

## 《総説》

## ヒト脊髄歩行パターン発生器と脊髄損傷者の歩行

中澤 公孝\* 赤居 正美\*

## Central Pattern Generator for Locomotion in Human Spinal Cord and Its Relevance to Locomotor Rehabilitation

Kimitaka NAKAZAWA,\* Masami AKAI\*

**Abstract:** Recent progress in the field of neurophysiology has revealed that locomotor-like electromyographic activity can be induced in paralyzed lower limb muscles in human by a particular mode of stimulation to peripheral receptors. This fact is supposed to be an indirect evidence for existence of the central pattern generator (CPG) in human spinal cord. On the basis of these neurophysiological background, a new type of locomotor training, such as the treadmill stepping with a partial body weight unloading, for spinal cord injured (SCI) patients has been developed, and certain benefit of such training to locomotor restoration has been reported. Together with animal studies, researchers in this field are now paying more attention on plasticity in spinal neural circuits. In this short review recent studies on the spinal CPG and plasticity in human spinal neural circuits are summarized and discussed with potential benefit of those new findings for locomotor restoration in SCI patients.

**Key words:** 脊髄損傷 (spinal cord injury), 中枢パターン発生器 (central pattern generator), 可塑性 (plasticity), 免荷式ステッピングトレーニング (body weight supported stepping training)

## はじめに

近年の再生医学および脊髄神経科学の発展はめざましく、多くの脊髄損傷者が車椅子から解放され、これまであきらめていた自立歩行を再獲得する可能性が現実味を帯びて語られ始めている<sup>24)</sup>。事実、従来のトレーニングでは歩行再獲得が不可能とされていた不全対麻痺者のうちの多くは、後述するトレッドミルを用いた免荷式ステッピングトレーニングによって自立歩行を再獲得できる可能性が高い<sup>25)</sup>。本稿では、この脊髄損傷者のため

の新たな歩行トレーニングの科学的基礎をなすヒトの脊髄歩行パターン発生器の存在と脊髄神経回路の可塑性に関する近年の研究動向を概観する。

## 脊髄損傷関連研究の方向性

神経科学関連学会組織として国際的に最大と目される Society for Neuroscience (北米神経科学会) の 2000 年度年次総会では、学会長主催のシンポジウムが“Restoring function after spinal cord injury”と銘うって行われた。これは神経科学においてもこの話題が最もホットなトピックの

2002 年 7 月 26 日受稿

\* 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所運動機能系障害研究部神経筋機能障害研究室/〒 359-8555 埼玉県所沢市並木 4-1

Motor Control Section, Motor Dysfunction Division, Research Institute, National Rehabilitation Center for the Disabled

## 脊髄損傷者の歩行

1つであることを示す象徴的なできごとであった。メイン会場で行われたこのシンポジウムには立ち見が出るほど多くの傍聴者が集まり、その注目度の高さがうかがわれた。シンポジストは、分子生物学分野から F. H. Gage (The Salk Institute), NoGo 因子の発見など神経修復研究の第一人者である M. E. Schwab (Zürich Brain Research Institute), behaviour の分野から動物および人間を対象として脊髄の可塑性を長年研究している R. Edgerton (Univ. California, Los Angeles), がそれぞれ近年の研究を紹介した。いずれもそれぞれの分野の研究を世界的にリードする研究者である。さらに、かつて映画“スーパーマン”の主演を演じ、落馬によって頸髄損傷を負った C. Reeve (Christopher Reeve Paralysis Foundation) が脊髄損傷者の代表として脊髄損傷研究に対する期待について語った。これらシンポジストの内訳からも明らかなように、脊髄損傷後の機能回復を明確な達成目的として掲げる研究は、大きく分ければ脊髄の神経修復を目指す分子生物学、生化学領域の研究と、動物あるいは人間を対象とした神経生理学、行動神経生理学領域の研究が車の両輪として牽引している、とみることができる。

## 1. 脊髄神経修復と脊髄神経回路の可塑性

近年の中枢神経修復・再生に関する研究は、中枢神経は再生しないという長らく信じられてきた生理学のドグマを打ち破った<sup>14)</sup>。とりわけ、Schwab のグループは神経修復を阻む因子として Nogo 因子を発見し、これを中和する抗体の作製に成功するなど、華々しい成果を挙げている。しかし、川口<sup>14)</sup>によれば、Schwab らのパラダイムでは神経再結合といっても異所性投射の問題や軸索の伸長距離等、克服困難な限界があるという。川口らのグループは Schwab らとは異なる方法、すなわち脊髄の髄節置換移植で脊髄の神経修復に挑んでいる。そして、新生ラットでは髄節置換によって正常歩行の回復に成功している<sup>14)</sup>。いずれの方法も当然ながらまだ克服すべき問題を抱えているが、脊髄損傷後の機能回復を根本的に

解決する方法としてその確立が待ち望まれていることは言うまでもない(詳細に関しては文献 15) 参照)。

一方、完全修復がなされなくとも、脊髄神経回路には繰り返し刺激に対する一種の学習能力があり、それを利用することによって不全麻痺者の多くは歩行等の運動機能を再獲得できる可能性があることが明らかとなってきた。1990 年代初頭の S. Rossignol のグループ、R. Edgerton のグループによる脊髄ネコの実験成績から、トレッドミルを用いたステップングトレーニングによって歩行機能が従来考えられていた以上に回復することが示された<sup>2,18)</sup>。それらは脊髄に存在する歩行のパターン発生器の存在と脊髄神経回路の可塑性の発見が理論的背景にある。続いてヒトの脊髄にもパターン発生器が存在することを示唆する間接的証拠が次々に報告されるとともに、その可塑的性質を示す成績も報告されるようになった。近年、欧州および北米で盛んに研究されているトレッドミルを用いた免荷式ステップングトレーニング (Body Weight Supported Stepping Training: BWSST) は、まさにこれら神経生理学上の研究成果に立脚している (図 1)。その効果に関しては、現在 UCLA のグループが中心となって大規模調査を実施しており、その報告を待たねばなら



図 1 免荷式ステップングトレーニングの様子

ない<sup>12)</sup>。しかし、先駆的研究を行ったドイツの Wernig らの報告<sup>25)</sup>によれば、受傷後経過時間が比較的短い不全麻痺者では実に 90%以上 (36 人中 33 人) がこのトレーニング後に自立歩行 (杖、歩行器等を含む) を再獲得し、これは従来の平行棒等を用いた歩行リハビリテーションに比べて高確率であった (24 人中 12 人)。さらには、驚くことに受傷後の経過時間が長い脊髄損傷者でも 33 人中 25 人が自立歩行を再獲得することができ、従来の方法では 14 人中 1 人だったのに比べ、劇的な効果が認められた。近年では、ロボティクスを用いてこのトレーニングを行う機器も開発されるなど、人間を対象とした基礎的な研究とともに臨床研究も着々と進んでいる。

## 脊髄パターン発生器および 脊髄神経回路の可塑性

### 1. 脊髄パターン発生器

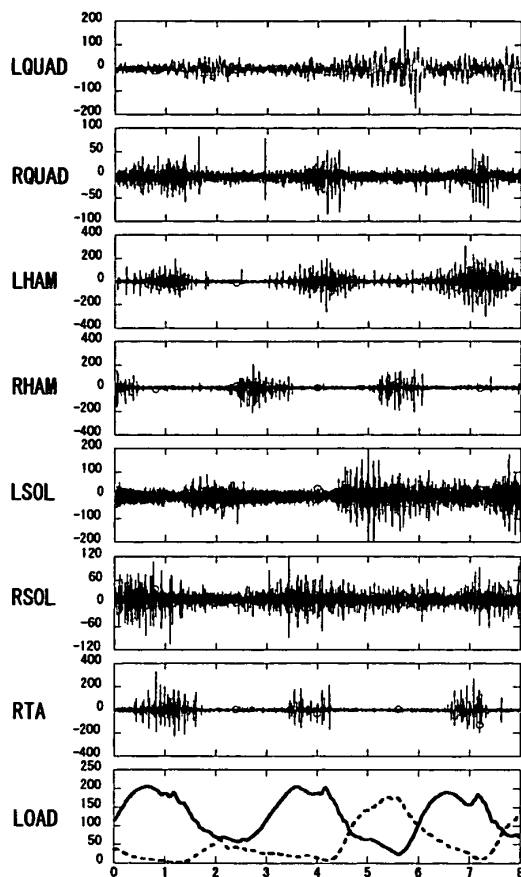
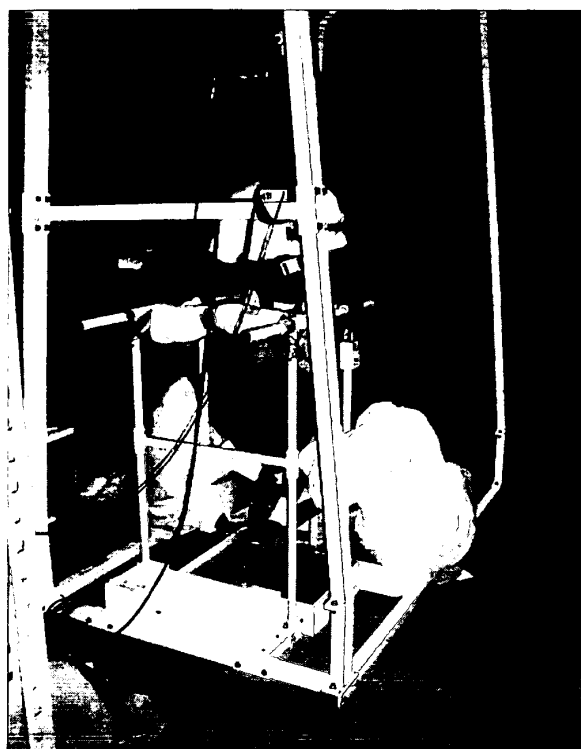
脊髄より上位の中樞神経あるいは末梢感覚器からの周期的な信号の入力なしに、屈筋および伸筋の周期的放電を発生する神経機構を脊髄中枢パターン発生器 (spinal central pattern generator: CPG) と呼ぶ。CPG は下降性および上行性の神経信号によって賦括され周期的な出力を自動的に生成する。このような神経回路がヒトの脊髄にも存在するか否かは長い間不明であったが、近年その存在を支持する報告が次々になされるようになった。それらの研究のさきがけとなったのは Calancie らの研究<sup>4)</sup>である。彼らは、受傷後 10 年以上経つ慢性期脊髄損傷者の下肢が、仰臥位において自らの意志とはまったく無関係にあたかも歩行をしているかのように突然動き出すという症例について、さまざまな側面から詳細に調べた。この患者は随意的に下肢を動かすことができない対麻痺者であり、いわば脳と脊髄の連絡は遮断されていた。したがって、観察された下肢の筋活動は脊髄の運動神経回路から発せられているものに他ならないと考えられた。この報告の後、ヨーロッパや北米のグループがトレッドミルを利用した免荷式受動的ステッピングで歩行リズムと同調し

た筋活動が脊髄損傷者の麻痺領域に出現することを認め、上位中枢からの入力がなくとも脊髄以下の神経機構のみでパターン化した筋活動を誘発可能であることが明らかとなった (図 2<sup>5,9)</sup>)。さらに Gurfinkel ら<sup>10)</sup>は健常者において、下肢の筋あるいは腱への振動刺激でステッピングが誘発可能であることを示し、やはり求心性入力のみで脊髄からパターン化した出力が誘発可能なことを示した。現在では、これら求心性入力によるステッピングあるいは歩行様筋活動の誘発は、CPG 単独の出力というよりは、むしろ CPG と他の脊髄反射回路の相互作用によって生成されと考えられている<sup>12)</sup>。しかしながらこの点は CPG をどのように定義するかによってもその解釈は異なる。いずれにしても、これらの研究報告によって求心性入力のみでも脊髄から歩行様筋活動を誘発できることが確実となったのである。筆者らの研究室では、さらに、交互歩行装具を用いた立位歩行時にも完全対麻痺者の下肢麻痺領域に歩行リズムと一致した筋活動が出現することを確認した (図 3<sup>10)</sup>)。これは装具歩行でも下肢のスイング (股関節の屈曲伸展) や交互性の荷重負荷などトレッドミル上での免荷歩行同様、周期的な求心性入力が見られることから、それらの入力がある条件を満たせば、脊髄から歩行様の出力を得ることができると示唆するものである\*1。

さらに脊髄 CPG の局在と下降性入力による賦活に関しては、Dimitrijevic ら<sup>8)</sup>が脊髄損傷者の腰膨大部を中心に硬膜外電気刺激を行い、ステッピングを誘発するという実験を行っている。Dimitrijevic らの実験はまさに対麻痺者の遮断された下降性入力を模した電気刺激を直接脊髄運動ニューロンプールに与えようという試みであった。そして、下肢麻痺筋群の歩行様筋活動と、さらに歩行のステッピングに似た下肢の屈伸様運動の導出に成功した。彼らによると、特定の電圧および周波数の電気刺激 (5~9 V, 25~60 Hz) を第二腰髄レベルで与えたときにのみ歩行様筋活動の誘発が可能であった。このため歩行の CPG は

\*1 麻痺領域に誘発される歩行様筋活動と末梢性入力との関係は Harkema ら<sup>11)</sup>により詳細に調べられている。

## 脊髄損傷者の歩行



Time(s)

図2 免荷式歩行トレーニング機(左)でのステッピング運動中に誘発された下肢の筋活動電位の例  
胸髄8番以下完全麻痺者の例。図中、QUAD：大腿四頭筋，HAM：ハムストリングス，SOL：ヒラメ筋，  
TA：前脛骨筋の各筋電図波形(単位 $\mu\text{V}$ )。L，Rはそれぞれ左右側を表す。

第二腰髄レベルに存在すると考えられた。

## 2. 脊髄損傷高位と歩行様筋活動発生能力

Dietz ら<sup>7)</sup>は上行性入力によって歩行様の筋出力を発生する脊髄内の神経機構が脊髄内のいずれかの髄節に局限しているのか、それとも脊髄内に広く分布しているのかを明らかにするために、下降性入力が遮断されている完全対麻痺者のみを対象に、脊髄の損傷高位と受動的ステッピングで誘発される歩行様筋活動の強度および波形の関係を分析した。図4は健常者および損傷高位が異なる典型的な2名の対麻痺者のトレッドミル歩行時筋活動を示したものである。この図の頸髄損傷者(C5)では健常者同様に立脚相でのヒラメ筋活動がみられ、全体的に健常者の歩行時のパターンに近いことがわかる。注目すべきことにヒラメ筋とその拮抗筋である前脛骨筋が相反的な活動パター

ンを示しており、両筋間に相反抑制回路が残存していることが示唆される。

両筋の立脚相、遊脚相それぞれの放電量と損傷高位との関係は、総じて損傷高位が高い損傷者の方が筋放電量大きい傾向が、ヒラメ筋では立脚相、前脛骨筋では遊脚相でそれぞれ観察された。両筋は健常者においてこれらの歩行位相で活動することから、損傷高位が高い損傷者の歩行時筋活動の方が健常者に近いことが判明した。さらに筋放電波形の類似度を示す指標でも全体的に損傷高位の高い損傷者の方が健常者のパターンに近いことが示された。Dietz らは、これらの結果は末梢入力によって歩行様筋活動を発生する神経機構が脊髄のある髄節に局限して存在するのではなく、脊髄内広範にわたって分布していることを示唆すると考えた。先述したように Dimitrijevic の結果は下降性入力を模した持続的 (tonic) な刺激

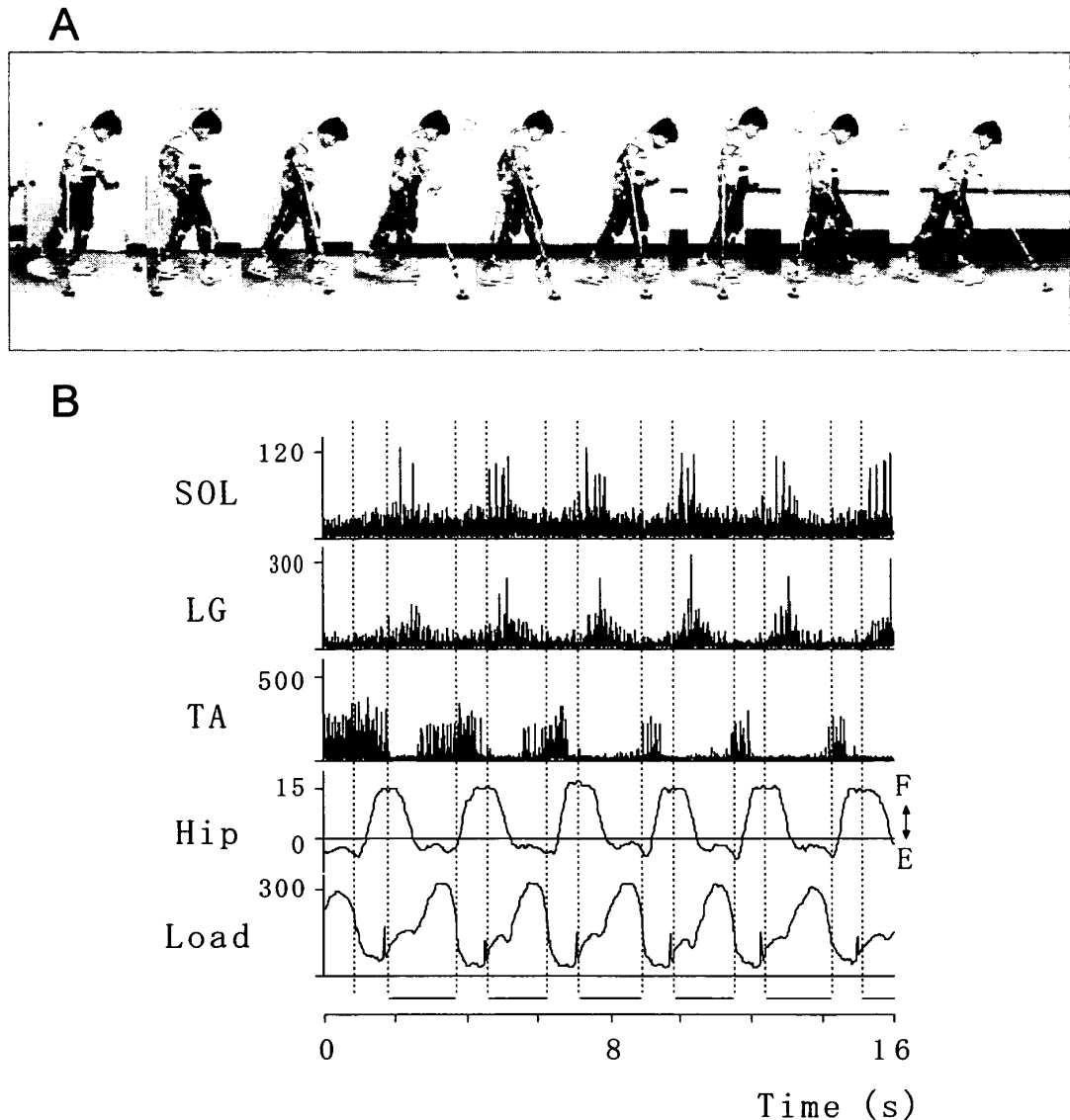


図3 A：歩行用装具を用いた歩行の様子（胸髄7番以下完全麻痺者の例）。B：下腿筋（ヒラメ筋 SOL，外側腓腹筋 LG，前脛骨筋 TA）に誘発された筋電図波形と股関節角度 Hip，足底圧 Load

に対して周期的な筋活動を発生する CPG は第二腰髄レベルにあることを示している。Dietz らの結果は、Dimitrijevic の結果と矛盾するものではなく、上行性入力によって CPG からの出力を得るためには Dimitrijevic が同定した神経機構だけではなく、さらに脊髄内に広範に分布する神経回路が必要であることを示唆するものである。

一般に、頸髄損傷者では残存機能が乏しく、胸腰髄損傷者よりも日常生活において大きなハンディキャップを背負うことになる。しかし上記の結果は、歩行機能に限って言えば脊髄内に残存する歩行パターン発生能力は頸髄損傷者の方が高いことを示唆しており、将来、神経修復技術の進歩に

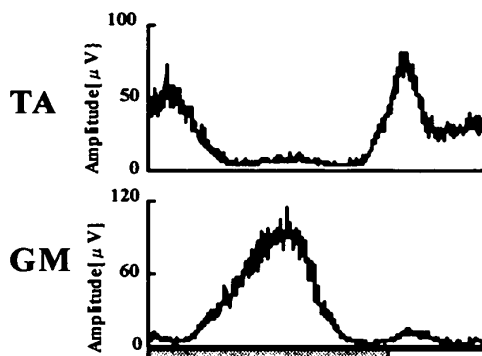
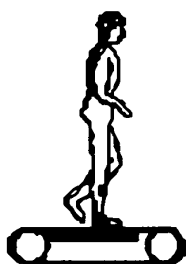
より損傷脊髄神経の再結合あるいは神経再生が成功したとき、頸髄損傷者の方が歩行機能の再獲得には有利となる可能性をも示唆するものである。

### 3. 脊髄神経回路の可塑性

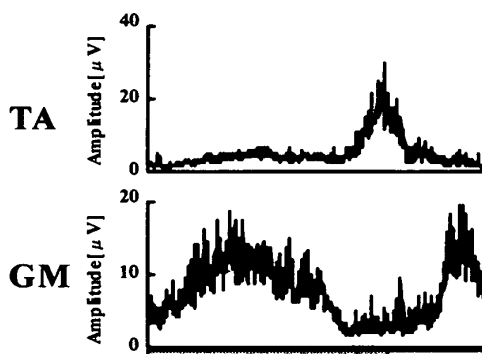
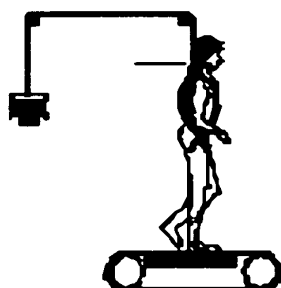
従来、脊髄は他の中枢神経とは異なり神経回路に可塑性はないと考えられてきた。しかし近年の動物や脊髄損傷者の歩行回復能力に関する研究から脊髄には従来考えられていた以上の柔軟性があり、ある程度の学習あるいは適応能力があることがわかってきた<sup>19,20</sup>。さらに、脊髄神経回路とそれに投射する他の下降性神経路にも可塑的性質があることが明らかとなってきた。臨床的に完全麻

## 脊髄損傷者の歩行

## A. Normal



## B. Patient, level C5



## C. Patient, level T12

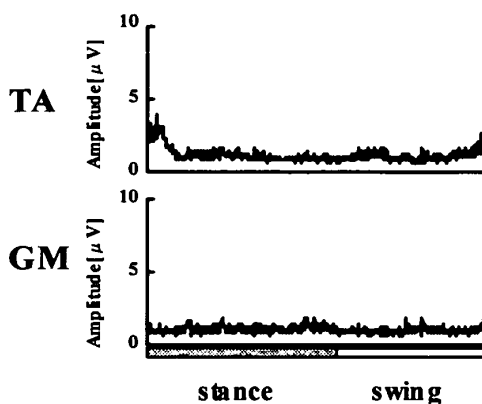
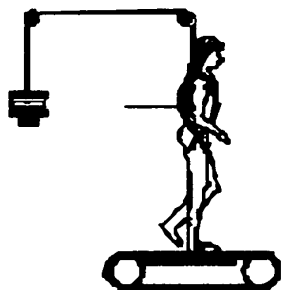


図4 歩行における前頸骨筋 (TA) と腓筋 (GM) の放電パターン  
A: 健常者, B: 高位脊髄損傷者 (頸髄5番), C: 下位脊髄損傷者 (胸髄12番)

痺とされている脊髄損傷者であっても MRI などの画像診断上は解剖学的に上位中枢との結合が残存する不全損傷者がかなりいるとされる<sup>3)</sup>。不全損傷者に自然回復がしばしば観察される臨床的事実は、残存する脊髄神経回路だけでなく下降性経路の可塑的变化もこれに寄与している可能性を示唆するものである<sup>20)</sup>。さらに、Wernig らの報告において免荷式トレッドミル歩行トレーニングによる回復が不全損傷者において著しく高かった成

績は、不全損傷者では脊髄神経回路のみならず他の下降性神経経路にも可塑的变化が生じ、これらが相まって歩行再獲得に大きく貢献したものと推察することができよう。

前述のように周期的な歩行様運動出力を生成する神経機構がヒトを含めた動物の脊髄に存在することは古くから知られていたが、脊髄神経回路の可塑性あるいは学習能力が注目されたのは比較的近年のことである。Muir と Steeves<sup>19)</sup> は脊

髓の可塑性に関し、受傷後の神経発芽 (sprouting) に代表される傷害由来の可塑性 (injury-induced plasticity) と特定の感覚刺激の繰り返し入力による可塑性 (activity dependent plasticity) に分けて論じている<sup>\*2</sup>。ここでは、彼らの分類に従い activity dependent plasticity に関する近年の知見をまとめてみたい。

上位中枢からの神経入力が増断された脊髄ネコ (adult, 慢性期) がトレーニングによって歩行機能を再獲得できることを最初に示したのは S. Rossignol らのグループである<sup>1)</sup>。彼らは、脊髄切断後すぐには歩行が不可能な成体ネコもトレッドミル上でのステッピング訓練によって次第に後肢の歩行様運動が改善されることを示した。この報告以来、脊髄内神経回路の可塑的性質に注目が集まるようになった。

トレーニング効果の特殊性 (specificity) に関し、Edgerton らのグループは脊髄ネコを用いステッピングトレーニングだけを行う群と立位トレーニングを行う群とに分けてそれぞれのトレーニング効果を比較した<sup>13)</sup>。その結果、ステッピングトレーニングを行ったネコはステッピングができるようになるが立位は不可能であり、逆に立位を行ったネコはステッピングができなかった。これは脊髄神経回路が特定のパターンの感覚入力に対して適応することを示している (図 4)。

S. Pearson らのグループもやはりネコを用い、脊髄の可塑的性質について調べている<sup>21~23)</sup>。彼らはネコの歩行に関する一連の研究の中で、立脚期の下腿三頭筋の放電は歩行時にのみ open となる G1 感覚線維経路の興奮性入力で調節されること、この経路が立脚期から遊脚期への切り替えを行っていることを見出していた<sup>21)</sup>。Whelan ら<sup>22,23)</sup> はさらに外側腓腹筋とヒラメ筋 (LGS) の G1 線維からの入力が内側腓腹筋 (MG) の G1 線維からの入力より効果的であることから、

LGS の G1 線維の切断によって生じる脊髄神経の変化について調べた。その結果、感覚入力の効果が MG において増大し、LGS において減少するという変化が起こった。これは、LGS の切断によって MG からの入力が相対的に増大したことによって MG からの経路の興奮性が適応的に増強したことによると解釈された。そして少なくともこの経路の適応的变化の一部は脊髄レベルで生じると考えられた。

以上のように、動物モデルを用いたこれまでの研究は脊髄内の神経回路に学習・適応能力があることを示唆している。このような脊髄神経回路の適応変化をおこすためには、脊髄への刺激を適切なタイミングで繰り返し与える必要があると考えられている<sup>19)</sup>。そのような条件を満たす末梢入力を脊髄損傷者に与えたら脊髄内神経機構が適応的に変化するのであろうか？

トレッドミル上でのステッピングトレーニングは立脚期に体重が脚全体に加わるようにして、これを感知するあらゆる受容器を刺激する。さらにこれを繰り返し行うことで脊髄に残存する神経回路の活動を改善しようという考え方がその背景にある。前述したように Wernig ら<sup>25)</sup> はこのトレッドミル上での免荷式ステッピングトレーニングの方が従来の歩行トレーニングに比べて、有効であることを報告した。Dietz ら<sup>5)</sup> は Wernig らと同様な方法を用い、完全および不完全対麻痺者をトレーニングしたところ、下肢の拮抗筋間 (腓腹筋と前頸骨筋) の活動パターンが改善するとともに坑重力筋である腓腹筋活動が増強したと報告している<sup>6,7)</sup>。彼らは荷重情報の繰り返し入力が脊髄の歩行中枢を賦括し、トレーニングによってそれが増強するとした。この荷重情報の重要性に関しては他の研究者も指摘しているところであるが、それによる脊髄歩行中枢の可塑的変化の詳細は不明である。前述したように、脊髄にも神経活動の可塑的変化があることは近年になって認知されるようになったばかりであり、これからヒトでのデータを集積し検証する必要がある。

\*2 Raineteau と Schwab<sup>26)</sup> はこれらを anatomical plasticity と synaptic plasticity と呼んでいる。後者はしばしば use-dependent plasticity とも称される。Schwab らのグループによる Nogo-A/NI 250 の中和など損傷後の髄鞘化を制御しようとする戦略は anatomical plasticity を制御する戦略にほかならない。

## おわりに

本稿では、脊髄損傷者のための新たな歩行トレーニングの科学的基礎を与えるヒトの脊髄歩行パターン発生器とその可塑性に関する近年の研究動向をまとめた。近い将来、中枢神経の修復、再結合など再生医学が急速に進歩し、損傷した脊髄の修復も可能となることが期待されるが、トレーニングによる脊髄の再学習は、そこに至ってよりいっそう重要さを増すものと考えられる。人間を対象としたこの面の基礎研究の進展が待たれる所以である。

## 文 献

- 1) Barbeau H, Rossignol S: Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res* 1987; **412**: 84-95
- 2) Barbeau H, Rossignol S: Enhancement of locomotor recovery following spinal cord injury. *Curr Opin Neurol* 1994; **7**: 517-524
- 3) Bunge RP, Puckett WR, Hiester ED: Observations on the pathology of several types of human spinal cord injury, with emphasis on the astrocyte response to penetrating injuries. *Adv Neurol* 1997; **72**: 305-315
- 4) Calancie B, Needham-Shropshire B, Jacobs P, Willer K, Zych G, Green BA: Involuntary stepping after chronic spinal cord injury. Evidence for a central rhythm generator for locomotion in man. *Brain* 1994; **117**: 1143-1159
- 5) Dietz V, Colombo G, Jensen L: Locomotor activity in spinal man. *Lancet* 1994; **344**: 1260-1263
- 6) Dietz V, Colombo G, Jensen L, Baumgartner L: Locomotor capacity of spinal cord in paraplegic patients. *Ann Neurol* 1995; **37**: 574-582
- 7) Dietz V, Nakazawa K, Wirz M, Erni T: Level of spinal cord lesion determines locomotor activity in spinal man. *Exp Brain Res* 1999; **128**: 405-409
- 8) Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, Pinter MM: Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **860**: 360-376
- 9) Dobkin BH, Harkema SJ, Requejo PS, Edgerton R: Modulation of locomotor-like EMG activity in subjects with complete and incomplete spinal cord injury. *J Neurol Rehabil* 1995; **9**: 183-190
- 10) Gurfinkel VS, Levik Yu S, Kazennikov OV, Selionov VA: Locomotor-like movements evoked by leg muscle vibration in humans. *Eur J Neurosci* 1998; **10**: 1608-1612
- 11) Harkema SJ, Hurley SL, Patel UK, Requejo PS, Dobkin BH, Edgerton VR: Human lumbosacral spinal cord interprets loading during stepping. *J Neurophysiol* 1997; **77**: 797-811
- 12) Harkema SJ, Dobkin BH, Edgerton VR: Pattern generators in locomotion: implications for recovery of walking after spinal cord injury. *Top Spinal Cord Rehabil* 2000; **5**: 82-96
- 13) Hodgson JA, Roy RR, deLeon R, Dobkin B, Edgerton R: Can the mammalian lumbar spinal cord learn a motor task? *Med Sci Sports Exerc* 1994; **26**: 1491-1497
- 14) Iwashita Y, Kawaguchi S, Murata M: Restoration of function by replacement of spinal cord segments in the rat. *Nature* 1994; **367**: 167-170
- 15) 川口三郎: 脊髄損傷の神経修復—車椅子からの解放をめざして—. *科学* 2000; **70**: 490-499
- 16) Kojima N, Nakazawa K, Yamamoto S-I, Yano H: Phase-dependent electromyographic activity of the lower-limb muscles of a patient with clinically complete spinal cord injury during orthotic gait. *Exp Brain Res* 1998; **120**: 139-142
- 17) Kojima N, Nakazawa K, Yano H: Effects of limb loading on the lower-limb EMG activity during orthotic locomotion in a paraplegic patient. *Neurosci Lett* 1999; **274**(3): 211-213
- 18) Lavery RG, Gregor R, Roy RR, Edgerton VR: Weight-bearing hindlimb stepping in treadmill-exercised adult spinal cats. *Brain Res* 1990; **514**: 206-218
- 19) Muir GD, Steeves JD: Sensorimotor stimulation to improve locomotor recovery after spinal cord injury. *TINS* 1997; **20**: 72-77
- 20) Rossignol S: Neural control of stereotypic limb movements. Sec 12, Exercise: Regulation and integration of multiple systems. *in Handbook of Physiology* (ed by Rowell LB, Shepherd JT). Oxford University Press, New York, 1966
- 21) Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG: Plasticity of the extensor group I pathway controlling stance to swing transition in the cat. *J Neurophysiol* 1995; **74**: 2782-2787
- 22) Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG: Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats. *Exp Brain Res* 1995; **103**: 20-30
- 23) Whelan PJ, Pearson KG: Plasticity in reflex pathways controlling stepping in the cat. *J Neurophysiol* 1987; **78**: 1643-1650
- 24) Wickelgren I: Teaching the spinal cord to walk. *Science* 1998; **279**: 319-321
- 25) Wernig A, Muller S, Nanassy A, Cagol E: Laufband therapy based on "rules of spinal locomotion" is effective in spinal cord injured persons. *Eur J Neurosci* 1995; **7**: 823-829
- 26) Raineteau O, Schwab ME: Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nature Rev* 2001; **2**: 263-273