

Neuropathic pain : glial responses and plasticity in the spinal nociceptive network

Citation for published version (APA):

Jaken, R. J. P. (2010). *Neuropathic pain : glial responses and plasticity in the spinal nociceptive network*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20101208rj>

Document status and date:

Published: 01/01/2010

DOI:

[10.26481/dis.20101208rj](https://doi.org/10.26481/dis.20101208rj)

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

Chapter 1 provides a brief overview of the clinical problem of neuropathic pain, a short description of the animals used in this thesis and states the research questions and aims of the thesis.

In Chapter 2, the current literature regarding mechanisms underlying neuropathic pain is reviewed. Special attention is given to the neuronal and non-neuronal factors contributing to the intractable and chronic nature of neuropathic pain.

Chapter 3 describes the extent of persistent deficits of motor functions associated with complete sciatic nerve transection. As a severe degree of motor impairments may strongly interfere with outcome measures of pain-assessment test in rats, which heavily depend on paw withdrawal reflexes, the findings in this chapter may be of particular interest for the interpretation of pain data obtained using this animal model of chronic neuropathic pain. It is concluded that the observed degree of changes in motor functions following sciatic nerve transection do not suggest any motor deficits that may interfere with paw withdrawal reflexes. Thus, the sciatic nerve transection model is a reliable model to assess neuropathic pain symptoms and can thus be used to investigate mechanisms underlying the chronic nature of neuropathic pain.

Chapter 4 describes the synaptic changes present in chronic neuropathic pain. Sciatic nerve transection resulted in chronic neuropathic pain which persisted at least 3 months following injury. At this time point, synaptic changes were assessed by measuring differences in large-sized synapses. Immunohistochemical staining for the pre-synaptic protein synaptophysin provided evidence that the number of large-sized synapses were increased in the ipsilateral substantia gelatinosa following unilateral peripheral nerve injury. This increase in synaptic size may reflect an activity-dependent increase in synaptic strength and efficacy, ultimately resulting in chronic neuropathic pain symptoms.

Chapter 5 describes the degree of glial activation at 3 months following sciatic nerve transection. Astroglia, but not microglia, were shown to be activated at this late phase after nerve injury. Surprisingly, the degree of astroglial activation was inversely related to the degree of mechanical hypersensitivity, suggesting that astroglia display anti-nociceptive properties at chronic stages of neuropathic pain.

In Chapter 6, nociceptive fiber sprouting is described within the spinal nociceptive network in the setting of L5 spinal nerve transection. More specifically, sprouting responses were observed within and above the spinal layer consisting of PKC γ -positive interneurons being part

of a normally inactive circuit. Nociceptive sprouting responses were paralleled by an increase in c-Fos positive profiles within and above the PKC γ -positive layer, indicating the activation of the normally inactive circuit. Moreover, we have shown that partial inhibition of microglial activation resulted in attenuated mechanical hypersensitivity but failed to decrease the observed sprouting responses.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 geeft een kort overzicht aangaande de omvang van het klinisch probleem van neuropathische pijn en een beschrijving van de diermodellen die gebruikt werden voor de experimenten beschreven in dit proefschrift. Daarnaast worden de onderzoeksvragen en doelstellingen van dit proefschrift beschreven.

Hoofdstuk 2 geeft een samenvatting van de literatuur aangaande mechanismen die bijdragen aan neuropathische pijn. Binnen dit hoofdstuk wordt er speciale aandacht besteed aan neuronale en niet-neuronale factoren die bijdragen aan de onbehandelbare en chronische eigenschappen van neuropathische pijn.

De mate waarin motorische deficieten optreden na transectie van de nervus ischiadicus staat beschreven in hoofdstuk 3. Aangezien ernstige motorische afwijkingen kunnen interfereren met de waarden verkregen uit de pijntesten, die afhankelijk zijn van terugtrekreflexen, kunnen de resultaten beschreven in dit hoofdstuk van groot belang zijn voor de interpretatie van de pijndata in dit diermodel van chronische neuropathische pijn. We mogen concluderen dat de waargenomen veranderingen in motorische functies na transectie van de nervus ischiadicus suggereren dat geen van de motorische deficieten zouden interfereren met terugtrekreflexen. Daarom is het model van transectie van de nervus ischiadicus een goed model om pijnresponsen te meten en bijgevolg de mechanismen die bijdragen aan chronische neuropathische pijn te onderzoeken.

Hoofdstuk 4 beschrijft de synaptische veranderingen aanwezig in chronische neuropathische pijn. Transectie van de nervus ischiadicus resulteert in chronische neuropathische pijn die minstens 3 maanden na het letsel aanhoudt. Op dit tijdstip werden synaptische veranderingen waargenomen in de vorm van veranderingen in de grootte van de synapsen. Immunohistochemische analyses voor het eiwit *synaptophysine* heeft aangetoond dat het aantal grote synapsen toegenomen waren in aantal in de ipsilaterale substantia gelatinosa na perifere zenuwletsel. Deze toename in synapsgrootte kan een weergave zijn van een activiteits-afhankelijke toename in synaptische sterkte en efficiëntie, uiteindelijk resulterend in chronische neuropathische pijn.

Hoofdstuk 5 behandelt de mate van glia activatie op 3 maanden na transectie van de nervus ischiadicus. Astroglia, maar niet microglia, bleken geactiveerd te zijn in deze late fase na zenuwletsel. De mate van astroglia activatie bleek omgekeerd gerelateerd te zijn aan de mate van mechanische hypersensitiviteit, suggererend dat astrocyten anti-pijn eigenschappen vertonen in chronische fases van neuropathische pijn.

In hoofdstuk 6 beschrijven we groeiresponsen van nociceptieve vezels in het spinal pijlnetwerk na transectie van de L5 spinale zenuw. Deze groeiresponsen werden specifiek aangetoond in spinale lagen die gekenmerkt zijn door de aanwezigheid van PKC γ -positieve interneuronen die deel uit maken van een inactief circuit. Groeiresponsen van deze nociceptieve vezels gingen gepaard met een stijging van het aantal c-Fos positieve cellen in en boven de PKC γ -positieve laag, hetgeen er op wijst dat het normaal inactieve circuit nu geactiveerd is geworden. Daarbij tonen we ook aan dat gedeeltelijke onderdrukking van microglia activatie leidt tot verminderde mechanische hypersensitiviteit, maar dat dit geen effect heeft op de waargenomen groeiresponsen.