

歩行時の体性感覚の影響

(II) 脊髄反射、皮膚反射に与える影響

中島 剛*,**

Effect of Somatosensory Inputs on the Spinal Reflex Excitability during Walking

Tsuyoshi NAKAJIMA*,**

Abstract

Spinal reflexes are known to be strongly modulated in a phase- and task-dependent manner during walking in both human and cat. However, it is not clear whether afferent feedback from leg plays a more important role in regulating this modulation in the leg and arm muscles. Therefore, this brief review mainly describes the recent findings concerning the effect of somatosensory inputs on the excitability of cutaneous reflex and H-reflex pathways during robotic-assisted stepping using Lokomat®. In addition, short-term plasticity of the spinal reflex circuits after 30 min passive stepping is mentioned. As a conclusion remarks with these findings, the implication of locomotor rehabilitation for individuals with spinal cord injury is also discussed.

キーワード：脊髄反射、皮膚反射経路、H反射経路、受動歩行、体性感覚入力、ニューロリハビリテーション
2009年8月20日 受付
2010年1月8日 採択

1. はじめに

体重を部分的に免荷した状況下で下肢の動作を補助し（受動ステップング）、正常な歩容を再現する免荷式歩行トレーニングが歩行機能再獲得に向けたリハビリテーションの主流となりつつある^[1]。この背景には、脊髄を含む中枢神経系が可塑的性質を持つことが明らかにされ、歩行機能の再獲得が実現できる可能性が示唆されたことが大きい。

脊髄神経回路網に可塑的変化を生じさせるためには、上位中枢からの下行性指令とともに、体性感覚受容器からの感覚情報が不可欠である。とりわけ四肢から生じる歩行に関連した感覚情報は、各種脊髄反射回路が残存していれば脊髄中枢に入力可能であり、歩行運動に関与する脊髄中枢パターン発生器（central

pattern generator, CPG）等の再構築に重要な役割を果たすと考えられている^[2]。しかしながら、これらの推察は、四足歩行動物の実験成績に基づくものが多く^[3,4]、未だヒトの歩行に関連した感覚情報が脊髄CPG回路の活動を促すのか否かについて不明な点が多い。

体性感覚情報は、上述の脊髄CPG回路の出力に一部貢献していることが知られており^[5,6]、周期運動中の各種脊髄反射の興奮性は、この神経回路の活動を間接的に反映すると考えられている^[3,7,8]。特に、ヒトでは破壊実験等のラジカルな手法で脊髄神経機構に迫ることは不可能であり、動作中の脊髄反射の興奮性からこの神経回路の活動を類推する必要がある^[9]。

本稿では、歩行に関連した感覚情報が各種脊髄反射の興奮性にどのような影響を与えるのかについて焦点

* 日本学術振興会

** 国立障害者リハビリテーションセンター研究所

* Japan Society for the Promotion of Science

** Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities

を絞る。従来、実験的にこの感覚情報を生成するには方法論的な限界があった。例えば、通常歩行では随意運動を生みだす下行性指令と分離することができず、そのため、受動周期運動モデルとして、受動自転車漕ぎ運動等を利用して¹¹⁰⁾。しかし、その運動パターンは歩行運動と大きく異なる。また、受動自転車漕ぎ運動では、脚部の荷重情報を生成することは極めて難しい。歩行中の荷重情報は歩行パターン生成や脊髄損傷後の歩行機能回復に重要とされている^{111,12)}。近年では、歩行トレーニングロボットとして開発された自動歩行補助装置ロコマット (Lokomat[®]) を用いることにより、脚部への荷重情報にも焦点を当てることができ、下行性指令を最小限に抑えた受動歩行運動が可能となった¹¹³⁾。そこで、本稿では我々のこれまでに得られた結果の中から¹¹³⁻¹⁵⁾、歩行時の体性感覚情報が下肢および上肢筋の各種脊髄反射経路の興奮性に与える影響について紹介する。

2. 受動歩行中の脊髄神経機構

2. 1. 皮膚反射経路

脊髄反射の一つである皮膚受容器由来の反射反応 (皮膚反射) は、足部皮膚感覚受容器を支配する遠位脛骨神経、浅腓骨神経および腓腹神経を刺激することにより下腿筋群および大腿筋群に多相性の筋電図反応として誘発される。この反射反応は、歩行や立位時におけるつまずき修正反応として重要な役割を果たすと考えられている¹¹⁶⁻¹⁹⁾。上述した多相性反応のうち、短潜時 (刺激後50-80 ミリ秒に出現する成分) および中潜時成分 (刺激後80-120ミリ秒に出現する成分) は、脊髄性多シナプス反射であることが知られており、歩行時におけるこれらの興奮性修飾は、CPG回路の活動を間接的に観察する指標として確立されつつある^{17,9)}。この証拠は、除脳ネコ疑似歩行時 (fictive stepping) における皮膚神経刺激由来の運動ニューロン細胞内記録の興奮性パターンと類似しているところにある¹⁷⁾。

歩行時における皮膚反射の興奮性は、(1) 歩行位相依存的、(2) 刺激部位依存的、(3) 運動課題依存的に変化することが知られている¹²⁰⁾。さらに誘発される皮膚反射が接地局面では促通性反応であったものが、離地局面では抑制性に転じる (4) 反射の逆転現象も特徴の一つである¹²¹⁾。一般的に、これらの現象はヒト通常歩行および自転車漕ぎ運動でも観察可能である^{122,23)}。ただし、反射の逆転現象については刺激強度が強い場合には誘発されないことが報告されている¹²⁴⁾。しかしながら歩行に関連した感覚情報が皮膚反

射の興奮性動態に影響を及ぼすのかについては定かではない。もし、受動歩行時においてもこの皮膚反射の修飾が観察されれば、歩行に関連した感覚情報が通常歩行と類似した脊髄神経回路を賦活させ、一部ヒト脊髄CPG回路の駆動を類推することが可能である。

そこで、我々は受動歩行に伴って生じる末梢性感覚入力に皮膚反射経路の興奮性を変化させるのかどうかについてロコマットを用いて検討した。特に、脊髄損傷後の歩行機能回復に重要な役割を示すことが知られている荷重情報に焦点を絞り検討を行った。被検者は健康成人11名であり、受動歩行中はできる限りリラックスするように指示した。皮膚神経刺激は脛骨神経および浅腓骨神経を電気刺激 (感覚拡散閾値の2倍、5連発刺激 (333 Hz)) した。歩行位相を10位相に分割し、ランダムなタイミングで刺激を行った。皮膚反射は筋電図を全波整流したのち平滑化し20回の加算平均を行うことによって得られた。

図1Aは、1名の被験者のロコマットを用いた受動歩行時 (一歩行周期) の下肢筋電図活動、股関節および

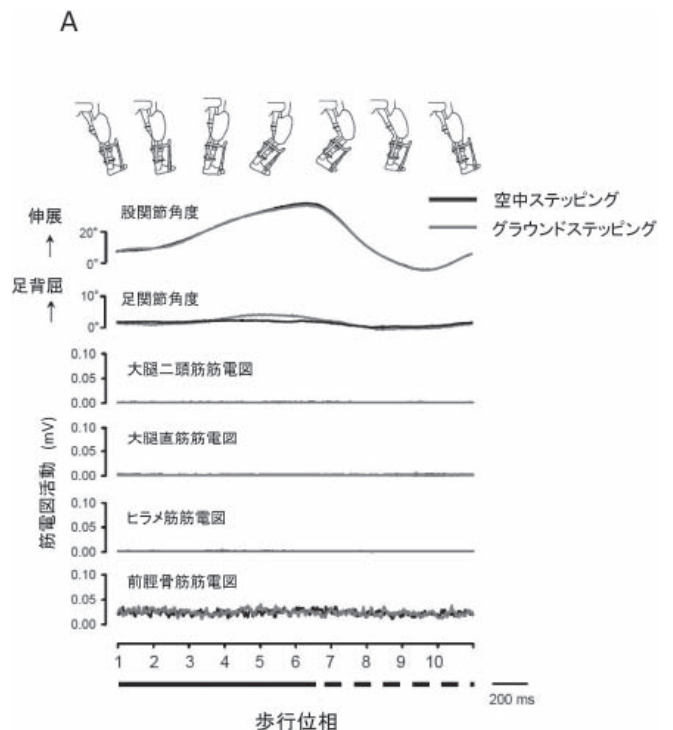
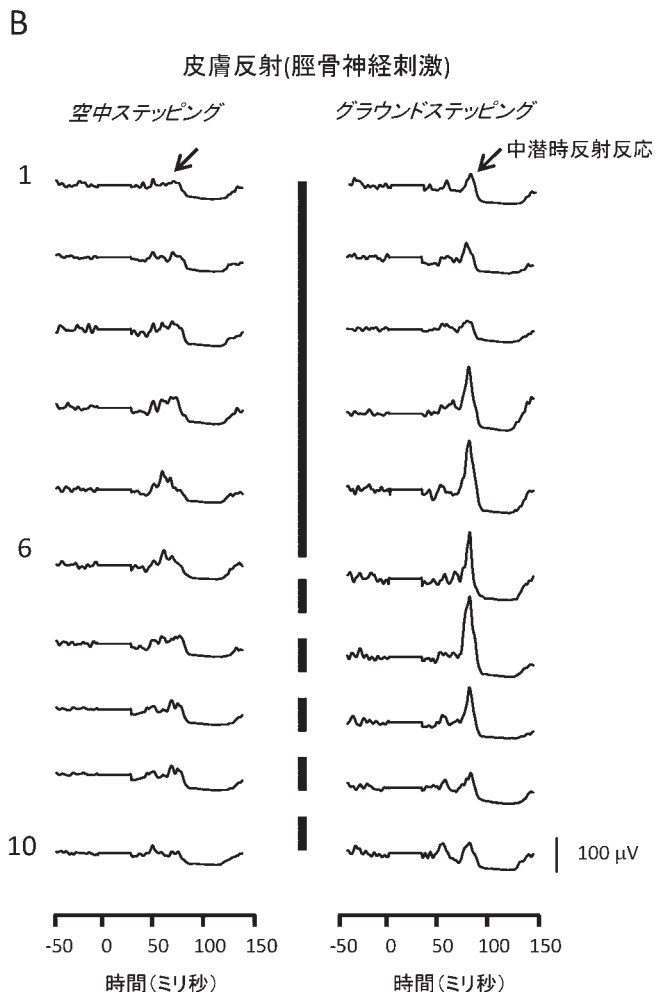


図1 受動歩行時における筋電図活動と皮膚反射

A. 1名の被験者のロコマットを用いた受動歩行時 (一歩行周期) での股関節および足関節角度と下肢の筋電図活動。黒太線は自重負荷 (0% 免荷状態) が加わる状態におけるトレッドミル上での受動歩行 (グラウンドステッピング課題) であり、灰太線は、胸部に設置されたハーネスで空中に吊り上げて自重負荷が加わらない状態 (100% 免荷状態) での受動歩行 (空中ステッピング課題) を示す。



B. 1名の被験者から得られた脛骨神経刺激時(感覚拡散閾値の2倍、5連発刺激)における脛骨神経刺激時の前脛骨筋皮膚反射の波形例。皮膚反射は筋電図を全波整流後平滑化したのちに20回の加算平均することによって得た。また、刺激後0-30ミリ秒までのアーチファクトは平均背景筋電図量を置換することにより除去した。上段の筋電図波形は空中ステッピング課題、下段はグラウンドステッピング課題を示す。文献[13]から改変引用。

び足関節角度の変化パターンを示したものである。灰太線は自重負荷(0% 免荷状態)が加わる状態におけるトレッドミル上での受動歩行(グラウンドステッピング課題)であり、黒太線は、胸部に設置されたハーネスで空中に吊り上げて自重負荷が加わらない状態(100% 免荷状態)での受動歩行(空中ステッピング課題)を示す。ロコマットは、股関節および膝関節角度はコンピュータによって完全に制御されるため、各課題においてその角度はほとんど変化しない^[12]。足関節に関しては、足部がトレッドミル上に接触することを避けるため、足先部を専用装具にて吊り上げている。また、我々は被験筋である前脛骨筋の伸張等によ

る皮膚反射経路の興奮性変化を避けるため短下肢装具を被験者に装着した。このため課題間で足関節角度に大きな変化は生じなかった。

このような状況下のもと、我々は遠位脛骨神経を電気刺激することによって前脛骨筋より皮膚反射を誘発した。その結果、空中ステッピング課題時において、各位相での皮膚反射振幅の変化(刺激後70-120ミリ秒)は観察されなかった。しかしながら、脚部に荷重が加わるグラウンドステッピング課題時においては、遊脚前期および中期で大きく皮膚反射振幅が増大した(図1B)。

図2Aは、11名の被験者から得られた受動歩行時(10位相)での各課題(グラウンドステッピング課題:黒丸、空中ステッピング課題:白丸)の前脛骨筋皮膚反射(刺激後70-120ミリ秒区間のピーク値)の平均振幅値を示したものである。両課題において背景筋電図量は変化しないにもかかわらず、皮膚反射振幅はグラウンドステッピング課題において、立脚期後半から遊脚期前半にかけて有意に増大した。興味深いことに、皮膚反射の変化パターンは通常歩行時のものと非常に類似する(図2B、文献^[22]より改変引用)。しかしながら、通常歩行時では遊脚期後半(15位相目)で皮膚反射が抑制性反応に転じている(皮膚反射の逆転

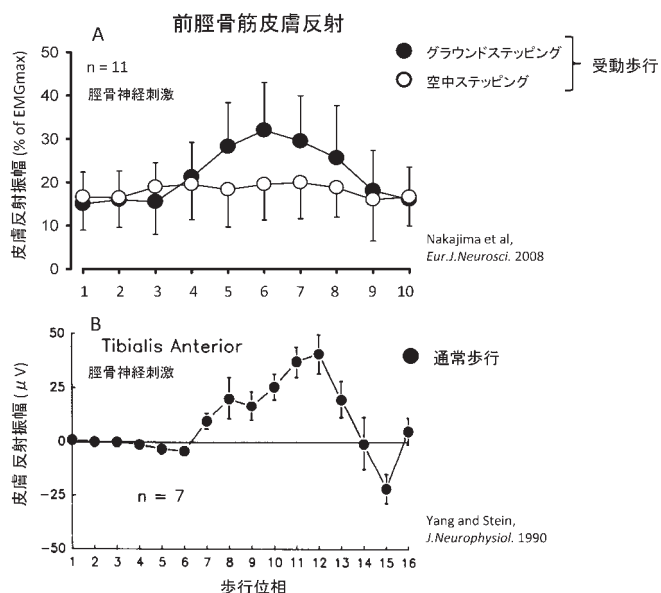


図2受動歩行と通常歩行時における皮膚反射振幅

A. 11名の被験者から得られたグラウンドステッピング課題(黒丸)および空中ステッピング課題時(白丸)の脛骨神経刺激時の前脛骨筋皮膚反射振幅の平均値とその標準偏差。なお、データは最大筋活動値(EMGmax, 最大随意収縮による筋活動)で標準化した。文献[13]から改変引用。B. 通常歩行時におけるTA皮膚反射振幅の変化動態。図2Bは文献^[22]からの改変引用。

現象)。一方、グラウンドステッピング課題時では、この逆転現象は観察されなかった（促通性反射反応が減少するのみ）。

冒頭で述べたように、この反射の逆転現象は、皮膚反射振幅の歩行位相依存性とともCPG回路駆動の強い証拠の一つとして考えられている^[3,7,22]。そこで、われわれは異なった皮膚神経（浅腓骨神経）を刺激することによって皮膚反射の逆転現象が生じるのか否かを検討することにした。通常、浅腓骨神経を刺激することによって前脛骨筋から得られる反射反応は抑制性の反応を示す（図3）。その結果、脚部に荷重が加わるグラウンドステッピング課題ではスタンス相の後半、中潜時帯の反射反応が促通性に転じ、反射の逆転現象が観察された（図3A）。

これらの皮膚反射の変化動態から、受動歩行運動に関連した求心性活動、特に、荷重に関連した求心性活

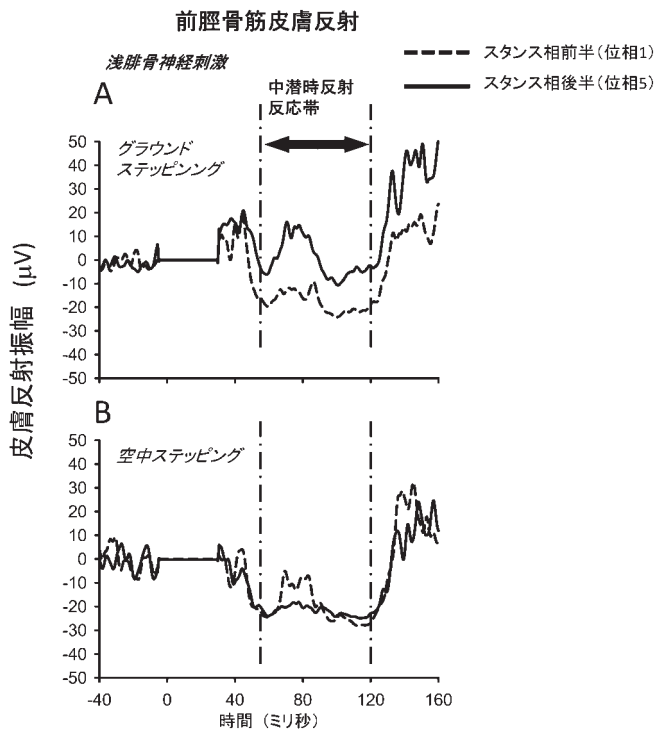


図3 受動歩行時における皮膚反射の逆転現象

1名の被験者から得られた浅腓骨神経刺激時（感覚拡散閾値の2倍、5連発刺激）における前脛骨筋皮膚反射の波形例（A：グラウンドステッピング、B：空中ステッピング）。破線は位相1（スタンス相前半：踵接地時）を示し、黒線は位相5（スタンス相後半）を示す。皮膚反射は筋電図を全波整流後平滑化したのちに20回の加算平均することによって得た。また、刺激後0-30ミリ秒までのアーチファクトは平均背景筋電図量を置換することにより除去した。さらに、破線は中潜時反射反応の範囲を示す。上段の筋電図波形はグラウンドステッピング課題、下段は空中ステッピング課題を示す。文献^[13]から改変引用。

動が、通常歩行と類似した脊髄神経回路網を賦活させ、CPG回路に代表されるようなヒト律動パターンに関わる脊髄神経回路の駆動を一部反映する可能性が考えられた。しかしながら、受動歩行時では、全ての被験者において下肢筋群の周期的な筋電図活動は非常に小さいものであった（図1A）。ゆえに、グラウンドステッピング課題時に生じた皮膚反射の変化動態は、比較的弱い律動パターンに関わる脊髄神経回路の駆動を反映するものと考えられ、皮膚反射経路内の脊髄介在ニューロン群の閾下レベルの興奮性動態を反映した可能性が考えられる。

2. 2. 下肢H反射経路

脊髄反射の中でもっとも回路構成が単純であり長い歴史を有するのが単シナプス性の伸張反射である^[25]。伸張反射は筋の伸張が筋紡錘によって検出され、そのインパルスがIa群線維によって伝達され、脊髄運動ニューロンに単シナプス性興奮性シナプス後電位（EPSP）を与えることにより生じる反射反応である。通常歩行時において、ヒラメ筋から位相性の筋電図活動が生じるが、伸張反射経路はこの筋電図生成に重要な役割を果たすことが知られている^[26]。歩行運動中どのように伸張反射が制御されているのかは、

- (1) 特殊なデバイスを用いた関節の受動伸展、
 - (2) 電気刺激によるH反射法等が用いられている。
- しかしながら、一般的には、Ia群線維を電気刺激することによって誘発される脊髄性単シナプス性反射、H反射法を用いることが多い。

通常歩行中のH反射経路の興奮性動態は、歩行位相依存的に変化することが知られており、歩行中の背景筋電図活動のパターンとほぼ一致する。この歩行位相依存性におけるメカニズムは、歩行に関連した下行性指令および感覚入力がおそらくIa終末におけるシナプス前（シナプス前抑制等）およびシナプス後（運動ニューロン自身の興奮性等）の機序により反射を修飾していることが考えられる。これらの神経機序に関して、シナプス前抑制の関与についてはヒトでもよく検討されている。動作中、ヒトのシナプス前抑制を観察する方法はいくつか存在するが、筋電図量（運動ニューロンの活動性を示す）とH反射との相関分析を用いる方法が成果を上げている。例えば、コントロール値と比較してその回帰直線の傾きが小さい場合にはシナプス前抑制の関与が考えられる^[27]。この方法は除脳ネコ標本を用いて、詳細に検討されており、その信頼性は高いとされている^[28]。

一方、歩行中の背景筋電図活動のパターンとヒラメ筋H反射の修飾はほぼ一致する。そのため、スイング

相のようにヒラメ筋背景筋電図活動およびH反射振幅がともに減少する位相では、H反射の減弱要因をシナプス前抑制によるものなのか、運動ニューロン自身の興奮性減少によるものなのか、について議論することは困難である。そこでYang と Whelan^[29]は歩行課題を工夫することによってH反射の歩行位相依存性に対してシナプス前抑制の関わりについて検討した。その結果、この位相で背景筋電図活動量を増大させてもH反射が増大しないことを確認し、H反射と背景筋電図活動量の回帰直線の傾きも小さいままであった。そこでYang ら^[30]はH反射の歩行位相依存性について、シナプス前抑制の関与が大きいことを示唆した。しかしながら、上述したように通常歩行時における歩行依存性的なH反射の修飾起源が、(1)歩行に関連した感覚入力に由来するものなのか、(2)歩行に関連した下行性指令に由来するものなのかは不明である。もし、体性感覚入力によってH反射経路の興奮性が修飾されているとすれば、受動歩行においても通常歩行と類似した脊髄神経機構を駆動させることが可能となり、歩行回復に向けた神経回路の賦活化が期待できる。

そこで、我々は、受動歩行に伴って生じる末梢性感覚入力ヒラメ筋H反射経路の興奮性を変化させるのかどうかについてロコマットを用いて検討した。さらに皮膚反射での検討と同様に荷重に関連した感覚情報にも着目した。被検者は健常成人10名であり、受動歩行中はできる限りリラックスするように指示した。歩行位相を6位相に分割し、ヒラメ筋からH反射を誘発した。その結果、H反射はグラウンドおよび空中ステップ課題で立位姿勢に比して有意に減少し、そのH反射振幅は歩行位相依存的に変化した(図4)。このH反射の変化動態は通常歩行で報告されているH反射の変化動態に非常に類似していた。また、グラウンドステップおよび空中ステップ課題において、荷重による効果は観察されず、受動歩行中の荷重に関連した感覚情報はヒラメ筋H反射経路には影響を及ぼさない可能性が考えられた。

これらの結果は、歩行に関連した感覚情報がヒラメ筋H反射経路の興奮性を修飾することを示すものであり、受動歩行時においても通常歩行と類似した脊髄神経機構が駆動することが考えられた。上述した皮膚反射経路と同様に、伸張反射経路においても歩行回復に向けた神経回路の活性化が期待できると考えられる。しかしながら、受動歩行時のH反射の変化量は通常歩行時と比して小さいものであり(文献^[27]を参照)、その神経回路の駆動は比較的弱いものである可能性が高い。ただ、トレーニング中、歩行に関する随意努力の

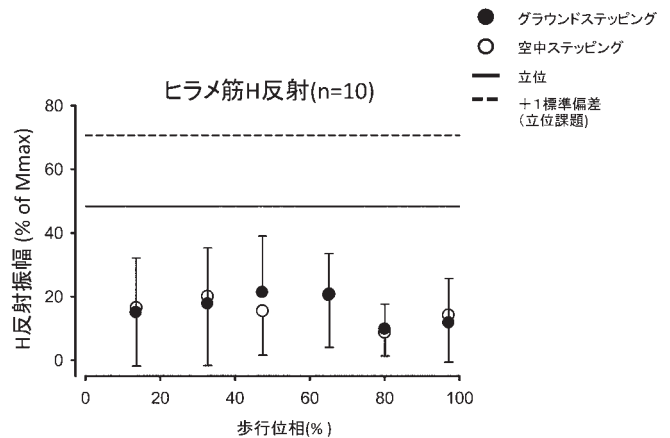


図4 受動歩行時におけるヒラメ筋H反射振幅

10名の被検者から得られた受動歩行時のヒラメ筋H反射の平均振幅値と標準偏差。黒丸はグラウンドステップ課題を示し、白丸は空中ステップ課題をしめす。また、黒線は立位時における平均H反射振幅を示し、破線は+1標準偏差を示す。データはMmax値(電気刺激による最大筋反応)で標準化した。文献^[15]から改変引用。

程度を増大させることなどで更なる神経回路の賦活化が期待できると思われる。

2. 3. 上肢H反射経路

上肢の周期的な運動時においても下肢と非常に類似した歩行に関わる脊髄神経機構が存在することが除脳ネコ標本を用いた実験で明らかにされた^[31]。歩行の際、我々は無意識に上肢の左右肢を交互に運動させているが、近年ではヒトにおいても上肢および下肢の歩行に関わる脊髄神経機構は、髄節間で相互に密な神経連絡を持つことが明らかにされている^[2, 9, 23, 33]。またこれらの四肢間の神経機構を利用したニューロリハビリテーション法も提案され始めている^[23]。

ヒトにおいてこれらの神経機構を探る方法はいくつか存在するが、上肢および下肢の周期運動時においてその遠位肢からH反射を記録する方法が成果を上げている。ビクトリア大学のZehrらのグループは上肢ペダリング中においてヒラメ筋からH反射を記録してその変化動態について検討した。その結果、安静時に比してそのH反射振幅が減弱することを報告し^[33]、その主要因としてシナプス前抑制が主な調節源ではないかと推察している。また、ペダリング位相に依存したH反射振幅の変化は観察されず、ペダリング中は持続的なH反射の減弱が継続することを報告している^[34]。この変化動態については、下肢ペダリング中における上肢H反射動態からも確認している^[35]。しかしながらその起源が、末梢性感覚入力によるものなのか、律動運動に関連する下行性指令によるものなのかは、未だに

明らかにはされていない。

そこで我々はこれらの疑問に対し、受動歩行に伴って生じる末梢性感覚入力が上肢H反射経路の興奮性を変化させるのかどうかについてロコマットを用いて検討した。被検者は健常成人10名であり、受動歩行中はできる限りリラックスするように指示した。課題はロコマットを用いた受動歩行と立位姿勢条件で測定を行なった。歩行位相を10位相に分割し、正中神経を刺激することによって橈側手根屈筋からH反射を誘発した。また、刺激強度は最大M波振幅の10%に設定した。その結果、背景筋電図量およびM波振幅は各位相および立位時において変化が生じないにも関わらず、受動ステップ時におけるH反射は、立位時と比して有意に減弱した(図4)。しかしながら歩行位相に依存したH反射の変化は示さなかった。この結果は上肢の能動的なペダリング運動時におけるヒラメ筋H反射の変化と非常に類似する(文献^[35]を参照)。ゆえにこれらの結果から、歩行に関連した感覚情報が上肢H反射経路の興奮性を修飾し、受動歩行時においても能動的な下肢周期運動と類似した上肢脊髄神経機構への神経結合およびその影響が確認された。

3. 受動歩行後の脊髄神経機構

3. 1. 上肢H反射経路

不全脊髄損傷者では上位中枢から連結が弱まった際に生じる反射亢進(痙性)によって運動がスムーズに行うことができない場合が多い。これに付随して、伸張反射経路の興奮性も亢進することが知られている^[36]。臨床場面においても、この反射亢進を低減させることは、リハビリテーション効果を向上させるうえで

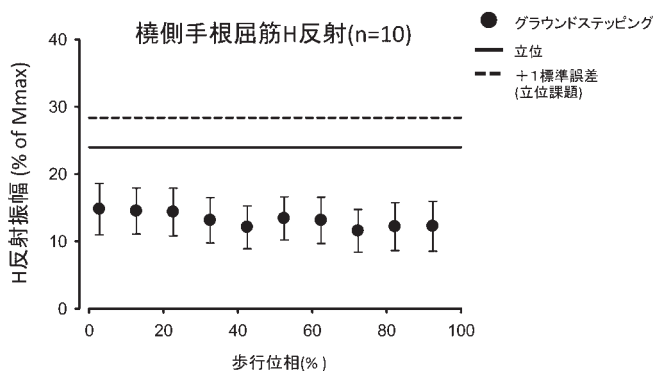


図5 受動歩行時における橈側手根屈筋H反射振幅

10名の被検者から得られた受動歩行時の橈側手根屈筋H反射の平均振幅値と標準偏差。黒線は立位時における平均H反射振幅を示し、点線は+1標準偏差を示す。なお、データはMmax値(電気刺激による最大筋反応)で標準化した。

重要な要素と考えられる。

先に結果を示したが、受動歩行中は上肢および下肢筋H反射経路ともに受動歩行時での興奮性動態は抑制傾向にある。もし、このH反射減少が受動歩行後も継続するのであれば、脊髄損傷後の反射亢進低減を狙ったニューロリハビリとしての有効性を示すことができる。特に遠位肢からの効果であるならば、運動機能が残存している肢を受動的および能動的に運動させることで痙性減弱への効果につながる可能性がある。そこで、我々は受動歩行後上肢H反射振幅の減少がどの程度継続するのかについて検討した。

その結果、30分間の受動歩行後、緩やかに上肢H反射振幅は回復していくが、歩行後12分までは有意なH反射の減弱が見られた。しかしながら、5分間の受動歩行ではその効果は観察されなかった。この継続する上肢H反射振幅の減弱は少なくとも、歩行に関連した感覚情報に由来する脊髄神経機構の短期可塑的变化を示すものであり、今後、脊髄損傷者の痙性コントロール等のリハビリ効果への応用が期待される。しかしながら、今回得られた可塑的变化は10から20分程度と比較的短時間であった。臨床場面を想定した場合、これらの短期可塑性が長期間受動歩行トレーニングによってどのように修飾されるのかについて大変興味深い。今後の検討課題として、2-3カ月程度の長期トレーニング実験等を実施し、その効果を検証したいと考えている。

4. おわりに

上記の実験結果をまとめると、受動歩行運動によって生ずる歩行に関連した求心性感覚情報、特に荷重あり条件において、皮膚反射の振幅が通常歩行と類似した位相依存性パターンを有した。また下肢および上肢H反射は立位時と比して減少し、下肢H反射は位相依存的な反射パターンが観察された。しかしながら、脚部への荷重効果は観察されなかった。各種脊髄反射経路において脚部への荷重効果は異なるが、いずれの脊髄反射経路においても通常歩行と類似した変化パターンを示すことが明らかになった。このことは、受動歩行時においても通常歩行と類似した脊髄神経回路を駆動させる可能性があることを示唆するものである。さらに、我々は30分間受動歩行が10-20分程度の上肢H反射の抑制効果を生むことを示した。このことは、体性感覚情報のみによっても脊髄神経回路に可塑性を生む可能性を示唆するもので、今後、脊髄損傷者の痙性コントロール等のリハビリテーション法として応用可能である。

今回示した結果は、受動歩行においても通常歩行と類似した脊髄神経回路の活動を引き出す可能性を示すものであった。しかしながら、その活動程度は比較的弱いものである可能性が高い。今後はいかにこの脊髄神経回路網を賦活させるかについて、随意努力の程度や更なる感覚入力増大等、課題をさらに工夫することにより、これらを検討していく必要がある。

5. 文献

- 1) Van de Crommert, H. W., Mulder, T., Duysens, J. Neural control of locomotion: sensory control of the central pattern generator and its relation to treadmill training. *Gait Posture*. 7, 1998, p.251-263.
- 2) Dietz, V. Proprioception and locomotor disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 2002, p.781-790.
- 3) Rossignol, S., Dubuc, R., Gossard, J. P. Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol. Rev.* 86, 2006, p.89-154.
- 4) De Leon, R. D., Hodgson, J. A., Roy, R. R., Edgerton, V. R. Full weight-bearing hindlimb standing following stand training in the adult spinal cat. *J. Neurophysiol.* 80, 1998, p.83-91.
- 5) Conway, B. A., Hultborn, H., Kiehn, O. Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat. *Exp. Brain Res.* 68, 1987, p.643-656.
- 6) Pearson, K. G., Collins, D. F. Reversal of the influence of group Ib afferents from plantaris on activity in medial gastrocnemius muscle during locomotor activity. *J. Neurophysiol.* 70, 1993, p.1009-1017.
- 7) Burke, R. E. The use of state-dependent modulation of spinal reflexes as a tool to investigate the organization of spinal interneurons. *Exp. Brain Res.* 128, 1999, p.263-277.
- 8) McCrea, D. A. Spinal circuitry of sensory motor control of locomotion. *J. Physiol.* 533, 2001, p.41-51.
- 9) Zehr, E. P., Duysens, J. Regulation of arm and leg movement during human locomotion. *Neuroscientist.* 10, 2004, p.347-361.
- 10) Brooke, J. D., Cheng, J., Collins, D. F., McIlroy, W. E., Misiaszek, J. E., Staines, W. R. Sensorimotor afferent conditioning with leg movement: gain control in spinal reflex and ascending paths. *Prog. Neurobiol.* 51, 1997, p.393-421.
- 11) Harkema, S. J., Hurley, S. L., Patel, U. K., Requejo, P. S., Dobkin, B. H., Edgerton, V. R. Human lumbosacral spinal cord interprets loading during stepping. *J. Neurophysiol.* 77, 1997, p.797-811.
- 12) Colombo, G., Wirz, M., Dietz, V. Driven gait orthosis for improvement of locomotor training in paraplegic patients. *Spinal Cord.* 39, 2001, p.252-255.
- 13) Nakajima, T., Kamibayashi, K., Takahashi, M., Komiyama, T., Akai, M., Nakazawa, K. Load-related modulation of cutaneous reflexes in the tibialis anterior muscle during passive walking in humans. *Eur. J. Neurosci.* 27, 2008, p.1566-1576.
- 14) Nakajima, T., Kamibayashi, K., Takahashi, M., Komiyama, T., Nakazawa, K. Phase-dependent modulation of cutaneous reflexes in tibialis anterior muscle during passive stepping. *Neurol. Res.* 30, 2008, p.46-51.
- 15) Kamibayashi, K., Nakajima, T., Fujita, M., Takahashi, M., Ogawa, T., Akai, M., Nakazawa, K. Effect of sensory inputs on the soleus H-reflex amplitude during robotic passive stepping in humans. *Exp. Brain Res.* 202, 2010, p.385-395.
- 16) Forssberg, H. Stumbling corrective reaction: a phase-dependent compensatory reaction during locomotion. *J. Neurophysiol.* 42, 1979, p.936-953.
- 17) Zehr, E. P., Komiyama, T., Stein, R. B. Cutaneous reflexes during human gait: electromyographic and kinematic responses to electrical stimulation. *J. Neurophysiol.* 77, 1997, p.3311-3325.
- 18) Zehr, E. P., Stein, R. B., Komiyama, T. Function of sural nerve reflexes during human walking. *J. Physiol.* 507, 1998, p.305-314.
- 19) Nakajima, T., Sakamoto, M., Tazoe, T., Endoh, T., Komiyama, T. Location specificity of plantar cutaneous reflexes involving lower limb muscles in humans. *Exp. Brain Res.* 175, 2006, p.514-525.
- 20) Zehr, E. P., Stein, R. B. What functions do reflexes serve during human locomotion? *Prog. Neurobiol.* 58, 1999, p.185-205.
- 21) Forssberg, H., Grillner, S., Rossignol, S. Phase dependent reflex reversal during walking

- in chronic spinal cats. *Brain Res.* 21, 1975, p.103-107.
- 22) Yang, J. F., Stein, R. B. Phase-dependent reflex reversal in human leg muscles during walking. *J. Neurophysiol.* 63, 1990, p.1109-1117.
- 23) Zehr, E. P., Hundza, S. R., Vasudevan, E. V. The quadrupedal nature of human bipedal locomotion. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 37, 2009, p.102-108.
- 24) Crenna, P., Frigo, C. Evidence of phase dependent nociceptive reflexes during locomotion in man. *Exp. neurol.* 85, 1984, p.300-313.
- 25) Baldissera, F., Hultborn, H., Illert, M. Integration in spinal neuronal systems. In: *Handbook of Physiology, section 1, The Nervous System, vol.2, Motor Control*, American Physiological Society, Bethesda, 1981, p.509-595.
- 26) Yang, J. F., Stein, R. B., James, K. B. Contribution of peripheral afferents to the activation of the soleus muscle during walking in humans. *Exp. Brain Res.* 87, 1991, p.679-687.
- 27) Capaday, C., Stein, R. B. Amplitude modulation of the soleus H-reflex in the human during walking and standing. *J. Neurosci.* 6, 1986, p.1308-13.
- 28) Capaday, C., Stein, R. B. The effects of postsynaptic inhibition on the monosynaptic reflex of the cat at different levels of motoneuron pool activity. *Exp Brain Res.* 77, 1989, p.577-84.
- 29) Yang, J. F., Whelan, P. J. Neural mechanisms that contribute to cyclical modulation of the soleus H-reflex in walking in humans. *Exp. Brain Res.* 95, 1993, p.547-556.
- 30) Yang, J. F., Stein, R. B., James, K. B. Contribution of peripheral afferents to the activation of the soleus muscle during walking in humans. *Exp. Brain Res.* 87, 1991, p.679-687.
- 31) Yamaguchi, T. The central pattern generator for forelimb locomotion in the cat. *Prog. Brain Res.* 143, 2004, p.115-122.
- 32) Dietz, V., Nakazawa, K., Wriz, M., Erni, T. Level of spinal cord lesion determines locomotor activity in spinal man. *Exp. Brain Res.* 128, 1999, p.405-409.
- 33) Frigon, A., Collins, D. F., Zehr, E. P. Effect of rhythmic arm movement on reflexes in the legs: modulation of soleus H-reflexes and somatosensory conditioning. *J. Neurophysiol.* 91, 2004, p.1516-1523.
- 34) Loadman, P. M., Zehr, E. P. Rhythmic arm cycling produces a non-specific signal that suppresses Soleus H-reflex amplitude in stationary legs. *Exp. Brain Res.* 179, 2006, p.199-208.
- 35) Zehr, E. P., Klimstra, M., Johanson, E. A., Carroll, T. J. Rhythmic leg cycling modulates forearm muscle Hreflex amplitude and corticospinal tract excitability. *Neurosci. Lett.* 23, p.10-14.
- 36) Nielsen, J. B., Crone, C., Hultborn, H. The spinal pathophysiology of spasticity-from a basic science point of view. *Acta Physiol.* 189, 2007, p.171-180.