

## Adaptações morfológicas musculares na espasticidade: revisão da literatura

*Muscular morphological adaptations of spasticity: literature review*

Caroline Pieta Dias<sup>1</sup>, Eduardo dos Santos Onzi<sup>2</sup>, Natália Batista Albuquerque Goulart<sup>3</sup>, Marco Aurélio Vaz<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Doutora em Ciências do Movimento Humano pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Professora do Curso de Educação Física da Faculdade da Serra Gaúcha (FSG), Caxias do Sul, Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Bacharel em Educação Física pela UFRGS. Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Bacharel em Educação Física e Mestranda em Ciências do Movimento Humano pela UFRGS. Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup> Professor Pós-Doutor e Pesquisador do Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX) da Escola de Educação Física da UFRGS. Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

### RESUMO

**Objetivos:** O propósito deste artigo foi revisar as principais evidências dos efeitos da espasticidade sobre o tecido muscular.

**Fonte de dados:** Foram consultados 35 artigos selecionados nas bases de dados PubMed e SciELO, a partir do ano de 1969. Os descritores utilizados no processo de busca foram *spasticity*, *spastic*, *muscle architecture*, *muscle length*, *fascicle length*, *muscle histopathology*, *morphological changes*, *fiber type*, *sarcomere length*, *titin*, *stroke e cerebral palsy*. A partir da análise dos títulos e resumos, foram selecionados 19 artigos que faziam menção a alterações estruturais musculares decorrentes de um quadro clínico positivo de espasticidade. As demais referências foram utilizadas para contextualizar e definir conceitos gerais necessários à introdução do tema.

**Síntese dos dados:** Ocorrem diferentes tipos de adaptação da estrutura muscular em indivíduos com espasticidade quando comparados a indivíduos saudáveis. Essas alterações podem ocorrer tanto em nível macroscópico quanto microscópico. A espasticidade pode promover redução no comprimento e volume do ventre muscular, aumento do número de fibras do tipo I, redução de sarcômeros em série e aumento de tecido conjuntivo extracelular nos músculos espásticos.

**Conclusões:** A espasticidade afeta o sistema muscular esquelético e impossibilita o desenvolvimento de funções motoras normais.

**DESCRIPTORIOS:** ESPASTICIDADE MUSCULAR; MÚSCULO ESQUELÉTICO/morfologia; PROTEÍNAS MUSCULARES; ESPASMO; ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.

### ABSTRACT

**Aims:** The purpose of this article was to review the main evidence of the effects of spasticity on muscle tissue.

**Source of data:** We selected 35 articles in the databases PubMed and SciELO, from the year 1969. The key words used in the search process were *spasticity*, *spastic*, *muscle architecture*, *muscle length*, *fascicle length*, *muscle histopathology*, *morphological changes*, *fiber type*, *sarcomere length*, *titin*, *stroke and cerebral palsy*. From the analysis of titles and abstracts, 19 articles were selected, which made mention of muscle structural changes arising from a positive clinical spasticity. The other references were used to contextualize and to define general concepts necessary for introducing the topic.

**Summary of findings:** Different types of adaptation of muscle structure occur in subjects with spasticity when compared to healthy subjects. These changes may occur at the macroscopic and at the microscopic level. Spasticity may reduce the length and volume of the muscle, increasing the number of type I fibers, reducing sarcomere number and increase extracellular tissue in spastic muscles.

**Conclusions:** Spasticity affects the increasing system and prevents the development of normal motor functions.

**KEY WORDS:** MUSCLE SPASTICITY; MUSCLE, SKELETAL/morphology; MUSCLE PROTEINS; SPASM; STROKE.

Recebido em 09/02/2013; aceito em 30/05/2013.

increasing

Endereço para correspondência/Corresponding Author:

CAROLINE PIETA DIAS  
Laboratório de Pesquisa do Exercício – ESEF-UFRGS  
Rua Felizardo, 750  
90690-200, Porto Alegre, RS, Brasil  
Telefone: (51) 3308-5859  
E-mail: carolpieta@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

A espasticidade pode ser definida como um déficit neurológico associado a dano isquêmico ou traumático, na medula espinhal ou no encéfalo, caracterizando-se pela hipertonía muscular e aumento no reflexo de estiramento velocidade-dependente.<sup>1</sup> Essa situação reduz a capacidade funcional muscular, impossibilitando o desenvolvimento das funções motoras normais.<sup>2-7</sup> Esses eventos estão relacionados basicamente à resposta excitatória ou à diminuição da resposta inibitória dos motoneurônios alfa. Entretanto, a literatura indica que o mecanismo pode ser desencadeado por diversos fatores, o que torna complexa a compreensão desse distúrbio, impossibilitando uma ação objetiva no seu tratamento.<sup>8</sup>

A plasticidade neural parece ter relação direta com os mecanismos da espasticidade.<sup>9</sup> Como os circuitos neurais do córtex espinhal não parecem ser estabelecidos de forma estanque ou imutável, suas funções são dependentes de demandas específicas, sendo, portanto, passíveis de modificação ou de uma plasticidade neural. Desta forma, podem ser estabelecidas novas conexões em resposta à diminuição da função pelo dano ou por doenças, provocando mudanças na eficácia sináptica. Essa plasticidade pode ocorrer em circuitos que estão envolvidos na função motora, ocorrendo normalmente uma reorganização neural após uma lesão no sistema nervoso central.<sup>9</sup> Em outras palavras, muitas das características da espasticidade podem ser ocasionadas como uma resposta compensatória com o objetivo de reestabelecimento da excitabilidade normal dos motoneurônios alfa após redução da entrada excitatória supra-espinhal, provocando dessa forma um aumento do reflexo espinhal.

Outra explicação para o mecanismo da espasticidade é a hiperativação dos motoneurônios gama, os quais ativam as fibras musculares que compõem os fusos musculares (fibras intrafusais), causando um aumento da atividade dos fusos. Essa hiperativação dos motoneurônios gama pode causar, além do reflexo de estiramento aumentado, amplificação na função passiva do tendão.<sup>10</sup> Entretanto, a atividade aumentada dos fusos, sozinha, não pode explicar a espasticidade. A hipertonía muscular em pacientes após lesão isquêmica parece estar relacionada também a alterações periféricas. Essas alterações podem ser macro ou microscópicas, incluindo mudanças no músculo esquelético e tecido conjuntivo associado, de forma a aumentar a rigidez intrínseca das fibras musculares, levando a encurtamentos e contraturas musculares.<sup>11</sup>

Devido à dificuldade para análise direta de dados estruturais e funcionais de músculos espásticos, os estudos nesta área ainda são escassos. Entretanto, conhecer as alterações na estrutura muscular é de fundamental importância para os profissionais da área da saúde que trabalham com pacientes que apresentam esse distúrbio. O objetivo deste artigo foi revisar os aspectos relacionados a alterações morfológicas do tecido muscular em decorrência da espasticidade.

## MÉTODOS

Para esta revisão foram selecionados artigos publicados a partir de 1969, disponíveis nas bases de dados PubMed e SciELO. Os descritores utilizados no processo de busca foram *spasticity*, *spastic*, *muscle architecture*, *muscle length*, *fascicle length*, *muscle histopathology*, *morphological changes*, *fiber type*, *sarcomere length*, *titin*, *stroke* e *cerebral palsy*. Foram incluídos no estudo trabalhos clássicos para definição e caracterização da espasticidade, bem como artigos relacionados a mudanças na morfologia muscular decorrentes da mesma. A escolha dos artigos restringiu-se à língua inglesa. Excluíram-se trabalhos com objetivos que não considerassem mudanças microscópicas e macroscópicas musculares. Os títulos e resumos foram analisados e somente os estudos disponíveis na íntegra foram incluídos.

Foram selecionados 19 artigos a partir da análise dos títulos e resumos. Os mesmos foram analisados criticamente quanto à menção de alterações estruturais musculares decorrentes de um quadro clínico de espasticidade. As alterações foram divididas em macroscópicas e microscópicas e são apresentadas nas **Tabelas 1 e 2**. As demais referências foram utilizadas para contextualizar e definir conceitos gerais necessários à introdução do tema.

## ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DO TECIDO MUSCULAR

É amplamente aceito na literatura que músculos esqueléticos se adaptam quando submetidos a estímulos mecânicos ou neurais, ou ainda quando esses estímulos são reduzidos.<sup>12,13</sup> Transformações fenotípicas podem ocorrer em resposta à sobrecarga ou ao uso reduzido,<sup>11,14</sup> alterando as propriedades morfológicas e funcionais dos músculos.<sup>15,16</sup>

Estudos demonstram diferentes tipos de adaptação da estrutura muscular em indivíduos com espasticidade quando comparados a indivíduos saudáveis. Essas alterações podem ocorrer tanto em nível macroscópico da estrutura muscular (comprimento

**Tabela 1.** Principais alterações estruturais macroscópicas verificadas no músculo espástico

Estudo	Comprimento de fascículo	Ângulo de penação	Espessura muscular	Volume muscular	Comprimento muscular	Área de secção transversa muscular	Capacidade de deformação dos fascículos
Barber et al. 2011 <sup>22</sup>	-	-	-	↓	-	↓	↓
Fry et al. 2004 <sup>19</sup>	-	-	-	-	↓	-	-
Gao et al. 2006 <sup>24</sup>	↓	↓	-	-	-	-	-
Gao et al. 2011 <sup>23</sup>	↓	↓	↔	-	-	-	↓
Li et al. 2007 <sup>26</sup>	↓	↑	-	-	-	-	↓
Malaya et al. 2007 <sup>18</sup>	↔	↓	-	↓	↓	-	-
Mohaghenghi et al. 2007 <sup>20</sup>	↓	↔	↓	-	-	-	-
Mohaghenghi et al. 2008 <sup>21</sup>	-	↔ no GM ↑ no GL	-	-	-	-	-
Moreau et al. 2009 <sup>25</sup>	↓	↓	↓	-	-	↓	-
Shortland et al. 2002 <sup>17</sup>	↔	↓	-	-	-	-	-

↑ Aumentou; ↓ Diminuiu; ↔ Não apresentou alteração; GM, gastrocnêmio medial; GL, gastrocnêmio lateral.

**Tabela 2.** Principais alterações estruturais microscópicas verificadas no músculo espástico

Estudo	Alteração percentual no tipo de fibras	Varição no tamanho das fibras	Formato irregular das fibras	Densidade de colágeno	Espaço entre fibras	Comprimento do sarcômero	Isoformas de titina	Número de fibras por fascículo	Tecido conjuntivo extracelular
Booth et al. 2001 <sup>29</sup>	-	↑	↑	↑	↑	-	-	-	-
Ito et al. 1996 <sup>27</sup>	↑Tipo I	↑	-	-	-	-	-	-	-
Lieber et al. 2002 <sup>30</sup>	-	-	-	-	-	↑	-	-	-
Lieber et al. 2003 <sup>33</sup>	-	-	-	-	-	-	-	↓	↑
Olsson et al. 2006 <sup>35</sup>	-	-	-	-	-	-	↔	-	-
Pontén et al. 2007 <sup>31</sup>	-	-	-	-	-	↑	-	-	-
Rose et al. 1994 <sup>28</sup>	↑Tipo I	↑	↑	-	-	-	-	-	-
Smith et al. 2011 <sup>32</sup>	-	-	-	↑	-	↑	↔	-	-

↑ Aumentou; ↓ Diminuiu; ↔ Não apresentou alteração.

e ângulo de penação das fibras/fascículos musculares e área de secção transversa muscular) quanto em nível microscópico (alterações sarcoméricas, alterações histopatológicas e no tipo de fibras musculares).

## ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS MACROSCÓPICAS DO MÚSCULO ESQUELÉTICO ESPÁSTICO

O comprimento da fibra é uma das mais importantes propriedades estruturais do músculo esquelético, sendo a principal determinante da excursão muscular.<sup>13</sup> Na área clínica afirma-se que contraturas musculares que ocorrem posteriormente à espasticidade são devidas a uma redução no comprimento da fibra muscular e consequente diminuição do número de sarcômeros em série.<sup>17</sup> Estudos da morfologia de músculos espásticos utilizando imagens de ultrassom em duas e três dimensões demonstraram que o comprimento

dos fascículos do músculo gastrocnêmio medial de crianças com paralisia espástica não é diferente quando comparado ao comprimento de fascículos de sujeitos controles.<sup>18,19</sup> Entretanto, o comprimento do ventre desse músculo medido em um ângulo articular de repouso (0 graus) é menor em indivíduos espásticos comparados a indivíduos saudáveis.<sup>19,20</sup> Em crianças com hemiplegia, o gastrocnêmio medial apresentou aproximadamente dois terços do volume de membros não espásticos de crianças com desenvolvimento normal.<sup>19</sup> Em relação ao comprimento de fascículo, a não diferença entre crianças com espasticidade e controles pode estar associada ao tipo de normalização feita, uma vez que somente 37% do comprimento de fascículo são explicados pelo comprimento de fíbula em crianças saudáveis, podendo outros fatores, como o braço de momento articular, interferir nesta variável.<sup>18</sup>

Dessa forma, estudos apontam que o tornozelo de crianças com paralisia espástica apresenta maior rigidez articular em comparação com crianças saudáveis,

sendo isso acompanhado por menores valores de comprimento dos fascículos e espessura muscular do gastrocnêmio medial, além de reduzida capacidade de deformação relativa dos fascículos musculares em resposta ao movimento.<sup>20-22</sup> Esses resultados sugerem que a menor capacidade de alongamento dos músculos espásticos determinaria uma maior rigidez da articulação afetada,<sup>20-24</sup> assim como a maior fraqueza na musculatura da perna está relacionada a um déficit mecânico causado pela redução do volume muscular.<sup>18</sup> Além disso, também existem evidências de menores comprimentos de fascículo e ângulo de penação em indivíduos com espasticidade decorrente de acidente vascular cerebral comparados a indivíduos saudáveis, e isso parece estar associado também a maiores valores de rigidez fascicular e articular.<sup>22,23</sup>

Em relação a outras musculaturas, a literatura demonstra uma redução na ordem de 27% no comprimento dos fascículos e de 30% na espessura muscular do reto femoral e do vasto lateral em jovens com espasticidade decorrente de paralisia cerebral.<sup>25</sup> Para os membros superiores, foi encontrado menor comprimento de fascículo e maior ângulo de penação do músculo braquial no membro espástico, comparado ao contralateral, podendo estar associado ao maior encurtamento da musculatura afetada.<sup>26</sup> Além disso, pequenas mudanças nesses parâmetros de arquitetura das condições de repouso para máxima contração voluntária podem evidenciar a maior fraqueza em músculos espásticos. A **Tabela 1** resume as principais alterações estruturais macroscópicas verificadas em músculos espásticos.

### ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS MICROSCÓPICAS DO MÚSCULO ESQUELÉTICO ESPÁSTICO

Alterações microscópicas encontradas em músculos espásticos de pacientes com paralisia cerebral incluem: deslocamento da predominância de fibras em direção a fibras de contração lenta ou do tipo I, irregularidades no formato das fibras; variabilidade no formato das fibras, ou seja, fibras grandes e pequenas no mesmo músculo; atrofia de fibras; aumento na variabilidade da área de secção transversa tanto de fibras do tipo I quanto do tipo II; e aumento no comprimento dos sarcômeros.<sup>27-34</sup>

Medidas diretas do comprimento de sarcômeros usando difração a laser têm indicado que o músculo flexor ulnar do carpo contraturado, previamente à cirurgia de transferência de tendão, parece apresentar comprimentos de sarcômeros mais longos do que nos músculos contralaterais com o músculo totalmente

fletido (3,48  $\mu\text{m}$  versus 2,41  $\mu\text{m}$ ).<sup>31</sup> Além disso, tem sido sugerido que pode existir uma relação entre o comprimento de sarcômeros e a severidade da contratura do flexor ulnar do carpo, com contraturas mais severas apresentando comprimentos de sarcômeros mais longos.<sup>32</sup> Isso sugere que a espasticidade provoca não apenas uma redução no comprimento do ventre muscular, mas pode agir também no sentido de reduzir o número de sarcômeros em série das fibras musculares espásticas, aumentando o seu comprimento de repouso.<sup>34</sup> Isso explicaria em parte a dificuldade de estiramento da musculatura flexora em pacientes com espasticidade.

Outra hipótese sugere a existência de interações entre as fibras do músculo e a matriz extracelular. Lieber et al.<sup>30</sup> mediram uma redução no número de fibras por feixe de fibras musculares espásticas (aproximadamente 40% da área) comparado a feixes de fibras normais (aproximadamente 95% da área). Estudos histopatológicos têm demonstrado um aumento do tecido conjuntivo extracelular nos músculos espásticos, com aumento na densidade de colágeno, promovendo espaços mais amplos entre as fibras e o endomísio.<sup>27,29,33</sup> Além disso, foi relatado que as propriedades intrínsecas passivas de fibras musculares isoladas são alteradas com a espasticidade.<sup>33</sup> O aumento na concentração de colágeno, observado em músculos espásticos, poderia estar relacionado a um aumento na resistência passiva dos elementos musculares não contráteis ao estiramento. Entretanto, o aumento na matriz extracelular ao redor das fibras espásticas acarretou propriedades mecânicas inferiores (módulo elástico de 0.20 GPa) comparadas às propriedades de fibras normais (módulo elástico de 8.5 GPa).<sup>34</sup>

Além do tecido conjuntivo, outras estruturas passivas que atualmente vêm sendo apontadas como possíveis responsáveis pelas alterações de músculos espásticos são as proteínas intracelulares do citoesqueleto, como a titina,<sup>33</sup> uma vez que variações na sua isoforma parecem estar relacionadas a alterações da rigidez muscular.<sup>34</sup> Raros estudos mediram as propriedades dessa proteína em músculos espásticos, sendo que em um deles, biópsias do músculo vasto lateral não demonstraram alterações nos valores referentes ao tamanho das isoformas de titina.<sup>35</sup> Também não se verificaram diferenças na massa molecular e isoformas de titina em biópsias dos músculos isquiotibiais de crianças com paralisia cerebral quando comparadas a crianças controle.<sup>33</sup> A **Tabela 2** resume as principais alterações estruturais microscópicas verificadas em músculos espásticos.

## CONCLUSÕES

A espasticidade afeta o sistema muscular esquelético e impossibilita o desenvolvimento de funções motoras normais. As evidências apontam que a espasticidade pode promover redução no comprimento e no volume do ventre muscular, aumento do número de fibras do tipo I, redução de sarcômeros em série e aumento de tecido conjuntivo extracelular nos músculos espásticos.

O conhecimento das adaptações no músculo espástico é importante para o entendimento das principais alterações clínicas que afetam a capacidade funcional dos pacientes. Acredita-se que estes dados possam contribuir no planejamento e elaboração de medidas clínicas efetivas para o tratamento da espasticidade.

## REFERÊNCIAS

- Hagbarth KE, Wallin G, Lofstedt L. Muscle Spindle Responses to Stretch in Normal and Spastic Subjects. *Scand J Rehabil Med.* 1973;5(4):156-9.
- Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. *Spasticity: disorder of motor control.* Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980. p. 485-94.
- Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, et al. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain.* 1993;116 ( Pt 5):1223-47.
- Sheean G. The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol.* 2002;9(Suppl 1):3-9.
- Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):725-33.
- Mayer NH, Esquenazi A. Muscle overactivity and movement dysfunction in the upper motoneuron syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003;14(4):855-83.
- Verrotti A, Greco R, Spalice A, et al. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol.* 2006;34(1):1-6.
- Hiersemenzel L, Curt A, Dietz V. From Spinal Shock to Spasticity: Neuronal Adaptations to a Spinal Cord Injury. *Neurology.* 2000;54(8):1574-82.
- Crago A, Houk JC, Rymer WZ. Sampling of Total Muscle Force by Tendon Organs. *J Neurophysiol.* 1982;47(6):1069-83.
- Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve.* 2005;31(5):535-51.
- Pette D, Smith ME, Staudte HW, et al. Effects of long-term electrical stimulation on some contractile and metabolic characteristics of fast rabbit muscles. *Pflugers Arch.* 1973;338(3):257-72.
- Foran JRH, Steinman S, Barash I, et al. Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(10):713-7.
- Roy RR, Bello MA, Bouissou P, et al. Size and metabolic properties of fibers in rat fast-twitch muscles after hindlimb suspension. *J Appl Physiol.* 1987;62(6):2348-57.
- Eisenberg BR, Salmons S. The reorganization of subcellular structure in muscle undergoing fast-to-slow type transformation. A stereological study. *Cell Tissue Res.* 1981;220(3):449-71.
- Pontén E, Fridén J. Immobilization of the rabbit tibialis anterior muscle in a lengthened position causes addition of sarcomeres in series and extra-cellular matrix proliferation. *J Biomech.* 2008;41(8):1801-4.
- Koh TJ, Herzog W. Excursion is important in regulating sarcomere number in the growing rabbit tibialis anterior. *J Physiol.* 1998;508 ( Pt 1):267-80.
- Shortland AP, Harris C A, Gough M, et al. Architecture of the medial gastrocnemius in children with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(3):158-63.
- Malaiya R, Mcnee AE, Fry NR, et al. The morphology of the medial gastrocnemius in typically developing children and children with spastic hemiplegic cerebral palsy. *J Electromyogr Kinesiol.* 2007;17(6):657-63.
- Fry NR, Gough M, Shortland AP. Three-dimensional realisation of muscle morphology and architecture using ultrasound. *Gait Posture.* 2004;20(2):177-82.
- Mohaghenghi AA, Khan T, Meadows TH, et al. Differences in gastrocnemius muscle architecture between the paretic and non-paretic legs in children with hemiplegic cerebral palsy. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2007;22(6):718-24.
- Mohaghenghi AA, Khan T, Meadows TH, et al. In vivo gastrocnemius muscle fascicle length in children with and without diplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(1):44-50.
- Barber L, Barret R, Lichtwark G. Passive muscle mechanical properties of the medial gastrocnemius in young adults with spastic cerebral palsy. *J Biomech.* 2011;44(13):2496-500.
- Gao F, Ren Y, Roth EJ, et al. Effects of repeated ankle stretching on calf muscle-tendon and ankle biomechanical properties in stroke survivors. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2011;26(5):516-22.
- Gao F, Zhang LQ. In vivo biomechanical evaluations of the medial gastrocnemius: changes in muscle properties in stroke survivors. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;1:2083-6.
- Moreau NG, Teefey SA, Damiano DL. In vivo muscle architecture and size of the rectus femoris and vastus lateralis in children and adolescents with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(10):800-6.
- Li L, Tong KY, Hu X. The effect of poststroke impairments on brachialis muscle architecture as measured by ultrasound. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(2):243-50.
- Ito J, Araki A, Tanaka H, et al. Muscle histopathology in spastic cerebral palsy. *Brain Dev.* 1996;18(4):299-303.
- Rose J, Haskell WL, Gamble JG, et al. Muscle pathology and clinical measures of disability in children with cerebral palsy. *J Orthop Res.* 1994;12(6):758-68.
- Booth CM, Cortina-Borja MJ, Theologis TN. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(5):314-20.

30. Lieber RL, Fridén J. Spasticity causes a fundamental rearrangement of muscle-joint interaction. *Muscle Nerve*. 2002;25(2):265-70.
31. Pontén E, Gantelius S, Lieber RL. Intraoperative muscle measurements reveal a relationship between contracture formation and muscle remodeling. *Muscle Nerve*. 2007;36(1):47-54.
32. Smith LR, Lee KS, Ward SR, et al. Hamstring contractures in children with spastic cerebral palsy result from a stiffer extracellular matrix and increased in vivo sarcomere length. *J Physiol*. 2011;589(Pt 10):2625-39.
33. Lieber RL, Runesson E, Einarsson F, et al. Inferior mechanical properties of spastic muscle bundles due to hypertrophic but compromised extracellular matrix material. *Muscle Nerve*. 2003;28(4):464-71.
34. Labeit S, Kolmerer B. Titins: giant proteins in charge of muscle ultrastructure and elasticity. *Science*. 1995;270(5234):293-6.
35. Olsson MC, Krüger M, Meyer LH, et al. Fibre type-specific increase in passive muscle tension in spinal cord-injured subjects with spasticity. *J Physiol*. 2006;577(Pt 1): 339-52.