

Estimulación de la médula espinal: una nueva estrategia terapéutica para restaurar la función motora

María Florencia Alamos^{1*}, Rómulo Fuentes²

Resumen: La estimulación de la Médula Espinal (EME) es una técnica de neuromodulación que ha mostrado ser efectiva en el manejo de los trastornos motores propios de enfermedades tan devastadoras como la Enfermedad de Parkinson (EP) y las lesiones de la médula espinal. Considerando que ambas patologías cuentan con opciones terapéuticas limitadas, la EME se podría posicionar como una técnica prometedora. Los mecanismos por los cuales operaría la estimulación difieren en ambos casos, generando cambios en la circuitería espinal local en el caso de las lesiones medulares, y cambios supraespinales, en el caso de la EP. En esta revisión se busca analizar los efectos de la EME en ambas enfermedades, tanto en modelos animales como en pacientes, hacer una breve descripción de los mecanismos y aludir a los desafíos futuros propuestos para ambos casos.

Palabras clave: Estimulación de la médula espinal; neuromodulación; función motora; enfermedad de Parkinson; lesión de la médula espinal; centros generadores de patrones; actividad neural.

Abstract: Spinal cord stimulation (SCS) is a neurophysiological technique that has shown to be effective in modulating motor dysfunction associated with devastating diseases such as: Parkinson's disease (PD) and spinal cord injuries. Considering that both pathologies have limited treatment options, SCS could be considered as a potential useful technique. The mechanism by which stimulation operates differs in both cases, generating changes in local circuits in the case of spinal cord injuries and supraspinal changes in PD. This review aims to analyze the effects of EES on both diseases, focusing in the results observed in animal models and patients, give a brief description of the mechanisms behind and postulate the future challenges proposed for SCS in both pathologies.

Keywords: *Spinal cord stimulation; neuromodulation; motor function; Parkinson's Disease; spinal cord injury; central pattern generator; neural activity.*

Fecha de envío: 07 de septiembre de 2017 - Fecha de aceptación: 08 de noviembre de 2017

Introducción

La neuromodulación se puede definir como la alteración terapéutica producida por la estimulación eléctrica o farmacológica del sistema nervioso (Yampolsky *et al.*, 2012). En las neuronas, la estimulación eléctrica produce un cambio en el potencial de membrana, alejándolo o acercándolo al umbral de activación necesario para producir un potencial de acción (Yampolsky *et al.*, 2012).

La estimulación de la médula espinal (EME) es una técnica de neuromodulación que desde 1967 se utiliza para estimular los cordones posteriores de la médula espinal y tratar el dolor crónico refractario (Shealy *et al.*, 1965). Esta técnica se basa en la aplicación de pulsos de corriente por medio de electrodos de estimulación ubicados en el espacio epidural, que a su vez están conectados a

un generador externo (Cameron, 2004) y son capaces de generar cambios en un tejido excitable como lo es el tejido nervioso. El efecto terapéutico de la EME en el dolor crónico se fundamenta principalmente en la activación antidrómica de las fibras de la columna dorsal, que activa las interneuronas inhibitorias dentro del asta dorsal (Yampolsky *et al.*, 2012). En sus más de 50 años de uso, la EME ha demostrado ser una técnica segura, reversible y con resultados terapéuticos relativamente exitosos sobre cuadros de dolor crónico de distintos orígenes (Linderth & Meyerson., 2010). Sin embargo, el alcance terapéutico de esta técnica ha demostrado ir más allá del control nociceptivo, mostrando efectos prometedores sobre patologías en las que la función motora se ve severamente afectada, como es el caso de la Enfermedad de Parkinson (EP) y las lesiones de la médula espinal.

(1) Programa Doctorado Neurociencias, Escuela de Medicina, Universidad Católica

(2) Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

*Autor de correspondencia: mlalamos@uc.cl



Si bien ambas patologías se caracterizan por presentar déficits motores severos y tratamientos clínicos con alcances terapéuticos limitados, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la EP y las lesiones medulares se diferencian de forma substancial. Por ello, los mecanismos por los cuales se ha propuesto que la EME operaría son distintos para ambos casos. En el caso de la EP se postula que EME actuaría regulando la actividad oscilatoria aberrante presente en el circuito neural sensoriomotor (Fuentes *et al.*, 2009; Santana *et al.*, 2014) y/o modulando núcleos motores presentes en el tronco encefálico que tienen un rol relevante en la marcha y postura (Fuentes *et al.*, 2010). En cambio, en las lesiones medulares, donde las vías nerviosas desde y hacia segmentos supraespinales están parcial o totalmente destruidas, la estimulación eléctrica epidural promovería la activación de centros generadores de patrones ubicados en la propia médula espinal, los cuales, a su vez, son capaces de generar actividad motora espontánea pese a la falta de estímulos corticales (Minassian *et al.*, 2004).

En este artículo de revisión se realizará una descripción breve sobre ambas patologías y expondrá la evidencia disponible acerca de los mecanismos y efectos más relevantes descritos para esta técnica de neuromodulación tanto para la EP como para las lesiones medulares.

Estimulación de la Médula Espinal y Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que afecta entre 1% y 2% de la población mayor de 60 años (Lewitt, 2008; Meireles & Massano, 2012). Se produce principalmente por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la Substancia Nigra Pars Compacta (Kalia & Lang, 2015). Estas neuronas envían aferencias hacia el estriado, una estructura que pertenece a los núcleos de la base y es relevante para una adecuada función motora (Grillner *et al.*, 2005; Lanciego *et al.*, 2012). El déficit de neuronas dopaminérgicas se traduce en una serie de síntomas motores característicos de la EP como lo son: la bradicinesia, rigidez, temblor de reposo y alteraciones posturales (revisado por Kalia & Lang, 2015; Lees, Hardy, & Revesz, 2009). La EP, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, también se caracteriza por presentar neuroinflamación (Tansey & Goldberg, 2010) y acumulación de proteínas mal plegadas (Kalia & Lang, 2015). En el caso de la EP, esta proteína es la α -sinucleína, la cual origina agregados insolubles al interior de los cuerpos celulares (cuerpos de Lewy) o de las prolongaciones neuronales (neuritas de Lewy) (Polymeropoulos *et al.*, 1997; Spillantini *et al.*, 1997; Goedert *et al.*, 2012; Kalia & Lang, 2015). En paralelo al déficit de dopamina y la acumulación de proteínas mal plegadas, se ha descrito la

existencia de patrones de actividad neuronal aberrantes (sincrónicos y de baja frecuencia) en estructuras críticas para el control motor, tales como: la corteza, el tálamo y los núcleos de la base (Levy *et al.*, 2002; Fuentes *et al.*, 2009; Santana *et al.*, 2014).

En vista de que la deficiencia de dopamina es uno de los problemas más relevantes de la EP, la primera línea terapéutica, como es el caso de la levodopa, se basa en su suplementación. La levodopa ha mostrado un alto nivel de eficacia en el control de los síntomas motores en los primeros años de la enfermedad (Carlsson, 2002; Lewitt, 2008). Sin embargo, su uso sostenido se asocia a fluctuaciones motoras y discinesias (Ahlskog & Muenter, 2001; Olanow *et al.*, 2004). Otro enfoque terapéutico está orientado a modular la actividad neural patológica de esta enfermedad, lo cual se relaciona con una mejoría de la función motora. Dentro de este enfoque se encuentra la ampliamente descrita estimulación cerebral profunda (ECP) y la incipiente y prometedora estimulación de la médula espinal. La ECP ha mostrado un efecto satisfactorio sobre los síntomas motores, pero cuenta con el inconveniente de ser una técnica invasiva, difícil de implementar y con un restringido número de pacientes candidatos (debido a estrictos criterios de selección) (Morgante *et al.*, 2007; Okun, 2012). Otra limitación importante con la que cuentan la ECP y la levodopa es la escasa respuesta que han mostrado los síntomas axiales a ellas (Goetz *et al.*, 2005; Hamani *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2010; Grabli *et al.*, 2012). En este contexto, la EME surge como una opción atractiva debido a su efecto sostenido en el tiempo, menor invasividad (en comparación con la ECP), y los resultados positivos que ha mostrado sobre la función motora general y, específicamente, sobre los síntomas axiales.

Mecanismos

En relación a su efecto a corto plazo, la EME actuaría activando los cordones posteriores de la médula espinal (Holsheimer, 2002; Capogrosso *et al.*, 2013), activando las aferencias ascendentes que regularían la función motora mediante cambios a nivel supraespinal (Santana *et al.*, 2014). Esta regulación estaría mediada por efectos a nivel cerebral, que involucrarían al circuito que comprende el tálamo, corteza y núcleos de la base, así como también por un efecto directo sobre núcleos motores del tronco encefálico, involucrados en el control de la marcha y la postura (Fuentes *et al.*, 2009; Fuentes *et al.*, 2010; Santana *et al.*, 2014).

A nivel cerebral, tanto en estructuras corticales como subcorticales, la estimulación, en rangos de frecuencia que van desde los 4 a los 300 Hz, actuaría interrumpiendo la actividad neuronal patológica propia de los estados parkinsonianos (Fuentes *et al.*, 2009; Santana *et al.*, 2014).

La hipótesis de que la EME debería parte de su efecto a la estimulación de estructuras del tronco encefálico se sostiene en gran medida por los resultados obtenidos sobre la disfunción postural y de la marcha (A Landi *et al.*, 2013; Arii *et al.*, 2014; Santana *et al.*, 2014; Pinto de Souza *et al.*, 2016), en los cuales pudiesen estar implicadas las conexiones directas que existen entre la médula espinal y estos núcleos motores. En relación a estos síntomas, se ha reportado que frecuencias de estimulación de 300 Hz tendrían efectos más relevantes que frecuencias más bajas (60 Hz) (Pinto de Souza *et al.*, 2016).

Los efectos a largo plazo se han observado mayoritariamente en modelos animales de parkinsonismo tanto en experimentos conductuales como histológicos (Brys *et al.*, 2016; Shinko *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2014). Estos efectos es posible que estén asociados, al igual que la ECP, con el aumento de la expresión de factores de crecimiento (Spieles-Engemann *et al.*, 2011). En el caso particular de la EME, se ha observado en modelos animales un aumento del factor de crecimiento endotelial (VEGF), que podría estar implicado en la supervivencia de las células dopaminérgicas (Shinko *et al.*, 2014).

Efectos en modelos animales y humanos

En la EP la EME ha mostrado resultados prometedores sobre los síntomas motores tanto en modelos animales como en seres humanos, en el corto y largo plazo.

Actualmente el efecto pro-motor de la estimulación medular ha sido probado en diversos modelos animales, incluyendo aquellos inducidos por toxinas y modelos genéticos (Fuentes *et al.*, 2009; Santana *et al.*, 2014; Shinko *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2014; Brys *et al.*, 2016). En el primer estudio en animales se realizó un análisis del efecto agudo de la estimulación en modelos genéticos y de toxinas. En ambos casos la EME produjo una recuperación de los estados parkinsonianos (Fuentes *et al.*, 2009). Estudios posteriores realizados en primates no humanos ratificaron este efecto positivo sobre los síntomas motores (Santana *et al.*, 2014), mostrando resultados comparables a los obtenidos con la ECP (Follett *et al.*, 2010). Llamaron la atención los efectos observados sobre síntomas que comúnmente son refractarios a las terapias convencionales (levodopa y ECP), como es el caso de la postura, la marcha, y la velocidad de la locomoción (Santana *et al.*, 2014).

En el caso de los pacientes con EP, existen hasta la fecha 67 casos tratados con estimulación eléctrica o magnética de la médula espinal (Thevathasan *et al.*, 2010; Agari & Date, 2012; Fénelon *et al.*, 2012; Hassan *et al.*, 2013; Landi *et al.*, 2013; Mitsuyama *et al.*, 2013; Soltani & Lalkhen, 2013; Arii *et al.*, 2014; Nishioka & Nakajima, 2015; Pinto de Souza *et al.*, 2016). De ellos, 65 han mostrado efectos favorables y

solo tres no reportaron cambios. En el caso de los no respondedores cabe mencionar que la configuración y el sitio de implantación de los electrodos difirió de lo recomendado en los estudios animales y del utilizado en el resto de los estudios clínicos (Fuentes *et al.*, 2010; Thevathasan *et al.*, 2010). Dentro de los estudios con resultados positivos, muchos de los pacientes tratados contaban además con dolor crónico (razón por la cual contaban con el dispositivo), que cedió frente al uso de estimulación (Fénelon *et al.*, 2012; Hassan *et al.*, 2013; Landi *et al.*, 2013; Soltani & Lalkhen, 2013; Mitsuyama, *et al.*, 2015). Si bien parte de la respuesta motora podría estar influenciada por la reducción de dolor, no es posible atribuir toda la mejoría motora a un mero efecto analgésico. Esto se apoya en el hecho de que 37 pacientes que no padecían de dolor crónico, al ser tratados con EME, mostraron una mejoría inmediata de su captocormia (una alteración postural severa resistente a tratamiento). Otro estudio realizado en 4 pacientes con EP sin dolor crónico concomitante respaldó estos resultados, al mostrar una mejora clínica importante de síntomas parkinsonianos también refractarios (Pinto de Souza *et al.*, 2016). Respecto a los efectos motores específicos analizados, llama la atención que 65 de los 67 pacientes presentaron una mejoría de los síntomas axiales, ya sea de las alteraciones posturales o sobre la marcha (Agari & Date, 2012; Fénelon *et al.*, 2012; Hassan *et al.*, 2013; Landi *et al.*, 2013; Soltani & Lalkhen, 2013; Arii *et al.*, 2014; Mitsuyama *et al.*, 2013; Nishioka & Nakajima, 2015; Pinto de Souza *et al.*, 2016). Además en 4 pacientes se observó un efecto positivo sobre el temblor de reposo (Fénelon *et al.*, 2012; Mitsuyama *et al.*, 2013; Soltani & Lalkhen, 2013).

Para estudiar los efectos a largo plazo se ha aplicado estimulación de forma crónica en modelos de ratas genéticas y de toxinas (Shinko *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2014; Brys *et al.*, 2016). En ambos modelos la estimulación ha mostrado efectos conductuales no solo durante, sino también una vez cesado el tratamiento (Shinko *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2014; Brys *et al.*, 2016). Posteriormente, los estudios histológicos han revelado un aumento en la tasa de supervivencia de las neuronas dopaminérgicas (Shinko *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2014). En concordancia con los efectos descritos en modelos animales, cabe mencionar que uno de los pacientes con EP mostró mejoras progresivas de sus síntomas motores hasta dos años después de haber comenzado su terapia con EME (Hassan *et al.*, 2013).

Estimulación de la Médula Espinal y lesión medular

Las lesión de la médula espinal es una de las condiciones más prevalentes e incapacitantes del mundo (Mortazavi *et al.*, 2014). Esta condición suele producir alteraciones neurológicas sensoriales y motoras devastadoras, las cuales a su vez inciden en la calidad de vida del paciente (Silva *et al.*, 2014).

Las lesiones severas de la médula espinal producen una destrucción local de los circuitos de la sustancia gris y los tractos de sustancia blanca, provocando un déficit neurológico por debajo de la lesión medular (Kakulas & Kaelan, 2015). Las manifestaciones clínicas dependerán de los tractos y circuitos afectados y de la magnitud de daño que estos sufran. En el caso de los déficits motores severos, producidos por una lesión medular completa (que involucra a todos los tractos y circuitos del segmento medular comprometido), las estrategias terapéuticas centradas en recuperar la anatomía que existía antes de la lesión medular han mostrado escaso resultado, por lo que se ha producido un cambio en el foco terapéutico, trasladándose desde el sitio de lesión hacia los segmentos medulares caudales a esta (Brown *et al.*, 2012; Dimitrijevic *et al.*, 2012; Illis, 2012; Minassian *et al.*, 2012). Estos segmentos suelen encontrarse conservados y han demostrado que tras haber sobrevivido a la lesión, son capaces de procesar *input* sensitivos (Beres-Jones & Harkema, 2004; Harkema *et al.*, 1997; Rossignol *et al.*, 2006), transmitir señales propioceptivas (Dimitrijevic & Nathan, 1967; Dimitrijevic, Dimitrijevic *et al.*, 1984; Faganel & Dimitrijevic, 1982), generar patrones motores estereotipados (Dimitrijevic, *et al.*, 1998; Grillner, 1981; Minassian *et al.*, 2007) y desarrollar plasticidad dependiente de la actividad (Harkema, 2008; Jackson & Zimmermann, 2012; Knikou, 2013). El problema es que la existencia de una lesión severa produce una desconexión que existe entre los segmentos superiores e inferiores a la lesión, traduciéndose en un déficit total de movimiento. Estudios en animales han demostrado que esta desconexión puede ser suplida parcialmente por estímulos excitatorios exógenos, como es el caso de la estimulación eléctrica generada por la neuromodulación espinal (Ichiyama *et al.*, 2005; Edgerton *et al.*, 2008; Courtine *et al.*, 2009).

Mecanismos

Lesiones severas de la médula espinal producen una disrupción en la comunicación entre centros supraespinales y circuitos espinales (Moraud *et al.*, 2016). Se ha observado tanto en roedores como en humanos que esta interrupción es capaz de generar parálisis (Courtine *et al.*, 2008; Ichiyama *et al.*, 2008; Kubasak *et al.*, 2008). Sin embargo, las redes espinales lumbosacras son capaces de autoproducir y mantener una actividad rítmica motora incluso en ausencia de estímulos supraespinales (Courtine *et al.*, 2009; Kiehn, 2016). Estas redes lumbosacras son conocidas como centros generadores de patrones (CGP) y se encuentran tanto en animales invertebrados como en vertebrados (Grillner, 2006; Kiehn, 2006). En el caso de los humanos, existe evidencia indirecta que sugiere la presencia de CGP en la médula espinal (Dimitrijevic *et al.*, 1998; Gurfinkel *et al.*, 1998), cuya presencia sería la base fundamental para dar una posible explicación al efecto positivo de la EME sobre la función motora en lesiones medulares severas.

Si bien el rol que tiene la EME sobre la restauración de la actividad motora es heterogéneo y complejo de explicar, el conocimiento existente propone que la EME podría actuar incrementando la excitabilidad de los circuitos espinales (Harkema *et al.*, 2011) o activando a los CPG (Minassian *et al.*, 2004). Para lograr generar movimientos complejos, como lo es el caso de la marcha, la naturaleza tónica del *input* generado por la EME juega un rol clave en el reclutamiento de los circuitos motores (Minassian *et al.*, 2004; Minassian *et al.*, 2007; Lavrov *et al.*, 2008; Wenger *et al.*, 2014; Danner *et al.*, 2015). Luego es la regulación de los rangos de frecuencia la que permite la generación de movimientos rítmicos de flexión o de extensión, que, en su conjunto, conforman la marcha (Jilge *et al.*, 2004; Minassian *et al.*, 2007; Tator *et al.*, 2012; Danner *et al.*, 2015).

Efectos en modelos animales y humanos

La estimulación medular aplicada en segmentos lumbares de ratas paralizadas demostró ser capaz de recuperar la función locomotora (Wenger *et al.*, 2014). Los animales con parálisis, al ser estimulados, realizaron más de 1000 pasos sucesivos sin fallar, y fueron capaces de subir con fluidez y precisión escalones de distinta altura y longitud (Wenger *et al.*, 2014).

En humanos, la técnica ha mostrado ser igualmente exitosa siendo capaz de producir una serie de movimientos sostenidos o rítmicos de flexión-extensión según las distintas frecuencias aplicadas (Jilge *et al.*, 2004). Rangos de frecuencia entre 5 a 16 Hz provocan una actividad muscular sostenida extensora, que permite mantenerse de pie a sujetos paralizados (Jilge *et al.*, 2004). Rangos entre los 21 -50 Hz producen movimientos rítmicos alternados de flexión y extensión en las piernas (Jilge *et al.*, 2004).

Una de las grandes limitaciones existentes es que la actividad motora rítmica observada en humanos solo es capaz de producir marcha asistida y no actividad locomotora independiente (Hubli *et al.*, 2013). Posiblemente la falta de *input* voluntarios supraespinales y la ausencia de retroalimentación propioceptiva al circuito han contribuido a la ausencia de marcha autosostenida (Minassian & Hofstoetter, 2016). Es en este contexto donde una de las estrategias más prometedoras parece ser circunvalar la disrupción que existe entre el cerebro y los circuitos espinales mediante una interfase cerebro-máquina que conecte la actividad cortical con los segmentos subyacentes a la lesión. En primates no humanos con lesión medular, la interfase cerebro-médula espinal ha demostrado que mediante electrodos epidurales modulados según la actividad de la corteza motora se logra restaurar la locomoción en una cinta caminadora y en una superficie plana (Capogrosso *et al.*, 2016). Una de las ventajas que aporta el modelo de primate no humano versus el de rata es que el primero, al igual que los humanos, requiere acción cortical durante la locomoción (Lemon, 2008) y posee

además mecanismos de recuperación medular análogos (Friedli *et al.*, 2015). Interesantemente, la mayoría de los componentes de esta interfase han sido aprobados para investigación en seres humanos, lo cual facilitaría el potencial uso de esta técnicas en pacientes con lesiones medulares (Capogrosso *et al.*, 2016).

Conclusiones

Tanto en la Enfermedad de Parkinson como en las lesiones medulares, la estimulación medular ha mostrado resultados preliminares satisfactorios, abriendo una nueva línea terapéutica que podría ofrecer efectos de corto y largo plazo. Sin embargo, queda un amplio camino por recorrer en cuanto a la cascada de mecanismos subyacentes que explicarían la restauración de la función motora producida por la estimulación y que vinculen los efectos observados en el corto como y largo plazo. Si bien los resultados clínicos son prometedores, en el caso de la EP faltan ensayos clínicos prospectivos randomizados que entreguen resultados más contundentes respecto al poder del efecto de esta estrategia. Por su parte, los datos clínicos existentes para la lesión medular son mínimos, y quedan muchos aspectos a desarrollar para poder pasar de la mera producción de movimiento a la generación de marcha voluntaria autónoma propiamente tal. En esta perspectiva, avances que aporten en el desarrollo de sistemas de bio-retroalimentación o interfases que permitan hacer un *link* entre la médula espinal y el cerebro serán cruciales.

Por último, cabe mencionar que la EME es un procedimiento invasivo, por lo que no está exento de riesgos y complicaciones. En el caso de los pacientes con dolor crónico, donde ha sido más ampliamente utilizada, si bien las complicaciones catastróficas son raras (Verrills *et al.*, 2016), las complicaciones menores han sido reportadas en un 30 a 40 % de los casos (Turner *et al.*, 2004; Kumar *et al.*, 2007; Deer *et al.*, 2014; Eldabe *et al.*, 2015; Hayek *et al.*, 2015; Petraglia *et al.*, 2016). Dentro de estas últimas, las complicaciones mecánicas del dispositivo (falta del generador de pulso y la disrupción o migración de los cables) ocupan el 24 al 50% de los casos, mientras que las biológicas (infección, reacción alérgica, fibrosis epidural, hematoma epidural, punción dural, y dolor en el sitio de implantación, entre otros), el 7.5% (Deer *et al.*, 2014). Por consiguiente, reducir la naturaleza invasiva de este procedimiento es un desafío importante, cuya implementación logrará no solo reducir las posibles complicaciones, sino también facilitar el acceso a este tipo de tratamiento a un mayor número de pacientes.

Referencias

Agari T & Date I (2012). Spinal cord stimulation for the treatment of abnormal posture and gait disorder in patients with Parkinson's disease. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **52**(7), 470-474.

Ahlskog J & Muenter M (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders*, **16**(3), 448-458. <https://doi.org/10.1002/mds.1090>

Arii Y; Sawada Y; Kawamura K; Miyake S; Taichi Y; Izumi Y & Mitsui T(2014). Immediate effect of spinal magnetic stimulation on camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **85**(11), 1221-1226. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307651>

Beres-Jones, J & Harkema, S (2004). The human spinal cord interprets velocity-dependent afferent input during stepping. *Brain*, **127**(10), 2232-2246. <https://doi.org/10.1093/brain/awh252>

Brown, J; Deriso D; & Tansey K (2012). From contemporary rehabilitation to restorative neurology. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **114**(5), 471-474. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.04.009>

Brys I; Bobela W; Schneider B; Aebischer P & Fuentes, R. (2016). Spinal cord stimulation improves forelimb use in an alpha-synuclein animal model of Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, **7454**, 1-9. <https://doi.org/10.3109/00207454.2016.1138296>

Cameron T (2004). Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review. *J Neurosurg* **100** 254-267.

Capogrosso M; Milekovic T; Borton D; Wagner F; Martin Moraud E; Mignardot J & Courtine G (2016). A brain-spinal interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature, In Press*(**7628**), 284-288. <https://doi.org/10.1038/nature20118>

Capogrosso M; Wenger N; Raspopovic S; Musienko P; Beauparlant J; Bassi Luciani L & Micera, S (2013). A Computational Model for Epidural Electrical Stimulation of Spinal Sensorimotor Circuits. *Journal of Neuroscience*, **33**(49), 19326-19340. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1688-13.2013>

Carlsson A (2002). Treatment of Parkinson's with L-DOPA. The early discovery phase, and a comment on current problems. *Journal of Neural Transmission*, **109**(5-6), 777-787. <https://doi.org/10.1007/s007020200064>

Courtine G; Gerasimenko Y; van den Brand R; Yew A; Musienko P; Zhong, H & Edgerton V(2009). Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nature Neuroscience*, **12**(10), 1333-1342. <https://doi.org/10.1038/nn.2401>

Courtine G; Song B; Roy R; Zhong H; Herrmann J; Ao Y & Sofroniew M (2008). Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury. *Nature Medicine*, **14**(1), 69-74. <https://doi.org/10.1038/nm1682>

- Danner S; Hofstoetter U; Freundl B; Binder H; Mayr W; Rattay F & Minassian K (2015). Human spinal locomotor control is based on flexibly organized burst generators. *Brain*, **138**(3), 577-588. <https://doi.org/10.1093/brain/awu372>
- Deer T; Mekhail N; Provenzano D; Pope J; Krames E; Thomson S; North R (2014). The appropriate use of neurostimulation: Avoidance and treatment of complications of neurostimulation therapies for the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*, **17**(6), 571-598. <https://doi.org/10.1111/ner.12206>
- Dimitrijevic M. R; Dimitrijevic M; Faganel J & Sherwood A (1984). Suprasegmentally induced motor unit activity in paralyzed muscles of patients with established spinal cord injury. *Ann Neurol*, **16**(2), 216-221. <https://doi.org/10.1002/ana.410160208>
- Dimitrijevic, M; Gerasimenko Y & Pinter M (1998). Evidence for a spinal central pattern generator in humans. In *Annals of the New York Academy of Sciences* **860** (360-376). <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09062.x>
- Dimitrijevic M; Kakulas B; McKay W & Vrbová G (2012). *Restorative Neurology of Spinal Cord Injury. Restorative Neurology of Spinal Cord Injury*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199746507.001.0001>
- Dimitrijevic M & Nathan P (1967). Studies of spasticity in man. 2. Analysis of stretch reflexes in spasticity. *Brain: A Journal of Neurology* **90**(2) 333-358. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6028252>
- Edgerton V; Courtine G; Gerasimenko Y; Lavrov I; Ichiyama R; Fong A; Roy R (2008). Training locomotor networks. *Brain Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.09.002>
- Eldabe S; Buchser E & Duarte R (2015). Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature. *Pain Medicine*, pnv025. <https://doi.org/10.1093/pm/pnv025>
- Faganel J & Dimitrijevic M (1982). Study of propriospinal interneuron system in man. Cutaneous exteroceptive conditioning of stretch reflexes. *Journal of the Neurological Sciences*, **56**(2-3), 155-172. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(82\)90139-3](https://doi.org/10.1016/0022-510X(82)90139-3)
- Fénelon G; Goujon C; Gurruchaga J; Cesaro P; Jarraya B; Palfi S & Lefaucheur J (2012). Spinal cord stimulation for chronic pain improved motor function in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **18**(2), 213-4. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.07.015>
- Follett K; Weaver F; Stern M; Hur K; Harris C; Luo, P & Group C. S. P. S. (2010). Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, **362**(22), 2077-2091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907083>
- Friedli L; Rosenzweig E; Barraud Q; Schubert M; Dominici N; Awai, L & Courtine G (2015). Pronounced species divergence in corticospinal tract reorganization and functional recovery after lateralized spinal cord injury favors primates. *Science Translational Medicine*, **7**(302), 302ra134. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac5811>
- Fuentes R; Petersson P & Nicoletis M (2010). Restoration of locomotive function in Parkinson's disease by spinal cord stimulation: Mechanistic approach. *European Journal of Neuroscience*, **32**(7), 1100-1108. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07417.x>
- Fuentes R; Petersson P; Siesser W; Caron M & Nicoletis M (2009). Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. *Science*, **323**(5921) 1578-1582. <https://doi.org/10.1126/science.1164901>
- Goedert M; Spillantini M; Del Tredici K & Braak H (2012). 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews Neurology*, **9**(1), 13-24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.242>
- Goetz C; Poewe W; Rascol O & Sampaio C (2005). Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*, **20**(5), 523-539. <https://doi.org/10.1002/mds.20464>
- Grabli D; Karachi C; Welter M; Lau B; Hirsch E; Vidailhet M & Francois C (2012). Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **83**(10), 979-985. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302263>
- Grillner S (1981). Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish. *Handbook of Physiology, The Nervous System II*, 1179-1236. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp010226>
- Grillner, S., Hellgren, J., Ménard, A., Saitoh, K., & Wikström, M. A. (2005). Mechanisms for selection of basic motor programs - Roles for the striatum and pallidum. *Trends in Neurosciences*, **28**(7), 364-370. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.05.004>
- Grillner S (2006). Biological Pattern Generation: The Cellular and Computational Logic of Networks in Motion. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.11.008>

- Gurfinkel V; Levik Y; Kazennikov O & Selionov V (1998). Locomotor-like movements evoked by leg muscle vibration in humans. *European Journal of Neuroscience*, **10**(5), 1608-1612. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00179.x>
- Hamani C; Richter E; Schwab J & Lozano A (2008). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*, **62** Suppl 2, 863-874. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000316288.75736.1c>
- Harkema S; Gerasimenko Y; Hodes J; Burdick J; Angeli C; Chen Y; Edgerton V (2011). Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: A case study. *The Lancet*, **377**(9781) 1938-1947. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60547-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60547-3)
- Harkema S; Hurley S; Patel U; Requejo P; Dobkin B; Edgerton V (1997). Human lumbosacral spinal cord interprets loading during stepping. *J Neurophysiol*, **77**(2), 797-811.
- Harkema S (2008). Plasticity of interneuronal networks of the functionally isolated human spinal cord. *Brain Research Reviews*, **57**(1), 255-64. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.012>
- Hassan S; Amer S; Alwaki A & Elborno A (2013). A patient with Parkinson's disease benefits from spinal cord stimulation. *J Clin Neurosci*, **20**(8), 1155-1156. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.08.018>
- Hayek S; Veizi E & Hanes M (2015). Treatment-limiting complications of percutaneous spinal cord stimulator implants: A review of eight years of experience from an academic center database. *Neuromodulation*, **18**(7), 603-608. <https://doi.org/10.1111/ner.12312>
- Holsheimer J (2002). Which neuronal elements are activated directly by spinal cord stimulation. *Neuromodulation*, **5**(1), 25-31. https://doi.org/10.1046/j.1525-1403.2002._2005.x
- Hubli M; Dietz V; Schrafl-Altermatt M & Bolliger M (2013). Modulation of spinal neuronal excitability by spinal direct currents and locomotion after spinal cord injury. *Clinical Neurophysiology*, **124**(6) 1187-1195. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.11.021>
- Ichiyama R; Courtine G; Gerasimenko Y; Yang G; van den Brand R; Lavrov I; Edgerton V (2008). Step training reinforces specific spinal locomotor circuitry in adult spinal rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **28**(29) 7370-7375. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1881-08.2008>
- Ichiyama R; Gerasimenko Y; Zhong H; Roy R & Edgerton V (2005). Hindlimb stepping movements in complete spinal rats induced by epidural spinal cord stimulation. *Neuroscience Letters*, **383**(3), 339-344. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.04.049>
- Illis L (2012). Central nervous system regeneration does not occur. *Spinal Cord*, **50**(4), 259-263. <https://doi.org/10.1038/sc.2011.132>
- Jackson A & Zimmermann J (2012). Neural interfaces for the brain and spinal cord-restoring motor function. *Nature Reviews Neurology*, **8**(12), 690-699. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.219>
- Jilge B; Minassian K; Rattay F; Pinter M; Gerstenbrand F; Binder H & Dimitrijevic M (2004). Initiating extension of the lower limbs in subjects with complete spinal cord injury by epidural lumbar cord stimulation. *Experimental Brain Research*, **154**(3), 308-326. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1666-3>
- Kakulas B & Kaelan, C (2015). The neuropathological foundations for the restorative neurology of spinal cord injury. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **129** (S1) S1-S7. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.01.012>
- Kalia L & Lang, A (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, **386**(9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kiehn, O. (2006). Locomotor Circuits in the Mammalian Spinal Cord. *Annual Review of Neuroscience*, **29**, 279-306. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112910>
- Kiehn O (2016). Decoding the organization of spinal circuits that control locomotion. *Nature Reviews Neuroscience*, **17**(4), 224-238. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.9>
- Knikou M (2013). Functional reorganization of soleus H-reflex modulation during stepping after robotic-assisted step training in people with complete and incomplete spinal cord injury. *Experimental Brain Research*, **228**(3) 279-296. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3560-y>
- Kubasak M; Jindrich D; Zhong H; Takeoka A; McFarland, K; Muñoz-Quiles C & Phelps P (2008). OEG implantation and step training enhance hindlimb-stepping ability in adult spinal transected rats. *Brain*, **131**(1), 264-276. <https://doi.org/10.1093/brain/awm267>
- Kumar K; Taylor R; Jacques L; Eldabe S; Meglio M; Molet J & North R (2007). Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*, **132**(1-2), 179-188. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.07.028>

- Lanciego J; Luquin N & Obeso J (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2**(12). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Landi A; Trezza A; Pirillo D; Vimercati A; Antonini A & Sganzerla E (2013). Spinal cord stimulation for the treatment of sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *Neuromodulation*, **16**(3), 276-279. <https://doi.org/10.1111/ner.12005>
- Landi A; Trezza A; Pirillo D; Vimercati A; Antonini A & Sganzerla E (2013). Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Sensory Symptoms in Advanced Parkinson's Disease. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, **16**(3), 276–279. <https://doi.org/10.1111/ner.12005>
- Lavrov I; Dy C. J; Fong A; Gerasimenko Y; Courtine G; Zhong, H & Edgerton V (2008). Epidural stimulation induced modulation of spinal locomotor networks in adult spinal rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **28**(23), 6022-9. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0080-08.2008>
- Lees A; Hardy J & Revesz T (2009). Seminar Parkinson 's disease, **373**, 2055–2066. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm159>
- Lemon R (2008). Descending pathways in motor control. *Annual Review of Neuroscience*, **31**(Cm), 195–218. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547>
- Levy R; Ashby P; Hutchison W; Lang A; Lozano A & Dostrovsky J (2002). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, **125**(Pt 6), 1196–1209. <https://doi.org/10.1093/brain/awf128>
- Lewitt P (2008). Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med*, **359**(23), 2468-2476. <https://doi.org/10.1056/NEJMct0800326>
- Linderoth Ph.D; Bengt, M. D; Meyerson Ph.D; Björn A (2010). Spinal Cord Stimulation Exploration of the Physiological Basis of a Widely Used Therapy. *Anesthesiology*, **113**(6), 1265–1267. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fcf590>
- Meireles J & Massano J (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: Clinical features, diagnosis, and management. *Frontiers in Neurology*, MAY. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00088>
- Minassian K & Hofstoetter U (2016). Spinal Cord Stimulation and Augmentative Control Strategies for Leg Movement after Spinal Paralysis in Humans. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1111/cns.12530>
- Minassian K; Hofstoetter U; Tansey K & Mayr W (2012). Neuromodulation of lower limb motor control in restorative neurology. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **114**(5) 489-497. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.03.013>
- Minassian K; Jilge B; Rattay F; Pinter M; Binder H; Gerstenbrand F & Dimitrijevic M (2004). Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord*, **42**(7), 401-16. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101615>
- Minassian K; Persy I; Rattay F; Pinter M; Kern, H & Dimitrijevic M (2007). Human lumbar cord circuitries can be activated by extrinsic tonic input to generate locomotor-like activity. *Human Movement Science*, **26**(2) 275-295. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2007.01.005>
- Mitsuyama T; Goto S; Sasaki T; Taira T & Okada Y (2013). Spinal Cord Stimulation For Chronic Lumbar Pain In Patients With Parkinson'S Disease. In *Stereotact Funct Neurosurg* (p. 273).
- Moraud E; Capogrosso M; Formento E; Wenger N; DiGiovanna J; Courtine G & Micera S (2016). Mechanisms Underlying the Neuromodulation of Spinal Circuits for Correcting Gait and Balance Deficits after Spinal Cord Injury. *Neuron*, **89**(4), 814-828. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.009>
- Morgante L; Morgante F; Moro E; Epifanio A; Girlanda P; Ragonese P & Savettieri G (2007). How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism & Related Disorders*. **13**(8) 528-531. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.12.013>
- Mortazavi M; Verma K; Harmon O; Griessenauer C; Adeeb N; Theodore N & Tubbs R (2014). The microanatomy of spinal cord injury: A review. *Clinical Anatomy*, *0*(June), 27-36. <https://doi.org/10.1002/ca.22432>
- Nishioka K & Nakajima, M (2015). Beneficial Therapeutic Effects of Spinal Cord Stimulation in Advanced Cases of Parkinson's Disease With Intractable Chronic Pain: A Case Series. *Neuromodulation*, **18**(8) 751-753. <https://doi.org/10.1111/ner.12315>
- Okun M (2012). Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, *367*(16), 1529-1538. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1208070>
- Olanow C; Agid Y; Mizuno Y; Albanese A; Bonuccelli U; Damier P & Stocchi F (2004). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, **19**(9), 997–1005. <https://doi.org/10.1002/mds.20243>

- Petraglia F; Farber S; Gramer R; Verla T; Wang F; Thomas S & Lad S (2016). The incidence of spinal cord injury in implantation of percutaneous and paddle electrodes for spinal cord stimulation. *Neuromodulation*, **19**(1), 85-89. <https://doi.org/10.1111/ner.12370>
- Pinto de Souza, C; Hamani C; Oliveira Souza, C; Lopez Contreras W; Dos Santos Ghilardi M; Cury R & Talamoni Fonoff E (2016). Spinal cord stimulation improves gait in patients with Parkinson's disease previously treated with deep brain stimulation. *Mov Disord*. <https://doi.org/10.1002/mds.26850>
- Polymeropoulos M; Lavedan C; Leroy E; Ide S; Dehejia A; Dutra, A & Nussbaum R (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, **276**(5321), 2045-2047. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9197268>
- Rossignol S; Dubuc R; Gossard J & Dubuc J (2006). Dynamic Sensorimotor Interactions in Locomotion. *Physiological Reviews*. **86** 89-154. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2005>.
- Santana, M; Halje P; Simplicio H; Richter U; Freire M; Petersson, P & Nicolelis M; (2014). Spinal cord stimulation alleviates motor deficits in a primate model of Parkinson disease. *Neuron*. **84**(4) 716-722. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.061>
- Shealy C; Mortimer J & Reswick J (1965). Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesthesia and Analgesia*, **46**(4), 489-91. <https://doi.org/10.3109/15360288.2012.678473>
- Shinko A; Agari T; Kameda M; Yasuhara T; Kondo A; Tayra J & Date, I. (2014). Spinal cord stimulation exerts neuroprotective effects against experimental Parkinson's disease. *PLoS One*, **9**(7), e101468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101468>
- Silva N; Sousa N; Reis R & Salgado A (2014). From basics to clinical: A comprehensive review on spinal cord injury. *Progress in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.002>
- Soltani F & Lalkhen A (2013). Improvement of parkinsonian symptoms with spinal cord stimulation: consequence or coincidence?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **84**(11), e2.74-e2. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306573.165>
- Spieles-Engemann, A; Steece-Collier K; Behbehani M; Collier, T; Wohlgenant S; Kemp C & Sortwell C (2011). Subthalamic nucleus stimulation increases brain derived neurotrophic factor in the nigrostriatal system and primary motor cortex. *J Parkinsons Dis*, **1**(1), 123-136. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22328911>
- Spillantini M; Schmidt M; Lee, V; Trojanowski J; Jakes R & Goedert M (1997) Alpha-Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, **388**(6645), 839-840. <https://doi.org/10.1038/42166>
- Tansey M & Goldberg M (2010). Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *National Institutes of Health*, **37**(3), 510-518. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.11.004.Neuroinflammation>
- Tator C; Minassian K & Mushahwar V (2012). *Spinal cord stimulation: therapeutic benefits and movement generation after spinal cord injury. Handbook of clinical neurology* (Vol. **109**). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52137-8.00018-8>
- Thevathasan W; Mazzone P; Jha A; Djamshidian A; Dileone M; Di Lazzaro V & Brown P. (2010). Spinal cord stimulation failed to relieve akinesia or restore locomotion in Parkinson disease. *Neurology*, **74**(16), 1325-1327. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d9ed58>
- Turner J; Loeser J; Deyo R & Sanders S (2004). Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications. *Pain*. **108**(1-2) 137-147. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.016>
- Verrills P; Sinclair C & Barnard A (2016). A review of spinal cord stimulation systems for chronic pain. *Journal of Pain Research*. <https://doi.org/10.2147/JPR.S108884>
- Wenger N; Moraud E; Raspopovic S; Bonizzato M; DiGiovanna J; Musienko P & Courtine G. (2014). Closed-loop neuromodulation of spinal sensorimotor circuits controls refined locomotion after complete spinal cord injury. *Science Translational Medicine*, **6**(255), 1-10. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008325>
- Williams A; Gill S; Varma T; Jenkinson C; Quinn N; Mitchell R & Group P. S. C. (2010). Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. **9**(6) 581-591. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70093-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70093-4)
- Yadav A; Fuentes R; Zhang H; Vinholo T; Wang C; Freire M & Nicolelis M (2014). Chronic spinal cord electrical stimulation protects against 6-hydroxydopamine lesions. *Sci Rep*, **4**, 3839. <https://doi.org/10.1038/srep03839>
- Yampolsky C; Hem S & Bendersky D. (2012). Dorsal column stimulator applications. *Surgical Neurology International*, **3**(5), 275. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.103019>