

Aus dem Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Propriosensorik und elastische Strukturen des distalen Mittelhandrückens

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jasmin Marikar
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Timm J. Filler

Zweitgutachter: PD Dr. med. David Latz

Meinen Kindern.

“Die Gelassenheit schärft den Blick für das Wesentliche.”

(Chinesische Weisheit)

Zusammenfassung (Deutsch)

Periphere propriozeptive Informationen werden nach heutigem Wissensstand durch verschiedene Mechanorezeptoren generiert. Elektrophysiologische und klinische Studien finden eine grundlegende propriozeptive Bedeutung des Bindegewebes des Handrückens mit Hinweisen auf Ruffini-Körperchen als morphologisches Korrelat für diese propriozeptiven Afferenzen. Elastische Fasern des Bindegewebes können auf 150 % ihrer Ausgangslänge gespannt werden und eignen sich durch die gespeicherten Rückstellkräfte prinzipiell zur Registrierung von Krafteinwirkungen. Ziel dieser qualitativen Arbeit war die histologische Darstellung der Mechanorezeptoren im Bindegewebe des Handrückens mit ihren topographischen Beziehungen zu Elastin und anderen Umgebungsstrukturen.

Dazu wurden formalinfixierte Proben im Bereich der distalen Mittelhand entnommen, in Paraffin eingebettet, in drei verschiedenen Ausrichtungen geschnitten und u. a. mit der Färbung *Elastica* van GIESON angefärbt.

Lichtmikroskopische Betrachtungen zeigten in fast jedem Schnitt eine Ruffini-Körperchen-ähnliche Struktur im Bindegewebe des Handrückens. Dabei handelte es sich um eine im Frontalschnitt kapsellose, spindelförmige Gestalt mit auffälliger Binnenstruktur und in proximo-distaler Richtung verlaufenden Arteriolen und Nerven. Es fielen eine Längsausdehnung von über 4 mm und eine Häufung dorsal der Strecksehnen auf. Der Körper der Struktur wurde von längsverlaufenden Elastinfasern durchzogen und von querverlaufenden, ins umliegende Gewebe einstrahlenden Fasern dorsal überspannt.

Das Körperchen kommt morphologisch als propriozeptiver Mechanorezeptor in Frage. Oben genanntes elastisches Fasersystem könnte die Struktur Information über Lage- und Positionsänderungen in ihrer Umgebung registrieren lassen und sie anschließend in ihre Ausgangsposition zurückführen. Der Verlauf der größeren Rezeptoren mit den Strecksehnen gewährleistet das Erkennen der großen Relativbewegung zwischen den Sehnen und dem dorsal davon liegenden Bindegewebe. Aktuell gibt es in der Literatur kein einheitliches Bild des Ruffini-Körperchens. Aufgrund der vielen morphologischen Übereinstimmungen mit der Erstbeschreibung dieses Mechanorezeptors durch Herrn Angelo Ruffini kann angenommen werden, dass es sich um Varianten von Ruffini-Körperchen handelt, die in dieser Art in der Literatur nicht eingehend beschrieben worden sind.

Um postoperative propriosensorische Defizite zu vermeiden, muss das Bindegewebe der Hand in der Klinik als Sinnesorgan angesehen und dementsprechend schonend behandelt werden.

Zusammenfassung (Englisch)

According to current knowledge, peripheral proprioceptive information is generated by various mechanoreceptors. Electrophysiological and clinical studies find a fundamental proprioceptive role for the connective tissue of the dorsum of the hand with evidence of Ruffini corpuscles as a morphological correlate for these proprioceptive afferents. Elastic fibers of the connective tissue can be stretched to 150 % of their initial length and are in principle suitable for the registration of force effects due to the stored kinetic energy. The aim of this qualitative work was the histological representation of the mechanoreceptors in connective tissue of the dorsum of the hand with their topographical relationships to elastin and other surrounding structures.

For this purpose, formalin-fixed specimens were taken from the distal metacarpal region, embedded in paraffin, sectioned in three different orientations and stained with Elastica van GIESON stain, among others.

Light microscopic observations showed a high frequency of Ruffini corpuscle-like structures in the connective tissue of the dorsum of the hand. In frontal section, these structures were observed to be capsuleless and spindle-shaped, with a conspicuous internal structure including arterioles and nerves running in a proximo-distal direction. With a longitudinal length of more than 4 mm these structures accumulate in bundles and orientate dorsal to the extensor tendons. The body of the structures is traversed by longitudinal elastin fibers and spanned dorsally by transverse fibers radiating into the surrounding tissue.

The corpuscle can be considered morphologically as a proprioceptive mechanoreceptor. The above-mentioned elastic fiber system could let the structure register information about changes in position and orientation with reference to surrounding tissues and then return it to its original position. The proximity of the larger receptors with the extensor tendons ensures the recognition of the large relative movement between the tendons and the connective tissue lying dorsal to them. Currently, there is no consensus regarding the specific structure of the Ruffini corpuscles in the literature. Due to the many morphological similarities with the first description of this mechanoreceptor by Mr. Angelo Ruffini, it can be assumed that the observed structures are variants of Ruffini corpuscles, which have not been described in detail in this way in the literature.

In order to avoid postoperative proprioceptive deficits, the connective tissue of the hand must be regarded as a sensory organ in the clinic and treated accordingly with care.

Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AEC	3-Amino-9-Ethylcarbazol
anti h pNF	anti humanem pan Neurofilament
HCl	Hydrogenchlorid
HRP	Meerrettichperoxidase
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
M.	Musculus
Mm.	Musculi
N.	Nervus
Nn.	Nervi
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PC	Pacinian Corpuscle
RA	Rapidly Adapting
ROI	Region of Interest
SA I	Slowly Adapting I
SA II	Slowly Adapting II

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die menschliche Hand	1
1.2	Anatomie der Metakarpalregion der Hand	1
1.2.1	Makroskopie	1
1.2.2	Mikroskopie	2
1.2.3	Kutane Mechanorezeptoren	5
1.2.4	Bindegewebe der Haut	9
1.3	Propriozeption der Hand	11
1.3.1	Klassische Propriozeptoren	11
1.3.2	Hinweise auf weitere Propriozeptoren	13
1.4	Ziel der Arbeit	19
2	Material und Methoden	21
2.1	Humanpräparate	21
2.2	Chemikalien	21
2.3	Hard- und Software	22
2.4	Methoden	22
2.4.1	Fixierung der Körperspenden	23
2.4.2	Bearbeitung der fixierten Hände	23
2.4.3	Einbettung	24
2.4.4	Schnitt	25
2.4.5	Entparaffinierung	25
2.4.6	Färbungen	25
2.4.7	Schnittserien	28
2.4.8	Beurteilung und Auswertung	29
2.5	Statistik	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Morphologie des Ruffini-ähnlichen Körperchens	33
3.1.1	Einteilung des Ruffini-ähnlichen Körperchens	35
3.1.2	Dreidimensionale Darstellung des Ruffini-ähnlichen Körperchens	37
3.2	Verteilung des Ruffini-ähnlichen Körperchens am Handrücken	41
3.2.1	Graphische Darstellung der Verteilung	41
3.2.2	Deskriptive Statistik	43
3.3	Pilo-Ruffini-Komplex	48

INHALTSVERZEICHNIS

3.4	Literaturrecherche	48
4	Diskussion	51
4.1	Diskussion der Methoden	51
4.1.1	Körperspenden	51
4.1.2	Makroskopische Präparation	51
4.1.3	Mikroskopische Aspekte	52
4.1.4	Graphische Darstellung	52
4.1.5	Literatur	53
4.2	Diskussion der Ergebnisse	54
4.2.1	Die Struktur als Propriozeptor	54
4.2.2	Die Struktur als Ruffini-Körperchen	56
4.2.3	Palmarseite versus Dorsalseite der Hand	58
4.2.4	Die Bedeutung des Bindegewebes	59
4.3	Ausblick	60
5	Kurzfassung	63
	Abbildungsverzeichnis	66
	Tabellenverzeichnis	69
	Literatur- und Quellenverzeichnis	71
A	Anhang Protokolle	79
A.1	Protokolle	79
A.1.1	Färbeprotokolle	79
A.1.2	Fixierungsprotokolle	85

KAPITEL 1

Einleitung

1.1 Die menschliche Hand

Die Hand ist eines der wichtigsten Erkennungsmerkmale des Primaten. Mit der evolutionären Polarisierung von oberer und unterer Extremität entwickelten sich zum einen eine freie Hand, die sich zu einem vielseitigen Tast- und Ausdrucksorgan entfalten konnte. Zum anderen entstand ein Fuß, der die Stütz- und Fortbewegungsfunktionen übernahm [1, 2].

Neben den überlebenswichtigen Funktionen wie das präzise Greifen und das Ertasten, das Begreifen, stellt die Hand des Menschen auch ein bedeutendes Organ zur zwischenmenschlichen, nonverbalen Kommunikation dar.

Das handwerkliche Geschick wird zum einen durch viele kleine Gelenke und Muskeln und die Oppositionsfähigkeit des Daumens ermöglicht, zum anderen durch eine ausgeprägte sensible Innervation der Handinnenfläche mit Mechanorezeptoren und freien Nervenendigungen, wodurch der Mensch Rückmeldung über das gehaltene Objekt erhält. Daneben ermöglichen Muskelspindeln, Golgi-Sehnenorgane, Gelenkrezeptoren und spezialisierte Mechanorezeptoren eine Information zur Stellung der Hand im Raum [3–7].

1.2 Anatomie der Metakarpalregion der Hand

Diese Studie fokussierte die bindegewebigen Anteile des Mittelhandrückens.

1.2.1 Makroskopie

Das menschliche Handskelett besteht aus sieben Handwurzel-, fünf Mittelhand- und fünf Fingerknochen. Letztere haben zwei bzw. drei Skelettanteile. Die einzelnen Gelenke zwischen diesen Knochen werden durch Bänder stabilisiert. Die Bewegung in den Gelenken wird sowohl durch lange Unterarm- als auch durch kurze Handmuskeln ermöglicht, auch extrinsische und intrinsische Muskeln genannt. Die Unterarmfaszie führt Sehnen und dient Muskeln als Ansatzpunkt. Die

Dorsalaponeurose der Finger ist eine bindegewebige Platte, die mit den Mittel- und Endgelenken der Finger verwachsen ist. Sehnenscheiden erleichtern das Gleiten der Sehnen über die Gelenke. Die Hand wird aus Ästen der Aa. radialis und ulnaris arteriell versorgt. Die nervöse Innervation erfolgt durch Äste der Nn. ulnaris, radialis und medianus [8].

Die Grenze zwischen Handrücken und Hohlhand bilden die Ossa metacarpalia mit den dazwischenliegenden Mm. interossei.

1.2.2 Mikroskopie

Der Handrücken des Menschen kann lichtmikroskopisch in die einzelnen Schichten der Haut, das Unterhautfettgewebe und die passageren Strukturen wie beispielsweise die Strecksehnen unterteilt werden.

Kutis

Die Haut stellt die Grenzschicht zwischen Körper und Umwelt dar. Sie bildet eine Barriere für Mikroorganismen und Schutz gegen mechanische, chemische, osmotische und thermische Schäden sowie UV-Strahlung. Gleichzeitig dient sie der Kommunikation zwischen Umwelt und Körper oder auch zwischen zwei Individuen. Die Haut ist ein Sinnesorgan, sie beeinflusst die Körpertemperatur und den Blutdruck und sie synthetisiert Vitamin D, Zytokine und Wachstumshormone [9].

In der Haut können zwei Schichten unterschieden werden; die Epidermis und die Dermis. Die Epidermis ist die äußere Schicht und ein direktes Derivat des Ektoderms. Sie besteht aus einem mehrschichtig, verhornenden Plattenepithel und wird hauptsächlich von Keratinozyten gebildet. Neben diesen hornbildenden Zellen kommen noch pigmentbildende Melanozyten, dem Immunsystem angehörige dendritische Zellen, einzelne Sinnenszellen und freie Nervenfasern vor [10, 11]. Die Epidermis ist gefäßlos [12].

Die Dermis ist mesodermaler Abstammung und liegt unterhalb der Epidermis. Sie besteht aus Zellen und einer extrazellulären Matrix und ist überlebenswichtig für die Epidermis. Durch die scherengitterartige Anordnung der kollagenen und elastischen Faserbündel verleiht die Dermis der Haut ihre mechanische Stabilität und Elastizität. Sie wird in zwei Schichten aufgeteilt, zwischen denen keine eindeutige Grenze erkennbar ist; das Stratum papillare und das tiefer liegende Stratum reticulare [9]. Während das Stratum papillare auf die mechanische Verankerung und die metabolische Unterstützung der Epidermis spezialisiert ist,

bildet das Stratum reticulare mit seinen dickeren Kollagenfaserbündeln und elastischen Fasern ein verformbares dreidimensionales Netzwerk, das sich vermutlich nach der größten Zugbeanspruchung ausrichtet [9]. Die Dermis ist vaskularisiert [12].

Am Handrücken befindet sich Felderhaut. Diese ist verglichen mit der Haut der Handinnenfläche sehr dünn, sie ist behaart und den tieferliegenden Strukturen gegenüber verschiebbar, um Beugungen in den Metakarpophalangeal- und Interphalangealgelenken zulassen zu können [9].

Subkutis

Die Subkutis liegt unterhalb der tiefen Dermissschicht und bildet eine verschiebbare Verbindung zwischen Haut und Körperfaszie. Sie besteht aus lockerem und teilweise straffem kollagenen Bindegewebe und aus Fettgewebe von variablem Ausmaß. Die Subkutis bietet eine thermale Dämmung, fungiert als Stoßdämpfer und Fettspeicher. In ihr verlaufen Nerven, Blut- und Lymphgefäße [9].

Am Handrücken ist die Schicht des Unterhautfettgewebes dünn. In ihr verläuft das Rete venosum dorsale manus, das im Gegensatz zum venösen Pumpsystem der Handinnenfläche in der lockeren Haut des Handrückens leicht erweitert werden kann. Es garantiert eine Blutabfuhr bei eingeschränkter Abflussbedingung in der Hohlhand während mechanischer Belastung [9].

Sehnenscheiden

Sehnenscheiden setzen den Gleitwiderstand herab. Je nach bindegewebiger Verstärkung können sie die Sehnen während der Bewegung führen. Sie setzen sich aus einem Stratum fibrosum und einem Stratum synoviale zusammen. Letzteres besteht wiederum aus einem viszeralem Blatt, das die Sehne umschließt und einem parietalen Blatt, das sich dem Stratum fibrosum von innen anlegt. Der Raum zwischen den beiden inneren Blättern ist mit Synovia gefüllt [8].

Die Sehnenscheiden der Mm. abductor pollicis longus, extensor pollicis longus und brevis, extensor carpi radialis und ulnaris enden bereits proximal der Basen der Metakarpalknochen. Die Sehnenscheiden der Mm. extensor digitorum, extensor digiti minimi und indicis bleiben noch bis etwas weiter distal erhalten [9].

In dieser Arbeit wird der distale Bereich des Mittelhandrückens untersucht. Dort werden keine Sehnenscheiden mehr erwartet.

Strecksehnenapparat

Der distale Anteil des Strecksehnenapparates wird ab den Metakarpophalangealgelenken als Dorsalaponeurose bezeichnet. Sie ist ein speziell ausgerichtetes Geflecht von Bindegewebsfasern mit Einstrahlung von Sehnenfaserzügen der einzelnen extrinsischen und intrinsischen Strecksehnen der Hand.

Für viele Bewegungen der Hand müssen mehrere Gelenke gleichzeitig angesprochen werden, wie z. B. das distale und das proximale Interphalangeal- und das Metakarpophalangealgelenk zum Öffnen der Hand. Durch den Strecksehnenapparat werden verschiedene Ebenen miteinander verbunden, so dass es zu einem kontrollierten Bewegungsablauf kommt, ohne für jedes einzelne Gelenk einen eigenen Muskel aktivieren zu müssen. Der M. extensor digitorum beispielsweise inseriert lediglich an der Mittelphalanx, der distale Strecksehnenapparat sorgt jedoch dafür, dass das distale und das proximale Interphalangealgelenk gleichzeitig bewegt werden [13].

Zudem sorgt die Dorsalaponeurose dafür, dass die einzelnen Sehnen bei Beanspruchung in Position gehalten werden. Über dem Metakarpophalangealgelenk werden die Extensorensehnen durch die Pars transversa der Lamina intertendinea superficialis (Landsmeer) in mittiger Position gehalten. Sie bildet eine bewegliche Kappe, die bei Beugung distalwärts rutscht [9].

Die Sehnen des M. extensor digitorum werden über den distalen Metakarpalbereichen durch Connexus intertendinei, die sich jeweils zwischen den Sehnen von Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfinger befinden, zusammengehalten [9]. Diese diagonal verlaufenden, bindegewebigen Verbindungen bilden mit den Strecksehnen eine Art „Dorsalaponeurose der Mittelhand“, die teilweise proximale Strecksehnenausfälle kompensieren kann [13–15].

Aufgrund der oben beschriebenen komplexen Funktionsweise des distalen Strecksehnenapparates ist eine Kontrolle der Strecksehnen durch die Dorsalaponeurose alleine unwahrscheinlich.

Faszien der Hand

Faszien sind bindegewebige Verdichtungen, die den ganzen Körper durchziehen. Sie dienen der Kompartimentierung von Muskeln und als Gleit- und Verschiebeschicht zwischen einzelnen Körperstrukturen. Aus mechanischer Sicht können Faszien bei der Übertragung und Verteilung von Kräften bei Aktionen des Bewegungsapparates mitwirken [16]. Muskeln werden durch ihre Faszien vor Über-

dehnungen geschützt.

Die Faszien des Unterarms setzen sich auf dem Handrücken fort. Distal des Retinaculum extensorum teilt sich die Faszie in eine tiefe und eine oberflächliche Schicht auf, die wiederum in zwei Blätter unterteilt werden können. Zwischen der Lamina superficialis und der Lamina profunda der oberflächlichen Faszie liegen die Hautvenen und -nerven der Subkutis. Die zwei Blätter der tieferen Faszien-schicht umschließen die Strecksehnen der Hand [13].

Neben der mechanischen Funktion der strukturellen Unterstützung werden den Faszien mittlerweile auch propriozeptive Eigenschaften zugeschrieben. Schleip wies experimentell nach, dass orthopädische Bewegungseinschränkungen meist nicht ausschließlich durch mechanische Fixierung der Faszien bedingt sind, sondern zusätzlich durch gestörte neurologische Regulationsvorgänge [16]. Stecco konnte im Jahr 2007 in den Körperfaszien der oberen Extremität neben vielen freien Nervenendigungen auch Propriozeptoren wie Ruffini-Körperchen und Vater-Pacini-Körperchen nachweisen [17].

1.2.3 Kutane Mechanorezeptoren

Mechanorezeptoren der Haut ermöglichen es dem Menschen, mechanische Reize aus der Umgebung wie Druck, Dehnung oder Vibration wahrzunehmen. Zu diesen Rezeptoren zählen u. A. Merkelzellen, Meißner-Tastkörperchen, Vater-Pacini-Körperchen und Ruffini-Körperchen.

Ruffini-Körperchen

Morphologie Ruffini-Körperchen wurden erstmalig im Jahr 1894 von A. Ruffini entdeckt, beschrieben und graphisch dargestellt. Ruffini fand die nach ihm benannten Körperchen im subkutanen Fettgewebe der Leistenhaut des menschlichen Fingers, vornehmlich zwischen bindegewebigen Septen. Ruffini-Körperchen sind spindelförmig bei einer Breite von 200 μm und einer Länge von bis zu 1.350 μm . Das Körperchen wird von einer fibrozellulären Scheide aus dem Perineurium des versorgenden Nervens umhüllt. Letzterer legt mit Eintritt in das Körperchen seine Myelinscheide ab, verzweigt sich mehrfach zwischen den Kollagenfasern des Rezeptors und bildet eine teilweise eher zylindrisch geformte nervöse Endplatte. Das Bindegewebe des Körpers enthält reichlich elastische Fasern, die in Längsrichtung der Spindel ausgelegt sind und über die Enden des Körpers hinausziehen. Die Nerven treten meist an den Polen des Körpers ein und werden von Kapillaren

begleitet [18].

Seit der Erstbeschreibung durch Ruffini wurden dieses Körperchen von vielen Autoren untersucht und beschrieben. Während sich die meisten Autoren zu Beginn des letzten Jahrhunderts auf die Originalliteratur oder zeitnahe ähnliche Werke bezogen, wurden für moderne Studien auch modernere Quellen mit unterschiedlichen Sichtweisen bezüglich dieses Rezeptors zitiert [3, 19–24]. Dies hat zur Folge, dass es aktuell kein einheitliches Bild eines Ruffini-Körperchens gibt.

Nach Freeman und Wyke beispielsweise sind Ruffini-Körperchen (bei ihnen Typ 1) im Kniegelenk der Katze globuläre bzw. ovoide, leicht bohnenförmige Körperchen mit einem Durchmesser von 40 bis 100 μm . Jeder Rezeptor ist von einer dünnen, bindegewebigen Kapsel umgeben. Am Hilum tritt ein Nerv ein, um seine Myelinscheide abzugeben und sich im Körper des Rezeptors aufzuteilen. Im Rezeptorkörper findet man verzweigte, zusammengerollte, nicht-myelinisierte Nervenfasern in einer granulären amorphen Matrix. Der Nerv wird von einer Kapillare begleitet. Diese Rezeptoren kommen laut Freeman und Wyke in Gruppen von drei bis sechs Körperchen vor, die alle von der gleichen Ursprungsnervenfasern innerviert werden [21].

Vergleicht man aktuelle lichtmikroskopische Bilder von vermeintlichen Ruffini-Körperchen miteinander, findet man eine große Bandbreite unterschiedlich aussehender Körperchen.

Neben diesem uneinheitlichen Bild des Ruffini-Körperchens gibt es Autoren, die die Existenz des Rezeptors komplett anzweifeln und von Fehlinterpretationen der beschreibenden Autoren ausgehen [25–28].

Funktion Bereits Ruffini vermutete eine mechanorezeptive Funktion der durch ihn entdeckten Struktur [18]. Nach Halata richtet sich das Ruffini-Körperchen der Gelenkkapsel mit seiner longitudinalen Achse nach dem Verlauf der umgebenden bindegewebigen Faszikel und kann somit wahrscheinlich die Spannung zwischen den einzelnen Kollagenbündeln wahrnehmen [29]. Bei Zugbeanspruchung des Ruffini-Körperchens kommt es zu einer Annäherung der korpuskulären Kollagenfasern, was zu einer Deformierung der Axolemma der dazwischenliegenden Nervenendigungen und dadurch zu einem Aktionspotential führt [11].

Ruffini-Körperchen gelten als langsam adaptierende Mechanorezeptoren und reagieren auf die (aufrechterhaltene) Dehnung der Haut [9]. Sie sprechen auf eine Frequenz von 100–500 Hz an [30]. Nach einigen Autoren sind Ruffini-Körperchen der Ursprung der SA II-Ableitungen [9, 31]. Elektrophysiologisch sehen Ruffini-

Körperchen Golgi-Sehnen-Organen sehr ähnlich [9].

Pilo-Ruffini-Komplex Biemesderfer beschrieb 1978 einen langsam adaptierenden Rezeptor an der Basis von Nicht-Sinushaaren des Affengesichts [32]. Dadurch, dass der Rezeptor das Haar kreisförmig umschließt, können Bewegungen des Haares in alle Richtungen wahrgenommen werden. Der größte Stimulus scheint das Drücken des Haares in Richtung Haut zu sein. Laterale Auslenkung des Haares reizt den Rezeptor ebenfalls. Die histologischen Ähnlichkeiten zu einem Ruffini-Körperchen ließen Biemesderfer diese funktionale Einheit als Pilo-Ruffini-Komplex bezeichnen.

In späteren Studien wurden vergleichbare Komplexe im Augenlid des Menschen gefunden [33].

Merkelzellen (SA I)

Merkel-Zellen liegen oft in Gruppen von 50-70 Zellen an Keratinozyten verankert im Stratum basale der Epidermis von sowohl Leisten- als auch Felderhaut. Sie sind rund bis oval und haben eine Größe von circa 100-300 μm . Merkel-Zellen werden von einem myelinisierten Axon gespeist, das mit Durchtritt durch die Basalmembran seine Schwanzzellen und mithin Myelin verliert. Am Boden einer Merkel-Zelle befindet sich die typische Nervenplatte („Merkel disc“), mit der die Zelle synapsenähnlich verbunden ist [34].

Es handelt sich um eine sekundäre Sinneszelle [11].

Die adäquaten Reize dieses neuroendokrinen Hautrezeptors sind die gerichtete Deformierung der Haut und ein anhaltender Druck. Merkel-Zellen gehören zu den langsam adaptierenden Mechanorezeptoren (SA I) und reagieren auf eine Frequenz von 0,4–2,0 Hz [9, 30].

Merkel-Zellen stammen von der Neuralleiste ab und sind nicht mit Keratinozyten verwandt [9].

Meißner-Tastkörperchen (FA II, RA)

Meißner-Tastkörperchen finden sich hauptsächlich in den Papillen des Stratum papillare der Dermis [11]. Sie kommen vermehrt in der Leistenhaut von Hand und Fuß vor, treten aber auch zahlreich am Unterarm, an den Lippen, den Konjunktiven und der Zunge auf [9]. In den Fingerkuppen wurden bis zu 24 Körperchen pro Quadratzentimeter beschrieben [9]. Die Meißner-Tastkörperchen haben eine

zylindrische Form, dessen Längsachse im Lot zur Hautoberfläche liegt [9]. Sie besitzen laut einigen Autoren eine bindegewebige Kapsel und sind ungefähr $80 \mu\text{m}$ lang und $30 \mu\text{m}$ breit oder größer [9, 12, 34, 35]. Sie bestehen aus übereinandergeschichteten, abgeflachten Schwanzzellen, die von myelinisierten Axonen erreicht werden [9, 11]. Diese zweigen sich auf, winden sich von basal aus um die Lamellen des Meißner-Tastkörperchens und enden mit einer terminalen Auftreibung [11, 12].

Der Mechanorezeptor kann über Kollagenfasern mit der Basalmembran der Epidermis in Verbindung stehen, so dass die Information jeder Formveränderung der Haut auf das Körperchen übertragen wird [11]. Sie gehören zu der Gruppe der schnell adaptierenden Mechanorezeptoren (FA II, RA) und reagieren insbesondere auf Vibrationen von 10 bis 200 Hz [9, 12, 36].

Vater-Pacini-Körperchen (FA I, PC)

Vater-Pacini-Körperchen liegen vorzugsweise subkutan, hauptsächlich plantar und palmar. Man findet sie aber auch u. a. im Periost, an der Membrana interossea, in der Nähe von Gelenken, an den Mesenterien und an den äußeren Genitalien. Sie haben eine ovale Form und sind bis zu $500 \mu\text{m}$ breit und bis zu $2.000 \mu\text{m}$ lang. Jedes Körperchen besteht aus einem zentralen Kern aus circa 60 Lamellen und einer terminalen Endplatte, aus einer nicht deutlich abgrenzbaren intermediären Wachstumszone und aus einer Kapsel. Letztere wird von circa 30 konzentrisch angeordneten Lamellen aus flachen Zellen gebildet. Zwischen den einzelnen Lamellen befindet sich eine amorphe Matrix aus Proteoglykanen und zirkulär angeordneten Kollagenfasern. Die Vater-Pacini-Körperchen werden von einem myelinisierten Axon erreicht, das sein Myelin mit Eintritt in den Kern verliert und dort mit einer leichten Auftreibung endet. Um das gesamte Körperchen befindet sich eine weitere elastisch-fibröse Kapsel [9].

Vater-Pacini-Körperchen gehören den schnell adaptierenden Mechanorezeptoren (FA I, PC) an und reagieren auf plötzliche Veränderungen, wie sie bei Vibration auftreten [9]. Sie sind besonders sensibel für eine Frequenz von 40-500 Hz [30]. Leichtere oder langsamere Veränderungen werden auf Grund der puffernden Funktion der beweglichen Flüssigkeit zwischen den einzelnen Lamellen aufgefangen und kaum registriert [9]. Größere Ansammlungen von Vater-Pacini-Körperchen reagieren auf Druck, wie er z. B. beim Greifen entsteht.

Golgi-Mazzoni-Körperchen

Golgi-Mazzoni-Körperchen sind ovale Körperchen, die zunächst in Muskeln und Sehnen, später auch im subkutanen Gewebe des Menschen beschrieben wurden [18, 37]. Sie werden von einer perineuralen Kapsel aus 10-15 Schichten umgeben [38]. Der Kern des Körperchens besteht aus Lamellen, die im Zentrum nicht-myelinisierte Nervenfasern umschließen. Diese Rezeptoren nehmen eine Größe von 150-250 μm an und sind somit kleiner als Vater-Pacini-Körperchen [38].

Ihre Funktion ist noch nicht eindeutig geklärt, der morphologische Aufbau deutet jedoch auf einen schnell adaptierenden Mechanorezeptoren hin [37].

1.2.4 Bindegewebe der Haut

Bindegewebe besteht aus Zellen und einer Interzellulärsubstanz, die wiederum aus einer amorphen Grundsubstanz und kollagenen bzw. elastischen Fasern besteht. Es gibt viele verschiedene Formen von Bindegewebe, die sich in der Zusammensetzung und der Verhältnisse der einzelnen Bestandteile zueinander unterscheiden. Im Handrücken finden wir sowohl straffes als auch lockeres, kollagenes Bindegewebe.

Zellen

Im Bindegewebe können eingewanderte und ortsständige Zellen unterschieden werden. Zu letzteren zählen Nervenzellen, Gefäßzellen, Muskelzellen (z. B. M. arrector pili) und Fibroblasten bzw. Fibrozyten, die für die Synthese der Matrixkomponenten zuständig sind. Die eingewanderten Zellen entstammen dem Knochenmark und sind hauptsächlich Zellen der Abwehr wie Makrophagen, Mastzellen und Lymphozyten [9].

Extrazelluläre Matrix

Die Matrix des lockeren kollagenen Bindegewebes besteht zum einen aus einem dreidimensionalen, verformbaren Netzwerk aus kollagenen und elastischen Fasern und zum anderen aus einer amorphen Grundsubstanz [9].

Kollagen Kollagen ist ein Strukturprotein, das eine ausgesprochene Stabilität aufweist. Im lockeren, kollagenen Bindegewebe kommen hauptsächlich die Typen I und III vor. Kollagen Typ I bildet starre Fibrillen, bei denen die Triple-Helices

der Länge nach leicht versetzt nebeneinander liegen. Die Fibrillenbreite und -anordnung variiert je nach Gewebe. Die Kollagenfasern sind zugfest und können nicht verlängert werden. Sind sie im Gewebe allerdings schräg überkreuzt angeordnet oder nehmen einen welligen Verlauf an, besitzen sie eine gewisse „Dehnungsreserve“. In Binde- und Stützgewebe sind die Kollagenfasern in Richtung der größten Zugbeanspruchung ausgerichtet [39].

Elastische Fasern Elastische Fasern bestehen aus einem inneren Kern aus quervernetztem Elastin, das von Mikrofibrillen aus Fibrillin umhüllt ist [40]. Mit einem Anteil von 90 % macht Elastin den Hauptteil der elastischen Fasern aus [40]. Elastin entsteht aus dem löslichen Vorläuferprotein Tropoelastin, das u. a. von Fibrozyten und glatten Muskelzellen gebildet wird. Diese Tropoelastin-Moleküle lagern sich zunächst spontan zu Kügelchen zusammen [39, 40]. Für die weitere korrekte Anordnung und Ausrichtung sorgt ein Gerüst dünner Mikrofibrillen (Durchmesser circa 10 nm) aus Fibrillin, das ebenfalls von Fibrozyten sezerniert wird [39, 40]. Nach der Desaminierung von Lysinresten durch das Enzym Lysyloxidase erfolgt eine ausgeprägte Quervernetzung der Elastinfibrillen über die Elastin-spezifischen Aminosäuren Desmosin und Isodesmosin [9, 39, 40]. Das Elastin ist nun stabil und unlöslich [40]. Zur Bildung und Funktion der elastischen Fasern tragen neben oben erwähnter Lysyloxidase außerdem noch weitere akzessorische Moleküle wie das latent TGF β binding protein (LTBP), ADAMTS (a disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin-type)) und microfibril-associated glycoproteins (MAGPs) bei [40].

Da Elastin durch eine Dehnung in einen Zustand höherer molekularer Ordnung überführt wird, kann es nach der Entspannung wieder in den Ausgangszustand zurückfallen [39]. Elastinreiche Gewebe und Strukturen sind dadurch dehnbar mit fast kompletter Rückstellkraft [9].

Elastische Fasern haben eine gewebespezifische Struktur, die die unterschiedlichen elastischen Anforderungen der verschiedenen Gewebe widerspiegelt [40]. Sie sind insgesamt nicht so weit verbreitet wie und in der Regel dünner als Kollagenfasern. Im Gegensatz zu Kollagen weisen sie keine typische Bündelformatierung auf [9]. Sie treten oft mit Kollagenfasern gemeinsam auf und sorgen dafür, dass diese nach der Zugbeanspruchung wieder in ihre gewellte Ausgangsposition zurückgeführt werden [39].

Grundsubstanz Die Grundsubstanz der Bindegewebsmatrix besteht hauptsächlich aus Adhäsionsproteinen (z. B. Fibronectin oder Laminin) und aus löslichen Komplexen von Kohlenhydratpolymeren, die an Proteinmoleküle gebunden sind (wie z. B. Proteoglykane und Glykosaminoglykane). Letztere können Wasser binden [9, 39].

1.3 *Propriozeption der Hand*

Es ist noch nicht abschließend geklärt, welche anatomischen Strukturen für die Propriozeption des Menschen zuständig sind.

Propriozeption, auch Tiefensensibilität genannt, bezeichnet eine Eigenempfindung, durch die die Bewegung, die Stellung und die Haltung des eigenen Körpers im Raum und auch die Position der einzelnen Körperteile zueinander wahrgenommen werden. Gleichzeitig werden Informationen über den aufgebrauchten Kraftaufwand übermittelt. Die afferenten Impulse werden durch Propriozeptoren generiert. Diese reagieren auf Stimuli der tieferen Strukturen, insbesondere Strukturen des Bewegungsapparates. Sie erkennen Positionsveränderung der umliegenden Gewebe [12]. Zu den bislang allgemein akzeptierten Propriozeptoren gehören Golgi-Sehnenorgane, Muskelspindeln, Gelenkrezeptoren und das Vestibularorgan. Es gibt Autoren, die Vater-Pacini- und Ruffini-Körperchen ebenfalls zu den Propriozeptoren zählen [9, 30].

Muskelspindeln und Gelenkrezeptoren wiesen in vergangenen Studien Defizite in der Generierung erforderlicher Daten auf, insbesondere, wenn es um die statische Position der gelenkbildenden Knochen zueinander ging und die dynamische Komponente fehlte [5, 41]. Mehrere Autoren stellten aufgrund ihrer Untersuchungen an Unterarm und Hand des Menschen die Hypothese auf, dass es neben den altbekannten Propriozeptoren weitere kutane oder subkutane Formen von Propriozeptoren im Handbereich geben müsse [42–48]. Diese Rezeptoren wurden als SA II-Rezeptoren klassifiziert, bei denen es sich um langsam adaptierende Afferenzen mit einer Basisaktivität, regelmäßigem Muster der Ausschläge und einem großen rezeptiven Feld handelt, die auf eine laterale Hautdehnung reagieren [47, 49, 50].

1.3.1 **Klassische Propriozeptoren**

Zu den klassischen Propriozeptoren der Peripherie zählen die in der Literatur anerkannten Gelenkrezeptoren, Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorgane.

Gelenkrezeptoren

In den meisten Gelenken wurden drei Typen von Gelenkrezeptoren gefunden [5]. Ein „spray type“-Rezeptor in der Gelenkkapsel, auch Ruffini-Endigung bezeichnet, ein größerer „spray type“-Rezeptor in den Ligamenten der Gelenke, auch Golgi-Endigung genannt und ein Pacini-ähnliches Organ, das meist im gelenknahen Periost liegt [3, 5, 20, 21, 51].

Gelenkrezeptoren sind langsam adaptierende Rezeptoren, deren Antworten abhängig vom Winkel und vom Ausmaß der Gelenkbewegung sind. Sie können dadurch akkurate Informationen über die Position der gelenkbildenden Knochen zueinander übermitteln [3]. Zusätzlich reagieren sie auf lokalen Druck auf die Gelenkkapsel [3].

Diese Rezeptoren galten lange Zeit als die wichtigsten Rezeptoren für die Kinesthesie [5]. McCloskey stellte 1978 die Hypothese auf, dass sich Gelenkrezeptoren nicht für das Erkennen einer andauernden, insbesondere einer mittleren Gelenkposition eignen, da man bei vorausgegangenen Untersuchungen hauptsächlich Reaktionen auf extreme Gelenkpositionsveränderungen erhielt [5, 52]. Möglicherweise dienen sie eher dazu, die Geschwindigkeit und Beschleunigung der Gelenkbewegung wahrzunehmen [5, 41].

Muskelspindeln

Muskelspindeln sind essentiell für die Kontrolle der Muskelkontraktion.

Sie liegen im zu regulierenden Muskel und werden von einer spindelförmigen, bindegewebigen Kapsel umhüllt. Jede Spindel enthält kleine, spezialisierte, intrafusale Muskelfasern, die sowohl sensibel als auch motorisch innerviert werden. Man unterscheidet Kernketten- von Kernsackfasern, abhängig von der Anordnung der Nuclei im Sarkoplasma. Intrafusale Fasern haben prinzipiell den gleichen histologischen Aufbau wie extrafusale Skelettmuskelfasern, nur dass die Zone der Myofibrillen um die Nuclei eher dünn ist [9]. Die Größe und Anzahl der Spindeln im Muskel und auch die Anzahl der intrafusalen Fasern variieren je nach Muskel.

Die motorische Innervation erfolgt über zwei Arten von dünn myelinisierten γ -Efferenzen und einer myelinisierten β -Efferenz. Die Stimulierung durch diese Fasern führt zur Kontraktion des kontraktile Anteils der intrafusalen Fasern, wodurch die sensiblen Afferenzen aktiviert und die Empfindlichkeit der Muskelspindeln gesteuert werden [9].

Die Muskelspindel wird auf zwei verschiedene Weisen sensibel innerviert. Zum

einen durch die primären, anulospiralen Endigungen von schnellen 1a-Efferenzen, die sich im Bereich des Äquators spiralgig um den Kernanteil der intrafusalen Fasern wickeln und zum anderen durch sekundäre Endigungen, die als langsamer leitende Typ-2-Fasern die weiter distalen Abschnitte der intrafusalen Fasern innervieren. Bei den primären Endigungen handelt es sich um schnell adaptierende Rezeptoren, die besonders auf dynamische Dehnung reagieren [5]. Die sekundären Endigungen sind langsam adaptierende Afferenzen [9]. Sie antworten weniger sensibel auf dynamische Dehnung, sondern registrieren eher den Grad der Dehnung ihres Muskels [5]. Allerdings reagieren viele Spindeln kaum bis gar nicht auf eine mittlere Gelenkposition [5].

Golgi-Sehnenorgane

Golgi-Sehnenorgane befinden sich meist an den Übergängen von Muskeln auf Sehnen [5, 9]. Es wurden bis zu 50 Organe nebeneinander beschrieben. Diese Endorgane sind circa 100 μm breit und 500 μm lang und bestehen aus kleinen Sehnenfaserbündeln, sogenannten intrafusalen Fasciculi, umgeben von einer zarten Kapsel. Die Fasciculi werden von dünnen Bindegewebsfasern und Fibroblasten durchzogen. Das Golgi-Sehnenorgan wird von einem oder mehreren myelinisierten Axonen erreicht, die in die Kapsel eintreten, sich dort verzweigen und, nur noch durch eine Basallamina getrennt, um die einzelnen Sehnenfasern wickeln [9].

Dem Sehnenorgan liegen extrafusale Muskelfasern in Reihe an, die an ihm ziehen und es so aktivieren können [5]. Durch Muskelkontraktion ist das Sehnenorgan leicht erregbar, wohingegen es für die passive Aktivierung durch externe Dehnung einen recht hohen Schwellenwert hat [4–6]. Es sei denn, diese passive Dehnung erfolgt während einer schnellen Bewegung [7].

Golgi-Sehnenorgane übermitteln propriozeptive Information und sind langsam adaptierende Rezeptoren [9].

1.3.2 Hinweise auf weitere Propriozeptoren

In den letzten Jahrzehnten wurden Defizite bei der Informationsgenerierung durch die klassischen Propriozeptoren beschrieben [5, 41]. Die Indizien für kutane Propriozeptoren im Handbereich nahmen zu [42–48].

Untersuchungen zum Nachweis kutaner Propriozeptoren

Es gibt verschiedene Herangehensweisen experimentell nachzuweisen, wo die Rezeptoren liegen, die die propriozeptive Information übermitteln. Die klassischen Propriozeptoren liegen in oder an der Gelenkkapsel, in den Muskeln und an den Muskel-Sehnen-Übergängen. Kann man entweder diese Gebiete komplett „aus-schalten“ und erhält trotzdem weitere propriozeptive Information, kann man davon ausgehen, dass diese mindestens teilweise an anderer Stelle generiert wird. Umgekehrt kann man andere Gebiete wie z. B. die Haut oder das darunterliegende Bindegewebe mechanisch oder chemisch blockieren. Ist nun die Eigenempfindung eingeschränkt, spielen diese Gebiete wahrscheinlich eine Rolle in Bezug auf die Propriozeption.

Unten aufgezählte Autoren haben auf unterschiedliche Weisen versucht, diese vermeintlichen Rezeptoren unabhängig voneinander auf die propriozeptiven Eigenschaften hin zu untersuchen. Viele Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es neben den bekannten Propriozeptoren noch weitere Strukturen im umliegenden Bindegewebe bzw. der Haut geben muss, die Einfluss auf die Eigenwahrnehmung haben [42–48].

Kutane Mechanorezeptoren als Propriozeptoren

In den letzten Jahrzehnten wurden viele klinische Untersuchungen durchgeführt, die auf kutane bzw. subkutane Rezeptoren als Propriozeptoren hinwiesen.

Provins wies 1958 eine eingeschränkte propriozeptive Wahrnehmung an Fingern nach kompletter Blockade der Hautnerven durch Xylocain nach und stellte fest, dass die kinästhetische Rückmeldung zum Probanden durch die Anästhesie beeinträchtigt ist. Da die Muskel- und Sehnenrezeptoren von der Anästhesie nicht beeinflusst gewesen sein dürften, stellte Provins die Hypothese auf, dass die afferente Information von Muskeln und Sehnen alleine dem Menschen nicht ausreicht, seine Fingerposition und -bewegung eindeutig nachzuvollziehen [42]. Browne et al. zeigten 1954 in ihrem Experiment an der Großzehe, dass nach Anästhesie der gleichen durch Procain bei acht von neun Probanden eine fast komplette Unfähigkeit bestand, eine passive Bewegung der Großzehe bei ausgeschalteter Sicht wahrzunehmen [43].

Goodwin et al. machten 1972 eine klinische Beobachtung bei Patienten nach Einbringen von Hüftendoprothesen. Trotz künstlichem Ersatz des großen Gelenks zeigte sich bei ihren Patienten keine offensichtliche Beeinträchtigung der Fähig-

keit, das Gelenk und seinen Winkel zu kontrollieren oder die Gelenkposition wahrzunehmen [44].

Umgekehrt zeigt sich laut Resonanz von Klinikern, dass beispielsweise nach dem Einbringen einer Kniegelenks-Totalendoprothese einige Patienten trotz perfekter Mechanik das Treppensteigen neu erlernen müssen, da sie keine Rückmeldung aus dem Kniegelenk erhalten. Diese Patienten sind in Bezug auf ihr Knie bewegungsblind und müssen erst lernen, den Verlust durch andere Sinnesorgane zu kompensieren.

Moberg konnte 1972 in einem Versuch aufgrund vorausgegangener Operationen seines Patienten Mechanorezeptoren der Haut von Gelenkrezeptoren im Handbereich trennen und kam zu dem Ergebnis, dass der Patient trotz ausfallender Gelenkrezeptoren eine durchschnittliche Wahrnehmung passiver Bewegung und der Position des Fingers hatte. Umgekehrt konnte derselbe Patient einen Finger, bei dem die Muskelsehnenfunktion im Gegensatz zur kutanen Innervation erhalten blieb, nicht akkurat zum Greifen einsetzen [45].

Cross und McCloskey untersuchten 1973 ihre Patienten nach der Resektion von Metakarpophalangeal- oder Metatarsophalangealgelenken inklusive der Gelenkkapseln. Für alle Gelenke blieb der Lagesinn für Flexion und Extension erhalten, was bedeutet, dass die Sensoren für die Eigenwahrnehmung nicht oder zumindest nicht ausschließlich im Gelenk liegen [46].

Auch Hulliger et al. glaubten zweifelsohne an einen Zusammenhang zwischen Mechanorezeptoren der Haut und der Wahrnehmung von Bewegung. Ihre elektrophysiologischen Untersuchungen 1979 am N. medianus gaben Anhalt dafür, dass sogar die Richtung und Geschwindigkeit einer Bewegung durch Mechanorezeptoren übermittelt werden kann [47].

Edin stellte 1992 nach seinen Untersuchungen am N. radialis die Hypothese auf, dass Hautrezeptoren der menschlichen Felderhaut Informationen über die Gelenkstellung bieten können und somit eine spezifische Rolle für die Propriozeption, die Kinästhesie und die Bewegungskontrolle spielen [48].

Weitere Hinweise auf eine Beteiligung der kutanen Rezeptoren an der Propriozeption kommen aus Studien über kinesiologische Tapes. In einer Untersuchung von Torres et al. konnte 2016 gezeigt werden, dass die Schwelle zur Wahrnehmung passiver Bewegungen im Kniegelenk durch kinesiologische Tapes herabgesetzt wird [53].

SA II-Afferenzen als Propriozeptoren

Eine propriozeptive Bedeutung der kutanen SA II-Afferenzen konnte in Studien der letzten Jahrzehnte nachgewiesen werden.

Die Haut der menschlichen Hand wird von vier verschiedenen mechanorezeptiven Afferenzen innerviert [54, 55]. Alle vier Typen haben lange myelinisierte Nervenfasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 35-70 m/sec [55]. Die langsam adaptierenden Afferenzen SA I und SA II (Slowly Adapting I und II) reagieren auf anhaltende Hautdeformierung mit anhaltenden Entladungen, während die schnell adaptierenden Rezeptoren PC (Pacini Corpuscle) und RA (Rapidly Adapting) lediglich während der dynamischen Phase der Gewebedeformierung ausschlagen [47, 48, 56]. SA I und RA sind dicht in der Leistenhaut angesiedelt, haben relativ kleine rezeptive Felder und werden den Merkel-Zellen und Meißner-Körperchen zugeordnet [34, 55, 57]. Sie übermitteln Informationen von der Hautoberfläche und haben eine sehr hohe räumliche Auflösung [57]. Die rezeptive Feldgröße von SA II und PC hingegen ist größer [50]. Diese Rezeptoren sind spärlicher angesiedelt und liegen vermutlich in tieferen Strukturen der Haut [47, 55]. Einige Autoren gehen davon aus, dass es sich um Ruffini- und Pacini-Körperchen handelt, die dem ZNS „gröbere“ Informationen übermitteln [31, 55, 57].

Knibestöl registrierte 1975 durch perkutane Ableitungen der Nn. ulnaris und medianus die elektrophysiologische Reaktion der Haut auf Manipulation im Handbereich und kam zu dem Ergebnis, dass es auf Druck und laterale Dehnung der Haut zu SA II-Entladungen kam. Da die SA II-Rezeptoren im Nagelbereich ebenfalls zuverlässig und adäquat auf Bewegungen im distalen Interphalangealgelenk mit linearem Verhältnis zum Flexionsgrad des Fingers reagierten, hielt es der Autor für gut möglich, dass die SA II-Rezeptoren der Haut einen Beitrag zum Lagesinn der Finger beisteuerten [56].

Johansson untersuchte 1978 die Leistenhaut der Hand durch perkutane Ableitung des N. medianus. Auch bei ihm kam es bei lateraler Hautdehnung zu SA II-Ausschlägen, die er in Bezug auf die Dehnungsrichtung des maximalen Ausschlags in drei Unterklassen einteilte. Johansson vermutet die RA- und SA I-Rezeptoren aufgrund der guten Ergebnisse in Bezug auf die Diskriminierung näher unter der Haut als die PC- und SA II-Rezeptoren. Für Johansson war eine propriozeptive Bedeutung der SA II-Rezeptoren potentiell möglich [57].

1979 beschrieben Johansson und Vallbo eine gleichmäßige Verteilung der PC- und SA II-Einheiten über die gesamte Leistenhaut der Hand, im Gegensatz zu SA I- und RA-Rezeptoren. Johansson stellte die Hypothese auf, dass diese Me-

chanorezeptoren gegebenenfalls auch Informationen über Scherkräfte zwischen der Hautoberfläche der Handinnenseite und den gehaltenen Objekten vermitteln können [36].

Bei ihren elektrophysiologischen Untersuchungen der Haut der Handinnenfläche fanden Hulliger et al. 1979, dass neben der bereits bekannten Reaktion auf Hautdehnung die SA II-Einheiten auch in Ruheposition der Finger ausschlugen. Aufgrund der geringen Antwort schlossen Hulliger et al. aber eine Bedeutung für den statischen Positionssinn der Finger aus. Die durch die Autoren festgestellte leichtere Erregbarkeit der PC- und SA II-Rezeptoren gegenüber den SA I- und RA-Rezeptoren könnten laut ihnen damit zusammenhängen, dass diese Rezeptoren vermutlich in tieferen Strukturen lägen und somit bei der Fingerbewegung größeren Deformierungen ausgesetzt seien [47].

Jarvilehto et al. untersuchten 1981 die Mechanorezeptoren des Handrückens, indem sie nach Stimulation der Haut durch taktile Impulse die entstandenen Aktionspotentiale über den N. radialis ableiteten. Jarvilehto et al. stellten fest, dass SA II-Rezeptoren eher größere rezeptive Felder mit unklaren Grenzen haben, insgesamt stabile Antworten auf sich wiederholende Reize geben und relativ häufiger im Handrücken als an der Handinnenfläche vorkommen [50].

Edin und Abbs maßen 1991 die elektrischen Ableitungen des N. radialis bei passiver Fingerbewegung bzw. Manipulation der Haut und interpretierten ihre Daten so, dass die langsam adaptierenden Mechanorezeptoren der Haut detaillierte kinetische Information zumindest in Bezug auf die Hand- und Fingerbewegung bieten könnten. Je mehr die Haut bei der Fingerbewegung gedehnt wurde, desto größer war das Reaktionsausmaß der Rezeptoren [58]. In Edins folgenden elektrophysiologischen Untersuchungen des Handrückens konnte er belegen, dass SA I und SA II nicht nur eine ausgezeichnete dynamische und statische Empfindlichkeit gegenüber Hautdehnung aufwiesen, sie zeigten auch einen positionsbezogenen Sinn, wie er von Muskelspindeln bekannt sei [48].

1995 konnten Edin und Johansson einen Zusammenhang zwischen der Hautdehnung über einem Fingergelenk und einer kinästhetischen Wahrnehmung beim Menschen nachweisen, indem sie durch Zug an der Haut eine Hautdehnung, wie sie bei einer Fingerflexion auftreten würde, imitierten. Bei tatsächlicher Beugung des Fingers und einer Verhinderung der Hautdehnung wurde dagegen keine Fingerbewegung durch die Probanden wahrgenommen [59].

Mikroneurographische Untersuchungen an der Felderhaut des Unterarms durch Olousson et al. im Jahr 2000 zeigten, dass SA II-Einheiten die Fähigkeit haben,

richtungsspezifische Informationen über Änderungen in der lateralen Hautdehnung wiederzugeben [60].

Im Jahr 2011 haben Blanchard et al. in einer Studie an elf Probanden die Wahrnehmung taktiler und muskulärer Informationen in Bezug auf die Handstellung und -bewegung untersucht. Blanchard et al. kamen nicht nur zu dem bereits bekannten Ergebnis, dass die Stimulierung der Hautafferenzen die Illusion einer Handbewegung hervorrufen kann, sondern stellten auch fest, dass bei widersprüchlichen Informationen aus Haut und Muskeln die kutane Information gegenüber den muskulären Afferenzen bei langsamen, kleinen Handbewegung Vorrang in Bezug auf die Wahrnehmung des Probanden hat [61].

Chambers et al. stellten 1972 nach ihren Untersuchungen an Katzen die Hypothese auf, dass die SA II-Ableitungen das elektrophysiologische Korrelat zu den Ruffini-Körperchen seien [31]. Knibestöl fand es 1975 begründet, diese Erkenntnis auch auf den Menschen übertragen zu können [56].

Paré et al. verglichen im Jahr 2003 das Vorkommen von Ruffini-Körperchen in der Fingerkuppe des Menschen mit den Ergebnissen elektrophysiologischer Studien und stellten ein Missverhältnis zwischen den beschriebenen SA II-Ableitungen und der Anzahl der auftretenden Ruffini-Körperchen fest [25]. Laut ihnen muss ein anderer Mechanorezeptor diese Ableitungen generieren.

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel dieser qualitativen Arbeit ist es, die für die Propriozeption verantwortliche Struktur des bindegewebigen Handrückens histologisch darzustellen.

Die Literaturrecherche ergab Hinweise auf kutane Propriozeptoren in der Hand (SA II-Afferenzen), die keinem Mechanorezeptoren eindeutig und abschließend zugeordnet werden können [42–48]. Diese Rezeptoren werden in den tiefergelegenen Strukturen der Haut vermutet [47, 55]. Für diese Studie ist der Handrücken gegenüber der Handinnenfläche von größerem Interesse, da die Haut des Handrückens bei der Bewegung der Finger ausgeprägter mechanischer Veränderung im Sinne einer Dehnung unterworfen wird. Zudem ist die Haut dorsalseitig den tieferen Strukturen gegenüber verschiebbar, was zu einer größeren Umgebungsveränderung durch Gelenkbewegung führt und somit von Rezeptoren leichter wahrgenommen werden könnte.

Die Arbeitshypothese ist, dass die Bindegewebsstrukturen des Handrückens bedeutende propriosensorische Funktionen haben und dass Elastin dabei als dynamisches Element eine wesentliche Unterstützung bietet. Die reversiblen Formveränderungen des Elastins könnten die propriozeptiven Messungen der korpuskulären Mechanorezeptoren fundamental unterstützen.

Dazu wird ein erstes Mapping der Mechanorezeptorenverteilung und –häufung mit Berücksichtigung der topographischen Beziehung zu Elastin und anderen Strukturen wie z. B. Sehnen erstellt. Da es sich beim Handrücken um ein mikroanatomisch betrachtet großes Areal handelt, werden im Sinne eines Screenings kleinere, würfelförmige ROIs (Regions of Interest) im Bereich des distalen Handrückens gewählt, teilweise über den Metakarpophalangealgelenken und teilweise proximal dieser Gelenke.

Die klinische Relevanz dieser Studie zeigt sich in der Vermeidung postoperativer propriosensorischer Defizite in der Handchirurgie.

KAPITEL 2

Material und Methoden

2.1 Humanpräparate

Für die hier vorgestellte Studie wurde das Gewebe von drei Körperspenden verwendet. Seitens der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bestanden keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung dieser Studie (interne Studiennummer des Ethikvotums: 5446). Die Spender haben sich zu Lebzeiten dafür entschieden, ihre Körper nach dem Tod der medizinischen Aus- und Fortbildung und zu Forschungszwecken im Bereich der Medizin zur Verfügung zu stellen. Als Ausschlusskriterien galten inkomplette Fixierung, Eintrocknungsvorgänge, Verletzungen, Voroperationen oder Erkrankungen im Handbereich.

Bei den untersuchten Körperspenden handelte es sich um eine weibliche und zwei männliche Menschen im Alter zwischen 72 und 87 Jahren zum Zeitpunkt des Todeseintritts. Von einer männlichen und der weiblichen Körperspende wurden jeweils beide Hände zur Gewebegewinnung genutzt. Von der zweiten männlichen Körperspende konnte nur die rechte Hand verwendet werden, da die linke bereits zu anderen Forschungszwecken bearbeitet wurde. Daraus ergab sich eine Gesamtanzahl von fünf Händen; drei rechte und zwei linke bzw. drei männliche und zwei weibliche.

2.2 Chemikalien

Die initiale Fixierung der Körperspenden erfolgte mit einem Fixans aus 10%igem Formalin und 53%igem Alkohol und teilweise mit Glycerin innerhalb der ersten 24 Stunden nach Eintritt des Todes.

Nach Präparation und Markierung der Gewebelöcke wurden diese in Kassetten gelegt, um die verschiedenen Stufen des Einbettens zu durchlaufen. Nach Wässerung erfolgte die aufsteigende Alkoholreihe mit Isopropanol bis zum absoluten Alkohol. Nach Entfernung des Alkohols mittels Xylol oder Roticlear[®] wurden die Blöcke mit heißem Paraffinwachs durchtränkt bis sie ausgegossen und

nach Erkalten angeschnitten werden konnten.

Die Schnitte wurden im destillierten Warmwasserbad gestreckt auf die Objektträger aufgezogen und trocknen gelassen. Für die Entparaffinierung wurden die Schnitte im Brutschrank angeschmolzen, mit Xylol oder Roticlear[®] behandelt und mittels absteigender Alkoholreihe (Ethanol) bis hin ins wässrige Milieu geführt.

Die Azan-Färbung nach HEIDENHAIN wurde mit Azokarmin G, Anilinblau, Orange G, Eisessig, Anilin und Wolframatophosphorsäure durchgeführt. Für die Elastica van GIESON Färbung wurden Resorcinfuchsin, Hämatoxylin und Pikrofuchsin verwendet. Die immunhistochemischen Färbungen erfolgten mittels einer Antigen-Demaskierungslösung (VECTOR[®]), monoklonalem anti h pNF (DAKO[®] und BioLegend[®]) und monoklonalem anti human Myelin Basic Protein (BioLegend[®]), Maus IgG1 bzw. Maus IgG1 und IgM (BioLegend[®]), biotinyliertem Pferde anti-Maus IgG (VECTOR[®]), biotinyliertem anti-Maus IgG und IgM (VECTOR[®] und BioLegend[®]), Streptavidin Meerrettichperoxidase (HRP) (BioLegend[®]), 3-Amino-9-ethylcarbazol-Substratentwickler (VECTOR[®]) bzw. NovaRED-Substratentwickler (VECTOR[®]), Hämatoxylin, gesättigtem Lithiumcarbonat und phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS).

Für fast alle Färbungen wurden zudem im Anschluss Alkohol und Xylol (oder ein Äquivalent) benutzt. Zum Eindecken wurden die Präparate mit Depex, Roti[®]-Mount oder Aqua-Poly/Mount ausgehärtet.

Für eine detailliertere Beschreibung siehe *Anhang* (Kap. A.1.1).

2.3 Hard- und Software

Zur Erstellung der Paraffinschnitte wurde das Rotations-Mikrotom Microm[™]HM 360 der Firma Thermo Fisher Scientific[™] eingesetzt. Dieses Mikrotom ermöglicht Schnitte von 3–100 μm Dicke. Zur lichtmikroskopischen Auswertung der Präparate wurde das Mikroskop LEICA[®] DM4000B genutzt. Fotos der Präparate wurden mit dem Programm Leica Application Suite (LAS) generiert. Die anschließende Bildbearbeitung wurde mit GIMP (2.8.18) und Inkscape (0.92.2) durchgeführt.

2.4 Methoden

Zur Bearbeitung und Analyse der Präparate wurden bereits etablierte Methoden der Schnitttechnik, der Färbung, der Lichtmikroskopie und der Bildbearbeitung angewandt.

2.4.1 Fixierung der Körperspenden

Die Körperspenden wurden nach Eintreffen gekühlt und innerhalb der ersten Tage fixiert. Die Perfusion der Körperspenden erfolgte durch die A. radialis mit einem Druck von 1,2 bar. Die Fixierungslösung bestand aus einem Gemisch aus 30 l 37%igem Formalin, 60 l 99%igem Alkohol und 15 l destilliertem Wasser. Bei einer der drei Körperspenden wurden der Lösung noch 30 l Glycerin hinzugefügt. Nach erfolgter Durchspülung des Gefäßsystems wurden die Körperspenden zur weiteren Fixierung für mindestens drei Monate in eine Wanne mit circa 10%igem Formalin gelegt. Für die anschließende Lagerung wurden sie in der Thalheimer Anlage einer Zyklusberieselung mit 37%igem Formalin ausgesetzt. Vor Gebrauch der Körperspenden konnten diese in der Anlage gewässert werden.

2.4.2 Bearbeitung der fixierten Hände

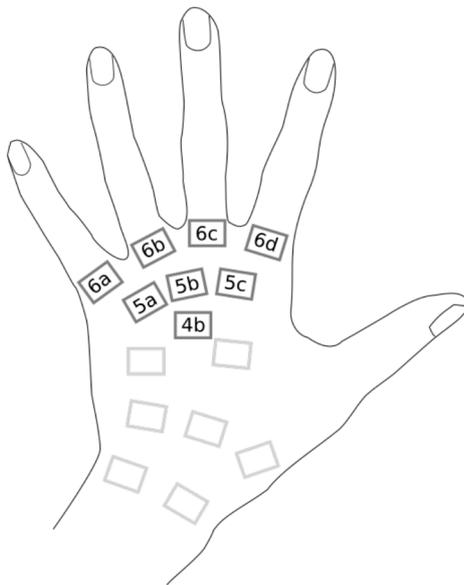


Abbildung 2.1: Regions of Interest (ROIs), Blockebenen 4-6

den die für diese Studie vorher definierten würfelförmigen Areale von Interesse (Blockebenen 4-6, siehe Abb. 2.1) mit einem scharfem Skalpell zugeschnitten und

Die fünf fixierten Hände wurden auf die jeweils gleiche Art und Weise bearbeitet. Nach Vorzeichnen der auszuscheidenden Region mittels wasserlöslichem Aquarellstift wurde der Hautschnitt mit einem Einmalskalpell durchgeführt. Die Grenzen des gewünschten Präparates lagen proximal des Retinaculum extensorum und distal der Fingergrundgelenke. Als nächstes wurde das gesamte dorsal liegende Gewebe inklusive der Leitungsbahnen und Teile der Mm. interossei dorsales von den Handknochen scharf abpräpariert (Abb. 2.2). Das Präparat wurde auf eventuelle Knorpel- oder Knochenreste hin untersucht. Diese wurden sorgfältig entfernt, um das spätere präzise Schneiden des Gewebes zu ermöglichen. Im folgenden Schritt wurden

jeweils an den ulnaren und proximalen Würfelseiten mit wasser- und alkohollöslicher Farbe zur späteren Orientierung markiert (Abb. 2.3, 2.4). Nach Einlegen in eine mit Labor-, Körperspende- und Blocknummer beschriftete Einbettkassette, wurden die Gewebeböcke zunächst für ca. vier Tage zum Ausspülen des größten Formalinanteils gewässert.



Abbildung 2.2: Präparation der Hand.

2.4.3 Einbettung

Die Einbettkassetten mit den Präparaten durchliefen zum Teil eine manuelle und zum Teil eine maschinelle aufsteigende Alkoholreihe zur Entwässerung. Die Stufen waren bei beiden Verfahren gleich; 50%iger, 70%iger, 90%iger, 96%iger, 96%iger, absoluter Alkohol und absoluter Alkohol (Isopropanol). Jede Stufe wurde für ca. zwei Tage durchlaufen. Der Alkohol wurde im Anschluss durch Xylol oder Roticlear® ausgetauscht. Die Präparate wurden zweimal für jeweils zwei Tage mit diesem Intermedium behandelt.

Die Durchtränkung mit 60 °C heißem Paraffinwachs erfolgte vier Mal hintereinander für je einen Tag. Im Anschluss konnten die Blöcke ausge-

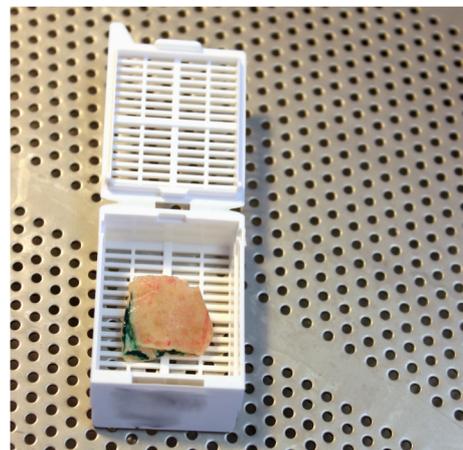


Abbildung 2.3: Einbettung

gossen und nach ca. zweistündigem Erkalten auf Eis angeschnitten werden. Durch die vorherige Markierung der Blöcke wurde eine korrekte Ausrichtung des Präparates gewährleistet.

2.4.4 Schnitt

Für die 6-7 μm dicken Paraffinschnitte wurde ein Rotations-Mikrotom eingesetzt. Zur Entfaltung und zum leichterem Aufziehen auf die Objektträger wurden die frischen Schnitte in ein ca. 32 °C warmes, destilliertes Wasserbad gelegt. Gelegentlich wurden Schnitte im Anschluss noch gebügelt. Die Objektträger mit den Präparaten wurden entweder im Brutschrank bei 30 °C oder an der Raumluft getrocknet. Letzteres dauerte entsprechend länger.

2.4.5 Entparaffinierung

Für die weitere Bearbeitung (Färbung) mussten die Schnitte entparaffiniert werden. Dazu wurde das Paraffin zunächst im Brutschrank bei 60-80 °C für bis zu 120 Minuten angeschmolzen und dann durch Roticlear™ ausgetauscht. Mittels absteigender Alkoholreihe wurden die Schnitte je nach Färbungsvorhaben bis in ein wässriges Milieu überführt. Die Schritte waren absoluter Alkohol, 96%iger, 90%iger, 70%iger und 50%iger Alkohol, in diesem Fall Ethanol. Jede Station musste aufgrund der geringen Dicke der Präparate im Gegensatz zur vorherigen aufsteigenden Reihe für nur ca. zwei Minuten durchlaufen werden. Im Anschluss wurden die Objektträger für zwei Minuten gewässert.

2.4.6 Färbungen

Um bestimmte Gewebeelemente darstellen und unter dem Mikroskop auswerten zu können, wurden die Schnitte nach der Entparaffinierung unterschiedlich eingefärbt.

Nach allen Färbungen (außer den Färbungen mit alkohollöslichem AEC) wurden die Präparate wieder über die aufsteigende Alkoholreihe bis hin zu Xylol bzw. Roticlear™ geführt, um anschließend mittels DePeX oder Roti™-Mount ausgehärtet und mit einem Deckglas eingedeckt zu werden. Die alkohollöslichen Färbungen wurden mit dem Aqua-Poly/Mount Eindeckmedium versehen und durch ein Deckglas abgedeckt.

Zur genauen Anleitung der Färbungen mit Dosierung und Markennamen siehe *Anhang* (Kap. A.1.1).

Standardfärbungen

Um einen Gesamtüberblick mit Hervorhebung der wichtigsten Gewebestrukturen zu erhalten, wurden zunächst zwei Standardfärbungen an einem Teil der Schnitte durchgeführt.

Elastica van GIESON Die Färbung Elastica van GIESON eignete sich sehr gut als Übersichtsfärbung, mit der die fasrigen Komponenten des Extrazellulärraums gut gegen andere Strukturen differenziert werden konnten. Zudem markierte die Färbung Elastin, was essentiell zur Bestimmung des Elastinvorkommens war. Hierzu wurde nur eine absteigende Alkoholreihe bis 70 % benötigt. Die Objektträger wurden 15 Minuten lang in die Elastica-Lösung (Resorcinfuchsin) getaucht, gewässert, fünf Minuten in Hämatoxylin nach WEIGERT gegeben, mit destilliertem Wasser gewässert, zehn Minuten unter Leitungswasser gebläut und eine Minute in eine Pikrofuchsin-Lösung (Pikrinsäure und Säurefuchsin) gehalten. Die elastischen Fasern wurden durch das Resorcinfuchsin dunkelviolet, die Zellkerne durch das Hämatoxylin schwarzblau-dunkelbraun, das Zellplasma durch Säurefuchsin gelblich und die kollagenen Fasern durch Pikrinsäure rötlich gefärbt.

Azan-Färbung nach HEIDENHAIN Mit der Azan-Färbung nach HEIDENHAIN erhielten wir eine weitere Übersichtsfärbung, die kein Elastin anfärbte, jedoch zelluläre von nichtzellulären Strukturen deutlich abgrenzte. Nach Durchlaufen einer kompletten absteigenden Alkoholreihe wurden die Schnitte für fünf Minuten in Anilinalkohol gestellt. Die Objektträger wurden 15 Minuten lang in auf 56 °C vorgewärmter Azokarminlösung, dann zehn Minuten lang in kalter Azokarminlösung gefärbt. Daraufhin wurden die Schnitte mit Anilinalkohol gespült und eine Minute lang in Anilinalkohol gebadet, bis nur noch die Zellkerne gefärbt waren. Nach einminütigem Auswaschen in essigsaurem Alkohol wurden die Präparate 40 Minuten lang in 5%ige Wolframatophosphorsäure zum Entfärben und Beizen des Bindegewebes gestellt. Als letzte Färbung wurde für 15 Minuten ein Anilinblau-Orange-Gemisch verwendet. Durch die Azan-Färbung nach HEIDENHAIN wurden kollagenes Bindegewebe blau und Muskelgewebe rötlich-orange dargestellt.

Immunhistochemische Färbungen

Um bestimmte Proteine (wie z. B. Neurofilamente) sichtbar zu machen, wurden einige Schnitte beispielhaft mit markierten Antikörpern angefärbt.

Pan Neurofilament Nach oben beschriebener Entparaffinierung (Abs. 2.4.5) von Objektträgern mit jeweils zwei Präparaten wurden die Antigene im Schnellkochtopf fünf Minuten lang unter Zugabe der Antigen Unmasking Solution demaskiert. Damit die folgenden Lösungen nur jeweils mit dem dafür bestimmten Objekt in Berührung kommen, wurden beide Präparate mit einem fettlöslichen Stift (PAP Pen) eingekreist. Nach Halten in phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) wurde dem einem Präparat monoklonales anti h pNF und dem anderen Präparat als Negativkontrolle Maus IgG1, jeweils in 3-5%-igem Pferdeserum, zugefügt. 35 Minuten später wurde der Objektträger erneut mit PBS gespült und beide Präparate mit biotinyliertem Pferde anti-Maus IgG versehen. Nach 45 Minuten wurde der Antikörper in PBS ausgewaschen und Streptavidin Meerrettichperoxidase (HRP) auf die Präparate geträufelt und für 40 Minuten belassen. Anschließend erfolgten die erneute Spülung mit PBS und die Zugabe von 3-Amino-9-ethylcarbazol-Substratentwickler (AEC). Nach Waschung mit PBS folgten die Gegenfärbung mit Hämatoxylin, eine Spülung mit Wasser und eine Behandlung mit gesättigtem Lithiumcarbonat mit anschließendem Waschen mit Wasser.

Im Verlauf der Studie wurden der Antikörper und der Entwicklerfarbstoff gewechselt. Anstatt monoklonalem anti h pNF wurde gereinigtes anti h pNF (IgG + IgM) verwendet. Für die Negativkontrolle wurde ebenfalls zusätzlich Maus IgM eingesetzt. Den AEC-Substratentwickler wurde durch den NovaRED Substratentwickler ersetzt.

Myelin Basic Protein Nach durchgeführter Entparaffinierung (2.4.5) wurden die Proteine der Präparate mittels einer Antigen Unmasking Solution im Schnellkochtopf für fünf Minuten demaskiert. Jeder Objektträger enthielt zwei Präparate. Nachdem die Objekte auf Raumtemperatur heruntergekühlt waren, wurden sie für zehn Minuten in wasserstoffperoxid-haltige phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS) gehalten. Danach wurden die einzelnen Präparate mit einem fettlöslichen Stift (PAP-Pen) eingekreist. Anschließend wurde auf das erste Präparat monoklonales anti human Myelin Basic Protein in 3-5%-igem Pferdeserum geträufelt. Dem zweiten Präparat wurde als Negativkontrolle Maus IgG1 hinzugefügt. Der Objektträger wurde bei 4 °C über Nacht gelagert. Am nächsten

Tag wurde biotinyliertes Pferde anti-Maus IgG in PBS (1:300) auf die Proben geträufelt. Nach 45 Minuten wurde den Schnitten Streptavidin Meerrettichperoxidase (HRP) in PBS (1:800) hinzugefügt. Nach weiteren 40 Minuten wurden die Objekte mit 3-Amino-9-ethylcarbazol-Substratentwickler (AEC) versehen. Nach der lichtmikroskopisch überprüften optimalen Entwicklungszeit (10-40 Minuten) wurden die Proben zur Gegenfärbung für eine Sekunde in Hämatoxylin gehalten. Anschließend wurden die Objektträger für bis zu 360 Sekunden in eine gesättigte Lithiumcarbonat-Lösung gestellt. Zwischen den einzelnen Schritten wurden die Proben in phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) oder Wasser gewaschen.

2.4.7 Schnittserien

Für diese Studie wurden Schnitte aus verschiedenen Winkeln durchgeführt.

Frontalschnitte

Als Frontalschnitte werden in dieser Studie Schnitte bezeichnet, die quer zur proximo-distalen Achse der Hand verlaufen. Pro Block wurden zehn aufeinanderfolgende Schnitte aus fünf gleich ausgerichteten Ebenen mit circa 200 μm Abstand erstellt (Schnittebenen 1-5). Für jede Ebene jedes Blocks wurde jeweils ein Schnitt mit der Elastica van GIESON- und der Azan von HEIDENHAIN-Färbung angefärbt. Aus bestimmten Blockebenen wurde zusätzlich ein Schnitt immunhistochemisch behandelt. Bei einer Schnittdicke von circa 6-7 μm hatten wir somit teilweise drei nahezu gleiche Schnitte mit unterschiedlicher Darstellung der zu untersuchenden Strukturen.

Um eine räumliche Vorstellung der im Ergebnisteil erwähnten gefundenen Strukturen zu erhalten, wurde im Laufe der Studie eine Serie von insgesamt 600 aufeinanderfolgenden Frontalschnitten mit einer Schnittdicke von circa 6-7 μm hergestellt. Der Großteil der Schnitte wurde mit der Elastica van GIESON-Färbung angefärbt, einzelne Schnitte wurden exemplarisch immunhistochemisch angefärbt.

Horizontalschnitte

Horizontalschnitte in Bezug auf die hier untersuchten Hände sind Schnitte, die tangential zur Handoberfläche durchgeführt wurden. Für diese Schnitte parallel zur Haut wurde ein Paraffinblock um 90° umgebettet.

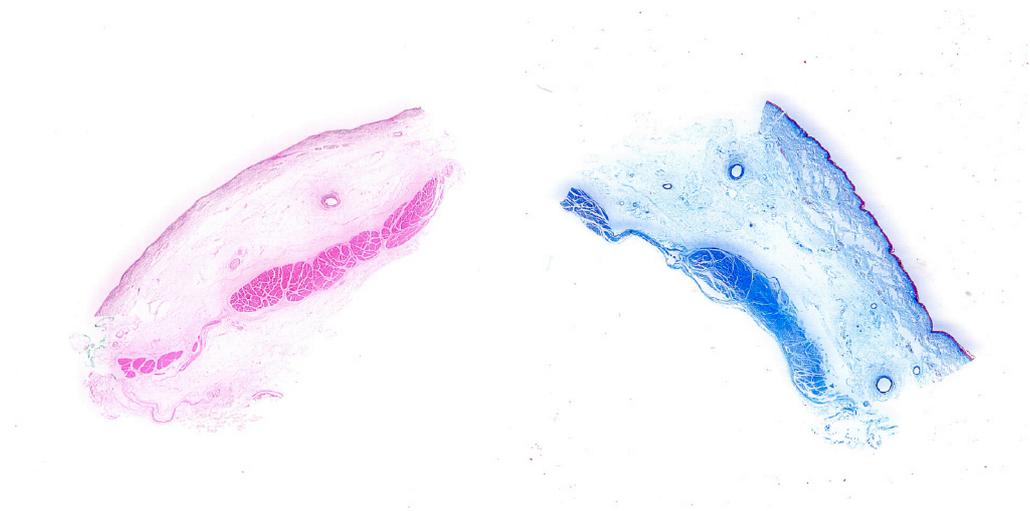
Um auch die Ausbreitung der Strukturen von dorsal nach palmar darzustellen, wurden circa 100 aufeinanderfolgende Schnitte oberhalb bzw. an der Grenze zu den Strecksehnen durchgeführt. Die Schnitte wurden mit der Elastica van GIESON-Färbung eingefärbt.

Transversalschnitte

Im Anschluss wurde ein weiterer Block so um 90° eingebettet, dass der Schnitt in der Transversalebene verlief und eine sagittale Ansicht der Struktur lieferte. In dieser Ebene wurde eine Serie von circa 200 Schnitten von radial nach ulnar durchgeführt, von denen jeder fünfte mit der Elastica van GIESON-Färbung angefärbt wurde.

2.4.8 Beurteilung und Auswertung

Die Beurteilung und Auswertung der Schnitte erfolgte mittels klassischer Lichtmikroskopie. Dazu wurde jedes Präparat systematisch auf korpuskuläre Elemente im Bindegewebe wie Ruffini-, Vater-Pacini-, Golgi-Mazzoni-Körper und andere auffällige Strukturen hin untersucht. Die Lage in Bezug auf vorher definierte Ebenen wie beispielsweise Sehnen wurde für jeden einzelnen Körper auf einem Übersichtsscan notiert (Abb. 2.4) und anschließend ausgezählt.



(a) Übersichtsscan EvG

(b) Übersichtsscan Azan

Abbildung 2.4: Übersichtsscan zur Markierung der Rezeptorlage.

Die lichtmikroskopischen Ergebnisse dieser einzelnen Schnitte wurden für jede Hand auf drei Querschnittsgraphiken übertragen, die die einzelnen Blockebenen wie z. B. die proximale Metakarpalregion repräsentieren sollen (Abb. 2.5-2.7, C. Opfermann-Rüngeler, 2019). Dadurch entstand ein Gesamteindruck der Verteilung der Strukturen in den untersuchten Arealen.

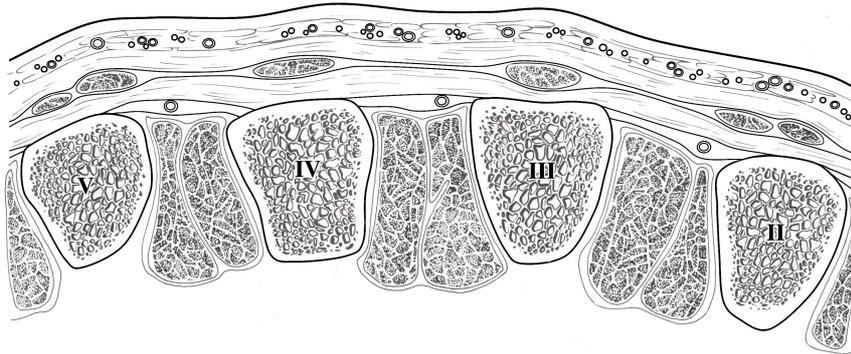


Abbildung 2.5: Blockebene 4, Connexus intertendineus, Graphik erstellt durch Fr. C. Opfermann-Rüngeler.

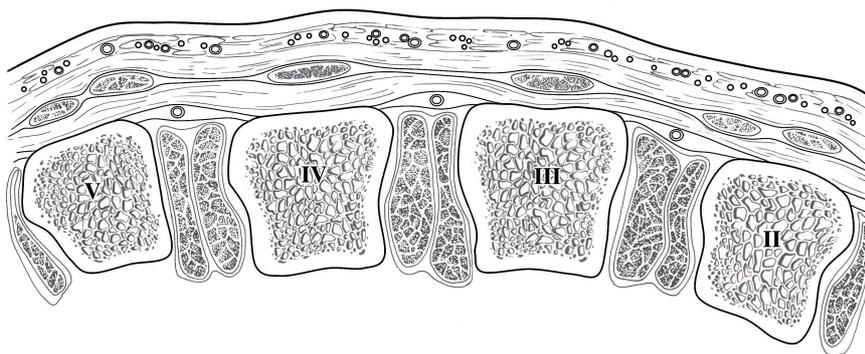


Abbildung 2.6: Blockebene 5, proximale Metakarpalregion, Graphik erstellt durch Fr. C. Opfermann-Rüngeler.

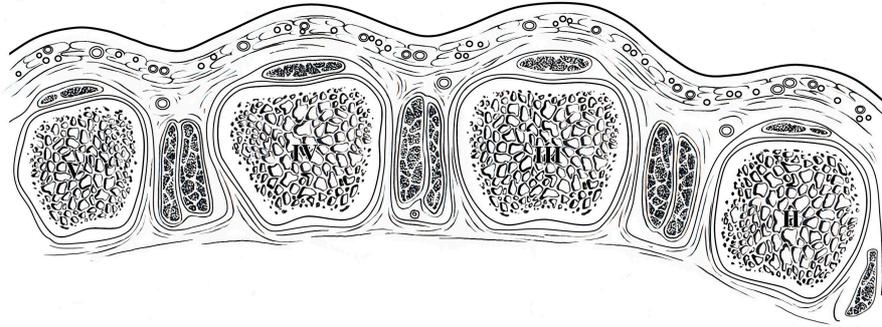


Abbildung 2.7: Blockebene 6, distale Metakarpalregion, Graphik erstellt durch Fr. C. Opfermann-Rüngeler.

2.5 Statistik

Zur deskriptiven statistischen Auswertung wurden die Programme Microsoft Excel und SPSS von IBM genutzt.

KAPITEL 3

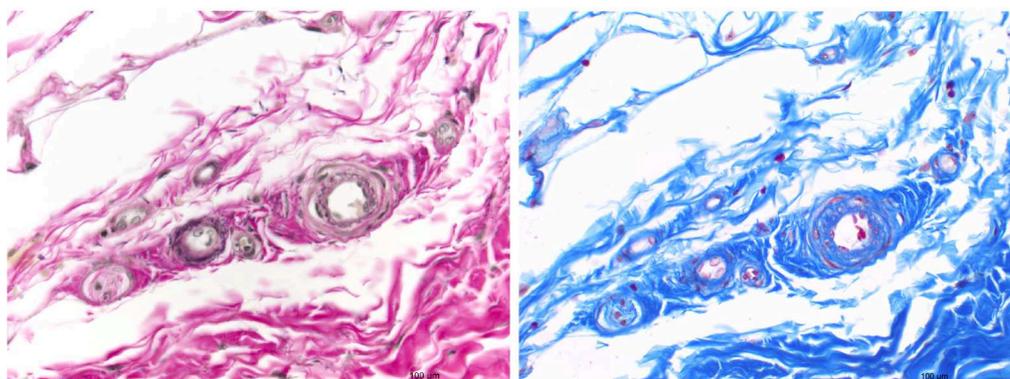
Ergebnisse

In der deutlichen Mehrzahl der untersuchten Schnitte konnte eine lichtmikroskopisch abgrenzbare Art einer Struktur im Bindegewebe des Handrückens nachgewiesen werden, die große morphologische Ähnlichkeiten zu Ruffini-Körperchen zeigte.

Um die für die Propriozeption der Hand verantwortlichen Rezeptoren auszumachen, wurden die histologischen Schnitte des dorsalen Gewebes der Hand auf Mechanorezeptoren in der Dermis und der Subkutis hin untersucht. In den initial insgesamt 200 nach Elastica van GIESON gefärbten Präparaten der Frontalschnitte ließen sich insgesamt vier Vater-Pacini-ähnliche Rezeptoren lichtmikroskopisch darstellen. Zusätzlich trat in fast jedem Schnitt mindestens eine Ruffini-Körperchen-ähnliche Struktur auf, auf die in diesem Kapitel ausführlicher eingegangen wird.

3.1 Morphologie des Ruffini-ähnlichen Körperchens

Bei dem Körperchen handelte es sich um eine im Frontalschnitt spindelförmige Gestalt mit in proximo-distaler Richtung verlaufenden Arteriolen und Nerven (Abb. 3.1). Die größeren Leitungsbahnen waren in den Frontalschnitten meist orthograd getroffen und als runde Anschnitte zu erkennen. Die Struktur besaß keine eigene Kapsel, schien aber bindegewebig zart eingefasst. Durch die von der Umgebung zu unterscheidende Binnenstruktur war sie lichtmikroskopisch sicher vom umliegenden Gewebe abzugrenzen. Sie war über bindegewebige Ausläufer in die Umgebung integriert. Das Körperchen variierte stark in seiner Größe. Bei den Untersuchungen dieser Studie konnte ein Längsverlauf von proximal nach distal von über 4.000 μm nachgewiesen werden. In der Breite rangierte es zwischen 100 und über 1.000 μm .



(a) Elastica van GIESON-Färbung

(b) Azan-Färbung nach HEIDENHAIN

Abbildung 3.1: Ruffini-ähnliches Körperchen.

Durch spezielle immunhistochemische Färbungen konnten neuronale Elemente eindeutig dargestellt werden (Abb. 3.2). Neben den größeren, meist längsverlaufenden Nerven wurden auch einzelne kleinere neuronale Strukturen im Körper des Rezeptors durch die pNF-Spezialfärbung markiert.

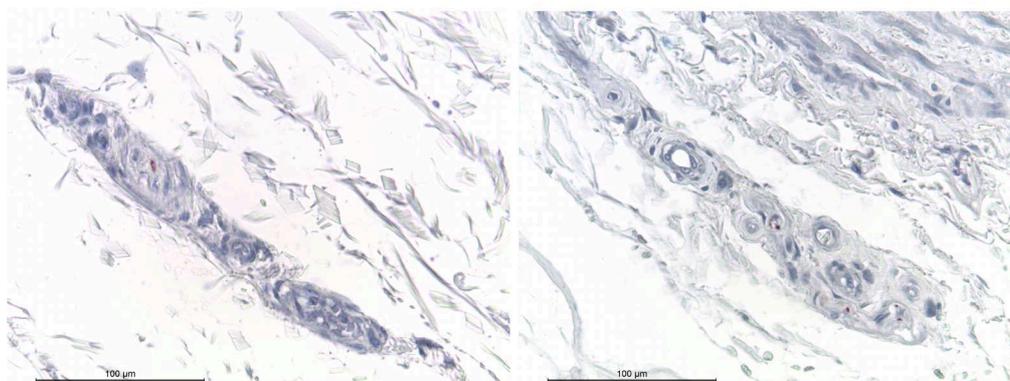


Abbildung 3.2: Immunhistochemisch angefarbte Strukturen zur Markierung neuronaler Elemente.

Durch die Elastica van GIESON-Färbung konnte in jedem Körperchen Elastin nachgewiesen werden, sowohl längs als auch quer zur Struktur verlaufend (Abb. 3.3).

3.1.1 Einteilung des Ruffini-ähnlichen Körperchens

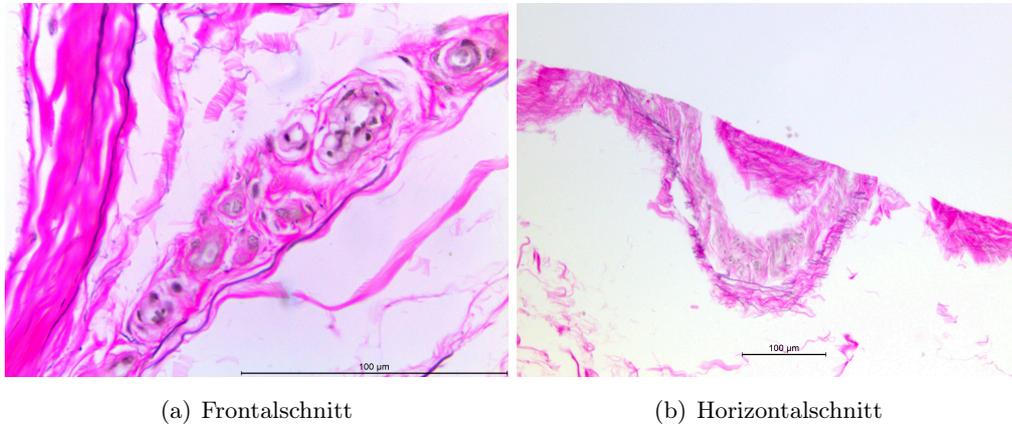


Abbildung 3.3: Nach Elastica van GIESON gefärbte Schnitte.

In den Frontalschnitten stellte sich das Elastin hauptsächlich als gleichmäßig verteilte Anschnitte längsverlaufender elastischer Fasern dar. In den Tangential-schnitten konnte im dorsalen Bereich des Rezeptors eine deutliche Häufung dicker erscheinender, quer verlaufender Elastinfasern gezeigt werden, die ins umliegende Gewebe einstrahlten. In Summe stellte dieser Anteil der elastischen Fasern eine den Rezeptor durchspannende dorsale Platte dar.

3.1.1 Einteilung des Ruffini-ähnlichen Körperchens

Um die Ergebnisse zu strukturieren, wurde eine Kategorisierung abhängig vom Aufbau und von der Größe des Körpers durchgeführt.

Typ 1 entspricht dem oben beschriebenen, spindelförmigen Rezeptor. Es wurden drei Klassen unterschieden:

Klasse A	kleine Struktur, Breite $< 200 \mu\text{m}$ (Abb. 3.4)
Klasse B	mittelgroße Struktur, Breite $\geq 200 \mu\text{m}$, Breite $< 500 \mu\text{m}$ (Abb. 3.5)
Klasse C	große Struktur, Breite $\geq 500 \mu\text{m}$ (Abb. 3.6)

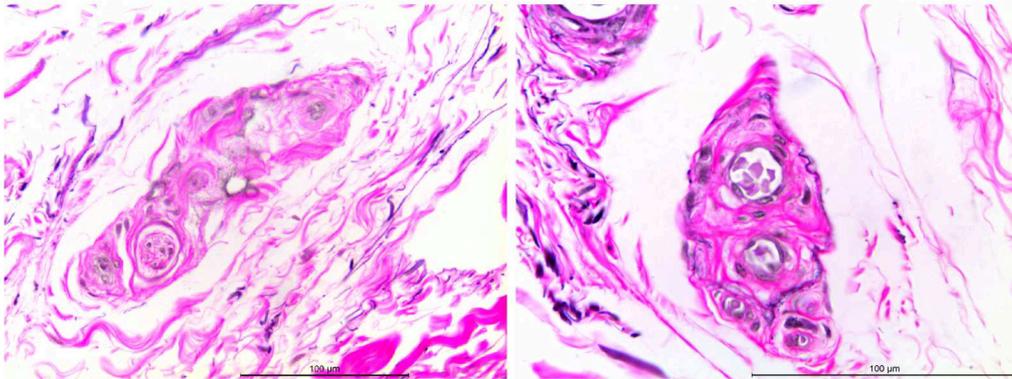


Abbildung 3.4: Beispielgraphiken des Rezeptors, Klasse A.

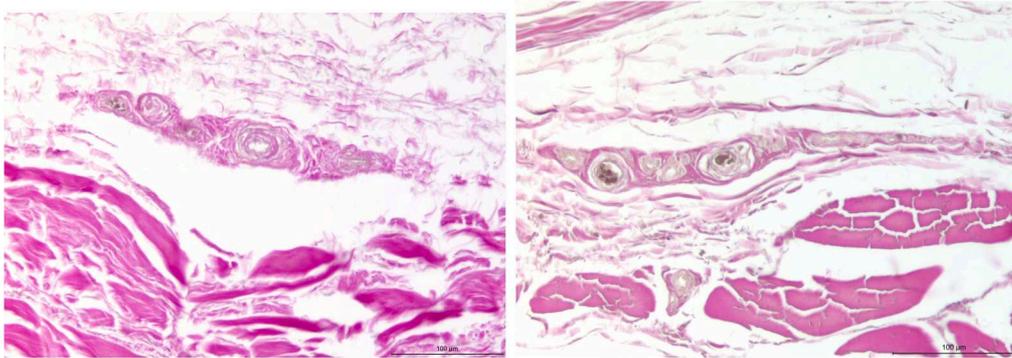


Abbildung 3.5: Beispielgraphiken des Rezeptors, Klasse B.

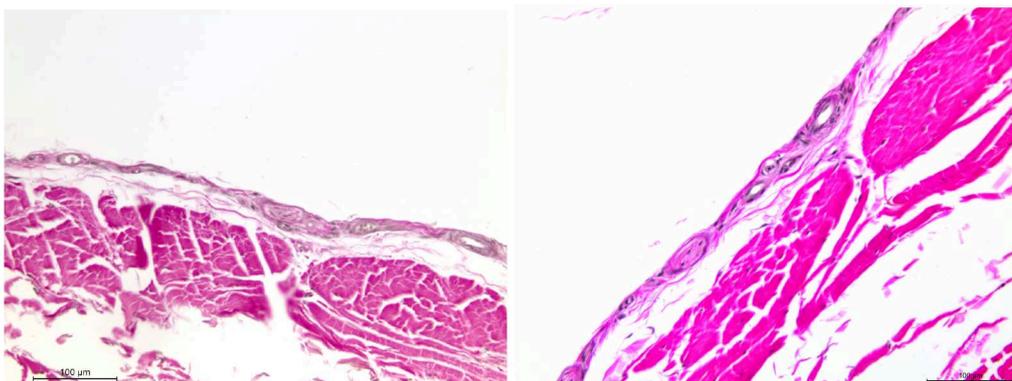


Abbildung 3.6: Beispielgraphiken des Rezeptors, Klasse C.

3.1.2 Dreidimensionale Darstellung des Ruffini-ähnlichen Körperchens

Typ 2 konnte nur eine Rezeptorklasse zugeordnet werden. Typ 2 ist im Frontalschnitt stern- oder V-förmig und wird ebenfalls von orthograd angeschnittenen Gefäßen und Nerven durchzogen.

Klasse D sternförmig zwischen Sehnenanteilen (Abb. 3.7)

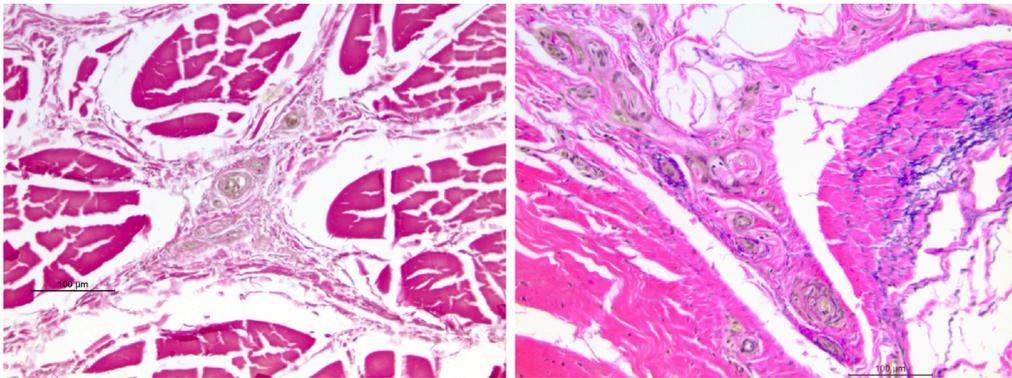
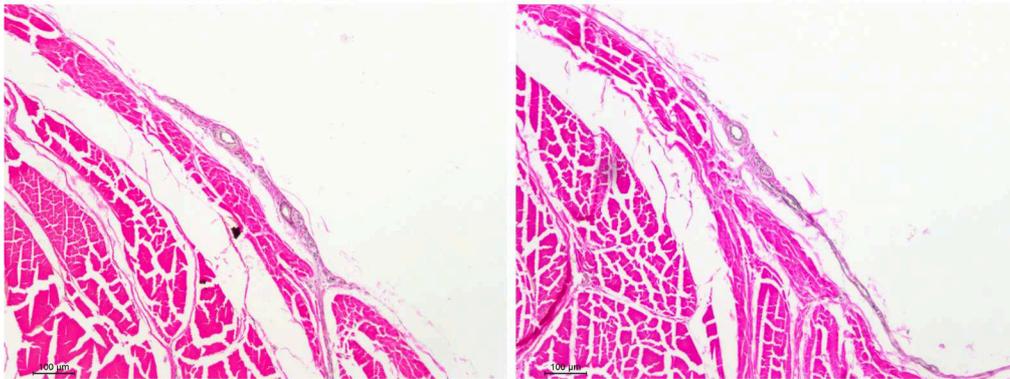


Abbildung 3.7: Beispielgraphiken des Rezeptors, Klasse D.

3.1.2 Dreidimensionale Darstellung des Ruffini-ähnlichen Körperchens

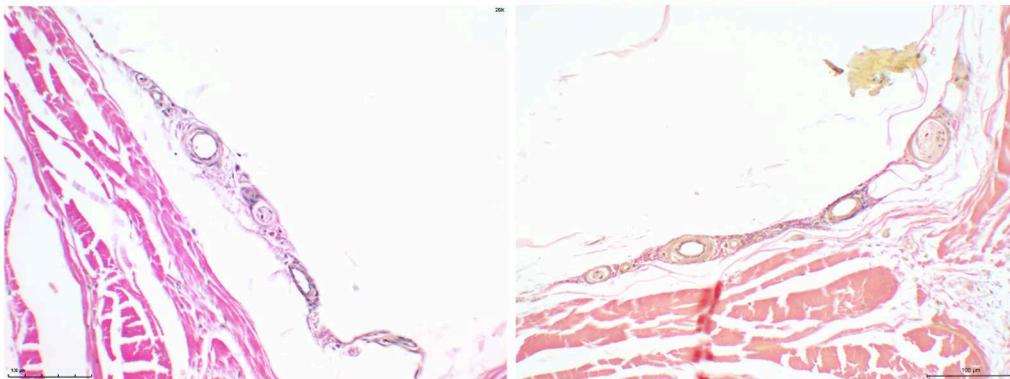
Frontalebene

Zur Ermittlung der dreidimensionalen Ausbreitung der Rezeptors wurde ein Serienschnitt in der Frontalebene von circa 600 Schnitten durchgeführt. Bei einer Schnittdicke von 6-7 μm wurde somit ein Bereich von bis zu 4.200 μm in proximo-distaler Ausrichtung abgedeckt (Abb. 3.8).



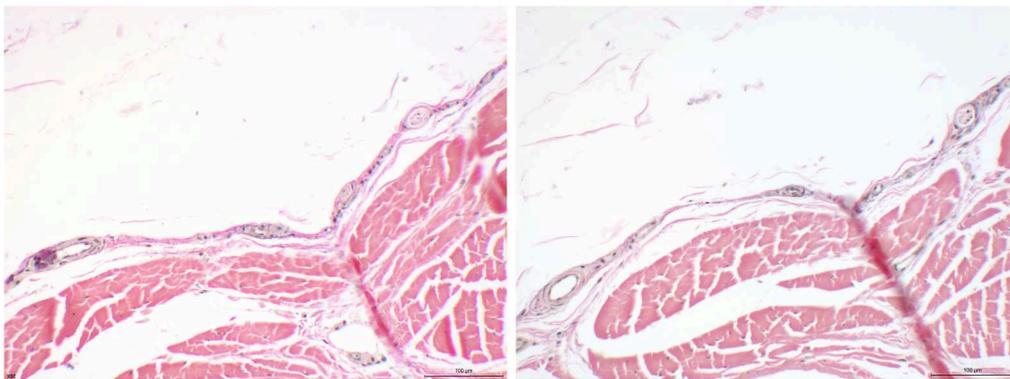
(a) Frontalebene, Schnitt 8

(b) Frontalebene, Schnitt 100



(c) Frontalebene, Schnitt 209

(d) Frontalebene, Schnitt 391



(e) Frontalebene, Schnitt 571

(f) Frontalebene, Schnitt 601

Abbildung 3.8: Rezeptor im Frontalschnitt im proximo-distalen Verlauf.

Es wurde der proximo-distale Verlauf der Struktur anhand eines Klasse C Re-

3.1.2 Dreidimensionale Darstellung des Ruffini-ähnlichen Körperchens

zeptors dorsal der Strecksehnen dargestellt. Neben der bereits bekannten breiten Flächenabdeckung von radial nach ulnar zeigte sich eine ausgeprägte Ausbreitung der Struktur in der Verlaufsrichtung der Strecksehnen. Bei keiner der untersuchten Strukturen konnte ein Ende nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich, dass zumindest einige Rezeptoren über 4 mm lang sind.

Horizontalebene

Zur horizontalen Darstellung der Struktur wurde ein Block umgebettet und in Serie tangential, d.h. von dorsal nach volar, kurz oberhalb der Sehnen geschnitten und mit der Elastica van GIESON-Färbung angefärbt (Abb. 3.9).

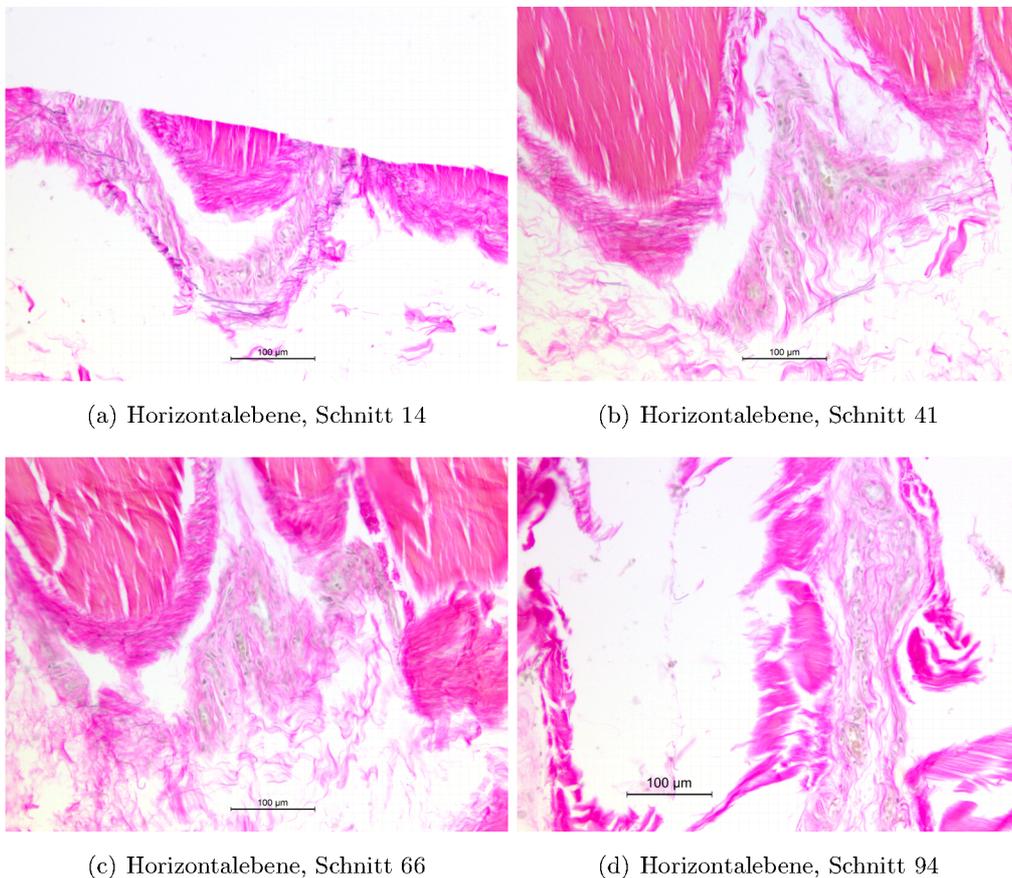


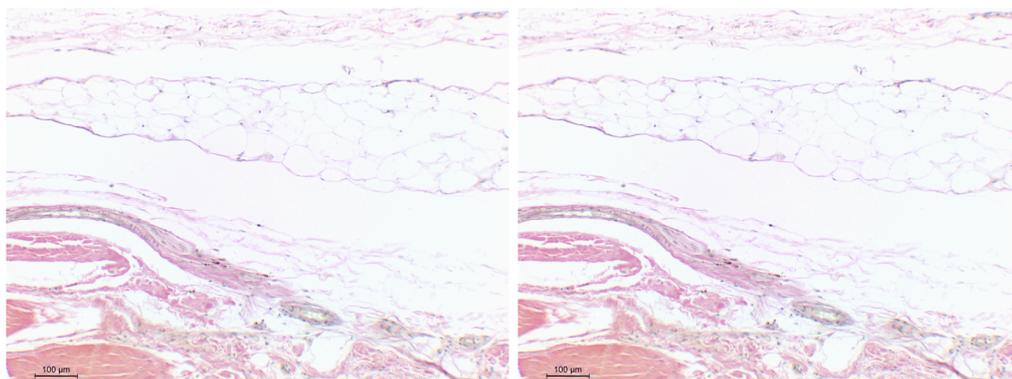
Abbildung 3.9: Rezeptor im Horizontalschnitt im dorso-volaren Verlauf.

Im untersuchten Abschnitt der Strecksehnen wurden keine Sehnenscheiden

mehr nachgewiesen. In den Horizontalschnitten konnte das Peritendineum mit seinem zur Sehne queren Faserverlauf sehr gut abgegrenzt werden. In ihm ließen sich dünne Elastinfasern in gleicher Ausrichtung darstellen. Dorsal des Peritendineums lag der Ruffini-ähnliche Rezeptor. Man erkannte in ihm längsverlaufende, d. h. dem Sehnenverlauf folgende Gefäßstraßen. Im Körper des Rezeptors zeigten sich gelegentlich Anschnitte von längsverlaufenden Elastinfasern. Besonders auffällig waren die dorsal bzw. im dorsalen Bindegewebe des Rezeptors liegenden dicken Elastinfasern, die quer zum Sehnenverlauf lagen.

Transversalebene

Für die komplette dreidimensionale Darstellung wurde ein Block so umgebettet, dass die Schnitte in der Transversalebene erfolgten (Abb. 3.10).



(a) Transversalebene, Schnitt 100

(b) Transversalebene, Schnitt 136

Abbildung 3.10: Rezeptor im Transversalschnitt im radio-ulnaren Verlauf.

Der Beispielrezeptor lag dorsal der Strecksehnen. Wie schon in den Tangentialschnitten gesehen, verliefen die Bindegewebsfasern der Körpers und die Leitungsbahnen hauptsächlich mit dem Verlauf der Sehnen. In den Sagittalschnitten waren nur wenige Anschnitte der elastischen Fasern zu sehen.

3D-Graphik der Struktur

Mit den durch die Serienschritte erlangten Informationen konnte ein dreidimensionales Bild des Rezeptors erstellt werden (Abb. 3.11, C. Opfermann-Rüngeler, 2019).

3.2. VERTEILUNG DES RUFFINI-ÄHNLICHEN KÖRPERCHENS AM HANDRÜCKEN

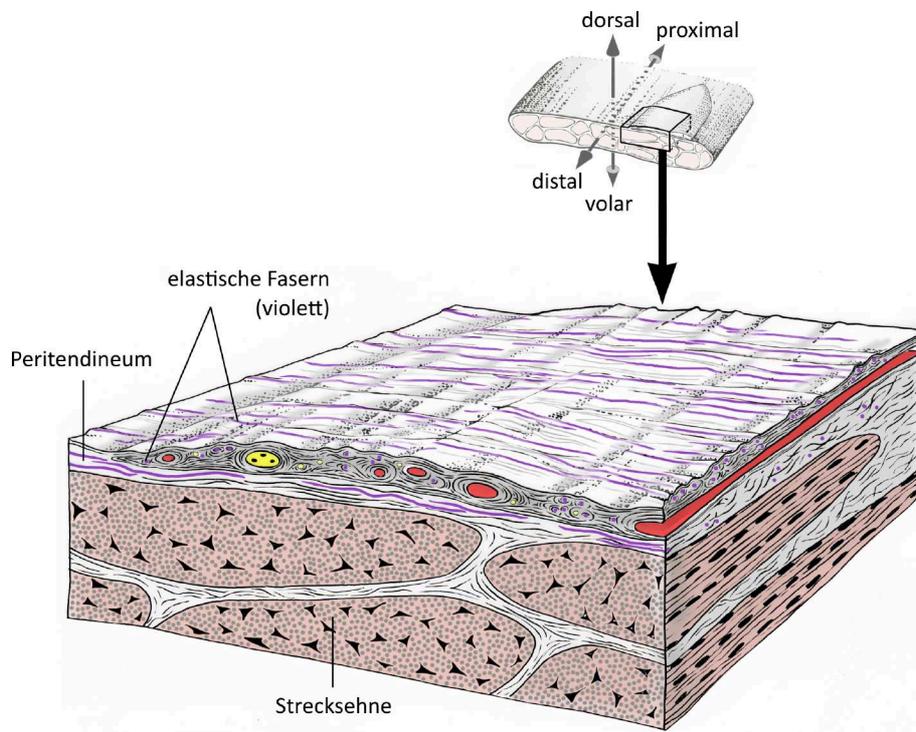


Abbildung 3.11: Dreidimensionale Darstellung der Struktur am Beispiel eines Klasse C Rezeptors dorsal der Strecksehne. Graphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler.

3.2 Verteilung des Ruffini-ähnlichen Körperchens am Handrücken

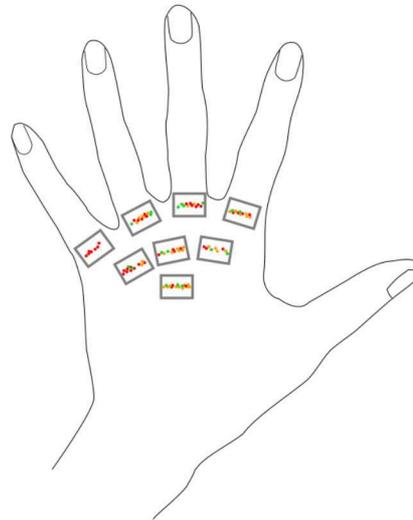
Der Rezeptor wurde in allen untersuchten Probenblöcken gefunden. Er fand sich sowohl teilweise in der Dermis des Handrückens, als auch in der Subkutis, insbesondere in der Nähe der Strecksehnen. Für die Auflistung wurden Strukturen mit Gefäßen oder Nerven größer als $80 \mu\text{m}$ Durchmesser ignoriert. Nah nebeneinander liegende Strukturen wurden als nur ein Rezeptor gezählt, davon ausgehend, dass es sich in den meisten Fällen um eine artifizielle Trennung des Körpers durch die mechanischen und chemischen Bearbeitungsprozesse handelte.

3.2.1 Graphische Darstellung der Verteilung

Zur besseren Veranschaulichung der Verteilung des Rezeptors am Handrücken wurden Graphiken aus zwei verschiedenen Perspektiven erstellt.

Transversale Ansicht

Die Verteilung der Rezeptoren der Schnittebene 3 aller Handpräparate wird in Graphik 3.12 in Bezug auf die einzelnen Probenblöcke dargestellt. Die Abbildung zeigt eine recht gleichmäßige Verteilung der Rezeptoren auf die einzelnen Blöcke, unabhängig davon, ob sie weiter distal bzw. proximal oder ulnar bzw. radial liegen.



- Klasse A
- Klasse B
- Klasse C

Abbildung 3.12: Transversale Übersicht, Schnittebene 3 aller Präparate.

Frontale Ansicht

Die Ergebnisse wurden für jede untersuchte Hand in Querschnitts-Graphiken der einzelnen Blockebenen eingetragen. Die Graphiken 3.13-3.15 zeigen die Verteilung des Rezeptors der Schnittebene 3 aller fünf Hände (C. Opfermann-Rüngeler, 2019).

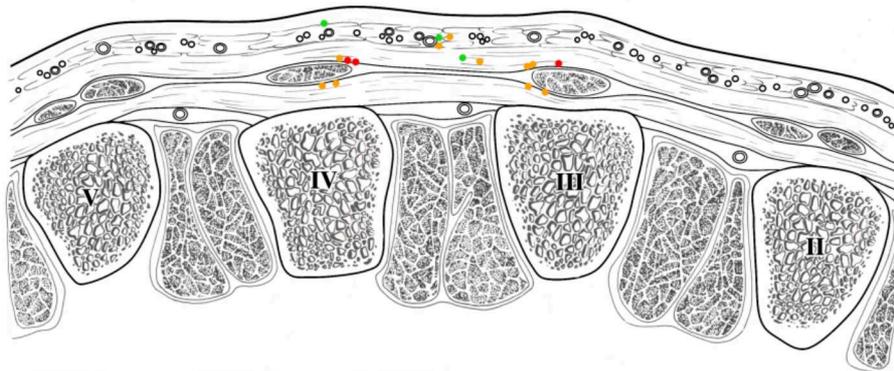


Abbildung 3.13: Blockebene 4, Connexus intertendineus, Schnittebene 3 aller Präparate. Graphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler.

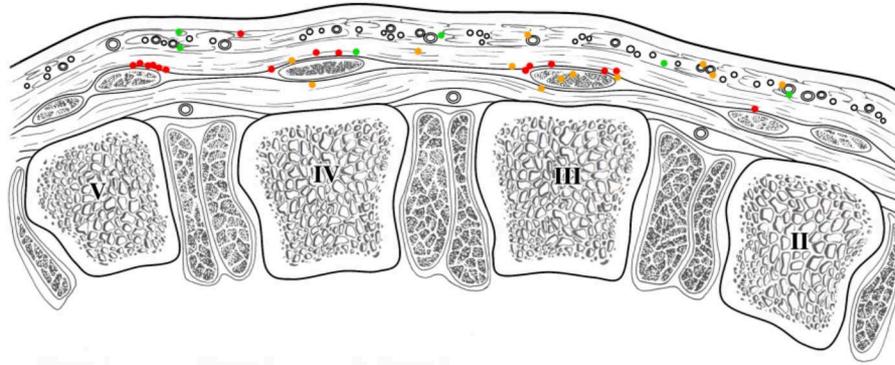


Abbildung 3.14: Blockebene 5, MCP-Gelenk proximal, Schnittebene 3 aller Präparate. Graphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler.

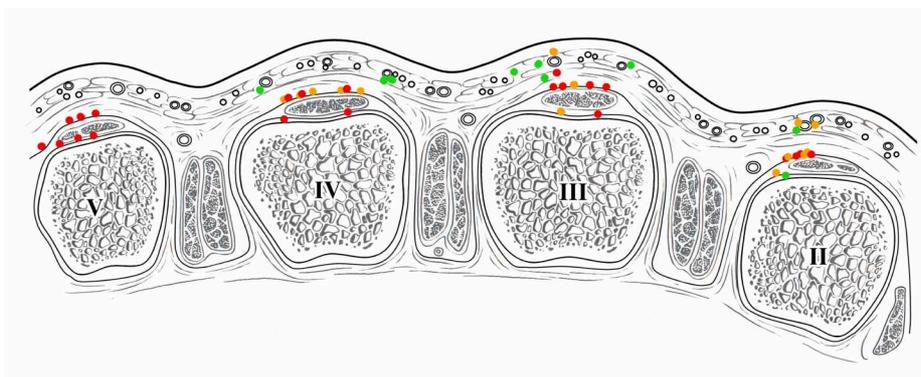


Abbildung 3.15: Blockebene 6, MCP-Gelenk distal, Schnittebene 3 aller Präparate. Graphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler.

3.2.2 Deskriptive Statistik

Das Auftreten des Körperchens wurde in Bezug auf die verschiedenen Gewebeschichten hin verglichen. Die Ergebnisse wurden auf Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Klassen und dem topographischen Vorkommen hin untersucht. Unten angegebene Zahlen beziehen sich auf die Summe aller Proben.

Gewebeschichten

Das Vorkommen des Rezeptors variierte je nach Tiefe der bindegewebigen Schicht des Handrückens (Abb. 3.1).

KAPITEL 3. ERGEBNISSE

Zur übersichtlicheren tabellarischen Darstellung wurden den einzelnen Gewebeschichten Ziffern zugeordnet.

Dermis	1
Subkutis dorsal der Sehnen (frei)	2
Anliegend am Peritendineum dorsal der Sehne	3
In oder direkt an Sehne, dorsalseitig	4
In oder direkt an Sehne, volarseitig	5
Anliegend am Peritendineum volar der Sehne	6
Subkutis volar der Sehnen	7
Muskel (in oder an)	8
Gefäßnähe (Subkutis dorsal der Sehne)	9

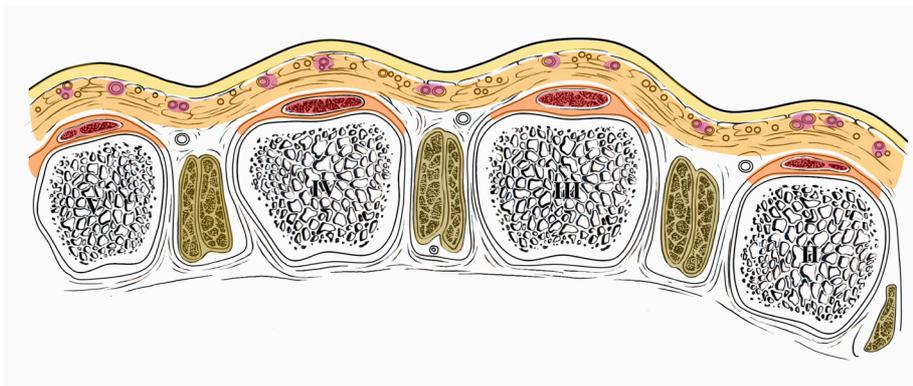


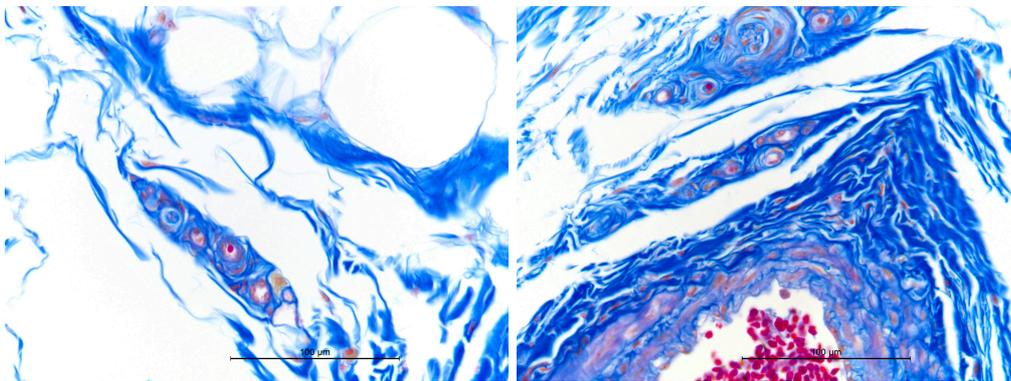
Abbildung 3.16: Definition der Gewebeschichten. Ursprungsgraphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler, bearbeitet durch J. Marikar.

- Gewebeschicht 1
- Gewebeschicht 2
- Gewebeschichten 3 und 6
- Gewebeschichten 4 und 5
- Gewebeschicht 8
- Gewebeschicht 9

Das Körperchen kam vornehmlich in unmittelbarer Sehnennähe oder in der subkutanen Schicht des Handrückens, häufig in Gefäßnähe vor (Tab. 3.1)

Tabelle 3.1: Verteilung des Rezeptors auf die einzelnen Gewebeschichten des dorsalen Handrückens unabhängig von der Klassifizierung.

Gewebeschicht	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vorkommen des Rezeptors	7	62	248	12	7	90	5	0	75



(a) Subkutaner Rezeptor

(b) Subkutaner Rezeptor in Gefäßnähe

Abbildung 3.17: Beispiele für Gewebeschichten 2 und 9, subkutane Rezeptoren, AZAN.

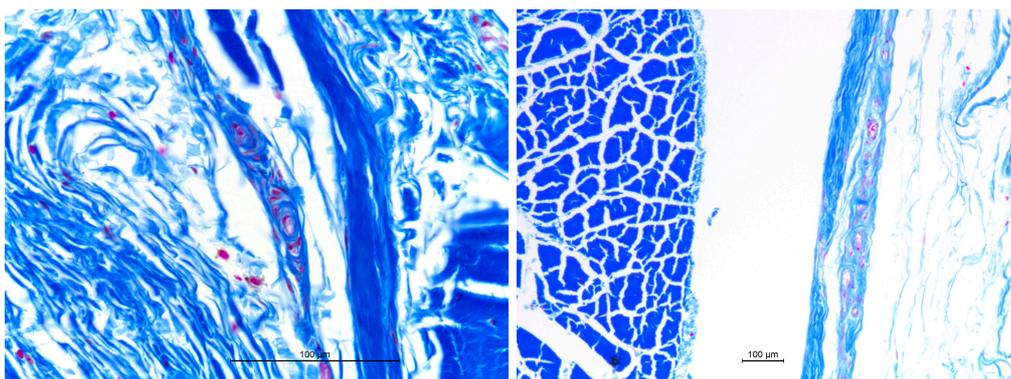


Abbildung 3.18: Beispiele für Gewebeschicht 3, Rezeptoren am Peritendineum, AZAN.

Klassen pro Gewebeschicht

Es fiel eine Häufung bestimmter Klassen in unterschiedlichen Gewebeschichten auf.

Klasse A	kleine Struktur, Breite $< 200 \mu\text{m}$ (Abb. 3.4)
Klasse B	mittelgroße Struktur, Breite $\geq 200 \mu\text{m}$, Breite $< 500 \mu\text{m}$ (Abb. 3.5)
Klasse C	große Struktur, Breite $\geq 500 \mu\text{m}$ (Abb. 3.6)
Klasse D	sternförmig zwischen Sehnenanteilen (Abb. 3.7)

Während der große Klasse-C-Rezeptor vermehrt dorsal der Strecksehnen vorgefunden wurde, trat der kleine Klasse-A-Rezeptor vornehmlich im subkutanen Bindegewebe, sowohl frei als auch in Gefäßnähe auf. Der mittelgroße Klasse-B-Rezeptor verteilte sich sowohl in Sehnennähe als auch in den oberflächlicheren Schichten (Tab. 3.2 und Abb. 3.19).

Tabelle 3.2: Verteilung der verschiedenen Klassen auf die einzelnen Gewebeschichten des dorsalen Handrückens.

Gewebeschicht	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Klasse A	3	19	7	0	0	8	0	0	26
Klasse B	4	32	95	5	6	44	4	0	44
Klasse C	0	11	145	2	0	38	1	0	5
Klasse D	0	0	1	5	1	0	0	0	0

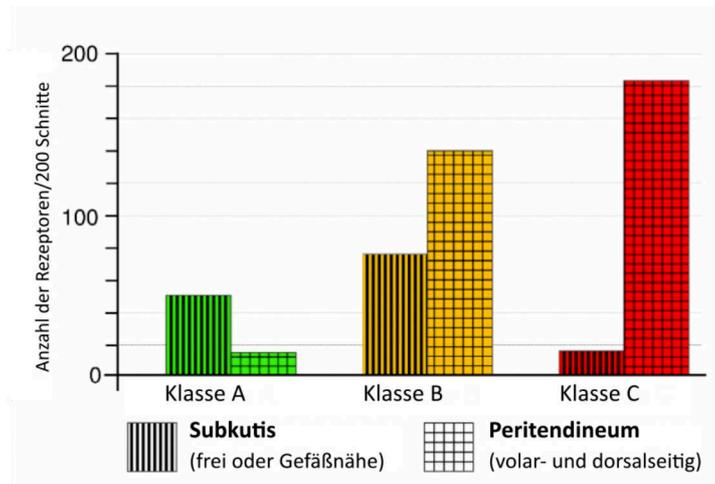


Abbildung 3.19: Verteilung der verschiedenen Ruffini Klassen auf definierte Gewebeschichten; Subkutis (Gewebeschichten 2 und 9) und Peritendineum (Gewebeschichten 3 und 6). Graphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler.

Absolute Häufigkeit der verschiedenen Klassen

Klasse-B- und Klasse-C-Rezeptoren traten bei unseren Untersuchungen insgesamt häufiger auf als die Klassen A und D (Tab. 3.3).

Tabelle 3.3: Absolute Häufigkeit der unterschiedlichen Klassen des Rezeptors.

Klasse	A	B	C	D
Gesamtanzahl	63	234	202	7

Relative Häufigkeit der verschiedenen Klassen

Mit um die 46 % und 40 % machten die Klassen B und C in unseren Präparaten den Hauptteil von 86 % der Rezeptoren aus (Tab. 3.4).

Tabelle 3.4: Relative Häufigkeit der unterschiedlichen Klassen des Rezeptors zur Gesamtzahl der Rezeptoren.

Klasse	A	B	C	D
Anteil in Prozent	12,45	46,25	39,92	1,38

Verteilung der Rezeptoren in der Transversalebene

In Bezug auf die Verteilung der Struktur am Handrücken von proximal nach distal und von radial nach ulnar zeigten sich im untersuchten Areal kaum Unterschiede.

3.3 Pilo-Ruffini-Komplex

Neben dem oben beschriebenen Ruffini-ähnlichen Rezeptor im subkutanen Bindegewebe und an den Sehnen des Handrückens konnte bei Präparaten mit Haaranschnitten eine vergleichbare Struktur am Haarschaft dargestellt werden (Abb. 3.20).

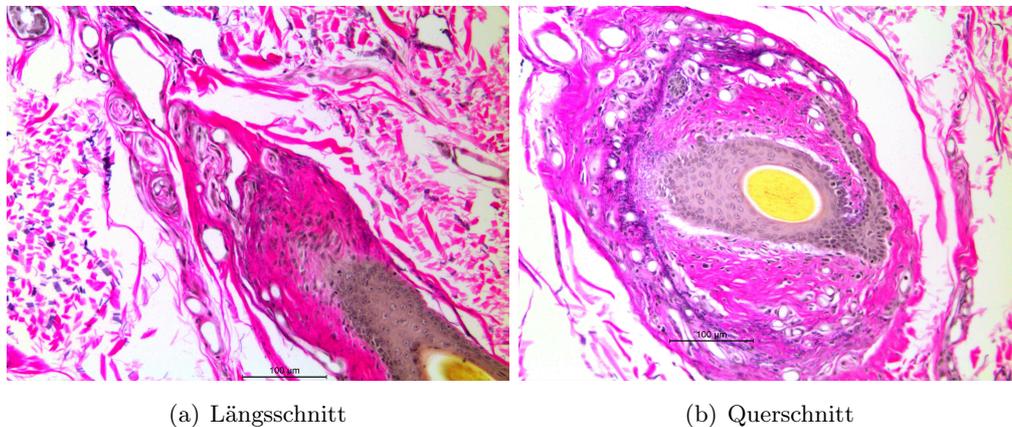


Abbildung 3.20: Pilo-Ruffini-Komplex.

Je nach Schnittrichtung sah das Ruffini-ähnliche Körperchen des vermeintlichen Pilo-Ruffini-Komplexes spindelförmig aus (Längsschnitt) oder es schien den Haarschaft zu umschließen (Querschnitt). Lichtmikroskopisch waren auch hier Gefäße, Nerven und elastische Fasern im Körper zu erkennen. Eine Kapsel fehlte.

3.4 Literaturrecherche

Während der Literaturrecherche hat sich gezeigt, dass es viele unterschiedliche Bilder des Ruffini-Körperchens gibt. Während der Erstbeschreiber Angelo Ruffini 1894 diesen damals neuen Rezeptor mittels Versilberungstechnik nachwies und in Tuschezeichnungen dokumentierte, folgten Autoren mit anderen Formen der Darstellung. Zudem beriefen sich viele Autoren auf neuere Studien, in denen

diese Mechanorezeptoren unterschiedliche Morphologien aufweisen. Unter 4.1.5 wird die Problematik, die sich daraus ergibt, weiter erläutert.

KAPITEL 4

Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

In dieser Studie wurden keine experimentellen Methoden eingesetzt, sondern auf bereits bekannte Verfahren zurück gegriffen.

4.1.1 Körperspenden

Für diese Studien wurden Proben von Körperspenden verwendet, die ein Lebensalter von über 70 Jahren erreicht hatten. Alterserscheinungen bzw. -veränderungen im Gewebe waren somit zu erwarten. Die initiale Fixierung der Körperspenden war teilweise bis zu 16 Jahre vor dieser Studie. Durch die lange Lagerung in formalinhaltiger Lösung können ebenfalls strukturelle Gewebeeränderungen aufgetreten sein. Für diese Studie bedeutete dies, dass sich die histologischen Feinheiten der gefundenen Strukturen prinzipiell von jungen unfixierten Menschen unterscheiden können. Die durchgeführten Untersuchungen hatten vornehmlich das Ziel, ein erstes Bild der für die Propriozeption der Finger zuständigen Rezeptoren anzufertigen. Dieses Vorhaben konnte trotz eventueller kleiner struktureller Defizite bzw. Abweichungen erfolgreich durchgeführt werden.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl (3 Körperspenden, 5 Hände) war eine statistische Auswertung der Ergebnisse nicht sinnvoll. Deswegen wurde zur Visualisierung ein topographisches Verteilungsmuster gewählt, das dem qualitativen Ansatz der Arbeit besser entspricht.

4.1.2 Makroskopische Präparation

Für die Präparation der Gewebeblöcke wurde die Lage der Blöcke an der unpräparierten Hand nach Augenmaß auf der Haut markiert. Eine perfekte Positionierung über den Sehnen bzw. den Connexus intertendineus war somit nicht immer gegeben. Zusätzlich konnte es zu Abweichungen der Lage in proximo-distaler Ausrichtung zwischen den einzelnen Händen kommen. Diese eventuellen

Ungenauigkeiten sollten keine grundsätzliche Auswirkung auf das Ergebnis dieser Studie haben. Es wurde kein Verteilungsmuster in Bezug auf die einzelnen Blöcke erkannt, lediglich das Vorkommen der Struktur in den unterschiedlichen Gewebeschichten wurde analysiert und gewertet.

4.1.3 Mikroskopische Aspekte

Die klassischen Färbungen Elastica van GIESON und Azan nach HEIDENHAIN wurden problemlos vom Probengewebe aufgenommen. Die immunhistochemischen Färbungen pNF und MBP erbrachten vermutlich aufgrund der langjährigen Fixierung nicht stets die erwünschte Darstellung der zu markierenden Elemente. An einigen Präparaten konnten neuronale Elemente im Rezeptor wie angestrebt musterhaft dargestellt werden.

Bei den Frontalschnitten ist nie ein absolut orthograde Schnitt garantiert, so dass bei der Auswertung prinzipiell Fehlmessungen durch verzerrte Breiten bei Schrägschnitten möglich gewesen sind. Durch das Achten auf orthograd getroffene Gefäße oder Sehnen wurde dieser Fehler minimiert.

Ein Vergleich der hier gefundenen Struktur mit bekannten Abbildungen von Ruffini-Körpern vorausgegangener Studien anderer Autoren war nur bedingt möglich, da es sich oft um sehr unterschiedliche Färbungen bzw. um elektronenmikroskopische Bilder handelte. Die Analogie wurde daher über die prinzipiellen Merkmale gezogen.

4.1.4 Graphische Darstellung

Pro Gewebeblock wurden jeweils fünf Schnitte mit einem Abstand von circa 200 μm erstellt. Im Verlauf der Studie wurde deutlich, dass einige Rezeptoren einen Längsverlauf von über 4.000 μm haben. Demnach ist es möglich, dass einige Rezeptoren doppelt gezählt wurden. Da es bei dieser Studie um die sensorischen Einheiten pro Fläche geht, ist es erstmal nicht entscheidend, ob eine Fläche durch einen großen oder mehrere kleine Rezeptoren abgedeckt wird. Die topographischen Unterschiede bezüglich der Rezeptorgröße lassen die Vermutung differenzierter Fähigkeiten zu. In der summarischen Übersichtsgraphik aus allen Rezeptoren der untersuchten Hände wurde von jedem Block nur eine Schnittebene berücksichtigt. So wurden Mehrfachzählungen der deutlich über aufeinanderfolgende Auswertebenen gehenden Rezeptoren der Klasse C vermieden.

Eine komplette dreidimensionale Darstellung ein und desselben Körpers ist

in der klassischen Lichtmikroskopie technisch nicht möglich. Um diesem Bild so nah wie möglich zu kommen, wurden Serienschnitte aus verschiedenen Perspektiven untersucht. Durch die Auswertung dieser zweidimensionalen Bilder konnten Rückschlüsse auf die dreidimensionale Gestalt des Rezeptors gezogen werden. Da zur Darstellung eines perfekten dreidimensionalen Bildes weiterhin Information fehlt, ist die hier gezeigte Darstellung als möglichst genaue Annäherung an die Form des Rezeptors zu sehen.

4.1.5 Literatur

Bei der Literaturrecherche über das Ruffini-Körperchen fiel auf, dass es nur wenige lichtmikroskopische Abbildungen dieses Rezeptors gibt. Selbst in renommierten Lehrbüchern wie z. B. Gray's Anatomy findet man lediglich Skizzen des Rezeptors [10]. Der Erstbeschreiber A. Ruffini fertigte 1894 Tuschezeichnungen seiner Silberfärbungen an [18]. Autoren wie Sfamini, Boyd oder Goglia beriefen sich bei ihren Studien auf diese Zeichnungen und Beschreibungen [19, 51, 62]. In den letzten Jahrzehnten beziehen sich einige Autoren auf aktuellere Studien wie z. B. die von Freeman und Wyke von 1967 [21–23, 63]. In dieser Arbeit beschreiben Freeman und Wyke eine von Herrn Ruffini abweichende Morphologie dieses Rezeptors. Außerdem veröffentlichen die meisten Autoren entweder Bilder einer Versilberungstechnik, einer Immunhistochemie gegen neuronale Elemente, einer klassischen Lichtmikroskopie oder der Elektronenmikroskopie [29, 31, 35, 64, 65]. Diese Graphiken sind kaum bis gar nicht miteinander zu vergleichen. Diese verschiedenen Aspekte führten möglicherweise zu diesem aktuell uneinheitlichen Bild des Rezeptors.

Weiter haben viele Autoren die durch sie beschriebenen Ruffini-Körperchen in Gelenkkapseln gefunden [3, 5, 20, 21, 51]. Hier werden sogenannte Gelenkrezeptoren mit Ruffini-Körperchen der Haut bzw. des subkutanen Bindegewebes verglichen. Eventuell handelt es sich bei den in der Einleitung erwähnten „spray-type“-Rezeptoren der Gelenke um die gleichen Rezeptoren, die auch in anderen Arbeiten in der Haut gefunden wurden, nämlich Ruffini-Körperchen [5]. Dennoch spiegelt dieses die noch nicht ausreichend sortierte und strukturierte Definition und Behandlung des Ruffini-Körperchens wider. Es bleibt aus meiner Sicht unklar, ob der Begriff „Gelenkrezeptor“ nur ein Überbegriff verschiedener Mechanorezeptoren wie Ruffini-Körperchen, Vater-Pacini-Körperchen und Golgi-Sehnenorgane ist, die in einer Gelenkkapsel liegen oder ob es sich um eine komplette unabhängige und andere Art von Rezeptoren handelt.

Es gibt viele Autoren, die eine propriozeptive Funktion im Bindegewebe des Handrückens finden. Bei den Untersuchungen, die mit lokalen Anästhetika die sogenannten Hautnerven und somit die vermeintlichen Propriozeptoren der Haut blockieren, könnte man hinterfragen, ob diese Nerven nicht eventuell auch die Afferenzen der Gelenk- und Sehnenrezeptoren sind und dieses die Einschränkung der Tiefensensibilität erklären würde [42, 43]. Es gibt jedoch auch ausreichend klinische Hinweise auf diese Rezeptoren, so dass man weiterhin von einer propriozeptiven Funktion des Bindegewebes ausgehen kann [44–46].

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Bei der gefundenen Struktur ist es wahrscheinlich, dass es sich um einen Rezeptor mit propriosensorischen Eigenschaften handelt, am ehesten um eine Variante des Ruffini-Körperchens.

4.2.1 Die Struktur als Propriozeptor

Es gibt einige Aspekte, die dafür sprechen, dass es sich bei der gefundenen Struktur um einen propriozeptiven Mechanorezeptoren handelt.

Nach Betrachtung der Struktur aus verschiedenen Perspektiven erkennt man einen spindelförmigen Rezeptor mit einer ausgeprägten Ausdehnung in proximo-distaler Richtung. Insbesondere die Serienschnitte in der Frontalebene zeigten deutlich den Längsverlauf mit den Sehnen der Fingerextensoren. Diese Ausrichtung und die Tatsache, dass sich der Großteil der größeren Strukturen (Klassen B und C) in der tieferen Bindegewebsschicht oberhalb der Sehnen findet, gewährleisten das Erkennen von Verschiebungen zwischen den Sehnen und dem dorsal davon liegenden Bindegewebe, wie sie bei Fingerbewegungen auftreten.

Die Struktur ist nicht von ihrer Umgebung abgekapselt, sondern über Bindegewebe und spezifische elastische Faserausläufe in diese eingebunden. Durch diese Integration können sie prinzipiell Positions- und Lageveränderung in der Nähe wahrnehmen.

Durch die Struktur ziehen Leitungsbahnen. Neben den größeren Nerven, die lichtmikroskopisch hervorstechen, markierte die Immunhistochemie auch kleinere neuronale Elemente im Körper der Struktur. Es wird vermutet, dass dies die Nerven sind, die die propriozeptive Information an das zentrale Nervensystem weiterleiten. Die überproportionale Anzahl und Größe der Gefäße weist darauf hin, dass diese nicht nur der Versorgung, sondern ggfs. auch der mechanischen

Stabilität und Formgebung dienen. Die Gefäße könnten auch der Thermoregulation des einzelnen Rezeptors dienen, so dass es dem Rezeptor möglich ist, konstante Impulse bewegungs- und nicht temperaturabhängig zu erzeugen. Insbesondere der Handrücken ist größeren Temperaturschwankungen ausgesetzt.

Das dargestellte elastische Fasersystem bietet der Struktur zum einen durch die längsverlaufenden Fasern Information über die Dehnung in proximo-distaler Ausrichtung. Zum anderen erfährt die Struktur durch die dorsale, fast plattenförmige Anordnung der dicker wirkenden, querverlaufenden elastischen Fasern eine Art Verspannung, die die Struktur relative Lageveränderungen in ihrer Umgebung registrieren lassen könnte. Das Elastin fungiert als Stellstruktur für den Rezeptor und bietet ihm eine Reset-Funktion nach Lageveränderung ohne Energieverbrauch. Eventuelle Dickenunterschiede der elastischen Fasern in den verschiedenen Ausrichtungen spiegeln die Quantität der Rückstellkraft wider.

Bei den Untersuchungen konnte eine unterschiedliche Häufung der Struktur in den Schichten abhängig von ihrer Klasse beobachtet werden. Während der große Klasse-C-Rezeptor hauptsächlich an den Strecksehnen gefunden wurde, kam der kleine Klasse-A-Rezeptor vermehrt frei oder in der Nähe eines Gefäßes im subkutanen Bindegewebe vor. Der Klasse-B-Rezeptor verteilte sich zwischen Subkutis und Sehennähe.

Die relativ breiten und langen Sehnen legen selber erhebliche Hubstrecken zurück und bieten eine große Verschiebefläche an. Auf Sehnenebene findet bei der Fingerbeugung die größte Relativbewegung statt. In diesem Bereich liegen vermutlich die größeren Rezeptoren, um eine möglichst ausgedehnte Flächenabdeckung gewährleisten zu können. Die Dehnungskapazität des Elastins ist begrenzt, so dass bei größeren Bewegungen entsprechend mehr elastische Elemente zur Registrierung des kompletten Verschiebeausmaßes benötigt werden. Größere Rezeptoren haben dementsprechend mehr Reserven und können ausgedehntere Verschiebungen mitmachen bzw. rückmelden, zu Lasten einer feineren Registrierung. Dies kann gegebenenfalls durch Vergleiche mit Daten aus den anderen kleineren Rezeptoren kompensiert werden.

Es liegen auffällig viele mittelgroße bis kleinere Strukturen in Gefäßnähe. Diese Gefäße, die meist einen proximo-distalen Verlauf im Handrücken annehmen, können den Rezeptoren ebenfalls bei propriozeptiven Messungen helfen, da die Gefäße bei der Fingerbewegung relativ zum umliegenden Gewebe als Nullwert dienen können. Gefäße sind meist so angelegt, dass sie wenig Bewegung und dem dadurch entstehenden Stress ausgesetzt sind. Da die Gefäße kleiner als die Sehnen

sind, dürfen hier auch die Rezeptoren kleiner sein, um die Verschiebung zwischen Gefäß und Umgebung zu registrieren. Zudem nimmt die Relativbewegung in Richtung Hautoberfläche ab, so dass diese kleineren Rezeptoren vermutlich eher dem detaillierteren, topographischen Informationsgewinn dienen.

Paré schreibt, dass selbst Ruffini seine Körperchen oft mit kleinen Blutgefäßen assoziiert vorgefunden habe [25].

4.2.2 Die Struktur als Ruffini-Körperchen

Es gibt Kriterien, die vermuten lassen, dass es sich bei dieser Struktur um Varianten von Ruffini-Körperchen handelt, die in dieser Art in der Literatur nicht eingehend beschrieben worden sind.

Aktuell gibt es keine einheitlichen Beschreibungen oder lichtmikroskopische Abbildungen eines Ruffini-Körperchens. Verschiedene Autoren haben unterschiedliche Sichtweisen bezüglich dieses Mechanorezeptors [9, 18, 37]. Diese Problematik beruht vermutlich hauptsächlich darauf, dass der Erstbeschreiber Angelo Ruffini Färbetechniken benutzte, die nach heutigen Standards in den Laboren nicht mehr praktiziert werden [18]. Außerdem konnte Ruffini seine Information neben der Beschreibung lediglich in Form von Tuschezeichnungen übermitteln [18]. Zusätzlich kann man die Information, die Autoren später aus elektronenmikroskopischen Bildern generiert haben, nur bedingt auf lichtmikroskopische Abbildungen übertragen.

Vergleicht man die hier gefundene Struktur so weit möglich mit den Beschreibungen anderer Autoren, findet man sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede.

In der Literatur wird ein Ruffini-Körperchen als eine spindelförmige Struktur der Dermis und Subkutis sowohl der Leisten- als auch der Felderhaut beschrieben, die eine beträchtliche Größe von bis zu $1.350 \mu\text{m}$ erreichen kann [11, 18]. Nach einigen Autoren besitzt ein Ruffini-Körperchen eine Kapsel, nach anderen Autoren keine, laut weiteren Autoren lediglich eine fibrozelluläre Scheide [11, 24, 31, 35, 63]. Die in dieser Arbeit beschriebene Struktur kommt ebenfalls in der Subkutis vor, hier in der Felderhaut. Sie ist spindelförmig, teilweise sehr groß ($> 4.200 \mu\text{m}$) und durch ihre bindegewebige Binnenstruktur von der Umgebung abgrenzbar.

Weiter werden die Gefäße eines Ruffini-Körperchens durch andere Autoren als Kapillaren beschrieben, die mit den Nerven an den Polen des Körpers ein- bzw. austreten [18, 21]. In der Struktur dieser Studie laufen neben kleineren Leitungs-

bahnen auch größere Gefäße (Arteriolen) und Nerven, dessen Ein- und Austrittspunkte in den verschiedenen Schnitten nicht nachvollzogen werden konnten.

Elastin wurde von Ruffini lediglich innerhalb des Ruffini-Körperchens in Längsrichtung verlaufend beschrieben [18]. Bei den Untersuchungen der jetzigen Studie fanden wir Elastin zusätzlich querverlaufend dorsal bzw. am dorsalen Oberrand des Rezeptors. Allerdings fiel auch schon Ruffini die große Menge an Elastin im Körperchen auf, so dass er die bindegewebigen Körper des Rezeptors „fuseaux élastico-connectifs“ nannte [18].

Ruffini schrieb, dass er die Rezeptoren in den menschlichen Fingerkuppen eher an bindegewebigen Septen des subkutanen Fettgewebes vorfand [18]. An den volaren Fingerkuppen finden sich keine Sehnen mehr. Stattdessen sind diese Septen der Ort der größten Verschiebung bei der Beugung im distalen Fingergelenk. Auch in dieser aktuellen Studie befand sich der Großteil der vermeintlichen Rezeptoren in Verschiebeschichten wie an den Sehnen oder in der Nähe von Gefäßen.

Ob diese Rezeptoren für die SA II-Ableitungen der menschlichen Hand verantwortlich sind, wie es einige Autoren behaupten, kann mit dieser rein histologischen Studie nicht endgültig geklärt werden [31]. Dennoch wird mit dieser Studie ein mögliches morphologisches Korrelat für diese Ableitungen des menschlichen Handrückens angeboten.

Pare et al. konnten in ihrer Studie im Jahr 2003 nur ein einziges Ruffini-Körperchen in der volarseitigen Phalanx distalis des Menschen finden. Sie vermuten, dass es sich bei den durch andere Autoren beschriebenen Ruffini-Körperchen um missinterpretierte Innervation kleinerer Blutgefäße handelte [25]. Serienrekonstruktionen dieses vermeintlichen Rezeptors während Untersuchungen an Affenfingern hätten diese Vermutung bestätigt [66]. Die in dieser Arbeit immunhistochemisch nachgewiesenen Nervenfasern liegen abseits der typischen Distanz von vasomotorischen Fasern im Bindegewebe nahe epitheloider Zellen.

Vermutlich handelt es sich um die gleichen Strukturen, die auch in dieser Studie gefunden wurden. Oben genannte Kriterien sprechen für propriozeptive Eigenschaften des Rezeptors. Für einen definitiven Nachweis der Faserqualitäten der Nervenfasern sind immunhistochemische Folgearbeiten notwendig. Können efferente sympathische Fasern ausgeschlossen und afferente Fasern nachgewiesen werden, würde es die Hypothese der Gefäßinnervation widerlegen und qualitativ für eine sensorische Komponente sprechen.

Pilo-Ruffini

Es gibt mehrere Studien, die sich mit dem Pilo-Ruffini-Komplex beim Primaten befassen [32, 67, 68]. Ruffini-Endigungen wurden an allen vier Haartypen des Primaten beschrieben [67]. Es gibt Hinweise darauf, dass diese Rezeptoren auch beim Menschen existieren. Jarvilheto et al. haben 1981 an Haaren des menschlichen Handrückens SA-Ableitungen („slowly adapting“) aufgenommen, die zu Pilo-Ruffini-Komplexen passen würden [50]. 1984 fanden Munger et al. Ruffini-Körperchen an den Vellushaaren und Wimpern des menschlichen Augenlids [33].

Halata beschrieb 1993 den Pilo-Ruffini-Komplex als einen Rezeptor, der Spannung im Bindegewebe der tiefergelegenen Areale des Haarfollikels signalisiert [68]. Nach Biemesderfer kann der Rezeptor dadurch, dass er das Haar kreisförmig umschließt, Bewegungen des Haars in alle Richtungen wahrnehmen. Der größte Stimulus scheint das Drücken des Haars in Richtung Haut zu sein. Laterale Auslenkung des Haars reizt den Rezeptor ebenfalls [32].

In dieser Studie konnten bei der lichtmikroskopischen Untersuchung des Bindegewebes des menschlichen Handrückens bei Präparaten mit Haaranschnitten Ruffini-ähnliche Körperchen an der Basis des Haarschafts beobachtet werden, die morphologisch den Pilo-Ruffini-Komplexen in den oben genannten Arbeiten entsprechen.

Möglicherweise werden der Wind und die Strömung des Wassers auch über die Haare der Haut und nicht nur über die Temperaturunterschiede oder Druckdifferenzen an der Haut wahrgenommen.

Das Verteilungsmuster dieser Rezeptoren am menschlichen Handrücken und die morphologischen Unterschiede zu klassischen Ruffini-Körperchen der Dermis sollen in Folgestudien weiter untersucht und beschrieben werden. Kommen diese Rezeptoren auch beim Menschen regelmäßig vor, muss der menschlichen Körperbehaarung eventuell mehr Gewichtung und Bedeutung in Bezug auf die Mechanorezeption zugeschrieben werden.

4.2.3 Palmarseite versus Dorsalseite der Hand

Die Rezeptorenverteilung bzw. -dichte in den in dieser Studie untersuchten Bereichen des menschlichen Handrückens unterscheidet sich von den Daten, die man über die palmare Fläche der Hand findet.

Während Meißner-Körperchen mit einer Dichte von bis zu 24 Körperchen pro Quadratzentimeter in der Fingerkuppe beschrieben wurden, konnte in unseren

Schnitten kein einziges Meißner-Körperchen identifiziert werden. In der Literatur werden Meißner Körperchen hauptsächlich in unbehaarter Haut beschrieben. In der behaarten Haut gibt es Haarfollikelsensoren, die als schnell adaptierende Rezeptoren Berührungen wahrnehmen können [37].

In den 200 Schnitten kamen 4 Vater Pacini-Körperchen vor. In der Literatur wird eine recht gleichmäßige Verteilung des Vater Pacini-Körperchens auf der Handinnenseite beschrieben (0,35/Quadratcentimeter) mit ebenfalls einem Maximum an der Fingerkuppe (0,81/Quadratcentimeter) [36].

Da Pilo-Ruffini-Komplexe mit Haaren assoziiert sind, können palmarseitig keine Pilo-Ruffini-Komplexe vorkommen. An zufälligen Haaranschnitten im Rahmen dieser Studie konnten vermeintliche Pilo-Ruffini-Komplexe dargestellt werden.

4.2.4 Die Bedeutung des Bindegewebes

Das Bindegewebe des menschlichen Körpers erhält durch seine integrierten Strukturen eine wichtige proprio sensorische Funktion.

Die Aufgabe des lockeren, kollagenen Bindegewebes wird häufig als Lückenfüller oder Verschiebeschicht zwischen Organen beschrieben [69]. Diese Studie zeigt, dass es sich bei Bindegewebe nicht nur um Füllmaterial, sondern um die Basis propriozeptiver Strukturen handelt. Diese Strukturen sind nicht nur im Bindegewebe eingebettet, sie scheinen über kollagene und elastische Faserausläufe mit ihm zu kommunizieren. Die mit Hilfe des Bindegewebes generierte Information wird nach zentral weitergeleitet und für die Eigenwahrnehmung des Menschen genutzt.

Die auffällige Anordnung des Elastins spricht für eine spezifischere Funktion als die, das Bindegewebe lediglich elastisch zu halten. Die zum Rezeptor sowohl längs- als auch querverlaufenden elastischen Fasern ermöglichen eine Art zweidimensionale Flächenmessung. Jede Veränderung der Rezeptorumgebung bzw. des Rezeptors selber hat indirekt Auswirkung auf die molekulare Ordnung des Elastins. Durch Dehnung wird Elastin auf ein höheres Energieniveau gebracht. Dadurch kann Elastin am Ende einer Bewegung den Rezeptor und sich selbst ohne Energieaufwand wieder in die Ausgangssituation zurückführen. Elastin scheint für die Funktion dieses Propriozeptors unerlässlich.

Elastin-“Verlust“ im Alter bedeutet demnach nicht nur ein Verlust der Elastizität der Haut, sondern ein Einbußen der peripheren mechanorezeptiven Wahrnehmung des älteren Menschen. Durch diese reduzierte Sensibilität kann es zu einer Einschränkung z. B. der Mobilität durch das fehlende periphere proprio-

zeptive Feedback kommen, was wiederum zu einer weiteren Degeneration der rezeptiven Elemente führen kann.

In der Faszientherapie wird meist die mechanische Komponente in den Vordergrund gestellt. Sogenannte Faziendistorsionen werden durch spezifische Handgriffe behoben und Verhärtungen und Ungleichgewichte durch Dehnung und präzise gerichtete Berührungen gelöst [16, 70, 71].

Schleip berichtete in seinem Buch „Lehrbuch Faszien“ über ein Experiment an orthopädischen Patienten, deren passive Beweglichkeit vor und nach Narkoseeinleitung dokumentiert wurde. Der im Durchschnitt deutlich größere Bewegungsumfang unter Narkose deutete daraufhin, dass es sich bei den bestehenden Bewegungseinschränkungen nicht ausschließlich um eine mechanische Fixierung des Gewebes handelte, sondern dass ebenfalls neuromuskuläre Regulationsvorgänge daran beteiligt gewesen seien [16].

Stecco wies im Jahr 2007 histologisch Ruffini- und Vater-Panini-Körperchen in den Faszien des Arms nach, was für eine propriozeptive Funktion der Faszien spricht [17]. Osteopathen scheinen bei ihren manuellen Therapieansätzen auch die neuronalen Komponenten der bindegewebigen Schichten zu adressieren. Eine Fernwirkung der Therapie kann demnach nicht nur durch das Faziennetzwerk, das den gesamten Körper durchzieht, erklärt werden, sondern auch durch die Vernetzung der Propriozeptoren, dessen Information an zentraler Stelle gebündelt und verarbeitet wird.

4.3 Ausblick

Für statistische Berechnungen und eine Reduktion der Alterserscheinungen des Gewebes müssten Folgeuntersuchungen an einer größeren Zahl jüngerer, frisch fixierter Körperspenden durchgeführt werden. Je nach Fragestellung könnten andere Färbung oder auch die Elektronenmikroskopie eingesetzt werden. Zum Vergleich mit Primaten und zur weiteren Untersuchung der Pilo-Ruffini-Körperchen sollen Affenhände eingesetzt werden.

Die Hand hat eine wichtige handwerkliche und soziale Bedeutung für den Menschen. Durch Traumata oder chirurgische Eingriffe kann es zu einer kurz- oder langfristigen Störung im Bindegewebe kommen, die sich beispielsweise in Milieuveränderungen oder Vernarbungen äußert. Weitere Folgen können auch die Zerstörungen des Bindegewebes mit Verlust der Sinnesverknüpfungen und einem kompletten Funktionsausfall der Mechanorezeption sein. Entzündliche Verände-

rung wie bei rheumatischen Erkrankungen können ebenfalls zu diesen Störungen führen. Folgen mögen eine Verschiebung der Wahrnehmung sein, was wiederum Fehlstellungen der Finger begünstigt.

Um postoperative propriosensorische Defizite zu vermeiden und eine möglichst uneingeschränkte Funktion der Hand zu gewährleisten, muss das Bindegewebe derselben in der Klinik als Sinnesorgan angesehen und dementsprechend bei handchirurgischen Eingriffen möglichst schonend behandelt werden.

KAPITEL 5

Kurzfassung

Propriozeption beschreibt eine Eigenwahrnehmung, durch die Information über die Bewegung, die Lage oder die Stellung des Körpers im Raum bzw. einzelner Körperteile zueinander vermittelt wird. Diese Daten werden nach heutigem Wissensstand durch verschiedene Rezeptoren generiert und neuronal weitergeleitet. In der Peripherie reagieren bestimmte Mechanorezeptoren auf mechanische Gewebeerformungen wie z. B. Druck oder Dehnung. Zu diesen Rezeptoren rechnet man Muskelspindeln, Golgi-Sehnenorgane, Gelenkrezeptoren und Ruffini-Körperchen. Abgesehen von den Muskelspindeln sind die bekannten propriozeptiven Rezeptoren vor allem im Bindegewebe lokalisiert.

Bindegewebe besteht histologisch aus Zellen und einer Interzellulärsubstanz, welche wiederum aus einer Grundsubstanz und kollagenen sowie elastischen Fasern besteht. Im Gegensatz zu den dehnungsstabilen Kollagenfasern können Elastinfasern auf 150 % ihrer Ausgangslänge gespannt werden. Die Funktion des Elastins wird in der Literatur meist darauf begrenzt, Gewebe dehnbar zu machen. Durch die gespeicherten Rückstellkräfte eignet sich Elastin aus physikalischer Sicht aber prinzipiell auch zur Registrierung von Krafteinwirkungen auf das Bindegewebe.

Neuere elektrophysiologische Studien finden eine grundlegende propriozeptive Bedeutung des Bindegewebes. Geordnete und gesicherte Informationen über die Innervation, das morphologische Korrelat und die Verteilung der Rezeptoren in den bindegewebigen Körperarealen sowie eine eventuelle Beteiligung der elastischen Fasern am mechanorezeptiven System scheinen bislang noch zu fehlen. Einige Autoren stellen die Hypothese auf, dass Ruffini-Körperchen propriozeptive Afferenzen im Bindegewebe des Handrückens generieren.

Das Bindegewebe des Handrückens ist für diese Arbeit von besonderem Interesse, da bei der Flexion der Finger eine Dehnung am Handrücken mit ausgeprägten Verschiebungen flächenhafter Bindegewebsstrukturen gegeneinander stattfindet. Aufgrund der geringen Weichteildeckung stellt der Handrücken in der Klinik bei Verletzungen der Hand eine Besonderheit dar.

Ziel dieser qualitativen Arbeit war die histologische Darstellung der Mechanorezeptoren des bindegewebigen Handrückens. Gleichzeitig sollte ein Bild über ihre Verteilung und Häufung sowie die topographische Beziehung zu Elastin und anderen umliegenden Strukturen erstellt werden.

Da keine Informationen über die grundsätzliche Ausstattung und Verteilung vorliegen, wurden im Sinne eines Screenings acht kleine, würfelförmige Areale im Bereich der distalen Mittelhand und der Metakarpophalangealgelenke definiert und an insgesamt fünf Händen formalinfixierter Körperspenden präpariert und entnommen. Die Proben wurden klassisch eingebettet und in der Frontalebene, d. h. orthogonal zur Längsachse der Hand geschnitten. Zur Darstellung des Elastins in und an den Rezeptoren wurde der Großteil der Schnitte mit der Färbung *Elastica* van GIESON angefärbt. Das Vorkommen von neuronalen Elementen in den Körperchen wurde exemplarisch immunhistochemisch nachgewiesen. Zur Verdeutlichung der Längsausdehnung der Struktur wurden Serienschnitte durchgeführt. Um ein dreidimensionales Bild des Rezeptors zu erhalten, wurden einige Gewebewürfel umgebettet und sowohl tangential als auch transversal geschnitten.

Alle Schnitte wurden systematisch lichtmikroskopisch betrachtet. Die Ergebnisse wurden auf Übersichtsscans notiert und auf Übersichtsglyphen übertragen.

In der deutlichen Mehrzahl der untersuchten Schnitte konnte eine spezifische Struktur im Bindegewebe des Handrückens nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich um eine im Frontalschnitt spindelförmige Gestalt mit in proximo-distaler Richtung verlaufenden Arteriolen und Nerven. Die Struktur besaß keine eigene Kapsel, war aber durch ihre auffällige bindegewebige Binnenstruktur lichtmikroskopisch vom umliegenden Gewebe abzugrenzen. Aufgrund der erheblichen Streubreite ihrer Breite (von 200 - 600 μm) wurden drei Größenklassen eingeführt. In einem Serienschnitt konnte eine Längsausdehnung der Struktur von über 4 mm nachgewiesen werden. Es fiel eine Häufung der Strukturen dorsal der Strecksehnen auf. Letztere besaßen in der betrachteten Region keine Sehnenscheiden mehr.

In jeder Struktur konnte Elastin nachgewiesen werden. In den Frontalschnitten stellte sich das Elastin hauptsächlich als gleichmäßig verteilte Anschnitte längsverlaufender elastischer Fasern dar. In den Tangentialschnitten konnte im dorsalen Bereich der Struktur eine deutliche Häufung quer verlaufender Elastinfasern gezeigt werden, die ins umliegende Gewebe einstrahlten. In Summe stellte dieser Anteil der elastischen Fasern eine den Rezeptor durch- bzw. überspannende dorsale Platte dar.

Neben diesen Strukturen konnten bei der Suche nach Mechanorezeptoren im tieferen Bindegewebe in allen Schnitten lediglich vier Vater Pacini-ähnliche Rezeptoren gefunden werden.

Die oben beschriebenen Strukturen kommen morphologisch als propriozeptiver Mechanorezeptor in Frage. Nach ihrer Betrachtung aus verschiedenen Perspektiven erscheinen sie spindelförmig mit einer ausgeprägten Ausdehnung in proximo-distaler Richtung. Die Strukturen sind nicht von ihrer Umgebung abgekapselt, sondern über bindegewebige und spezifische elastische Faserausläufe in diese eingebunden. Dieses elastische Fasersystem bietet den Strukturen zum einen durch die längsverlaufenden Fasern Information über die Dehnung in proximo-distaler Ausrichtung. Zum anderen erfahren die Strukturen durch die dorsalen querverlaufenden elastischen Fasern eine Art Verspannung, die sie relative Lage- und Positionsveränderungen in ihrer Umgebung registrieren lassen könnte. Zusätzlich könnten die Körperchen durch die querverlaufenden Fasern nach einwirkenden Scherkräften in ihre ursprüngliche Position zurückgezogen werden. Die überproportionale Anzahl und Größe der Gefäße weist darauf hin, dass diese nicht nur der Versorgung, sondern ggfs. auch der mechanischen Stabilität und Formgebung dienen. Ein weiterer funktioneller Aspekt der Gefäße könnte auch die Thermoregulation des Rezeptors sein. Der Verlauf der größeren Rezeptoren mit den Sehnen gewährleistet das Erkennen der großen Relativbewegung zwischen den Sehnen und dem dorsal davon liegenden Bindegewebe, wie sie bei Fingerbewegungen auftritt. Viele mittelgroße bis kleine Rezeptoren liegen in der Nähe von Arteriolen. Letztere dienen den Rezeptoren vermutlich als Nullwert, so dass diese kleinen Rezeptoren die Verschiebung zwischen den Gefäßen und der Umgebung registrieren und somit detaillierte, topographische Informationen gewinnen können.

Die Literaturrecherche hat ergeben, dass aktuell weder ein einheitliches Bild noch eine strukturierte Definition des Ruffini-Körperchens bestehen. Aufgrund der vielen morphologischen Übereinstimmungen mit der Erstbeschreibung dieses Rezeptors durch Herrn Angelo Ruffini kann angenommen werden, dass es sich in dieser Studie um Varianten von Ruffini-Körperchen handelt, die in dieser Art in der Literatur nicht eingehend beschrieben worden sind.

Um postoperative propriosensorische Defizite zu vermeiden, muss das Bindegewebe der Hand in der Klinik als Sinnesorgan angesehen und dementsprechend schonend behandelt werden.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Regions of Interest (ROIs), Blockebenen 4-6	23
2.2	Präparation der Hand.	24
2.3	Einbettung	24
2.4	Übersichtsscan zur Markierung der Rezeptorlage.	29
2.5	Blockebene 4, Connexus intertendineus, Graphik erstellt durch Fr. C. Opfermann-Rüngeler.	30
2.6	Blockebene 5, proximale Metakarpalregion, Graphik erstellt durch Fr. C. Opfermann-Rüngeler.	30
2.7	Blockebene 6, distale Metakarpalregion, Graphik erstellt durch Fr. C. Opfermann-Rüngeler.	31
3.1	Ruffini-ähnliches Körperchen.	34
3.2	Immunhistochemisch angefärbte Strukturen zur Markierung neu- ronaler Elemente.	34
3.3	Nach Elastica van GIESON gefärbte Schnitte.	35
3.4	Beispielgraphiken des Rezeptors, Klasse A.	36
3.5	Beispielgraphiken des Rezeptors, Klasse B.	36
3.6	Beispielgraphiken des Rezeptors, Klasse C.	36
3.7	Beispielgraphiken des Rezeptors, Klasse D.	37
3.8	Rezeptor im Frontalschnitt im proximo-distalen Verlauf.	38
3.9	Rezeptor im Horizontalschnitt im dorso-volaren Verlauf.	39
3.10	Rezeptor im Transversalschnitt im radio-ulnaren Verlauf.	40
3.11	Dreidimensionale Darstellung der Struktur am Beispiel eines Klas- se C Rezeptors dorsal der Strecksehne. Graphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler.	41
3.12	Transversale Übersicht, Schnittebene 3 aller Präparate.	42
3.13	Blockebene 4, Connexus intertendineus, Schnittebene 3 aller Prä- parate. Graphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler.	42
3.14	Blockebene 5, MCP-Gelenk proximal, Schnittebene 3 aller Präpa- rate. Graphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler.	43

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

3.15	Blockebene 6, MCP-Gelenk distal, Schnittebene 3 aller Präparate. Graphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler.	43
3.16	Definition der Gewebeschichten. Ursprungsgraphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler, bearbeitet durch J. Marikar.	44
3.17	Beispiele für Gewebeschichten 2 und 9, subkutane Rezeptoren, AZAN.	45
3.18	Beispiele für Gewebeschicht 3, Rezeptoren am Peritendineum, AZAN.	45
3.19	Verteilung der verschiedenen Ruffini Klassen auf definierte Gewe- beschichten; Subkutis (Gewebeschichten 2 und 9) und Periten- dineum (Gewebeschichten 3 und 6). Graphik erstellt durch C. Opfermann-Rüngeler.	47
3.20	Pilo-Ruffini-Komplex.	48

Tabellenverzeichnis

1	Abkürzungen	V
3.1	Verteilung des Rezeptors auf die einzelnen Gewebeschichten des dorsalen Handrückens unabhängig von der Klassifizierung.	45
3.2	Verteilung der verschiedenen Klassen auf die einzelnen Gewebeschichten des dorsalen Handrückens.	46
3.3	Absolute Häufigkeit der unterschiedlichen Klassen des Rezeptors.	47
3.4	Relative Häufigkeit der unterschiedlichen Klassen des Rezeptors zur Gesamtzahl der Rezeptoren.	47

TABELLENVERZEICHNIS

Literaturverzeichnis

- [1] J. W. Rohen and E. Lütjen-Drecoll, *Funktionelle Anatomie des Menschen: Lehrbuch der makroskopischen Anatomie nach funktionellen Gesichtspunkten*. Schattauer Verlag, 2006, ISBN 9783794524402.
- [2] Y. Haile-Selassie, B. Z. Saylor, A. Deino, N. E. Levin, M. Alene, and B. M. Latimer, “A new hominin foot from ethiopia shows multiple pliocene bipedal adaptations,” *Nature*, vol. 483, no. 7391, p. 565, 2012.
- [3] I. Boyd and T. Roberts, “Proprioceptive discharges from stretch-receptors in the knee-joint of the cat,” *The Journal of physiology*, vol. 122, no. 1, pp. 38–58, 1953.
- [4] J. Houk and E. Henneman, “Responses of golgi tendon organs to active contractions of the soleus muscle of the cat.,” *Journal of neurophysiology*, vol. 30, no. 3, pp. 466–481, 1967.
- [5] D. I. McCloskey, “Kinesthetic sensibility.,” *Physiological reviews*, vol. 58, no. 4, pp. 763–820, 1978.
- [6] J. Jansen and T. Rudjord, “On the silent period and golgi tendon organs of the soleus muscle of the cat,” *Acta physiologica Scandinavica*, vol. 62, no. 4, pp. 364–379, 1964.
- [7] D. Stuart, G. Goslow, C. Mosher, and R. Reinking, “Stretch responsiveness of golgi tendon organs,” *Experimental brain research*, vol. 10, no. 5, pp. 463–476, 1970.
- [8] A. J. Waldeyer, *Waldeyer – Anatomie des Menschen*. Walter de Gruyter, 2011, ISBN 9783110228625.
- [9] S. Standring, *Gray’s anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Elsevier Churchill Livingstone, 2005, ISBN-13 978-0443071683.
- [10] H. Gray and S. Standring, *Gray’s anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Churchill Livingstone, 2008, ISBN 13 978-0443066849.

LITERATURVERZEICHNIS

- [11] W. Graumann and D. Sasse, *Compact Lehrbuch Anatomie 4: Bd. 4: Sinnessysteme, Haut, ZNS, Periphere Leitungsbahnen*. Schattauer, isbn 13 9783794520640 ed., 2004, ISBN 13 9783794520640.
- [12] G. M. Bhat, "Pattern of sensory innervation of human glabrous skin," *KMJ (Kashmir Medical Journal)*, vol. 4, p. 646, October-December 2010.
- [13] H.-M. Schmidt and U. Lanz, *Chirurgische Anatomie der Hand*. Georg Thieme Verlag, 2003, ISBN 13 9783131306920.
- [14] M. Lucien, "L'aponevrose dorsale moyenne de la main," *Cells Tissues Organs*, vol. 4, no. 1-2, pp. 188–192, 1947.
- [15] J. Lewke, "Zur funktionellen bedeutung der connexus intertendinei," *Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie, mit besonderer Berücksichtigung der Frakturenlehre und der orthopädisch-chirurgischen Technik*, vol. 52, no. 2, pp. 122–124, 1960.
- [16] R. Schleip, *Lehrbuch Faszien: Grundlagen, Forschung, Behandlung*. Elsevier Health Sciences, 2014, ISBN-13 9783437553066.
- [17] C. Stecco, O. Gagey, A. Belloni, A. Pozzuoli, A. Porzionato, V. Macchi, R. Aldegheri, R. De Caro, and V. Delmas, "Anatomy of the deep fascia of the upper limb. second part: study of innervation," *Morphologie*, vol. 91, no. 292, pp. 38–43, 2007.
- [18] A. Ruffini, "Sur un nouvel organe nerveux terminal et sur la présence des corpuscules golgi-mazzoni dans le conjonctif sous-cutané de la pulpe des doigts de l'homme," *Arch Ital Biol*, vol. 21, pp. 249–265, 1894.
- [19] A. Sfameni, "Recherches anatomiques sur l'existence des nerfs et sur leur mode de se terminer dans le tissu adipeux, dans le périoste, dans le périchondre et dans les tissus qui renforcent les articulations," *Arch. ital. Biol.*, vol. 38, pp. 49–101, 1902.
- [20] E. Gardner, "The distribution and termination of nerves in the knee joint of the cat," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 80, no. 1, pp. 11–32, 1944.
- [21] M. Freeman and B. Wyke, "The innervation of the knee joint. an anatomical and histological study in the cat.," *Journal of anatomy*, vol. 101, no. Pt 3, p. 505, 1967.

- [22] F. Gao, J. Zhou, C. He, J. Ding, Z. Lou, Q. Xie, H. Li, F. Li, and G. Li, “A morphologic and quantitative study of mechanoreceptors in the remnant stump of the human anterior cruciate ligament,” *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, vol. 32, no. 2, pp. 273–280, 2016.
- [23] B. Sonnery-Cottet, C. Bazille, C. Hulet, P. Colombet, T. Cucurulo, J. C. Panisset, J. F. Potel, E. Servien, C. Trojani, P. Djian, *et al.*, “Histological features of the acl remnant in partial tears,” *The Knee*, vol. 21, no. 6, pp. 1009–1013, 2014.
- [24] F. Vandenabeele, J. Creemers, I. Lambrichts, P. Lippens, and M. Jans, “Encapsulated ruffini-like endings in human lumbar facet joints,” *The Journal of Anatomy*, vol. 191, no. 4, pp. 571–583, 1997.
- [25] M. Paré, C. Behets, and O. Cornu, “Paucity of presumptive ruffini corpuscles in the index finger pad of humans,” *Journal of Comparative Neurology*, vol. 456, no. 3, pp. 260–266, 2003.
- [26] R. K. Winkelmann, *Nerve endings in normal and pathologic skin: contributions to the anatomy of sensation*. No. 380, Thomas, 1960.
- [27] A. L. Dellon, *Evaluation of sensibility and re-education of sensation in the hand*. Williams & Wilkins Baltimore, 2014.
- [28] M. Bielschowsky, S. Bok, R. Greving, A. Jakob, G. Mingazzini, and P. Stöhr, *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen - Nervensystem: Erster Teil Nervengewebe das Peripherische Nervensystem das Zentralnervensystem*. Springer Berlin Heidelberg, 1979, ISBN 13 9783642664441.
- [29] Z. Halata, “The ultrastructure of the sensory nerve endings in the articular capsule of the knee joint of the domestic cat (ruffini corpuscles and pacinian corpuscles).,” *Journal of anatomy*, vol. 124, no. Pt 3, p. 717, 1977.
- [30] F. McGlone and D. Reilly, “The cutaneous sensory system,” *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 34, no. 2, pp. 148–159, 2010.
- [31] M. R. Chambers, K. Andres, M. v. Duering, and A. Iggo, “The structure and function of the slowly adapting type ii mechanoreceptor in hairy skin,” *Quarterly journal of experimental physiology and cognate medical sciences*, vol. 57, no. 4, pp. 417–445, 1972.

- [32] D. Biemesderfer, B. L. Munger, J. Binck, and R. Dubner, "The pilo-ruffini complex: a non-sinus hair and associated slowly-adapting mechanoreceptor in primate facial skin," *Brain research*, vol. 142, no. 2, pp. 197–222, 1978.
- [33] B. L. Munger and Z. Halata, "The sensorineural apparatus of the human eyelid," *American journal of anatomy*, vol. 170, no. 2, pp. 181–204, 1984.
- [34] A. Iggo and A. R. Muir, "The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin," *The Journal of physiology*, vol. 200, no. 3, pp. 763–796, 1969.
- [35] M. R. Miller, H. J. Ralston III, and M. Kasahara, "The pattern of cutaneous innervation of the human hand," *American Journal of Anatomy*, vol. 102, no. 2, pp. 183–217, 1958.
- [36] R. S. Johansson and A. Vallbo, "Tactile sensibility in the human hand: relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin.," *The Journal of physiology*, vol. 286, no. 1, pp. 283–300, 1979.
- [37] A. Iggo and K. Andres, "Morphology of cutaneous receptors," *Annual review of neuroscience*, vol. 5, no. 1, pp. 1–31, 1982.
- [38] C. N. Chouchkov, "The fine structure of small encapsulated receptors in human digital glabrous skin.," *Journal of anatomy*, vol. 114, no. Pt 1, p. 25, 1973.
- [39] R. Lüllmann-Rauch, "Histologie," *Georg Thieme Verlag*, 2003, ISBN 13 9783131292414.
- [40] A. K. Baldwin, A. Simpson, R. Steer, S. A. Cain, and C. M. Kielty, "Elastic fibres in health and disease," *Expert reviews in molecular medicine*, vol. 15, 2013.
- [41] W. McCall Jr, M. Farias, W. Williams, and S. L. Bement, "Static and dynamic responses of slowly adapting joint receptors," 1974.
- [42] K. Provins, "The effect of peripheral nerve block on the appreciation and execution of finger movements," *The Journal of physiology*, vol. 143, no. 1, pp. 55–67, 1958.

- [43] K. Browne, J. Lee, and P. Ring, "The sensation of passive movement at the metatarso-phalangeal joint of the great toe in man," *The Journal of physiology*, vol. 126, no. 3, pp. 448–458, 1954.
- [44] G. M. Goodwin, D. McCloskey, and P. Matthews, "The contribution of muscle afferents to kinaesthesia shown by vibration induced illusions of movement and by the effects of paralysing joint afferents," *Brain*, vol. 95, no. 4, pp. 705–748, 1972.
- [45] E. Moberg, "Fingers were made before forks.," *The Hand*, vol. 4, no. 3, pp. 201–206, 1972.
- [46] M. Cross and D. McCloskey, "Position sense following surgical removal of joints in man," *Brain Research*, vol. 55, no. 2, pp. 443–445, 1973.
- [47] M. Hulliger, E. Nordh, A. Thelin, and A. Vallbo, "The responses of afferent fibres from the glabrous skin of the hand during voluntary finger movements in man.," *The Journal of Physiology*, vol. 291, no. 1, pp. 233–249, 1979.
- [48] B. B. Edin, "Quantitative analysis of static strain sensitivity in human mechanoreceptors from hairy skin," *Journal of neurophysiology*, vol. 67, no. 5, pp. 1105–1113, 1992.
- [49] M. Chambers and A. Iggo, "Slowly-adapting cutaneous mechanoreceptors.," *The Journal of physiology*, vol. 192, no. 2, pp. 26P–27P, 1967.
- [50] T. Järvilehto, H. Hämäläinen, and K. Soininen, "Peripheral neural basis of tactile sensations in man: II. characteristics of human mechanoreceptors in the hairy skin and correlations of their activity with tactile sensations," *Brain research*, vol. 219, no. 1, pp. 13–27, 1981.
- [51] I. Boyd, "The histological structure of the receptors in the knee-joint of the cat correlated with their physiological response," *The Journal of physiology*, vol. 124, no. 3, pp. 476–488, 1954.
- [52] F. J. Clark and P. Burgess, "Slowly adapting receptors in cat knee joint: Can they signal joint angle?," *Journal of Neurophysiology*, vol. 38, no. 6, pp. 1448–1463, 1975.
- [53] R. Torres, R. Trindade, and R. S. Gonçalves, "The effect of kinesiology tape on knee proprioception in healthy subjects," *Journal of bodywork and movement therapies*, vol. 20, no. 4, pp. 857–862, 2016.

- [54] M. Knibestöl and Å. B. Vallbo, "Single unit analysis of mechanoreceptor activity from the human glabrous skin," *Acta Physiologica Scandinavica*, vol. 80, no. 2, pp. 178–195, 1970.
- [55] K. O. Johnson, T. Yoshioka, and F. Vega-Bermudez, "Tactile functions of mechanoreceptive afferents innervating the hand," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 17, no. 6, pp. 539–558, 2000.
- [56] M. Knibestöl, "Stimulus-response functions of slowly adapting mechanoreceptors in the human glabrous skin area.," *the Journal of Physiology*, vol. 245, no. 1, pp. 63–80, 1975.
- [57] R. S. Johansson, "Tactile sensibility in the human hand: receptive field characteristics of mechanoreceptive units in the glabrous skin area.," *The Journal of physiology*, vol. 281, no. 1, pp. 101–125, 1978.
- [58] B. B. Edin and J. H. Abbs, "Finger movement responses of cutaneous mechanoreceptors in the dorsal skin of the human hand," *Journal of neurophysiology*, vol. 65, no. 3, pp. 657–670, 1991.
- [59] B. B. Edin and N. Johansson, "Skin strain patterns provide kinaesthetic information to the human central nervous system.," *The Journal of physiology*, vol. 487, no. 1, pp. 243–251, 1995.
- [60] H. Olausson, J. Wessberg, and N. Kakuda, "Tactile directional sensibility: peripheral neural mechanisms in man," *Brain research*, vol. 866, no. 1-2, pp. 178–187, 2000.
- [61] C. Blanchard, R. Roll, J.-P. Roll, and A. Kavounoudias, "Combined contribution of tactile and proprioceptive feedback to hand movement perception," *Brain research*, vol. 1382, pp. 219–229, 2011.
- [62] G. Goglia and A. Sklenska, "Ricerche ultrastrutturali sopra i corpuscoli di ruffini delle capsule articolari nel coniglio," *Quad. Anat. Prat.*, vol. 25, pp. 14–27, 1969.
- [63] B. I. Lee, K. D. Min, H. S. Choi, S. W. Kwon, D. I. Chun, E. S. Yun, D. W. Lee, S. Y. Jin, and J. H. Yoo, "Immunohistochemical study of mechanoreceptors in the tibial remnant of the ruptured anterior cruciate ligament in human knees," *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, vol. 17, no. 9, pp. 1095–1101, 2009.

- [64] T. Maeda, K. Ochi, K. Nakakura-Ohshima, S. Youn, and S. Wakisaka, "The ruffini ending as the primary mechanoreceptor in the periodontal ligament: its morphology, cytochemical features, regeneration, and development," *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, vol. 10, no. 3, pp. 307–327, 1999.
- [65] Z. Halata and B. L. Munger, "Identification of the ruffini corpuscle in human hairy skin," *Cell and tissue research*, vol. 219, no. 2, pp. 437–440, 1981.
- [66] M. Paré, A. M. Smith, and F. L. Rice, "Distribution and terminal arborizations of cutaneous mechanoreceptors in the glabrous finger pads of the monkey," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 445, no. 4, pp. 347–359, 2002.
- [67] B. L. Munger and Z. Halata, "The sensory innervation of primate facial skin. i. hairy skin," *Brain Research Reviews*, vol. 5, no. 1, pp. 45–80, 1983.
- [68] Z. Halata, "Sensory innervation of the hairy skin (light-and electronmicroscopic study)," *Journal of investigative dermatology*, vol. 101, no. 1, pp. S75–S81, 1993.
- [69] T. H. Schiebler and H.-W. Korf, *Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. Springer-Verlag, 2007, ISBN 13 978-3798517707.
- [70] M. Nagel, *Fasziendistorsionsmodell: Ein medizinisches Konzept-Praxiswissen kompakt*. Georg Thieme Verlag, 2019, ISBN 13 9783132421424.
- [71] K. Bartrow, "Funktionelles faszientraining in der physiotherapie," *Schmerz*, vol. 100, p. 101, 2019.

LITERATURVERZEICHNIS

ANHANG A

Anhang Protokolle

A.1 Protokolle

A.1.1 Färbeprotokolle

Elastica van GIESON

- Entparaffinierung durch eine absteigende Alkoholreihe bis zu 70%igem Alkohol
- Einstellen in Elastica-Lösung (15 min)
- Waschen mit Leitungswasser/demineralisiertem Wasser
- Einstellen in Hämatoxylin nach Weigert (5 min)
- Waschen in demineralisiertem Wasser
- Bläuen unter Leitungswasser (10 min)
- Waschen in demineralisiertem Wasser
- Pikrofuchsin-Lösung (1 min)
- Waschen in demineralisiertem Wasser (2x)
- 96%iger Alkohol (2x)
- absoluter Alkohol (2x)
- Xylol (2x)
- Eindecken mit DePeX oder vergleichbarem Eindeckmittel (z. B. Roti-Histol)

Elastica-Lösung

- 10 g Resorcinfuchsin in
- 1000 ml 80%igen Alkohol unter Erwärmen lösen (nicht kochen)
- Nach Erkalten 20 ml konzentrierte Salzsäure (HCl) zusetzen und filtrieren

Hämatoxylin nach Weigert

- Lösung A: 1 g Hämatoxylin in 100 ml 96%igem Alkohol lösen und eine Woche reifen lassen.
- Lösung B: 4 ml 29%iges Eisen III-Chlorid + 1 ml 25%ige Salzsäure (HCl) + 95 ml bidestilliertes Wasser
- Lösungen A und B zu gleichen Teilen zusammenfügen

Pikrofuchsin-Lösung

- 100 ml gesättigte wässrige Pikrinsäure
- 75 ml 1%iges Säurefuchsin

Azan-Färbung nach HEIDENHAIN

- Entparaffinierung der Schnitte und Bringen in Wasser (evtl. Entfernung von Sublimatniederschlägen)
- Einstellen des Schnitts in Anilinalkohol (5 min)
- Färben in vorgewärmter Azokarminlösung im Wärmeschrank bei 56 °C (15 min)
- Einstellen in kalte Azokarminlösung (10 min)
- Differenzierung in Anilinalkohol bis nur noch die Zellkerne gefärbt sind, ggfs. geringer Zusatz von destilliertem Wasser
- Auswaschen in essigsaurem Alkohol (1 min)
- Entfärben und Beizen des Bindegewebes mit 5%iger Wolframatophosphorsäure (40 min)

- Einstellen in 1 Teil Anilinblau-Orange-Gemisch + 2 Teile destilliertes Wasser (15 min)
- Differenzierung mit 96%igem Ethanol bis Gewebestandteile scharf hervortreten
- Entwässerung in absolutem Isopropanol
- Xylol
- Eindecken mit DePeX oder vergleichbarem Eindeckmittel
- Deckglas

Azokarminlösung

- Aufschwemmen von 0,1 g Azokarmin G in 100 ml destilliertem Wasser, kurzes Aufkochen
- Abfiltration durch nicht gehärtete Filter
- Zugabe von 1 ml Eisessig zu 100 ml des Filtrats

Anilinblau-Orange-Gemisch

- Lösen von 0,5 g Anilinblau und 2 g Orange G in 100 ml destilliertem Wasser
- Zugabe von 8 ml Eisessig
- kurzes Aufkochen
- Filtration nach Erkalten

Anilinalkohol

- Versetzen von 100 ml 96%igem Ethanol mit 1 ml Eisessig

Immunhistochemische Färbung pan Neurofilament on human tissue (2015)

- Fixierung zweier Schnitte pro Objektträger durch Backen im Ofen bei 70 °C (2 h)

ANHANG A. ANHANG PROTOKOLLE

- Entparaffinierung in Xylol (2 x 3 min), 100%igem Alkohol (3 min), 90%igem Alkohol (3 min), 50%igem Alkohol (3 min), Wässerung mit destilliertem Wasser
- Demaskierung im Schnellkochtopf unter Zugabe der Antigen Unmasking Solution (5 min)(VECTOR Antigen Unmasking Solution, H-3300)
- Einkreisen und Markierung der Präparate mit fettlöslichem Stift (PAP Pen)
- Halten in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (3 min)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (2 x 5 min)
- Beträufeln eines Schnitts mit monoklonalem anti humanem pan Neurofilament (1,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Basislösung) bei Raumtemperatur (35 min) (DAKO, M0762) (Basislösung: 1 % Triton X + 3-5 % Pferdeserum in PBS)
- Beträufeln der Negativkontrolle mit Maus IgG1 (1,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Basislösung) bei Raumtemperatur (35 min.) (BioLegend, 401402) (Basislösung: 1 % Triton X + 3-5 % Pferdeserum in PBS)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (3 x 5 min)
- Versetzen beider Präparate mit biotinyliertem Pferde anti-Maus IgG in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) im Verhältnis 1:400 bei Raumtemperatur (45 min)(VECTOR, BA-2000)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (2 x 5 min)
- Versetzen beider Präparate mit Streptavidin Meerrettichperoxidase (HRP) im Verhältnis 1:500 bei Raumtemperatur (Inkubation für 40 min) (BioLegend, 405210)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (2 x 5 min)
- Zugabe von 3-Amino-9-ethylcarbazol-Substratentwickler (AEC) bei Raumtemperatur (5-60 min) (VECTOR, SK-4200)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung)
- Gegenfärbung mit gefiltertem Hämatoxylin (15 s)
- Waschen mit Wasser (5 x 1 min)

- Waschen mit Wasser (5 x 1 min)
- Aqua-Poly/Mount Eindeckmedium
- Deckglas

Immunhistochemische Färbung pan Neurofilament on human tissue (2018)

- Fixierung zweier Schnitte pro Objektträger durch Backen im Ofen bei 70 °C (1-2 h)
- Entparaffinierung in Roticlear (2 x 10 min), 100%igem Alkohol (3 min), 90%igem Alkohol (3 min), 50%igem Alkohol (3 min.), Wässerung mit destilliertem Wasser
- Demaskierung im Schnellkochtopf unter Zugabe der Antigen Unmasking Solution (5 min) (VECTOR Antigen Unmasking Solution, H-3300)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (3 min)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (1-5 min)
- Einkreisen und Markierung der Präparate mit fettlöslichem Stift (PAP Pen), trocknen lassen
- Beträufeln eines Schnitts mit gereinigtem anti humanem pan Neurofilament (2 µg/ml Basislösung) bei Raumtemperatur (über Nacht) (BioLegend, 837904) (Basislösung: 1 % Triton X + 3-5 % Pferdeserum in PBS)
- Beträufeln der Negativkontrolle mit Maus IgG1 + IgM (2µg/ml Basislösung) bei Raumtemperatur (über Nacht) (BioLegend, 401402 + BioLegend 401102) (Basislösung: 1 % Triton X + 3-5 % Pferdeserum in PBS)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (3 x 5 min)
- Versetzen beider Präparate mit biotinyliertem Pferde anti-Maus IgG und IgM in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) im Verhältnis 1:250 bei Raumtemperatur (75 min) (VECTOR, BA-2000 + BioLegend, 406504)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (2 x 5 min)

- Versetzen beider Präparate mit Streptavidin Meerrettichperoxidase (HRP) im Verhältnis 1:750 bei Raumtemperatur (Inkubation für 60 min) (BioLegend, 405210)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (2 x 5 min)
- Zugabe des NovaRED Substratentwicklers, bei Raumtemperatur (1-3 min) (VECTOR, SK-4800)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) oder Wasser
- Gegenfärbung mit gefiltertem Hämatoxylin (15 s)
- Waschen mit Wasser (5 x 1 min)
- Waschen mit Wasser
- Durchlaufen der aufsteigenden Alkoholreihe, 70%iger Alkohol, 96%iger Alkohol, 100%iger Alkohol, Xylol bzw. Roticlear
- DePeX bzw. Rotimount
- Deckglas

Immunhistochemische Färbung Myelin Basic Protein on human tissue

- Fixierung zweier Schnitte pro Objektträger durch Backen im Ofen bei 70 °C (1-2 h)
- Entparaffinierung in Xylol (2 x 5 min), 100%igem Alkohol (5 min), 90%igem Alkohol (5 min), 50%igem Alkohol (5 min), Wässerung mit destilliertem Wasser
- Demaskierung im Schnellkochtopf unter Zugabe der Antigen Unmasking Solution (5 min) (VECTOR Antigen Unmasking Solution, H-3300)
- Langsames Abkühlen auf Raumtemperatur
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (3 min)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (1-5 min)

- Einkreisen und Markierung der Präparate mit fettlöslichem Stift (PAP Pen), trocknen lassen
- Beträufeln eines der Präparate mit monoklonalem anti human Myelin Basic Protein (1μ /ml Basislösung) bei Raumtemperatur (über Nacht) (BioLegend, 836504) (Basislösung: 1 % Triton X + 3-5 % Pferdeserum in PBS)
- Beträufeln der Negativkontrolle mit Maus IgG1 (1μ /ml Basislösung) bei 4 °C (über Nacht) (BioLegend, 401402)(Basislösung: 1 % Triton X + 3-5 % Pferdeserum in PBS)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (3 x 5 min)
- Versetzen beider Präparate mit biotinyliertem Pferde anti-Maus IgG in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) im Verhältnis 1:300 bei Raumtemperatur (45 min)(VECTOR, BA-2000)
- Waschen in PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) (2 x 5 min)
- Zugabe von 3-Amino-9-ethylcarbazol-Substratentwickler (AEC), bei Raumtemperatur (10-40 min) (VECTOR, SK-4200)
- Waschen mit PBS (phosphat-gepufferte Salzlösung) oder Wasser
- Gegenfärbung mit gefiltertem Hämatoxylin (1 s)
- Waschen mit Wasser (5 x 1 min)
- Waschen mit Wasser (5 x 1 min)
- Aqua-Poly/Mount Eindeckmedium
- Deckglas

A.1.2 Fixierungsprotokolle

Initiale Fixierung der Körperspende nach Eintreffen

- Durchspülung mit Gemisch aus 30 l 37%igem Formalin, 60 l 99%igem Alkohol, 15 l destilliertem Wasser und ggfs. 30 l Glycerin
- 3 monatiges Lagern in Wanne mit 4%igem Formalin
- Zyklusberieselung mit 37%igem Formalin

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Timm Filler, Frau Prof. Caspers, Robert Kubitza, Andrea Paas, Patrick B, Dennis Malenica, Thomas Frankewitsch, Christine Opfermann-Rüngeler.

Jasmin Marikar