

歩行時の体性感覚の影響

(I) 皮質脊髄路興奮性に与える影響

上林清孝*

Effect of Somatosensory Inputs on the Corticospinal Excitability during Human Walking

Kiyotaka KAMIBAYASHI*

Abstract

In humans, the corticospinal excitability can be examined by transcranial magnetic stimulation (TMS) to the motor cortex. Although changes of the corticospinal excitability to the lower limb muscles have been observed throughout step cycle phase during normal walking (i.e. phasic modulation), it is unknown to what extent somatosensory inputs associated with walking affect the modulation. In our studies, to substantially reduce descending motor drive during walking, healthy subjects passively stepped in a robotic-driven gait orthosis (Lokomat®). Firstly, we investigated the effect of load-related afferent inputs on the corticospinal excitability at two different body-weight-unloading conditions during passive stepping (40% and 100% body weight unloading). The significant increase of the motor evoked potential (MEP) size in the tibialis anterior muscle was observed by the body weight loading during passive stepping. Therefore, it is suggested that the corticospinal excitability to the tibialis anterior muscle is facilitated by the load-related afferent inputs. Secondly, the TMS-evoked MEPs in the lower limb muscles were compared among three different speeds of passive stepping (1, 2, and 3 km/h). The MEPs in the lower limb muscles showed greater modulation at higher stepping speed. The modulation patterns of the MEP in each muscle during passive stepping were similar to those observed in previous studies of normal walking. These results indicate that the somatosensory inputs associated with locomotor movements of the lower limb are related to the phasic modulation of corticospinal excitability during walking. Thus, these results might be consistent with the notion that sensory afferent inputs play a significant role for locomotor training.

キーワード：経頭蓋磁気刺激、受動歩行、ステッピング、荷重、歩行支援ロボット、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. 歩行の神経機構

歩行は左右肢の律動的な交互動作で、多くの筋が関与する複雑な身体運動である。歩行中には意識することなしに姿勢の安定性が保持され、段差など歩行路の状況変化に応じて歩行パターンが時間・空間的に調節される。

歩行の神経機構に関して、ネコなどの四足歩行動物による研究から、脊髄内には介在ニューロン群のネットワークからなる中枢パターン発生器(central pattern generator, CPG)が存在し、基本的なロコモーションリズムが生成されると考えられている^[1, 2]。また、間脳を含む上位脳を切除した除脳ネコによる実験におい

* 筑波大学大学院 システム情報工学研究科

* Graduate School of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba

て、中脳、視床下部、小脳各部の特定領域への電気刺激によって歩行を誘発可能であることから、歩行誘発野の存在が示されている^[1, 3, 4]。より高次である大脳皮質では、ネコの一次運動野の神経細胞が歩行位相に依存して律動的に発火するとの報告がある^[5]。特に、障害物を回避して歩くような状況下でその発火頻度が著しく増加するため、視覚運動統合を必要とする条件において運動野による調節が重要な役割を果たすものと思われる^[5]。このように、四足歩行動物では主に電気生理実験の結果より、脊髄および脊髄上レベルで歩行調節に関わるメカニズムの理解が進んでいる。

一方、ヒトは進化の過程で直立二足歩行という特異的な移動様式を獲得している。また、動物のような神経破壊実験を試行できないことから、歩行に関連した神経機構にはいまだ不明な点が数多く存在する。脊髄のCPGについては、上位中枢からの下行性入力に遮断された完全脊髄損傷者において、脊髄硬膜外の電気刺激や受動的な下肢ステッピング運動によって歩行様の筋活動が生じた実験結果などを基に、その存在が間接的に示されている^[6-8]。しかしながら、完全脊髄損傷のラットやネコではトレッドミル上で体重を免荷した場合に歩行運動が生じるのに対し、ヒトの完全脊髄損傷者では自立歩行が不可能とされる。したがって、四足歩行動物に比べて、ヒトでは上位中枢からの下行性入力に歩行に強く関与しているものと推察される^[9, 10]。

ヒトの二足歩行における脊髄上中枢の関わりについては計測の困難性が解明の障害となっているが、これまでにシングルフォトン断層像(single photon emission tomography, SPECT)や近赤外分光法(near-infrared spectroscopy, NIRS)による脳機能イメージング研究が行われている^[11-13]。SPECTによる測定では、小脳や脳幹に加えて、補足運動野、運動前野、一次運動野など皮質の多数の運動領域や一次感覚野において歩行時に活性化が生じた^[11, 12]。同様に、歩行中のNIRS測定でも補足運動野、運動前野、一次運動野、一次感覚野など広範囲の皮質領域で賦活が報告されている^[13]。

2. ヒトの通常歩行における皮質脊髄路の興奮性

SPECTやNIRSの他に、ヒトの歩行における上位中枢の関連では経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)を用いた研究が進められている。これは頭皮上に固定したコイルに高電流を流すことによって磁束を生じさせ、渦電流を引き起こして脳内の神経細胞を興奮させる方法である。一次運動野領域への磁気刺激では主に大脳介在ニューロンが興奮し、その介在

ニューロンがシナプス接続する皮質脊髄ニューロンが興奮することになる。皮質脊髄ニューロンの発火によって脊髄運動ニューロンが興奮すると、磁気刺激を与えた皮質とは対側の筋に運動誘発電位(motor evoked potential, MEP)と呼ばれる応答が引き起こされる。このMEP振幅の大きさから、大脳皮質の出力経路である皮質脊髄路の興奮性を評価できることになる^[14]。

SPECTやNIRSによる脳機能イメージングでは一次運動野における脳血流量の増加が感覚フィードバックによる活動を含んでいるかもしれない、皮質脊髄路の活動をどの程度反映しているのかは不明である。一方、TMSによるMEP応答は、運動野や脊髄運動ニューロンプールの興奮性変化を含んだ皮質脊髄路の興奮性を示すことになる^[14]。さらに、経頭蓋電気刺激(transcranial electrical stimulation, TES)の場合にはTMSよりも深部の刺激が可能となり、MEPの閾値をわずかに超えた強度では主に皮質脊髄ニューロンの軸索が刺激されると考えられている^[15, 16]。そのため、TESによるMEPでは皮質の興奮性変化に影響されにくく、TMSとTESによるMEP振幅の変化を比較することで興奮性変化が生じたレベル(皮質もしくは皮質下)を推測可能となる。

ヒトの通常歩行時にTMSを与えた最初の研究では、腓腹筋や前脛骨筋に対する皮質脊髄路の興奮性が、刺激時点での筋活動レベルにほぼ一致して、歩行位相に依存して変化することが報告されている^[17]。さらにCapaday et al.^[18]は、前脛骨筋では歩行中に不活動となる立脚期においても皮質脊髄路の興奮性が高いことを示し、歩行に特異的な興奮性変化があることを明らかにした。一般的に、ヒラメ筋と比較して前脛骨筋で大きなMEP応答が誘発されるが、これは前脛骨筋の皮質制御が強いことに関連しているようである^[10]。股関節周りの筋では、刺激を立脚期に与えた場合には股関節伸展、遊脚開始時では股関節屈曲を引き起こすことから、立脚期には股関節伸筋で、遊脚期には股関節屈筋で皮質脊髄路の興奮性が高いものと考えられる^[19]。

これら一連のTMSを用いた研究より、下肢筋の皮質脊髄路興奮性は歩行位相に依存して変化することが示されているが、この経路が運動ニューロンへのドライブとして歩行中に実際に寄与しているかは論じられない。そこで、Petersen et al.^[20]は、ヒトの通常歩行時にMEPの閾値下強度でTMSを運動野に与え、ヒラメ筋や前脛骨筋の筋活動への影響を調べた。閾値下の弱い磁気刺激では皮質内の抑制性ニューロンのみを活動させることが知られており^[21]、皮質からの出力を弱めると仮定される。結果として、両筋ともに歩行時の筋

活動には減少がみられ、ヒトの運動野は皮質脊髓路を通じて筋活動に寄与していることが示唆されている。

3. 体性感覚入力による皮質脊髓路興奮性への影響

歩行では骨格筋、関節、皮膚などの感覚受容器から体性感覚情報が脊髄や上位中枢にフィードバックされているが^[2, 9]、ヒトの歩行で観察される皮質脊髓路興奮性の変化に体性感覚入力の影響しているのかこれまで明らかにされていなかった。ヒトの二足歩行では下行性の運動指令による影響と末梢からの体性感覚入力の影響を実験的に分離することが困難であったことがその理由にあげられる。しかしながら、近年、我々は歩行機能障害者の歩行訓練用に開発されたロボット型歩行補助装置ロコマット(Lokomat[®]、Hocoma社製、スイス)を用いることで、体性感覚入力が神経経路の興奮性に及ぼす影響を調べている^[22-24]。この歩行支援ロボットロコマットは外骨格部の股関節・膝関節部分にあるモータをコンピュータ制御によって駆動し、ヒトの下肢関節を歩行様に受動ステップさせることができる^[25]。そのため、被験者は随意的に歩行を行わなくても、ロボットアシストによって歩行に関連した感覚情報が惹起されることになる。これまでに荷重量やステップ速度を変更した受動ステップ条件にて下肢筋のMEP応答を比較しており、得られた結果を以下に示す。

3. 1. 荷重による影響

体性感覚の中でも特に、股関節肢位や荷重に関連した感覚情報が筋活動パターン生成や歩行回復の訓練に重要だと考えられている^[7, 26]。荷重情報を検出する主要な受容器にはゴルジ腱器官や足底の皮膚受容器があげられ、筋紡錘や関節受容器もまた補助的な役割を果たすとされる^[27, 28]。ネコでは荷重関連の求心性入力が脊髄CPGに作用し、立脚期から遊脚期への位相の移行に関与する^[28]。そこで我々はまず、荷重に関連した感覚入力が皮質脊髓路興奮性に及ぼす影響を調べる目的で、体重免荷量の異なる受動ステップ時にTMSを与え、下肢筋でのMEP応答を比較した^[23]。

被験者は健康成人13名で、ステップ中はできる限りリラックスするよう指示した。ステップ速度は1.5 km/hにて、体重を100%免荷した空中での受動ステップ(空中ステップ)と脊髄損傷者の歩行訓練で一般的に用いられる体重を40%免荷したトレッドミル上での受動ステップ(グラウンドステップ)の2条件とした。刺激は立位時に前脛骨筋で0.1 mVのMEP振幅が誘発できる強度に設定し、ステップ中にランダムなタイミングで与えた。

図1は、立位時および荷重の異なる2つの受動ステップ時に、1名の被験者から記録したMEPの平均波形である。1歩行周期を6つの歩行位相に区分し、ランダムなタイミングで誘発したMEP応答を位相ごとに平均化した。刺激強度は一定であるにもかかわらず、図にみられるようにそれぞれの筋のMEP応答は歩行周期内で変化を示した。

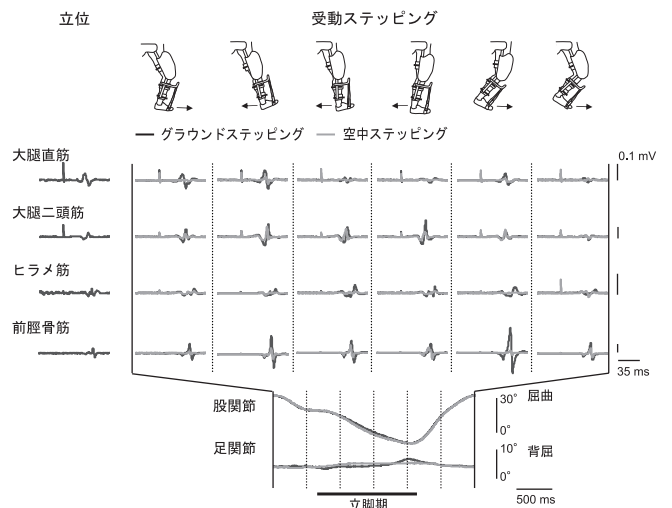


図1

立位時とロコマットによる荷重の異なる2つの受動ステップ条件にて、1名の被験者で記録した運動誘発電位の平均波形および受動ステップの1歩行周期における股関節と足関節の角度変化。(Kamibayashi et al. ^[23]より改変)

図2は、全被験者から得られた2つのステップ条件でのMEP振幅とTMS刺激時の筋活動レベル(背景筋活動)の平均値である。背景筋活動量は、刺激前50 ms間での二乗平均平方根(root mean square, RMS)値として評価した。大腿直筋、大腿二頭筋、前脛骨筋では両ステップ条件ともに筋活動が観察されなかったのに対し、ヒラメ筋ではグラウンドステップの立脚後期にわずかな活動が生じた。単なる筋の伸張もしくは足底部への荷重だけではこのようなヒラメ筋の活動が生じないことから、歩行に関連した体性感覚入力の組み合わせが筋活動の発現に不可欠なようである^[29]。ヒラメ筋MEP振幅は背景筋活動と同様にグラウンドステップの立脚後期に増加を示し、空中ステップの同じ位相での振幅に比べて有意な差がみられた。このMEPの促進は脊髄運動ニューロンの興奮性増加を強く反映するものと思われる。

この実験では刺激コイルを前脛骨筋に対して最適な刺激位置に固定したため、大腿直筋や大腿二頭筋ではMEP振幅が小さかったものの、ステップ位相に依存した変化を示した(図2)。大腿直筋では遊脚期

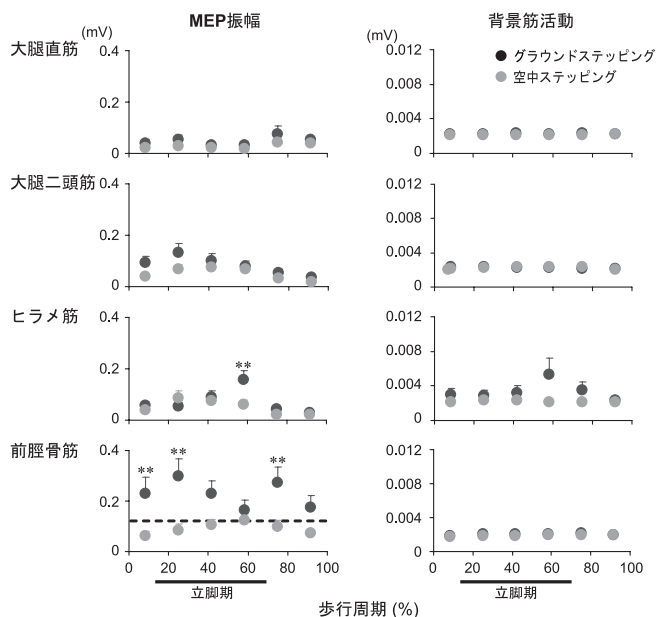


図2

13名の被験者にて、グラウンドステッピングと空中ステッピングの6つの位相で、大腿直筋、大腿二頭筋、ヒラメ筋、前脛骨筋にて記録した経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位(MEP)と背景筋活動の平均値と標準偏差。前脛骨筋における点線は、立位姿勢でのMEPの平均値を示す。** P < 0.01 (Kamibayashi et al. ^[23]より改変)

に、大腿二頭筋では立脚初期を中心として皮質脊髄路の興奮性増加がみられ、その変化パターンは通常歩行の筋活動^[30]やTMSによる先行研究^[19]に類似であった。

一方、前脛骨筋では、点線で示した立位時のMEP振幅に比べて、グラウンドステッピング時にMEP振幅の増加がみられた(図2)。ステッピング条件とステッピング位相の2要因による分散分析の結果、有意な交互作用がみられ、MEP振幅の変化パターンが荷重の有無によって異なることが示された。空中ステッピングと比較して、グラウンドステッピングの遊脚から立脚への移行期や立脚から遊脚への移行期で、有意にMEP振幅が増加した。グラウンドステッピングでのMEP応答の促通パターンは、通常歩行時に記録された先行研究の結果に類似した^[17]。下肢関節の動きは2つのステッピング条件間に差がないことから、グラウンドステッピングでの前脛骨筋に対する皮質脊髄路の興奮性増加には荷重に関連した求心性入力に影響したものと考えられる。

追加実験として4名の被験者に対して、同様の2つの受動ステッピング条件でTESを与えたところ、前脛骨筋やヒラメ筋のMEP振幅はTMSによるものと同様のパターンで変化した。2つの条件間でTMSによるMEPには差がみられ、TESによるMEPが不変である場合に

は、条件間での皮質における興奮性の相違が推測されるが^[14]、残念ながら今回の実験結果からは皮質脊髄路の興奮性を変化させた箇所を結論付けられなかった。

3. 2. ステッピング速度による影響

ステッピング速度は、免荷量や訓練時間などとともに、歩行訓練プログラムにおける重要な因子である。完全脊髄損傷者で、ロコマットのステッピングによって生じた歩行様の筋活動はステッピング速度を速めることで増加する^[31]。そのため、速度変化による求心性入力の増減に応じて歩行に関わる脊髄神経回路網の興奮度合いが変化すると考えられている。受動運動の速度変化による皮質脊髄路興奮性への影響については、手関節で屈曲・伸展速度の増加によって前腕筋MEP振幅の変調が顕著になるとの報告がある^[32]。これは前腕筋の伸張で生じたIa求心性入力に起因すると推測されている。したがって、受動ステッピングの速度増加によっても、皮質脊髄路興奮性のさらなる促通が予測される。そこで、6名の健常成人にて、ロコマットによるトレッドミル上での受動ステッピングの速度条件を変え、下肢筋に対する皮質脊髄路興奮性の変化を調べた。

ステッピング速度は1、2、3 km/hの3条件とし、8つの歩行位相でTMSによるMEP振幅を記録した。図3は全被験者からのMEP振幅と背景筋活動の平均値である。前述した荷重に関するTMS実験と同じく、大腿直筋、大腿二頭筋および前脛骨筋ではステッピング中に筋活動はみられなかった。一方、ヒラメ筋では立脚後期に筋活動が生じ、3 km/hのステッピングでは立脚中期でも筋活動が観察された。MEP振幅については、大腿二頭筋、ヒラメ筋、前脛骨筋で、速度増加に伴ってMEP振幅の促通が強まる位相がみられた。一方、速度間でMEP振幅に差がみられない位相もあることから、ステッピング速度の増加は歩行周期全体にわたって皮質脊髄路の興奮性を高めるのではなく、位相に依存した変調をより強める効果であった。速度増加によるこの皮質脊髄路興奮性の増加には、体性感覚入力のなかでもIa求心性入力に関連したものと推定される。また、速度増加によって立脚期の荷重量が増加した可能性も考えられ、荷重に関連した体性感覚入力もこの促通に影響しているかもしれない。

上述したように、ロコマットによる受動ステッピングでも荷重の加わることで、前脛骨筋やヒラメ筋で皮質脊髄路の興奮に増加がみられた。また、ステッピングの速度増加によって皮質脊髄路興奮性の変調が顕著となった。この興奮性の変化パターンは通常歩行時にみられる歩行位相に依存したパターンと類似であった

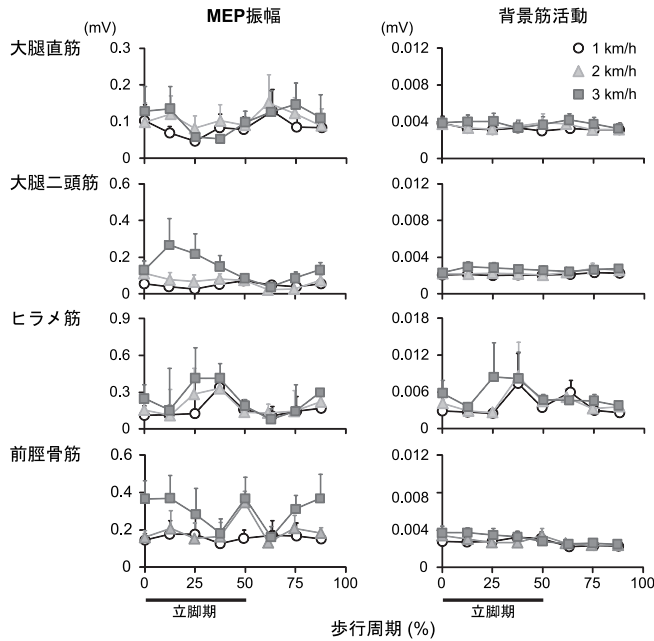


図3

6名の被験者にて、3つの異なるステッピング速度による受動ステッピング条件で、大腿直筋、大腿二頭筋、ヒラメ筋、前脛骨筋に生じた経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位(MEP)応答と背景筋活動量の平均値と標準偏差。

[17-19]。受動ステッピングでは被験者は随意的に歩こうとはせず、多くの下肢筋で筋活動が生じていなかったことから、上位中枢からの歩行運動の指令はかなり弱められていたと思われる。通常歩行ではMEP振幅の増減に対する上位中枢からの影響と末梢性の体性感覚入力の影響を区分することができなかったが、我々の研究結果は通常歩行での皮質脊髄路の興奮性変化に対して体性感覚入力による影響が含まれている可能性を示唆した。空中での受動ステッピングではMEP促進が生じなかったことから、皮質脊髄路の興奮性増加には単なる脚動作による体性感覚入力だけでなく荷重入力も加わる必要があり、歩行訓練による荷重入力的重要性を示唆する先行研究^[7, 26]に一致するものとなった。

4. 歩行リハビリテーションとの関連性

皮質脊髄路の興奮性と歩行機能回復との関連について、慢性期の脊髄不全損傷者に対する歩行訓練後には、外側広筋や前脛骨筋でMEP振幅の増加がみられ、その振幅の増加割合が歩行機能の向上と正の相関を示したとの報告がなされている^[33]。また、Barthélemy et al.^[34]は脊髄損傷者の歩行において遊脚期でのつま先挙上の高さが安静時の前脛骨筋MEP振幅と相関したことを報告している。さらに、このMEP振幅の大きさ

は脊髄損傷者の歩行速度とも正の相関関係であった。これらの研究結果は、皮質脊髄路の連結性の強まりといった可塑的な変化が歩行機能の回復に関連することを示唆している。四足歩行動物に比べて、ヒトの歩行には脊髄上中枢の貢献が強いとされており^[9, 10]、歩行訓練時に皮質脊髄路の興奮性が高まることは訓練効果を生むうえで重要なポイントになるものと思われる。そのため、訓練時に患者が随意的に脚を動かそうと意識して集中することは、歩行回復の促進につながるかもしれない。

我々の研究では、受動ステッピングであっても荷重を含めた体性感覚入力が増加された場合に、前脛骨筋の皮質脊髄路興奮性が通常歩行と同様なパターンで変化することを明らかにした。さらに、歩行速度の増加によっても皮質脊髄路の興奮性変化が顕著になった。歩行訓練では患者の歩行機能向上にあわせて段階的に免荷量を減少させ、歩行速度を速めることが推奨されている。これらの訓練プログラムの修正により、受動ステッピングでも皮質脊髄路の興奮性を高めることを我々の研究結果は示した。現段階では受動ステッピングにおける皮質脊髄路の興奮性変化が皮質で生じたものか明らかではなく、訓練効果があらわれるかに関しても言及することはできないが、体性感覚入力が増え、繰り返し中枢神経系に送られることで歩行に関連した神経系の再組織化を促すかもしれない。我々は、皮膚反射経路においても、受動ステッピング時に荷重入力が増えることで通常歩行と同様の促進が生じることを観察している^[22]。さらに、Ia群線維に対する電気刺激によって誘発されるHoffmann反射でも、受動歩行における反射応答は通常歩行と類似したパターンを示した^[24]。このように、いずれの実験においても通常歩行に関わる神経回路が受動ステッピングでの周期的な体性感覚入力によって賦活化されることが示されている。随意的な歩行が困難な急性期の患者に対して、受動的な歩行を繰り返すことは慢性的な可塑的变化を導き、機能回復を早めるのに有用かもしれない。詳細に検討していく必要があるだろう。

昨今、ヒト被験者による歩行の神経機構に関する研究が進むにつれ、動物の歩行メカニズムとの相違が明らかになりつつある。今後、ヒトの歩行に関する研究成果がさらに蓄積されることで、より効果的な歩行リハビリテーションの開発につながっていくことが期待される。

5. 文献

- 1) Grillner, S. Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish. In Handbook of Physiology. vol. II, The Nervous System, Motor Control. Bethesda, Am. Physiol. Soc., 1981, p.1179-1236.
- 2) Rossignol, S., Dubuc, R., Gossard, J. P. Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol. Rev.* 86(1), 2006, p.89-154.
- 3) Armstrong, D. M. The supraspinal control of mammalian locomotion. *J. Physiol.* 405, 1988, p.1-37.
- 4) Beresovskii, V. K., Bayev, K. V. New locomotor regions of the brainstem revealed by means of electrical stimulation. *Neuroscience.* 26(3), 1988, p.863-869.
- 5) Drew, T., Jiang, W., Kably, B., Lavoie, S. Role of the motor cortex in the control of visually triggered gait modifications. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74(4), 1996, p.426-442.
- 6) Dietz, V., Colombo, G., Jensen, L. Locomotor activity in spinal man. *Lancet.* 344(8932), 1994, p.1260-1263.
- 7) 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(2), 1997, p.797-811.
- 8) Dimitrijevic, M. R., Gerasimenko, Y., Pinter, M. M. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 860, 1998, p.360-376.
- 9) Nielsen, J. B. How we walk: central control of muscle activity during human walking. *Neuroscientist.* 9(3), 2003, p.195-204.
- 10) Yang, J. F., Gorassini, M. Spinal and brain control of human walking: implications for retraining of walking. *Neuroscientist.* 12(5), 2006, p.379-389.
- 11) Fukuyama, H., Ouchi, Y., Matsuzaki, S., Nagahama, Y., Yamauchi, H., Ogawa, M., Kimura, J., Shibasaki, H. Brain functional activity during gait in normal subjects: a SPECT study. *Neurosci. Lett.* 228(3), 1997, p.183-186.
- 12) Hanakawa, T., Katsumi, Y., Fukuyama, H., Honda, M., Hayashi, T., Kimura, J., Shibasaki, H. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain.* 122(7), 1999, p.1271-1282.
- 13) Miyai, I., Tanabe, H. C., Sase, I., Eda, H., Oda, I., Konishi, I., Tsunazawa, Y., Suzuki, T., Yanagida, T., Kubota, K. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage.* 14(5), 2001, p.1186-1192.
- 14) Petersen, N. T., Pyndt, H. S., Nielsen, J. B. Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain Res.* 152(1), 2003, p.1-16.
- 15) Day, B. L., Dressler, D., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C. D., Nakashima, K., Rothwell, J. C., Thompson, P. D. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J. Physiol.* 412, 1989, p.449-473.
- 16) Nielsen, J., Petersen, N., Ballegaard, M. Latency of effects evoked by electrical and magnetic brain stimulation in lower limb motoneurons in man. *J. Physiol.* 484(3), 1995, p.791-802.
- 17) Schubert, M., Curt, A., Colombo, G., Berger, W., Dietz, V. Voluntary control of human gait: conditioning of magnetically evoked motor responses in a precision stepping task. *Exp. Brain Res.* 126(4), 1999, p.583-588.
- 18) Capaday, C., Lavoie, B. A., Barbeau, H., Schneider, C., Bonnard, M. Studies on the corticospinal control of human walking. I. Responses to focal transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *J. Neurophysiol.* 81(1), 1999, p.129-139.
- 19) Camus, M., Pailhous, J., Bonnard, M. Cognitive tuning of corticospinal excitability during human gait: adaptation to the phase. *Eur. J. Neurosci.* 20(4), 2004, p.1101-1107.
- 20) Petersen, N. T., Butler, J. E., Marchand-Pauvert, V., Fisher, R., Ledebt, A., Pyndt, H. S., Hansen, N. L., Nielsen, J. B. Suppression of EMG activity by transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. *J. Physiol.* 537(2), 2001, p.651-656.
- 21) Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., Mazzone, P.,

- Tonali, P., Rothwell, J. C. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp. Brain Res.* 119(2), 1998, p.265-268.
- 22) 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(6), 2008, p.1566-1576.
- 23) Kamibayashi, K., Nakajima, T., Takahashi, M., Akai, M., Nakazawa, K. Facilitation of corticospinal excitability in the tibialis anterior muscle during robot-assisted passive stepping in humans. *Eur. J. Neurosci.* 30(1), 2009, p.100-109.
- 24) 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(2), 2010, p.385-395.
- 25) Colombo, G., Joerg, M., Schreier, R., Dietz, V. Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis. *J. Rehabil. Res. Dev.* 37(6), 2000, p.693-700.
- 26) Dietz, V., Harkema, S. J. Locomotor activity in spinal cord-injured persons. *J. Appl. Physiol.* 96(5), 2004, p.1954-1960.
- 27) 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(3), 1998, p.251-263.
- 28) Duysens, J., Clarac, F., Cruse, H. Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects. *Physiol. Rev.* 80(1), 2000, p.83-133.
- 29) Dietz, V., Müller, R., Colombo, G. Locomotor activity in spinal man: significance of afferent input from joint and load receptors. *Brain.* 125(12), 2002, p.2626-2634.
- 30) Winter, D. A., Yack, H. J. EMG profiles during normal human walking: stride-to-stride and inter-subject variability. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 67(5), 1987, p.402-411.
- 31) Lünenburger, L., Bolliger, M., Czell, D., Müller, R., Dietz, V. Modulation of locomotor activity in complete spinal cord injury. *Exp. Brain Res.* 174(4), 2006, p.638-646.
- 32) Lewis, G. N., Byblow, W. D., Carson, R. G. Phasic modulation of corticomotor excitability during passive movement of the upper limb: effects of movement frequency and muscle specificity. *Brain Res.* 900(2), 2001, p.282-294.
- 33) Thomas, S. L., Gorassini, M. A. Increases in corticospinal tract function by treadmill training after incomplete spinal cord injury. *J. Neurophysiol.* 94(4), 2005, p.2844-2855.
- 34) Barthélemy, D., Willerslev-Olsen, M., Lundell, H., Conway, B. A., Knudsen, H., Biering-Sørensen, F., Nielsen, J. B. Impaired transmission in the corticospinal tract and gait disability in spinal cord injured persons. *J. Neurophysiol.* 104(2), 2010, p.1167-1176.