Maastricht University

Experimental spinal cord stimulation in neuropathic pain models

Citation for published version (APA):

Truin, M. (2011). *Experimental spinal cord stimulation in neuropathic pain models*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. https://doi.org/10.26481/dis.20110630mt

Document status and date:
Published: 01/01/2011

DOI:
10.26481/dis.20110630mt

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 19 Apr. 2024

Summary

The objectives of this thesis were to develop of a mouse model of neuropathic pain and spinal cord stimulation (SCS) and to increase the efficacy of spinal cord stimulation in an experimental animal model of neuropathic pain.

The *first* chapter gives an overview of the mechanisms underlying the development of neuropathic pain and spinal cord stimulation. It describes the efficacy of spinal cord stimulation on neuropathic pain in patients with complex regional pain syndrome and the need to increase this efficacy. Finally, the CatWalk is introduced as an alternative tool for the assessment of pain in experimental animal models.

The *second* chapter describes the behavioral effect of indirect inflammation of primary sensory neurons by a L5 ventral root transection in the C57BL/6 and 129J mouse. Using the CatWalk and von Frey monofilaments, our data showed no behavioral signs of neuropathic pain after the L5 root transection in the different mouse strains.

The *third* chapter reports the development of a mouse (C57BL/6) model of neuropathic pain and SCS. The data showed that SCS in mice with neuropathic pain resulted in a robust attenuation of the neuropathic pain as measured with the von Frey monofilaments. It was also reported that all animals with neuropathic pain returned to baseline withdrawal thresholds after SCS.

The *fourth* chapter describes the inclusion of the CatWalk to measure behavioral changes in the mouse model described in chapter 3. Our result from chapter 3 could be reproduced using the von Frey monofilaments. The CatWalk parameters however did not show any changes after SCS.

The *fifth* chapter describes the behavioral effect of early SCS compared to late SCS in a rat model of neuropathic pain. The data showed that early SCS resulted in twice as much responders and an increased duration of the pain relieving effect as compared to late SCS.

The *sixth* chapter describes the combined use of ketamine and SCS in a rat model of neuropathic pain. The data reported that intrathecal ketamine is able to convert SCS non-responders into SCS responders. Furthermore, ketamine increases the duration of the pain relieving effect of SCS.

In chapter *eight*, the main findings of this thesis are summarized and discussed. In the first part, it is emphasized that experimental animal models of neuropathic pain (and SCS) cannot be automatically transferred from one specie to another (i.e. from rat to mouse), probably due to differences in anatomy and physiology. Furthermore, one has to be cautious in interpreting and correlating behavioral

changes in animal models of neuropathic pain directly to “pain”. In the second part, the different SCS strategies and the proposed underlying mechanisms are being discussed.

Samenvatting

De doelstellingen van dit proefschrift waren het ontwikkelen van een muismodel met neuropathische pijn en ruggenmergstimulatie en het verbeteren van de effectiviteit van ruggenmergstimulatie in een diermodel met neuropathische pijn.

Het *eerste* hoofdstuk geeft een overzicht van de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van neuropathische pijn en het effect van ruggenmergstimulatie. Het beschrijft de effectiviteit van ruggenmergstimulatie in het verminderen van neuropathische pijn bij patiënten met het complex regionaal pijn syndroom (CRPS) en dat deze effectiviteit nog verbeterd kan worden. Ook wordt de CatWalk geïntrodceerd als een alternatieve manier om pijn te meten in dieren met neuropathische pijn.

Het *tweede* hoofdstuk beschrijft de gedragsverandering ten gevolge van een indirecte ontsteking van primaire sensorische neuronen, na het doorsnijden van de voorste wortel van L5 in twee verschillende muizen stammen (C57/BL/6 en 129J). Na het doorsnijden van de voorste wortel van L5 in deze twee muizenstammen werd er geen pijn gerelateerd gedrag gemeten met de CatWalk en de von Frey methode.

Het *derde* hoofdstuk doet verslag van de ontwikkeling van een muismodel (C57/BL/6) met neuropathische pijn en ruggenmergstimulatie. In dit model zorgt ruggenmergstimulatie voor een sterke vermindering van de neuropathische pijn, gemeten met de von Frey methode. Deze vermindering was zodanig dat alle muizen geen tekenen van pijn meer vertoonden.

Het *vierde* hoofdstuk beschrijft het gebruik van de CatWalk in het muismodel van hoofdstuk drie om pijn gerelateerd gedrag te meten. Gebruikmakend van de von Frey haren konden de resultaten van hoofdstuk 3 worden gereproduceerd. De CatWalk daarentegen kon geen verandering detecteren in gedrag na ruggenmerg stimulatie.

Het *vijfde* hoofdstuk beschrijft het effect van vroege ruggenmergstimulatie op pijn gerelateerd gedrag in de rat met neuropathische pijn. Het blijkt dat door vroege ruggenmergstimulatie twee keer zoveel ratten reageren (met pijnvermindering) op ruggenmergstimulatie in vergelijking met ratten die veel later ruggenmerg stimulatie krijgen. Daarnaast zorgt vroege ruggenmergstimulatie voor een langer pijnverminderend effect in vergelijking met late ruggenmergstimulatie.

Het *zesde* hoofdstuk gaat in op het effect van de combinatie van ketamine en ruggenmergstimulatie in de rat met neuropathische pijn. De ratten die eerst niet reageerden op ruggenmergstimulatie allen (non-responders) vertoonde na de combinatie van ruggenmergstimulatie en ketamine wel een vermindering van de

pijn (het werden zo responders). Bovendien zorgde de toevoeging van ketamine voor een verlenging van het pijnverminderend effect van ruggenmergstimulatie.

In hoofdstuk *acht* worden alle bevindingen van dit proefschrift samengevat en bediscussieerd. Het eerste gedeelte benadrukt het feit dat bevindingen bij een dierexperimenteel model van neuropathische pijn en ruggenmergstimulatie, bijvoorbeeld in de rat, niet automatisch hetzelfde zullen zijn in bijvoorbeeld de muis. Dit komt vermoedelijk door verschillen in anatomie en fysiologie. Verder moet men voorzichtig zijn om gedragsveranderingen in een diermodel van neuropathische pijn meteen als "pijn" te interpreteren. In het tweede gedeelte komen de mogelijke mechanismen aan bod die het effect van ruggenmerg stimulatie kunnen verklaren.