

Jing Chen

Dr. sc. hum.

**Mechanisms and Therapeutic Potential of Treadmill Activity-Based Intervention in Alleviating Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury: Considering Sex Differences and Sensory Input Modulation**

Fach/Einrichtung: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Norbert Weidner

Neuropathischer Schmerz (NP) nach einer Rückenmarksverletzung (SCI) ist eine bedeutende klinische Herausforderung, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt. Meine Doktorarbeit untersucht die Mechanismen, die NP zugrunde liegen, anhand eines experimentellen SCI-Modells und bewertet das therapeutische Potenzial von aktivitätsbasierten Interventionen (ABI) auf dem Laufband zur Schmerzreduktion. In Anbetracht dessen, dass das Geschlecht als biologische Variable bei der Entwicklung von SCI-induziertem NP (SCI-NP) und dessen Milderung durch ABI-Behandlung eine Rolle spielen könnte, wurden sowohl adulte weibliche als auch männliche C57BL/6J-Mäuse einbezogen, um ihre NP-assoziierten Verhaltensmanifestationen, die dynamische Entwicklung von NP und die Reaktion auf ABI zu vergleichen. Zusätzlich führte ich mit einer Kohorte weiblicher Mäuse ein Experiment zur Modifikation von ABI (Laufbandmodifikation) durch, um die Rolle der sensorischen Eingabe während ABI und deren Einfluss auf die Behandlungsergebnisse bei SCI-NP zu untersuchen. Der Vergleich von ABI auf einem ungemusterten Laufband mit ABI auf einem gemusterten Laufband unterstreicht die Bedeutung der Modulation sensorischer Eingaben und bietet eine Grundlage für zukünftige Forschungen zur Optimierung therapeutischer Interventionen bei SCI-NP. Unter Verwendung einer Kombination von schmerzassoziierten Verhaltensuntersuchungen (einschließlich reflexbasierter und affektiv-kognitiver Konzepte) und immunohistologischen Analysen untersucht meine Arbeit Veränderungen in den strukturellen Veränderungen der

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-exprimierenden nozizeptiven Fasern, den neuronalen Aktivierungsmustern des Rückenmarks (aufgezeigt durch c-Fos-Expression), der Aktivität von PKC $\gamma$ -positiven exzitatorischen Interneuronen und den neuroglialen Entzündungsreaktionen im Hinterhorn des lumbalen Rückenmarks (kaudal der Verletzungsebene). Die Ergebnisse zeigen, dass eine moderate thorakale Kontusion des Rückenmarks auf Höhe Th11 zu ausgeprägtem und anhaltendem NP unterhalb der Läsion bei Mäusen beider Geschlechter führt. Unterhalb der Verletzungsstelle sprossen CGRP+ Nozizeptoren in die tiefer liegenden Laminae III-IV des Hinterhorns, die neuronale Aktivierung durch harmlose Reize nimmt in den Laminae I-V (meist in III-V) zu, und die PKC $\gamma$ -Expression in exzitatorischen Neuronen des Hinterhorns wird nach SCI verstärkt. Reaktivierte GFAP+ Astrozyten und Iba1+ Mikroglia konnten in Verbindung mit NP nicht nachgewiesen werden. ABI moduliert diese maladaptiven Veränderungen signifikant und reduziert NP, indem sie das aberrante Sprossen von CGRP+ Nozizeptoren hemmt, verstärkte neuronale Aktivierungsmuster reduziert und die Hyperaktivität von PKC $\gamma$ + Neuronen auf ein mit Kontrolltieren vergleichbares Niveau senkt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Aufgreifen assoziierter Mechanismen eine vielversprechende therapeutische Strategie zur Behandlung von SCI-NP darstellt. Darüber hinaus legen die Ergebnisse nahe, dass das Geschlecht keine signifikante Variable bei der Entwicklung von SCI-NP darstellt und auch diese Mechanismen oder deren Modulation durch ABI nicht beeinflusst.