexualidad de los pacientes afectados. Por todo ello, es importante entender los mecanismos neurofisiológicos, las características clínicas y diseñar tratamientos médicos efectivos para disminuirla, controlarla o aliviarla, dando así mejor calidad de vida a las personas con lesión medular espástica.

ANATOMIA Y FISIOLOGÍA DE LA MÉDULA ESPINAL

Anatomía

La médula espinal es la vía principal de flujo de información entre el cerebro y el sistema nervioso periférico. La organización funcional de la médula espinal es segmentada, de forma que cada nervio espinal se conecta con un segmento de la médula espinal mediante las raíces espinales. La raíz dorsal o posterior contiene fibras sensoriales y la raíz anterior o ventral las fibras motoras.

La médula espinal está constituida por una zona central, donde se localizan la mayor parte de los cuerpos neuronales (conocida como sustancia gris) y una zona periférica, que rodea la zona central, por donde discurren las distintas vías axonales (conocida como sustancia blanca). Las neuronas sensoriales reciben información de los distintos territorios corporales a través de fibras que penetran por las respectivas raíces dorsales y se proyectan por fascículos ascendentes hacia el encéfalo, mientras que las motoneuronas reciben información por fascículos descendentes y, a su vez, envían impulsos a los distintos músculos del organismo.

La sustancia gris medular está subdividida en asta anterior o ventral y en asta posterior o dorsal, y cada una de éstas contiene grupos de cuerpos neuronales que somatotópicamente están subdivididos en 10 láminas denominadas láminas de Rexed. La sustancia blanca está organizada en regiones, denominadas como columnas anteriores, posteriores y laterales. A su vez cada cordón consta de distintos haces de axones o fascículos.

Los tractos ascendentes transmiten información sensorial desde de los receptores sensoriales hasta niveles superiores del sistema nervioso central (SNC). Los fascículos grácil y cuneado ocupan la columna dorsal (o funículo dorsal). Estas fibras llevan información relacionada con tacto, discriminación entre dos puntos, vibración, posición y cinestesia. En la columna lateral, el tracto espinotalámico lateral lleva información de dolor, temperatura y tacto grosero de estructuras somáticas y viscerales. Cercanos y laterales a éste están los tractos espinocerebelosos que llevan información de propiocepción inconsciente procedente de músculos y articulaciones al cerebelo. En la columna ventral hay cuatro tractos prominentes: el tracto espinotalámico anterior, que lleva dolor, temperatura e información relacionada con tacto a los núcleos del tronco del encéfalo y diencefalo; el tracto espinoolivario, que lleva información de los órganos de Golgi al cerebelo; el tracto espinoreticular y el espinotectal. Fibras intersegmentales que viajan por varios segmentos y que están localizadas alrededor de la sustancia gris son conocidas como fascículo propio o espinoespinal, que lleva información de dolor al tronco del encéfalo y diencefalo.

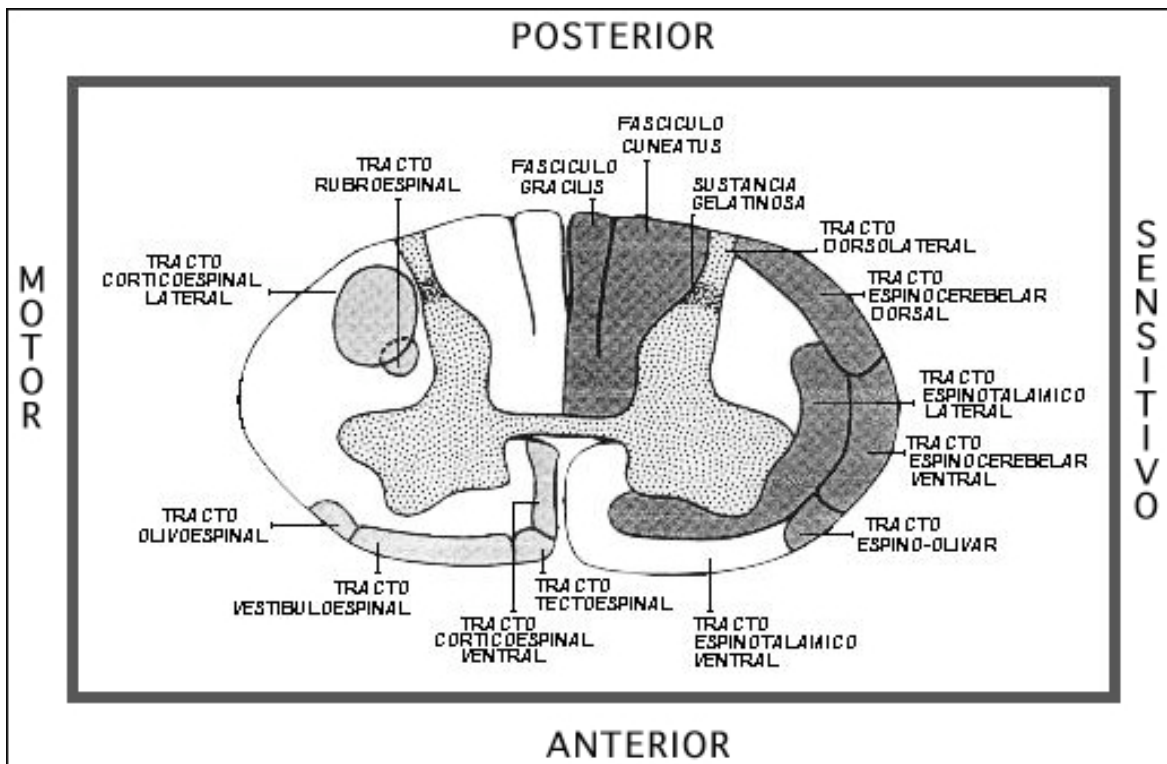


Fig 1. Localización de los fascículos sensoriales y motores en un corte transversal de médula espinal.

Los tractos descendentes se originan en diferentes áreas corticales y en los núcleos del tronco del encéfalo. Las vías descendentes llevan información asociada a las actividades motoras, como movimiento, postura, balance, tono muscular y visceral. Estos tractos incluyen los fascículos corticoespinal y rubroespinal, localizados en el funículo lateral en el humano, que llevan información asociada al movimiento voluntario. Los tractos reticuloespinales, vestibuloespinales y el tracto corticoespinal anterior median balance, mantenimiento y movimientos posturales. El tracto de Lissauer, entre el asta dorsal y la superficie de la médula espinal, lleva fibras descendentes del funículo dorsolateral, el cual regula las sensaciones entrantes de dolor a nivel espinal, y las fibras intersegmentales (Felten y Józefowicz, 2003).

Las motoneuronas tienen su soma emplazado en el asta ventral de la sustancia gris, y envían sus axones de salida por las raíces ventrales para ir a inervar los diferentes músculos tanto axiales como de las extremidades. A nivel cervical, las motoneuronas inervan las extremidades superiores (C4-T1). A nivel torácico inervan tanto los músculos intercostales (T1-T12) como los abdominales (T5-L3). A nivel lumbar se encuentran las motoneuronas encargadas de la inervación de la musculatura de las extremidades inferiores. Como en los segmentos lumbares anteriores se encuentra el centro generador del patrón de locomoción (Rossignol et al, 2004), la pérdida de estas neuronas también causa una grave disfunción locomotriz que es difícilmente recuperable (García-Alias et al, 2006).

Neurofisiología de la Médula Espinal

Las funciones fundamentales de la médula espinal, desconectada de los centros superiores, consisten en la realización de respuestas reflejas, segmentarias o multisegmentarias, que intervienen en el control de la musculatura esquelética o de las estructuras viscerales. En este apartado se revisan los circuitos y elementos más importantes de la actividad refleja medular.

Reflejo miotático o de estiramiento

El reflejo miotático, monosináptico, tiene por función el mantenimiento de la longitud adecuada de cada músculo. Cuando se estira un músculo, los receptores sensoriales de los husos musculares, situados en paralelo a las fibras musculares, se excitan y transmiten impulsos por las fibras aferentes hacia la médula espinal, donde hacen sinapsis excitatoriamente con las motoneuronas α homónimas, despolarizándolas. Los impulsos eferentes causan la contracción refleja del músculo estirado, con lo que éste se acorta.

Las terminaciones primarias (fibras Ia) de los husos musculares presentan una respuesta de tipo dinámico; son los receptores responsables del reflejo miotático, que excitan de forma rápida e intensa a las motoneuronas α . Las terminaciones secundarias (fibras II) tienen una respuesta estática, importante cuando el músculo es sometido a estiramientos prolongados o lentos, ya que consiguen un aumento del tono contráctil prolongado. Las aferencias II hacen conexiones oligosinápticas sobre las motoneuronas, a través de interneuronas II excitatorias. Las fibras aferentes, además, hacen sinapsis colaterales con interneuronas inhibitorias Ia y II, que van a conectar con motoneuronas antagonistas, de manera que se produce relajación del músculo antagonista.

Las motoneuronas γ inervan las fibras musculares intrafusales, constituyendo un mecanismo de servoayuda de la contracción muscular. Al activarse las motoneuronas γ se contraen las fibras intrafusales con lo que aumenta la ganancia de los receptores sensoriales del huso. Existen dos tipos de motoneuronas γ : dinámicas y estáticas. Las motoneuronas γ dinámicas inervan las fibras musculares intrafusales en bolsa nuclear, de forma que cuando producen su contracción se aumenta la respuesta dinámica de los husos musculares. Por su parte, las motoneuronas γ estáticas, que primariamente causan contracción de las fibras intrafusales en cadena nuclear, incrementan la respuesta estática pero tienen poco efecto sobre la respuesta dinámica del reflejo de estiramiento.

Reflejo tendinoso

El reflejo tendinoso controla la tensión de los músculos durante el movimiento. Su finalidad es evitar variaciones bruscas y súbitas de la tensión que los músculos realizan sobre sus puntos de inserción durante el movimiento. La tensión, generada por contracción o por estiramiento intenso, es captada por los receptores tendinosos de Golgi. Los receptores, situados en serie con el músculo, se

excitan ante aumentos de tensión, con una doble respuesta, dinámica y estática. Los receptores excitados envían impulsos por fibras aferentes Ib a la médula, donde hacen sinapsis con interneuronas Ib que a su vez inhiben a las motoneuronas α del músculo homónimo (Fig. 2). En consecuencia, se produce una reducción de la tensión muscular. En paralelo, para colaborar con esta acción, se induce la contracción del músculo antagonista. La excesiva tensión inducida en un músculo espástico conduce, en cierto momento, a la excitación intensa de los receptores tendinosos, que determina una relajación súbita del músculo; es el denominado reflejo en navaja.

Reflejos de retirada

El reflejo de retirada se puede desencadenar por una gran variedad de estímulos externos, pero sobre todo por estímulos dolorosos. Las fibras aferentes nociceptivas (III y IV) sinaptan con interneuronas en el asta posterior medular, ubicadas principalmente en las láminas II y III de Rexed y, a través de varias interneuronas, influyen sobre las motoneuronas ipsi y contralaterales. A nivel segmentario, los estímulos dolorosos provocan excitación de las motoneuronas que inervan músculos flexores ipsilaterales e inhibición de las que inervan músculos extensores ipsilaterales, provocando un reflejo flexor. Además, son capaces de activar circuitos contralaterales, desencadenando el reflejo extensor cruzado. En animales espinalizados, los impulsos aferentes pueden irradiar a segmentos medulares diversos, consiguiendo activar a las motoneuronas α correspondientes a extremidades de otro nivel, produciendo respuestas motoras contrarias (o en espejo) a las del nivel segmentario de la estimulación. En conjunto, el reflejo de retirada representa una reacción refleja de huida, con participación de todas las extremidades. En el sujeto intacto la influencia de los centros de control superiores limita la expresión del reflejo de retirada al reflejo flexor. En casos de lesiones de vías corticoespinales, la respuesta refleja queda liberada y se puede expresar en forma completa. El reflejo de retirada supone una rutina elemental espinal que determina el patrón de locomoción, constituyendo la base del generador de patrón central medular.

Interneuronas espinales

La integración de órdenes supraespinales por las diversas vías descendentes, de señales aferentes segmentarias y de señales propioespinales está regulada por un complejo de interneuronas y redes espinales. Estas interneuronas actúan como centros de integración pre-motoneuronal, más que como simples relevos. La actuación del conjunto de interneuronas espinales sirve así para modular la excitación de las motoneuronas, principalmente con carácter inhibitorio. Las alteraciones en su actividad se encuentran implicadas en la fisiopatología de la espasticidad. Los principales tipos de interneuronas son:

- Interneuronas inhibitorias Ia: reciben conexiones sinápticas de aferencias Ia de los husos musculares, de aferencias cutáneas y de vías corticoespinales. Su excitación provoca inhibición de las motoneuronas antagonistas (inhibición recíproca), de forma que reduce la posibilidad de que la musculatura antagonista se coactive primariamente o en respuesta al estiramiento cuando la musculatura agonista se contrae y se acorta.

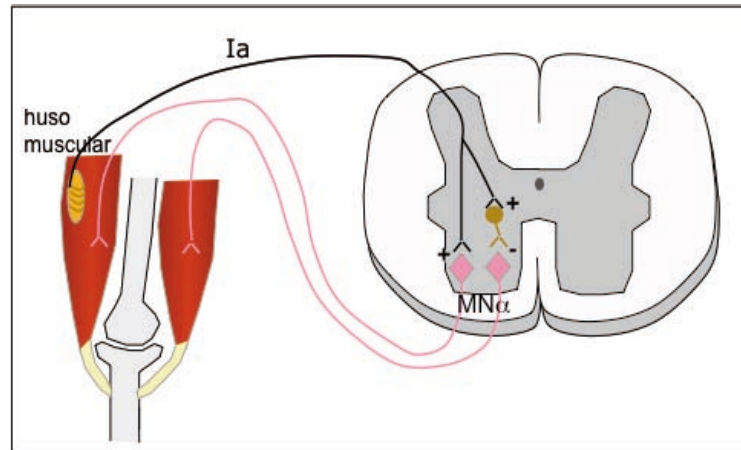


Figura. 2. Mecanismo de actuación de las interneuronas Ia. MN α (motoneurona).

- Interneuronas II: las aferencias tipo II de los husos musculares influyen en las respuestas reflejas a través de vías di o trisinápticas, con intervención de interneuronas II espinales. Éstas reciben también entradas de aferencias Ia, así como modulación inhibitoria de vías retículoespinales.

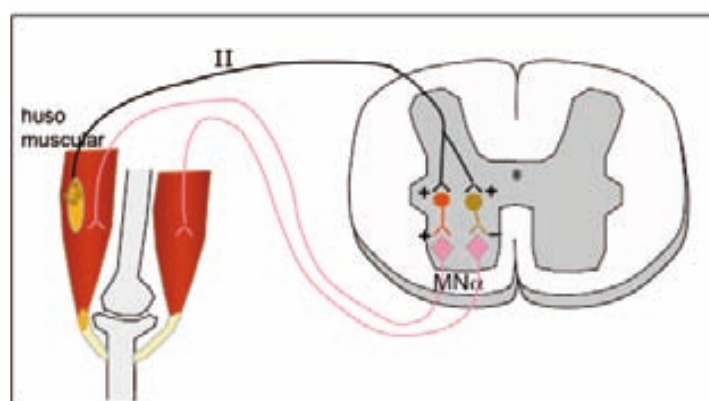


Figura. 3. Mecanismo de actuación de las interneuronas tipo II en los circuitos espinales.

- Interneuronas inhibitorias Ib: reciben sinapsis de aferencias de los órganos de Golgi, cutáneas y articulares. Inhiben a las motoneuronas de músculos sinergistas al movimiento

(inhibición no-recíproca o autogénica), pudiendo contribuir al freno del movimiento. Su actividad depende del estado motriz.

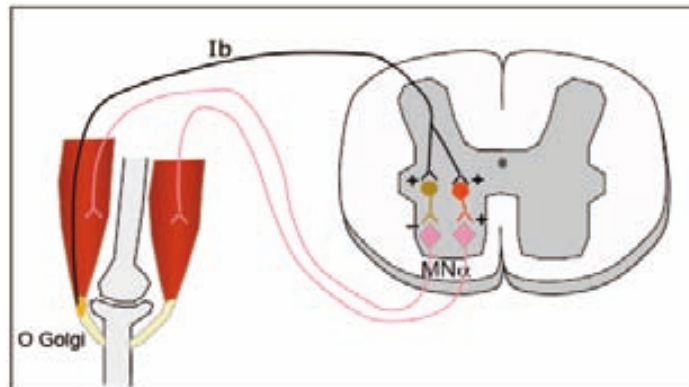


Figura. 4. Mecanismo de actuación de las interneuronas tipo Ib en los circuitos espinales.

- Interneuronas de inhibición presináptica: la inhibición presináptica axo-axónica es mediada por GABA y reduce la cantidad de transmisor liberado por las terminaciones sensoriales a nivel de la médula. Diferentes tipos de interneuronas median la inhibición presináptica de aferentes Ia, Ib y II, de forma que permiten el control de los diferentes circuitos reflejos. Las interneuronas implicadas en la inhibición presináptica Ia presentan una actividad tónica, regulada por vías descendentes.

- Interneuronas de Renshaw: reciben sinapsis excitatorias de colaterales axonales de las motoneuronas y envían sus axones de forma recurrente a inhibir las mismas motoneuronas y las sinergistas. Además, ejercen una acción inhibitoria sobre las interneuronas Ia. La inhibición de Renshaw favorece la actividad de las motoneuronas que intervienen en el movimiento sobre las relacionadas con la postura.

- Interneuronas de los reflejos flexores: la excitación de diversas aferentes, de tipo II, III y IV, musculares, cutáneas y articulares promueven respuestas reflejas de flexión. Éstas dependen de circuitos polisinápticos, con diferentes subgrupos de interneuronas capaces de producir los componentes temprano y tardío del reflejo.

Aunque el papel y la nomenclatura de las interneuronas espinales se ha asociado principalmente a su implicación en alguno de los circuitos reflejos, la mayor parte reciben conexiones de varias vías aferentes y descendentes y participan en diversas actividades motoras durante el movimiento voluntario y la locomoción (Jankowska, 2001).

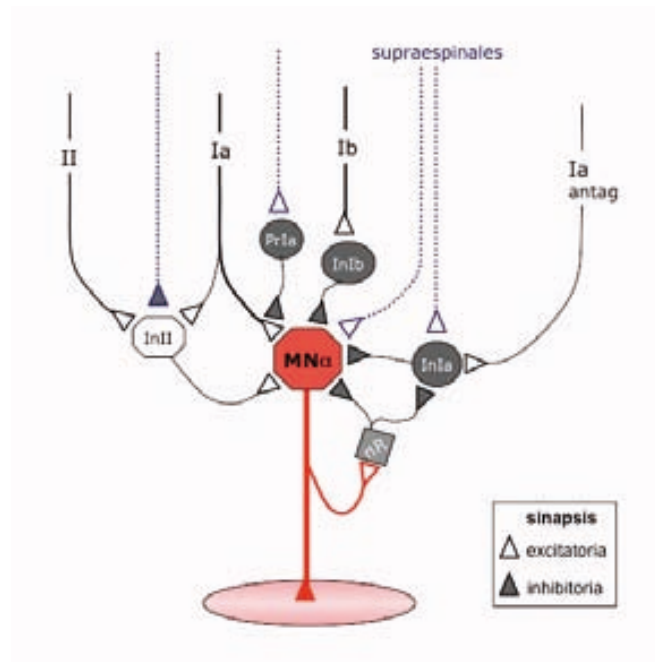


Figura 5. Vías ascendentes y descendentes e interneuronas espinales que inciden en una motoneurona. In II (interneurona tipo II); In Ia (Interneurona tipo Ia); InIb (Interneurona tipo Ib) PrIa (Inhibición presináptica) (tomado de Navarro y Udina 2009).

FISIOPATOLOGÍA DE LA LESION MEDULAR

Durante el transcurso de una lesión medular se pueden diferenciar dos etapas causantes de las pérdidas funcionales: la lesión primaria y la lesión secundaria. La primera es el resultado directo del propio traumatismo sobre la médula espinal (Kwon et al, 2004); a consecuencia de ésta, se produce la lesión secundaria, que engloba una cascada de eventos responsables de la mayoría de deficiencias funcionales que el sujeto presenta. Estos procesos secundarios pueden dividirse en cambios vasculares, alteración de la homeostasis iónica, producción de radicales libres, la peroxidación de lípidos y, finalmente, la muerte neuronal.

Durante la fase aguda, el trauma en la médula espinal destruye los vasos sanguíneos locales inmediatamente (Tator y Fehlings, 1991), ocasionando una alteración en la microvasculatura de la sustancia gris, induciendo hemorragias petequiales. La destrucción de los capilares causa un vasoespasmo secundario al daño mecánico y una liberación de aminas vasoactivas (Tator y Fehlings, 1991), que junto con el daño endotelial (Dohrmann y Allen, 1975), las hemorragias (Wallace et al, 1986) y la liberación en exceso de aminoácidos excitadores, como el glutamato, producen isquemia que puede durar hasta 24 horas, así como anoxia e hipoglucemia.

La interrupción del flujo sanguíneo debida al estrés mecánico propicia formación de edema generado por el aumento de la presión local, además de la ruptura de la barrera hemato-medular, que tiene como consecuencia una invasión de neutrófilos, macrófagos y células T (Bareyre y Shwab, 2003). Las células sanguíneas y las proteínas del suero invaden el área lesionada ocasionando un edema. El edema se manifiesta primero en la porción central del cordón espinal y se expande de manera centrífuga a la sustancia blanca. Los cambios en el flujo sanguíneo y la hipoperfusión postraumática afectan principalmente a la sustancia gris y la sustancia blanca adyacente, e inducen la muerte neuronal primaria. La sustancia blanca periférica es más resistente a los efectos de la isquemia e hipoxia (Sekhon y Fehlings, 2001), aunque una vez lesionada, se produce una hiperemia inicial y una isquemia posterior. En los primeros días después de la lesión, la formación de edema llega a niveles máximos, éste comprime el tejido y produce una variación anormal en las concentraciones de electrólitos.

La homeostasis se altera al existir variaciones leves sobre las concentraciones de los iones, como Ca^{++} , Na^+ y K^+ en el fluido intersticial (Young y Koreh, 1986), perturban la excitabilidad y la transmisión sináptica. El ciclo de ATPasa de Na^+/K^+ falla, produciendo un incremento de Ca^{++} Na^+ intracelular, mientras disminuye el K^+ (Balentine, 1978). El exceso de calcio tiene un efecto nocivo sobre la función de las neuronas que aún permanecen vivas y puede llegar a causar su muerte por la activación de proteínas quinasas, que ocasiona la degradación del citoesqueleto (Lipton y Rosenberg, 1994), y por la liberación de los radicales libres que contribuyen a producir una oxidación progresiva de los ácidos grasos en la membrana celular (Braugher y Hall, 1992), aminoácidos excitadores, como el glutamato que daña el metabolismo energético de la célula (Novelli et al, 1988), causando más oxidación y generando más radicales libres (Schwab y Bartholdi, 1996; Bethea y Dietrich, 2002; Kwon et al, 2004) que a su vez, contribuyen a aumentar la permeabilidad vascular (Hulsebosch et al, 2002) y con ello la muerte neuronal (Braugher y Hall, 1992) (Figura 6).

La muerte neuronal se divide en dos formas de destrucción: la muerte por apoptosis y la muerte necrótica (Clarke y Clarke, 1996). La primera, es una muerte celular programada, en donde las células al morir son fagocitadas y no se inicia ninguna respuesta inflamatoria; la segunda, es un proceso activo que se caracteriza por un mal funcionamiento bioquímico provocando la disrupción de la homeostasis interna, liberación del contenido intracelular y una respuesta inflamatoria. Además de las neuronas, también mueren otras células gliales como los oligodendrocitos de la sustancia blanca, tanto en el epicentro de la lesión como en las áreas en donde se está produciendo la degeneración walleriana (Emery et al, 1998). Esta degeneración no sólo es provocada periféricamente, se ha demostrado recientemente, que después de una lesión medular, se lleva a cabo una apoptosis de las neuronas corticoespinales en la corteza motora (Hains et al, 2003).

La pérdida de mielina es dependiente del tiempo y empieza a las 24 horas de la lesión. A los siete días, se presentan los axones sin protección de mielina y la desmielinización se incrementa después de dos semanas (Griffiths et al, 1983), debido al efecto de las células inflamatorias que entran en una segunda fase de migración. La destrucción de la mielina deja libres factores inhibidores del crecimiento axonal asociados a la mielina, como son Nogo (Wang et al, 2002), MAG (Tang et al, 1997) y OMgp (oligodendrocyte-myelin glycoprotein) (Kottis et al, 2002). A las tres semanas, algunas fibras presentan degeneración walleriana y pérdida del diámetro axonal.

En la fase subaguda, sobreviene la reactivación de las células gliales como consecuencia de la necrosis, la hemorragia e isquemia local posteriores al trauma medular. Durante la primera semana después del trauma, se observan cavidades que están delimitadas por glía reactiva; ésta involucra a la microglía y la astrogía, así como a poblaciones de células periféricas en el área de la lesión. En zonas adyacentes a la lesión medular se encuentran formas inmaduras de oligodendrocitos no dañados. Estos precursores, al madurar, son capaces de remielinizar algunos axones (Morin-Richau et al, 1998). Sin embargo, la “cicatriz glial”, que consiste en una acumulación de astrocitos fibrosos hipertróficos en la superficie de la lesión, constituye el mayor obstáculo para la restitución de las conexiones lesionadas (Nieto-Sampedro, 1999), debido a que estas células producen gran cantidad de proteoglicanos, los cuales funcionan como barrera que impiden el recrecimiento axonal (Snow et al, 1990). Adicionalmente, los fibroblastos del tejido conjuntivo adyacente proliferan sobre la capa de astrocitos fibrosos, depositan colágeno y completan la formación de una verdadera barrera que separa las neuronas que antes de la lesión estaban conectadas.

El sistema nervioso tiende a reorganizarse después de una lesión, ocurriendo distintas formas de plasticidad neuronal. Después de una lesión medular, se han observado crecimiento de axones colaterales en segmentos rostrales a la lesión; por ejemplo, se han visto nuevos axones colaterales en niveles cervicales, en una lesión medular torácica (Fouad et al, 2001). Se ha observado en ratas espinalizadas, que las fibras aferentes pueden crecer después de una lesión medular, alcanzando a las interneuronas, lo que podría provocar un aumento de estímulos a estas neuronas, causando hiperreflexia (Krenz et al, 1998). Las neuronas que han perdido su inervación original son inervadas por neuronas cercanas no dañadas, lo que, en general, no conduce a la recuperación de la función anterior (Nieto-Sampedro, 2001), sino a una desorganización funcional que causa cambios no adaptativos que podrían generar algunos signos del Síndrome de NMS, como la hiperreflexia (Navarro y Udina, 2009).

Otra forma de reorganización que podría contribuir al desarrollo de la espasticidad es la sensibilización de las neuronas, en donde existe una distorsión en el área receptora de las motoneuronas y una facilitación de las respuestas postsinápticas (Byrne y Kandel, 1996).

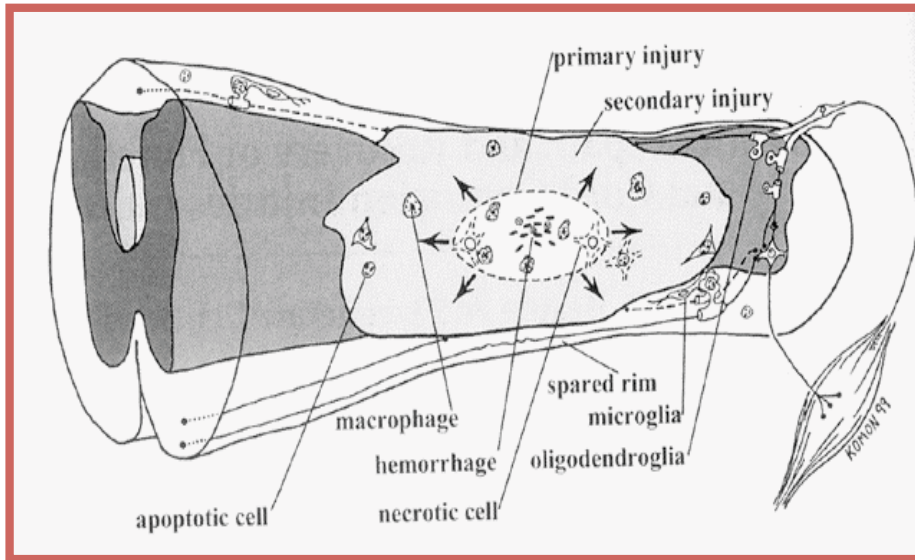


Figura 6. Lesión primaria y secundaria de la médula espinal.

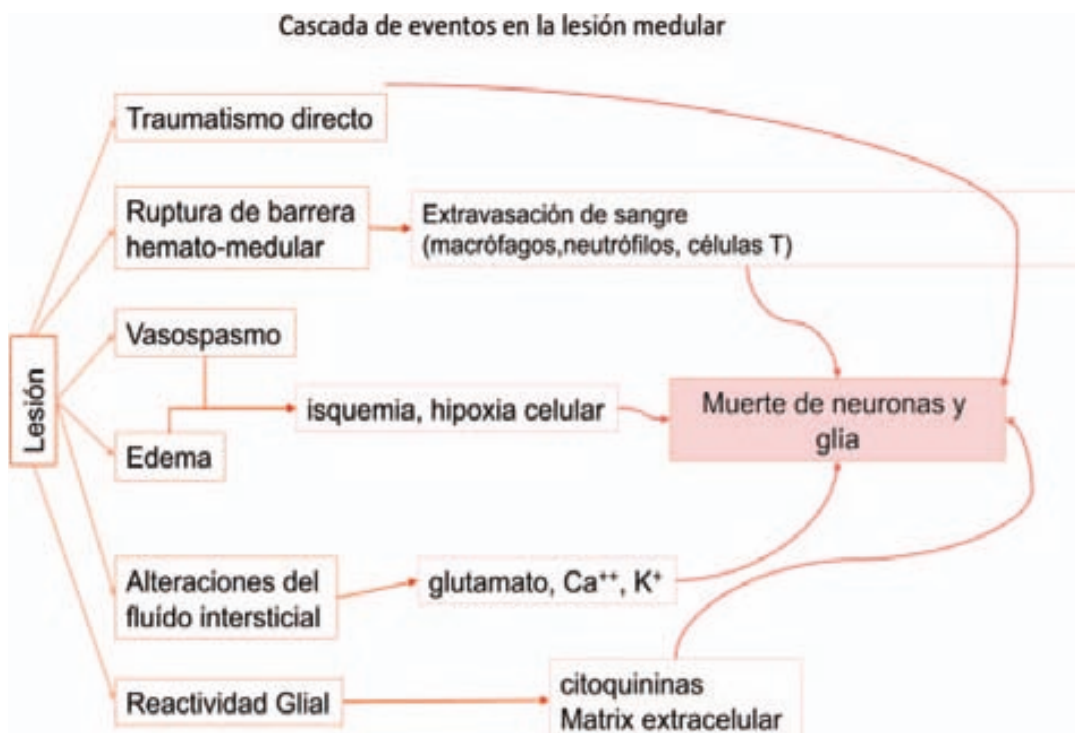


Figura 7. Cascada de eventos en la lesión medular

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA LESIÓN MEDULAR

Cuando se produce una lesión medular la transmisión de señales sensitivas y motoras queda afectada y por tanto es necesaria la exploración sistemática de dermatomas y miotomas para determinar con precisión el nivel neurológico de la lesión y su gravedad (Figura 8).

La Clasificación Neurológica de ASIA (Spinal Cord Injury Association Impairment Scale) (Marino et al, 2003) ha servido para uniformar la manera de explorar un paciente que ha sufrido una lesión medular y poder determinar el nivel neurológico y establecer un índice sensitivo y un índice motor, variables imprescindibles no sólo para definir el tipo de lesión medular sino también para valorar la gravedad y pronóstico de la paraplejía o tetraplejía (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación Neurológica de ASIA de las Lesiones Medulares

A	No función motora o sensitiva conservada por debajo el nivel de lesión, incluyendo los segmentos sacros
B	Sólo función sensitiva conservada, incluyendo segmentos sacros. No función motora por debajo del nivel de lesión
C	Función motora presente por debajo del nivel de lesión, pero con un balance muscular de músculos claves <3/5
D	Función motora presente por debajo del nivel de lesión, con un balance muscular de músculos claves $\geq 3/5$
E	Función motora y sensitiva conservada en todos los músculos y dermatomas claves

El nivel neurológico se establece definiendo el segmento más distal de la médula espinal con función motora y sensitiva normal. Para determinar este nivel neurológico se utilizan una serie de puntos sensitivos y motores claves establecidos internacionalmente. Además del nivel, es importante definir si la lesión es completa (ausencia de función motora y sensitiva por debajo del nivel de lesión, incluyendo raíces sacras) o incompleta (preservación parcial sensitivo-motor por debajo del nivel de la lesión incluidas las raíces sacras).

STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY

MOTOR

KEY MUSCLES

	R	L
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		
C8		
T1		
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
S1		
S2		
S3		
S4-5		

0 = total paralysis
 1 = palpable or visible contraction
 2 = active movement, gravity eliminated
 3 = active movement, against gravity
 4 = active movement, against some resistance
 5 = active movement, against full resistance
 NT = not testable

Voluntary anal contraction (Yes/No)

LIGHT TOUCH

	R	L
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		
C8		
T1		
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
S1		
S2		
S3		
S4-5		

PIN PRICK

	R	L
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		
C8		
T1		
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
S1		
S2		
S3		
S4-5		

0 = absent
 1 = impaired
 2 = normal
 NT = not testable

Any anal sensation (Yes/No)

SENSORY

KEY SENSORY POINTS

MOTOR SCORE (max: 100)
 PIN PRICK SCORE (max: 112)
 LIGHT TOUCH SCORE (max: 112)

NEUROLOGICAL LEVEL The most caudal segment with normal function	R L SENSORY <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> MOTOR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	COMPLETE OR INCOMPLETE? Incomplete = Any sensory or motor function in S4-S5 <input type="checkbox"/>	ASIA IMPAIRMENT SCALE <input type="checkbox"/>	ZONE OF PARTIAL PRESERVATION Partially-innervated segments	R L SENSORY <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> MOTOR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
---	---	---	--	--	---

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association. Version 4p
GHC 1996

Figura 8. Clasificación Neurológica de ASIA(Spinal Cord Injury Association Impairment Scale).

FISIOPATOLOGÍA DE LA ESPASTICIDAD EN LA LESIÓN MEDULAR

La espasticidad se desarrolla gradualmente a lo largo de varios meses después de una lesión medular. Inmediatamente después de la lesión medular se presenta una fase de “shock espinal”, en la que las funciones desde el nivel de lesión medular hacia abajo están suprimidas. Se caracteriza por parálisis muscular, flacidez y pérdida de los reflejos osteotendinosos. Según algunas teorías, las motoneuronas alfa se encuentran hipoexcitables debido a la pérdida de los estímulos excitatorios supraespinales, causando una hiperpolarización de las motoneuronas (Sabih et al, 1974, Hiersemenzel et al, 2000).

Semanas más tarde esta etapa se modifica dando paso al Síndrome de Neurona Motora Superior (NMS). Como su nombre indica, el síndrome de NMS se debe a una lesión en las neuronas motoras superiores. Éstas incluyen las vías supraespinales inhibitorias (tracto reticuloespinal lateral) y excitatorias (tracto reticuloespinal medial y vestibuloespinal), las cuales descienden a la médula espinal para controlar la actividad refleja espinal. Existe un equilibrio del sistema entre vías excitatorias e inhibitorias espinales en diferentes áreas de la misma, de tal forma que una lesión puede afectar a algunos tractos y otros no, originando así una variedad de patrones clínicos en este tipo de pacientes.

Las características clínicas del síndrome NMS se dividen en dos grandes grupos: fenómenos negativos y fenómenos positivos (Tabla 2). Los fenómenos negativos se caracterizan por causar la reducción de la actividad motora, como debilidad, pérdida de habilidad y fatiga. Sin embargo, estos fenómenos pueden ser mejorados con una adecuada intervención rehabilitadora. Los fenómenos positivos suelen ser incapacitantes y de más difícil intervención. Funcionalmente, existe un incremento en la actividad muscular, signo de Babinski positivo, clonus, espasticidad, espasmos flexores y extensores e hiperexcitabilidad de los reflejos tendinosos (Sheean, 2002).

Tabla 2. Características del Síndrome de Neurona Motora Superior (Barnes et al 2001).

Características negativas	Características positivas
Debilidad Muscular	Incremento e irradiación de reflejos tendinosos
Pérdida de habilidad	Clonus
Fatiga	Signo de Babinski positivo
	Espasticidad
	Espasmos flexores
	Espasmos extensores
	Reflejos en masa
	Co-contracción muscular durante movimiento
	Reacciones asociadas

La hiperexcitabilidad de los reflejos espinales forma la base de la mayoría de los signos positivos del síndrome NMS. Estos reflejos exaltados se pueden dividir en dos grupos: los reflejos propioceptivos que incluyen los reflejos de estiramiento (tónico y fásico) y los cutáneos/nocioceptivos, que abarcan los reflejos extensores y flexores y el fenómeno de navaja. Las últimas tres características positivas son manifestaciones del síndrome de NMS que se presentan cuando se afecta las vías supraespinales como en el daño cerebral (tabla 2).

Espasticidad

La espasticidad es uno de los signos más importantes del síndrome NMS. Se define como una forma de hipertonía debido al incremento de los reflejos tónicos de estiramiento dependientes de la velocidad.

Aunque no existe aún un modelo bien definido de la espasticidad humana, todos los estudios parecen apuntar que la patofisiología de ésta es multifactorial. Pueden existir mecanismos primarios originados directamente por la lesión del sistema motor, y mecanismos secundarios compensatorios. Así, cualquier cambio en los sistemas neuronales y biomecánicos es importante para determinar cuál de los mecanismos de control neuronal se encuentra deficiente contribuyendo al desorden del movimiento. Se cree que los mecanismos de la espasticidad en el daño cerebral y la lesión medular son diferentes. La mayor contribución a la espasticidad en la lesión medular radica en mecanismos neuronales; en cambio, en el daño cerebral, la alteración en las propiedades contráctiles de músculo juega un papel preponderante en el desarrollo de la espasticidad (Elbasiouny et al, 2009).

La espasticidad es un ejemplo relevante de cambios plásticos que ocurren a nivel espinal tras lesiones centrales, y el conocimiento de sus mecanismos fisiopatológicos puede aportar claves importantes hacia su tratamiento efectivo. Las principales alteraciones subyacentes a la espasticidad son aumento del tono contráctil muscular e hiperactividad de los reflejos miotáticos espinales, debidos bien a la liberación del control descendente o bien como adaptación de los reflejos a la falta de control supraespinal (Nielsen et al, 2005). La hiperexcitabilidad refleja se desarrolla a lo largo de meses tras la lesión central primaria e implica mecanismos de adaptación en los circuitos neuronales espinales caudales a la lesión. Lo que no está claro es el significado funcional de la espasticidad ni su papel en los movimientos voluntarios.

Alteraciones supraespinales

Las neuronas motoras superiores envían fibras, tanto excitadoras como inhibitorias, que descienden por la médula espinal para controlar la actividad de las motoneuronas espinales, de las neuronas premotoneuronales y de los reflejos espinales. Las vías supraespinales incluyen las vías córtico-espinales (o piramidales) y las vías córtico-tronco-espinales. Estudios en animales han demostrado que las lesiones puras de la vía córticoespinal producen déficits motores leves (síndrome piramidal puro), pero no desencadenan espasticidad o hiperactividad muscular. El síndrome de la motoneurona superior, con sus fenómenos negativos y positivos, es debido en gran medida a la disfunción de las vías córtico-tronco-espinales, con contribución de las vías corticoespinales de forma más importante en primates y humanos (Clemente, 1978; Sherman et al, 2000) (Figura 9).

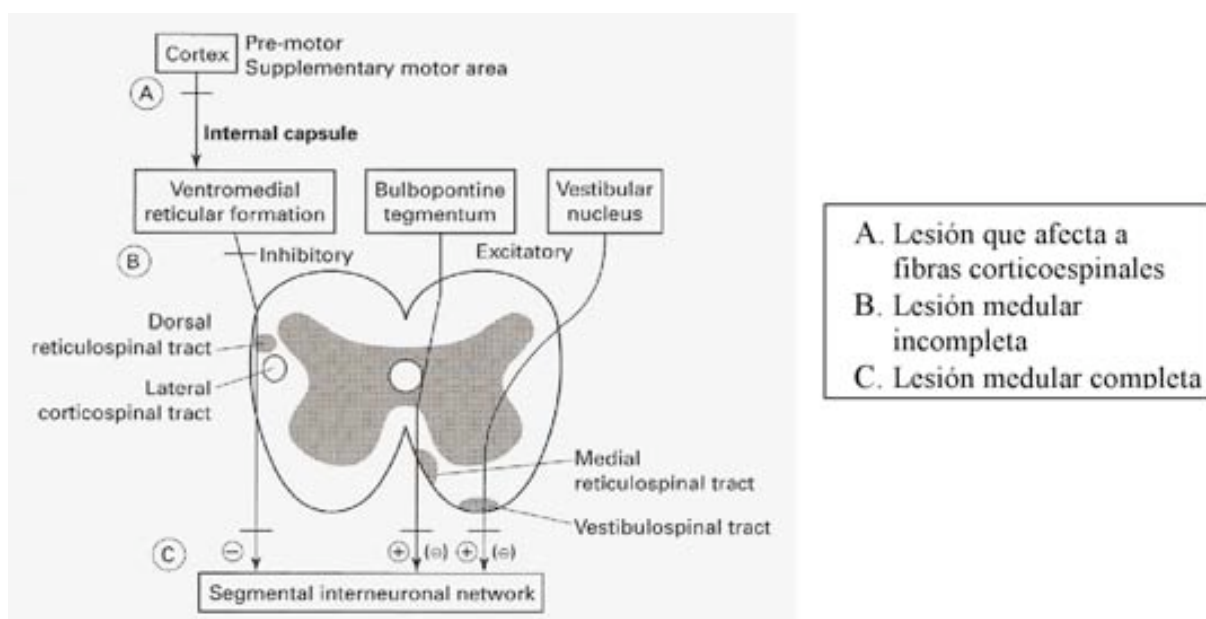


Figura 9. Esquema de las lesiones medulares y las vías motoras descendentes afectadas.

Experimentos históricos realizados por Magoun y colaboradores (Magoun et al, 1946, Sprague et al, 1948) demostraron que la rigidez de descerebración y la espasticidad dependían no solo de la abolición de influencias supraespinales inhibitorias, sino también de otras vías descendentes facilitadoras de las respuestas reflejas espinales. El principal tracto que inhibe la actividad refleja espinal es el fascículo retículoespinal lateral, que se origina en la formación reticular bulbar y desciende por el funículo lateral, próximo al fascículo corticoespinal lateral. Por tanto, lesiones que afecten a esta zona causarán con frecuencia disfunción mixta piramidal y retículoespinal. La región bulboreticular inhibitoria recibe influencias de córtex cerebral motor, del lóbulo anterior del cerebelo y de los ganglios basales. Las vías excitadoras también se originan en el tronco del encéfalo. La principal es el fascículo retículoespinal medial, procedente de la región pontina de la formación reticular, mientras que el fascículo vestibuloespinal no parece tan importante en la producción de espasticidad (Navarro y Udina, 2009).

El hecho de que exista un sistema balanceado de inhibición y excitación y de que las vías descendentes se sitúen en diferentes áreas de la médula espinal, ofrece explicaciones a las variaciones en el patrón clínico y en la fisiopatología de la espasticidad de origen medular o cerebral en función del nivel de lesión de la motoneurona superior (Sheean, 2002). La formación reticular bulbar está bajo un continuo control facilitador del córtex motor, que, por tanto, aumenta las órdenes de inhibición del tono muscular hacia la médula espinal en paralelo a las órdenes de actividad motora voluntaria. Una lesión de las fibras córtico-bulbares, a nivel del córtex o de la cápsula interna, elimina esta facilitación cortical, conduciendo a una leve reducción de las influencias inhibitorias y una supremacía de las excitatorias a nivel espinal. Por otro lado, la lesión espinal que afecta al funículo lateral pero no al medial, dejará la actividad medular distal completamente desinhibida, originando importante espasticidad e hiperreflexia. En lesiones completas de la médula espinal, los circuitos reflejos espinales pierden todo el control superior, tanto inhibitorio como excitador, y devienen hiperactivos a la estimulación.

En cuanto a la contribución del córtex cerebral motor, parecen existir influencias diversas según las áreas motoras (Clemente, 1978). Así, lesiones experimentales delimitadas al córtex precentral resultan en parálisis flácida contralateral, acompañada de hipotonía e hiporreflexia. Por su parte, lesiones confinadas al área 6 determinan espasticidad sin notable parálisis.

Alteraciones de los reflejos espinales

Alteraciones de los reflejos de latencia corta en la espasticidad

Estos reflejos se encuentran mediados por las fibras Ia, que van desde los husos musculares a la médula espinal, donde producen excitación de las motoneuronas del músculo estirado e inhibición de las motoneuronas del músculo antagonista. En la clínica es posible estudiar este tipo de reflejos

mediante la valoración electrofisiológica del reflejo H y el reflejo T. Ambos circuitos reflejos son monosinápticos, aunque se ha demostrado que el reflejo H tiene también un componente polisináptico (Burke, 1985).

Varias vías inhibitorias contribuyen en el control de la actividad de las motoneuronas espinales en relación al mantenimiento postural y la realización de movimientos voluntarios. Entre ellas, existen evidencias de que las interneuronas inhibitorias responsables de los mecanismos de inhibición presináptica, inhibición recíproca, inhibición recurrente e inhibición autogénica juegan un papel en la fisiopatología de la espasticidad.

Las causas de la hiperactividad de estos reflejos se han investigado en sujetos con lesiones medulares y cerebrales, resultando varias teorías al respecto (Tabla 3):

- *Hiperactividad de las neuronas fusimotoras* (neuronas motoras gamma), que inervan a las fibras musculares. Sin embargo, esta teoría fue rechazada al estudiar los husos musculares en individuos con lesión medular, en donde no se observó ningún incremento de la actividad de las fibras fusimotoras durante la espasticidad (Hagbarth, 1973; Dietz, 2007).
- *Brotos axonales*. Después de una lesión medular, las terminaciones de los axones dañados de las neuronas espinales degeneran. Al cabo de algunas semanas de la lesión, las fibras Ia aferentes remanentes se ramifican en el parénquima medular, realizando nuevas sinapsis dentro del espacio vacante, intentando mejorar la eficacia de las conexiones espinales (McCouch et al, 1958; Noguchi et al, 1979, Krenz et al, 1998).
- *Reducción de la inhibición presináptica de las fibras Ia*. Según algunos estudios en sujetos con lesión medular espástica, en los que se ha aplicado un estímulo vibratorio en el tendón de Aquiles, al registrar el reflejo H se observa una disminución de la inhibición vibratoria (Delwaide, 1994; Calancie, 1993). Esta pérdida de inhibición podría estar directamente relacionada con la espasticidad.

La aplicación de vibración en el tendón muscular excita las aferencias primarias de los husos musculares, pero no las secundarias (Burke et al, 1976). Cuando se aplica vibración en el tendón y se estira el músculo, disminuye el reflejo de estiramiento, ya que la vibración bloquea la excitación de las aferentes Ia y promueve la inhibición presináptica Ia. En pacientes hemipléjicos con espasticidad se ha demostrado una ausencia del efecto inhibitorio de la vibración sobre el reflejo de estiramiento de corta latencia (mediado por las aferentes Ia), confirmando una reducida capacidad de inhibición del reflejo monosináptico, pero, en contra, aumenta la amplitud del reflejo de larga latencia (mediado por

las aferentes II), indicando una desinhibición de estas aferentes en los pacientes (Nardone A, et al, 2005).

La modulación del reflejo H durante la contracción muscular se encuentra también alterada en sujetos con lesión medular incompleta; el reflejo H desaparece, por ejemplo, durante la posición de pie, pero se encuentra ligeramente disminuido en la marcha con respecto a sujetos sanos (Yang et al, 1991). Esta falta de modulación de reflejos durante la marcha probablemente contribuye a la marcha espástica que presentan los sujetos con lesión medular incompleta.

- *Disminución de la inhibición recíproca disináptica.* Crone et al (1994) estudiaron pacientes con esclerosis múltiple encontrando que la inhibición disináptica, mediada por fibras Ia estaba abolida en miembros inferiores. En individuos con lesión medular incompleta, esta clase de inhibición está disminuida, son incapaces de suprimir el reflejo H cuando se activan los músculos antagonistas mostrando una coactivación anormal de estos músculos durante las contracciones isométricas (Boorman et al, 1996).
- *Desinhibición de las vías aferentes del grupo II,* encargadas de actuar en los reflejos flexores aferentes (Maupas, 2004). Estudios recientes han demostrado que existe una facilitación de la transmisión en vías interneuronales excitatorias coactivadas por aferencias II y Ia en pacientes con hemiplejía espástica produciendo una distonía espástica en músculos antigravitatorios (Marque et al, 2001; Rémy-Néris et al, 2003).
- *Aumento de la excitabilidad de las motoneuronas.* Se ha confirmado en individuos espásticos, en sujetos con lesión medular se ha observado un incremento en el ratio H máxima/M máxima (Delwaide, 1993). Este aumento de excitabilidad se atribuye a alteraciones intrínsecas de las propiedades de las motoneuronas, en las cuales existe una activación persistente de corrientes internas y depolarización de la membrana (Li et al, 2004) observada en modelo de ratas espinalizadas. Estas corrientes, controladas por el tronco cerebral a través de las fibras descendentes, se encuentran sin control, dejando a las motoneuronas disparar de forma prolongada a través de las fibras Ia.

En general, en las situaciones de espasticidad todos los mecanismos de inhibición a nivel medular se encuentran disminuidos o abolidos, existiendo un déficit de modulación de las vías inhibitorias, por lo cual, los sujetos con espasticidad presentan una incoordinación de músculos antagonistas-agonistas que impide el movimiento.

Tabla 3. Posibles mecanismos de la espasticidad.

Mecanismo	Provoca Espasticidad	Prioridad para favorecer la espasticidad
Hiperactividad de las neuronas fusimotoras	No	Ninguna
Brotos axonales	probable	Alta
Reducción de la inhibición presináptica de las fibras Ia	probable	Moderada
Disminución de la inhibición recíproca disináptica	probable	Incierto
Desinhibición de las vías aferentes del grupo II	Si	Alta
Aumento de la excitabilidad de las motoneuronas	Si	Alta

Clonus

Es una respuesta refleja rítmica provocada por un estiramiento rápido del músculo. Es conducido por fibras Ia y se cree, por su ritmicidad, que puede estar originado por un generador oscilatorio central al no poderse modificar su frecuencia por factores externos (Dimitrijevic, 1980; Walsh, 1987). Contrasta otra teoría, según la cual el reflejo de clonus es el resultado de la activación recurrente del reflejo de estiramiento (Hagbarth, 1973; Hidler y Rymer, 1999, 2000; Latash, 1989).

Reflejo flexor de retirada

El reflejo flexor es un reflejo espinal polisináptico y polisegmentario, que se encuentra bajo el control supraespinal (inhibidor y facilitador), y es conducido por fibras aferentes del grupo II. Posiblemente forme parte de los centros locomotores de la médula espinal al estar relacionado con las respuestas de las extremidades inferiores; mientras una extremidad se flexiona, la otra se extiende, generando así un patrón básico de marcha.

En la clínica puede registrarse mediante un estímulo nociceptivo en el nervio sural. La respuesta presenta dos fases, una de latencia corta de 50-60 ms que genera una contracción en el músculo tibial anterior, y una larga, de 110-140 ms que produce una respuesta de retirada (flexión de toda la extremidad). En las lesiones medulares completas la primera fase puede desaparecer.

En la espasticidad estos reflejos se encuentran desincronizados y muestran una sensibilidad anormal para facilitarse. Se deben diferenciar de los espasmos flexores, que se pueden presentar por

una gran variedad de estímulos sensitivos (úlceras por presión, estímulos vesicales, irritación de vejiga, etc.) y no parece que tengan mucha relación con la espasticidad en sí.

Hipertonía muscular

Se define como una resistencia al estiramiento dependiente de la velocidad. A la exploración clínica se puede observar una combinación de respuesta refleja y rigidez muscular.

Una escala clínica para valorar la hipertonía es la escala de Ashworth Modificada (Bohannon y Smith, 1987), que valora la resistencia al movimiento pasivo. La resistencia se puntúa de 0 a 4, siendo 4 una extremidad en rigidez incapaz de moverla de forma pasiva.

Otra escala útil para valorar este ítem es la escala de Tardieu (Boyd y Graham, 1999), en donde se valoran la extremidad moviendo el segmento a distintas velocidades y registrando el ángulo en donde el movimiento se bloquea.

Estudios recientes apuntan a que varios factores pueden contribuir a producir el tono muscular espástico:

1. Actividad anormal refleja. Falta de mecanismos de inhibición.
2. Cambios del tejido de colágeno en los tendones
3. Incremento de la rigidez muscular
4. Pérdida de sarcómeros
5. Cambios en las propiedades de la fibra muscular

Estos factores pueden provocar contracturas musculares que a su vez tienen un efecto en la actividad refleja, imponiendo un círculo vicioso.

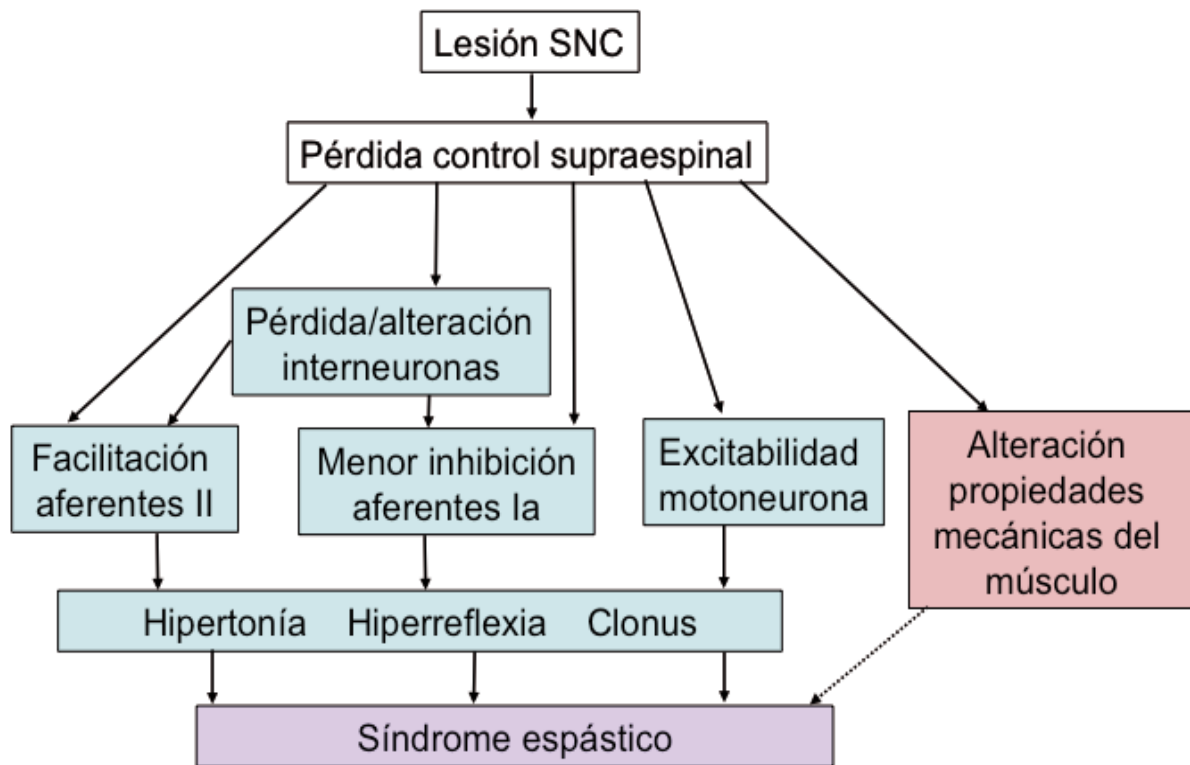


Figura 10. Principales mecanismos implicados en el desarrollo del síndrome espástico tras una lesión del sistema nervioso central (SNC). (Tomado de Navarro y Udina, 2009).

TRATAMIENTO DE LA ESPASTICIDAD

Una mejor comprensión de la fisiopatología de la espasticidad requiere la evaluación objetiva de varios mecanismos y de su interacción en la red espinal alterada en pacientes con distintas lesiones supraespinales. El conocimiento de los mecanismos desencadenantes de la espasticidad ha de mejorar las posibilidades de desarrollar métodos de neurorehabilitación más óptimos y diferenciados para su tratamiento.

Al ser la espasticidad multifactorial, su abordaje debe ser interdisciplinario. Actualmente existe una amplia variedad de tratamientos, desde no invasivos (fisioterapia y administración oral de medicamento antiespástico) hasta procedimientos invasivos (quirúrgicos). El tipo de tratamiento depende del nivel de espasticidad y de la incapacidad que cause (Tabla 4).

Métodos de Terapia Física

Los tratamientos en Terapia Física que se han utilizado en la hipertonia espástica son, principalmente, calor y frío superficial, estimulación eléctrica, diatermia y masaje, movilizaciones en etapa temprana para disminuir el riesgo de contracturas musculares y estiramientos pasivos prolongados de los grupos musculares espásticos (Bovend'Eerdt et al, 2008). Sin embargo, la variabilidad de aplicación hace que sea difícil demostrar el mecanismo de acción y la eficacia real del tratamiento sobre la modulación de la espasticidad.

El uso de órtesis es una herramienta útil en pacientes neurológicos para alinear las extremidades espásticas e impedir contracturas que compliquen el cuadro espástico y la funcionalidad.

Una modalidad que ha demostrado ser efectiva, es la estimulación eléctrica sobre el músculo espástico o su antagonista (Dewald et al, 1996). La reducción de la espasticidad se atribuye a la estimulación de las fibras aferentes cutáneas, las cuales suprimen la excitabilidad de las motoneuronas en la médula espinal; o a la activación de las vías inhibitorias recíprocas Ia. La TENS (Transcutaneous Electrical Neuromuscular Stimulation) aplicada a frecuencia de 100 Hz sobre los músculos espásticos parece ejercer un efecto beneficioso al promover una inhibición presináptica (Levin y Hui-Chan, 1992).

Tratamiento farmacológico

Los agentes antiespásticos orales están usualmente indicados en pacientes que presentan una espasticidad difusa o regional. Los medicamentos más utilizados son: el baclofen, las benzodiazepinas y la tizanidina. Pueden ser utilizados en combinación.

- Baclofen: es un agente inhibidor con una estructura análoga al GABA, que se une a los receptores GABA-B, teniendo como resultado la inhibición del flujo de calcio dentro de las terminaciones presinápticas, lo cual ocasiona la supresión de la liberación de los neurotransmisores excitatorios. Es el medicamento más comúnmente empleado para disminuir la espasticidad y los espasmos flexores. La diana principal de esta sustancia son las motoneuronas o interneuronas espinales. Se puede utilizar por vía oral o también intratecal, mediante la implantación de bombas de baclofen que permiten perfundir dosis de hasta 100 veces mayores que las administradas por vía oral.
- Benzodiazepinas. Su efecto antiespástico es mediado por su unión a receptores GABA-B, inhibiendo los canales de cloro produciéndose un efecto de inhibición espinal pre-sináptico reduciendo los reflejos monosinápticos y polisinápticos. El diazepam y el clonazepam son los agentes más comúnmente utilizados.
- Tizanidina: afecta a los receptores centrales adrenérgicos alfa-2. Su efecto antiespástico puede estar relacionado con el aumento de la inhibición noradrenérgica presináptica de las vías descendentes, aunque no está aclarado completamente su mecanismo de acción.
- Toxina botulínica: inyectada intramuscularmente actúa sobre la unión neuromuscular e inhibe la liberación de acetilcolina. Esta sustancia tóxica causa la denervación química de las fibras intrafusales y extrafusales del huso muscular, aunque su efecto es reversible (Rosales et al, 1996). El efecto clínico tiene duración variable, de 24 - 72 horas hasta 6 meses.

Procedimientos Quirúrgicos

Se recurre a los procedimientos quirúrgicos cuando ninguno de los métodos anteriores han dado resultado efectivo para disminuir la espasticidad y ésta impide la funcionalidad del individuo. La desventaja de los métodos quirúrgicos es que son irreversibles. Se practica la neurotomía de los nervios motores, las rizotomías de nervios sensitivos y el alargamiento de tendones.

- La neurotomía de nervios motores es efectiva cuando la espasticidad es focal en músculos inervados por el mismo tronco nervioso. Los nervios que son sometidos a esta técnica con cierta frecuencia son el nervio tibial (para corregir el pie espástico), el nervio obturador (para corregir las deformidades de cadera por patrón espástico de flexión y aducción), el nervio musculocutáneo (para el codo en flexión espástico), el nervio mediano y cubital (para la hiperflexión de muñeca y dedos espásticos).

- Las rizotomías posteriores son utilizadas para interrumpir las vías aferentes del reflejo monosináptico y los reflejos polisinápticos de retirada. Se pueden realizar de manera total o parcial, en este último caso teniendo resultados positivos sin perjudicar completamente las vías sensitivas y por tanto la sensibilidad somática.

El alargamiento de tendón es un procedimiento quirúrgico que puede reducir la espasticidad ya que al alargar el tendón permite el restablecimiento del arco articular cuando las deformidades son irreductibles por otros métodos. Se emplean más frecuentemente en el tendón de Aquiles.

Estimulación Eléctrica Epidural

La estimulación eléctrica epidural en las astas dorsales de la médula espinal puede reducir la espasticidad (Pinter et al, 2000), pero su eficacia radica en la localización de los electrodos y en los parámetros utilizados. El efecto clínico es debido a la activación de redes neuronales inhibitorias de la médula espinal incrementando la inhibición presináptica, o activando la circuitería inhibitoria que desciende desde el tronco cerebral.

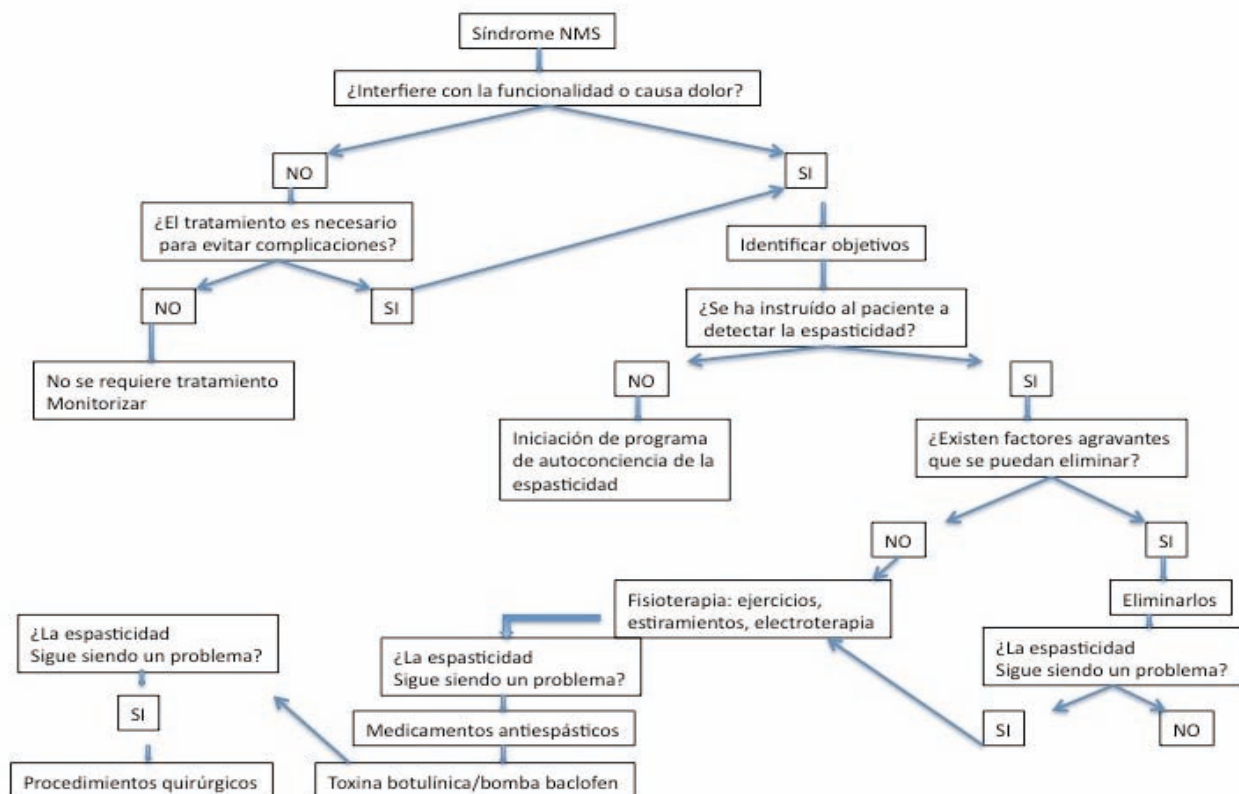


Tabla 4. Diagrama de flujo del manejo de la espasticidad, según Barnes, 2001.

EFFECTOS DE LA VIBRACIÓN

La vibración estimula las terminaciones primarias del huso muscular, enviando impulsos aferentes hacia las neuronas alfa y a las interneuronas inhibitorias Ia en la médula espinal. Esta vía aferente produce una contracción involuntaria en el músculo expuesto a la vibración (reflejo tónico vibratorio) e inhibe el músculo antagonista (Hagbarth y Eklund, 1966).

Cuando una vibración mecánica se aplica a un músculo en contracción voluntaria, en sujetos sanos, por tiempo prolongado (20 min.), se induce la supresión de la actividad aferente Ia, disminuyendo así, la contracción muscular (Bongiovanni, 1990). La recuperación del reflejo H después de la aplicación de un estímulo vibratorio no es inmediata, tarda más o menos 30 minutos en normalizarse en sujetos sanos (Abbruzzese et al, 2001).

El estímulo vibratorio en músculos antagonistas se ha utilizado en pacientes hemipléjicos para reducir la espasticidad (Bishop, 1975, Desmendt, 1983). Estas observaciones clínicas revelaron que aplicando directamente un estímulo vibratorio sobre el músculo espástico, se producía una intensa contracción en los pacientes hemipléjicos, seguida de una supresión importante de la espasticidad después de un estímulo vibratorio continuo. Sin embargo el fenómeno de supresión no fue aclarado. Noma (2009) estudió el efecto de la vibración en pacientes hemipléjicos observando una disminución en la excitabilidad motoneuronal de la médula espinal al disminuir la onda F.

Butler (2006) por su parte, observó que, al aplicar vibración (80 Hz) en el tendón de Aquiles en sujetos con lesión medular mientras se estimulaba el nervio peroneo superficial, la actividad refleja flexora disminuía, provocando una inhibición espinal debido a una neuromodulación sobre las interneuronas responsables de los reflejos flexores en la médula espinal. Sin embargo, concluye que las fibras Ia presinápticas inhibitorias no participan en este tipo de inhibición al no encontrar una disminución del reflejo H.

EFFECTOS DE LA ESTIMULACION MÁGNETICA TRANSCRANEAL

La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) es una técnica no invasiva y segura que induce cambios tanto en la excitabilidad cortical del sitio estimulado como transinápticamente a sitios más distales. La EMT funciona a través de un generador de campo magnético que envía corriente con una amplitud de 8000 Am aproximadamente a 1 ms, a través de una bobina de inducción colocada sobre el cráneo. La corriente genera un campo magnético perpendicular a la bobina, que pasa a través del cráneo e induce una corriente dentro del cerebro, paralela a la bobina. Si la intensidad, duración, dirección y amplitud son las adecuadas, las fibras descendentes corticoespinales pueden excitarse y conducir impulsos, que provocarán una activación

de los músculos correspondientes a la zona cortical estimulada (Rossini et al 2006; Edwards et al, 2008) (Fig. 11).

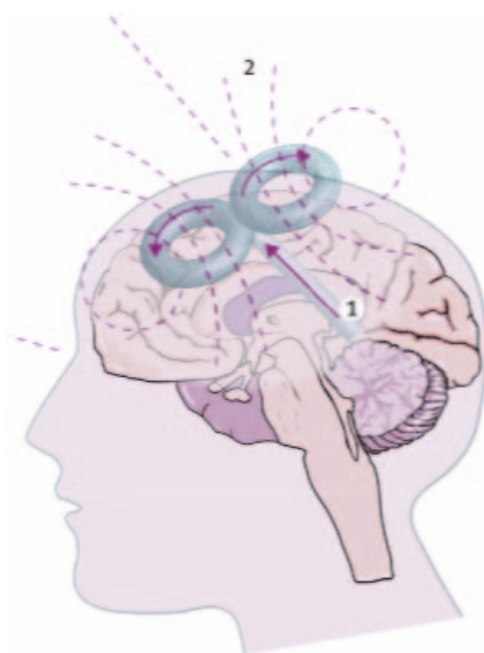


Figura 11. Activación Neuronal con la EMT. La corriente eléctrica en la bobina y la corriente inducida en el cerebro, causado por el campo magnético se encuentran en el mismo plano. 1) Corriente eléctrica 2) Campo magnético. (Edwards et al, 2009).

La EMT es utilizada como herramienta diagnóstica y terapéutica. Dentro del uso terapéutico se han logrado avances importantes en la aplicación de esta técnica al observarse que, dependiendo de los parámetros de la EMTr, se puede provocar tanto una facilitación como una inhibición de la actividad neuronal. Los efectos de la EMTr pueden prolongarse desde unos minutos a incluso horas.

Se ha comprobado que la EMTr puede ser un técnica de tratamiento seguro para varias patologías del sistema nervioso, siempre y cuando se sigan las normas de aplicación establecidas dentro del límite de seguridad en cuanto a frecuencia e intensidad (Wassermann, 1998). Actualmente se ha demostrado su eficacia en pacientes con desórdenes del movimiento, como enfermedad de Parkinson, distonías, coreas, etc (Edwards et al, 2008).

Estudios previos (Pascual-Leone et al, 1994; Wassermann et al, 2001) han demostrado que la EMTr a alta frecuencia, aplicada sobre la corteza motora primaria puede inducir cambios en el tamaño de la onda H en sujetos sanos (Perez et al, 2005). Nielsen et al (1995, 1996) observaron una disminución de la espasticidad y una mejor ejecución en las actividades diarias en pacientes con esclerosis múltiples, al aplicarles EMTr a 25Hz. Centonze et al (2007) y Valle (2007) también obtuvieron resultados alentadores en la disminución de la espasticidad en sujetos con esclerosis múltiple y parálisis cerebral respectivamente.

Los datos sugieren que una sola aplicación de EMTr tiene un efecto clínico de corta duración, sin embargo, múltiples sesiones de tratamiento pueden llegar a potenciar los beneficios clínicos, por lo que se sugiere que los tratamientos se realicen de forma prolongada (días o semanas), en simbiosis con tratamiento de fisioterapia para potenciar el aprendizaje y los cambios plásticos neuronales (Talelli y Rothwell, 2006).

HIPÓTESIS

La hipótesis principal de este proyecto es que la espasticidad en sujetos con lesión medular puede ser neuromodulada por agentes físicos externos, como la vibración y la EMTr. La vibración actuaría sobre circuitos reflejos espinales que involucran fibras aferentes propioceptivas, mientras que la EMTr influiría en circuitería neuronal supraespinal eferente que modula el nivel medular.

Esta hipótesis general se subdivide en dos hipótesis parciales, que se especifican a continuación:

1. Teniendo en cuenta que en la espasticidad la mayoría de los mecanismos de inhibición se encuentran disminuidos o perdidos, y que, al aplicar un estímulo vibratorio prolongado se produce una inhibición del reflejo H en sujetos sanos, que se mantiene por unos minutos después de la estimulación, proponemos que la aplicación de vibración en un músculo espástico causará una inhibición sináptica, que se reflejará clínicamente en la disminución de la espasticidad en sujetos con lesión medular.
2. Incrementando la excitabilidad de la corteza motora primaria del área de extremidades inferiores, se podrían modificar las influencias cortico-espinales, reduciendo segmentalmente la excitabilidad de la médula espinal para reducir la espasticidad en sujetos con lesión medular incompleta.

OBJETIVOS

1. Evaluar el efecto clínico de la vibración (a 50 Hz), aplicada al músculo recto anterior, sobre la espasticidad en sujetos con lesión medular. Analizar las posibles diferencias según el grado de lesión medular, considerada como completa o incompleta.
2. Cuantificar neurofisiológicamente el efecto de la vibración (50 Hz) sobre diferentes reflejos espinales provocados con diferentes estímulos, para estudiar los posibles mecanismos de neuromodulación que intervendrían al aplicar el estímulo vibratorio.
3. Cuantificar cinemáticamente el efecto de la vibración (50 Hz) durante la marcha en sujetos con lesión medular incompleta para estudiar los posibles cambios que la vibración provoque en las diferentes fases de la marcha.
4. Estudiar los posibles mecanismos de neuromodulación sobre la espasticidad y cuantificar neurofisiológicamente el efecto de neuromodulación que intervendrían al aplicar Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (20 Hz) en área de corteza motora primaria de la extremidad inferior en individuos con lesión medular espástica.

MATERIAL Y METODOS

SUJETOS

Se incluyeron en este estudio sujetos con lesión medular incompleta motora (ASIA C y D) y con lesión medular completa motora (ASIA A). Los niveles de lesión fueron variados, desde C4 a D11. Todos los sujetos presentaron grado de espasticidad en la escala de Ashworth Modificada (MAS) de ≥ 1 , hiperreflexia, espasmos extensores y flexores. Fueron criterios de exclusión las contracturas musculares que impedían el movimiento y la ausencia de reflejo H.

Se incluyeron también sujetos sanos como grupo control. Todos los sujetos del estudio firmaron un formulario de consentimiento informado de acuerdo con el Comité de Ética de la institución.

PROCEDIMIENTO

Los procedimientos empleados fueron aprobados por el Comité de Ética del Institut Guttmann, de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Este trabajo está dividido en tres estudios diferentes consecutivos:

1. Improvement in spasticity by vibration in paralyzed leg spastic muscles in spinal cord injury.
2. Effect of vibration on the gait pattern in patients with incomplete spinal cord injury.
3. Reduction of spasticity with repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in patients with spinal cord injury.

Cada sujeto fue valorado según el diseño de cada estudio, con diferentes escalas clínicas de espasticidad: Escala de Ashworth Modificada (MAS), los ángulos de movimiento de articulación de rodilla valorados pasivamente a velocidad rápida y lenta, Visual Analogue Scale (VAS), Modified Penn Spasm Frequency Scale (MPSFS); la Spinal Cord Assessment Tool for Spasticity (SCAT) y la Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool (SCI-SET); estudios neurofisiológicos de diversos reflejos espinales: onda H, reflejo T, Clonus y Reflejos flexores de retirada; y un estudio de análisis cinemático de la marcha.

Escalas Clínicas

Clonus

Para registrar el reflejo de clonus se utilizó el sistema Biopack (BioPack Systems, Inc). Se colocó un acelerómetro en el antepie del sujeto de su extremidad inferior estudiada, y un electrodo de tierra en el maléolo interno. El estímulo para ocasionar clonus fue por medio de un estiramiento brusco del músculo tríceps sural, aplicado con la mano del explorador. Se registró 2 ó 3 veces durante 10, 20, 50 seg según la duración de respuesta de cada paciente.

Escala de Ashworth Modificada

La escala de Ashworth Modificada mide la resistencia al estiramiento pasivo aplicado por el explorador. En nuestros sujetos se valoró esta escala en posición de sentado en la silla de ruedas, partiendo de un ángulo de 90° de flexión de rodilla, se realizó una extensión y flexión del segmento, observando la resistencia que existía al movimiento (Bohannon y Smith, 1987) (Tabla 4).

Tabla 4. Escala de Ashworth Modificada

0	No incremento del tono muscular
1	Leve incremento del tono muscular debido a una resistencia mínima al final del arco de movimiento.
1+	Leve incremento del tono muscular caracterizado por una leve parada seguido de una mínima resistencia a través del arco de movimiento (menos de la mitad del ROM).
2	Marcado incremento del tono muscular a través de todo el arco de movimiento, pero aún se mueve fácil el segmento.
3	Considerable incremento del tono muscular, dificultad al movimiento pasivo.
4	Rigidez del segmento afectado, en flexión o extensión.

Escala de Tardieu Modificada

La escala de Tardieu (Boyd y Graham, 1999) mide la calidad de reacción del músculo, así como el ángulo en el cual ocurre. El examinador mueve la extremidad a diferentes velocidades, registrando el ángulo en el cual se opone una resistencia al movimiento. En nuestros sujetos se utilizó la posición de sentado en la misma silla de ruedas, colocando el goniómetro manual en la articulación de la rodilla. Partiendo de 90° de flexión de la articulación, se sujetaba al paciente del pie y se extendía la pierna. Se marcaba el ángulo en el cual el movimiento oponía resistencia. Se valoró la velocidad rápida (V3, la máxima velocidad que pueda mover el explorador el segmento) por ser el componente de la evaluación que refleja una hiperexcitabilidad al reflejo de estiramiento.

Visual Analogue Scale (VAS)

Es una escala en donde en una línea de 10 cm, el sujeto a experimentar realiza una evaluación propia de la espasticidad, espasmos o clonus que percibe durante el día, marcando una cruz en la línea. Posteriormente el examinador mide con una regla la longitud desde donde comienza la línea hasta donde se encuentra la cruz.



Modified Penn Spasm Frequency Scale (MPSFS)

La escala PSFS esta basada en un reporte que hace el mismo paciente, cuantificando su espasticidad según la frecuencia con la que se presentan los espasmos (Pribe, 1996).

Escala de Frecuencia de Espasmo	
0	No espasmos
1	Espasmos leves inducidos por estimulación
2	Espasmos espontáneos Infrecuentes que ocurren < 1/hora
3	Espasmos espontáneos que ocurren > 1/ hora
4	Espasmos espontáneos que ocurren > 10 /hora

Spinal Cord Assessment Tool for Spasticity (SCAT)

La escala SCATS proporciona un método válido para medir el comportamiento motor espástico de forma clínica, distinguiendo diferentes tipos de espasticidad y su severidad (Benz et al, 2005).

Se miden tres componentes distintos de la extremidad inferior espástica:

1. Clonus del tobillo. Se realiza en posición decúbito supino aplicando una perturbación en tobillo.
2. Reflejo Flexor. Se provoca pinchando el arco del pie.
3. Reflejo Extensor. Mientras se mantiene una pierna en extensión, la contraria se flexiona a 90° rodilla, 110° cadera y se extiende la pierna.

SCATS clonus	
0	Ninguna reacción
1	leve, clonus < 3 s
2	moderado, clonus de 3-10 s
3	severo, clonus > 10s
SCATS Reflejo Flexor	
0	Ninguna reacción
1	leve, < 10° de excursión en flexión de rodilla/cadera o extensión del dedo gordo del pie.
2	moderado, 10-30° de excursión en flexión de rodilla/cadera.
3	severo, >30° de excursión en flexión de rodilla/cadera.
SCATS Reflejo Extensor	
0	Ninguna reacción
1	leve, contracción del extensor < 3s
2	moderado, contracción del extensor de 3-10 s
3	Severo, contracción del extensor > 10s

Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool (SCI-SET)

Se trata de un reporte que el mismo sujeto realiza, puntuando del -3 al +3 las actividades de la vida diaria que se enumeran en la lista que a continuación se muestra. Es una escala válida para evaluar el impacto de la espasticidad durante las actividades de a vida diaria a lo largo del día (Adams et al, 2007).

Se puntúa desde -3: la espasticidad interviene exageradamente y es disfuncional, hasta +3: la espasticidad es extremadamente útil para realizar la actividad.

1. ¿En la ducha?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
2. ¿En el vestido y desvestido?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
3. ¿En las transferencias?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
4. ¿En la posición de sentado (en silla de ruedas)?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
5. ¿En la preparación de la comida?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
6. ¿Comiendo?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
7. ¿Bebiendo?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
8. ¿En sus movimientos finos de la mano (escribir, uso del ordenador,etc.)?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
9. ¿En la habilidad de ejecutar los quehaceres domésticos?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
10. ¿En sus actividades recreacionales o hobbies?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
11. ¿Para disfrutar de los paseos o excursiones?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
12. ¿En la habilidad de ponerse de pie?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
13. ¿Al caminar?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
14. ¿En su equilibrio?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
15. ¿En su fatiga muscular?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
16. ¿En la flexibilidad de sus articulaciones?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
17. ¿En su terapia o ejercicios de rutina?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
18. ¿Al utilizar su silla de ruedas manual?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
19. ¿Al utilizar su silla de ruedas eléctrica?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
20. ¿Al acostarse?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
21. ¿Al realizar los cambios de posición en cama?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
22. ¿Para conciliar el sueño?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
23. ¿En la calidad de sueño?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
24. ¿En su vida sexual?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
25. ¿Sensación de sentirse enfadado?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
26. ¿Sensación de sentirse avergonzado?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
27. ¿Su sentimiento de comodidad social?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
28. ¿Su sentimiento de comodidad física?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
29. ¿Cuándo hay dolor?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
30. ¿Cuándo cae?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
31. ¿Cuándo se hace daño?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
32. ¿Cuándo accidentalmente daña a otra persona?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
33. ¿Para concentrarse?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
34. ¿Las sensaciones de controlar su propio cuerpo?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A
35. ¿Necesidad de pedir ayuda?	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	N/A

Estudios Neurofisiológicos

Registro del reflejo H

El sujeto permaneció sentado en la misma silla de ruedas, con las rodillas semiflexionadas, de tal forma que los pies quedaban fuera del reposapiés de la silla. Se le pidió al sujeto que no se moviera durante el registro para evitar variaciones en el reflejo H.

Para el registro se seleccionó la extremidad inferior derecha preferentemente, aunque en algunos pacientes se registró en la extremidad inferior izquierda, al ser la más espástica. Se colocaron los electrodos de registro de superficie sobre el músculo sóleo, y se estimuló el nervio tibial en la fosa poplítea. Para el registro EMG se utilizó un filtro de 20Hz– 10kHz.

A continuación se buscó el umbral adecuado, es decir, el umbral de estimulación para generar una respuesta mínima ($50 \mu\text{v}$) consistente (al menos 5 respuestas de 10 registros). Después ese valor se multiplicó por 1.2 y con esta última intensidad se realizaron 10 registros.

Posteriormente se buscó la onda H máxima y la onda M máxima, para asegurarse de que los electrodos no se habían movido de lugar y alteraran el resultado. Al reproducir la M max. se asegura la estabilidad de la estimulación.

Reflejo T

Para registrar el reflejo T, se colocó un electrodo de superficie en el músculo sóleo, con un martillo de reflejos se golpeó el tendón de Aquiles, mientras se sostenía el pie en dorsiflexión. Se registraron 5 respuestas. Los parámetros de registro electromiográficos que se utilizaron fueron los mismos descritos anteriormente para el reflejo H.

Reflejos Flexores de Retirada

Para el registro electromiográfico (EMG) se colocaron electrodos de superficie de plata (0,9 cm de diámetro) sobre los músculos tibial anterior (TA) y sóleo. El registro se realizó 4 veces. La actividad electromiográfica fue registrada en forma rectificadas para poder calcular el área, usando el aparato de electromiografía Medelec Synergy (Oxford Instruments). Posteriormente se introdujeron los datos a un ordenador portátil después de digitalizar y filtrar con una banda de 50Hz-1kHz para su análisis.

El sujeto permaneció sentado en la misma silla de ruedas, con las rodillas semiflexionadas de tal forma que los pies quedaban fuera del reposapiés de la silla. Se registró el reflejo flexor provocado por un tren de estímulo de 5 pulsos a 100 Hz aplicado al nervio sural, a diferente intensidad de acuerdo al umbral de dolor de cada sujeto o al nivel de reproducción de una respuesta flexora (promedio de $51 \text{ mA} \pm 32$). Se registraron 4 respuestas a estímulos eléctricos.

Análisis cinemático de la marcha

La marcha fue analizada cinemáticamente con un equipo optoelectrónico de análisis de movimiento en 3D (BTS Bioengineering, Italia). Se colocaron marcadores reflejantes de 1cm en: sacro, espina iliaca anterosuperior, trocánter mayor, epicóndilo lateral del fémur, cabeza de peroné, maleolos y quinto metatarsiano. Cuatro marcadores de 10 cm de largo se colocaron en mitad del muslo y la pantorrilla, como referencias. Los pacientes caminaron cuatro metros mientras eran registrados con seis cámaras BTS Smart D.

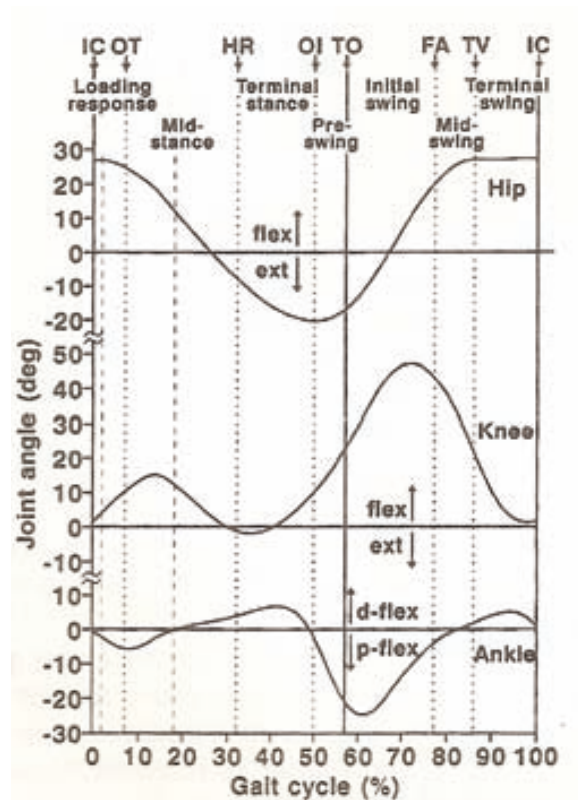


Figura 12. Gráfica de cinemática de un ciclo de normal de marcha. IC (contacto inicial), OT (despegue del dedo contralateral), HR (levantamiento de talón), OI (contacto inicial contralateral), TO (despegue del dedo), FA (pies adyacentes), TV (verticalización de tibia).

El proceso de cálculo de los ángulos de movimiento para cada articulación se hace de la siguiente manera: Primero, los ciclos de la marcha son definidos, marcando manualmente las fases de apoyo de talón, fase de pre-balanceo y despegue del pie de cada ciclo. Segundo, la posición espacial y la orientación de los segmentos son analizados y registrados automáticamente desde la trayectoria de los marcadores. Tercero, los ángulos articulares son calculados desde la orientación absoluta y relativa del eje de los segmentos del modelo cinemático escogido por protocolo. Como resultado se obtiene una gráfica sinusoidal en donde los valores positivos se refieren a la flexión de las articulaciones y los negativos a la extensión de las mismas.

Se calculó también el largo de paso, velocidad, tiempo por paso, velocidad en la fase de balanceo y pre-balanceo.

Aplicación del estímulo vibratorio en reposo y durante la marcha

La vibración en reposo se aplicó con un aparato de vibración eléctrico (Wahl Powerssage 4300, Clipper Co., Illinois, USA,) a una frecuencia de 50HZ durante 10 minutos sobre el músculo Recto Femoral (RF). El aparato se ató con una cincha alrededor del muslo para evitar que se desplazara. La vibración durante la marcha se aplicó con un aparato diferente (fabricado en la misma institución, con 65Hz de frecuencia y amplitud 0.75 mm), para facilitar el transporte del mismo.



Figura 13. Aplicación de la vibración sobre el rectus femoris en un paciente con lesión medular.

Aplicación de EMTr

Se utilizó el equipo MagStim Super Rapid magnetic stimulator (Magstim Company, Whitland, UK) de estimulación magnética transcraneal, equipado con una doble bobina (de 110 mm de diámetro cada una) colocada sobre el vertex. El paciente estuvo en todo momento, en posición de decúbito supino.

Para la estimulación de EMTr se aplicaron trenes de 2 segundos a 20 Hz (40 pulsos/tren) con un intervalo entre trenes de 28 segundos, para hacer un total de 1600 pulsos durante 20 minutos. La intensidad de estimulación fue del 90% del umbral motor en reposo, detectado en el biceps braquial.

RESULTADOS

Los resultados de este trabajo están compilados en tres estudios diferentes:

1. Decrease of spasticity with vibration in patients following spinal cord injury.
2. Effect of vibration on the gait pattern in patients with incomplete spinal cord injury.
3. Reduction of spasticity with repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in patients with spinal cord injury.

Primeramente se realizó un estudio en condiciones basales, en pacientes con LM completa e incompleta para observar el comportamiento reflejo espinal que presentaba cada grupo antes de colocar cualquier estímulo externo que alterara los reflejos espinales. Los estudios neurofisiológicos que se llevaron a cabo fueron: reflejo H y reflejo T. También se evaluó clínicamente a cada grupo con la medición del clonus, escala de Ashworth Modificada (MAS) y la escala de Tardieu (V3). Una vez detectadas las diferencias entre grupos, se procedió a evaluar los cambios en los reflejos monosinápticos aplicando un estímulo externo que estimulara a las vías aferentes, como es la vibración. De esta manera se pudo observar que las vías aferentes Ia son estimuladas causando posiblemente una inhibición presináptica en los reflejos monosinápticos en sujetos con LM.

Estos resultados se correlacionaron clínicamente con la disminución del clonus, la disminución de espasticidad según la escala MAS y el aumento de los arcos de movimiento de la escala de Tardieu. Por otro lado, se pudo observar que en los sujetos con LM incompleta existe una hiperexcitabilidad en los reflejos espinales mayor que en el grupo de LM completa, que aún con la aplicación de la vibración, no se regula adecuadamente en una posición estática.

Si en la posición de reposo se observó un déficit de modulación de reflejos espinales, en el movimiento voluntario, podría ser mayor la falta de modulación espinal, impidiendo movimientos funcionales como la marcha. Para indagar este punto, se procedió a evaluar los efectos de la vibración durante las distintas fases de la marcha en sujetos con LM incompleta. Los resultados se registraron como ángulos de movimiento en las articulaciones de tobillo y rodilla de las extremidades inferiores, así como velocidad y simetría de paso. Se observó que la aplicación de la vibración en un músculo durante la marcha puede activar o inhibir al agonista o antagonista según la fase de la marcha en que se aplique. En los pacientes con LM incompleta fue difícil discernir si los resultados obtenidos sucedieron al activar una reacción de equilibrio para prevenir caídas, o si la falta de inhibición recíproca durante la marcha imposibilitó un efecto real de la vibración sobre estos pacientes.

Algunos estudios sugieren que la disminución de la inhibición presináptica de las fibras aferentes Ia (Faist, 1994), junto con el incremento de excitabilidad de las motoneuronas, son las principales causas de la precaria modulación de reflejos en sujetos con LM. Aplicando un estímulo

aferente, como la vibración, ciertos mecanismos de la espasticidad pueden controlarse, tales como la inhibición presináptica. Sin embargo, el incremento de excitabilidad en las motoneuronas puede deberse a la deficiente modulación que lleva a cabo el sistema supraespinal en este tipo de pacientes.

Un método que puede ser aplicado a nivel cortical para facilitar o inhibir vías descendentes, es la EMTr. En el tercer trabajo se estimuló el área motora de las extremidades inferiores a alta frecuencia (20 HZ) para tratar de incidir en el control supraespinal que permitiera regular mejor los reflejos espinales y con ello modular la espasticidad en pacientes con LM incompleta. Nuestros resultados mostraron una mejoría clínica significativa de la espasticidad en las extremidades inferiores, permitiendo a los pacientes desarrollar sus actividades diarias de una forma más funcional. Sin embargo, neurofisiológicamente no se apreciaron cambios en el reflejo H, reflejo T y reflejo de retirada.

***DECREASE OF SPASTICITY WITH MUSCLE VIBRATION IN PATIENTS WITH SPINAL
CORD INJURY***

Narda Murillo¹, PT; Hatice Kumru¹,MD; Joan Vidal-Samso¹,MD; Jesus Benito¹,MD; Josep Medina¹, PT; Xavier Navarro², MD; Josep Valls-Sole³, MD.

¹ Institut Guttmann. Hospital de neurorehabilitació. Institut Universitari adscript a la Universitat Autònoma de Barcelona.

² Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, and CIBERNED, Bellaterra, Spain

³Unitat d'EMG, Servei de Neurologia, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Submitted to Clinical Neurophysiology

Corresponding Author and Address:

Narda Murillo

Instituto Guttmann, Hospital de Neurorehabilitació

Camí de Can Ruti S/N

08916 Badalona, Spain

Tel: +34 93 4977700

Fax: +34 93 4977707

E-mail: nmurillo@guttmann.com

ABSTRACT

Objective: Spasticity is common after spinal cord injury (SCI). Exaggerated tendon jerks, clonus, and spasms are key features of spasticity that result from hyperexcitability of the stretch reflex circuit. Here we studied the effects of vibration on the rectus femoris muscle (RF) on clinical and electrophysiological measures of spasticity in the leg.

Methods: Nineteen SCI patients with spasticity and nine healthy subjects were studied at baseline and under stimulation (vibration at 50 Hz during 10 minutes on the RF). Neurophysiological studies included evaluation of the Hmax/Mmax ratio, and the T wave. Clinical measurements of spasticity were the score in the Modified Ashworth Scale (MAS), range of motion (ROM), and duration and frequency of clonus.

Results: Vibration induced a significant reduction of MAS and clonus, and increase of the ROM in SCI patients. The Hmax/Mmax ratio and the T wave amplitude decreased significantly in both patients and controls. Patients with incomplete SCI (iSCI) presented higher number of cycles and longer duration of clonus than patients with complete SCI (cSCI). The Hmax/Mmax ratio and T wave amplitude at baseline were significantly larger in iSCI patients than in cSCI or healthy subjects.

Discussion: Despite the different behaviour of spasticity in cSCI and iSCI patients, prolonged vibration on proximal lower extremity muscles decreased spasticity in the whole limb. Thus, muscle vibration may be useful for physical therapy, by facilitating passive and active movements of the extremities in spastic SCI patients.

INTRODUCTION

Spasticity is one of the most invalidating conditions of the upper motor neuron syndrome (Maynard, et al., 1990; Levi, et al., 1995 a,b; Johnson, et al., 1998; Skold, et al., 1999). It is usually defined as a velocity-dependent increase in muscle tone, and presents with exaggerated tendon jerks, clonus, and spasms, which result from hyperexcitability of the stretch reflex (Lance, 1980; Adams, et al., 2007; Elbasiouny, et al., 2010). Finding methods of control of such enhancement has therapeutic interest. Several studies have demonstrated reduced presynaptic inhibition of the H reflex by vibratory stimuli in spastic patients (Ashby, et al., 1974; Ongerboer de Visser, et al., 1989). In fact, vibration may cause not only a decrease in the soleus H reflex (Calancie, et al., 1993), but also produce changes beyond the segmental level. Butler et al (Butler, et al., 2006) found vibration-induced reduction of withdrawal reflex activity without changes in the size of the H reflex. These authors suggested the possible clinical applicability of vibration to reduce the involuntary reactions of leg muscles in patients with spinal cord injury (SCI). In most of these studies, vibration was applied to the tendon of soleus or tibialis anterior muscles (Burke, et al., 1972; Ashby, et al., 1974; Ongerboer de Visser, et al., 1989; Calancie, et al., 1993; Butler, et al., 2006). However, empirical observations during our clinical practice showed that some patients felt reduction of their own assessment of spasticity in their leg when vibration was applied to the ipsilateral quadriceps muscle. In fact, it is known that large muscle afferents from the quadriceps have a presynaptic inhibitory effect on homonymous and heteronymous monosynaptic reflexes (Meunier, et al., 1993; Faist, et al., 1994). In the literature, there are previous studies about the effect of tendon vibration (Ageranoti and Hayes, 1990; Butler, et al., 2006) on spasticity, but less is known on the effects of segmental muscle vibration (Paoloni, et al., 2010). These observations prompted us to perform a systematic study of the effects of local vibration applied to the quadriceps muscle on clinical and electrophysiological measures of spasticity following SCI.

PATIENTS AND METHODS

The study was carried out in 19 patients with SCI and in 9 age-matched healthy subjects. Patients were selected according to the following inclusion criteria: 1) stable SCI, 2) lesion level above T12, 3) lower limb spasticity ≥ 1.5 according to the Modified Ashworth scale (MAS), 4) presence of soleus H reflex, 5) stable medical treatment during the last two weeks, 6) absence of joint limitation that prevented movement. Demographic and clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. The spinal cord lesion was cervical in 13 patients and thoracic in the remaining 6 patients. According to American Spinal Cord Injury Association Impairment Scale (ASIA) (Marino, et al., 2003), nine patients presented ASIA A, nine ASIA C, and one ASIA D. The mean age of control subjects was 33.8 ± 9.4 years, ranging from 23 to 48 years, and that of the

patients was 36.0 ± 10.6 years, ranging from 18 to 67 years (Mann-Whitney U test; $p = 0.7$). The mean time since SCI was 5.6 ± 1.9 months (Table 1).

The procedure was approved by the ethics committee of the Institute Guttmann, according to the declaration of Helsinki and all patients and healthy subjects signed a consent form.

Age	Sex	Injury level	AIS	Time since injury (months)	Aetiology	Initial MAS	Antispastic medication
30	M	C6	A	4	trauma	3	-
22	F	Th9	A	3	trauma	2	-
50	M	C5	A	4	trauma	2	-
20	M	Th9	A	6	trauma	2	-
48	M	C6	A	8	trauma	3	-
28	M	C5	A	5	trauma	2	-
28	M	C6	A	5	trauma	2	-
50	F	C4	A	4	trauma	2	baclofen
18	M	C7	A	9	trauma	1.5	-
29	M	Th8	C	7	myelitis	2	baclofen
32	M	Th4	C	6	trauma	3	baclofen
55	M	C3	C	8	trauma	3	baclofen
28	M	Th11	C	9	myelitis	2	-
42	M	Th6	C	6	trauma	4	baclofen
20	M	C5	C	4	trauma	2	baclofen
50	M	C6	C	4	trauma	3	-
60	M	C6	C	4	trauma	1.5	-
67	F	C5	C	4	trauma	2	-
26	M	C4	D	6	trauma	1.5	-

Table 1. Demographic and clinical characteristics of SCI patients. ASIA: American Spinal Cord Injury Association (ASIA) Impairment scale. MAS: Modified Ashworth Scale. M: Male, F: Female; Neurological injury level C: cervical; Th: thoracic.

General procedure

The study protocol included two conditions: baseline and stimulation. All subjects were submitted to clinical and neurophysiological evaluations in both conditions. During the stimulation condition, vibration was applied with an electric vibration device (Wahl Powerssage 4300, Clipper Co., Illinois, USA) at a frequency of 50 Hz during 10 minutes over the rectus femoris (RF) muscle. The apparatus was fastened with ribbons around the thigh, over the belly of the RF. All the evaluations in the stimulation condition were carried out under (at least)10 minutes of vibration.

Clinical evaluation

Baclofen treatment was washout at least 12 hours before the clinical and neurophysiological evaluations in patients who were under oral baclofen treatment.

The clinical and neurophysiological evaluation was performed while sitting on a comfortable chair. For clinical evaluation, we used the modified Ashworth Scale (MAS) (Bohannon, et al., 1987) for the knee, and the Range of Motion (ROM) of the first catch for knee extension which reflects resistance to stretch (velocity stretch V3 in modified Tardieu scale) (Boyd and Graham, 1999). While the patient was sitting, the examiner extended the knee passively with a fast movement, recording with a manual goniometer the angle at which the joint had the first catch. The complete knee extension was considered 0°. The response to stretch (*clonus*) was examined after inducing a sudden manual stretch of the triceps surae muscle for 1-2 seconds by applying the maximal strength in the manoeuvre. An accelerometer was attached to the dorsum of the foot for movement recording, which was sampled at 5 kHz, amplified, filtered (0.1 to 50 Hz) and stored for off-line analysis on a personal computer equipped with the software package Acknowledge MP100 (Biopac Systems, Goleta, CA, USA). The recording window was 50 seconds. The manoeuvre was repeated 5 times to obtain a mean value.

Electrophysiological evaluation

We used routine electrodiagnostic equipment (Synergy, Oxford Instruments; Surrey, England) to perform the following tests in patients sitting with the knee and ankle joints flexed at 90°.

Hmax/Mmax ratio: For the H reflex study, subjects had bipolar Ag-AgCl surface recording electrodes (0.8 cm diameter and 2.0 cm fixed interelectrode distance) attached to the skin overlying the soleus muscle and stimulating electrodes (1 ms rectangular pulse), attached to the popliteal fossa over the posterior tibial nerve. The maximum amplitude of the H reflex (Hmax) was determined by using as many stimuli as needed at stimulation steps of 0.2 mA around the intensity eliciting the largest amplitude of the H reflex. The maximum amplitude of the M wave (Mmax) was determined

as the size of the response to a stimulus of supramaximal intensity. The EMG signal was amplified (1 mV/D) and band-pass filtered (2 to 10.000 Hz).

T wave: The T wave was obtained with the same recording electrodes as for the Hmax/Mmax ratio after tapping with a sweep-triggering hammer (Kawe reflex hammer Trömmner, Germany) over the Achilles tendon in 5 recordings.

Data analysis

We measured the peak to peak amplitude of Hmax, Mmax and Twave, and calculated the Hmax/Mmax ratio. For the clonus, we measured the number of cycles and total duration of clonus. A cycle was defined as a sinusoidal wave of an amplitude larger than 50 μ V. Results are expressed as mean \pm standard deviation (SD).

To analyse the clinical and neurophysiological data according to severity of SCI, patients were divided in two groups according to the ASIA classification: complete SCI group (cSCI), including patients with ASIA A, and incomplete SCI group (iSCI), including patients with ASIA C and D. Statistical analyses were performed with the SPSS 13.0 software. The Wilcoxon signed rank test was used to compare data from baseline and stimulation conditions in patients and control subjects, while the Kruskal-Wallis (for multiple comparisons) and Mann-Whitney U test (for two groups comparison) were used to compare data between groups. The level of statistical significance for all comparisons was set at $p \leq 0.05$.

RESULTS

Effects of vibration on clinical parameters of spasticity

The baseline and stimulation conditions results for patients are given in Table 2 for the whole group. Considering all patients together, vibration induced a significant reduction in MAS measured at the knee joint (Wilcoxon test, $p < 0.001$) and a significant increase in ROM for knee extension (Wilcoxon test, $p = 0.001$) in the studied leg. The number of cycles and total duration of clonus in the SCI group was significantly reduced (Wilcoxon test, $p \leq 0.006$ for two comparisons). Figure 1 shows an example of the recording from a subject in baseline and stimulation conditions.

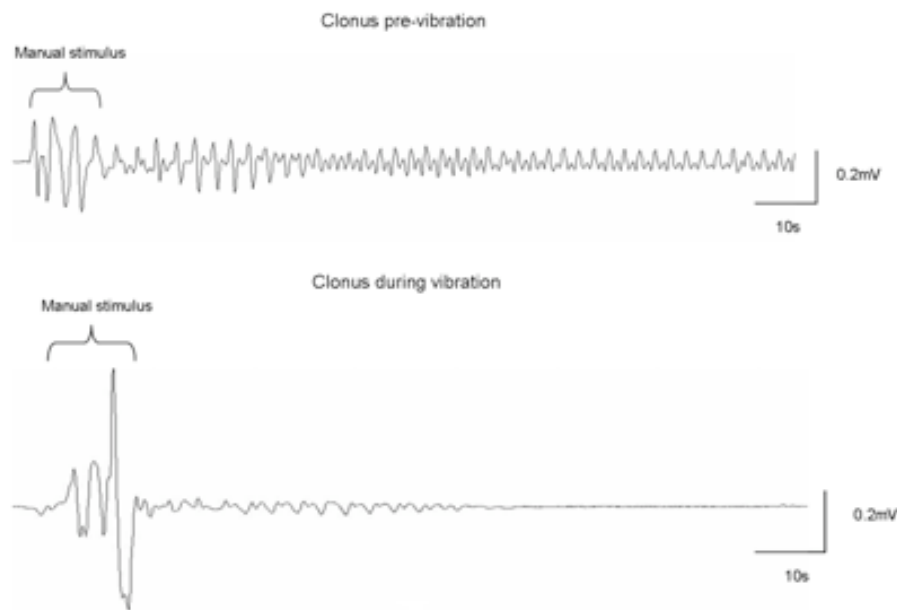


Figure 1. Representative recordings of clonus (oscillations of the ankle joint) registered by accelerometry on the foot, following manual stretch of triceps sural in a patient with spinal cord injury at the thoracic level T8, ASIA-C in the two experimental conditions (first recording at baseline condition and second during vibratory stimulation).

Effects of vibration on results of neurophysiological tests

Hmax/Mmax ratio

In the baseline condition, the Hmax/Mmax ratio in patients was not significantly different from healthy controls (Mann-Whitney U test, $p=0.20$). Hmax was not different in SCI patients in comparison to healthy controls (Mann-Whitney U test; $p=0.1$). However, Mmax was significantly smaller in SCI patients with respect to controls ($p=0.006$).

Vibration induced a significant reduction of Hmax/Mmax ratio in the control group (Wilcoxon test, $p=0.005$ for both comparisons) and in the SCI patients ($p=0.001$ for both comparisons). Vibration did not cause any changes in the Mmax amplitude in any group (Wilcoxon-test, $p \geq 0.65$ for each group). The percentage change of Hmax/Mmax ratio between stimulation and baseline, expressed as percentage of the values in the baseline condition, showed no statistically significant differences between control subjects and patients (Mann-Whitney U test, $p=0.217$) (Table 2).

T wave

The mean amplitude of the T wave in baseline condition in patients was not different from that in control subjects (Mann-Whitney U test; $p=0.7$) (Table 2). Vibration induced a significant inhibition of the T wave in both SCI patients and healthy control subjects (Wilcoxon-test; $p=0.002$ and $p=0.007$ respectively).

Differences between complete and incomplete SCI

In baseline condition, patients with iSCI did not differ from those with cSCI in MAS and ROM (Mann-Whitney U test, $p=0.35$ and $p=0.88$ respectively) but the evaluation of clonus revealed a significantly higher number of cycles and longer total duration in iSCI than in cSCI (Mann-Whitney-U, $p < 0.02$ for both comparisons).

Although there was a reduction in the MAS score and increment of ROM in the stimulus condition in each group, no differences were observed in MAS and ROM between iSCI and cSCI (Mann-Whitney U test, $p > 0.3$ for all comparisons). The number of cycles and duration of clonus were reduced significantly with vibration in the iSCI group (Wilcoxon-t: $p=0.008$ for both comparisons), while there were no significant differences between conditions in the cSCI (Wilcoxon-t, $p=0.3$ for both comparisons) (table 2).

The Hmax/Mmax ratio and the T wave amplitude in baseline were significantly larger in iSCI than either cSCI or control groups (Mann-Whitney U test; $p < 0.004$ for all comparisons) (Figure 2; table 2). The Hmax/Mmax ratio and the T wave were no significant differences between cSCI and the control group (Mann-Whitney U test; $p > 0.7$). However the Hmax and Mmax were significantly smaller in cSCI group than in iSCI (Mann-Whitney U test; $p=0.03$ vs 0.04 respectively) than in control subjects (Mann-Whitney U test; $p=0.03$ vs $=0.0001$ respectively). In iSCI, the Hmax was not different with respect to control subjects (Mann-Whitney U test; $p=0.7$), but Mmax was significantly smaller (Mann-Whitney U test; $p=0.05$).

The percentage reduction of the Hmax/Mmax ratio with vibration was significantly less marked in iSCI patients than in cSCI patients (Mann-Whitney U test, $p=0.02$), and in iSCI patients than in the control group (Mann-Whitney U test, $p=0.02$), but there were no differences between cSCI and control groups (Mann-Whitney U test, $p=0.8$).

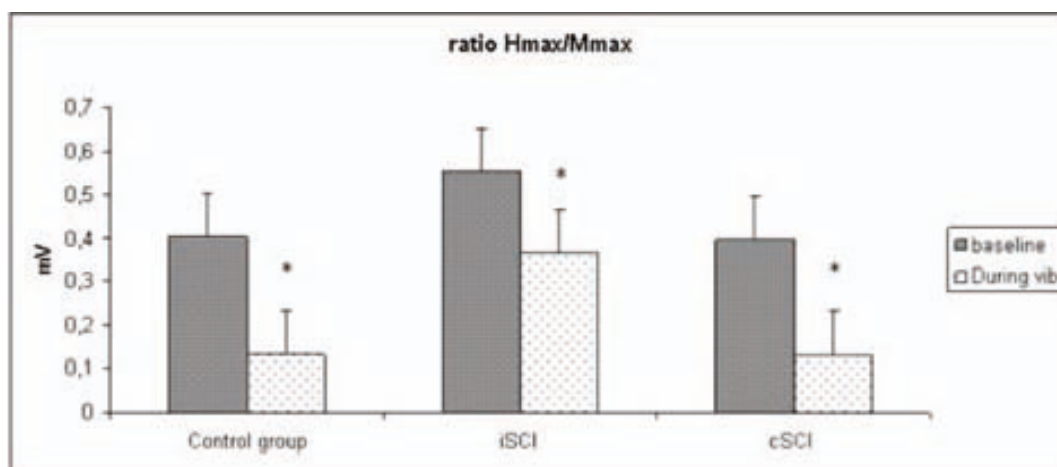


Figure 2. Hmax/Max ratio in the control subjects, in patients with incomplete spinal cord injury (iSCI) and complete SCI (cSCI). * $p \leq 0.05$

	Patients with SCI			Patients with cSCI			Patients with iSCI			Healthy subjects		
	Baseline	Stimulation	p	Baseline	Stimulation	p	Baseline	Stimulation	p	Baseline	Stimulation	p
MAS	2.2 ± 0.6	1.1 ± 0.6	< 0.001	2.1 ± 0.6	1 ± 0.7	0.007	2.2 ± 0.6	1.2 ± 0.5	0.003	-	-	-
ROM	-36.7 ± -23.6	-17.9 ± -16.5	0.001	-34.0 ± -24	-16.2 ± -14.8	0.02	-35.7 ± -25.3	-17.5 ± -18.7	0.008	-	-	-
Hmax/Mmax ratio	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.001	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.005	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.01	0.5 ± 0.3	0.13 ± 0.1	0.005
Twave (mV)	1.8 ± 1.3	1.1 ± 0.9	0.002	0.9 ± 0.6	0.5 ± 0.4	0.008	2.7 ± 1.1	1.6 ± 1	0.008	1.7 ± 1.2	0.8 ± 0.8	0.007
Clonus	Duration	20.7 ± 20.7	0.006	1.9 ± 3.4	2.0 ± 3.5	0.3	31.1 ± 18.6	10 ± 13.3	0.008	-	-	-
	(sec)											
	Number of oscillations	113.3 ± 118	0.004	9.2 ± 18.4	8.3 ± 15.3	0.3	171.2 ± 110	54.7 ± 68.3	0.008	-	-	-
		6					2					

Table 2. Mean and standard deviation of clinical and neurophysiological data according to the condition (baseline; stimulation) in total spinal cord injury (SCI) patients, in complete (cSCI), incomplete (iSCI) SCI patients and healthy subjects. p value according to Wilcoxon signed rank test.

DISCUSSION

The results of this study show that vibration at 50 Hz applied on the quadriceps muscle produces a significant decrease in clinical measures of spasticity in the ipsilateral leg of SCI patients. The clinical changes were accompanied by measurable neurophysiological changes with significant reduction of Hmax/Mmax ratio, and T wave. In addition, we found that iSCI patients presented higher excitability of these reflexes than the cSCI patients in baseline condition. Reduction in Hmax/Mmax ratio during stimulation was less marked in the iSCI group than in the cSCI and in control groups.

Effects of vibration

By applying a vibratory stimulus of 50 Hz on the RF in patients with cSCI and iSCI, we observed a decrease in Hmax/Mmax ratio and T wave in both groups. One possible mechanism of modulation of these reflexes by vibration could be presynaptic inhibition of Ia fibers (Nielsen, et al., 1995; Schindler-Ivens and Shields, 2004), that was found decreased in subjects with SCI (Ongerboer de Visser, et al., 1989), and for this reason it can be explained that in the iSCI group monosynaptic reflexes decreased with vibratory stimulation, but not as much as in the control group.

While applying vibration on the RF muscle, inhibition on H reflex recorded on the soleus muscle was observed. This intersegmental effect could be due to heteronymous monosynaptic bidirectional projections between the soleus and RF muscles (Meunier et al., 1993; Faist, et al., 1994). Therefore, by applying vibratory stimulation to the RF, there is activation of interneurons by Ia pathways, which might inhibit the soleus reflex response presynaptically. Even though, a mechanical spread of the vibration, causing activation of muscle spindle primary endings in the soleus muscle cannot be entirely ruled out (Faist, et al, 1994).

On the other hand, the vibration effect on the H reflex is consistent with the phenomenon of “busy-line” in which the Ia fibres, with higher conduction velocity, are rendered “busy” by vibration and therefore, are less responsive to the muscle stretch (Bove, et al., 2003). This suggests that vibration affects the phasic stretch reflex, interfering with the repeated stretching cycle of the plantar flexor muscles in clonus, assuming that clonus results from recurrent activation of stretch reflexes (Hidler and Rymer, 2000).

We used clinical scores to observe the effect of vibration on antagonist muscle (MAS and ROM). As can be observed from the results of the study, joint angles of knee extension significantly increased, which suggests the existence of reciprocal inhibition mechanisms by stimulating the tendon vibration reflex, where the stimulated muscle contracts and the antagonist

tends to relax. Ageranoti and Hayes (Ageranoti and Hayes, 1990) reported similar results when applying vibration on wrist extensor muscles in hemiparetic patients, showing a facilitation of the agonist muscle activity and inhibition of the antagonist.

Differences between complete and incomplete spinal cord injured patients

In our study, clonus revealed a significantly higher number of cycles and longer total duration in iSCI, which decreased with vibratory stimulation. Many authors have suggested the theory that clonus occurs as a result of a self-reexcitation of hyperactive stretch reflexes (Hidler and Rymer, 1999; Beres-Jones, et al., 2003). Nakazawa et al. (Nakazawa, et al., 2006) concluded that the stretch reflex is overexcited in the iSCI patients, and clonus could be more excitable in subjects with iSCI than cSCI. However, further studies are needed to analyse the characteristics of clonus in complete and incomplete SCI.

In our study, obvious neurophysiological differences were observed between subjects with complete and incomplete SCI since 3 to 9 months following injury. The Hmax was significantly smaller in cSCI than in iSCI patients and in healthy controls, but no differences were detected between iSCI and healthy controls. However, we cannot exclude the long term duration effect of oral baclofen on the Hmax in iSCI (Table 1). It has been reported that cSCI patients present increasing H reflex responses regarding to the spinal shock phase, manifested by increase of the Hmax/Mmax ratio and a decrease of the Mmax from 2-6 months in comparison to a few days after SCI (Hiersemenzel, et al., 2000). Moreover, Calancie et al. (Calancie, et al., 1993) observed significantly smaller Hmax and Mmax and a significant increase in the Hmax/Mmax ratio in chronic SCI (iSCI+cSCI) with respect to healthy subjects. In contrast, Schindler-Ivens and Shields (Schindler-Ivens and Shields, 2004) did not find significant changes in the Hmax in chronic cSCI compared to healthy subjects. On the other hand, Nakazawa et al. (Nakazawa, et al., 2006) reported that Hmax and Mmax were not different with respect to healthy subjects in chronic iSCI patients (from 12 months post-injury), but they were significantly reduced in chronic cSCI (Nakazawa, et al., 2006).

These variations suggest that modulation of spinal reflexes has a different temporal evolution for complete and incomplete SCI. In our study, neurophysiological assessments were performed in subjects 3 to 9 months following SCI. The Mmax in the cSCI group was decreased in amplitude compared to the iSCI group, possibly due to reduced muscle fiber size by disuse (Hiersemenzel, et al., 2000; Nakazawa, et al., 2006) or to the loss of lateral corticospinal tracts leading to a degraded function of interneuronal circuits (Nakazawa, et al., 2006). After the loss of supraspinal control in cSCI, the remaining input from peripheral receptors may differentially affect the function of motoneurons and interneurons (Dietz and Müller, 2004).

In contrast, our iSCI subjects showed an increment in the excitability of the spinal reflex activity measured by Hmax/Mmax ratio and T reflex with respect to healthy subjects. Probably, as noted by some authors (Little et al., 1985; Little, et al., 1999; Calancie et al., 2004), spinal monosynaptic reflexes change over time, increasing first and then decreasing at about the fourth month following SCI. However, the high Hmax/Mmax ratio can express rather a decrease of Mmax (as found here) than a pure increase in reflex excitability (Dietz and Colombo, 2004).

Experimental studies have also shown that reflex facilitation (studied by the Hmax/Mmax ratio) was higher after partial lesion than after complete transection of the spinal cord in the rat (López-Vales, et al., 2006). One possible explanation was brought by Lee et al. (Lee et al., 2005), who looked at differences between groups of rats with SCI of different severity in the excitability of the H reflex at different stimulus frequency, and suggested that the absence of supraspinal connections in complete lesions allowed the H reflex to regain some sensitivity to afferent stimulus frequency. However, when the supraspinal connections were partially damaged, there was a decrease of the modulation of the H reflex that generates a disruption in the mechanisms of inhibition. Indeed, in humans peripheral sensory inputs have been shown to play a role in reducing the excitability of the spinal motoneurons when subjects are standing, and this suppressing effect was increased in clinically complete SCI patients compared with healthy subjects (Kawashima et al., 2003).

CONCLUSION

Despite the different behaviour of spasticity between cSCI and iSCI patients, prolonged vibration on the proximal leg muscles produces a significant decrease of spasticity in the whole limb. Thus, vibration might be a useful coadjuvant tool in the rehabilitation of spastic SCI patients during passive mobilization and also during gait training (Paoloni, et al., 2010). However, further studies are needed to determine the effect of vibration on RF in the other extremities, and the post vibration effect and its duration.

REFERENCES

1. Adams MM, Martin Ginis KA, Hicks AL. The Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool: development and evaluation. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1185-1192.
2. Ageranoti SA, Hayes KC. Effects of vibration on hypertonia and hyperreflexia in the wrist joint of patients with spastic hemiparesis. *Physiotherapy Canada*. 1990; 42: 24-33.
3. Ashby P, Verrier, M, Lightfoot, E. Segmental reflex pathways in spinal shock and spinal spasticity in man. *J. Neurol Neurosurg Psychiat* 1974; 37: 1352-1360.
4. Beres-Jones JA, Johnson TD, Harkema SJ. Clonus after human spinal cord injury cannot be attributed solely to recurrent muscle-tendon stretch. *Exp Brain Res*. 2003;149:222-236.
5. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67: 206-207.
6. Bove M, Nardone, A, Schieppati M. Effects of leg muscle tendon vibration on group Ia and group II reflex response to stance perturbation in humans. *J Physiol* 2003; 550: 617-630.
7. Boyd RN, Graham HK. Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999; 6: S23-S35.
8. Burke D, Ashby P. Are spinal "presynaptic" inhibitory mechanisms suppressed in spasticity? *J Neurol Sci* 1972; 15: 321-326.
9. Butler JE, Godfrey S, Thomas C. Depression of involuntary activity in muscles paralyzed by Spinal Cord Injury. *Muscle Nerve* 2006; 33: 637-644.
10. Calancie B, Broton, JG, Klose, KJ, Traad, M, Difini, J. Evidence that alterations in presynaptic inhibition contribute to segmental hypo and hyperexcitability after spinal cord injury in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 177-186.
11. Calancie B, Molano MR, Broton JG. Tendon reflexes for predicting movement recovery alter acute spinal cord injury in humans. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2350-2363.
12. Dietz V, Colombo G. Recovery from spinal cord injury--underlying mechanisms and efficacy of rehabilitation. *Acta Neurochir Suppl*. 2004; 89: 95-100.
13. Dietz V, Müller R. Degradation of neuronal function following a spinal cord injury: mechanisms and countermeasures. *Brain* 2004; 127: 2221-2231.
14. Elbasiouny SM, Moroz D, Bakr MM, Mushahwar VK. Management of spasticity after spinal cord injury: current techniques and future directions. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 23-33.
15. Faist M, Mazevet D, Dietz V, Pierrot- Deseilligny E. A quantitative assessment of presynaptic inhibition of Ia afferents in spastics: differences in hemiplegics and paraplegics. *Brain* 1994; 117: 1449-1455.

16. Hidler JM, Rymer WZ. A simulation study of reflex instability in spasticity: origins of clonus. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 1999;7:327–340.
17. Hidler JM, Rymer WZ. Limit cycle behavior in spasticity: analysis and evaluation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2000;47:1565–1575.
18. Hiersemenzel LP, Curt A, Dietz V. From spinal shock to spasticity: neuronal adaptations to a spinal cord injury. *Neurology* 2000; 54: 1574-1582.
19. Johnson RL, Gerhart KA, McCray J, Menconi JC, Whiteneck GG. Secondary conditions following spinal cord injury in a population- based sample. *Spinal Cord* 1998; 36: 45–50.
20. Kawashima N, Sekiguchi H, Miyoshi T, Nakazawa K, Akai M. Inhibition of the human soleus Hoffman reflex during standing without descending commands. *Neurosci Let* 2003; 345: 41-44.
21. Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP (eds). *Spasticity: Disordered Motor Control.* Year Book Medical Pubs: Chicago. 1980; 485–494.
22. Lee JK, Emch GS, Johnson CS, Wrathall JR. Effect of spinal cord injury severity on alterations of the H-reflex. *Exp Neurol* 2005; 196: 430-440.
23. Levi R, Hultling C, Nash MS, Seiger A. The Stockholm spinal cord injury study: 1. Medical problems in a regional SCI population. *Paraplegia* 1995; 33: 308–315.
24. Levi R, Hultling C, Seiger A. The stockholm spinal cord injury study: 2. Associations between clinical patient characteristics and post-acute medical problems. *Paraplegia* 1995; 33: 585–594.
25. Little JW, Ditunno JF Jr, Stiens SA, Harris RM. Incomplete spinal cord injury: neuronal mechanisms of motor recovery and hyperreflexia. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 587-599.
26. Little JW, Halar EM. H-reflex changes following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66: 19-22.
27. López-Vales R, Forés J, Navarro X, Verdú E. Olfactory ensheathing glia graft in combination with FK506 administration promote repair after spinal cord injury. *Neurobiol Dis* 2006; 24:443-454.
28. Marino RJ, Barros T, Biering-Sorensen F, et al. ASIA Neurological Standards Committee 2002 International standards for neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2003; 26: S50-56.
29. Maynard FM, Karunas RS, Waring III WP. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 566–569.
30. Meunier S, Pierrot-Deseilligny, E, Simonetta, M. Pattern of monosynaptic heteronymous Ia connections in the human lower limb. *Exp Brain Res* 1993; 96: 533-544.

31. Nakazawa K, Kawashima N, Akai M. Enhanced stretch reflex excitability of the soleus muscle in persons with incomplete rather than complete chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006; 87:71-75.
32. Nielsen J, Petersen N, Crone C. Changes in transmission across synapses of Ia afferents in spastic patients. *Brain* 1995; 118: 995-1004.
33. Ongerboer de Visser BW, Bour, LJ, Koelman, JHTM, Speelman, JD. Cumulative vibratory indices and the H/M ratio of soleus H reflex: a quantitative study in control and spastic subjects. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989; 73: 162-166.
34. Paoloni M, Mangone M, Scettri P, Procaccianti R, Cometa A, Santilli V. Segmental muscle vibration improves walking in chronic stroke patients with foot drop: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 254-62.
35. Schindler-Ivens SM, Shields RK. Soleus H-reflex recruitment is not altered in persons with chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 840-847.
36. Skold C, Levi R, Seiger A. Spasticity after traumatic spinal cord injury: nature, severity, and location. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 1548–1557.

***EFFECT OF VIBRATION ON THE GAIT PATTERN IN PATIENTS WITH INCOMPLETE
SPINAL CORD INJURY***

Narda Murillo¹, PT; Hatice Kumru¹, MD, PhD; Ursula Costa¹, PT; Joan Vidal-Samso¹, MD, PhD;
Josep Medina¹, PT; Xavier Navarro², MD, PhD.

¹ Institut Guttmann. Hospital de Neurorehabilitació. Badalona, Spain.

² Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Institut de Neurociències,
Universitat Autònoma de Barcelona, and CIBERNED, Bellaterra, Spain

Author for correspondence:

Narda Murillo

Hospital de Neurorehabilitació Institut Guttmann

Camí de Can Rutí s/n, 08916 Badalona (Barcelona), Spain

Telephone: 34 93 497 77 00

FAX: 34 93 497 77 07

e-mail: nmurillo@guttmann.com

ABSTRACT

Objective. In many patients with spinal cord injury (SCI), the most visible lingering disability is the inability to walk or a slow spastic-paretic gait with high-energy cost. Spastic knee extension and ankle plantar flexion are common problems affecting the swing phase of gait in SCI patients. The aim of the present research was to evaluate if focal muscle vibration, that reduces spasticity, could clinically result in improvement of gait in patients with incomplete SCI.

Methods. Seven patients with incomplete SCI at the thoracic level were studied, and seven healthy volunteers served as controls. Gait was analyzed by kinematic study. Subjects were asked to perform the walking task in three consecutive different conditions: 1) without vibration (vibration-off), 2) with vibration on the rectus femoris muscle (RF), and 3) with vibration of the anterior tibialis muscle (TA).

Results. In the SCI patients, vibration on TA muscle reduced the ankle angle during the swing phase and increased the step symmetry in comparison to the vibration-off condition ($p=0.028$). Knee extension during all phases of gait increased with TA and RF vibration in SCI patients in comparison to the control group ($p<0.015$).

Conclusion. Muscle vibration was able to reduce the dorsiflexion angle of the ankle and the knee flexion angle during the different gait phases in patients with incomplete SCI. Further studies are needed to understand the neurophysiological mechanism by which focal vibration can improve the coordination between muscle groups during locomotion.

INTRODUCTION

In many patients with spinal cord injury (SCI), the most visible lingering disability is the inability to walk or a slow spastic-paretic gait with high-energy cost¹. Major alterations in the normal muscle-joint relationships develop as a secondary complication of SCI^{2,3,4}. Spasticity limiting the knee movement and the ankle plantar flexion is a common problem affecting the swing phase of gait in patients with SCI⁵.

Vibration is a powerful stimulus of Ia afferents^{6,7,8} and has been used extensively to study the role of proprioception in the control of upper limb movements^{9,10} and multijoint movements^{11,12}. An effect of vibration is that the strength of the muscle increases and thus augments the stability in the joints¹³. Tendon vibration of the tibialis anterior muscle during locomotion in healthy subjects leads to a decreased plantar flexion at toe-off whereas vibration applied at the knee tendon of the rectus femoris muscle leads to a decreased knee flexion during swing¹⁴. Tendon vibration of rectus femoris or biceps femoris muscles at the knee enhanced the EMG activity of these muscles, mainly during the stance phase of walking¹⁵. Verschueren et al.¹⁵ concluded that the Ia afferent input is involved in the control of rectus femoris and biceps femoris activity during stance. Kawahira et al¹⁶ have used vibration on tibialis anterior and gluteus medius muscles at the same time in hemiplegic patients, and they found improvement in the walking speed. More recently, Cotey et al (2009)¹⁷ found that vibration applied to the quadriceps resulted in a significant increase of EMG activity on the quadriceps and hamstring muscles of the ipsilateral leg in both SCI and control subjects. They suggested that sensory feedback from quadriceps vibration increased muscle excitation that resulted in phase-dependent changes in the timing of muscle activation during gait. However, in that study Cotey et al.¹⁷ applied vibration during body weight support robotic locomotor training, and it would be important to investigate the effect of vibration in SCI subjects during non-supported walking, without robotic assistance or unloading. Therefore, the aim of the present research was to evaluate the influence of focal muscle vibration on the gait kinematics, which could result in improvement of gait in patients with incomplete SCI.

METHOD AND SUBJECTS

Seven patients with incomplete SCI (according to the American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale¹⁸) were included in this study. The inclusion criteria were: 1) stable SCI, 2) lesion at the thoracic level, 3) incomplete SCI (ASIA D), 4) patients able to walk at least 5 meters, 5) spasticity >1 according to the Modified Ashworth scale (MAS), 6) without joint limitations. Seven healthy volunteers served as a control group. The study was approved by the local ethic committee of the Institut Guttmann, and all subjects granted and signed informed consent.

Procedure

Kinematic study

Gait has been analyzed by means of a 3D optoelectronic motion system. Patients walked across a four meters long walkway. Pelvis, hip, knee and ankle joint angles were recorded with a six-camera BTS Smart D system (BTS Bioengineering, Italy) at 140 Hz sampling rate. Thirteen surface, reflective 1cm spherical markers were placed on the following anatomical landmarks: anterior superior iliac spine, great trochanter, femur lateral epicondylous, peroneal head, maleolus, 5th metatarsal head (lateral) and sacrum. Four pin markers 10cm long were placed on reference landmarks on the thigh and the calf.

Prior to data collection the following physical measurements of the patients were recorded: height, weight, right and left leg length, right and left knee width, and right and left ankle width, which were necessary to relate the marker positions with the joint centres for further analysis. The reflective markers were placed on the subject skin. A static trial was performed in order to calibrate internal axes on the limb segments. Two semi-spherical 1cm markers were placed on the heel (calcaneus) for the static trial.

Stimulation procedures

The patients were asked to perform the walking task in three consecutive different conditions: 1) without vibration (vibration-off), 2) with vibration on the rectus femoris muscle (RF) and 3) with vibration of the tibialis anterior muscle (TA). Between each condition, vibration-off, RF and TA vibration, there was a 3 hours break. During TA and RF vibration, the patients were asked to walk 2 minutes after the vibrator has been switched on, to record the maximal effect of vibration. The control group was studied only in the vibration-off condition for the purpose of obtaining comparative normal gait kinematic parameters.

The vibratory stimulator (a homemade cylindrical vibrator) created a 65 Hz vibration with an amplitude of 0.75 mm. The vibrator was tightly fixed on the muscle belly by a Velcro band around the proximal third area of the muscle, ensuring that the stimulator stayed in place during gait. The vibratory stimulus was applied on the right leg in all the patients.

Data analysis

The effect of muscle vibration on the locomotion pattern was studied by comparing the kinematic data in trials without and with vibration.

The joint angle calculation process was as follows. First, the gait cycles were defined, setting manually the heel stride, toe off and pre-swing start on each cycle. Second, the spatial position and orientation of the segments were computed from the trajectory marker positions at 1%

steps through the defined gait cycles, resulting in 100 data points per gait cycle. Data from each cycle phase was computed to study differences in each phase of the gait cycle. The process of normalisation involved interpolation and binomial smoothing of the 3D trajectory data. Third, the joint angles were calculated from the absolute and relative orientations of the segment axes of the kinematic model. In addition to the joint angles, the following timing variables were calculated for both legs separately: symmetry of stride period and stride length, walking velocity, swing foot velocity and pre-swing foot velocity. The stride time is the time covered between two foot contacts of the same leg. The stride length is the distance covered in meters between two foot contacts of the same leg. The walking velocity in meters per second was obtained by dividing stride length by stride time, whereas swing and pre-swing velocity were calculated as the velocity of the fifth metatarsal marker. The mean and SD of those variables was calculated for each group of trials. Group means (SD) were calculated for all the subjects. The knee flexion/extension angle was defined such that a positive value corresponded to flexion. For ankle movement, a positive angle corresponded to dorsiflexion. The minimal and maximal joint angles during stance, pre-swing and swing were also calculated, and group mean derived.

Statistical analysis

The effect of vibration was assessed by comparing the spatial and temporal characteristics of gait in trials without and with vibration. Data are expressed as the mean and SD. The Student t test was used to compare the results of SCI patients with those of the healthy subjects. For comparisons of patients data in the three conditions (vibration-off, TA vibration and RF vibration) Friedmann test for multiple comparisons and Wilcoxon-t test for paired comparisons were used. Differences were considered significant at p values < 0.05 . All statistical analyses were performed using SPSS 16.0.

RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the patients included in the study are summarized in table 1. Seven male healthy volunteers with a mean age of 33.5 years (SD: 9.0; range: 20 to 49 years) served as controls. The age difference between both groups was not statistically significant ($p = 0.8$, Student t-test).

Patient	Age (years)	Sex	Time of SCI (months)	Level of lesion	ASIA	MAS scale	Etiology	Antispastic medications
1	36	M	14	T5	D	2	Trauma	Baclofen
2	29	M	16	T10	D	2	Infection	Baclofen
3	46	M	7	T9	D	2	Trauma	Baclofen
4	50	M	9	T12	D	3	Trauma	-
5	15	M	4	T5	D	1.5	Trauma	Baclofen
6	56	M	20	T6	D	3	Infection	Baclofen
7	18	M	5	T6	D	1.5	Trauma	-

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the SCI patients included in the study.

Kinematic study

All the patients used technical aids, walker, canes or foot orthosis, during the videocapture. Four patients walked with two crutches, two patients needed walker, and one could walk with only one cane. This meant a technical difficulty, since it was not possible to completely avoid that the aids interfered at some points between the camera and the markers. However, the modified Davis protocol used interpolates the trajectory of the markers when lost for a short period of time. The duration of the kinematics study lasted between 1 and 2 hours. The seven patients completed the study without difficulty, but all referred fatigue after the gait procedure.

Ankle angle

In the group of patients, the ankle angle with TA muscle vibration was significantly reduced in the swing phase compared to vibration-off ($p=0.028$, Wilcoxon-t) (facilitated plantar flexion) (Figures 1 and 2). The RF muscle vibration in comparison to the vibration-off values did not cause significant differences ($p=0.3$) in any phase of the step cycle.

Comparing the patients with the control group, there were no significant differences in the ankle angle in any of the step phases during vibration-off, TA and RF vibration ($p > 0.2$).

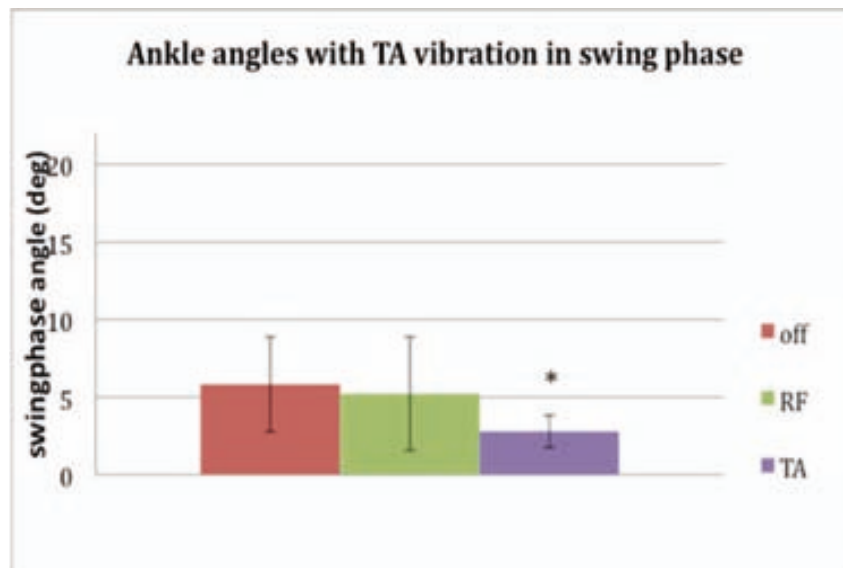


Figure 1. Vibration effects on ankle angle during the swing phase in the group of SCI patients.
* $p=0.028$

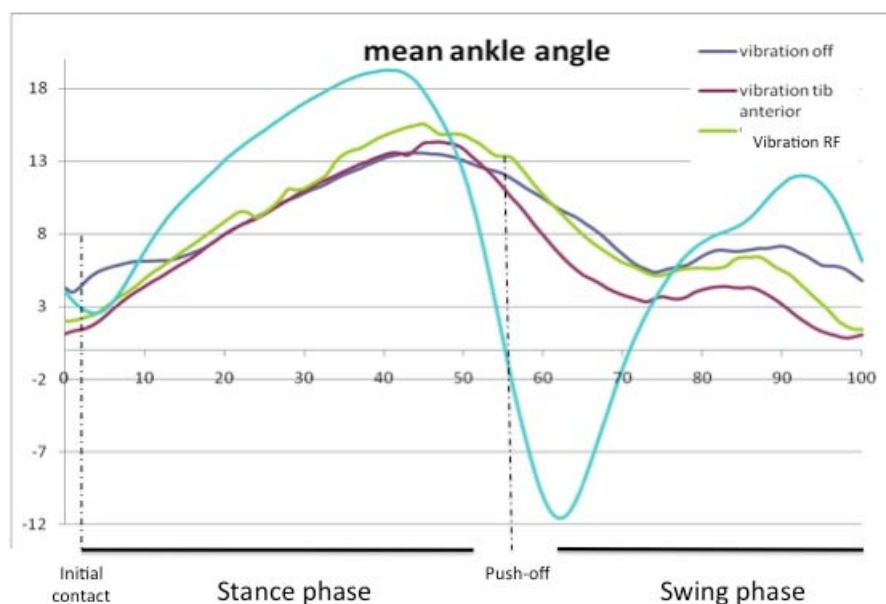


Figure 2. Mean angle of the ankle during the stepcycle for vibration-off, vibration TA, and vibration RF in the SCI group, and for the control group (blue line).

Knee angle

TA muscle vibration significantly reduced the knee angle in the patients compared to the control group in all the phases, causing larger knee extension ($p<0.05$). However, the knee angle with TA vibration was not significantly different in comparison to vibration-off and RF vibration in all phases in the group of patients ($p>0.06$).

RF muscle vibration caused a significant reduction in the knee angle compared to the normal values of the controls in the pre-swing and swing phases ($p < 0.015$) (Figures 3 and 4).

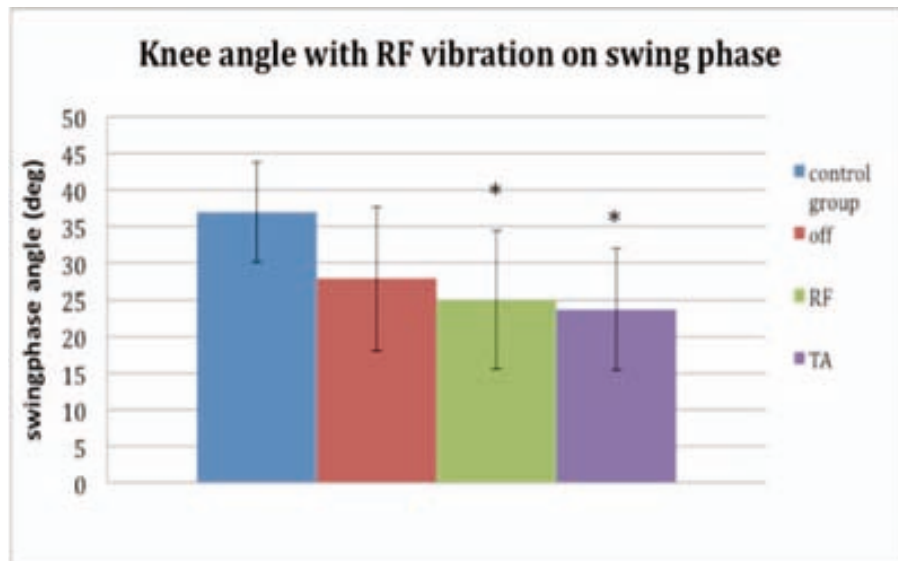


Figure 3. Vibration effect on knee angle during the swing phase in SCI patients and controls. * $p < 0.05$.

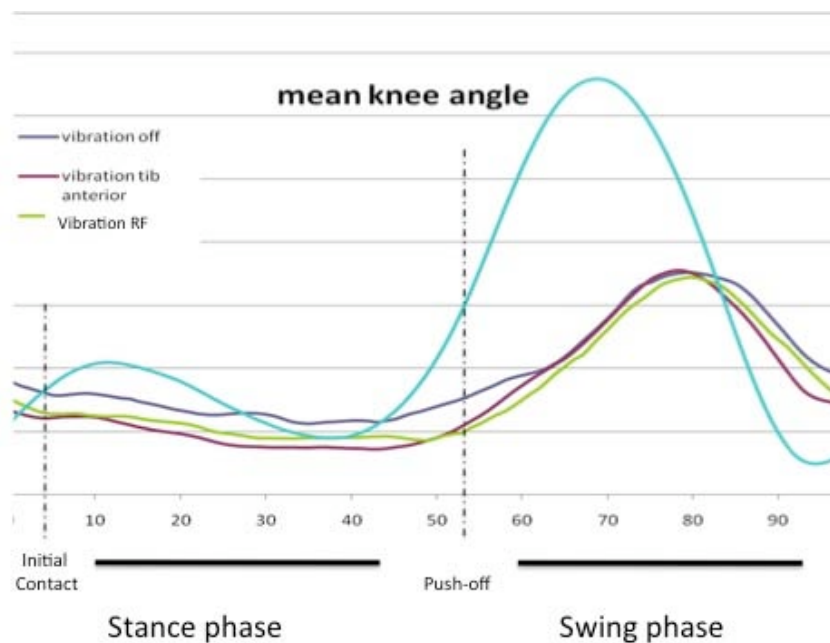


Figure 4. Mean angle of the knee during the stepcycle for vibration-off, vibration TA, and vibration RF in the SCI group, and for the control group (blue line).

Walking velocity

The SCI patients were significantly slower than the healthy controls during baseline walking and also during TA and RF vibration ($p < 0.04$). On other hand, there were no significant differences in velocity between the three conditions, vibration-off, TA and RF vibration, in the patients group ($p = 0.092$, Friedman test).

Symmetry ratio of stride period and stride length

The symmetry ratio was increased significantly in the initial condition (vibration-off) in the patients compared to the control group ($p = 0.02$). The symmetry during TA vibration presented a significative decrease ($p = 0.05$, Student t-test) with respect to vibration-off condition in patients. This means that the time and length stride of both feet were similar.

DISCUSSION

The results of this study show that in incomplete SCI patients, a vibration stimulus applied on the TA muscle reduces the ankle angle during the swing phase and increases the symmetry of walking in comparison to the vibration-off condition. The knee extension during all phases of gait increased with TA and RF vibration in the SCI patients in comparison to the control group.

Vibration on TA muscle changes the gait pattern in incomplete SCI patients

Analyzing gait by kinematic analysis, we found that the vibration on the TA muscle increased plantarflexion of the foot in the swing phase. Vibration excites not only receptors in the muscles under the vibrator head, but also skin receptors and receptors in surrounding deep tissues and joints. Zehr et al¹⁹ observed that applying a non-painful cutaneous electrical stimulus to the superficial peroneal nerve, resulted in a coordinated reduction of ankle dorsiflexion and flexion of the knee during the swing phase of the gait in healthy subjects, which is similar to our findings in the incomplete SCI patients in whom vibration was applied on the area of the peroneal nerve. This response is useful to avoid obstacles, which needs a rapid reflex response to maintain secure and stable walking¹⁹.

Alternately, the increase of plantarflexion could be due to activation of antagonist muscles through reciprocal-reflex pathways, which become facilitatory in spinal spastic patients. Cotey et al¹⁷ have reported similar results when applied vibration on the quadriceps muscle while SCI patients were walking with the aid of a robotic device on a treadmill. The hamstrings muscles were also activated in that case. Tendon vibration can elicit kinesthetic illusions by proprioceptive pathways, a response called antagonist vibratory response (AVR)²⁰, in which the antagonist muscle is activated.

Vibration of TA and RF muscles increases knee extension in incomplete SCI patients

Tendon vibration on the RF muscle during locomotion in healthy subjects leads to a decreased knee flexion during the swing phase. However, the same stimulus enhances the EMG activity of this muscle during the stance phase¹⁵. The effects of vibration on gait are thus phase-dependent. In subjects with incomplete SCI, application of vibration on the RF increased quadriceps activity in the stance phase¹⁷, allowing patients to bear more weight during walking.

There are evidences that presynaptic inhibition of Ia-afferent terminals from all lower limb muscles increases when engaging the neuromotor circuits for stepping^{21,22}. The vibration stimulus travels through Ia afferents pathways and the activation of RF muscle during stance is entirely consistent with earlier suggestions that the Ia pathway is facilitated during the period of the step cycle²³. In this study, we observed an increase of the extension knee angle in both phases when applying vibration on the TA muscle showing an abnormal modulation of sensory feedback that could cause a lack of transition between gait phases. The inability to suppress reflex excitability during the swing phase of gait, contribute to impaired walking²⁴. Furthermore, leg muscle proprioceptive information conveyed along group-II fibers appears to be more relevant to the control of human walking than group-Ia originating input^{25,26,27}.

Muscle vibration improves gait symmetry

Our results show that TA muscle vibration improves gait symmetry, suggesting that the time-space behavior of the vibrated leg influences the behavior of the contralateral leg. It is well known that inferior limbs are linked through interconnected pathways in the spinal cord²⁸, including the crossing fiber system that conforms the lumbar gait central pattern generator^{30,31}. It has been reported that unilateral repetitive stimulation of the lumbar spinal roots has crossing effects to reduce spastic tone in the leg, which was observed not only ipsilaterally but also contralaterally²⁹. A similar effect is known from repetitive exercises of the less affected limb in patients with cerebral infarction. These effects were hypothetically explained as due to corticocortical and spinal crossing fiber systems. Krause et al²⁹ attributed this effect to spinal fiber systems rather than to influences on motor cortical systems in SCI patients.

Velocity

During both muscle vibration periods, gait velocity did not change significantly compared to the vibration-off situation. Controversial results have been previously reported in similar studies. Verschueren et al.¹⁴ found a similar result, observing a decrease of the velocity with vibration of the ankle muscles and biceps femoris. However, Ivanenko and coworkers³¹ found an increase in

velocity by vibration of the hamstring. They suggested that proprioceptive information about the movement of the foot relative to the trunk is important for the control of walking speed in normal locomotion²⁹. Unlike the studies by Verschueren¹⁴ and Ivanenko³² we used muscle vibration, while they used tendon vibration, and it can not be ruled out that the effects of vibration may be different depending on the site of application. Kawahira et al.¹⁶ used vibration on the TA and gluteus medius muscles at the same time in hemiplegic patients, and they found improvement in the walking speed. However, the gait reflex modulation in stroke patients is different than in SCI patients²⁹.

CONCLUSION

Muscle vibration causes a reduction of ankle dorsiflexion ankle and knee flexion during the different gait phases in patients with incomplete SCI. Muscle vibration has a phase-dependent effect and influences the gait kinematics in SCI patients. However, further studies are needed to understand the neurophysiological mechanism by which the vibration can improve coordination between muscle groups during gait, and to optimize the characteristics of the vibratory stimulus to cause more positive effects during walking in SCI patients.

REFERENCES

1. Waters RL, Adkins R, Yakura J, Sie I. Donal Munro lecture: functional and neurologic recovery following acute SCI. *J Spinal Cord Med* 1998; 21:195-9.
2. Wirz M, van Hedel HJ, Rupp R, Curt A, Dietz V. Muscle force and gait performance: relationships after spinal cord injury. *J Phys Med Rehabil* 2006; 87:1218-1222.
3. Foran JRH, Steinman S, Barash I, Chamber HG, Lieber RL. Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle. *J Develop Med Child Neurol* 2005; 47:713-717.
4. Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorders: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol* 2007; 6:725-733.
5. Fung J, Barbeau H. A dynamic EMG profile index to quantify muscular activation disorder in spastic paretic gait. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 73: 233-244.
6. Ongerboer de Visser BW, Bour LJ, Koelman JHTM, Speelman JD. Cumulative vibratory indices and the H/M ratio of soleus H reflex: a quantitative study in control and spastic subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 73: 162-166.
7. Cordo P, Gandevia SC, Hales JP, Burke D, Laird G. Force and displacement-controlled tendon vibration in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89:45-53.
8. Pierrot-Deseilligny E. Assessing changes in presynaptic inhibition of Ia afferents during movement in humans. *J Neurosci Methods* 1997; 27:189-199.
9. Inglis JT, Frank JS. The effect of agonist/antagonist muscle vibration on human position sense. *Exp Brain Res* 1990; 81:573-580.
10. Cordo P, Gurfinkel VS, Bevan L, Kerr GK. Proprioceptive consequences of tendon vibration during movement. *J Neurophysiol* 1995; 74:1675-1688.
11. Verschueren SM, Swinnen SP, Cordo PJ, Dounskaia NV. Proprioceptive control of multijoint movement: bimanual circle drawing. *Exp Brain Res* 1999; 127:182-192.
12. Verschueren SM, Swinnen SP, Cordo PJ, Dounskaia NV. Proprioceptive control of multijoint movement: unimanual circle drawing. *Exp Brain Res* 1999; 127:171-181.
13. Fattorini L, Ferraresi A, Rodio A, Azzena GA, Filippi GM. Motor performance changes induced by muscle vibration. *J Applied Physiol* 2006; 98:79-87.
14. Verschueren SMP, Swinnen SP, Desloovere K, Duysens J. Effects of tendon vibration of the spatiotemporal characteristics of human locomotion. *J Exp Brain Res* 2002; 143: 231-239.
15. Verschueren SMP, Swinnen SP, Desloovere K, Duysens J. Vibration induced changes in EMG during human locomotion. *J Neurophysiol* 2003; 89:1299-1307.

16. Kawahira K, Higashihara K, Matsumoto S, Shimodozono M, Etoh S, Tanaka N, Sueyoshi Y. New functional vibratory stimulation device for extremities in patients with stroke. *Int J Rehabil Res* 2004; 27:335-337.
17. Cotey D, Hornby G, Gordon KE, Schmit BD. Increases in muscle activity produced by vibration of the thigh muscles during locomotion in chronic human spinal cord injury. *Exp Brain Res* 2009; 196:361-374.
18. Marino RJ, Barros T, Biering-Sorensen F, et al. ASIA Neurological Standards Committee 2002 International standards for neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2003; 26:S50-56.
19. Zehr EP, Komiyama T, Stein RB. Cutaneous reflexes during human gait: electromyographic and kinematic responses to electrical stimulation. *J Neurophysiol* 1997; 77: 3311-3325.
20. Calvin-Figuière S, Romaguère P, Roll JP. Relations between the directions of vibration-induced kinesthetic illusions and the pattern of activation of antagonist muscles. *Brain Res* 2000; 881:128-138.
21. Courtine G, Papaxanthis C, Schieppati M. Coordinated modulation of locomotor muscle synergies constructs straight-ahead and curvilinear walking in humans. *Exp Brain Res* 2006; 170:320-35.
22. Stein RB, Capaday C. The modulation of human reflexes during functional motor tasks. *Trends Neurosci* 1988; 11:328-332.
23. Dietz V, Disher M, Faist M, Trippel M. Amplitude modulation of the human quadriceps tendon jerk reflex during gait. *Exp Brain Res* 1990; 82:211–213.
24. Faist M, Dietz V, Pierrot-Deseilligny E. Modulation, probably presynaptic in origin of monosynaptic Ia excitation during human gait. *Exp Brain Res* 1996; 109:441-449.
25. Grey MJ, Ladouceur M, Andersen JB, Nielsen JB, Sinkjaer T. Group II muscle afferents probably contribute to the medium latency soleus stretch reflex during walking in humans. *J Physiol* 2001; 534:925–933.
26. Mazzaro M, Grey MJ, Sinkjær T, Andersen JB, Pareyson D, Schieppati M. Lack of ongoing adaptations in the soleus muscle activity during walking in patients affected by large-fiber neuropathy. *J Neurophysiol* 93: 3075–3085, 2005b.
27. Schieppati M, Nardone A. Group II spindle afferent fibers in humans: their possible role in the reflex control of stance. *Prog Brain Res* 1999; 123: 461–472.
28. Dietz V. Do human bipeds use quadrupedal coordination? *Trends Neurosci* 2002; 25:462-467.
29. Krause P, Edrich T, Straube A. Lumbar repetitive magnetic stimulation reduces spastic tone increase of the lower limbs. *Spinal Cord* 2004; 42:67-72.

30. Dietz V, Colombo G, Jensen L, Baumgartner L. Locomotor capacity of spinal cord in paraplegic patients. *Ann Neurol* 1995; 37:574–582.
31. Kjaerulff O, Kiehn O. Crossed rhythmic synaptic input to motoneurons during selective activation of the contralateral spinal locomotor network. *J Neurosci* 1997; 17:9433–9447.
32. Ivanenko YP, Grasso R, Lacquaniti F. Influence of leg muscle vibration on human walking. *J Neurophysiol* 2000; 84:1737–1747.

***REDUCTION OF SPASTICITY WITH REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC
STIMULATION IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY***

Hatice Kumru, MD, PhD,¹ Narda Murillo,¹ Joan Vidal Samsó, MD, PhD,¹ Josep Valls-Sole, MD, PhD,² Dylan Edwards, PhD,^{3,4} Raul Pelayo, MD,¹ Antoni Valero-Cabre, MD, PhD,^{3,5} Josep Maria Tormos, MD, PhD,¹ and Alvaro Pascual-Leone, MD, PhD^{1,3}

1 Hospital de Neurorehabilitación Institut Guttmann, Barcelona, Spain

2 Unitat d'EMG, Servei de Neurologia, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

3 Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

4 Burke Medical Research Institute, White Plains, New York, USA

5 Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

Neurorehabil Neural Repair. 2010 Jan 6. [in press]

Reduction of Spasticity With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Spinal Cord Injury

Neurorehabilitation and
Neural Repair
XX(X) 1-7
© The Author(s) 2009
Reprints and permission: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>
DOI: 10.1177/1545968309356095
<http://nrr.sagepub.com>
SAGE

Hatice Kumru, MD, PhD,¹ Narda Murillo,¹ Joan Vidal Samso, MD, PhD,¹ Josep Valls-Sole, MD, PhD,² Dylan Edwards, PhD,^{3,4} Raul Pelayo, MD,¹ Antoni Valero-Cabre, MD, PhD,^{3,5} Josep Maria Tormos, MD, PhD,¹ and Alvaro Pascual-Leone, MD, PhD^{1,3}

Abstract

Objective. Spasticity with increased tone and spasms is frequent in patients after spinal cord injury (SCI). Damage to descending corticospinal pathways that normally exert spinal segmental control is thought to play an important causal role in spasticity. The authors examined whether the modulation of excitability of the primary motor cortex with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) could modify lower limb spasticity in patients with incomplete SCI. **Methods.** Patients were assessed by the Modified Ashworth Scale, Visual Analogue Scale, and the Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool (SCI-SET) and neurophysiologically with measures of corticospinal and segmental excitability by the H_{max}/M_{max} T reflex, and withdrawal reflex. Fifteen patients received 5 days of daily sessions of active ($n = 14$) or sham ($n = 7$) rTMS to the leg motor area (20 trains of 40 pulses at 20 Hz and an intensity of 90% of resting motor threshold for the biceps brachii muscle). **Result.** A significant clinical improvement in lower limb spasticity was observed in patients following active rTMS but not after sham stimulation. This improvement lasted for at least 1 week following the intervention. Neurophysiological studies did not change. **Conclusions.** High-frequency rTMS over the leg motor area can improve aspects of spasticity in patients with incomplete SCI.

Keywords

spasticity, repetitive TMS, spinal cord injury, neurophysiological examination

Introduction

Spasticity is generally conceptualized as a symptom of the upper motor neuron syndrome, characterized by an exaggeration of the stretch reflex, spasms, and resistance to passive movement across a joint, secondary to hyperexcitability of spinal reflexes.¹⁻⁴ In patients with clinical signs of spasticity after spinal cord injury (SCI), complete loss of descending corticospinal projections is rare. Preserved yet altered propriospinal and supraspinal input to a given segmental level may explain why spasticity is a frequent consequence of SCI.¹ One of the hypotheses on the pathophysiology of spasticity highlights the causal role of long-term reductions in segmental inhibition rather than primary increases in excitation.⁴

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a noninvasive technique that induces changes in cortical excitability at the site of stimulation and transsynaptically at distant sites. Modulation of excitability at the directly targeted brain region depends on the rTMS parameters

and can result in either transient facilitation or suppression. These effects may outlast the duration of the stimulation trains for minutes or even hours.⁷⁻¹² Previous studies have shown that high-frequency rTMS applied over the primary motor cortex can reduce H-reflex size in healthy subjects¹³⁻¹⁵ and reduce spasticity in patients with multiple sclerosis (MS)¹⁶ or cerebral palsy and spastic quadriplegia.¹⁷

¹Hospital de Neurorehabilitación Institut Guttmann, Barcelona, Spain

²Unitat d'EMG, Servei de Neurologia, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

³Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

⁴Burke Medical Research Institute, White Plains, New York, USA

⁵Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

Corresponding Author:

Hatice Kumru, Instituto Guttmann, Hospital de Neurorehabilitació, Camí de Can Ruti S/N, 08916 Badalona, Spain
Email: hkumru@guttmann.com

Table 1. Demographic Patient Characteristics, Clinical Level of the Lesion, and Medication

Stimulation	Patients	Sex	Age (Years)	Level of Lesion	ASIA	Time Since Injury (Months)	Etiology of Lesion	MAS	Antispastic Medication
Active	1 ^a	Male	54	C6	C	8	Trauma	3	Baclofen, tizanidine
Active	2 ^a	Male	32	T4	C	9	Myelitis	3	Baclofen
Active	3 ^a	Female	43	T4	C	17	Tumor	3	Baclofen, tizanidine
Active	4 ^a	Male	53	C4	C	7	Trauma	3	Baclofen
Active	5 ^a	Male	18	T1	D	6	Tumor	2	Baclofen
Active	6 ^a	Male	21	C5	D	11	Trauma	3	Baclofen
Active	7	Male	48	T4	C	5	Trauma	3	Baclofen
Active	8	Male	31	T11	C	4	Myelitis	3	Baclofen
Active	9	Male	29	T12	C	2	Trauma	3	None
Active	10	Male	21	T2	C	3	Trauma	3	None
Active	11	Male	29	T11	D	7	Trauma	3	None
Active	12	Male	29	T4	D	8	Myelitis	4	Baclofen
Active	13	Male	52	C6	D	8	Trauma	3	Baclofen
Active	14	Female	15	T5	C	13	Trauma	4	Baclofen
Sham	1 ^a	Male	54	C6	C	6	Trauma	3	Baclofen, tizanidine
Sham	2 ^a	Male	32	T4	C	6	Myelitis	3	Baclofen
Sham	3 ^a	Female	43	T4	C	15	Tumor	3	Baclofen, tizanidine
Sham	4 ^a	Male	53	C4	C	4	Trauma	3	Baclofen
Sham	5 ^a	Male	18	T1	D	4	Tumor	2	Baclofen
Sham	6 ^a	Male	21	C5	D	9	Trauma	3	Baclofen
Sham	7	Male	68	T12	C	3	Trauma	2	None

Abbreviations: C, cervical; T, Thoracic; ASIA, American Spinal Cord Injury Association Impairment Scale; MAS, Modified Ashworth Scale.

^aThe 6 patients who received first sham stimulation and then received active stimulation after a washout of at least 2 weeks.

We hypothesized that increasing the excitability of the primary motor cortex would modify descending corticospinal influences; increase corticospinal inhibitory input, reduce segmental spinal excitability, and thus reduce limb spasticity in patients with incomplete SCI. To test this hypothesis, we applied repeated daily sessions of real or sham high-frequency rTMS in 15 patients with incomplete SCI. We assessed spasticity with various clinical scales, as well as monitored the impact of the intervention on segmental excitability using various neurophysiological measures.

Methods

The study was a randomized, double-blind, sham-controlled trial. We recruited 15 patients with SCI. Patients were randomized to undergo either real or sham rTMS. Of the 7 patients who underwent sham rTMS first, 6 were subsequently crossed over to undergo active rTMS following a ≥ 2 -week washout period. Therefore, we obtained data on the effects of active rTMS in a total of 14 patients (8 who only underwent active rTMS and 6 who had previously undergone sham rTMS and then crossed over). All courses of rTMS consisted of 5 consecutive daily sessions of active or sham rTMS. Patients and investigators (except the rTMS operator) were blind to the form of stimulation.

Patients

We included patients with (a) incomplete SCI classified as grades C or D according to the American Spinal Cord Injury Association Impairment scale¹¹; (b) spasticity affecting predominantly lower limb with a Modified Ashworth Scale (MAS)¹⁹ score, which reflects resistance to stretch ≥ 1.5 ; (c) stable medical treatment for at least 1 week before and 1 week after the stimulation; (d) no joint-related limitation of passive range of movement; and (e) a written informed consent for the study, which had been approved by the institutional review board. All patients were naive to rTMS and unaware of the purpose of the study. Demographic and clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. The mean age was 36.2 ± 15.8 years (range = 15–68 years), and the mean time since SCI was 7.3 ± 3.9 months. In all patients spasticity affected both legs symmetrically, thus our study was limited to 1 leg (the right leg in all patients) except MAS, which was evaluated in both legs.

Clinical Evaluation of Spasticity

The assessment was done on the right knee. We used MAS; a Visual Analogue Scale (VAS) of 10 cm in length for self-evaluation for spasms, stiffness, and/or clonus during daily activities and walking; the Modified Penn Spasm Frequency

Scale (MPSFS); the Spinal Cord Assessment Tool for Spasticity (SCAT); and the Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool (SCI-SET).

Neurophysiological Evaluation

All tests were conducted with the patient lying in the supine position. Routine electrodiagnostic equipment (Medelec Synergy, Oxford Instruments, Surrey, UK) was used.

H reflex. The soleus (SOL) compound motor action potential (CMAP=M) and the H reflex were evoked by electrical stimulation (1-ms rectangular pulse) through a bipolar electrode fixed over the posterior tibial nerve at the popliteal fossa and recorded with bipolar Ag–AgCl surface electrodes placed over the SOL muscle. The reference electrode was placed 2 cm distal from the active electrode. The electromyographic (EMG) signal was amplified (1 mV/Division) and band-pass filtered (2–10,000 Hz). The intensity of the stimulation was progressively increased (0.3 mA) to obtain the maximal peak-to-peak amplitudes of H reflex and M wave.

T reflex. The T reflex was recorded in the SOL muscle with Achilles tendon tapping by an electrical hammer (Kawe Reflex Hammer, Trömmner, Germany), while the foot was slightly dorsiflexed. The EMG signal was amplified (1 mV/D) and band-pass filtered (2–10,000 Hz).

Withdrawal reflex. Rectified surface EMG was obtained from tibialis anterior (TA) and SOL muscles using bipolar Ag–AgCl surface electrodes. The EMG signal was amplified (0.5 mV/D) and band-pass filtered (50–1,000 Hz). Withdrawal reflex was evoked by electrical stimulation (1-ms rectangular pulse) through a bipolar electrode fixed over the posterior tibial nerve at the medial malleolar fossa. Pain threshold was established for each subject, and the threshold was used for train stimulation (5 pulses; 100 Hz).

rTMS Protocol

Patients received 5 consecutive daily rTMS sessions applied in the morning (between 9 and 12 AM). We used a MagStim Super Rapid magnetic stimulator (Magstim Company, Whitland, UK) equipped with a commercially available double cone coil (each wing measuring 110 mm in diameter) that was held over the vertex. All rTMS sessions were conducted with the patient lying supine.

For active (real) rTMS we applied 2-second-long bursts at 20 Hz (40 pulses/burst) with intertrain intervals of 28 seconds, for a total of 1600 pulses over 20 minutes. The intensity of stimulation was set as 90% of the resting motor threshold (RMT) intensity for induction of motor-evoked potentials (MEPs) in the right biceps brachii (BB) muscle. This muscle was spared in all patients. For motor threshold determination the double cone coil was held lateral to the vertex over the optimal scalp position overlying the left

hemisphere from which single-pulse TMS evoked responses of maximal amplitude in the right BB. Motor threshold was defined as the intensity that evoked MEPs of >50 μ V peak-to-peak amplitude in 5 of 10 consecutive stimulations.

For sham stimulation, the double cone coil was held over the vertex (just as in the active TMS condition), but it was disconnected from the main stimulator unit. Instead, a second coil (8-shaped) was connected with the MagStim stimulator and discharged under the patient's pillow. Thus, no current was induced in the brain, and even though the patients did not experience a tapping sensation on their scalp, they were exposed to a similar clicking noise. All 7 patients in the sham stimulation group reported that they thought they had got active stimulation when explicitly asked at the end of the trial.

Experimental Design

The experimental protocol included the following steps:

1. Baseline clinical and neurophysiological evaluation
2. First rTMS session followed by clinical and neurophysiological reevaluation
3. Daily rTMS sessions for 4 more days
4. Clinical and neurophysiological evaluation after completion of the fifth consecutive daily rTMS session
5. Follow-up clinical evaluation 1 week after the rTMS course

Baseline neurophysiological evaluation was done immediately before the rTMS intervention. The neurophysiologic evaluations during the rTMS course were done immediately before and after the first rTMS session and immediately after the last session.

Data Analysis

The H reflex, T reflex, and M potential amplitudes were measured from peak to peak. The H_{max}/M_{max} ratio was calculated by dividing the maximal amplitude of the H wave by that of the M wave. In the withdrawal reflex, we measured the latency and area under the curve in TA and SOL muscles.

Data are presented as mean \pm standard deviation. Friedman test was used for multiple group comparisons, and Wilcoxon test was used for post hoc comparisons of clinical scales and neurophysiological baseline data with the results after the first session of rTMS, the last session of rTMS, and 1 week after rTMS. Mann–Whitney *U* test was used to compare data between different groups of patients (eg, patients with traumatic vs nontraumatic SCI).

For all tests, significance level was set as $P < .05$ with Bonferroni correction for multiple comparisons.

Table 2. Changes in Spasticity in Patients With Sham and Active Stimulation Before, After First Session, After Last Session, and 1 Week After Stimulation

Stimulation Type	Before Stimulation	After First Session	After Last Session	One Week After Stimulation	P ^a
MAS of right knee					
Active	2.9 (1.2)	2.0 (1.4)	1.4 (1.4)	2.2 (1.0)	<.001
Sham	2.6 (0.9)	2.7 (0.8)	2.6 (0.9)	2.5 (1.0)	.82
MAS of left knee					
Active	2.7 (1.0)	2.1 (1.1)	1.3 (1.4)	2.1 (1.2)	<.009
Sham	2.4 (1.3)	2.6 (1.1)	2.7 (1.0)	2.6 (1.1)	.89
MPSFS					
Active	8.3 (3.8)	6.8 (3.7)	5.25 (3.6)	6.2 (4.4)	.01
Sham	8.8 (3.9)	7.0 (3.7)	6.3 (4.5)	7.3 (3.5)	.44
SCAT					
Active	5.9 (2.3)	4.2 (1.8)	4.6 (1.8)	4.2 (2.2)	.01
Sham	5.2 (1.9)	4.7 (2.3)	4.5 (2.1)	4.5 (2.1)	.18

Abbreviations: MAS, Modified Ashworth Scale; MPSFS, Modified Penn Spasm Frequency Scale; SCAT, Spinal Cord Assessment Tool for Spasticity.

^aStandard deviations are in parentheses.

^bP value refers to the results of Friedman's test.

^cSignificance level $p < .05$.

Results

All patients tolerated the stimulation without complications, and no adverse effects were reported, except for 3 patients who complained of twitching facial muscles during the first session of active stimulation. In the real TMS group, 8 patients spontaneously reported improved sleep quality and longer uninterrupted sleep hours for several days following the 5 sessions of stimulation. None of the patients in the sham stimulation group reported such impressions, even when explicitly asked about them.

The mean rTMS intensity used was $41.9 \pm 6.0\%$ of maximal stimulator output. Only in 3 patients were we able to elicit MEPs in the right TA, in whom the motor threshold was 60%, 90%, and 98%. In the other 12 patients we were not able to elicit MEPs in TA despite 100% of TMS intensity.

Clinical Scales

Active stimulation. Spasticity was significantly reduced at the end of the first and the last rTMS sessions as measured by MAS from both lower extremities when compared with the baseline condition (Wilcoxon test; $P < .006$). These effects were maintained 1 week after the end of the rTMS course (Wilcoxon test; $P = .049$). MPSFS in patients undergoing active stimulation was reduced significantly after the last session (Wilcoxon test; $P = .01$). Spasm frequency and severity according to MPSFS reduced significantly after the first and the last rTMS sessions when compared with the baseline condition (Wilcoxon test; $P < .01$ for each comparison). Just 2 patients reported pain related to spasticity in MPSFS, which disappeared after the last rTMS session. There was significant reduction in the spasticity according to

SCAT at the end of the first and the last sessions (Wilcoxon test; $P < .04$), and the effect was maintained 1 week after active stimulation (Wilcoxon test; $P = .049$).

In patients who underwent active stimulation following a course of sham stimulation, spasticity was significantly reduced at the end of the first and the last rTMS sessions as measured by MAS when compared with the baseline condition. These effects were maintained 1 week after the end of the rTMS course (Wilcoxon test; $P < .02$ for all comparisons). Indeed, we found no difference in the effects of real rTMS on spasticity between patients who underwent sham rTMS first and those who did not.

The improvement in spasticity measured by MAS was not significantly different between patients with traumatic SCI and those with nontraumatic SCI (Mann-Whitney U test; $P = .2$).

Sham stimulation. There was no significant effect of sham stimulation on spasticity at any time points measured by MAS, MPSFS, or SCAT (Friedman test; $P > .1$; Table 2). Spasm frequency and severity according to MPSFS did not change significantly after the first and the last rTMS sessions when compared with the baseline condition (Wilcoxon test; $P > .2$ for each comparison). Two patients from the sham group reported pain related to spasticity in MPSFS, which did not change after the last rTMS session.

Subjective Reports

Active stimulation. Thirteen of the 14 patients reported significantly less spasticity according to VAS at the end of the first and the last rTMS sessions when compared with the baseline condition (Wilcoxon test; $P < .002$). This effect was maintained 1 week after rTMS in 12 of 14 patients (Wilcoxon test;

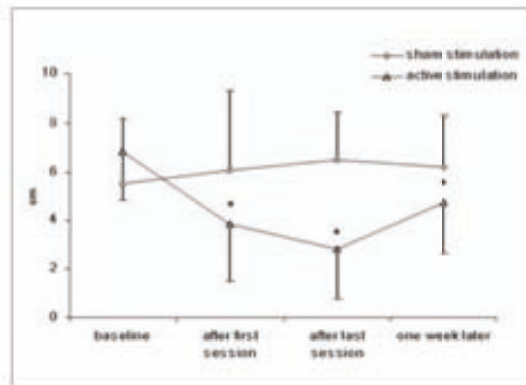


Figure 1. Visual analogue scale

Note: Patients with active stimulation reported significant improvement in spasticity after the last session and 1 week follow-up when compared with the baseline condition measured by the visual analogue scale. * $P < .005$ (Wilcoxon test).

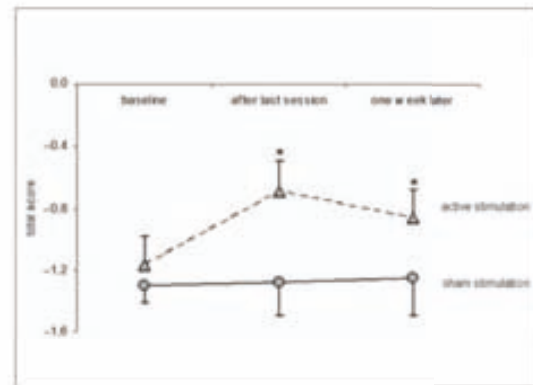


Figure 2. Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool (SCI-SET) results

Note: Patients with active stimulation reported significant improvement in spasticity after last session and 1 week follow-up when compared with the baseline condition measured by the SCI-SET. * $P = .006$ (Wilcoxon test).

$P = .004$; Figure 1). These findings did not differ between patients who underwent sham rTMS first and then active rTMS and those who underwent only active rTMS.

The percentage improvement in spasticity measured by VAS was not significantly different between patients with traumatic SCI and those with nontraumatic SCI (Mann-Whitney U test; $P = .8$).

According to the SCI-SET, spasticity was reduced significantly after 5 days of rTMS (Wilcoxon test; $P = .003$), and this improvement remained statistically significant 1 week after rTMS (Wilcoxon test; $P = .005$; Figure 2).

Sham stimulation. None of the 7 patients reported significant improvement in their spasticity according to VAS (Friedman test; $P = .8$; Figure 1). There was no significant effect of sham stimulation on spasticity at any time point as measured by SCI-SET (Friedman test; $P = .28$; Figure 2).

Neurophysiological Recordings

Active or sham stimulation. Regardless of whether patients underwent active or sham rTMS, the H_{max}/M_{max} ratio, the T reflex, and the area under the curve in TA and SOL muscles in the withdrawal reflex were not significantly different after the first or the last rTMS sessions when compared with the baseline condition (Friedman test; $P > .3$ for active rTMS; $P > .5$ for sham rTMS groups; Table 3).

Discussion

The main finding of the present study is that high-frequency rTMS over the leg primary motor cortex modulates spasticity in patients with incomplete SCI and the effect is maintained for at least 1 week after 5 days of daily rTMS sessions. The clinical

changes were not accompanied by measurable neurophysiologic changes (H_{max}/M_{max} , T reflex, and withdrawal reflex).

Our findings are consistent with reported results on the effects of rTMS on spasticity in other conditions. Centonze et al¹⁶ observed an improvement in lower limb spasticity with 5 Hz rTMS stimulation at 100% RMT over the leg primary motor cortex in patients with MS. After 2 weeks of daily rTMS sessions, the authors observed a durable improvement in lower limb spasticity.¹⁶ Also in MS patients, Nielsen et al²⁰ applied repetitive magnetic stimulation over the thoracic spine and found clinical improvement in spasticity. Finally, Valle et al,¹⁷ in a study of children with spastic quadriplegia, found a clinically significant rTMS-induced reduction of spasticity (as assessed by various scales).

All our patients showed a significant and consistent clinical improvement in spasticity with active rTMS. However, we failed to demonstrate neurophysiologic changes following the rTMS intervention. Reduction of H_{max}/M_{max} amplitude ratio following rTMS has been demonstrated in normal subjects for the upper extremity^{11,15} and the lower extremity.¹³ We had hypothesized a neurophysiologic impact of the rTMS in our patients also. Nonetheless, clinical benefits in the absence of significant neurophysiological changes are consistent with the complex pathophysiology of spasticity in SCI. There are arguably different types of spasticity depending, for example, on the exact site of insult along the neuroaxis.⁴ Patients with spastic paresis are similar in some ways (ie, they are spastic and paretic), but many variations occur, depending on the damage to different regions of the central nervous system and depending on the nature of that damage.^{2,4,21} The lack of neurophysiologic changes in our patients may be due to a number of factors:

Table 3. Mean and Standard Deviation of the Neurophysiologic Data According to Type and Time of the Stimulation^a

Stimulation Type	Before Stimulation (Baseline)	After First Session	After Last Session	P ^b
H_{max}/M_{max} ratio				
Active	0.55 (0.28)	0.48 (0.32)	0.55 (0.26)	.36
Sham	0.54 (0.29)	0.50 (0.26)	0.53 (0.25)	.31
T reflex (mV)				
Active	2.7 (1.4)	2.6 (1.6)	2.3 (1.2)	.67
Sham	2.0 (1.0)	2.2 (1.4)	2.2 (1.3)	1.0
Withdrawal reflex area (mV ms)				
TA				
Active	9.7 (16.5)	13 (21.4)	11.5 (15.8)	.69
Sham	7.8 (11.8)	7.0 (4.9)	7.9 (2.1)	.82
SOL				
Active	3.0 (4.6)	2.7 (4.4)	3.4 (5.0)	.87
Sham	3.6 (3.2)	5.2 (6.3)	5.1 (4.1)	.85

Abbreviations: TA, tibial anterior muscle; SOL, soleus muscle.

^aStandard deviations are in parentheses.

^bP value refers to the results of Friedman's test.

1. The cause of spasticity was different in our patients than in others in whom there has been an association described between clinical and neurophysiologic effects of rTMS. In the patients in whom an association was found between clinical improvement and reduction of H_{max}/M_{max} amplitude ratio following motor cortex rTMS,^{16,20} spasticity was due to MS,^{16,20} where lesions can be scattered throughout various regions of the central nervous system. Also in MS patients, but targeting the thoracic spinal cord, Nielsen et al²⁰ found clinical improvement in spasticity associated with a reduction of H_{max}/M_{max}.
2. The stimulation intensity applied during active rTMS in our study was relatively low (90% RMT of BB, because of absent MEP in lower extremity in most patients or very high RMT in the other 3 patients), and neurophysiologic changes may be minimal or rather transient in such a setting.
3. Antispasticity medication (baclofen and tizanidine) are potent neuromodulators that might have influenced the effect of rTMS in some of our patients. We did not find a discernible impact of medications on our clinical or neurophysiologic measure, but our sample size is too small to reliably assess this issue.
4. Finally, it is worth considering that the neurophysiology of spasticity is complex, and the measures we applied may have missed the critical substrate for the clinical impact of rTMS. Spasticity is a motor disorder characterized by brisk tendon jerks and a velocity-dependent elastic muscle hypertonia during stretch, affecting certain muscle groups preferentially.² Although the spinal segmental stretch reflex arc contains monosynaptic connections with motor neurons by

spindle primary afferents coming from that muscle and synergistic muscles (via Ia fibers), most excitatory activity in the stretch reflex is mediated via oligosynaptic and polysynaptic pathways. Interneurons play a much larger role than direct connections between first-order sensory neurons and motor neurons.^{2,6,21} Secondary changes in mechanical muscle fiber properties might also contribute to spasticity,⁶ although they will be unlikely to change with rTMS. Furthermore, muscle hypertonia and exaggerated reflexes are 2 distinct features of the upper motor neuron syndrome that may be independently present following SCI.

When applied to the motor cortex, high-frequency rTMS tends to provoke a lasting facilitation of corticospinal excitability.²² The magnitude and duration of the after effects seems to depend on the total number of stimuli, and longer periods of rTMS induce a more consistent and persistent change in corticospinal excitability. In our patients with incomplete SCI, the clinical effect of rTMS on spasticity lasted for at least 1 week following the 5-day stimulation course. Previous studies have demonstrated that cumulative plastic changes can be produced by rTMS, in healthy participants²³ and in patients with Parkinson disease²⁴ and MS.¹⁶ Some authors have suggested that after repeated daily sessions of repetitive magnetic stimulation over the spinal cord^{20,25} or rTMS in MS,¹⁶ long-lasting modulation of spinal circuits may be related to long-lasting depression-like mechanisms. High-frequency rTMS at subthreshold intensity can lead to an increase in regional glucose metabolism immediately after the end of rTMS, suggesting the possibility of an rTMS-induced increase in overall neuronal activity in the stimulated M1.²⁶ We hypothesize, therefore, that in our patients rTMS induced amelioration of spasticity through

enhancement of descending corticospinal projections and there may be some effect to local interneurons of the spinal cord, similar to the impact of magnetic stimulation over the spinal cord.²⁰ The pyramidal tract has widespread terminations in the spinal gray matter, thereby controlling motor neurons through not only monosynaptic but also nonmonosynaptic connections, involving local interneurons and sensory afferents.

Further studies systematically exploring the effects induced by repeated sessions of high-frequency rTMS on the corticospinal tract excitability in spasticity from different origin are necessary to provide further mechanistic insights, assess further the clinical benefit, and ultimately examine whether rTMS might offer therapeutic benefit for patients with spasticity.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research and/or authorship of this article:

This work was supported in part by grants from the Foundation La Marató TV3 (071931), the Càtedra BBVA (CAT06/023), CNRS UMR 5105 LPNC & INSERM Unit S975-ICM, Paris, France, the FIS (PI082004), and the National Institutes of Health (K24 RR018875 and UL1 RR025758).

References

1. Frigon A, Rossignol S. Functional plasticity following spinal cord lesions. *Prog Brain Res.* 2006;157:231-260.
2. Elbasiouny SM, Moroz D, Bakr MM, Mushahwar VK. Management of spasticity after spinal cord injury: Current techniques and future directions [published online ahead of print September 1, 2009]. *Neurorehabil Neural Repair.* doi:10.1177/1545968309343213.
3. Abbruzzese G. The medical management of spasticity. *Eur J Neurol.* 2002;9:30-34.
4. Adams MM, Hicks AL. Spasticity after spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2005;43:577-586.
5. Decq P. Pathophysiology of spasticity. *Neurochirurgie.* 2003;49:163-184.
6. Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol.* 2007;6:725-733.
7. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1367-1377.
8. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain.* 1994;117:847-858.
9. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 1998;5:333-343.
10. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res.* 2003;148:1-16.
11. Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res.* 1998;122:79-84.
12. Romero JR, Anselmi D, Sparing R, Gangitano M, Pascual-Leone A. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2002;113:101-107.
13. Perez MA, Lueghele BK, Nielsen JB. Short-term adaptations in spinal cord circuits evoked by repetitive transcranial magnetic stimulation: possible underlying mechanisms. *Exp Brain Res.* 2005;162:202-212.
14. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, et al. Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res.* 2005;161:114-124.
15. Valero-Cabre A, Oliveri M, Gangitano M, Pascual-Leone A. Modulation of spinal cord excitability by subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in humans. *Neuroreport.* 2001;12:3845-3848.
16. Centonze D, Koch G, Versace V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68:1045-1050.
17. Valle AC, Dionisio K, Pitskel NB, et al. Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:534-538.
18. Marino RJ, Barros T, Biering-Sorensen F, et al; ASIA Neurological Standards Committee 2002. International standards for neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2003;26(suppl 1):S50-S56.
19. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987;67:206-207.
20. Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation: a double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler.* 1996;2:227-232.
21. Pierrot-Deseilligny E, Burke D. *The Circuitry of the Human Spinal Cord: Its Role in Motor Control and Movement Disorders.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005.
22. Peinemann A, Reimer B, Loer C, et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:1519-1526.
23. Baumer T, Lange R, Liepert J, et al. Repeated premotor rTMS lead to cumulative changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage.* 2003;20:550-560.
24. Buhmann C, Gorsler A, Baumer T, et al. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain.* 2004;127:2732-2746.
25. Nielsen JF, Sinkjaer T. Long-lasting depression of soleus motoneurons excitability following repetitive magnetic stimuli of the spinal cord in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 1997;3:18-30.
26. Siebner HR, Peller M, Willloch F, et al. Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology.* 2000;54:956-963.

DISCUSIÓN

Diferencias en la evaluación neurofisiológica entre pacientes con lesión medular completa e incompleta

En el primer trabajo de esta memoria se han caracterizado las evidentes diferencias neurofisiológicas que se encuentran entre sujetos con lesión medular completa e incompleta (con un tiempo de evolución de 3 a 9 meses) en condiciones basales. Los sujetos con lesión medular incompleta (LMi; ASIA C y D) presentaron un incremento en la Mmax y más excitabilidad en reflejos monosinápticos, que los sujetos con lesión medular completa (LMc; ASIA A), y éstos a su vez presentaron respuestas reflejas (ratio Hmax/Mmax) y actividad muscular (Mmax) disminuídas pero no significativamente diferentes, respecto al grupo control. Hiersemenzel (2000) realizó un análisis del comportamiento reflejo en sujetos con LMc, desde la etapa de shock medular hasta la implantación del síndrome de NMS en etapas subagudas (2-6 meses de evolución). En esta última etapa describe un aumento en el reflejo H, en la ratio Hmax/Mmax y una disminución de la M max. Por otra parte, Calancie (1993) que realizó un estudio con 30 sujetos con LM (8 agudos y 22 crónicos), de los cuales 21 presentaban LMc, describe una disminución de la Mmax en sujetos crónicos y un aumento significativo de la ratio Hmax/Mmax con respecto a sujetos sanos, sin embargo, no reporta diferencias entre los grupos con LMi y LMc. En contraste, Schindler-Ivens y Shields (2004) describen un incremento no significativo en el reflejo H en sujetos con LMc crónica (más de 12 meses de evolución) respecto a sujetos sanos. Estudios realizados en sujetos con LMi aguda y crónica muestran el aumento de excitabilidad de los reflejos monosinápticos de estiramiento (Calancie et al, 2004, Nakazawa, et al, 2006), sin encontrar diferencias significativas del ratio Hmax/Mmax entre grupos de sujetos con LMc o LMi crónica (Nakazawa, et al, 2006).

Todos estos resultados sugieren que la modulación de reflejos espinales a lo largo del tiempo, se comporta de forma diferente en sujetos con lesión medular completa e incompleta. Específicamente en nuestros estudios, las evaluaciones neurofisiológicas se han realizado en sujetos en etapa subaguda, es decir de 3 a 9 meses de evolución. Parece ser que en esta etapa, los sujetos con LMc presentan una disminución de los reflejos monosinápticos con respecto al grupo de LMi, y una disminución de la actividad muscular (representada por la Mmax) posiblemente debido a la disminución del tamaño de las fibras musculares por el desuso que, a lo largo del tiempo se instaura en este tipo de pacientes (Nakazawa et al, 2006; Hiersemenzel et al, 2000). La pérdida de actividad neuronal ocasiona la degradación funcional de los circuitos interneuronales. Después de la pérdida del control supraespinal en sujetos con LMc, los estímulos que registran los receptores periféricos y son enviados a través de las vías aferentes remanentes, pueden afectar de forma diferente a la función de las motoneuronas o interneuronas (Dietz y Müller, 2004).

En cambio, en sujetos con LM_i, se observa un incremento de la excitabilidad de la actividad medular refleja mayor que en el grupo LM_c, que posiblemente cambia a través del tiempo, incrementándose primero y en algunos meses después (a partir del cuarto mes de evolución) comienza a descender (Little et al, 1985).

La diferencia de excitabilidad en los sujetos con LM_i respecto a los sujetos con LM_c puede deberse a que, cuando las conexiones supraespinales se encuentran parcialmente dañadas, existe una disminución de la modulación de reflejos que finalmente genera una disrupción en los mecanismos de inhibición. En cambio, en los sujetos con lesión completa, la ausencia funcional de conexiones supraespinales permite que los reflejos monosinápticos recuperen alguna sensibilidad a la frecuencia de los estímulos aferentes (Lee et al, 2005). Algunos estudios sugieren que la disminución de la inhibición presináptica de las fibras aferentes Ia (Faist, 1994), junto con el incremento de excitabilidad de las motoneuronas, son las principales causas de la precaria modulación de reflejos en sujetos con LM.

Efectos de la vibración sobre la espasticidad

Aplicando un estímulo vibratorio de 50 Hz sobre el recto femoris en sujetos con LM_c y LM_i, se evidenció una disminución del reflejo H, ratio H_{max}/M_{max} y reflejo T en ambos grupos. Un posible mecanismo de modulación de estos reflejos, por medio de la vibración, podría ser la inhibición presináptica (Nielsen et al, 1993, Schindler-Ivens y Shields, 2004), que se encuentra disminuída en los sujetos con LM (Ongerboer de Visser et al, 1993), por lo que posiblemente en el grupo de LM_i, los reflejos monosinápticos disminuyen con el estímulo vibratorio, más no desaparecen.

Es de interés destacar que, aplicando vibración sobre el recto femoris, se observó una disminución de la ratio H_{max}/M_{max} del músculo sóleo. Esto puede ser debido a que existen proyecciones heteronóminas monosinápticas bidireccionales entre el sóleo y el recto femoris (Meunier et al, 1993; Faist et al, 1994) de tal manera que, al aplicar un estímulo vibratorio al recto femoris, se activan interneuronas vía Ia, las cuales inhiben presinápticamente las motoneuronas del sóleo. Otra posible explicación es que el efecto mecánico de la vibración se haya irradiado a los músculos contiguos, causando la activación de las terminaciones primarias del huso muscular en el sóleo (Pierrot-Deseilligny, 1997) (Figura 14).

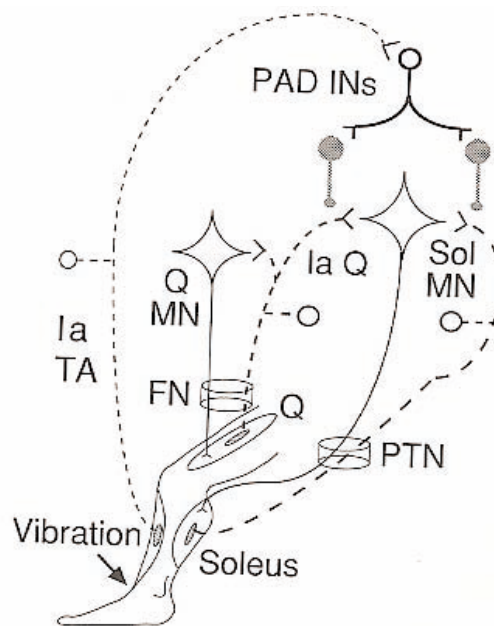


Figura 14. Esquema de las proyecciones heteronómicas monosinápticas bidireccionales entre el sóleo y el recto femoral (Pierrot-Deseilligny, 1997).

Ahora bien, clínicamente se evaluó el efecto de la vibración por medio de las escalas MAS de forma global en la extremidad inferior estudiada, y la escala de Tardieu Modificada (velocidad V3) para el ángulo de extensión de rodilla, y así poder evaluar el efecto de la vibración sobre los músculos antagonistas, ya que no tuvimos la posibilidad de estudiarlos con registro EMG por la complicación de sujetar el aparato vibratorio al muslo, en donde la cincha impedía la correcta colocación de los electrodos sobre el biceps femoris. Como puede observarse en los resultados del estudio, los ángulos articulares de extensión de rodilla aumentaron significativamente, lo que hace suponer la activación del mecanismo de inhibición recíproca al estimularse el reflejo vibratorio del tendón, en donde el músculo estimulado se activa y el antagonista tiende a inhibirse. Ageranoti y Hayes (1990) reportaron resultados similares al aplicar vibración en los músculos extensores de muñeca en pacientes hemiparéticos, registrando una facilitación de la actividad muscular del agonista y una inhibición del músculo antagonista.

El efecto de la vibración sobre el reflejo T y H es consistente con el fenómeno de “línea ocupada”, en el cual las fibras Ia, con una velocidad de conducción rápida, se encuentran ocupadas por la vibración y por lo tanto responde menos al estímulo de estiramiento (Bove et al, 2003), esto hace suponer que la vibración afecta al reflejo fásico de estiramiento, con lo cual, podría interferir con el clonus, asumiendo que éste es resultante de la activación recurrente del reflejo de estiramiento (Hidler et al, 2000), produciendo la disminución o inhibición de éste.

Efecto de la vibración sobre la locomoción

Mientras se lleva a cabo un movimiento voluntario en sujetos sanos, la excitabilidad de las motoneuronas alfa del músculo antagonista son controladas mediante modulación central a través de las vías inhibitorias espinales (Crone et al, 1987). La deficiencia de modulación de estas vías inhibitorias puede explicar, en parte, la incoordinación contracción/relajación de los músculos agonista/antagonista al realizar un movimiento voluntario, la cual no permite la ejecución efectiva de una actividad voluntaria en los sujetos con LMi.

La locomoción es un movimiento funcional que involucra una serie de vías inhibitorias y excitatorias espinales y supraespinales que deben modularse para llevar a cabo el programa motor de la marcha. Existe evidencia suficiente para creer que los humanos, al igual que los animales, poseen un generador de patrones centrales de locomoción (CPG por Central Pattern Generator), el cual es modulado por un sistema de feedback aferente que permite al sistema adaptarse a las demandas del exterior. Este sistema requiere, primero, de las vías aferentes que juegan un papel preponderante en la generación de la actividad muscular durante el ciclo de la marcha, y segundo, la actividad de los husos musculares y órganos de Golgi que están involucrados en la regulación de las fases de transición.

En sujetos sanos, el input aferente Ia se suprime durante la fase de apoyo en el ciclo de la marcha. La depresión del reflejo de estiramiento en el músculo cuádriceps, presente en sujetos sanos, se encuentra ausente en los sujetos con LM lo que ocasiona una pérdida de modulación refleja durante el ciclo de la marcha (Dietz y Sinkjaer, 2007). Debido a la supresión de este mecanismo, los reflejos de estiramiento de los músculos extensores se disparan durante la transición de la fase de balanceo a la de apoyo contribuyendo a la descoordinación de la misma (Faist et al, 1996, Fung et al, 1994).

Durante la marcha, en sujetos sanos, el reflejo H y el reflejo de estiramiento, ambos mediados por las vías aferentes Ia, son modulados de manera específica. Sin embargo, en sujetos con espasticidad, esta modulación de reflejos se encuentra afectada (Faist, 1996). La modulación de los reflejos cutáneos está disminuida durante la marcha, la regulación rápida de las motoneuronas, que caracteriza la activación funcional muscular, se encuentra ausente en la espasticidad (Dietz et al, 1986). En consecuencia, se debe tener en cuenta el tipo de actividad funcional que se estudie, la actividad en los circuitos neuronales espinales que se requieren para llevar a cabo la actividad programada, y la intervención apropiada para tratar de conseguir una modulación correcta de reflejos, que le permitan al individuo con LM desarrollar sus actividades de la manera más ecológica posible.

En el segundo trabajo, se estudió la marcha en sujetos con LMi por medio de un análisis cinemático, durante el cual se aplicó vibración en distintos músculos y se registró su efecto sobre los ángulos de movimiento de las articulaciones del tobillo y la rodilla. Los resultados obtenidos

mostraron una reducción del ángulo del tobillo durante la fase de balanceo, es decir se incrementó la plantiflexión, así como la extensión de la rodilla en todas las fases de la marcha en comparación al ciclo normal de marcha que presentó el grupo control. También se observó una mejoría en la simetría de paso. Esto hace suponer tres conclusiones:

1. El estímulo de vibración durante la marcha puede provocar una activación de cadenas musculares contraria a la fase que se esté llevando a cabo, es decir, que los efectos de la vibración son dependientes de la fase; según la fase de la marcha en que se aplique, ocasiona aumento o disminución del ángulo de movimiento. La vibración sobre el tendón del recto femoral, durante la marcha en sujetos sanos, disminuye la flexión de rodilla durante la fase de balanceo; sin embargo, el mismo estímulo en la fase de apoyo, aumenta la actividad en ese mismo músculo (Verschuere et al, 2003). Existen evidencias de que la inhibición presináptica de las vías Ia de las extremidades inferiores se incrementa cuando los circuitos neuromotores se preparan para la locomoción (Courtine et al, 2006; Stein et al, 1988). El estímulo vibratorio viaja a través de las vías Ia aferentes, la activación del recto femoral durante la fase de apoyo sugiere una facilitación de estas vías durante esta fase (Dietz et al, 1990). En este estudio se observó un incremento de la extensión de rodilla tanto en la fase de apoyo como de balanceo, al aplicar la vibración en el músculo tibial anterior, que podría deberse a la modulación sensitiva deficiente que ocasiona una falta de transición entre las dos fases (Faist et al, 1996). Esta inhabilidad de suprimir la excitabilidad refleja durante la fase de balanceo, puede contribuir a los desordenes de la marcha que presentan los sujetos con LM.
2. El estímulo vibratorio puede no solo estimular a los husos musculares, sino también a receptores cutáneos, los cuales pueden enviar la información a la médula espinal y ocasionar una respuesta de compensación para evitar la caída durante la marcha. Zehr et al, (1997) obtuvieron resultados similares en sujetos sanos. Al aplicar un estímulo eléctrico no doloroso sobre el nervio peroneo superficial (PS) durante la marcha, observaron una reducción del ángulo de tobillo y de rodilla. En su experimento, al estimular el PS, se provocó una parestesia que semejaba un obstáculo en el pie, lo cual desencadenó una supresión de actividad del músculo tibial anterior y una activación del biceps femoris (funcionando como extensor de rodilla y cadera), ocasionando una plantiflexión pasiva y una casi nula flexión de rodilla, que permitía sobrepasar el obstáculo para después apoyar la extremidad con extensión de rodilla de forma rápida, para evitar una caída. El estímulo vibratorio puede alterar la propiocepción y generar un efecto ilusorio de alargamiento del músculo estimulado, el cual se compensa por una excursión menor de la articulación (Verschuere et al, 2002).

3. La vibración aplicada durante la marcha ocasiona la coordinación entre las extremidades inferiores sincronizándose temporalmente. La sincronización temporal de una extremidad expuesta a un estímulo vibratorio, influye el desarrollo del movimiento de la otra. Este fenómeno puede explicarse por medio de la interconectividad de las vías en la médula espinal (Dietz et al, 2002), como puede ser el CPG (Central Pattern Generator). Utilizando un estímulo vibratorio sobre el tendón del biceps braquial en sujetos sanos, mientras dibujaban círculos de forma bimanual, Verschueren et al (1999) observaron que la vibración en el brazo dominante incrementaba las características de acoplamiento entre extremidades, sugiriendo que la información propioceptiva es la responsable de este tipo de coordinación. Se han observado efectos similares entre extremidades, al aplicar estimulación eléctrica repetitiva en las raíces lumbares en sujetos espásticos, la reducción del tono muscular no sólo se observó de forma unilateral, sino también contralateral (Krauze et al, 2004).

Efecto de la EMTr sobre la espasticidad

Como se ha explicado en la introducción, la espasticidad, como otras características positivas del síndrome de NMS, aparece, en parte, por la disrupción de ciertas vías descendentes involucradas en el control motor. Desde el siglo XIX se han realizado experimentos en animales, provocando lesiones espinales para observar el comportamiento del sistema nervioso y su reorganización. Estos estudios son difíciles de trasladar al humano por la complejidad de su fisiología, sin embargo, nos ayudan a comprender el funcionamiento del sistema nervioso y realizar una aproximación.

Así tenemos que, una lesión pura en el tracto corticoespinal (tracto piramidal), efectada experimentalmente en monos, no produce espasticidad, más bien todo lo contrario, va seguida de flacidez e hiporreflexia. En cambio, una lesión en los tractos reticuloespinal dorsal (inhibidor) y medial (excitador), genera espasticidad e hiperreflexia (Brown, 1994; Taylor et al, 1997). Conceptualmente, existe un sistema de control de los reflejos espinales que comienza desde el tronco del encéfalo, en donde se halla un área inhibitoria en la formación reticular que suprime la actividad espinal. Estas regiones reciben facilitación cortical desde la corteza motora primaria, por medio de las vías cortico-reticulares. En las lesiones medulares, la espasticidad se manifiesta de forma diferente según los tractos que se encuentren dañados. Cada lesión medular incompleta presentará características positivas del síndrome NMS diferentes según el área lesionada.

En nuestro tercer trabajo, la aplicación de EMTr de alta frecuencia sobre la corteza motora primaria, consiguió modular la espasticidad en pacientes con LMi. Estos resultados se reflejaron clínicamente, aunque neurofisiológicamente no se observaron cambios. La falta de cambios neurofisiológicos en estos pacientes pudo ser debido a varios factores:

1. La causa de espasticidad era diferente en nuestro pacientes que en otros con esclerosis múltiple, en los cuales se había asociado la mejora clínica de la espasticidad con los efectos neurofisiológicos al aplicar EMTr (Nielsen et al, 1996; Centonze et al, 2007).
2. La neurofisiología de la espasticidad es compleja, por lo que en las evaluaciones neurofisiológicas realizadas posiblemente se omitió el sustrato principal del impacto que se reflejó clínicamente. Debido a que la excitabilidad espinal, evaluada como reflejo H, no se afecta con la EMTr (Di Lázaro et al, 2009), es posible asumir que los efectos se dan sobre los circuitos neuronales en la corteza cerebral, quizás involucrando la potenciación a largo plazo o la depresión a largo plazo de distintas estructuras y vías. Por otra parte, el arco reflejo de estiramiento consta de conexiones monosinápticas que van de las fibras aferentes (vía Ia) a las motoneuronas del músculo estimulado. La actividad excitatoria del reflejo de estiramiento es mediada por vías polisinápticas

en donde las interneuronas juegan un papel importante entre las neuronas sensitivas y las motoneuronas. Sugerimos que la disminución de la espasticidad inducida por EMTr en nuestros pacientes, se debió a que las proyecciones descendentes corticoespinales fueron estimuladas, teniendo un efecto local sobre las interneuronas de la médula espinal. Posiblemente se requeriría de evaluaciones más específicas hacia vías polisinápticas diferentes para poder captar los cambios neurofisiológicos que pudiera presentar la EMTr en los circuitos espinales. Sin embargo, es difícil evaluar, tanto los efectos de EMTr que se llevan a cabo en los distintos niveles del sistema nervioso: cortical, subcortical y espinal; así como los mecanismos de acción, que podrían darse por una disrupción no específica de la actividad de varios circuitos en el cerebro con el consecuente cambio de balance entre circuitos excitatorios o inhibitorios; o quizás por actuación más selectiva de la EMTr sobre la modulación de la actividad de circuitos específicos en el cerebro (Di Lázaro et al, 2009).

3. Cuando la EMTr de alta frecuencia es aplicada sobre la corteza motora, provoca facilitación en la excitabilidad corticoespinal de largo plazo (Peinemann et al, 2004). La magnitud y duración de los efectos post-aplicación parece ser dependiente del número total de estímulos y a los periodos más largos de estimulación, induciendo a una excitabilidad cortical más consistente y persistente. En nuestros pacientes, los efectos de la EMTr sobre la espasticidad se mantuvieron durante al menos una semana. Estudios previos han demostrado cambios plásticos acumulativos inducidos por la EMTr en sujetos sanos (Baumer et al, 2003), en pacientes con Parkinson (Buhman et al, 2004) y en pacientes con esclerosis múltiple (Centonze et al, 2007). Algunos autores sugieren que después de la aplicación diaria de EMTr sobre la médula espinal (Nielsen et al, 1996; Nielsen et al, 1997), se presenta una modulación de largo plazo en los circuitos espinales posiblemente relacionado con mecanismos de depresión neuronal. Sin embargo, se requiere realizar más estudios de forma sistemática para explorar los efectos inducidos, en la espasticidad, por sesiones repetidas de EMTr de alta frecuencia sobre el tracto corticoespinal.
4. La frecuencia de estimulación que se utilizó fue de alta frecuencia (20 Hz), la cual promueve el incremento de la excitabilidad cortical (Peinemann et al, 2000; Pascual-Leone et al, 1994). En cambio la EMTr a baja frecuencia (1 Hz), produce disminución de la misma (Chen et al, 1997). Sin embargo, los efectos dependen también de la intensidad de estimulación. Existen estudios que sugieren dos cambios distintos de excitabilidad corticomotora, EMTr a alta frecuencia subumbral con 1500 estímulos, en donde se observa una excitabilidad espinal; o a 600 estímulos en donde se provoca efectos restringidos sobre las interneuronas intracorticales del área estimulada (Quartarone et al, 2005). Es probable que tractos, como el cortico-reticular, reciban facilitación cortical desde la corteza motora primaria estimulada, promoviendo una inhibición en los circuitos

espinales. Sin embargo, no se han realizado estudios sobre los efectos de la EMTr a distintas frecuencias en las vías descendentes espinales.

5. La intensidad de la estimulación aplicada fue relativamente baja (90% del umbral motor presentado en el bíceps braquial), debido a la ausencia de MEP en las extremidades inferiores en la mayoría de los pacientes, o a el umbral tan alto que presentaron tres de ellos.

La EMTr puede ser una herramienta útil para actuar sobre la modulación espinal. Sin embargo, aún se deben realizar estudios sobre los diferentes efectos que puede causar la EMTR a distintas frecuencias, intensidades y duración de estímulos. En un futuro, protocolos de EMTr actuando a diferentes niveles del sistema nervioso central podrían combinarse para potenciar los efectos de los protocolos individuales, o tal vez, se podrían combinar protocolos que suprimieran circuitos específicos con protocolos que promovieran la excitabilidad de otros circuitos para obtener resultados de modulación efectivos y más focalizados.

Corolario

No existe aún un modelo de la espasticidad humana, todos los estudios parecen apuntar que la patofisiología de ésta es multifactorial. Cualquier cambio en los sistemas neuronales y biomecánicos son importantes para determinar cuál de los mecanismos de control neuronal se encuentra deficiente contribuyendo al desorden de movimiento. Un estímulo vibratorio, conducido por las fibras aferentes Ia, puede contribuir a la modulación de los reflejos monosinápticos alterados en los sujetos con lesión medular espástica; y puede, en movimientos funcionales como la locomoción, aumentar o disminuir los arcos de movilidad según la fase de la marcha en que se aplique. Siendo un estímulo aferente potencial para modular la espasticidad a nivel espinal. Por su parte, una estimulación con EMTr sobre la corteza motora primaria puede facilitar o inhibir circuitos intracorticales que incidan sobre vías descendentes que terminan en la médula espinal, permitiendo una modulación de la espasticidad.

El abordaje de la espasticidad por medios físicos, como la vibración o la EMTr, puede realizarse sobre distintas estructuras y circuitos a lo largo de todo el sistema nervioso central, teniendo efectos específicos sobre los circuitos estimulados, que pueden después repercutir en circuitos más alejados, pero correlacionados, del propio sistema. Se requieren de estudios futuros para observar la actuación de diversos estímulos aferentes o eferentes sobre los distintos circuitos neuronales que se encuentran desregulados en el síndrome de NMS. Observar los efectos facilitadores o inhibidores que presentan, los cuales podrían combinarse para potenciar los efectos de los protocolos individuales,

logrando que los sujetos con lesión medular tengan un mejor desempeño en las actividades diarias y que les permita tener una mejor calidad de vida.

CONCLUSIONES

1. La evolución de los reflejos espinales en la lesión medular, difiere según la severidad de la lesión y el tiempo de evolución. En la fase subaguda (3 a 9 meses), en lesiones medulares completas, los reflejos monosinápticos disminuyen aunque no significativamente respecto a los sujetos sanos. Sin embargo, los sujetos con lesiones medulares incompletas presentan hiperexcitabilidad e hiperreflexia de los reflejos monosinápticos, conducidos por las vías aferentes Ia.
2. A pesar de que la espasticidad se desarrolla de forma diferente en sujetos con lesión medular completa e incompleta, la aplicación de un estímulo vibratorio (50 Hz) prolongado en los músculos proximales de la pierna produce una disminución de la espasticidad en toda la extremidad inferior. Esta reducción se refleja en las pruebas neurofisiológicas como el reflejo H, la onda T y la ratio Hmax/Mmax, así como en las evaluaciones clínicas de escala de Ashworth modificada, clonus y arcos de movilidad. Esta disminución parece estar relacionada con el mecanismo de inhibición presináptica en la médula espinal.
3. La vibración podría ser una herramienta coadyuvante en la rehabilitación del paciente con lesión medular espástica, durante la movilización pasiva de la extremidad o incluso durante algún movimiento funcional, como puede ser la marcha. Sin embargo, se requieren estudios futuros para determinar el efecto de la vibración en la extremidad contralateral y la duración del efecto terapéutico.
4. En pacientes con lesión medular incompleta, la vibración aplicada sobre los músculos tibial anterior y cuádriceps, durante la marcha, causa una reducción del ángulo de flexión de tobillo y de rodilla en la fase de balanceo, así como un aumento de extensión de rodilla en la fase de apoyo. Estos efectos son dependientes de la fase del paso. El estímulo vibratorio puede ser útil como herramienta facilitadora de la actividad muscular, modulándola según la fase de la marcha, el músculo sobre el cual se aplique y el efecto que se desee conseguir.
5. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (a 20 Hz), aplicada sobre el área de representación de la extremidad inferior en la corteza motora primaria, es capaz de modular la espasticidad en pacientes con lesión medular incompleta. El efecto terapéutico se mantiene durante por lo menos una semana tras la estimulación.

6. La estimulación magnética transcraneal repetitiva produce cambios clínicos de la espasticidad en las escalas de Ashworth modificada, Visual analogue scale, Modified Penn spasm frequency, Spinal Cord Assessment Tool for Spasticity (SCATS) y Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool (SCI-SET). Por el contrario, en las pruebas neurofisiológicas de reflejo H, reflejo T y reflejo de retirada no se observaron cambios significativos al aplicar la estimulación magnética transcraneal repetitiva en sujetos con lesión medular incompleta.
7. La disminución de la espasticidad inducida por EMTr en nuestros pacientes, es debido a que las proyecciones descendentes corticoespinales pueden ser estimuladas, teniendo un efecto local sobre las interneuronas de la médula espinal.
8. Son necesarios más estudios que exploren de forma sistemática los efectos inducidos por la estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia sobre la espasticidad de origen medular, y sus mecanismos de acción en las diferentes estructuras del sistema nervioso central, para categorizar si puede ofrecer un beneficio terapéutico real en pacientes con lesión medular espástica.
9. Los resultados comparativos de los efectos de la vibración y de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en los pacientes con lesión medular incompleta sugieren que, la modulación sobre la circuitería refleja espinal, como la ejercida por la vibración muscular, tiene un efecto más evidente para reducir la espasticidad y la hiperreflexia, que la modulación por EMTr de vías corticales descendentes, aunque esta última puede producir efectos de mayor duración.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams MM, Martin Ginis KA, Hicks AL. The Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool: development and evaluation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88: 1185-92.
- Ageranoti SA, Hayes KC. Effects of vibration on hypertonia and hyperreflexia in the wrist joint of patients with spastic hemiparesis. *Physiotherapy Canada.* 1990; 42: 24-33.
- Balentine, J. D. Pathology of experimental spinal cord trauma. I. the necrotic lesion as a function of vascular injury. *Lab Invest.* 1978; 39: 236-253.
- Bareyre, F. M., y Schwab, M. E. Inflammation, degeneration and regeneration in the injured spinal cord: Insights from DNA microarrays. *Trends in Neurosciences,* 2003; 26: 555-563.
- Barnes MP, Jonson GR. Upper Motor Neuron Syndrome and Spasticity. *Clinical Management and Neurophysiology.* Cambridge University Press, 2001.
- Baumer T, Lange R, Liepert J, et al. Repeated premotor rTMS lead to cumulative changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage.* 2003; 20: 550-560.
- Benz EN, Hornby TG, Bode RK, Scheidt RA, Schmit BD. A physiologically based clinical measure for spastic reflexes in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86: 52-9.
- Bethea JR, Dietrich WD. Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Curr Opin Neurol.* 2002; 15: 355-360.
- Bishop B. Vibratory stimulation. Part II. Vibratory stimulation as an evaluation tool. *Phys Ther.* 1975; 55: 28-34.
- Blackmer J, Marshall S. Obesity and spinal cord injury: an observational study. *Spinal Cord* 1997; 35: 245-247.
- Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987; 67: 206-207.
- Boorman GI, Hoffer JA, Kallesoe K, Viberg D, Mah C. A measure of peripheral nerve stimulation efficacy applicable to H-reflex studies. *Can J Neurol Sci.* 1996; 23: 264-70.
- Bove M, Nardone, A, Schieppati M. Effects of leg muscle tendon vibration on group Ia and group II reflex response to stance perturbation in humans. *J Physiol,* 2003; 550: 617-630.
- Bovend'Eerd T, Newman M, Barker K, Dawes H, Minelli C, Wade DT. The effects of stretching in spasticity: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89: 1395-406.
- Boyd RN, Graham HK. Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy. *Eur J Neurol.* 1999; 6: S23-S35.

- Braugher, J. M., y Hall, E. D. Involvement of lipid peroxidation in CNS injury. *Journal of Neurotrauma*. 1992; 9 Suppl 1: S1-7.
- Brown P. Pathophysiology of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiat*. 1994; 57: 773-7.
- Buhmann C, Gorsler A, Baumer T, et al. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain*. 2004; 127: 2732-2746.
- Burke D, Hagbarth KE, Lofstedt L, Wallin BG. The responses of human muscle spindle endings to vibration of noncontracting muscles. *J Physiol*. 1976; 261: 673-693.
- Burke, D. Mechanisms underlying the tendon jerk and H-reflex. In: P.J. Delwaide and R.R. Young, (eds). *Clinical Neurophysiology in spasticity*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1985, pp. 55-62.
- Burrige J, Word DE, Hermes H, et al. Theoretical and methodological considerations in the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil*. 2005; 27: 69-80.
- Byrne, JH, Kandel, ER. Presynaptic facilitation revisited: state and time dependence. *J Neurosci*. 1996; 16: 425-435.
- Calancie, B, Broton, JG, Klose, KJ, Traad, M, Difini, J. Evidence that alterations in presynaptic inhibition contribute to segmental hypo and hyperexcitability after spinal cord injury in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993; 89: 177-86.
- Calancie, B, Molano MR, Broton JG. Tendon reflexes for predicting movement recovery after acute spinal cord injury in humans. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115: 2350-63.
- Centonze D, Koch G, Versace V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 68: 1045-105.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997; 48: 1398-403.
- Clarke, PG and Clarke, S. Nineteenth Century research on naturally occurring cell death and related phenomena. *Anat Embryol (Berlin)*. 1996; 193: 81-89.
- Clemente CD. Neurophysiologic mechanisms and neuroanatomic substrates related to spasticity. *Neurology*. 1978; 28: 40-45.
- Crone C, Nielsen J, Petersen N, Ballegaard M, Hultborn H. Disynaptic reciprocal inhibition of ankle extensors in spastic patients. *Brain*. 1994; 117: 1161-1168.
- Delwaide PJ, Pennisi G. Tizanidine and electrophysiologic analysis of spinal control mechanisms in humans with spasticity. *Neurology*. 1994; 44: S21-S28.
- Delwaide PJ, Pepin JL, Maertens de Noordhout A. Contribution of reticular nuclei to the pathophysiology of parkinsonian rigidity. *Adv Neurol*. 1993; 60:381-5.

- Desmendt JE. Mechanisms of vibration-induced inhibition or potentiation: Tonic vibration reflex and vibration paradox in man. *Adv Neurol.* 1983; 39: 671-683.
- Dewald J, Given J, Rymer W. Long-lasting reductions of spasticity induced by skin electrical stimulation. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 1996; 4: 231-242.
- Dietz V, Ketelsen UP, Berger W, Quintern J. Motor unit involvement in spastic paresis. Relationship between leg muscle activation and histochemistry. *J Neurol Sci.* 1986; 75: 89-103.
- Dietz V, Müller R. Degradation of neuronal function following a spinal cord injury: mechanisms and countermeasures. *Brain*, 2004;127(Pt 10):2221-31.
- Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 725-733.
- Dietz V. Do human bipeds use quadrupedal coordination? *Trends Neurosci* 2002; 25: 462-467.
- Dimitrijevic MR, Nathan PW, Sherwood AM. Clonus: the role of central mechanisms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980;43:321-32.
- Ditunno JF, Ditunno PL, Graziani V, Scivoletto G, Bernardi M, Castellano V, et al. Walking index for spinal cord injury (WISCI): an international multicenter validity and reliability study. *Spinal Cord.* 2000; 38: 234-43.
- Dohrmann, GJ, y Allen, WE. Microcirculation of traumatized spinal cord. A correlation of microangiography and blood flow patterns in transitory and permanent paraplegia. *J Trauma*, 1975;15: 1003-1013.
- Elbasiouny, SM, Moroz D, Bakr MM, Mushahwar VK. Management of spasticity after spinal cord injury: current techniques and future directions. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009; 24:23-33.
- Emery, E, Aldana, P, Bunge, MB, Puckett, W, Srinivasan, A, Keane, RW, et al. Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. *J Neurosurg.* 1998; 89: 911-920.
- Faist M, Dietz V, Pierrot-Deseilligny E. Modulation, probably presynaptic in origin of monosynaptic Ia excitation during human gait. *Exp Brain Res.* 1996; 109:441-49.
- Faist M, Mazevet D, Dietz V, Pierrot- Deseilligny E. A quantitative assessment of presynaptic inhibition of Ia afferents in spastics: differences in hemiplegics and paraplegics. *Brain.* 1994;117: 1449-55.
- Felten DL, Józefowicz R. En Kelly P, Surich J (Eds.) *Netter's atlas of human neuroscience.* Teterboro, New Jersey: Icon Learning Systems, 2003.
- Fouad K, Pedersen V, Schwab ME, Brosamle C. Cervical sprouting of corticospinal fibers alter thoracic spinal cord injury accompanies shifts in evoked motor response. *Current Biol.* 2001;11:1766-1770.

- Fung J, Barbeau H. Effects of conditioning cutaneomuscular stimulation on the soleus H-reflex in normal and spastic paretic subjects during walking and standing. *J Neurophysiol.* 1994 Nov;72:2090-104.
- Garcia-Alias G, Valero-Cabre A, Lopez-Vales R, Forés J, Verdú E, Navarro X. Differential motor and electrophysiological outcome in rats with mid-thoracic or high lumbar incomplete spinal cord injuries. *Brain Res.* 2006; 1108: 195-204.
- Griffiths IR, McCulloch MC. Nerve fibres in spinal cord impact injures. *JNeurol Sci.* 1983; 58: 335-349.
- Hagbarth KE, Eklund G. Tonic vibration reflexes (TVR) in spasticity. *Brain Res.* 1966; 2:201-203.
- Hagbarth KE, Wallin G, Lofstedt L. Muscle spindle responses to stretch in normal and spastic subjects. *Scand J Rehabil Med.* 1973; 5: 156–159.
- Hains, BC, Black JA, Waxman, SG. Primary cortical motor neurons undergo apoptosis alter axotomizing spinal cord injury. *J Comp Neurol.* 2003; 462:328-341.
- Herruzo-Cabrera R, Garcia-Reneses J, Vizcaino-Alcaide MJ, Madero R, Gil-Miguel A, Rey-Calero J. [The descriptive and analytical epidemiology of traumatic spinal cord lesions occurring in Spain during 1984 and 1985]. *Rev Clin Esp.* 1993; 192: 217-22.
- Hidler JM, Rymer WZ. Limit cycle behavior in spasticity: analysis and evaluation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2000;47:1565–1575.
- Hiersemenzel LP, Curt A, Dietz V. From spinal shock to spasticity: neuronal adaptations to a spinal cord injury. *Neurology.* 2000; 54: 1574-82.
- Hulsebosch CE. Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury. *Adv Physiol Educ.* 2002; 26:238-355.
- Jankowska E. Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. *J Physiol.* 2001; 533: 31-40.
- Kottis, V, Thibault, P, Mikol, D, Xiao, ZC, Zhang, R, Dergham, P, Braun, PE. Oligodendrocyte.myelin glycoprotein (OMgp) is an inhibitor of neurite outgrowth. *J Neurochem.* 2002;82: 1566-1569.
- Krause P, Edrich T, Straube A. Lumbar repetitive magnetic stimulation reduces spastic tone increase of the lower limbs. *Spinal Cord.* 2004; 42: 67-72.
- Krenz NR, Weaver LC. Sprouting of primary afferent fibers after spinal cord transection in the rat. *Neuroscience.* 1998;85:443-58.
- Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR (2004) Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine.* 4: 451-464.
- Latash ML, Penn RD, Corcos DM, Gottlieb GL. Short-term effects of intrathecal baclofen in spasticity. *Exp Neurol.* 1103:165–172,1989.

- Levi R, Hultling C, Seiger A. The stockholm spinal cord injury study: 2. Associations between clinical patient characteristics and post-acute medical problems. *Paraplegia*. 1995; 33: 585–594.
- Levin MF, Hui-Chan CW. Relief of hemiparetic spasticity by TENS is associated with improvement in reflex and voluntary motor functions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;85:131-42.
- Li Y, Gorassini MA, Bennett DJ. Role of persistent sodium and calcium currents in motoneuron firing and spasticity in chronic spinal rats. *J Neurophysiol*. 2004;91:767-783.
- Li Y, Harvey PJ, Li X, Bennett DJ. Spastic long-lasting reflexes of the chronic spinal rat studied in vitro. *J Neurophysiol*. 2004;91:2236-2246.
- Little JW, Ditunno JF Jr, Stiens SA, Harris RM. Incomplete spinal cord injury: neuronal mechanisms of motor recovery and hyperreflexia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80:587-99.
- Lipton, S. A., y Rosenberg, P. A. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *New England Journal of Medicine*. 1994;330: 613-622.
- Magoun HW, Rhines R. An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. *J Neurophysiol*. 1946; 9: 165-171.
- Marino RJ, Barros T, Biering-Sorensen F, et al. ASIA Neurological Standards Committee 2002 International standards for neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2003;26: S50-56.
- Marque P, Simonetta-Moreau M, Maupas E, Roques CF. Facilitation of transmission in heteronymous group II pathways in spastic hemiplegic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70: 36–42.
- Maupas E, Marque P, Roques CF, Simonetta-Moreau M. Modulation of the transmisión in group II heteronymous pathways by tizanidine in spastic hemiplegic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75: 130-5, 2004.
- Meunier S, Pierrot-Deseilligny, E, Simonetta, M. Pattern of monosynaptic heteronymous Ia connections in the human lower limb. *Exp Brain Res*. 1993; 96: 533-544.
- Morin-Richau C, Felblum S, Privat A. Astrocytes and oligodendrocytes reactions after total section of the rat spinal cord. *Brian Res*. 1998; 783: 85-101.
- Nakazawa K, Kawashima N, Akai M. Enhanced stretch reflex excitability of the soleus muscle in persons with incomplete rather than complete chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(1):71-5.
- Nardone A, Schieppati M. Reflex contribution of spindle group Ia and II afferent input to leg muscle spasticity as revealed by tendon vibration in hemiparesis. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116: 1370-1381.
- Navarro X. Neural plasticity alter nerve injury and regeneration. *International Review of neurobiology*. 2009;87:483-505.

- Navarro X, Udina E. Neurofisiología de la espasticidad. En: Juan-García FJ (coord): Evaluación clínica y tratamiento de la espasticidad. ISBN 978-84-9835-252-8. Panamericana, Buenos Aires, 2009, pp. 1-15..
- Nielsen JB, Petersen NT, Crone C, Sinkjaer T. Stretch reflex regulation in healthy subjects and patients with spasticity. *Neuromodulation*. 2005; 8: 49-57.
- Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation: a double-blind placebo controlled study. *Mult Scler*. 1996;2:227-232.
- Nielsen JF, Sinkjaer T. Long-lasting depression of soleus motoneurons excitability following repetitive magnetic stimuli of the spinal cord in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 1997;3:18-30.
- Nieto-Sampedro M. Neurite outgrowth inhibitors in gliotic tissue. *Adv Exp Med Biol*. 1999; 468:207-224.
- Nieto-Sampedro M. Reparación del trauma medular. *Bol Soc Esp Neuroci*. 2001; 12: 2-15.
- Noguchi T, Homma S, Nakajima Y. Measurements of excitatory postsynaptic potentials in the stretch reflex of normal subjects and spastic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979; 42: 1100-1105.
- Novelli, A., Reilly, J. A., Lysko, P. G., y Henneberry, R. C. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res*. 1988;451:205-212.
- Ongerboer de Visser, BW, Bour, LJ, Koelman, JHTM, Speelman, JD. Cumulative vibratory indices and the H/M ratio of soleus H reflex: a quantitative study in control and spastic subjects. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1989, 73: 162-166.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117:847-858.
- Peinemann A, Reimer B, Loer C, et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:1519-1526.
- Perez MA, Lungholt BK, Nielsen JB. Short-term adaptations in spinal cord circuits evoked by repetitive transcranial magnetic stimulation: possible underlying mechanisms. *Exp Brain Res*. 2005;162:202-212.
- Pierrot-Deseilligny E. Assessing changes in presynaptic inhibition of Ia afferents during movement in humans. *J Neurosci Methods*. 1997; 27:189-99.
- Pinter M, Gerstenbrand F, Dimitrijevic M. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbo- sacral cord: 3. Control of spasticity. *Spinal Cord*. 2000;38: 524-531.

- Priebe MM, Sherwood AM, Thornby JI, Kharas NF, Markowski J. Clinical assessment of spasticity in spinal cord injury: a multidimensional problem. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996; 77: 713-6.
- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, et al. Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res.* 2005;161:114-124.
- Rémy-Néris O, Denys P, Daniel O, Barbeau H, Bussel B. Effect of intrathecal clonidine on group I and group II oligosynaptic excitation in paraplegics. *Exp Brain Res.* 2003; 148: 509–514.
- Rosales R, Arimura K, Takenaga S, Osame M. Extradiscal and intradiscal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve.* 1996;19:488-496.
- Sabih P, Terrier M, Lightfoot E. Segmental reflex pathways in spinal shock and spinal spasticity in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974;37:1352-1360.
- Sekhon, L.H. & Fehlings, M.G. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine,* 2001; 26: S2-12.
- Schindler-Ivens SM, Shields RK. Soleus H-reflex recruitment is not altered in persons with chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85: 840-847.
- Schwab ME, Bartholdi D (1996) Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev.* 76: 319-370.
- Sheean G. The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol.* 2002;9 (Suppl 1): 3–9.
- Sherman SJ, Koshland GF, Laguna JF. Hyperreflexia without spasticity after unilateral infarct of the medullary pyramid. *J Neurol Sci.* 2000; 175: 145-155.
- Snow, DM, Steindler, DA, Silver, J. Molecular and cellular characterization of the glial roof plate of the spinal cord and optic tectum: a possible role for a proteoglycan in the development of an axon barrier. *Dev Biol.* 1990;138:359-376.
- Sprague JM, Schreiner LH, Lindsley DB, Magoun HW. Reticulo-spinal influences on stretch reflexes. *J Neurophysiol.* 1948; 11: 501–508.
- Surkin J, Gilbert BJ, Harkey HL, 3rd, Sniezek J, Currier M. Spinal cord injury in Mississippi. Findings and evaluation, 1992-1994. *Spine.* 25: 716-21, 2000.
- Talenti P, Rothwell J. Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr Opin Neurol.* 2006; 19: 543-50.
- Tang, S, Woodhall, RW, Shen, YJ, deBellard, ME, Saffell, JL, Doherty, P, Walsh FS, Filbin, MT. Soluble myelin-associated glycoprotein (MAG) found in vivo inhibits axonal regeneration. *Mol Cell Neurosci.* 1997;9:333-346.
- Tator, C. H., y Fehlings, M. G. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *Journal of Neurosurgery,* 1991; 75:15-26.
- Taylor JS, Friedman RF, Munson JB, Vierck CJ Jr. Stretch hyperreflexia of triceps surae muscles in the conscious cat after dorsolateral spinal lesions. *J Neurosci.* 1997 1;17:5004-15.

- Valle AC, Dionisio K, Pitskel NB, et al. Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:534-538.
- Walsh EG, Wright GW. Patellar clonus: an autonomous central generator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50:1225-7.
- Wallace, M. C., Tator, C. H., y Frazee, P. Relationship between posttraumatic ischemia and hemorrhage in the injured rat spinal cord as shown by colloidal carbon angiography. *Neurosurgery,* 1986; 18: 433-439.
- Wang, KC, Koprivica, V, Kim, JA, Sivasankaran, R, Guo, Y, Neve, RL, He, Z. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth. *Nature.* 2002; 417: 941-944.
- Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1367-1377.
- Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;108:1-16.
- Yang J, Fung J, Edamura M, Blunt R, Stein R, Barbeau H. H-reflex modulation during walking in spastic paretic subjects. *Can J Neurol Sci.* 1991;18:443-452.
- Zehr EP, Komiyama T, Stein RB. Cutaneous reflexes during human gait: electromyographic and kinematic responses to electrical stimulation. *J Neurophysiol* 1997; 77 (6): 3311-25.