

Možnosti využití epidurální stimulace u jedinců s motoricky kompletní míšní lézí

Options for the use of epidural stimulation in individuals with motor complete spinal cord injury

Souhrn

Poranění míchy je spojeno nejen s poruchou citlivosti a hybnosti pod úrovní léze, ale také s dalšími komplikacemi, jako jsou dysfunkce autonomního nervového systému, spasticita nebo neuropatické bolesti. Zatímco u nekompletních míšních lézí se daří intenzivní rehabilitací zmírnit neurologický deficit, u klinicky kompletních lézí se neurologický obraz zásadně nemění. V posledních letech se zkoumá potenciál epidurální míšní stimulace, která se ukazuje jako slibná metoda schopná ztracené funkce i u kompletních míšních lézí částečně obnovit. V souborném referátu mapujeme rozvoj metody od ovlivnění bolesti až po obnovení volní hybnosti s využitím digitálního mostu mezi motorickou kůrou a míšním stimulatorem. Během posledních 20 let došlo k významnému posunu od mírného zlepšení hybnosti u nekompletních lézí až po obnovení stoje i chůze u motoricky kompletních poranění. Součástí práce je také souhrn ovlivnění autonomních funkcí s efektem na kardiovaskulární systém, vyprazdňování či sexuální funkce. Limitem uvedených studií je především heterogenita nastavení programů, malé soubory pacientů a také rizika spojená s implantací stimulatoru. I tak představuje epidurální míšní stimulace významný posun v léčbě míšního poranění s pozitivním vlivem na kvalitu života této populace.

Abstract

Spinal cord injury is associated not only with sensory and motor impairment below the level of the lesion, but also with other complications such as autonomic nervous system dysfunction, spasticity, or neuropathic pain. While intensive rehabilitation can alleviate neurological deficits in incomplete spinal cord lesions, the neurological picture in clinically complete lesions remains fundamentally unchanged. In recent years, the potential of epidural spinal cord stimulation has been investigated, showing promise as a method capable of partially restoring lost function even in complete spinal cord lesions. This review outlines the development of the method, from pain modulation to the restoration of voluntary movement using a digital bridge between the motor cortex and spinal cord stimulator. Over the past twenty years, significant progress has been made from slight improvement in mobility in incomplete lesions to the restoration of standing and walking in motor complete injuries. The work also includes a summary of the effects on autonomic functions, with impacts on the cardiovascular system, bladder control, and sexual functions. The limitations of these studies are primarily the heterogeneity of program settings, small patient cohorts, and the risks associated with stimulator implantation. Nevertheless, epidural spinal cord stimulation represents a significant advance in the treatment of spinal cord injury, with a positive impact on the quality of life for this population.

Úvod

Poranění míchy se řadí mezi nejzávažnější poranění, která vyžadují náročnou dlouhodobou léčebnou a rehabilitační péči a vedou k těžkým trvalým následkům. Incidence míšních

poranění v ČR se pohybuje mezi dvěma a půl a třemi případy na 100 000 obyvatel za rok. Téměř třetina z nich je klasifikována jako senzomotoricky kompletní (AIS A) nebo senzitivně nekompletní (AIS B), tedy s úplnou ztrátou

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

V. Rybka, J. Kříž

Spinální jednotka, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2. LF UK a FN Motol, Praha



doc. MUDr. Jiří Kříž, Ph.D.

Spinální jednotka
Klinika rehabilitace
a tělovýchovného lékařství
2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: jiri.kriz@fnmotol.cz

Přijato k recenzi: 16. 8. 2024

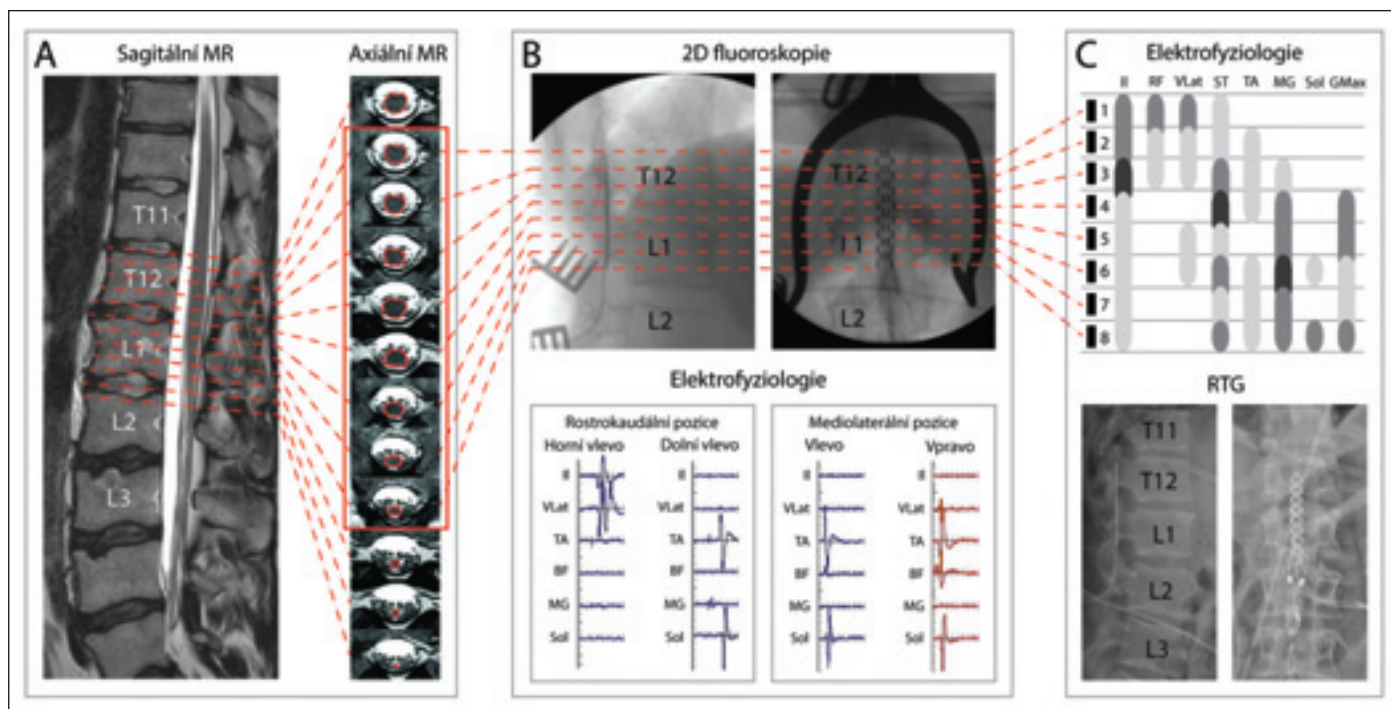
Přijato do tisku: 30. 1. 2025

Klíčová slova

epidurální míšní stimulace – neuromodulace – míšní poranění – autonomní nervový systém – paraplegie

Key words

epidural spinal cord stimulation – neuromodulation – spinal cord injury – autonomic nervous system – paraplegia



Obr. 1. Znárodnění vztahu mezi míšní topografií, uložením elektrody a svalovou odpovědí (NCT05690074).

(A) Předoperační MR pro určení přesné polohy míšního konu, která je nutná pro optimální uložení elektrody a pro správnou volbu operačního přístupu.

(B) Perioperační RTG snímek uložení elektrody. Niž záznam jehlové elektromyografie k určení správné rostrokaudální a mediolaterální pozice elektrody. Kontrola postavení je nutná pro symetrickou stimulaci dolních končetin a pro pokrytí optimálního rozsahu nervových kořenů.

(C) Pooperační mapování svalové odpovědi konkrétních svalových skupin pomocí povrchové elektromyografie během stimulace jednotlivých kontaktů na elektrodě. Niž RTG snímek postavení elektrody s odstupem několika dní od operace.

BF – m. biceps femoris; GMax – m. gluteus maximus; II – m. iliopsoas; MG – m. gastrocnemius medialis; RF – m. rectus femoris; Sol – m. soleus; ST – m. semitendinosus; TA – m. tibialis anterior; VLat – m. vastus lateralis

Fig. 1. Illustration of the correlation between spinal cord topography, electrode placement, and muscle response (NCT05690074).

(A) Preoperative MRI for determining the exact position of the spinal conus is necessary for optimal electrode placement and proper selection of the surgical approach.

(B) Intraoperative X-ray image of electrode placement. Below is the needle electromyography recording to determine the correct rostral-caudal and mediolateral position of the electrode. Position control is necessary for symmetrical stimulation of the lower limbs and to cover the optimal range of the nerve roots.

(C) Postoperative mapping of the muscle response in specific muscle groups using surface electromyography during stimulation of individual contacts on the electrode. Below is the X-ray image of the electrode position several days post-operation.

BF – biceps femoris muscle; GMax – gluteus maximus muscle; II – iliopsoas muscle; MG – medial gastrocnemius muscle; RF – rectus femoris muscle; Sol – soleus muscle; ST – semitendinosus muscle; TA – tibialis anterior muscle; VLat – vastus lateralis muscle

lation; eSCS). Již v roce 1967 byla tato metoda použita k potlačení chronické neuropatické bolesti [2]. Na základě výsledků preklinických studií autoři Dimitrijevic et al. pomocí eSCS vyvolali rytmické flekčně-extenční vzory na dolních končetinách (DKK) u šesti paraplegiků, což považovali za důkaz existence centrálního generátoru pohybových vzorů (CPG). CPG je skupina interneuronů, které mohou generovat rytmický motorický výstup bez přítomnosti jakýchkoliv zevních podnětů [3]. Průlomem byla práce autorů Hermana et al. [4], kteří využili eSCS ke zlepšení motorických funkcí u pacienta

s motoricky nekompletní krční míšní lézí (AIS C). Úspěšné studie u lidí s nekompletním míšním poraněním vedly k bližšímu zkoumání možností této metody i u jedinců s úplnou ztrátou pohybu [5].

Využití eSCS u pacientů s kompletní míšní lézí má nicméně některá omezení. Zprv lze pomocí eSCS ovlivnit pouze určité konkrétní míšní segmenty. Výběr vhodných pacientů znesnadňuje také velký nárok na dobrou spolupráci, ale i rizikovost samotného chirurgického výkonu. Na druhou stranu možnost i minimálního zlepšení a přiblížení se stavu před úrazem je pro pacienty velkou

motivací. O to více je třeba prezentovat metodu a její výsledky velmi racionálně, aby neměli případní účastníci studií přehnaná očekávání. Cílem tohoto přehledového článku je představit metodu eSCS a její využití u pacientů s motoricky kompletní míšní lézí.

Princip metody

Principem eSCS je přenos elektrických potenciálů z elektrody na zadní rohy míšni. Zde je signál přepojen skrze interneurony do předních rohů míšních a odtud přenášen eferentními dráhami ke svalům nebo viscerálním orgánům. To vše probíhá pod úrovní



Obr. 2. Stimulační program pro extenzi kolene (NCT05690074).

Nastavený program spouští stimulaci m. quadriceps femoris s následnou extenzí pravého kolenního kloubu. Na schematicky znázorněné elektrodě je patrné umístění ohniska, kam je stimulace zacílena. Nastavitelné stimulační parametry jsou šířka pulzu, frekvence a amplituda.

Fig. 2. Stimulation program for knee extension (NCT05690074).

The set program initiates the stimulation of the quadriceps femoris muscle, followed by the extension of the right knee joint. The schematic representation of the electrode shows the focal point where the stimulation is targeted. Adjustable stimulation parameters include pulse width, frequency, and amplitude.

míšního poranění. Vyvolaná svalová aktivita je tedy primárně odpovědí na stimulaci míchy bez jakéhokoliv vlivu vyšších center. Nicméně byly publikovány případy, kdy pacienti v dlouhodobém časovém horizontu začali vnímat impulsy a být schopni aktivovat svaly i po vypnutí stimulatoru [6]. To je vysvětlováno existencí tzv. diskompletních lézí, které mají klinický obraz kompletního poranění, určitá část míšních drah však zůstává zachována a je pouze trvale silně inhibována [3]. A právě dlouhodobá pravidelná elektrická stimulace může vést k jakémusi „probuzení“ těchto silně inhibovaných drah. To by mohl být jeden z mechanismů účinku eSCS na návrat volní motoriky [7]. Při nedávném experimentu bylo prokázáno, že čtvrtina až polovina pacientů s klinicky kompletní lézí může vykazovat reziduální aktivitu, která by mohla svědčit pro diskompletnost léze [8]. Pro maximální efekt eSCS je tedy třeba zvolit takové nastavení, aby bylo možné ovlivnit

také tyto reziduální míšní dráhy v úrovni léze. Při optimálním nastavení pak lze aktivovat nejen CPG, ale i spojení s korovými centry pohybu. Větší vliv na korová centra byl prokázán u podprahové stimulace [9].

Implantace

Pro eSCS jsou obvykle používány plošné elektrody z polymerového pásku, ve kterém jsou uloženy kovové kontakty v několika řadách. Každý kontakt poskytuje individuálně programovatelnou vodivou plochu, což umožňuje flexibilní kombinaci mono-, bi- nebo multipolární stimulace. Chirurgický přístup pro umístění elektrody do páteřního kanálu je standardně zajištěn z hemilaminektomie. Kabely vycházející z elektrody jsou tunelizovány ke vzdálenému subkutánně uloženému pulznímu generátoru.

Klíčovou fází pro zajištění optimální funkce eSCS je zvolení vhodné oblasti stimulace, a tedy umístění elektrody. To se může lišit

podle zamýšleného cíle stimulace. Studie zmíněné v tomto přehledovém článku se primárně soustředí na ovlivnění motorických funkcí DKK, a využívají proto uložení elektrody do úrovně míšního konu s možností ovlivnění segmentů L1–S1 [10]. Vzhledem k individuálně odlišným anatomickým poměrům je třeba úroveň míšního konu pečlivě ověřit. K tomu se využívá perioperační EMG, kterou se verifikuje správná horizontální pozice elektrody a také optimální sagitální postavení elektrody (obr. 1). Pomocí vzdáleného přístupu ke generátoru je možné u pacientů bezprostředně po operaci individuálně nastavit tréninkové programy tak, aby bylo možné docílit aktivace konkrétních svalových skupin (obr. 2).

Efekt na motorické funkce

První práce popisující úspěšné ovlivnění motorických funkcí u pacienta s motoricky kompletní lézí byla publikována týmem pro-

fesorky Susan Harkemy v roce 2011. Na kazuistice 23letého pacienta s chronickou hrudní senzitivně nekompletní míšňí lézí (AIS B) se podařilo prokázat, že eSCS může u jedinců s úplnou ztrátou hybnosti obnovit funkční pohyby DKK, stoj a chůzi. Před implantací stimulatoru účastník absolvoval 26 měsíců intenzivní fyzioterapie se 170 tréninkovými jednotkami. Následně podstoupil implantaci 16kontaktní epidurální elektrody (5-6-5 Specify, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) umístěné na oblast lumbosakrálního rozšíření míchy a subkutánně uloženého pulzního generátoru (Restore Advanced, Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Po 80 tréninkových jednotkách se stimulací byl pacient schopen stoje bez odlehčení a bez manuální podpory fyzioterapeutů po dobu více než 4 min. Stoj byl vyvolán stimulací kaudálních segmentů o frekvenci 15 Hz, zatímco pro pohyby DKK byly využívány frekvence v rozmezí 30–40 Hz. Překvapením bylo, když po 7 měsících fyzioterapie a eSCS se u pacienta částečně obnovila volní kontrola pohybů DKK během stimulace [11]. O 3 roky později tento tým publikoval výsledky u dalších tří pacientů s motoricky kompletní míšňí lézí (jeden pacient AIS B a dva AIS A). Všichni pacienti získali schopnost volního pohybu DKK (např. dorziflexi kotníku nebo flexi kolene vleže). Při tomto experimentu se však objevily i vedlejší účinky stimulace, a to klonická svalová aktivita [12]. Všichni tři pacienti také dokázali stát pouze s oporou o madla. Bylo prokázáno, že lepší výsledky stoje pacienti dosahovali při individuální stimulaci kaudálnějších kontaktů ve vyšších frekvencích (rozmezí 25–60 Hz) [13]. V roce 2023 byly publikovány souhrnné výsledky u 25 pacientů s chronickou motoricky kompletní míšňí lézí zařazených do studie v letech 2009–2020. U všech těchto pacientů se po implantaci objevila volní hybnost. Třináct z nich byl sledováno déle než 2 roky od zavedení stimulatoru, což svědčí o stabilitě dosažených výsledků [14].

Podobných výsledků dosáhl tým z Mayo Clinic (Rochester, MN, USA). Během 2 týdnů po implantaci stimulatoru byl 26letý paraplegik (AIS A) schopen samostatného stoje a volních pohybů DKK podobných chůzovému stereotypu [15]. V další práci prezentovali tento případ spolu s dalším paraplegikem a s obdobným výsledkem, kdy došlo po implantaci stimulatoru a následném rehabilitačním tréninku k obnově schopnosti chůze s rolátorem pouze s částečnou asistencí fyzioterapeutů. Ke stimulaci chůzového vzoru byla rovněž použita frekvence

40 Hz, zatímco pro stoj byla výhodnější frekvence 15 Hz [16].

Studii, jejímž cílem bylo systematicky zhodnotit vliv různých parametrů eSCS na volní pohyb a autonomní funkce, publikovali Darrow et al. Nejprve do ní zařadili dvě ženy ve věku 48 a 52 let s odstupem 5, resp. 10 let od vzniku kompletní míšňí léze (AIS A) v hrudní oblasti. Pacientky nepodstoupily před implantací žádnou speciální neurorehabilitaci. Po zavedení 16kontaktní elektrody s generátorem pulsů došlo vlivem stimulace k obnově volní kontroly pohybu [6]. Tým profesora Darrowa zkoumá v současné době v rámci projektu E-STAND možnosti využití eSCS k obnově neurologických funkcí po motoricky kompletním poranění krční a hrudní míchy. Autoři plánují zařadit do studie 100 účastníků, kterým bude implantován generátor pulsů (St. Jude Medical Proclaim Elite 7, Abbott, Austrálie) s 16kontaktní elektrodou. Cílem této rozsáhlé studie je zjistit, zda by mohla být eSCS v budoucnu využitelná u širší škály pacientů s míšňím traumatem [17]. V roce 2020 publikoval stejný tým výsledky sledování sedmi stimulovaných pacientů (šest s rozsahem míšňí léze AIS A a jeden AIS B). Po dlouhodobém tréninku motorických funkcí během stimulace, která probíhala průměrně 13,7 h/den 255,3 dne, se podařilo čtyřem pacientům udržet volní kontrolu i při vypnuté stimulaci. Nicméně síla a přesnost motorické aktivace zůstávaly vyšší při aktivní stimulaci [18].

Posun v neurologické úrovni léze a částečný návrat motorických funkcí publikovali také autoři Kandhari et al. Ve svých výsledcích uvedli velmi rychlé obnovení motorických funkcí již po 2 měsících od implantace u všech deseti pacientů s kompletní míšňí lézí. Shodně u nich pozorovali zlepšení stoje v délce přes 10 min a také zlepšení citlivosti a zmírnění spasticity [19].

Na rozdíl od amerických studií, které využívají kontinuální eSCS, tým vědců ze Švýcarska pod vedením profesora Courtina zvolil tzv. časoprostorovou stimulaci, při které jsou selektivně stimulovány motorické neurony podle zamýšleného pohybu [20]. Pomocí 3D kinematické analýzy chůze a EMG záznamu svalové aktivity vytvořili časoprostorovou mapu aktivace motoneuronů v jednotlivých fázích chůzového cyklu u zdravých jedinců. Ta umožnila přesnou konfiguraci implantované elektrody, aby byly cíleně stimulovány zadní kořeny s projekcí do míšňích oblastí obsahujících motorické neurony zapojené do pohybů kyčle, kolene a hlezna. Na základě

proběhlé studie tento vědecký tým navrhl a zkonstruoval vlastní stimulační elektrodu, která umožní stimulaci širší oblasti míchy aktivující také svaly dolního trupu. Navíc vytvořil software, kterým lze rychle konfigurovat specifické stimulační programy. Tuto technologii testovali na třech jedincích s kompletní míšňí lézí AIS A, u kterých se podařilo obnovit schopnost stoje, chůze, jízdy na rotopedu, plavání a aktivitu trupových svalů, i když pouze během aktivní stimulace. Cílený stimulační program pro jednotlivé fáze chůzového cyklu byl aktivován pomocí ergonomických spínačů umístěných v madlech rotátoru [21].

Nejnovější výzkum této skupiny je zaměřený na vytvoření digitálního mostu mezi motorickou kůrou a míchou pomocí elektrod, které snímají kortikální aktivitu. K monitoraci elektrokortikografických signálů ze senzomotorického kortexu autoři využili technologii Wimage, která obsahuje dvě plně implantabilní snímáči elektrody s 64 kontakty o průměru 50 mm [22]. Dekódované signály byly převedeny na stimulační impulzy a přenášeny v reálném čase do pulzního generátoru, který aktivuje stimulační elektrodu. Prvním testovaným subjektem byl 38letý muž 10 let po vzniku nekompletní míšňí léze v krčních segmentech C5/6, který se o 3 roky dříve podrobil eSCS s následnou schopností asistované chůze v rolátoru. Implantace technologie Wimage a konfigurace se systémem eSCS umožnily volní stimulaci bez potřeby manuální aktivity. Pacientovi se zlepšily motorické i senzitivní funkce a byl schopen chůze o francouzských holích v terénu. Koncept digitálního mostu mezi mozkiem a míchou tak předznamenává novou epochu v léčbě motorického deficitu u neurologických poruch [23].

Efekt na autonomní funkce

Již od prvních experimentů s eSCS u jedinců s míšňí lézí z roku 2011 byly pozorovány rovněž změny ve funkci autonomního nervového systému (ANS). Cílené zkoumání vlivu eSCS na ANS je však stále ve stínu výzkumů motorických funkcí, protože výsledky jsou méně konzistentní a hůře měřitelné. Nejčastěji se zmiňuje efekt eSCS na kardiovaskulární funkce, schopnost vyprazdňování močového měchýře či střeva nebo na sexuální funkce, a to většinou v rámci studií, které se primárně zabývají vlivem eSCS na obnovení hybnosti. Pouze jedna práce prezentovala vliv eSCS také na termoregulaci, kdy se u stimulovaného probanda obnovila schop-

a sekundárního poškození bederní páteře a operovaných segmentů.

Významným limitem se zatím ukazují také ovlivnění autonomního systému. Důvodem je umístění elektrody s primárním cílem stimulace segmentů L1–S1, takže většinou nelze dosáhnout na sakrální segmenty S2–S5, kde se nachází centrum pro reflexní erekci nebo např. sakrální mikční centrum.

Závěr

Dlouhodobé výsledky využití eSCS jsou stále předmětem podrobného zkoumání. Již nyní však dávají určitou naději na další posun v poznání patofyziologických dějů po míšním poranění a do budoucna naznačují jeden z trendů léčby spinálních pacientů. I přes svou invazivitu nabízí metoda široké využití. Kromě obnovení nebo zlepšení motoriky skýtá možnost zlepšení vnímání vlastního těla a ovlivnění autonomních funkcí s významným dopadem na kvalitu života.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

- Kriz J, Kulakovska M, Davidova H et al. Incidence of acute spinal cord injury in the Czech Republic: a prospective epidemiological study 2006–2015. *Spinal Cord* 2017; 55(9): 870–874. doi: 10.1038/sc.2017.20.
- Shealy CN, Taslitz N, Mortimer JT et al. Electrical inhibition of pain: Experimental evaluation. *Anesth Analg* 1967; 46(3): 299–305. PMID: 6067264.
- Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, Pinter MM. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann NY Acad Sci* 1998; 860: 360–376. doi: 10.1111/j.1749-6632.
- Herman R, He J, D'Luzansky S et al. Spinal cord stimulation facilitates functional walking in a chronic, incomplete spinal cord injured. *Spinal Cord* 2002; 40(2): 65–68. doi: 10.1038/sj.sc.3101263.
- Hachmann JT, Yousak A, Wallner JJ et al. Epidural spinal cord stimulation as an intervention for motor recovery after motor complete spinal cord injury. *J Neurophysiol* 2021; 126(6): 1843–1859. doi: 10.1152/jn.00020.2021.
- Darrow D, Balsler D, Netoff TI et al. Epidural spinal cord stimulation facilitates immediate restoration of dormant motor and autonomic supraspinal pathways after chronic neurologically complete spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2019; 36(15): 2325–2336. doi: 10.1089/neu.2018.6006.
- Malone IG, Nosacka RL, Nash MA et al. Electrical epidural stimulation of the cervical spinal cord: Implications for spinal respiratory neuroplasticity after spinal cord injury. *J Neurophysiol* 2021; 126(2): 607–626. doi: 10.1152/jn.00625.2020.
- Wahlgren C, Levi R, Thorell O et al. Prevalence of discomplete sensorimotor spinal cord injury as evidenced by neurophysiological methods: a cross-sectional study. *J Rehabil Med* 2021; 53(2): jrm00156. doi: 10.2340/16501977-2774.
- Taccola G, Sayenko D, Gad P et al. And yet it moves: recovery of volitional control after spinal cord injury. *Prog Neurobiol* 2018; 160: 64–81. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.004.
- Mesbah S, Ball T, Angeli C et al. Predictors of volitional motor recovery with epidural stimulation in individuals with chronic spinal cord injury. *Brain* 2021; 144(2): 420–433. doi: 10.1093/brain/awaa423.
- Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: A case study. *Lancet* 2011; 377(9781): 1938–1947. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60547-3.
- Angeli CA, Edgerton VR, Gerasimenko YP et al. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain* 2014; 137(5): 1394–1409. doi: 10.1093/brain/awu038.
- Rejc E, Angeli C, Harkema S. Effects of lumbosacral spinal cord epidural stimulation for standing after chronic complete paralysis in humans. *PLoS One* 2015; 10(7): 1–20. doi: 10.1371/journal.pone.0133998.
- Boakye M, Ball T, Dietz N et al. Spinal cord epidural stimulation for motor and autonomic function recovery after chronic spinal cord injury: A case series and technical note. *Surg Neurol Int* 2023; 14: 87. doi: 10.25259/SNI_1074_2022.
- Grahn PJ, Lavrov IA, Sayenko DG et al. Enabling task-specific volitional motor functions via spinal cord neuro-modulation in a human with paraplegia. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(4): 544–554. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.02.014.
- Calvert JS, Grahn PJ, Strommen JA et al. Electrophysiological guidance of epidural electrode array implantation over the human lumbosacral spinal cord to enable motor function after chronic paralysis. *J Neurotrauma* 2019; 36(9): 1451–1460. doi: 10.1089/neu.2018.5921.
- Darrow DP, Balsler DY, Freeman D et al. Effect of epidural spinal cord stimulation after chronic spinal cord injury on volitional movement and cardiovascular function: study protocol for the phase II open label controlled E-STAND trial. *BMJ Open* 2022; 12(7): e059126. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059126.
- Pino IP, Hoover C, Venkatesh S et al. Long-term spinal cord stimulation after chronic complete spinal cord injury enables volitional movement in the absence of stimulation. *Front Syst Neurosci* 2020; 14(6): 1–13. doi: 10.3389/fnsys.2020.00035.
- Kandhari S, Sharma D, Samuel S et al. Epidural spinal stimulation enables global sensorimotor and autonomic function recovery after complete paralysis: 1st study from India. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2022; 30: 2052–2059. doi: 10.1109/TNSRE.2022.3158393.
- Wagner FB, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature* 2018; 563(7729): 65–93. doi: 10.1038/s41586-018-0649-2.
- Rowald A, Komi S, Demesmaeker R et al. Activity-dependent spinal cord neuromodulation rapidly restores trunk and leg motor functions after complete paralysis. *Nat Med* 2022; 28(2): 260–271. doi: 10.1038/s41591-021-01663-5.
- Mestais CS, Charvet G, Sauter-Starace F et al. WIM-AGINE: Wireless 64-channel ECoG recording implant for long term clinical applications. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2014; 23(1): 10–21. doi: 10.1109/TNSRE.2014.2333541.
- Lorach H, Galvez A, Spagnolo V et al. Walking naturally after spinal cord injury using a brain–spine interface. *Nature* 2023; 618(7963): 126–133. doi: 10.1038/s41586-023-06094-5.
- West CR, Phillips AA, Squair JW et al. Association of epidural stimulation with cardiovascular function in an individual with spinal cord injury. *JAMA Neurol* 2018; 75(5): 630–632. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5055.
- Aslan SC, Legg Ditterline BE, Park MC et al. Epidural spinal cord stimulation of lumbosacral networks modulates arterial blood pressure in individuals with spinal cord injury-induced cardiovascular deficits. *Front Physiol* 2018; 9: 565. doi: 10.3389/fphys.2018.00565.
- Bloom O, Wecht JM, Legg Ditterline BE et al. Prolonged targeted cardiovascular epidural stimulation improves immunological molecular profile: a case report in chronic severe spinal cord injury. *Front Syst Neurosci* 2020; 14(10): 571011. doi: 10.3389/fnsys.2020.571011.
- Samejima S, Shackleton C, Malik RN et al. Spinal cord stimulation prevents autonomic dysreflexia in individuals with spinal cord injury: a case series. *J Clin Med* 2023; 12(8): 2897. doi: 10.3390/jcm12082897.
- Samejima S, Shackleton C, McCracken L et al. Effects of non-invasive spinal cord stimulation on lower urinary tract, bowel, and sexual functions in individuals with chronic motor-complete spinal cord injury: Protocol for a pilot clinical trial. *PLoS One* 2022; 17(12): e0278425. doi: 10.1371/journal.pone.0278425.
- Shackleton C, Samejima S, Miller T et al. Effect of epidural spinal cord stimulation on female sexual function after spinal cord injury. *Front Neurosci* 2023; 17(4): 1155796. doi: 10.3389/fnins.2023.1155796.
- Herrity AN, Williams CS, Angeli CA et al. Lumbosacral spinal cord epidural stimulation improves voiding function after human spinal cord injury. *Sci Rep* 2018; 8(1): 8688. doi: 10.1038/s41598-018-26602-2.
- Walter M, Lee AHX, Kavanagh A et al. Epidural spinal cord stimulation acutely modulates lower urinary tract and bowel function following spinal cord injury: a case report. *Front Physiol* 2018; 9(12): 1816. doi: 10.3389/fphys.2018.01816.
- DiMarco AF, Geertman RT, Tabbaa K et al. Effects of lower thoracic spinal cord stimulation on bowel management in individuals with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2021; 102(6): 1155–1164. doi: 10.1016/j.apmr.2020.09.394.
- Rybka V, Sediva K, Spackova L et al. Epidural spinal cord stimulation can facilitate ejaculatory response in spinal cord injury individuals: a report of two cases. *Int J Neurosci* 2024; 134(11): 1357–1364. doi: 10.1080/00207454.2023.2273772.
- Pino IP, Nightingale TE, Hoover C et al. The safety of epidural spinal cord stimulation to restore function after spinal cord injury: post-surgical complications and incidence of cardiovascular events. *Spinal Cord* 2022; 60(10): 903–910. doi: 10.1038/s41393-022-00822-w.