ETH zürich

ETH Library

Gait deficits after spinal cord injury: New insights into their characterization and the effects of non-invasive neuromodulation

Doctoral Thesis

Author(s):
Meyer, Christian

Publication date:
2020

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-b-000446199

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

DISS. ETH NO. 27013

GAIT DEFICITS AFTER SPINAL CORD INJURY: NEW INSIGHTS INTO THEIR CHARACTERIZATION AND THE EFFECTS OF NON-INVASIVE NEUROMODULATION

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

CHRISTIAN MEYER

MSc ETH in Human Movement Sciences, ETH Zurich

born on 22.02.1991

citizen of Basel BS and Reisiswil BE

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Nicole Wenderoth (examiner)
PD Dr. Marc Bolliger (co-examiner)
Prof. Dr. med. Armin Curt (co-examiner)

2020

Abstract

Walking is an important motor task in everyday life of human beings. It requires the generation of a basic locomotor movement and its continuous adaptation to external demands. Moreover, the equilibrium needs to be maintained at all times while in motion. Accomplishing this challenging motor task requires the contribution and cooperation of neural structures at all levels of the central nervous system (CNS). Networks within the spinal cord have been associated with the basic rhythm production while higher centers are suggested to be involved in locomotor initiation, postural control and several movement modulations. It has been demonstrated that anticipatory adaptations of the gait pattern required for precise foot placement due to external demands (e.g. uneven terrain or obstacles) are mainly initiated by the cortex.

Damage to neurons within the spinal cord is referred to as spinal cord injury (SCI) and can disturb the locomotor system. An SCI can have several causes including trauma, vascular insults, or inflammation as for example in autoimmune-mediated processes in multiple sclerosis (MS). Repair mechanisms (i.e. reconnection or remyelination) and consequently recovery after SCI are limited. The major part of the limited recovery is mediated by reorganization in neural networks, a process termed neuroplasticity. This process is to some extent task-specific and can be induced during locomotor training (with body weight support if needed), probably via afferent feedback. In incomplete SCI (iSCI), where some function is preserved below the lesion, neuroplasticity during locomotor training together with functional compensation can partially restore walking function. Nevertheless, gait deficits are often seen in iSCI even following intensive neurorehabilitation.

Project 1 of this thesis precisely characterized such gait deficits in ambulatory individuals with spinal lesions of different etiology after neurorehabilitation. Three groups of etiologies were investigated including individuals with traumatic and vascular lesions as well as with MS-related inflammatory lesions. All three groups exhibited to a similar extent reduced walking speed and distance as assessed in clinical walking tests (i.e. gait capacity). Kinematic gait profiles were derived from motion capture measurements of treadmill walking and were used to describe several aspects of the gait pattern. While there was high inter-individual variability of gait pattern deficits, disturbed coordination between joints within one leg (intralimb coordination), between the legs (interlimb coordination) and reduced dynamic stability were common

deficits across etiologies and individuals. Variability of gait deficits after spinal lesions has already been described by previous studies and might be rooted in the heterogeneity of lesion characteristics (e.g. height and affected parts of the spinal cord). Findings of this thesis further contributed to the understanding of this variability by elucidating the role of lesion etiology. Several distinctive features of the gait patterns were observed between different causes of spinal lesions. Individuals with vascular lesions generally walked with unaltered range of motion (ROM) of the lower limbs but exhibited accentuated balance problems. Individuals with MS showed higher levels of gait variability and more pronounced reductions in step length as well as ROM of leg joints. Traumatic lesions did not exhibit a striking unifying feature of gait deficits. While the distinctive distribution of damage may explain the etiology-specific gait deficits in individuals with vascular lesions, the alterations in MS gait are probably owed to the differences in the relative contribution of axotomy and demyelination compared to the other pathologies as well as the presence of additional lesions in other neural centers including supraspinal areas. These findings highlight that qualitative assessments (e.g. kinematic gait profiles) of gait yield a deeper insight into the locomotor pathology than simple clinical walking tests and that they provide information on underlying mechanisms of gait capacity impairments. Future studies should establish standardized outcome measures for qualitative walking assessments and determine the possibility of such tests to guide the locomotor rehabilitation process or assist clinical diagnosis with automated gait pattern classification.

Given that several aspects of locomotion are impaired after SCI, there is high need of multimodal assessments of locomotor function for an objective quantification. Animal and human studies have suggested that challenging locomotor conditions can complement multimodal locomotor assessments and deliver additional insights into the pathology. A measurement for the integrity of corticospinal control of locomotion would be highly relevant for the evaluation of rehabilitation and novel therapy approaches. A suitable task for the assessment constitutes a locomotor condition with high demands on corticospinal control, as for example during treadmill-based targeted walking. There, the participant is asked to place the feet according to an external visual stimulus (i.e. crosses projected on the treadmill belt) in every step. Current measurement tools of corticospinal control are difficult to apply in such a dynamic setting. However, recent studies suggested that neuromuscular control can be explored with frequency characteristics of muscle activity quantified in electromyograms (EMG). Project 2 of this thesis evaluated the potential of EMG recordings during a targeted walking task in the functional assessment of corticospinal control. In control participants, large adaptations in EMG amplitude and frequency characteristics were observed during targeted compared to normal walking. The most prominent adaptation was an increased activity of the semitendinosus muscle shortly before the foot strike, probably involved in the precise placement of the foot. This increased muscle activity was accompanied by intensity shifts in the EMG frequency spectrum determined by wavelet analysis. Notably, there was a shift of relative EMG intensity from higher frequencies to frequencies around 30 Hz, a range which has previously been associated with corticospinal control. Overall, the observed alterations in EMG amplitude and frequency characteristics reflect anticipatory adaptations of the gait pattern, which are most probably originating from the motor cortex. Fittingly, these alterations were reduced

in individuals with iSCI. The extent of the EMG intensity shift was positively correlated with the overall walking impairment level of iSCI participants. These findings suggest that the evaluation of intensity shifts in the EMG frequency spectrum during targeted walking are a candidate surrogate marker for the integrity of corticospinal control of locomotion after SCI. The application of this method in dynamic settings would be much simpler than existing measurement tools. However, further studies are needed to validate the method in comparison with such esatblished measures of corticospinal control and assess its sensitivity in tracking recovery. Additionally, it needs to be determined if the methodology is also applicable in other, less complex, motor assessments and could therefore possibly contribute to the prediction of rehabilitation outcome in the acute stage of an SCI.

Besides assessing and guiding the locomotor rehabilitation after SCI, the development of assistive techniques that improve its outcome is highly relevant. In this context, neuromodulation has come into the focus of research. Various stimulation techniques aim to increase the possible level of locomotor training, which potentially promotes effects of neuroplasticity and thereby improves the outcome of locomotor rehabilitation. Promising results were reported for epidural spinal cord stimulation, which stimulates afferent fibers entering the lumbar spinal cord with implanted electrodes. The afferent input is hypothesized to modulate excitability in spinal locomotor networks and increase their responsiveness to the remaining supraspinal drive. Several immediate effects of the technique on motor control were observed and results suggest that locomotor rehabilitation can be supported with such stimulation-induced effects. However, eSCS is an invasive method and involves the risks associated with the surgical procedure of electrode implantation. The same neural structures can also be stimulated with skin electrodes (i.e. transcutaneous electrical spinal cord stimulation (tSCS)). While this technique involves low risks and is easily applied, the stimulation of neural structures is less specific compared to its invasive counterpart. Project 3 investigated immediate effects of tSCS on motor control in individuals with iSCI. Although the technique immediately improved active ankle ROM in single joint movements, no group effect was present during locomotion. However, there was a trend that participants with higher walking impairment were treatment responders showing effects like faster and more continuous stepping during stimulation. Of note, project 3 was the first ever investigation of mechanisms of tSCS with neurophysiological measures. Interaction of tSCS with spinal networks was evidenced by the modulation of spinal reflex activity. Consequently, tSCS may hold the potential to assist rehabilitation, considering that interaction with spinal networks and a facilitatory effect on motor control were observed. However, future studies need to establish if effects on locomotion can be further improved with repeated administration (i.e. familiarization to the stimulation) or with individualized stimulation parameters. Moreover, the relevance of the effects in assisting locomotor recovery need to be investigated in training studies.

Abstract

This thesis generated new insights into the characterization of gait deficits after spinal lesions and provided contributions to the understanding of the high heterogeneity of gait pattern alterations. Furthermore, an assessment tool to gauge corticospinal control of locomotion in iSCI was suggested. Finally, new findings on immediate effects of tSCS contribute to the exploration of non-invasive neuromodulation as therapy-assisting tool. Together, these findings contribute to the advancement of locomotor rehabilitation after iSCI.

Zusammenfassung

Das Gehen ist eine wichtige motorische Aufgabe im Alltag von Menschen. Es benötigt die Generierung einer grundlegenden lokomotorischen Bewegung und deren konstanter Anpassung aufgrund von externen Anforderungen. Zusätzlich muss das Gleichgewicht während des ganzen Prozesses aufrechterhalten werden. Diese herausfordernde motorische Aufgabe benötigt den Beitrag und das Zusammenspiel von neuronalen Strukturen auf allen Leveln des zentralen Nervensystems (ZNS). Netzwerke innerhalb des Rückenmarks wurden mit der Produktion des grundlegenden Rhythmus in Verbindung gebracht und es wird vermutet, dass höhere Zentren für die Einleitung des Gehens, die posturale Kontrolle und für verschiedene Modulationen der Lokomotionsbewegung verantwortlich sind. Es wurde gezeigt, dass bei vorausschauenden Anpassungen des Gangmusters für die präzise Platzierung des Fusses aufgrund von externen Anforderungen, der Cortex eine zentrale Rolle spielt.

Eine Schädigung von Neuronen im Rückenmark (Rückenmarksverletzung) kann die Kontrolle des Gehens stören. Eine solche Rückenmarksverletzung kann verschiedene Ursachen haben. Dazu gehören Trauma, vaskuläre Insulte oder Entzündungen wie beispielsweise in autoimmunen Prozessen bei der Multiplen Sklerose (MS). Reparaturmechanismen nach einer Rückenmarkverletzung (z.b. eine Wiederverbindung von Neuronen) sind eingeschränkt und die Erholung ist dadurch limitiert. Der hauptsächliche Teil der limitierten Erholung geschieht aufgrund von Reorganisationen in neuronalen Netzwerken, genannt Neuroplastizität. Dieser Prozess ist zu einem gewissen Teil spezifisch für ausgeführte motorische Aufgaben und kann durch intensives Gangtraining (falls nötig mit Gewichtsentlastung) ausgelöst werden. In inkompletten Rückenmarksverletzungen mit verbleibender Funktion unterhalb der Läsion kann durch Neuroplastizität und allenfalls funktioneller Kompensation die Gehfähigkeit zu einem gewissen Teil wiederhergestellt werden. Gangdefizite bleiben trotz intensiver Neurorehabilitation meist bestehen.

Projekt 1 dieser Dissertation erarbeitete eine präzise Charakterisierung von Gangdefiziten in Personen mit chronischen Rückenmarksverletzungen. Drei Gruppen mit verschiedene Ätiologien wurden untersucht, dazu zählen traumatische und vaskuläre Läsionen, sowie entzündliche Läsionen in Verbindung mit MS. Alle drei Gruppen zeigten in klinischen Gangtests

eine in gleichem Ausmass reduzierte Gehgeschwindigkeit und -distanz (Gehkapazität). Kinematische Gangprofile wurden mittels Marker basierter Ganganalyse auf dem Laufband erstellt und verwendet um verschiedenste Aspekte des Gangmusters zu studieren. Eine grosse Variabilität in Gangdefiziten zwischen Personen mit Rückenmarksverletzung wurde gefunden. Gemeinsame Defizite der Personen und Gruppen waren gestörte Koordination zwischen Gelenken innerhalb eines Beines, gestörte Koordination zwischen den Beinen und eine reduzierte dynamische Stabilität. Grosse Variabilität in Gangdefiziten zwischen Personen mit Rückenmarksverletzung wurde bereits in früheren Studien berichtet und ist wahrscheinlich auf die Heterogenität der Läsionscharakteristika zurückzuführen (z.B. Läsionshöhe, betroffener Teil des Rückenmarks). Resultate dieser Dissertation trugen zum Verständnis dieser Variabilität bei und erläuterten die Rolle der Ursache der spinalen Läsion. Mehrere unterscheidende Gangdefizite wurden zwischen den drei Ätiologien gefunden. Personen mit vaskulären Läsionen zeigten ein unverändertes Bewegungsausmuss in den Gelenken der Beine, im Kontext von höheren Balanceschwierigkeiten. Personen mit MS zeigten höhere Gangvariabilität und eine ausgeprägtere Reduktion der Schrittlänge und der Bewegungsausmasse der Beingelenke. Keine einheitliche Eigenschaft wurde für das Gangmuster nach traumatischen Läsionen gefunden. Die spezifische Verteilung des neuronalen Schadens bei vaskulären Insulten könnte die charakteristischen Gangdefizite dieser Pathologie erklären. Die unterschiedliche Beteiligung der Prozesse Axotomie und Demyelinisierung im Vergleich zu den anderen Pathologien, sowie mehrfache Läsionen im ZNS und die Beteiligung von supraspinal Zentren, könnten Faktoren für die spezifischen Defizite in MS sein. Diese Resultate zeigen, dass Messungen von qualitativen Aspekten des Gehens (kinematische Gangprofile) zu zusätzlichen Erkenntnissen über die Gangstörung führen als simple klinische Gangtests ermitteln. Sie können unterschiedliche Mechanismen für eingeschränkte Gehgeschwindigkeit und -distanz aufzeigen. Zukünftige Studien sollten die qualitative Ganganalyse weiter standardisieren und untersuchen, ob solche Messungen die Gangrehabilitation unterstützen können indem sie die Erstellung von individualisierten Therapieprogrammen erleichtern. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob die klinische Diagnosestellung von neurologischen Erkrankungen durch qualitative Ganganalysen unterstützt werden kann.

Da mehrere Aspekte der Gangfunktion nach einer Rückenmarksverletzung eingeschränkt sind (Gangkapazität und -qualität), sollten Ganganalysen immer multimodale Tests beinhalten. Dadurch kann eine möglichst objektive Quantifizierung erreicht werden. Studien in Tieren und Menschen zeigen, dass verschiedene herausfordernde Gangkonditionen zusätzliche Hinweise in der Quantifizierung von Gangstörung liefern. Ein Messinstrument für die Integrität der kortikospinalen Kontrolle des Gehens wäre relevant für die Evaluation der Therapie und von neuen Gangrehabilitationsansätzen. Eine geeignete motorische Aufgabe für ein solches Messinstrument wäre das zielgerichtete Gehen auf dem Laufband. Dabei muss der Fuss bei jedem Schritt gemäss einem visuellen Stimulus (z.B. projizierte Kreuze) platziert werden. Etablierte Messmethoden für die kortikospinale Kontrollen können schwierig in solchen dynamischen Aufgaben eingesetzt werden. Studien haben aber gezeigt, dass die Frequenzcharakteristika von

Muskelaktivität, gemessen mittels Elektromyographie (EMG), möglicherweise Rückschlüsse auf die neuronale Kontrolle zulassen. Projekt 2 dieser Dissertation evaluierte das Potential von EMG Messungen während zielgerichtetem Gehen als Messinstrument für die funktionale Integrität der kortikospinalen Kontrolle des Gehens. Es wurden spezifische Veränderungen der Muskelaktivität währen des zielgerichteten Gehens verglichen zum normalen Gehen in neurologisch intakten Personen gefunden. Die prominenteste Veränderung war eine erhöhte Aktivität des Semitendinosus Muskels vor dem Fusskontakt, höchstwahrscheinlich in Verbindung mit der präzisen Platzierung des Fusses. Dies wurde begleitet von EMG Intensitätsverschiebungen im Frequenzspektrum. Eine Verschiebung von Intensität von höheren Frequenzen zu Frequenzen um 30 Hz wurde beobachtet. Dieser Bereich von EMG Frequenzen wurde in früheren Studien mit der kortikalen Aktivierung von Muskeln in Verbindung gebracht. Die beobachteten Veränderungen von EMG Amplitude und Frequenzcharakteristika beschreiben vorausschauende Anpassungen des Gangmusters und mehrere Hinweise deuten darauf hin, dass diese vom Kortex ausgehend sind. In Personen mit Rückenmarksverletzung wurden diese Anpassungen nur in reduziertem Ausmass beobachtet, was diese Annahme weiter bekräftigt. Das Ausmass der Verschiebung von EMG Intensität zu Frequenzen um 30 Hz war zusätzlich positiv korreliert mit dem Level der Gehfunktion. Diese Resultate zeigen, dass die diese Methode ein mögliches Messinstrument für die kortikospinale Kontrolle des Gehens nach Rückenmarksverletzung ist. Weitere Studien sind nötig um die Technik zu validieren und mit etablierten Messinstrumenten zu vergleichen. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob die Methodik auch auf simplere Bewegungen angewendet werden könnte, was die Prognose des Rehabilitationsverlauf im akuten Stadium von Rückenmarksverletzungen unterstützen könnte.

Nicht nur Messinstrumente der Gangfunktion sind wichtig, sondern auch die Entwicklung von Techniken, welche das Rehabilitationsergebnis nach Rückenmarkverletzung steigern, ist relevant. Neuromodulation ist in diesem Zusammenhanf in den Fokus der Forschung geraten. Verschiedene Stimulationstechniken versuchen das Level von Gangtrainings zu erhöhen, dadurch die Neuroplastizität zu verstärken und das Ergebnis der Rehabilitation zu verbessern. Vielversprechende Resultate wurden für die epidurale Rückenmarksstimulation gezeigt. Dabei werden afferente Nervenfasern, welche in das lumbale Rückenmark münden, mittels implantierten Elektroden stimuliert. Diese afferente Stimulation soll die Erregbarkeit der spinalen Netzwerke modulieren und sie zugänglicher für die verbleibenden supraspinalen Einflüsse machen. Verschiedene unmittelbare Effekte der Technik wurden beobachtet und es wurde auch gezeigt, dass diese die Gangrehabilitation unterstützen können. Allerdings beinhaltet die Technik das Risiko einer invasiven Elektrodenimplantation. Die gleichen neuronalen Strukturen können auch mittels Hautelektroden stimuliert werden (transkutane elektrische Rückenmarksstimulation). Diese Technik beinhaltet geringe Risiken und ist einfach in der Anwendung. Die Stimulation der neuronalen Strukturen ist allerdings weniger spezifisch als bei der invasiven Variante. In Projekt 3 wurden die unmittelbaren Effekte der transkutanen Rückenmarkstimulation auf die Motorik nach inkompletter Rückenmarksverletzung unter-

sucht. Die Technik resultierte in einer Vergrösserung des aktiven Bewegungsausmasses im Sprunggelenk bei isolierten Fussbewegungen. Es konnte allerdings kein Gruppeneffekt auf die Gehfähigkeit beobachtet werden. Stärker betroffene Personen zeigten jedoch den Trend eher von der Stimulation zu profitieren. Dabei wurden schnelleres und kontinuierlicheres Gehen beobachten. In Projekt 3 wurden zum ersten Mal Mechanismen der transkutanen Rückenmarksstimulation mittels neurophysiologischer Messungen untersucht. Die Stimulation modulierte die Aktivität eines spinalen Reflexes und die Interaktion der Technik mit spinalen Netzwerken wurde dadurch bestätigt. Dies und die Resultate von positiven Effekten auf die Motorik zeigen, dass die transkutane Rückenmarksstimulation allenfalls die Rehabilitation nach Rückenmarksverletzung unterstützen könnte. Weitere Studien müssen untersuchen, ob mehrfache Anwendung (Angewöhnung an die Stimulation) oder individuelle Stimulationsparameter die Effekte auf das Gehen vergrössern können. Schlussendlich müssen Trainingsstudien zeigen, ob die Effekte relevant genug sind um die Rehabilitation zu beeinflussen und das Resultat zu steigern.

Diese Dissertation generierte neue Einblicke in die Charakterisierung von Gangdefiziten nach Rückenmarksverletzung und trägt zum Verständnis der hohen Heterogenität von Defiziten bei. Weiter wurde ein mögliches Messinstrument für die Integrität der kortikospinalen Kontrolle des Gehens nach Rückenmarksverletzung vorgeschlagen. Neue Resultate zu den unmittelbaren Effekten der transkutanen Rückenmarksstimulation tragen zur Untersuchung der nicht invasiven Neuromodulation als Unterstützung der Rehabilitaion bei. Alle diese Resultate zusammen leisten einen Beitrag für die Weiterentwicklung der Gangrehabilitation nach Rückenmarksverletzungen.