

Paresthesia free spinal cord stimulation in experimental chronic neuropathic pain

Citation for published version (APA):

Heijmans, L. (2023). *Paresthesia free spinal cord stimulation in experimental chronic neuropathic pain*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20231025lh>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20231025lh](https://doi.org/10.26481/dis.20231025lh)

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.

Summary

Chronic neuropathic pain (NP) has a major impact on the quality of life of the patient and is a big socio-economic burden. A major problem with chronic NP is that conventional treatment such as pharmaceuticals and physical therapy do not lead to acceptable pain relief in a large number of patients. Spinal cord stimulation (SCS) is an advanced treatment option for patients refractory to conventional treatment. Due to the SCS-field continuous innovation, paresthesia-free (PF) SCS paradigms have been developed that are being used in addition to conventional tonic SCS (see Chapter 1; general introduction).

The aim of this thesis is to study the pain-relieving effect and underlying mechanisms of action of several PF-SCS paradigms. Regarding the mechanisms of action, specific focus is directed towards the role of descending serotonergic projections from the brainstem-rostral ventromedial medulla (RVM) to the spinal dorsal horn (SDH). Research questions were formulated in Chapter 1 to provide answers to the aims set in this thesis. The research questions were answered in the other chapters in this thesis.

In order to understand how serotonergic modulation of spinal nociception changes in chronic neuropathic pain and how it is affected by tonic SCS, a systematic review was performed and described in Chapter 2. This review highlights the molecular and functional changes on descending serotonergic modulation of nociceptive transmission in the SDH of chronic neuropathic adult rodents and how this is affected by spinal cord stimulation. In the healthy adult rodent, descending serotonergic modulation of nociceptive transmission in the SDH is inhibitory, acting through the 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptor. In neuropathic rodents, the serotonergic modulation becomes facilitatory, and thus pronociceptive, due to changes in spinal serotonin content, upregulation of the excitatory receptors 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} and 5-HT₃ in the SDH and/or due to functional changes of spinal 5-HT_{2a/c}, 5-HT_{2b}, 5-HT₃, 5-HT₄ and 5-HT₇ receptors. Conventional tonic SCS seems to restore the balance from pro- to antinociception, this is mediated by spinal 5-HT₂, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors. The results of this systematic review are of importance for the future optimization of (PF-)SCS efficacy. Improved SCS efficacy by using subeffective doses of pharmaceuticals, such as baclofen, have been shown in the past. Based on this it is expected that pharmaceuticals targeting specific serotonin receptors could also improve SCS efficacy. Indeed, a synergistic effect between tonic SCS and subeffective doses of serotonergic drugs has been shown. This invites future research to investigate possible synergistic effects between pharmaceutical modulation of the serotonergic system and PF-SCS paradigms with the use of (subeffective doses of) drugs selectively targeting the serotonergic system.

Chapter 3 describes an immunohistochemical study that investigates the role of serotonergic projections from the brainstem to the spinal cord. Quantitative

immunohistochemical analysis of intracellular serotonin content in both the SDH and the RVM was performed. Analysis showed that both burst SCS and tonic SCS did not alter serotonin content in the SDH or the RVM, when compared to sham SCS. Additionally, there were no differences in serotonin content observed in the SDH or the RVM between burst SCS and tonic SCS. Our results show that burst SCS as well as tonic SCS-induced analgesia is not related to any changes in intracellular serotonin content in the SDH or RVM in an animal model of chronic neuropathic pain. Based on these immunohistochemical observations both burst and tonic SCS do not seem to induce serotonin release in the SDH or the RVM. However, as immunohistochemical studies can only provide indirect information on neurotransmitter content and release, additional different biochemical analyses should be included in future studies to confirm our findings.

Fast Acting Subperception Therapy (FAST) SCS is a recently developed PF-SCS paradigm. Clinically it was shown to induce rapid-onset, substantial pain relief in patients, persisting minimally for 6 months. FAST SCS requires a very precise paresthesia-pain overlap for optimal pain relief. As this is very difficult to achieve in preclinical rodent studies, we used the same FAST SCS parameters (frequency and pulse width) as used in the clinic for the programming of 90 Hz SCS. By using the 90 Hz SCS paradigm, we can investigate the FAST SCS settings in a preclinical animal model of chronic neuropathic pain. In order to understand how stimulation intensity and/or charge balance of the 90 Hz SCS paradigm affects pain relief in a rodent model of chronic neuropathic pain, we designed a behavioral study to investigate how multiple variants of 90 Hz SCS induce reductions in mechanical hypersensitivity in chronic neuropathic animals. The selected 90 Hz SCS variants differed in charge balance (active vs. pseudo-passive charge balance) and amplitude (20-40-60-80% of motor threshold (MT)). Charge balance in SCS occurs active or passive. With active charge balance, a positive pulse is followed by an identical negative pulse. With passive charge balance, charge naturally dissipates exponentially over a longer time period. The different charge balance modes possibly have a different underlying mechanism and/or behavioral effect and should therefore both be studied. Our studies use a pseudo-passive charge balance because our stimulator does not allow true passive recharge. However, the pseudo-passive pulse was designed in such a way that it includes the long dissipation time and therefore adequately mimics passive charge balance. Chronic neuropathic rats stimulated with 90 Hz SCS with active charge balance at 40% MT showed an overall greater reduction in pain behavior, measured as percent recovery to pre-injury baseline, as opposed to pseudo-passive charge balance (see Chapter 4). 90 Hz SCS active charge balance at 40% MT produced results comparable to 50 Hz tonic SCS active charge balance at 67% MT, the positive control. Furthermore, a nonlinear effect was observed between stimulation intensity and behavioral effect of 90 Hz active charge balance SCS (see Chapter 5). This is a remarkable observation as with other types of tonic SCS, a linear relationship between pain relief and stimulation intensity is described in literature. The results described in Chapter 4 and 5 are the first to describe the effect of 90 Hz SCS variations on pain behavior (mechanical hypersensitivity) in

chronic neuropathic animals. The observed results emphasize the importance of selecting the optimal parameters within an SCS paradigm to optimize pain relief.

As evident from the systematic review described in Chapter 2, serotonergic receptors in the SDH play an important role in both descending inhibition as well as descending facilitation in chronic neuropathic pain. They also have an important role in the analgesic mechanisms of tonic SCS. The 5-HT₃ receptor was shown to have a facilitatory effect in chronic neuropathic pain but was also shown to be important for tonic SCS mediated pain relief. In addition, studies have shown a close interaction between spinal serotonergic and GABAergic modulation of incoming nociceptive signaling in the SDH as well as in the mechanism of action of tonic SCS. Chapter 6 describes a study that characterized the effect of ondansetron (5-HT₃ antagonist), or phaclofen (GABA_B antagonist) on the analgesic effect of 90 Hz SCS (40% or 80% MT) or tonic SCS, after local spinal administration in chronic neuropathic rodents through intrathecal injection. Firstly, we show that low doses of both ondansetron and phaclofen strongly reduce the pain-relieving effect of tonic SCS, these results are in line with previous studies. Furthermore, we have showed that the pain relieving effect of 90 Hz SCS (80% MT) is completely abolished after intrathecal administration of ondansetron and phaclofen. Therefore, this pharmacological study suggests that spinal serotonergic and GABAergic systems play an important role in the mechanism of action of 90 Hz SCS.

Chapter 7 describes the analgesic effect of different time-dynamic SCS paradigms on evoked pain (i.e. external painful stimuli are applied) and spontaneous pain in a rodent model of chronic neuropathic pain. With time-dynamic SCS, one parameter (e.g. pulse width) constantly varies during stimulation. This is different from traditional "static" SCS paradigms where all parameters are set until manual reprogramming. The time-dynamic SCS paradigms tested in the study described in Chapter 7 are amplitude modulation, pulse width modulation, sinusoidal rate modulation and stochastic rate modulation. In addition, tonic SCS is included as the static SCS paradigm. Evoked pain is measured using von Frey filaments whereas spontaneous pain is measured using electroencephalography (EEG). Regarding evoked pain, results show that all SCS patterns, except pulse width modulation, significantly reversed mechanical hypersensitivity in chronic neuropathic animals, with stochastic rate modulation achieving the highest efficacy. Spontaneous pain, evaluated by means of EEG theta power, was only affected by sinusoidal rate modulation. This suggests a prolonged effectivity (a.k.a. delayed washout) of this paradigm on reducing spontaneous pain as EEG could only be measured after SCS was discontinued. The results described in Chapter 7 provide initial evidence that time-dynamic modulation of selected SCS parameters could potentially improve clinical outcomes relating to intensity and duration of pain relief, as compared to traditional "static" SCS. The described time-dynamic parameters warrant further investigation and optimization.

In conclusion: this thesis describes the effects of various types of PF-SCS paradigms on mechanical hypersensitivity in rodent models of chronic neuropathic pain. In addition, the involvement of spinal serotonergic and GABAergic systems in analgesic mechanisms of PF-SCS is characterized. The findings in this thesis provide an important fundament for the (mechanism-based) optimization of PF-SCS-induced analgesia in patients suffering from chronic neuropathic pain.

Nederlandse samenvatting

Chronische neuropathische pijn (NP) heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van de patiënt en is een grote socio-economische kostenpost. Een groot probleem van chronische NP is dat conventionele behandelmethoden zoals farmaceutische middelen en fysiotherapie in een groot aantal patiënten geen aanvaardbare pijnvermindering teweegbrengt. Ruggenmergstimulatie (SCS) is een laatste lijn behandelmethode voor de patiënten die niet of niet voldoende reageren op de conventionele behandeling. Het SCS-veld is constant in ontwikkeling waarbij er naast de conventionele tonische paradigmas ook nieuwe, paresthesie-vrije (PV) paradigmas zijn ontwikkeld (zie Hoofdstuk 1; algemene introductie).

Het doel van dit proefschrift is het bestuderen van het pijn verlichtende effect en de onderliggende werkingsmechanismen van verschillende paresthesie-vrije ruggenmergstimulatie paradigmas. Bij de werkingsmechanismen wordt er specifiek gekeken naar de rol van descenderende serotonerge projecties van de hersenstam-rostrale ventromediale medulla (RVM) naar de dorsale hoorn van het ruggenmerg. In Hoofdstuk 1 zijn onderzoeksvragen geformuleerd die opgesteld zijn om antwoorden te geven op de doelen gesteld in dit proefschrift. De onderzoeksvragen zijn beantwoord in de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift.

In Hoofdstuk 2 wordt middels een systematisch review en uitgebreid literatuuronderzoek inzicht verkregen in hoe serotonerge (5-HT) modulatie van spinale pijntransmissie veranderd gedurende chronische neuropathische pijn en hoe ruggenmergstimulatie dit systeem beïnvloed. Dit review beschrijft specifiek de moleculaire en functionele veranderingen in descenderende serotonerge modulatie in de dorsale hoorn van het ruggenmerg van volwassen knaagdieren. In een gezond volwassen dier heeft het descenderende serotonerge systeem een algemeen inhiberend effect op nociceptieve transmissie, gemedieerd door 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃ en 5-HT₄ receptoren. In neuropathische dieren heeft het serotonerge systeem een faciliterende en dus pronociceptieve rol gekregen door veranderingen in serotonine concentraties maar ook door een verhoogde expressie van excitatoire serotonine receptoren (5-HT_{2a}, 5-HT_{2b}, 5-HT₃) in de spinale dorsale hoorn en/of door functionele veranderingen van de spinale 5-HT_{2a/c}, 5-HT_{2b}, 5-HT₃, 5-HT₄ en 5-HT₇ receptoren. Conventionele tonische ruggenmergstimulatie blijkt de balans van pronociceptie naar antinociceptie te kunnen herstellen, gemedieerd door spinale 5-HT₂, 5-HT₃ en 5-HT₄ receptoren. De resultaten beschreven in dit review zijn van groot belang om effectiviteit van toekomstige (PV-)SCS behandelingen te kunnen verbeteren. Een verbeterde effectiviteit van SCS door gebruik te maken van subeffectieve doses farmaca, zoals bv. baclofen, is in het verleden aangetoond. Op basis hiervan zou te verwachten zijn dat farmaca gericht op specifieke serotonine receptoren ook SCS effectiviteit zou kunnen verbeteren. Een synergistisch effect tussen tonische SCS en subeffectieve doses van serotonerge farmaca is al

aangetoond. Dit nodigt uit om mogelijke synergistische effecten tussen modulatie van het serotonerge systeem en nieuwere PV-SCS systemen uit te zoeken. Dit kan door onder andere het gebruik van zeer selectieve en/of sub-effectieve doseringen van medicatie die aangrijpt op het descenderende serotonerge systeem.

Hoofdstuk 3 beschrijft een immunohistochemische studie waarbij gekeken wordt naar de rol van serotonerge projecties van de hersenstam naar het ruggemerg. Kwantitatieve immunohistochemische analyse van het intracellulaire serotonine gehalte in de spinale dorsale hoorn (SDH) en de RVM gelegen in de hersenstam werd uitgevoerd. De analyses lieten zien dat zowel burst SCS als tonische SCS niet leidt tot verschillen in het serotonine gehalte in zowel de SDH als de RVM, vergeleken met sham SCS. Ook zijn er geen verschillende serotoninegehaltenes in zowel de SDH als de RVM geobserveerd tussen burst SCS en tonische SCS. Onze resultaten tonen daarmee aan dat het pijn verminderende effect van burst SCS en tonische SCS niet gerelateerd is aan veranderingen in het intracellulaire serotonine gehalte in de SDH of de RVM in ons diermodel voor chronische neuropathische pijn. Gebaseerd op deze immunohistochemische waarneming lijkt het dus of zowel burst als tonische SCS niet leidt tot een hogere afgifte van serotonine in de SDH of de RVM. Echter, aangezien immunohistochemische studies slechts een indirecte maat zijn, zullen er meer biochemische analyses uitgevoerd moeten worden in toekomstige experimenten om dit te kunnen bevestigen.

Fast Acting Subperception Therapy (FAST) SCS is een recent ontworpen PV-SCS paradigma. In de kliniek zorgt het in patiënten voor een snel opkomende pijnverlichting die tot minimaal 6 maanden aanhoudt. FAST SCS vereist een zeer precieze paresthesiepijn overlapping voor optimale pijnvermindering. Omdat dit preklinisch zeer moeilijk te verwezenlijken is, hebben we dezelfde FAST SCS parameters (puls breedte en frequentie) gebruikt in de programmering van 90 Hz SCS. Door het gebruik van het 90 Hz SCS paradigma kunnen we de FAST SCS instellingen onderzoeken in een preklinisch diermodel van chronische neuropathische pijn. Om te begrijpen hoe stimulatie intensiteit en/of de manier van lading herstel van 90 Hz SCS invloed kan hebben op de effectiviteit van de pijnverlichting in een diermodel van chronische neuropathische pijn hebben we middels een gedragsstudie onderzocht hoe verschillende variaties van het 90 Hz SCS paradigma het gedragseffect van stimulatie op mechanische hypersensitiviteit beïnvloeden. De gekozen variaties van 90 Hz SCS verschilden op basis van lading herstel (actief versus pseudo-passief) en amplitude (20-40-60-80% van de grenswaarde waarbij voor het eerst een spiersamentrekking bemerkt wordt, ook wel motor threshold (MT) genoemd). Lading herstel bij een SCS puls kan actief en passief gebeuren waar bij actief lading herstel een identieke puls in negatieve richting meteen volgt na de positieve puls (ook wel bifasische stimulatie). Bij passief lading herstel is er voldoende tijd tussen de opeenvolgende pulsen zodat de lading op een natuurlijke manier kan weg vloeien, hierbij heeft de negatieve puls een exponentiele vorm. De verschillen in lading herstel hebben mogelijk verschillen in mechanismen en pijnvermindering tot gevolg en moeten daarom beide bestudeerd

worden. Onze studies maken gebruik van pseudo-passief herstel omdat passief herstel niet mogelijk was met onze stimulator maar het puls ontwerp zorgt voor een lange hersteltijd waardoor de eigenschappen van passief lading herstel goed nagebootst worden. Chronische neuropathische dieren gestimuleerd met 90 Hz SCS met actief lading herstel en 40% MT lieten algeheel meer pijnvermindering zien dan wanneer er gestimuleerd werd met pseudo-passief lading herstel, weergegeven als procentueel herstel naar de baseline waarde gemeten voor inductie van het pijnmodel (zie Hoofdstuk 4). De resultaten van 90 Hz SCS 40% MT met actief lading herstel waren vergelijkbaar met 50 Hz tonische stimulatie met actief lading herstel op 67% MT, de positieve controle. Daarnaast hebben we een niet-lineair effect tussen stimulatie intensiteit en algeheel pijn verlichtend effect van 90 Hz SCS met actief lading herstel geobserveerd (zie Hoofdstuk 5). Dit is een opmerkelijke bevinding omdat bij andere vormen van tonische stimulatie wel een lineair verband is aangetoond. De resultaten beschreven in de hoofdstukken 4 en 5 betreffen de eerste studies waarbij het effect van verschillende 90 Hz SCS variaties op pijngedrag (mechanische hypersensitiviteit) in chronische neuropathische dieren in kaart zijn gebracht. De beschreven resultaten benadrukken het belang van correcte parameter selectie binnen een SCS paradigma bij de optimalisatie van pijnverlichting.

Zoals beschreven in Hoofdstuk 2 spelen serotonine receptoren in de SDH een belangrijke rol in zowel descenderende inhibitie als descenderende facilitatie in chronische neuropathische pijn. Ook spelen ze een belangrijke rol in het werkingsmechanisme van tonische SCS. De 5-HT₃ receptor heeft een faciliterende rol in chronische neuropathische pijn maar speelt ook een belangrijke rol in het door tonische SCS gemedieerde pijn verlichtende effect. Daarnaast hebben eerdere studies aangetoond dat er een nauwe interactie is tussen serotonerge en GABAerge modulatie van de binnenkomende nociceptieve signalen in de SDH, alsmede in het werkingsmechanisme van tonische SCS. Hoofdstuk 6 beschrijft een studie waar het effect van de 5-HT₃ receptor antagonist ondansetron en van de GABAB receptor antagonist phaclofen op het pijn verlichtende effect van zowel 90 Hz SCS (bij 40% en 80% MT) als tonische SCS onderzocht wordt, wanneer deze lokaal op het ruggenmerg van chronisch neuropathische dieren toegediend worden middels intrathecale injectie. Allereerst laten de resultaten zien dat intrathecale toediening van relatief lage concentraties van de antagonisten ondansetron en phaclofen het pijn verlichtende effect van 50 Hz tonische stimulatie sterk verminderen, hetgeen in lijn is met de gegevens uit de bestaande literatuur. Daarnaast blijkt dat het pijn verlichtende effect van 90 Hz SCS (80% MT) compleet verdwijnt na intrathecale toedienging van ondansetron en phaclofen. Deze farmacologische studie geeft daarmee aan dat spinale serotonerge en GABAerge systemen in het werkingsmechanisme van 90 Hz SCS een grote rol spelen.

In Hoofdstuk 7 wordt het effect beschreven van verschillende dynamische SCS paradigma's op niet-spontane pijn (=waarbij een externe pijnstimulus wordt toegediend) en spontane pijn in een diersmodel van chronische neuropathische pijn. Bij dynamische

SCS paradigmas varieert een van de parameters (bijvoorbeeld puls breedte) constant gedurende stimulatie. Dit is verschillend van de traditionele "statische" SCS paradigmas waarbij alle parameters gelijk blijven en pas veranderen als ze opnieuw manueel ingesteld worden. De dynamische SCS paradigmas getest in de studie beschreven in Hoofdstuk 7 zijn amplitude modulation, pulse width modulation, sinusoidal rate modulation, en stochastic rate modulation. Daarnaast is tonische SCS geïncorporeerd als statisch SCS paradigma. Niet-spontane pijn werd gemeten middels von Frey filamenten en spontane pijn werd gemeten middels elektro-encefalografie (EEG). Met betrekking tot niet-spontane pijn blijken alle geteste SCS paradigmas behalve pulse width modulation een significante vermindering van mechanische hypersensitiviteit laten zien in chronische neuropathische dieren. Stochastic rate modulation had de hoogste effectiviteit. Spontane pijn, gemeten EEG theta power, was slechts beïnvloed door sinusoidal rate modulation. Aangezien EEG slechts na het beëindigen van SCS gemeten kon worden, suggereren deze resultaten dat sinusoidal rate modulation een langdurend effect heeft dat aanhoudt nadat de stimulatie is stopgezet, dit wordt ook wel een vertraagde wash-out van het stimulatie effect genoemd. De resultaten beschreven in Hoofdstuk 7 leveren een eerste aanwijzing dat dynamische modulatie van geselecteerde SCS parameters mogelijk betere klinische uitkomsten met betrekking tot effect en duur van pijnvermindering kunnen hebben in vergelijking met traditionele "statische" ruggenmergstimulatie. De beschreven dynamische parameters behoeven verder onderzoek en optimalisatie.

In conclusie: dit proefschrift beschrijft de effecten van verschillende typen PV-SCS paradigmas op mechanische hypersensitiviteit in diermodellen van chronische neuropathische pijn. Daarnaast is de invloed van spinale serotonerge en GABAerge systemen op het werkingsmechanisme van verschillende PV-SCS paradigmas gekarakteriseerd. De bevindingen in dit proefschrift leggen een belangrijk fundament voor de (op werkingsmechanisme gebaseerde) optimalisatie van het pijn verlichtende effect van PV-SCS paradigmas bij patiënten met chronische neuropathische pijn.