

Προσαρμογές απονευρωμένου μυός μετά από χρόνια ηλεκτρικό ερεθισμό του

Τζάνος Ιωάννης - Αλέξανδρος¹
Γιώτη Κωνσταντίνα²

- ¹ Φυσίατρος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
- ² Ειδικευόμενη Φυσίατρος, Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης

Περίληψη: Η απονεύρωση αποτελεί μία διαδικασία που επιδρά σημαντικά στα δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του μυός. Η αντιμετώπιση αυτών των συνεπειών έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης για αιώνες. Ειδικότερα η επίδραση του ηλεκτρικού ερεθισμού είχε εξαρχής διεγείρει το ενδιαφέρον λόγω επίτευξης ευεργετικών δράσεων. Η σύγχρονη έρευνα επιτυγχάνει να εντοπίσει με ακρίβεια τις αλλαγές που υφίσταται ο απονευρωμένος μυς μετά τη χρόνια εφαρμογή ηλεκτρικής διέγερσης καθώς και να ταυτοποιήσει τις προϋποθέσεις που καθιστούν τη μέθοδο πλέον αποτελεσματική.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Ιωάννης – Αλέξανδρος Τζάνος,
Ευρυάλης 16 Κηφισιά, 6943455271,
tzanosalexandros@yahoo.gr

Εισαγωγή

Όταν τα περιφερικά νεύρα κόβονται ή συνθλίβονται κατά τη διάρκεια μίας παρατεταμένης ή οξείας βλάβης, οι μύες χάνουν τη σύνδεσή τους με το κεντρικό νευρικό σύστημα και καθίστανται απονευρωμένοι. Για να συμβεί η πλήρης λειτουργική αποκατάσταση, τα περιφερικά νεύρα πρέπει να αυξηθούν από το σημείο του τραυματισμού μέχρι να φτάσουν στο μυ και αποτελούν λειτουργικές νευρομυϊκές διασταυρώσεις. Ο απονευρωμένος μυς υφίσταται μία σειρά δομικών και λειτουργικών μεταβολών. Ο χρόνιος ηλεκτρικός ερεθισμός του έχει εφαρμοστεί εδώ και αιώνες και πολλαπλές μελέτες αποδεικνύουν την ευεργετική του επίδραση.

Λέξεις κλειδιά:
απονεύρωση, μυς, ηλεκτρικός, ερεθισμός, σύσπαση

Επίδραση της απονεύρωσης στο μυ

Μία από τις πιο έντονες παρατηρούμενες αλλαγές σε ένα μυ που χάνει τη λειτουργική του σύνδεση είναι η ταχεία μείωση του μεγέθους, που ονομάζεται ατροφία απονεύρωσης. Στους ανθρώπους το μέγεθος των μυϊκών ινών μπορεί να μειωθεί μέχρι και κατά 50% μετά από 2-3 μήνες απονεύρωσης.¹ Οι μυϊκές ίνες σε τρωκτικά μειώνονται με ακόμη ταχύτερο ρυθμό. Δεν είναι ασυνήθιστο στην ατροφία σε αρουραίους να μειωθεί το μέγεθος των μυϊκών ινών κατά 50% σε μόνο 2 εβδομάδες.² Υπάρχουν ενδείξεις ότι η απώλεια συσταλτικής δραστηριότητας σε ένα μυ είναι κατά τουλάχιστον εν μέρει η αιτία αυτής της ατροφίας. Μελέτες που χρησιμοποίησαν χημικές ουσίες (όπως τετροδοξίνη) για να προκαλέσουν μπλοκ αγωγιμότητας σε υγιείς μυς έδειξαν αλλαγές προσομοιάζουσες σε απονεύρωση που δεν ήταν διαφορετικές από ένα μυ που είχε κοπεί το νεύρο του.^{3,4} Η ατροφία ακολουθείται από δύο ξεχωριστές φάσεις, την οξεία εκφύλιση και την ινώδη αποδιαφοροποίηση.⁵ Σε αυτές τις δύο τελευταίες φάσεις, όχι μόνο οι μυϊκές ίνες έχουν ατροφήσει, αλλά ορισμένες από αυτές υφίστανται μη αναστρέψιμες αλλαγές που προκύπτουν από τη νέκρωση της ίνας. Τα μονοκύτταρα κύτταρα διηθούν την περιοχή της νεκρωτικής ίνας και φαγοκυτταρώνουν τα συντρίμματα. Λιπώδη κύτταρα αντικαθιστούν τελικά τμήματα των εκφυλισμένων μυϊκών ινών.⁶ Οι μυϊκές άτρακτοι επηρεάζονται επίσης από την απονεύρωση. Οι ενδοατράκτιες μυϊκές ίνες υποβάλλονται σε ατροφία κυρίως όπως οι εξωατράκτιες (κύριες) ίνες και ο ενδοκαψικός χώρος εντός της ατράκτου εξαφανίζεται.⁷

Η ατροφία δεν επηρεάζει εξίσου τις ταχείες και τις βραδείες μυϊκές ίνες. Στον αρουραίο βραδείες μύες, όπως ο υποκνημίδιος στο κάτω άκρο, υφίστανται ατροφία πολύ πιο γρήγορα και σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι οι ταχείες μύες, όπως ο μακρός εκτείνων τους δακτύλους στο κάτω άκρο.^{8,9} Έχει προταθεί ότι οι διαφορές στο ρυθμό της ατροφίας μεταξύ των τύπων των μυών προκαλείται από το φυσικό μήκος του μυός ή το ποσό της παθητικής τάσης που υφίσταται.¹⁰

Αλλαγές του τύπου των μυϊκών ινών δύνανται επίσης να συμβούν κατά τη διάρκεια της απονεύρωσης. Ωστόσο διάφορα ζωικά είδη εμφανίζουν διαφορετικούς τύπους αλλαγών. Στο ινδικό χοιρίδιο και τον αρουραίο υπάρχει τάση για τις βραδείες μυϊκές ίνες (τύπου I) να μετατρέπονται σε ταχείες μυϊκές ίνες (τύπου II).¹¹ Στο κουνέλι και οι δύο τύποι μυϊκών ινών προσοδευτικά μετατρέπονται προς ίνες τύπου I.¹² Οι μύες που έχουν μικτού τύπου ίνες, αλλά είναι κυρίως ταχείες, όπως το διάφραγμα ή ο γαστροκνήμιος, μετατρέπονται σχεδόν αποκλειστικά σε ταχύ τύπο μυών.¹³

Έχουν επίσης περιγραφεί αλλαγές στα υπερδομικά συστατικά του μυός μετά από απονεύρωση. Τα διάφορα οργανίδια εντός του μυός παρουσιάζουν όλα σημεία

ατροφίας. Αυτά τα οργανίδια ατροφούν σε παρόμοια ποσοστά, όπως το σύνολο των μυϊκών ινών.¹⁴ Τα ποσοστά ατροφίας δεν είναι διαφορετικά μεταξύ ταχέως και βραδέως τύπου μυών. Ωστόσο και τα μιτοχόνδρια και το σαρκοπλασματικό δίκτυο μεγενθύνονται αρχικά πριν ατροφήσουν.⁶ Η μεγέθυνση του σαρκοπλασματικού δικτύου θα είχε αντίκτυπο στη σύζευξη διέγερσης-συστολής. Διαπιστώθηκε ότι η διεύρυνση οφείλεται στην αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου.^{15,16} Αυτή η διεύρυνση οδηγεί σε απελευθέρωση μεγαλύτερης ποσότητας ασβεστίου στο σαρκόπλασμα. Όταν συνδυάζονται με μια πιο αργή επαναπρόσληψη ασβεστίου, οι αλλαγές αυτές υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι πρώιμες (2-4 ημέρες) μεταβολές στις συσταλτικές ιδιότητες μετά την απονεύρωση οφείλονται σε αλλαγές στο σαρκοπλασματικό δίκτυο.¹⁷

Οι συσταλτικές αλλαγές που αναφέρθηκαν συνήθως αντιπροσωπεύουν μία επιβράδυνση της ταχύτητας συρρίκνωσης που είναι πιο εμφανής σε ταχείς μυς από ότι σε βραδείς μυς.¹⁸ Οι συσταλτικές και τετανικές δυνάμεις επίσης μειώνονται εξαιτίας της ατροφίας των μυϊκών ινών. Η αναλογία σύσπασης-τετάνου αυξάνεται - πιθανά λόγω αλλαγών στις μεμβρανικές ιδιότητες των μυών.¹⁹ Πράγματι η μεμβράνη του μυός υφίσταται μία σειρά από αλλαγές. Η πρώτη αλλαγή, που συμβαίνει μέσα σε λίγες ώρες από την απονεύρωση, είναι μια πτώση του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης, που προκαλείται από την αναστολή της αντλίας νατρίου - καλίου και μία μείωση στη μεμβρανική διαπερατότητα στο κάλιο.^{20,21} Λίγο μετά μία παροδική αύξηση των ανθεκτικών στην τετροδοξίνη (ΤΤΧ) διαύλων νατρίου εμφανίζεται στο μυ.²² Αυτά τα κανάλια κορυφώνονται 3-5 ημέρες μετά την απονεύρωση στα τρωκτικά και στη συνέχεια μειώνονται.²³ Διαπιστώθηκε ότι αυτά τα νέα ΤΤΧ-ανθεκτικά κανάλια είναι εμβρυακές μορφές των ώριμων διαύλων νατρίου.^{24,25} Τέλος ο μυς αναπτύσσει αυξημένη ευαισθησία στην ακετυλοχολίνη που προκύπτει από την έκφραση των νέων υποδοχέων ακετυλοχολίνης, η οποία μπορεί να ανιχνευθεί 24 ώρες περίπου μετά την απονεύρωση.²⁶

Ηλεκτρικός Μυϊκός Ερεθισμός

Η χρήση της ηλεκτρικής διέγερσης ως θεραπεία δεν είναι κάτι νέο. Χρησιμοποιήθηκε ως ιατρική θεραπεία πάνω από 2000 χρόνια πριν, όταν ένας από τους πρώτους Ρωμαίους ιατρούς, ο Σκριβώνιος Λάργος, συνέστησε τη χρήση του ψαριού τορπίλη, το οποίο παρέχει ηλεκτροσόκ, για την αντιμετώπιση ήπιων συμπτωμάτων όπως πονοκέφαλοι και πόνοι στις αρθρώσεις.²⁷ Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την αύξηση της μυϊκής μάζας, της δύναμης και της αερόβιας ικανότητας.²⁸

Η πρώτη χρήση της ηλεκτρικής διέγερσης των απονευρωμένων μυών διεξήχθη από το Reid το 1841.²⁹ Τότε το κύριο ερώτημα ήταν τι ήταν αυτό που ελέγχει τη συ-

σταλτικότητα των μυών. Οι περισσότεροι επιστήμονες υπέθεσαν ότι ο μυς δεν μπορεί να συσπαστεί ανεξάρτητα από το νεύρο και αυτό αντικρούστηκε από το Reid στην έκθεσή του. Τα πειράματα διεξήχθησαν σε βατράχους, όπως ξεκίνησε και ο Galvani όταν ανακάλυψε το βιοηλεκτρισμό. Ημερήσια γαλβανική διέγερση (παρόμοια με τη χρήση μίας μπαταρίας) εφαρμόστηκε σε μυς των άκρων που είχαν κεντρικά απονευρωθεί και μετά από 2 μήνες ο Reid δεν παρατήρησε καμία διαφορά στο μέγεθος των μυών ανάμεσα σε αυτούς που διεγέρθηκαν και στην ομάδα ελέγχου. Παρά το γεγονός ότι ο Reid απέδειξε τα θετικά αποτελέσματα της ηλεκτρικής διέγερσης, η διαμάχη για αυτή τη θεραπεία μόλις άρχιζε.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1900, οι Langley και Kato διερεύνησαν τη χρήση γαλβανικού ερεθισμού για τη μείωση των ινιδικών δυναμικών που συμβαίνουν κατά την απονεύρωση.³⁰ Η υπόθεση εκείνη την εποχή ήταν ότι η μυϊκή ατροφία οφείλεται στην ινίδωση, η οποία προκαλεί κόπωση των μυών. Πρόσθετος ερεθισμός που παρέχεται ηλεκτρικά θα ήταν χωρίς όφελος. Οι Langley και Kato κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η γαλβανική διέγερση δεν εμπόδιζε την ινίδωση και τα οφέλη για τη μάζα των μυών ήταν ελάχιστα. Ωστόσο δήλωσαν ότι η διέγερση της επιφάνειας που χρησιμοποιούσαν μπορεί να ήταν πολύ αδύναμη για να συσπάσει ισχυρά το μυ. Σε μία ανασκόπηση λίγα χρόνια αργότερα, οι Langley και Hashimoto έδειξαν ότι μία πολύ ισχυρότερη γαλβανική διέγερση μπορεί να σταματήσει τον ινιδισμό, αλλά δεν εμποδίζει την ατροφία.³¹ Το 1920 μία μελέτη του Hartman στο Τορόντο διερεύνησε την καθημερινή γαλβανική διέγερση στα άκρα σε κουνέλι με συντεθλιμμένα ισχιακά νεύρα. Η θεραπεία περιλάμβανε 15 λεπτά γαλβανικού ρεύματος με συχνότητα 1 Hz. Ο Hartman κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ηλεκτρική διέγερση δεν είχε κανένα όφελος.³² Ανέφερε επίσης ότι τα ρεύματα χρησιμοποιούν μόνο τις συσπασμένες επιφανειακές μυϊκές ίνες.

Αργότερα ο Fischer δήλωσε το προφανές, ότι τα ασθενή ρεύματα μπορεί να είναι το πρόβλημα που κάνει την ηλεκτρική διέγερση για να είναι αναποτελεσματική. Ο Fischer επανέλαβε τα προηγούμενα πειράματα χρησιμοποιώντας 12-20 λεπτά καθημερινής φαραδικής ή γαλβανικής διέγερσης σε απονευρωμένους γαστροκνημικούς και υποκνημίδιους μυς αρουραίου.³³ Η διαφορά μεταξύ φαραδικού και γαλβανικού ρεύματος είναι ότι το φαραδικό είναι εναλλασσόμενο σε μία προκαθορισμένη συχνότητα, ενώ το γαλβανικό είναι συνεχές ρεύμα. Ο Fischer επανακαθόρισε τον τρόπο εφαρμογής του γαλβανικού ρεύματος χρησιμοποιώντας μία συσκευή μεταγωγής που παράγει συχνότητες διέγερσης μεταξύ 8 και 20 Hz. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι έντονες συσπάσεις, που παράγονται χρησιμοποιώντας ισχυρά ρεύματα, μπορεί να μειώσουν αισθητά τη μυϊκή ατροφία. Ο Fischer διερεύνησε επίσης το βέλτιστο χρόνο έναρξης της ηλεκτρικής διέγερσης. Ανέφερε ότι για να ληφθεί η

μέγιστη ωφέλεια της θεραπείας θα πρέπει να αρχίσει αμέσως μετά την απονεύρωση, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και από άλλους.³⁴ Οι Solandt και συνεργάτες³⁵ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι 25 Hz ημιτονοειδές ρεύμα παράγει τα καλύτερα αποτελέσματα στην ελαχιστοποίηση της ατροφίας σε σχέση με το φαραδικό και το γαλβανικό και αυτό υποστηρίχθηκε και από άλλους.³⁶ Παρά τη βιβλιογραφία στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ισχυρά ρεύματα για τη μείωση της ατροφίας, οι αρνητικές επιδράσεις, που αναφέρθηκαν για τα ασθενέστερα ερεθίσματα, έχουν προσθέσει αμφιβολίες και καθυστέρησαν την έγκριση της ηλεκτρικής διέγερσης για κλινική χρήση.

Οι επόμενες τέσσερις δεκαετίες παρήγαγαν το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας σε αυτόν τον τομέα. Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές διερεύνησαν το φυσικό πρότυπο της ηλεκτρικής εκκένωσης σε ταχείς και βραδείς μυς και τις επιπτώσεις της διέγερσης στις συστατικές, μεταβολικές και ιστολογικές ιδιότητες του μυός. Μια μελέτη-ορόσημο δημοσιεύτηκε από τους Buller, Eccles και Eccles, στην οποία ένα νεύρο που νευρώνει ένα βραδύ μυ διασταυρώθηκε με ένα νεύρο που νευρώνει έναν ταχύ μυ.³⁷ Αυτή η διασταυρωτική ένωση παρήγαγε μυς με ιδιότητες παρόμοιες με τους αρχικούς μυς, επιδεικνύοντας μία φαινοτυπική επίδραση των κινητικών νεύρων στους μυς. Η εργασία αυτή επεκτάθηκε από τους Salmons και Vrbova όπου διέγειραν ηλεκτρικά ήρεμους υποκνημίδιους, πρόσθιους κνημιαίους, και εκτείνοντες τους δακτύλους με ένα αργό πρότυπο.³⁸ Έδειξαν ότι ένα συνεχές αργό πρότυπο εφαρμοζόμενο σε ένα φυσιολογικά νευρούμενο ταχύ μυ μπορεί να αλλάξει το φαινότυπο σε μυ που προσομοιάζει με βραδύ. Ομοίως, ερεθίζοντας έναν ηλεκτρικά αθόρυβο βραδύ μυ με αργό πρότυπο μπορεί να προληφθεί η φυσική μετάβαση προς έναν ταχύ φαινότυπο. Αυτή η εργασία κατέδειξε ότι η διέγερση με ένα πρότυπο που μοιάζει με την κανονική δραστηριότητα, μπορεί να διατηρήσει τους μυϊκούς φαινότυπους. Οι Lomo και συν επέκτειναν αυτή την εργασία με τον ερεθισμό απονευρωμένου υποκνημίδιου μυός τόσο σε γρήγορες (100 Hz), όσο και σε αργές (10 Hz) συχνότητες με μία μέση ημερήσια συχνότητα 2 Hz και στις δύο περιπτώσεις.³⁹ Ο λόγος του ερεθισμού των απονευρωμένων μυών ήταν να απομακρυνθούν οποιεσδήποτε επιδράσεις μπορεί να έχει ένα άθικτο νεύρο στις συστατικές ιδιότητες του μυός. Ακόμα κι αν τα πρότυπα διέγερσης δεν ήταν αντιπροσωπευτικά των φυσιολογικών κινητικών διαδρομών, εξακολουθούσε να καταφέρνει να αλλάξει τις συστατικές ιδιότητες ενός μυός. Όταν διεγείρετο στα 100 Hz, ο υποκνημίδιος είχε ιδιότητες παρόμοιες με έναν ταχύ μυ. Η διέγερση με αργή συχνότητα στα 10 Hz διατηρούσε τον υποκνημίδιο μυ σε βραδύ τύπο. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις η μυϊκή ατροφία ήταν σημαντικά μειωμένη. Ωστόσο, το συμπέρασμα ότι η συχνότητα της διέγερσης μπορεί να τροποποιήσει τις συστατικές ιδιότητες δεν υποστηρίχθηκε από άλλους.⁴⁰

Οι Al-Amood και Lewis διερεύνησαν τη χρήση ερεθισμού σταθερής συχνότητας (40 Hz) με διαφορετικά μεσοδιαστήματα στο ερέθισμα (60-600 s) και τη χρήση σταθερών μεσοδιαστημάτων με κυμαινόμενη συχνότητα (10-100 Hz) και αριθμό παλμών σε απονευρωμένο υποκνημίδιο αρουραίου.⁴¹ Αυτοί κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι χρόνοι συστολής παρέμεναν ίδιοι, ανεξάρτητα από τη συχνότητα που χρησιμοποιείται, αλλά επιβεβαίωσαν ότι η αργή συνεχής διέγερση στα 10 Hz μπορεί να αποτρέψει τις αλλαγές στον απονευρωμένο υποκνημίδιο μυ. Με βάση τις δικές τους παρατηρήσεις και άλλων,^{42,43} οι Al-Amood και Lewis δήλωσαν ότι είναι ο χρόνος μεταξύ των συσπάσεων και όχι η συχνότητα που μπορεί να αλλάξει τις συσταλτικές ιδιότητες των μυών.

Αν και οι περισσότεροι ερευνητές προσπάθησαν να χρησιμοποιήσουν πρότυπα διέγερσης που μιμούνταν τη φυσική συχνότητα πυροδότησης, δεν υπήρχαν πειστικά ποσοτικά στοιχεία για τα ποια είναι η συχνότητα πυροδότησης *in vivo*. Οι Hennig και Lomo έλυσαν αυτό το πρόβλημα εξετάζοντας πρότυπα πυροδότησης σε έναν αριθμό διαφορετικών κινητικών νευρώνων σε ταχείς και βραδείς μυς αρουραίου επί 24ώρου βάσεως.⁴⁴ Ποσοτικοποίησαν τον αριθμό των παλμών που παρήγαγε κάθε τύπος κινητικής μονάδας παράλληλα με τη συχνότητα πυροδότησης. Το κύριο συμπέρασμα ήταν ότι οι βραδείες μυϊκές ίνες έχουν μια συνεχή κινητική πυροδότηση, που λαμβάνει σχεδόν 500.000 ερεθίσματα ανά ημέρα, ενώ οι ταχείες ευαίσθητες στην κόπωση ίνες παρουσιάζουν πολύ σύντομη και μικρή κινητική διαδρομή, λαμβάνοντας έως 11.000 παλμούς ανά ημέρα. Τα αποτελέσματα αυτά επέτρεψαν στους Eken και Gunderson να χρησιμοποιήσουν αυτές τις πληροφορίες για να δοκιμάσουν ένα νέο πρότυπο διέγερσης ταχείος μυός που μοιάζει με τη φυσιολογική ενεργοποίηση του μυός.⁴⁵ Το πρότυπο τριπλέτα που εισήγαγαν, που περιλάμβανε τρεις παλμούς με τους δύο πρώτους να χωρίζονται από 5ms και τους δύο τελευταίους από 10ms, διατηρούσε τις κανονικές συσταλτικές ιδιότητες στους ταχείς μυς.

Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1980 δεν υπήρχε καμία αμφιβολία ότι η ηλεκτρική διέγερση μπορεί να αλλάξει ή να διατηρήσει τις ιδιότητες των μυών. Οι πρόοδοι στην απεικόνιση οδήγησαν στη μικροηλεκτρονική που επέτρεψε την ανάπτυξη ενός αριθμού εμφυτεύσιμων διεγερτών για μελέτες σε ζώα.⁴⁶⁻⁵⁰ Αυτό διευκόλυνε την υιοθέτηση της συνεχούς 24ωρης διέγερσης. Ο Williams έχει δείξει τόσο σε ζώα και όσο και σε ανθρώπους, ότι όταν χρησιμοποιηθεί ένας εμφυτεύσιμος διεγέρτης του εμπορίου, ένα παράδειγμα 24ωρης διέγερσης είναι σε θέση να μειώσει δραστικά τη μυϊκή ατροφία.^{51,52} Πιο πρόσφατα, οι Dennis και συν μελέτησαν την 24ωρη διέγερση σε απονευρωμένο εκτείνοντα των δακτύλων μυ αρουραίου και έδειξαν ότι η χρήση ενός προτύπου υψηλής συχνότητας (100 Hz) ήταν αποτελεσματική στη διατήρηση της μυϊκής μάζας σε επίπεδα που δε διαφέρουν

από ένα μυ ελέγχου.⁴⁷ Η ίδια ομάδα στη συνέχεια διερεύνησε τον απαιτούμενο αριθμό συσπάσεων για τη διατήρηση της μυϊκής μάζας και δύναμης χρησιμοποιώντας το ίδιο πρότυπο των 100 Hz.⁵³ Αυτοί διαπίστωσαν ότι 200 έως 800 συσπάσεις ανά ημέρα διατηρούσαν το βάρος και τη δύναμη των μυών και σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγούσαν τις μυϊκές ίνες σε υπερτροφία. Προκειμένου να επεκτείνουν την προηγούμενη εργασία από τους Al-Amood και Lewis, οι Dow και συν στη συνέχεια διερεύνησαν την κατανομή των περιόδων ανάπαυσης για διάφορους αριθμούς καθημερινών συσπάσεων.⁵⁴ Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διέγερση μπορεί να εφαρμόζεται σε 4ώρα σερ και να είναι αποτελεσματική στη διατήρηση μάζας και δύναμης με 200-800 συστολές ημερησίως. Όταν χρησιμοποιήθηκαν 100 συστολές σε μία ημέρα με περίοδο ανάπαυσης 20 ωρών, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά απονευρωμένων μυών χωρίς διέγερση. Παρότι ο 24ωρος χρόνιος ερεθισμός απεδείχθη ότι είναι ευεργετικός διατηρώντας μάζα και δύναμη, μία εφαρμογή που δεν απαιτεί συνεχή διέγερση θα ήταν πιο επωφελής για την αντιμετώπιση απονευρωμένων μυών κλινικά. Αυτό συμβαίνει επειδή οι 24ώρες εφαρμογές απαιτούν δαπανηρούς εμφυτεύσιμους διεγέρτες και μπορεί να προξενούν στους ασθενείς δυσφορία καθώς η διέγερση συνεχίζεται καθ' όλη την ημέρα.

Οι Ashley και συν μελέτησαν διάφορα πρότυπα ερεθισμού του απονευρωμένου μυός για μόνο μία ώρα την ημέρα.⁵⁵ Ωστόσο το μοντέλο τους επέτρεπε την έναρξη των αλλαγών στην απονεύρωση να συμβεί κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 10 εβδομάδων πριν ξεκινήσει ο ερεθισμός. Αυτό κατέστησε δύσκολη τη σύγκριση με αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, όπου η διέγερση συνήθως άρχιζε αμέσως μετά τη διατομή του νεύρου. Παρόλα αυτά, οι Ashley και συν έδειξαν ότι 24.000 παλμοί ανά ημέρα προκαλούντες 1200 συσπάσεις την ημέρα αύξησαν σημαντικά τη δύναμη και το βάρος. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τόσο σε κουνέλια, όσο και σε αρουραίου⁵³ ένας μικρός αριθμός ημερήσιων συσπάσεων και παλμών, που εκτελούνται σε σύντομο χρονικό διάστημα, μπορεί να προάγει την ανάκτηση της μυϊκής μάζας και δύναμης.

Η πλειονότητα των πιο πάνω μελετών ερεύνησαν την ηλεκτρική διέγερση στον απονευρωμένο μυ χωρίς να εξετάσουν τη λειτουργική αποκατάσταση μετά από μία νευρική επανασύνδεση. Η λειτουργική αποκατάσταση τυπικά καθορίζεται από το βάρος των μυών, τη δύναμη, τις συσταλτικές ιδιότητες, την επανανεύρωση και τα ιστολογικά αποτελέσματα. Είναι ενδιαφέρον ότι η χρήση μίας 24ωρης εφαρμογής κατά τη διάρκεια 3,5 μηνών απονεύρωσης σε μυ αρουραίου πριν από την επανανεύρωση φάνηκε να μην έχει κανένα όφελος για τη λειτουργική αποκατάσταση.⁵⁶ Αυτό ήταν σε αντίθεση με την εργασία των Williams και Marqueste και συνεργάτες όπου η ηλεκτρική διέγερση είχε θετικές επιπτώσεις στη λειτουργική

αποκατάσταση.^{51,52,57} Ωστόσο οι μελέτες με θετικά αποτελέσματα συνέχισαν να ερεθίζουν το μυ από τη στιγμή που θεωρείτο ότι η λειτουργική επανανεύρωση λάμβανε χώρα, ενδεχομένως δημιουργώντας αμφιβολίες για τα αποτελέσματα.⁵⁶ Πιο πρόσφατα, οι Gigo-Benato και συν διέγειραν ηλεκτρικά τον πρόσθιο κνημιαίο μυ αρουραίου μετά από βλάβη του ισχιακού νεύρου.⁵⁸ Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διέγερση έχει αρνητικές συνέπειες στη λειτουργική ανάρρωση, καθώς το μυϊκό βάρος και η επιφάνεια διατομής μειώθηκαν. Δήλωσαν ότι η ηλεκτρική διέγερση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πριν την επανανεύρωση. Ωστόσο αυτά τα αποτελέσματα ήταν αμφιλεγόμενα, καθώς μόνο 20 συσπάσεις παράχθηκαν κατά τη διάρκεια των συνεδριών διέγερσης που συνέβαιναν κάθε 48 ώρες.⁵⁹ Τα αρνητικά αποτελέσματα μπορούν να αποδοθούν σε χαμηλά επίπεδα διέγερσης.

Οι επιδράσεις της ηλεκτρικής διέγερσης στην επανανεύρωση έχουν επίσης ερευνηθεί. Υπάρχουν πολλές αναφορές που δείχνουν πως η ηλεκτρική διέγερση πριν και μετά την επανανεύρωση δεν έχει ανεπιθύμητες ενέργειες.⁶⁰⁻⁶³ Οι τελικές κινητικές πλάκες μετά από βραχυπρόθεσμο ερεθισμό σε ζώα προσομοιάζουν περισσότερο στην εμφάνιση με την ομάδα ελέγχου παρά με τους μυς ζώων που δεν έχουν ερεθιστεί.^{61,62} Ομοίως, οι Jansen και συν έδειξαν ότι η διέγερση μετά από νευρική βλάβη δεν επηρεάζει την αξονική αναγέννηση και επανανεύρωση.⁶⁴ Ωστόσο υπάρχει μία αυξανόμενη τεκμηρίωση ότι η χρόνια διέγερση καταστέλλει την επανανεύρωση. Ο Hennig ανέφερε ότι μία καθυστέρηση στην έναρξη της ηλεκτρικής διέγερσης μετά από κρυο-κατάψυξη του ισχιακού νεύρου σε αρουραίους μειώνει την επανανεύρωση.⁶⁵ Οι Ironton και συν ανέφεραν ότι η διέγερση αμέσως μετά τη μερική απονεύρωση σε ποντίκια μειώνει τον αριθμό των τελικών κλάδων που σχηματίζονται, αλλά όχι τον αριθμό των κομβικών κλάδων.⁶⁶ Αυτό επιβεβαιώθηκε πρόσφατα από τους Love και συν που βρήκαν ότι η ηλεκτρική διέγερση επηρεάζει τις διαδικασίες που αναπτύσσονται από τα τερματικά κύτταρα Schwann.⁶⁷ Αυτές οι διαδικασίες συμβάλλουν στην προαγωγή της τελικής εκβλάστησης (sprouting) σε μερικώς απονευρωμένο μυ. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διέγερση μπορεί να παρέχει στα κύτταρα Schwann ένα χημικό σήμα για την αναστολή της εκβλάστησης, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι ο απονευρωμένος μυς στέλνει διαχεόμενα σήματα ή τροφικούς παράγοντες.^{68,69}

Τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο χρόνιος ηλεκτρικός ερεθισμός του απονευρωμένου ταχέως εκτείνοντα τους δακτύλους μυ ενήλικων αρουραίων για έως και 4 μήνες, με ένα «αργό» πρότυπο που μοιάζει με τη δραστηριότητα κινητικών μονάδων του υποκνημίδιου ήταν ότι όλες οι τύπου IIB και σχεδόν όλες οι τύπου IIX ίνες εξαφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων εβδομάδων της διέγερσης. Είχαν αντικατασταθεί από τύπου IIA και τύπου I ίνες, των οποί-

ων τα ποσοστά αυξήθηκαν. Οι ίνες τύπου IIA παρέμειναν σε αυτό το ποσοστό για σχεδόν 2 μήνες και στη συνέχεια αντικαταστάθηκαν σταδιακά από ίνες τύπου I κατά τη διάρκεια των επόμενων δύο μηνών. Η μεταμόρφωση συνέβη διαδοχικά με τη σειρά IIB / IIX → IIA → I, με ένα πρώτο βήμα (IIB / IIX → IIA) που συμβαίνουν μετά από μια μικρή καθυστέρηση (2 εβδομάδες) και ένα τελευταίο βήμα (IIA → I αρχικά IIB ή IIX ίνες) με μεγάλη καθυστέρηση (> 2 μήνες). Φαίνεται ότι ο μετασχηματισμός στον τύπο I συνέβη στις προϋπάρχουσες ίνες τύπου II, αφού δεν παρατηρήθηκαν σημεία βλάβης ή αναγέννησης ινών.⁷⁰

Συμπέρασμα

Η ηλεκτρική διέγερση των απονευρωμένων μυών έχει διανύσει μεγάλη απόσταση από την πρώτη μελέτη του Reid το 1841. Είναι σαφές ότι η ηλεκτρική διέγερση μπορεί να αλλάξει τις μυϊκές συσταλτικές ιδιότητες ανάλογα με το πρότυπο διέγερσης που χρησιμοποιείται. Νέα βραχυπρόθεσμα πρότυπα διέγερσης μαζί με συνεχή 24ωρα πρότυπα έχουν αναδείξει υποσχόμενα αποτελέσματα για τη μείωση της μυϊκής ατροφίας. Αν και υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η διέγερση είναι αποτελεσματική, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται συνήθως δεν προκαλούν ισχυρές συσπάσεις ή αδυνατούν να παράσχουν επαρκή αριθμό καθημερινών ερεθισμάτων. Εξακολουθούν να υπάρχουν ανησυχίες για τα αποτελέσματα της διέγερσης στην επανανεύρωση και τη λειτουργική ανάρρωση. Ωστόσο, περιορισμένες έρευνες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια ηλεκτρική διέγερση των μυών μπορεί να βελτιώσει σημαντικά το λειτουργικό επίπεδο,⁷¹ καθιστώντας το μία σημαντική θεραπεία για τον απονευρωμένο μυ.

Summary

Adaptations of the denervated muscle after chronic electrical stimulation

Tzanos Ioannis - Alexandros¹, Gioti Konstantina²

¹ Physiatrist, PhD

² Resident in Physical and Rehabilitation Medicine, National Rehabilitation Center

Denervation is a procedure that significantly affects the structural and functional characteristics of the muscle. The treatment modalities against these effects has been studied for centuries. More particularly the influence of the electrical stimulation had initially attracted interest because of the achievement of beneficial effects. Modern research achieves to accurately identify the changes that the denervated muscle sustains after application of chronic electrical stimulation and to identify the conditions that make the process more efficient.

Key words: fascia, muscles, electric stimulation, twitching

Βιβλιογραφία

- Aird, R. B., & Naffziger, H. C. (1953). The pathology of human striated muscle following denervation. *Journal of Neurosurgery*, 10(3), 216–227.
- Ohira, Y. (1989). Effects of denervation and deafferentation on mass and enzyme activity in rat skeletal muscles. *The Japanese Journal of Physiology*, 39(1), 21–31.
- Buffelli, M., Pasino, E., & Cangiano, A. (1997). Paralysis of rat skeletal muscle equally affects contractile properties as does permanent denervation. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 18(6), 683–695.
- Pasino, E., Buffelli, M., Arancio, O., Busetto, G., Salviati, A., & Cangiano, A. (1996). Effects of long-term conduction block on membrane properties of reinnervated and normally innervated rat skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 497 (Pt 2), 457–472.
- Tower, S. S. (1935). Atrophy and degeneration in skeletal muscle. *American Journal of Anatomy*, 56(1), 1–43.
- MacIntosh, B. R., Gardiner, P. F., & McComas, A. J. (2006). *Skeletal muscle: form and function* (2nd ed.). Champaign: Human Kinetics.
- Elsohemy, A., Butler, R., Bain, J. R., & Fahnstock, M. (2009). Sensory protection of rat muscle spindles following peripheral nerve injury and reinnervation. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 124(6), 1860–1868.
- Al-Amood, W. S., Lewis, D. M., & Schmalbruch, H. (1991). Effects of chronic electrical stimulation on contractile properties of long-term denervated rat skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 441, 243–256.
- Wroblewski, R., Edström, L., & Jakobsson, F. (1989). Effect of short time denervation on intracellular elemental content and fibre atrophy pattern of slow and fast twitch rat muscle. *Journal of Submicroscopic Cytology and Pathology*, 21(4), 685–690.
- Cotlar, A. M., Thrasher, J. P., & Harris, A. S. (1963). Effect of muscle length on denervation atrophy. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 45, 1234–1240.
- Karpati, G., & Engel, W. K. (1968). Correlative histochemical study of skeletal muscle after suprasegmental denervation, peripheral nerve section, and skeletal fixation. *Neurology*, 18(7), 681–692.
- Jaweed, M. M., Herbison, G. J., & Ditunno, J. F. (1975). Denervation and reinnervation of fast and slow muscles. A histochemical study in rats. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*, 23(11), 808–827.
- Carraro, U., Catani, C., & Dalla Libera, L. (1981). Myosin light and heavy chains in rat gastrocnemius and diaphragm muscles after chronic denervation or reinnervation. *Experimental Neurology*, 72(2), 401–412.
- Stonnington, H. H., & Engel, A. G. (1973). Normal and denervated muscle. A morphometric study of fine structure. *Neurology*, 23(7), 714–724.
- Brody, I. A. (1966). Relaxing factor in denervated muscle: a possible explanation for fibrillations. *The American Journal of Physiology*, 211(6), 1277–1280.
- Germinario, E., Esposito, A., Megighian, A., Midrio, M., Biral, D., Betto, R., & DanielliBetto, D. (2002). Early changes of type 2B fibers after denervation of rat EDL skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), 92(5), 2045–2052.
- Midrio, M., Danielli Betto, D., Betto, R., Noventa, D., & Antico, F. (1988). Cordotomydenervation interactions on contractile and myofibrillar properties of fast and slow muscles in the rat. *Experimental Neurology*, 100(1), 216–236.
- Lewis, D. M. (1972). The effect of denervation on the mechanical and electrical responses of fast and slow mammalian twitch muscle. *The Journal of Physiology*, 222(1), 51–75.
- Finol, H. J., Lewis, D. M., & Owens, R. (1981). The effects of denervation on contractile properties of rat skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 319, 81–92.
- Albuquerque, E. X., & Thesleff, S. (1968). A comparative study of membrane properties of innervated and chronically denervated fast and slow skeletal muscles of the rat. *Acta Physiologica Scandinavica*, 73(4), 471–480.
- Bray, J. J., Hawken, M. J., Hubbard, J. I., Pockett, S., & Wilson, L. (1976). The membrane potential of rat diaphragm muscle fibres and the effect of denervation. *The Journal of Physiology*, 255(3), 651–667.
- Harris, J. B., & Thesleff, S. (1971). Studies on tetrodotoxin resistant action potentials in denervated skeletal muscle. *Acta Physiologica Scandinavica*, 83(3), 382–388.
- Lupa, M. T., Krzemien, D. M., Schaller, K. L., & Caldwell, J. H. (1995). Expression and distribution of sodium channels in short- and long-term denervated rodent skeletal muscles. *The Journal of Physiology*, 483 (Pt 1), 109–118.
- Kallen, R. G., Sheng, Z. H., Yang, J., Chen, L. Q., Rogart, R. B., & Barchi, R. L. (1990). Primary structure and expression of a sodium channel characteristic of denervated and immature rat skeletal muscle. *Neuron*, 4(2), 233–242.
- Trimmer, J. S., Cooperman, S. S., Agnew, W. S., & Mandel, G. (1990). Regulation of muscle sodium channel transcripts during development and in response to denervation. *Developmental Biology*, 142(2), 360–367.
- Axelsson, J., & Thesleff, S. (1959). A study of supersen-

- sitivity in denervated mammalian skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 147(1), 178–193.
27. McNeal, D. R. (1977). 2000 years of electrical stimulation. *Functional electrical stimulation - application in neural prosthesis* (pp. 3–33). New York: M. Dekker.
 28. Banerjee, P., Caulfield, B., Crowe, L., & Clark, A. (2005). Prolonged electrical muscle stimulation exercise improves strength and aerobic capacity in healthy sedentary adults. *J Appl Physiol*, 99, 2307–11.
 29. Reid, J. (1841). On the relation between muscular contractility and the nervous system. *London and Edinburgh Monthly Journal of Medical Science*, 1(5), 320–329.
 30. Langley, J. N., & Kato, T. (1915). The rate of loss of weight in skeletal muscle after nerve section with some observations on the effect of stimulation and other treatment. *The Journal of Physiology*, 49(5), 432–440.
 31. Langley, J. N., & Hashimoto, M. (1918). Observations on the atrophy of denervated muscle. *The Journal of Physiology*, 52(1), 15–69.
 32. Hartman, F. A., & Blatz, W. E. (1920). Studies in the regeneration of denervated mammalian muscle: III. Effects of massage and electrical treatment. *The Journal of Physiology*, 53(5), 290–307.
 33. Fischer, E. (1939). The effect of faradic and galvanic stimulation upon the course of atrophy in denervated skeletal muscles. *Am J Physiol*, 127, 605–619.
 34. Gutmann, E., & Guttman, L. (1944). The effect of galvanic exercise on denervated and re-innervated muscles in the rabbit. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 7(1-2), 7–17.
 35. Solandt, D. Y., DeLury, D. B., & Hunter, J. (1943). Effect of Electrical Stimulation on Atrophy of Denervated Skeletal Muscle. *Arch Neurol Psychiatry*, 49(6), 802–807.
 36. Grodins, F. S., Osborne, S. L., Johnson, F. R., Arana, S., & Ivy, A. C. (1944). The Effect of Appropriate Electrical Stimulation on Atrophy of Denervated Skeletal Muscle in the Rat. *American Journal of Physiology -- Legacy Content*, 142(2), 222–230.
 37. Buller, A. J., Eccles, J. C., & Eccles, R. M. (1960). Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. *The Journal of Physiology*, 150, 417–439.
 38. Salmons, S., & Vrbová, G. (1969). The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscles. *The Journal of Physiology*, 201(3), 535–549.
 39. Lømo, T., Westgaard, R. H., & Dahl, H. A. (1974). Contractile properties of muscle: control by pattern of muscle activity in the rat. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character. Royal Society (Great Britain)*, 187(1086), 99–103.
 40. Al-Amood, W. S., Finol, H. J., & Lewis, D. M. (1986). Chronic stimulation modifies the isotonic shortening velocity of denervated rat slow-twitch muscle. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character. Royal Society (Great Britain)*, 228(1250), 43–58.
 41. Al-Amood, W. S., & Lewis, D. M. (1987). The role of frequency in the effects of longterm intermittent stimulation of denervated slow-twitch muscle in the rat. *J Physiol*, 392, 377–95.
 42. Eerbeek, O., Kernell, D., & Verhey, B. A. (1984). Effects of fast and slow patterns of tonic long-term stimulation on contractile properties of fast muscle in the cat. *The Journal of Physiology*, 352, 73–90.
 43. Sreter, F. A., Pinter, K., Jolesz, F., & Mabuchi, K. (1982). Fast to slow transformation of fast muscles in response to long-term phasic stimulation. *Experimental Neurology*, 75(1), 95–102.
 44. Hennig, R., & Lømo, T. (1985). Firing patterns of motor units in normal rats. *Nature*, 314(6007), 164–166.
 45. Eken, T., & Gundersen, K. (1988). Electrical stimulation resembling normal motor-unit activity: effects on denervated fast and slow rat muscles. *J Physiol*, 402, 651–69.
 46. Dennis, R. G. (1998). Bipolar implantable stimulator for long-term denervated-muscle experiments. *Med Biol Eng Comput*, 36, 225–8.
 47. Dennis, R. G., Dow, D. E., & Faulkner, J. A. (2003). An implantable device for stimulation of denervated muscles in rats. *Med Eng Phys*, 25, 239–53.
 48. Jarvis, J. C., & Salmons, S. (1991). A family of neuromuscular stimulators with optical transcutaneous control. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 15(2), 53–57.
 49. Lanmuller, H., Ashley, Z., Unger, E., Sutherland, H., Reichel, M., Russold, M., Jarvis, J., et al. (2005). Implantable device for long-term electrical stimulation of denervated muscles in rabbits. *Med Biol Eng Comput*, 43, 535–40.
 50. Loeb, G. E., Peck, R. A., Moore, W. H., & Hood, K. (2001). BION system for distributed neural prosthetic interfaces. *Medical Engineering & Physics*, 23(1), 9–18.
 51. Nicolaidis, S. C., & Williams, H. B. (2001). Muscle preservation using an implantable electrical system after nerve injury and repair. *Microsurgery*, 21, 241–7.
 52. Williams, H. B. (1996). The value of continuous electrical muscle stimulation using a completely implantable system in the preservation of muscle function following motor nerve injury and repair: an experimental study. *Microsurgery*, 17, 589–96.
 53. Dow, D. E., Cederna, P. S., Hassett, C. A., Kostrominova, T. Y., Faulkner, J. A., & Dennis, R. G. (2004). Number of

- contractions to maintain mass and force of a denervated rat muscle. *Muscle Nerve*, 30, 77–86.
54. Dow, D. E., Faulkner, J. A., & Dennis, R. G. (2005). Distribution of rest periods between electrically generated contractions in denervated muscles of rats. *Artificial Organs*, 29(6), 432–435.
55. Ashley, Z., Sutherland, H., Russold, M. F., Lanmuller, H., Mayr, W., Jarvis, J. C., & Salmons, S. (2008). Therapeutic stimulation of denervated muscles: the influence of pattern. *Muscle Nerve*, 38, 875–86.
56. Dow, D. E., Cederna, P. S., Hassett, C. A., Dennis, R. G., & Faulkner, J. A. (2007). Electrical stimulation prior to delayed reinnervation does not enhance recovery in muscles of rats. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25(5-6), 601–610.
57. Marqueste, T., Decherchi, P., Desplanches, D., Favier, R., Grelot, L., & Jammes, Y. (2006). Chronic electrostimulation after nerve repair by self-anastomosis: effects on the size, the mechanical, histochemical and biochemical muscle properties. *Acta Neuropathol*, 111, 589–600.
58. Gigo-Benato, D., Russo, T. L., Geuna, S., Domingues, N. R. S. R., Salvini, T. F., & Parizotto, N. A. (2010). Electrical stimulation impairs early functional recovery and accentuates skeletal muscle atrophy after sciatic nerve crush injury in rats. *Muscle & Nerve*, 41(5), 685–693.
59. Salmons, S. (2011). Is stimulation of denervated muscle contraindicated when there is potential for reinnervation? *Muscle & Nerve*, 43(2), 300.
60. Cole, B. G., & Gardiner, P. F. (1984). Does electrical stimulation of denervated muscle, continued after reinnervation, influence recovery of contractile function? *Exp Neurol*, 85, 52–62.
61. Eberstein, A., & Pachter, B. R. (1986). The effect of electrical stimulation on reinnervation of rat muscle: contractile properties and endplate morphometry. *Brain Research*, 384(2), 304–310.
62. Seville, A., & Bondoux-Jahan, M. (1980). Effects of electric stimulation and previous nerve injury on motor function recovery in rats. *Brain Research*, 193(2), 562–565.
63. Valencic, V., Vodovnik, L., Stefancic, M., & Jelnikar, T. (1986). Improved motor response due to chronic electrical stimulation of denervated tibialis anterior muscle in humans. *Muscle & Nerve*, 9(7), 612–617.
64. Jansen, J. K., Lomo, T., Nicolaysen, K., & Westgaard, R. H. (1973). Hyperinnervation of skeletal muscle fibers: dependence on muscle activity. *Science (New York, N.Y.)*, 181(4099), 559–561.
65. Hennig, R. (1987). Late reinnervation of the rat soleus muscle is differentially suppressed by chronic stimulation and by ectopic innervation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 130(1), 153–160.
66. Ironton, R., Brown, M. C., & Holland, R. L. (1978). Stimuli to intramuscular nerve growth. *Brain Research*, 156(2), 351–354.
67. Love, F. M., Son, Y.-J., & Thompson, W. J. (2003). Activity alters muscle reinnervation and terminal sprouting by reducing the number of Schwann cell pathways that grow to link synaptic sites. *Journal of Neurobiology*, 54(4), 566–576.
68. Brown, M. C., Holland, R. L., & Hopkins, W. G. (1981). Motor nerve sprouting. *Annual Review of Neuroscience*, 4, 17–42.
69. Van Mier, P., & Lichtman, J. W. (1994). Regenerating muscle fibers induce directional sprouting from nearby nerve terminals: studies in living mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(9), 5672–5686.
70. Windisch A, Gundersen K, Szabolcs MJ, Gruber H and Lömo T (1998) Fast to slow transformation of denervated and electrically stimulated rat muscle. *J Physiol (Lond)* 510: 623-632.
71. Kern, H., Salmons, S., Mayr, W., Rossini, K., & Carraro, U. (2005). Recovery of longterm denervated human muscles induced by electrical stimulation. *Muscle Nerve*, 31, 98–101.