

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

Die propriozeptive Innervation der Fascia thoracolumbalis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Robert Angelo Terzis

2022

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachter: Priv. Doz. Dr. med. Richard Bostelmann

Meinen Eltern.

“Die Natur kann von keinem belehrt werden, sie weiß immer das Richtige.”

Hippokrates von Kos
(★ um 460 v. Chr., † um 370 v. Chr.)

Kurzfassung

Hintergrund Die Fascia thoracolumbalis (FTL) ist die größte Aponeurose des menschlichen Körpers und erstreckt sich über die thorakale und lumbosakrale Region des Rumpfes. Trotz ihrer erheblichen biomechanischen Relevanz, ist die Studienlage zur Innervation unzureichend und widersprüchlich. Um ein besseres Verständnis über die Entwicklung chronischer Rückenschmerzen zu erlangen, ist eine systematische Analyse der Faszie auf histologischer Ebene unabdingbar.

Methoden In dieser histologischen Studie, wurden insgesamt 60 Präparate von 10 Körperspenden, an vorher durch die Literatur definierten Stellen, qualitativ und quantitativ auf nervale Strukturen untersucht. Ein besonderer Fokus wurde dabei auf die Höhe der 4. und 5. Lendenwirbelkörper gesetzt, da diese Region die höchste Inzidenz für Rückenschmerzen aufweist. Verwendet wurden Immunhistochemien gegen pan-Neurofilament (pNFM) und Tyrosin-Hydroxylase (TH). Die angefärbten Präparate wurden mit Hilfe von Bildverarbeitungssoftware nach einem einheitlichen Algorithmus ausgewertet und die Verteilung innervierter Areale schematisch dargestellt.

Zusätzlich wurde auch ein Übersichtsfärbung mit Elastica van Gieson (EvG) angefertigt, um Aufbau und Struktur der Faszie analysieren zu können.

Ergebnisse Es zeigt sich ein ausgeprägtes Netzwerk an demaskierten Nervenfasern in den Färbungen mit beiden Antikörpern, wobei pNFM alle nervalen Strukturen markiert und Tyrosin-Hydroxylase vegetative Nervenfasern davon differenziert. Zusätzlich wurden auch Ruffini-Körperchen sowie Golgi-Sehnenorgane identifiziert. Beide Arten von Mechanorezeptoren liegen unmittelbar in der Faszie und sind zu dieser in Serie geschaltet. Außerdem gibt es deutliche individuelle Unterschiede hinsichtlich Ausprägung und Kompaktheit der Fascia thoracolumbalis zwischen den Körperspenden.

Diskussion Die Ergebnisse lassen auf eine ausgeprägte propriozeptive Innervation der Fascia thoracolumbalis schließen. Da neben vegetativen Fasern, sensorische und solche aus Golgi-Sehnenorgane auftreten, liegt es nahe, dass die Faszie

Informationen über Position und Bewegung im Raum vermittelt und Schmerzen wahrnehmen kann. Durch das zusätzliche Vorkommen von Ruffini-Körperchen ist es wahrscheinlich, dass die FTL die Koordination von Muskelaktivität und somit Bewegungsabläufen unterstützt.

Eine Störung dieses Systems könnte gleichermaßen zu schmerzhaften Missempfindungen als auch Fehlhaltungen führen.

Fazit Es ist von einer relevanten propriozeptiven, vegetativen und nozizeptiven Innervation der Faszie auszugehen. Betrachtet man ihre anatomische Ausdehnung über die gesamte dorsale Rückenmuskulatur und die damit zusammenhängende biomechanische Wichtigkeit, ist es in der Synopse der neuen Erkenntnissen notwendig, die Fascia thoracolumbalis vermehrt in Diagnostik und Therapie von chronischen Rückenschmerzen mit einzubinden.

Abstract

Background The thoracolumbar fascia is the largest aponeurosis in the human body and extends over the thoracic and lumbosacral regions of the back. Despite its considerable biomechanical relevance, the literature concerning its innervation is insufficient and conflicting. Therefore, a systematic analysis of thoracolumbar fascia on a histological level is indispensable to understand the emergence of chronic back pain better.

Methods In this histological study, 60 samples from 10 embalmed cadavers have been analyzed qualitatively and quantitatively on nerve fibers and proprioceptive mechanoreceptors. There was a particular focus on the lumbar spine region at L4 and L5, where the incidence of low back pain is highest. Immunohistological staining with antibodies against pNFM and Tyrosine Hydroxylase was applied to the probes for analysis with image processing software and evaluation with a standardized algorithm. The distribution of innervated areas was summarized and displayed in a schematic representation. In addition, staining with Elastica van Gieson was used to analyze the structure and composition of the thoracolumbar fascia.

Results Immunohistochemical processing showed a pronounced network of unmasked nerve fibers in staining with both antibodies. Whilst pNFM is a general marker for nerve structures, Tyrosine Hydroxylase is more specific for the autonomic nervous system fibers, suggesting an innervation of this quality. Additionally, it was possible to unveil Golgi tendon organs and Ruffini corpuscles which lay directly inside the fascia, strongly indicating a proprioceptive role. Furthermore, there were noticeable differences in the shaping and compactness of thoracolumbar fascia between individuals.

Discussion Considering that the results show strong evidence for fibers of sensory nerve quality as well as proprioceptive sensors, it seems reasonable to suppose that the fascia is capable of transmitting information about position and movement. In addition, a nociceptive role can be suggested. An irritation of those systems could

lead to either painful miss sensations or false posture, but most likely combine both.

Conclusion In a synopsis of the fascia's large anatomical extension over the complete dorsal muscular system combined with this newly acquired evidence for proprioceptive and sensory innervation, it will be necessary to include the thoracolumbar fascia in future diagnosis and therapy of low back pain patients.

Danksagung

Meinen herzlichsten Dank an alle die mich im Rahmen der Forschungsarbeiten unterstützt haben.

Als erstes möchte ich Herr Prof. Filler danken, welcher die Grundvoraussetzungen geschaffen hat, um mir diese Dissertation überhaupt möglich zu machen. Außerdem waren die vielen spannenden fachlichen Diskussionen die wir geführt haben stets sehr lehrreich. Zudem gilt ein besonderer Dank an das Team aus dem Labor und der Informatikabteilung, ohne deren tolle Unterstützung die technische Umsetzung des Projekts in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Des Weiteren möchte ich Frau Opfermann-Rüngeler für die zuverlässige Zusammenarbeit bei der Visualisierung der Ergebnisse danken.

Ich bin sehr dankbar für die liebevolle Unterstützung von Ayça, Sie hat mir stets den Rücken freigehalten und die Motivation und Kraft gegeben um diese Aufgabe zu bewältigen. Zu guter Letzt gilt natürlich auch ein besonderer Dank meiner Familie, welche seit jeher immer das Beste für mich will und mir auch bei dieser Arbeit geholfen hat wo sie konnte.

...

Robert Angelo Terzis

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Allgemeine Anatomie der FTL | 3 |
| 1.2 | Anatomischer Aufbau der einzelnen Blätter | 5 |
| 1.3 | Biomechanische Grundlagen der FTL | 6 |
| 1.4 | Innervation der FTL | 8 |
| 1.5 | Modelle der Schmerzgenese | 15 |
| 1.6 | Dissertationsbegründung | 18 |
| | | |
| 2 | Material und Methoden | 19 |
| 2.1 | Entnahme der Proben | 19 |
| 2.2 | Weiterverarbeitung der Proben | 22 |
| 2.3 | Anfertigung der Feinschnitte | 23 |
| 2.4 | Färbung der Feinschnitte | 24 |
| 2.4.1 | Hämalaun-Eosin (HE)-Färbung | 24 |
| 2.4.2 | Elastica van Gieson (EvG)-Färbung | 25 |
| 2.5 | Immunhistochemie | 27 |
| 2.5.1 | Anti pan-Neurofilament | 27 |
| 2.5.2 | Anti Tyrosin-Hydroxylase | 28 |
| 2.6 | Auswertung | 30 |
| 2.6.1 | Qualitative Analyse der Färbungen | 30 |
| 2.6.2 | Quantifizierende Analyse der immunhistochemischen Färbungen | 30 |
| 2.6.3 | Statistische Auswertung der Ergebnisse | 32 |
| | | |
| 3 | Ergebnisse | 35 |
| 3.1 | Histologische Morphologie der FTL | 35 |
| 3.2 | Propriozeptive Sensoren | 37 |
| 3.2.1 | Ruffini-Körperchen | 37 |
| 3.2.2 | Golgi-Sehnenorgane | 40 |
| 3.3 | Quantitative Analyse der Innervation der FTL | 41 |
| 3.3.1 | Anti-pNFM | 42 |
| 3.3.2 | Anti-TH | 43 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| 3.3.3 Zusammenführung der Ergebnisse der Immunhistochemien | 46 |
| 3.4 Statistische Auswertung der Innervationsarten | 49 |
| 4 Zusammenfassung und Ausblick | 51 |
| 4.1 Bedeutung für den aktuellen Forschungsstand zur Genese von Rücken- schmerzen | 56 |
| 4.2 Fazit zur Funktion und klinischen Relevanz der FTL | 61 |
| 4.3 Limitationen und methodische Einschränkungen | 63 |
| 4.4 Ausblick | 64 |
| Abkürzungsverzeichnis | 68 |
| Abbildungsverzeichnis | 71 |
| Tabellenverzeichnis | 73 |
| Literaturverzeichnis | 75 |

KAPITEL 1

Einleitung

Die Fascia thoracolumbalis (FTL) ist die größte Aponeurose des menschlichen Körpers. Sie erstreckt sich von kranial nach kaudal über die gesamte dorsale Rückenmuskulatur und dient dem Musculus (M.) latissimus dorsi als auch einigen Bauchmuskeln (wie z.B. dem M. transversus abdominis) als Ursprung. Außerdem umhüllt sie einen Großteil der autochtonen Rückenmuskulatur (M. erector spinae und alle seine Anteile) und bildet mit ihr eine funktionelle Einheit [33, 41].

Trotz ihrer großen anatomischen Ausdehnung ist die nozizeptive und propriozeptive Innervation der FTL unzureichend erforscht und die vorliegende Literatur ist widersprüchlich [40]. Wie Wilke et al. in einem Review von 2017 zeigen, sind histologische Studien zu diesem Thema größtenteils eher stichprobenartig mit einer kleinen Anzahl von Proben (ohne genaue Angabe der Entnahmestelle) oder vom Tiermodell auf den Menschen übertragen [40]. Da der Stand der Grundlagenforschung zur Innervation der FTL Fragen aufwirft, ist auch die Rolle bei der Entstehung von chronischen Rückenschmerzen nicht ausreichend geklärt [30, 36, 40].

Die Autoren entsprechender Studien gehen von einer Innervation der Faszie aus - und somit auch von einer Rolle bei der Entstehung chronischer Rückenschmerzen. Jedoch werden ganz verschiedene Mechanismen diskutiert. Stecco et al. schlagen das myofasziale Schmerzsyndrom vor, welches an sich noch nicht in Gänze verstanden wurde [30]. Tong et al. beobachten beeinträchtigte Propriozeption bei Rückenschmerz-Patienten im Sitzen und schließen daher auf eine klinische Relevanz [36]. Wilke et al. diskutieren drei verschiedenen Szenarien, wie die FTL in der Schmerzentstehung eine Rolle spielen könnte [40]. Auf alle diese bisherigen Erkenntnisse wird in Kapitel 1.4 ausführlich eingegangen. Trotz dieser unterschiedlichen Ergebnisse und Theorien kommen alle Autoren auf ein gemein-

sames Fazit: die FTL muss Gegenstand zukünftiger Forschung sein und vor allem auf histologischer Ebene systematisch untersucht und besser verstanden werden [30, 36, 40].

Wie wichtig das ist, wird noch viel eindrücklicher, wenn man sich die hohe sozio-ökonomische Relevanz dieses Themas vor Augen führt, welche unter anderem auch von der Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2012 verdeutlicht wird [26]. Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz sind in der deutschen Allgemeinbevölkerung [26] als auch weltweit hoch. Dies belegt zusätzlich ein systematisches Review aus dem Jahr 2012 mit 165 Studien aus 54 Ländern: demnach liege die Lebenszeitprävalenz an chronischen Rückenschmerzen zu leiden bei 38,9% [16].

Aus dem „Gesundheitsreport 2019 - Arbeitsunfähigkeiten“ der Techniker Krankenkasse geht hervor, wie erheblich die Auswirkungen allein auf das deutsche Gesundheitswesen und die Wirtschaft sind (basierend auf der Daten der rund 5,11 Millionen Erwerbspersonen zwischen 15 und 64 Jahren, die dort versichert sind). Demnach hat die ICD-10 Diagnose M54 Rückenschmerzen einen Anteil von 60,2% an der gesamten Diagnosegruppe Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens und einen Anteil von 5,02% an allen Arbeitsunfähigkeits (AU)-Tagen im Jahr 2018 [32]. Somit verursachen Rückenschmerzen die drittmeisten AU-Fälle/Jahr und mit einer relativ langen durchschnittlich Ausfallzeit von 14,1 Tagen/Fall die zweitmeisten AU-Tage/Jahr in Deutschland insgesamt [32]. Dies führte alleine bei den Erwerbspersonen, die in der TK versichert sind, im Jahr 2018 zu 290.383 Fällen und 4.088.169 AU-Tagen [32]. Da diese Gruppe mit 5,11 Millionen Menschen als repräsentativ für die deutsche Bevölkerung angesehen werden kann, wird der Schaden, den Rückenschmerzen jedes Jahr verursachen, besonders deutlich. Zusätzlich kommt es durch die chronischen Symptome auch zu einer erhöhten Nachfrage an Schmerzmitteln. Laut einer Umfrage der VuMa Touchpoints® nahmen im Jahr 2018 15,6% der Menschen in Deutschland, die mindestens monatlich Schmerzmittel brauchen, diese wegen Rückenschmerzen ein [38]. In den USA ist das Problem noch ausgeprägter: über die Hälfte aller Patienten, die regelmäßig Opiate einnehmen, tun dies aufgrund von Rückenschmerzen [11]. Opiate sind dort, nun die am meisten verschriebenen Medikamentengruppe bei Rückenschmerzen, mit einer über die letzten Jahre steigenden Tendenz [11].

Trotz dieser massiven Auswirkungen auf Gesellschaften weltweit, ist der Ursprung dieser meist unspezifischen Schmerzen oft unklar [21, 38]. Wie aus dem oben genannten Gesundheitsreport hervorgeht, werden 60,2% alle Krankheiten der Wirbelsäule oder des Rückens, als nicht näher bezeichnete Rückenschmerzen klassifiziert [32]. Das bedeutet, der Ursprung konnte nicht sicher geklärt werden. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen auch Maher et al., mit Einbezug von Studien aus mehreren Ländern verschiedener Kontinente [21].

Um für mehr Klarheit auf diesem Gebiet zu sorgen und Patienten optimierte Therapiemodelle anbieten zu können bzw. Leidensdruck zu vermindern, ist es daher essenziell wichtig, die Fascia thoracolumbalis strukturiert auf Innervation und Propriozeption zu untersuchen. Dafür ist es notwendig, die anatomischen Besonderheiten sowie die biomechanische Relevanz der Faszie zu verstehen, welche in den folgenden Abschnitten erläutert werden. Anschließend wird der aktuelle Stand der Forschung zu Innervation und Propriozeption detailliert dargestellt und die bisher existierenden Modelle zur Schmerzentstehung verglichen.

1.1 Allgemeine Anatomie der FTL

Anatomisch gibt es 2 Modelle die Faszie aufzuteilen [41]. Das dreischichtige Modell, bestehend aus einer FTL posterior, die wiederum in eine Lamina superficialis und profundus unterteilt ist, einer FTL media und einer FTL anterior. Der posteriore Abschnitt hat Verbindungen zu den Dornfortsätzen der unteren Brust-, der Lenden-, und der Sakralwirbel und auch zur Crista iliaca. Hier gibt es direkte Verbindungen zu den Ligg. supra- und interspinosa die bis in die Facettengelenke ziehen. Er liegt dem M. erector spinae von dorsal auf und geht lateral davon in die FTL media über. An dieser Stelle gibt es Ausläufer, die noch weiter nach lateral ziehen und dort mit dem M. latissimus dorsi und dem M. obliquus internus abdominis verbunden sind.

Die FTL media zieht dann zu den Processus costales der Lendenwirbelkörper und hat auch selbst Verbindungen zur Crista iliaca. Sie bedeckt die autochthone Rückenmuskulatur von ventral und die M. quadratus lumborum (QL) und M. psoas major von dorsal. Dadurch trennt sie den M. erector spinae von den Rumpfmuskeln. Medial und lateral des M. quadratus lumborum befindet sich der Übergang zum anterioren Abschnitt der Faszie.

Die FTL anterior selbst liegt dem M. QL auf und bedeckt diesen somit von

ventral. Ebendiese trennt also die Rumpfmuskeln von der dorsalen Bauchmuskulatur. Lateral geht der vordere Teil der FTL dann in die Aponeurose des M. transversus abdominis über, welche diesem als Ursprung dient.

Im zweischichtigen Modell der FTL wird das anteriore Blatt als Ausläufer der Fascia transversalis angesehen und nicht der FTL zugeteilt. Dies führt dazu, dass das Blatt welches im dreischichtigen Modell als Lamina media bezeichnet wird, hier zur Lamina anterior wird. Die FTL posterior ist in beiden Modellen identisch definiert.

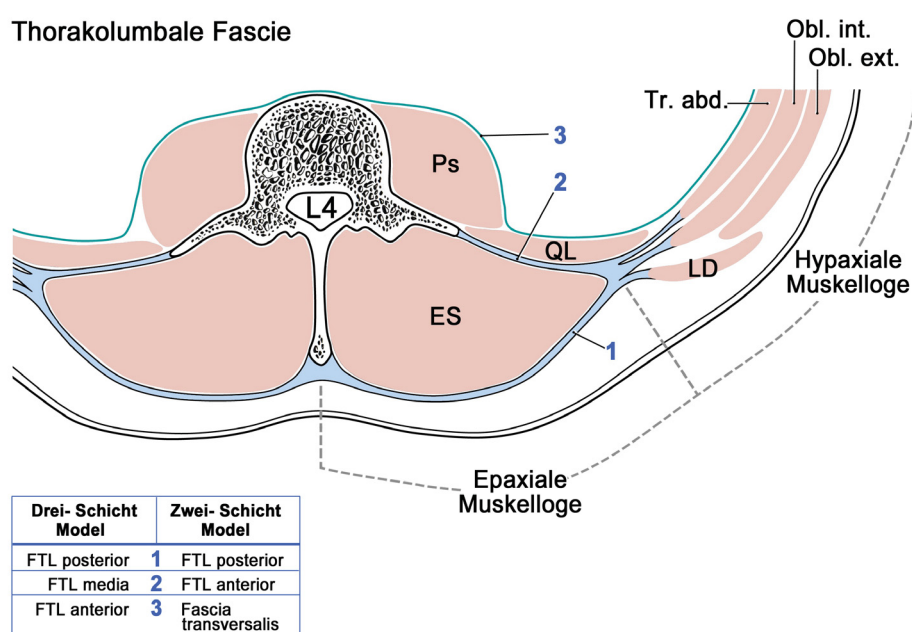


Abbildung 1.1: Aufbau der Fascia thoracolumbalis. Gegenüberstellung der beiden Modelle, mit denen die Faszie in verschiedene Blätter unterteilt werden kann.

Um im Vorhinein mögliche Verwechslungen zu vermeiden, sollte man wissen, dass die FTL in der Literatur häufig uneinheitlich definiert wird [33]. Der Begriff „Fascia thoracolumbalis“ bezieht sich oft nicht auf die FTL als Ganzes mit all ihren Anteilen, sondern lediglich auf die Lamina posterior (und sofern nicht anders erwähnt, sind beide Blätter zusammenfassend gemeint). Noch hinzu kommt der häufige Gebrauch von Synonymen wie „Fascia lumbalis“ oder „lumbodorsale Aponeurose“, welche auch für Konfusion sorgen können [33].

1.2 Anatomischer Aufbau der einzelnen Blätter

Bei der FTL handelt es sich um eine Faszie des aponeurotischen Typs [30]. Charakteristisch für diese Art der Faszien ist, ein mehrschichtiger Aufbau mit 2-3 Subschichten bestehend aus parallelen kollagenen Bindegewebsfasern, welche wellenförmig verlaufen und untereinander einen Winkel von $75-80^\circ$ aufweisen [30]. Ob diese allgemeine Definition auch auf die FTL posterior zu übertragen ist, muss kritisch gesehen werden, wie die folgende Studien zeigen.

Benetazzo et al. veröffentlichten 2011 die erste 3D-Rekonstruktion der FTL posterior [6]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dieser Teil der Faszie habe einen dreischichtigen Aufbau. Das äußere dieser Blätter besteht, wie für aponeurotische Faszien typisch, aus parallelen kollagenen Fasern. Es konnten allerdings auch einige elastische Fasern identifiziert werden. Die mittlere Dicke dieser Schicht beträgt $75\ \mu\text{m}$. Das mittlere Blatt ist vergleichbar aufgebaut, enthält allerdings keine elastischen Fasern und die Kollagenfasern liegen in Bündeln gepackt vor. Die mittlere Dicke der Schicht liegt hier bei $152\ \mu\text{m}$ [6]. Der Winkel zwischen den einzelnen Fasern liegt in diesen beiden Schichten bei 78° , somit ist dieses Ergebnis mit den oben beschriebenen Erkenntnissen von Stecco et al. [30] kongruent. Das tiefste Blatt der Faszie, welches dem Muskel aufliegt, unterscheidet sich jedoch deutlich von den beiden Oberflächlicheren. Es handelt sich demnach eher um eine Schicht aus lockerem Bindegewebe welche nur vereinzelt kollagene Fasern enthält. Mit einer mittleren Dicke von $450\ \mu\text{m}$ macht es den größten Teil aus [6].

Nun muss man diese Ergebnisse auch kritisch betrachten, da die FTL posterior lediglich von 2 unterschiedlichen Patienten untersucht wurde. Vergleicht man diese Erkenntnisse mit einer Studie von De Coninck et al. [10], entsteht ein besseres Verständnis über den histologischen Aufbau: es wurden Ultraschallbilder von 30 Probanden in Hinblick auf den morphologischen Aufbau der FTL posterior ausgewertet und in 4 Kategorien eingeordnet. Gruppe 1 wurden die sonographischen Aufnahmen zugeordnet, in denen sich die Faszie diffus und sehr unorganisiert darstellte. Zeigte der Befund eine sehr organisierte und einheitliche Morphologie wurde er Gruppe 4 zugeteilt. Das Ergebnis waren deutliche Unterschiede in Struktur, Dicke und Aufbau der Faszie [10]. Während diese bei einigen Probanden als sehr organisiert imponierte, war sie in ähnlich vielen Fällen sehr unorganisiert mit deutlich mehr eingelagertem Fettgewebe und lockerem Bindegewebe. Fraglich bleibt ob die Faszie ursprünglich individuell unterschiedlich

angelegt ist. Verbreiteter ist die Annahme, dass es sich um sekundäre Prozesse handelt [30].

Schlussfolgernd ist zum Aufbau der FTL posterior festzuhalten, dass dieser bedeutenden individuellen Schwankungen unterliegt. Die grundlegende Architektur einer aponeurotischen Faszie ist vorhanden, jedoch weist vor allem die muskelnaher Subschicht faszienuntypische morphologische Varianten auf. Diese könnten darauf zurückzuführen sein, dass die tiefe Subschicht auch eine Funktion als Gleitlager zu erfüllen hat, welche bei chronischen Rückenschmerzen eingeschränkt ist [19].

Die FTL media hat eine mittlere Dicke von 0,55 mm [3]. Diese variiert allerdings erheblich und ist am Ansatz an den Processus transversi mit \varnothing 0,62 mm deutlich ausgeprägter als zwischen diesen (\varnothing 0,40 mm) [2]. Der Faserlauf beginnt ausstrahlend an den Processus transversi und zieht dann kontinuierlich in die Aponeurose des M. rectus abdominis [3, 41]. Zur histologischen Morphologie, beziehungsweise eine Unterteilung in mögliche Subschichten, gibt es nach aktuellem Stand der Literatur keine Informationen.

Geht man nun vom dreischichtigen Modell der FTL aus gibt es auch die FTL anterior. Jedoch ist diese Struktur nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft relativ unerforscht. Barker et al. beschreiben den anterioren Teil der FTL mit einer mittleren Dicke von 0,1 mm als verhältnismäßig dünn und membranartig [3].

1.3 Biomechanische Grundlagen der FTL

Führt man sich die anatomische Ausdehnung der FTL mit ihrer Verbindung zu zahlreichen Muskeln, Knochen und Bändern vor Augen, liegt eine wichtige biomechanische Rolle nahe. Insbesondere das posteriore Blatt der FTL fungiert als Kraftüberträger zwischen Becken, Wirbelsäule, unterer und oberer Extremität - dabei können Kräfte auch von ipsi- nach kontralateral übertragen werden [41]. Wie Vleeming et al. zeigen, wird dadurch u.a. die Koordination der pendelartigen Bewegungsabläufe beim Gehen zwischen ipsilateralem Bein und kontralateralem Arm unterstützt [37]. Ferner verbindet die FTL auch den flächenmäßig größten Muskel (M. latissimus dorsi) mit dem volumengrößten Muskel des Körpers (M. gluteus maximus). Dies hat eine besondere Bedeutung, da Faszien vom aponeurotischen Typ vermutlich in der Lage sind, ein Feedback zwischen verschiedenen

Muskeln zu vermitteln, die mit ihnen verbunden sind [30]: kontrahiert z.B. ein proximaler Muskel, detektiert die Faszie das durch eigene Dehnung und Spannungszunahme. Indem die Spannung dann auf einen weiter distalen Muskel übertragen wird, informiert sie diesen über den veränderten Zustand des proximalen Muskels. Durch diesen Mechanismus vermag ein Faszie wie die FTL in der Lage sein, die synergetische Aktivierung mehrerer Muskeln zu koordinieren. Weiter würde dadurch auch eine unterstützende Rolle bei der Synchronisation der Stellung der involvierten Gelenke erzielt werden [30]. Es ist also gut möglich, dass die FTL die beiden größten Muskeln des Körpers funktional miteinander verbindet. Weiterführend gibt es sogar erste Evidenz die zeigt, dass Faszien selbst in der Lage sind, muskelartig zu kontrahieren [28]. Ob dies eine biomechanische Relevanz hat sei bis dato dahingestellt, würde aber eine noch tiefere Implikation der FTL in die muskuloskelettale Dynamik bedeuten als ohnehin schon.

Beachtlich ist ebenfalls die Verbindung zu den Bauchmuskeln. Sowohl das hintere, als auch das mittlere Blatt der FTL sind in der Lage, Spannung vom *M. transversus abdominis* auf die faszialen Ansätze an der Wirbelsäule zu übertragen [1]. Insbesondere in der anatomisch dünneren FTL *media* ist diese erstaunlich hoch. Zusätzlich konnte auch am Ansatz zu den *Processus transversi* der Wirbelkörper eine Verdickung der FTL *media* um bis zu 50% festgestellt werden, was auf eine Funktion als Kraftüberträger hindeutet [3]. Sehr eindrucksvoll zeigten dies Barker et al., indem sie transverse und posteroantere Kräfte auf frei präparierte Faszien von Körperspenden wirken ließen [2]. Die übertragenen Kräfte waren dabei in der Lage, sogar Frakturen der *Processus transversi* zu provozieren. Die mittlere dafür nötige Kraft lag bei 82N (transversal) bzw. 47N (posteroanterior) und die Autoren gehen davon aus, dass diese *in vivo* noch höher sind. Der Einfluss des *M. transversus abdominis* über die FTL *medialis* auf Bewegungen der Wirbelsäule scheint daher signifikant und könnte bis hin zu Frakturen führen [2]. Dies zeigt außerdem die Kapazität der FTL, nicht nur Spannungen entlang des Rückens und zwischen Extremitäten zu übertragen, sondern auch von den Bauchmuskeln bis zur Wirbelsäule. Somit unterstützt der *M. transversus abdominis*, über die FTL *media*, die Wirbelsäule beim Heben schwerer Lasten und trägt zur segmentalen Stabilität bei [3].

Zusammenfassend hat die FTL also eine beachtliche Rolle als Kraftüberträger und Stabilisator, besonders bezogen auf die untere Wirbelsäule und das Ilios-

kralgelenk. Über die Verbindung zu den Bauchmuskeln, wie zum *M. transversus abdominis*, können auch diese direkt mit der Wirbelsäule interagieren und nehmen die wichtigste Rolle bei der Rotation des Rumpfes ein. Die Kopplung von *M. gluteus maximus* und kontraleralem *M. latissimus dorsi*, lassen Willard und Kollegen die klassische Einteilung in Arm- und Beinmuskeln in Frage stellen, da die FTL dadurch ganz neue Interaktionsmöglichkeiten der mit ihr verbunden Muskeln ermöglicht [41].

1.4 Innervation der FTL

Die Innervation der Fascia thoracolumbalis ist bis dato in der aktuellen Literatur nicht ausreichend geklärt. Seit den ersten Erkenntnissen in den 1950er Jahren wurden circa ein Dutzend Studien durchgeführt. Die meisten von Ihnen in den letzten 10 Jahren. Darunter finden sich bisher 6 Studien, welche explizit menschliches Gewebe auf Propriozeption oder Nozizeption untersucht haben [5, 6, 14, 22, 34, 42]. Der folgende Abschnitt liefert einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung.

Die erste veröffentlichte Arbeit stammt aus dem Jahr 1957 von Stilwell [12]. Er entnahm Proben aus der lumbodorsalen Faszie von Rhesusaffen auf Höhe L3-S2 und färbte sie für histologische Untersuchungen mit Methylenblau. Als Ergebnis beschrieb er Gruppierungen von Pacini-Körperchen und Golgi-Sehnenorganen, besonders an Durchtrittsstellen der Rami dorsales [12]. Dies ließ auf eine ausgeprägte propriozeptive Innervation schließen und zum ersten Mal wurde histologische Evidenz publiziert, welche die FTL in Zusammenhang mit der Entstehung von Rückenschmerzen gebracht hat.

6 Jahre später untersuchten Hirsch et al. zum ersten Mal menschliches Gewebe auf Innervation [14]. Sie entnahmen Proben aus der FTL selbst (ohne genaue Angabe der Lokalisation) und aus den Ligamenta inter- und supraspinale, welche je nach Literatur als direkte Ausläufer der FTL media definiert sind [13]. Es wurde auch hier mit Methylenblau gefärbt. Die Autoren können keine propriozeptiven Sensoren identifizieren, finden jedoch viele freie Nervenfasern (NF) und Nervenendigungen, welche als „complex unencapsulated endings“ beschrieben werden [14]. Aufgrund der zahlreichen Nervenfaserkomplexe wird auch hier eine potenzielle Schmerz Wahrnehmung der Faszie vermutet.

Bis zu den 1990er Jahren werden keine weiteren histologischen Untersuchun-

gen vorgenommen und keine neuen Erkenntnisse gewonnen. Yahia et al. nehmen das Thema 1992 wieder auf und veröffentlichen die erste immunhistochemische Studie über die FTL [42]. Diese wurde mit Proben von sechs Männern und einer Frau durchgeführt, alle im Alter von 30-46 Jahren. Die genaue Entnahmestellen sind nicht bekannt. Für die immunhistochem. Färbung wurde Antiserum gegen Neurofilament und Protein-S100 verwendet. Interessanterweise gelang es den Autoren, Ruffini- und Pacini-Körperchen innerhalb der Faszie zu identifizieren, beide in der Nähe von Blutgefäßen. Die Anti-Neurofilament-Färbung ergab ebenfalls den Befund von nicht näher bezeichneten „Nervenbündeln“ [42].

Diese Ergebnisse stehen allerdings im Widerspruch mit einer größeren Studie, die drei Jahre später von Bednar et al. durchgeführt wurde [5]. Es wurden bei 24 Probanden mit bekannten Rückenschmerzen intraoperativ Gewebeproben der FTL entnommen und anschließend immunhistochemisch mit neuronenspezifischer Enolase gefärbt. Die genaue Höhe der Probenentnahmen wurde nicht angegeben. Durch die Färbung konnten weder propriozeptive Organe noch eine Innervation der Faszie generell nachgewiesen werden. Vor allem bei den Patienten mit chronischen Schmerzen wurden elektronenmikroskopisch allerdings ausgeprägte inflammatorische Prozesse beschrieben. Zudem gab es auch Zeichen der Ischämie. Die Autoren setzen ihren Befund zur Innervation in Kontrast mit den bisherigen Erkenntnissen, gehen jedoch aufgrund der prominenten entzündlichen Umbauprozesse auch von einer Beteiligung der FTL bei der Genese von Rückenschmerzen aus. Diese Vermutung unterstützen sie mit dem Fakt, dass bei Patienten mit chronischen Schmerzbeschwerden die Inflammation der Faszie am stärksten ist [5].

Neben histologischen Studien, gab es am Tiermodell auch andere Herangehensweisen, um eine Wahrnehmung nozizeptiver Reize der FTL zu untersuchen. Pedersen et al. präparierten die lumbale Region bei Katzen bis zur Faszie frei und setzten dann mechanische Schmerzreize [25]. Diese führten zu, vor allem ipsilateralen, spastischen Kontraktion der Rückenmuskulatur, der Glutealregion und der ischiocruralen Muskulatur. Interessanterweise war dieser Effekt viel ausgeprägter, wenn die Faszie an sich manipuliert wurde und nicht die darunter liegenden Muskeln [25]. Eine vergleichbaren Versuch führten Taguchi et al. an Ratten durch [31]. Neben der mechanischen Irritation der FTL, wurde bei den Tieren auch eine chemische Manipulation mit hypertonen Salzlösung angewandt, welche als Stimulation für nozizeptive Typ-C Fasern gesehen wird [31]. Die Folge war bei beiden

Eingriffen eine erhöhte Aktivität der Neurone des Hinterhorns des Rückenmarks, weshalb die Autoren aufgrund dieser Beobachtungen eine Schmerzwahrnehmung durch die FTL auch beim Menschen für möglich halten.

Es dauert bis zu den 2010er-Jahren, bevor neue Erkenntnisse über den histologischen Aufbau der FTL und ihre Innervation publiziert werden. Corey et al. untersuchten in einer weiteren Studie am Tiermodell, das Bindegewebe von 5 Ratten auf der Höhe von L1-L6 mit immunhistochemischen Färbungen [9]. Es werden Antikörper gegen PGP9.5 (universaler Marker für neuronale Strukturen) und CGRP (spezifisch für nozizeptive Fasern) verwendet. Während anti-PGP9.5 positive Fasern in allen Gewebsschichten identifiziert werden konnten, traten anti-CGRP markierte Fasern ausschließlich in „der Kollagenmatrix des funktionellen Bindegewebes“ auf [9], also in einer Schicht der Faszie [30]. Zusätzlich wurde Luxol-Fast-Blue auf Höhe L3 injiziert, ein retrograder neuronaler Tracer. Eine Woche später, konnten die Autoren feststellen, dass die Anzahl der retrograd angefärbten Ganglionzellen im sensiblen Hinterhorn vergleichbar mit dem Befund nach Injektion der Tracers ins Bindegewebe des Knies ist, welchem eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von inflammatorischen Schmerzen zugeschrieben wird [9].

Dieses Ergebnis, wird in seiner Aussage durch eine im selben Jahr erscheinende Studie von Tesarz, Hoheisel und Kollegen unterstützt [34]. Die Forschergruppe untersuchte ebenfalls das Gewebe von Ratten an ähnlicher Lokalisation (L4-L6). Zusätzlich wurden intraoperative Proben von 3 Patienten auf derselben Höhe in die Studie mit einbezogen. Auch die verwendeten immunhistochem. Marker waren teilweise gleich. Neben PGP9.5 und CGRP wurden hier noch TH (Marker für sympathische Neurone) und SP (spezifisch für nozizeptive Fasern) hinzugenommen. Bei der FTL der Ratte waren die äußere Schicht der Faszie und das direkt darüber liegende Fettgewebe am stärksten positiv und reicherten vor allem anti-PGP9.5 und anti-CGRP an. Anti-SP sensible Fasern kamen eher in den lateralen Regionen der Faszie vor. Bei menschlichem Gewebe konnte ebenfalls eine starke Anreicherung von PGP9.5 festgestellt werden, was die Autoren auf einen ähnlichen Aufbau der FTL von Mensch und Ratte bezüglich der Faserqualität schließen lässt [34]. Alles in allem sind diese Erkenntnisse übereinstimmend mit der Studie von Corey et al. und deuten stark auf eine ausgeprägte Innervation hin, jedoch ist eine Rolle bei der Entstehung von Rückenschmerzen noch nicht belegt. Propriozeptive Strukturen wie Ruffini-Körperchen oder Golgi-Sehnenorgane

konnten nicht nachgewiesen werden. Beide Autorengruppen fordern deshalb weitere, systematische Analysen der Faszie auf histologischer Ebene, vorzugsweise mit menschlichen Gewebeproben [9, 34].

Auf diesen Ergebnissen aufbauend, haben Hoheisel und Kollegen eine weitere Studie zur Innervation der FTL bei Ratten durchgeführt, dieses mal in Abhängigkeit von einer Inflammation der Faszie [15]. Bei 10 Ratten wurde auf Höhe L4/5 Gewebe entnommen, davon dienten 5 als Kontrollgruppe. Die anderen 5 Ratten erhielten vorher eine interfasziale Injektion mit komplettem Freund-Adjuvans, welches abgetötete Mikroorganismen enthält und somit eine Inflammation provoziert. Für den immunhistochemischen Nachweis innervierender Strukturen, wurden ebenfalls die bereits im vorherigen Absatz genannten 4 Antikörper verwendet. Bei einem Vergleich der beiden Gruppen konnte festgestellt werden, dass die entzündete Faszie einen deutlichen Zuwachs von anti-SP markierte Fasern hat, während die Anzahl an sympathischen Fasern sich verringert zu haben scheint. Dies interpretierten die Autoren als ein Zeichen von vermehrter Schmerzwahrnehmung, einer durch pathologische Prozesse umgebauten FTL. Warum allerdings die Anzahl sympathischer Neurone abnimmt, bleibt bis dato ungeklärt. Auch propriozeptive Sensoren konnten hier nicht identifiziert werden, obwohl spezifisch danach gesucht wurde. Während diese Ergebnisse die nozizeptive Rolle weiter unterstreichen, schließen Hoheisel et al. eine propriozeptive Rolle nicht gänzlich aus, da beschriebene freie Nervenendigungen diese möglicherweise zu übernehmen vermögen [15].

Der Frage, in welchem Verhältnis diese angenommene fasziale Innervation zu den darunter liegenden Muskeln steht, nahm sich ein Forscherteam um Barry et al. an [4]. Bei Mäusen wurden „whole mount“ Präparate der FTL mit Proben der darunter liegenden *M. latissimus dorsi* und *M. erector spinae* verglichen. Auch in dieser Studie wurden die bereits oben genannten 4 immunhistochemischen Marker verwendet. Nach mikroskopischer Auswertung konnte beobachtet werden, dass die Zahl der markierten neuronalen Strukturen in Faszie und Muskel in etwa gleich ist. Dies gilt aber nicht für anti-CGRP positive (und somit mutmaßlich nozizeptive) Fasern. Deren Anzahl war in der Faszie dreimal höher als im darunter liegenden Muskel[31]. Also mit anderen Worten weitere Evidenz, welche die oben genannte, vermutete afferente Funktion der FTL von Hoheisel et al. [4] und Corey et al. [9] unterstützen.

Nicht nur am Tiermodell (wie bereits weiter oben im Text erläutert), sondern

auch an menschlichen Probanden, wurde die potenzielle Rolle der FTL in Verbindung mit Rückenschmerzen durch alternativen Methoden zu histologischen Studien untersucht.

In einer Studie mit 12 gesunden, schmerzfreien Probanden, haben Schilder et al. den Effekt von Injektion hypertonischer Salzlösung in den M. erector spinae, in das posteriore Blatt der FTL und in die Subkutis miteinander verglichen [27]. Es wurde gezielt die Frage nach der Rolle der FTL in der Schmerzgenese gestellt und die Probanden nach Schmerzdauer, Intensität und Qualität befragt. Die Injektion direkt in die Faszie provozierte dabei längere und stärkere Schmerzen in einem größeren Bereich als Injektionen in die umliegenden Strukturen. Druckschmerz durch die injizierte Lösung kam nur im Muskel selbst vor. Die Autoren heben dadurch die FTL als sensibelste Struktur des tiefen Gewebes des unteren Rückens hervor [27], jedoch bleibt die propriozeptive Funktion weiter fraglich.

Ein weiterer Gegenstand aktuellerer Forschung ist die Frage, in wie fern sich ein chronisches Schmerzgeschehen auf die Mechanik der Faszie auswirkt. Dafür untersuchten Langevin und Kollegen per Ultraschall die Funktion der Faszie als Gleitlager bei 121 Probanden, von denen 71 seit über einem Jahr an chronischen Rückenschmerzen litten [19]. Hintergrund ist, dass die Faszie aus dichteren und loserer Gewebsschichten besteht, was es den dichteren Schichten ermöglicht, bei Bewegungen des Rumpfes aneinander entlang zu gleiten [19]. Diese Scherbewegungen waren bei passiven Bewegungen des Rumpfes bei den Schmerzpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe um ca. 20% vermindert. Unklar bleibt, ob dies Folge von Fehl- und Schonhaltungen ist oder pathologische Umbauprozesse im Gewebe selbst die Scherfunktionen einschränken [19]. Weiterhin fraglich bleibt ebenfalls, ob chronische Schmerzen Folge oder Grund der eingeschränkten Beweglichkeit der FTL sind. In jedem Fall scheint eine direkte Beteiligung sehr wahrscheinlich.

Wie bereits in Kapitel 1.2 erwähnt, wurde von Benetazzo et al. der Ansatz gewählt, die Faszie für ein besseres Verständnis in einer 3D-Rekonstruktion zu betrachten [6]. Neben einiger Erkenntnisse über den mikroskopischen Aufbau, konnten durch eine zusätzliche Immunhistochemie (IH) mit S100 auch die innervierten Areale differenziert betrachtet werden. In der Rekonstruktion konnten lediglich in der obersten Subschicht der FTL posterior vereinzelte Nervenfasern dargestellt werden, welche ins lose Bindegewebe ziehen [6]. Dies widerspricht damit den oben genannten Studien von z.B. Tesarz und Hoheisel [15, 34]. Zwar wurde dort auch die stärkste Innervation in der obersten Subschicht ausgemacht,

jedoch wiesen auch die tieferen Schichten der FTL posterior eine signifikante Anreicherung von neuronalen Strukturen auf. Kritisch gesehen, muss man auch mit einbeziehen, dass Benetazzo und Kollegen lediglich zwei stichprobenartige Gewebeproben untersucht haben und das primäre Ziel der Studie war, den Aufbau der Faszie zu analysieren - nicht die Innervation.

Fasst man die bis dato durchgeführten Studien zu Innervation der FTL zusammen, kommt man zu dem Schluss, dass eine sensible Innervation sehr gut möglich ist. Gerade für das Vorkommen von nozizeptiven Fasern, konnte wie oben bereits erläutert, über die Jahre immer mehr Evidenz gesammelt werden [4, 9, 15]. Auch nicht histologische Studien unterstützen diesen Ansatz, wie Pedersen et al. und auch Taguchi et al. durch die Folgen von mechanischer bzw. chemischer Manipulation der Faszie zeigen konnten [25, 31]. Lediglich Bednar et al. konnten durch immunhistochem. Färbungen keine neuronalen Strukturen dieser Qualität nachweisen [5].

Die Evidenzlage bezüglich der Propriozeption der Faszie präsentiert sich nicht ganz so eindeutig. Von den bisher durchgeführten Studien gelang der Nachweis von direkten Sensoren der Tiefensensibilität nur in zwei Studien. Das erste Mal konnte Stilwell diese 1956 bei Rhesusaffen nachweisen [12], ein zweites Mal identifizierten Yahia et al. auch bei intraoperativen Proben von menschlichen Probanden Ruffini- und Pacini-Körperchen. In der aktuellsten Publikation zur Innervation der FTL, argumentiert S. Mense, dass eine propriozeptive Rolle der FTL dennoch gut möglich ist, da nicht alle Teile einer Faszie mit den gleichen Rezeptoren ausgestattet sind [22]. Außerdem wurden in allen bisherigen Studien immer nur stichprobenartig kleine Stellen der Faszie entnommen, an denen dann alle Untersuchungen stattgefunden haben. Der fehlende Nachweis von propriozeptiven Strukturen in den meisten bisher untersuchten Gewebeproben schließt deren Vorkommen nicht aus [22]. Ferner wäre eine systematische Untersuchung mehrerer Stellen bei jeweils verschiedenen Personen sinnvoll, um dieser Problematik weiter auf den Grund zu gehen. Zu einem vergleichbaren Fazit kommen auch die Autoren der bisher größten Übersichtsarbeit zur FTL allgemein: Willard et al. veröffentlichten einen sehr umfangreichen und detaillierten Artikel über die Anatomie, Funktion und klinischen Aspekte der FTL [41]. Während über den Aufbau und die Biomechanik mittlerweile ein gutes Verständnis existiert, lässt die Evidenzlage zur Innervation noch kein eindeutiges Fazit zu [41]. Die Tendenz gehe zwar klar in Richtung einer afferenten Rolle der Faszie, doch die Autoren

merken an, dass viele Daten aus neurophysiologischen Untersuchungen der Facettengelenken oder Bandstrukturen stammen. Ebenfalls kritisiert wird die oft unsystematische Probenentnahme, sowie die meist unklare terminale Morphologie der identifizierten Nerven. Es sei auch möglich, dass viele durch die FTL hindurchziehen ohne dort eine relevante Funktion zu haben. Des Weiteren wurde auch auf die sehr hohe Anzahl sympathischer Nerven hingewiesen, welche im Zusammenhang mit pathophysiologischen Prozessen stehen könnten [34]. Dies könnte ebenfalls erklären, weshalb eine Assoziation von Schmerzintensität und Stress besteht [8].

Bezüglich der Propriozeptoren wird vermutet, dass sowohl Rezeptoren der Haut als auch Muskelspindeln ebenfalls eine wichtige Rolle spielen [41]. Zu klären, in welchem Ausmaß die FTL an der propriozeptiven Wahrnehmung beteiligt ist, hätte wichtige Konsequenzen für die operative und minimalinvasive (Injektions-) Therapie als auch für die klinische Rehabilitation von chronischen Rückenschmerzpatienten [41].

Vergleicht man diese Ansichten mit einer weiteren Übersichtsarbeit zur FTL von Tesarz, kommt man zu dem Schluss, dass diese hinsichtlich der Innervation im wesentlichen kongruent sind. Aufgrund der anatomischen Nähe zur unterliegenden Muskulatur, deren Versorgung segmental in Myotomen erfolgt, wird hier der Begriff „Fasziotome“ vorgeschlagen [33]. Es wird also vermutet, dass die Faszie nicht unbedingt durch lokale „Nervenversorgungsareale“ innerviert wird, sondern segmental wie die darunter liegenden Rückenmuskeln [33]. Dies bleibt allerdings eine Theorie, für die es bis dato nicht ausreichend Evidenz gibt.

Eine weitere Veröffentlichung, die es in diesem Zusammenhang zu nennen gilt, ist ein Review von Wilke et al. zum bisherigen histologischen Forschungsstand der FTL aus dem Jahr 2017 [40]. Die Autoren sammeln alle ihnen bis dato bekannten Studien und kommen zu dem Schluss, dass die Faszie viele unmyelinisierte terminale Nerven enthält, von denen einige ein klares nozizeptives Potenzial aufweisen [40]. Über die propriozeptive Rolle lässt sich nach ihrer Meinung noch keine klare Aussage treffen. Es werden jedoch mehrere Modelle der Schmerzgenese diskutiert, in welchen eine dysfunktionale Propriozeption der Faszie eine wichtige Rolle spielt. Diese werden im folgenden Abschnitt genauer erläutert.

1.5 Modelle der Schmerzgenese

Führt man sich die anatomische Ausdehnung der Faszie und ihre biomechanische Wichtigkeit vor Augen, ist im Zusammenhang mit den bisherigen Erkenntnissen zur Innervation, die FTL als potenzieller Generator von Rückenschmerzen nicht zu vernachlässigen. Inwiefern die Faszie dabei eine direkte oder indirekte Rolle einnimmt, bzw. wie genau sie zur Schmerzgenese beiträgt, wird in verschiedenen Hypothesen in der Literatur diskutiert.

So schlägt Panjabi in einem Konzept vor, dass die Entstehung chronischer Rückenschmerzen auf kumulativen Mikrotraumen von bindegewebigen Strukturen basieren könnte [24]. Diese verursachen initial keinen Funktionsverlust, da das Gewebe makroskopisch intakt bleibt. Verrichtet die Rückenmuskulatur jedoch Arbeit, ist das Feedback der Mechanorezeptoren des Bindegewebes durch die Verletzung verfälscht. Dadurch wiederum wird die neuromuskuläre Kontrolle erschwert, da es eine Diskrepanz zwischen erwartetem und tatsächlichem Feedback gibt. Somit kann es zu veränderter Muskelaktivität und eingeschränkter Koordination kommen. Dies ist ein Teufelskreis, da veränderte Aktivitätsmuster durch bereits geschädigte Mechanorezeptoren im Bindegewebe immer fehlerhafteres Feedback vermitteln. Somit werden pathologische Bewegungen und Haltungen weiter verstärkt, welche selbst wiederum das Gewebe weiter schädigen. Diese Überbeanspruchung übt ab einem gewissen Zeitpunkt genug Stress auf das Gewebe aus, um schließlich eine Inflammation zu verursachen. Diese Kombination aus Inflammation und Mikrotraumen führen im reichlich innervierten Bindegewebe zu fibrotischem Umbau sowie Wahrnehmung von Schmerzen, welche schlussendlich chronifizieren [24]. Auf Basis dieser pathophysiologischen Grundlagen entwickelten Langevin et al. eine noch weiterführende Hypothese [20]. Durch Implikation von neuronaler Plastizität steigt die Schmerzsensibilität im betroffenen Gewebe. Dies konnten, wie bereits oben genannt, z.B. Pedersen et al. mechanisch an dezerebrierten Katzen zeigen [25] - sowie Bednar et al. durch chemische Reizung bei Ratten [5]. Als Konsequenz kommt es auch zu psychischen und behavioralen Folgen wie Schonhaltungen und ängstliche Vermeidung von potenziell schmerzauslösenden Bewegungen. Dies führt schlussendlich zu verminderter Aktivität und somit auch Verkürzung von Bindegewebsstrukturen und Muskeln. Ferner könnten durch den fibrotischen Umbau der Blutfluss eingeschränkt sein, was zusätzlich zu verminderter Perfusion führt [20]. Ein Teufelskreis also, unter dem die Patienten sehr leiden und der einen Erklärungsansatz für viele unspezifische,

therapierefraktäre Formen von chron. Rückenschmerzen bietet.

Die Rolle der FTL als größte Aponeurose des menschlichen Körpers und größte Bindegewebsstruktur des Rückens kann dabei einen entscheidenden Faktor spielen. Aufbauend auf diesen Hypothesen und der aktuellen Forschung zur Innervation der FTL (Stand 2017), hat eine Forschergruppe um Wilke 3 Szenarien ausgearbeitet, wie die FTL an der Schmerzgenese beteiligt sein könnte [40]. In einem ersten Ansatz (1) vermittelt die FTL direkt Schmerzen. Kommt es zu Mikrotraumen oder Inflammation in der Faszie, werden lokale Nozizeptoren gereizt. Über die Zeit kommt es dann zu einer Sensibilisierung und erhöhten Schmerzwahrnehmung. Die Folgen sind veränderte Bewegungsmuster, dysfunktionale Propriozeption und eine Chronifizierung der Beschwerden.

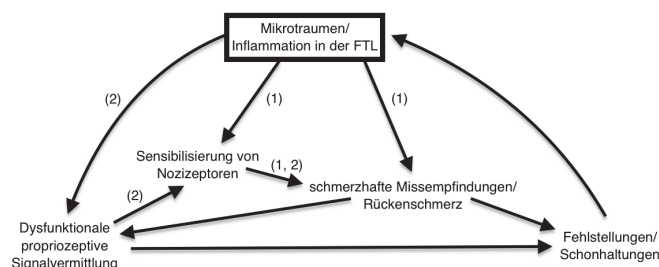


Abbildung 1.2: Modell zur Rolle der FTL in der Genese von Rückenschmerzen nach Wilke et al. [40]. Szenario 1 & 2 sind dargestellt.

In einem zweiten Szenario (2) führen z.B. Mikrotraumen oder Immobilität zuerst zu einem Umbau des Gewebes, wodurch der propriozeptive Signalweg beeinträchtigt wird. Falsche Signalmuster haben eine Sensibilisierung als Folge, welche auch Nozizeptoren beeinflussen. Damit sinkt die Schmerzschwelle in der gesamten Faszie, wodurch sekundär polymodale Neurone im Rückenmark ihre Aktivität verändern und auch auf kleinere Reize stärker reagieren. Es kommt zu einer überempfindlichen FTL und ebenfalls veränderten Bewegungsmustern sowie Schmerzen.

Das letzte Szenario (3) setzt eine Schädigung anderer Strukturen wie Facetengelenke oder Muskelfasern voraus. Auch hier kommt es anschließend zu einer Sensibilisierung, welche Teile der FTL, die vom selben segmentalen Bezug des Rückenmarks innerviert sind, ebenfalls betrifft. Dadurch wird eine Herabsetzung der Schmerzschwelle der Faszie generiert. Die Folgen sind wie in den ersten beiden Ansätzen Rückenschmerzen, veränderte Bewegungsmuster und Beeinträchtigung

der Propriozeption. Die Autoren gehen davon aus, dass auch Kombinationen mehrerer Wege möglich sind.

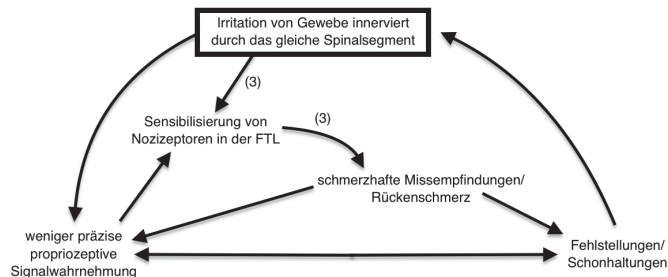


Abbildung 1.3: Modell zur Rolle der FTL in der Genese von Rückenschmerzen nach Wilke et al. [40]. Szenario 3 ist dargestellt.

Vor allem bleibt die Frage zu klären, ob die beobachteten Veränderungen Ursache oder nur Folge von chronischen Rückenschmerzen sind [40]. Der aktuelle Stand der Forschung legt ersteres nahe, mit abschließender Sicherheit ist dies aber nicht zu sagen. Solche Modelle bleiben also bis auf weiteres spekulativ.

Eine weitere mögliche Schmerzgenese durch die FTL wird ersichtlich, wenn man berücksichtigt, dass die FTL als größte Aponeurose des menschlichen Körpers einen fibrotisch abgeschlossenen Raum umgibt. Die paraspinale Muskulatur ist komplett von der Faszie umhüllt und somit empfindlich für Druck- und Volumenschwankungen, was z.B. ein paraspinales Kompartmentsyndrom zur Folge haben kann [33]. In einer akuten ausgeprägten Form können Muskellogensyndrome innerhalb von Stunden zu irreversiblen Ischämien und Nekrosen führen. In mildereren Formen sind rezidivierende leichtere Durchblutungsstörungen möglich, welche über einen längeren Zeitraum zu einer Sensibilisierung führen. Dadurch werden vor allem bei Bewegungen, wie die Flexion der Wirbelsäule, durch Volumenschwankungen Schmerzen hervorgerufen. Das chronische paraspinale Kompartmentsyndrom ist also durchaus eine mögliche Differenzialdiagnose als Ursache von Rückenschmerzen, in welcher die FTL eine entscheidende Rolle spielt [33].

Es stehen in der Summe mehrere Modelle zur Diskussion, bei denen die FTL, ob direkt oder indirekt, durchaus als generierende Struktur von Rückenschmerzen in Frage kommt. Respektiert man anatomische Ausdehnung, biomechanische Wichtigkeit sowie den aktuellen Forschungsstand zur Innervation, sind die vorgeschlagenen Modelle durchaus schlüssig. Dennoch lässt die aktuelle Evidenzlage

noch keine Bestätigungen zu. Die in den verschiedenen Hypothesen vorausgesetzten Mechanorezeptoren in der FTL, konnten in der benötigten Verteilung noch nicht histologisch nachgewiesen werden.

1.6 Dissertationsbegründung

In Synopse der aktuellen Literatur zur Fascia thoracolumbalis erscheint eine Rolle bei der Entstehung mancher Formen der epidemiologisch bedeutenden chronischen Rückenschmerzen sehr wahrscheinlich. Die anatomische Ausdehnung über die gesamte Rückenmuskulatur gepaart mit der biomechanischen Wichtigkeit machen ersichtlich, dass Pathologien dieser Struktur unwahrscheinlich symptomfrei bleiben. Im puncto Innervation wird zwar allgemein von einer nozizeptiven Kapazität ausgegangen, es bleiben jedoch Unstimmigkeiten zwischen den Publikationen. Gerade die ausgeprägte propriozeptive Funktion, welche in den verschiedenen Schmerzmodellen eine entscheidende Rolle spielt, konnte noch nicht ausreichend dargelegt werden. So kommen nahezu alle Autoren, welche die FTL erforschen, zu einem gemeinsamen Fazit: die Innervation der FTL muss Gegenstand zukünftiger Forschung werden. Es werden weitere systematische, histologische Untersuchungen mit größerer Probenanzahl gefordert, da ein besseres Verständnis auf diesem Gebiet so wichtig für die Therapie von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen sein kann [22, 33, 40, 41].

Deshalb stellt sich die Frage, welche propriozeptive Rezeptoren genau in der FTL zu finden sind und wie die Verteilung dieser aussieht bzw. wie sich die allgemeine Verteilung innervierender Nervenfasern in der Faszie darstellt. Daher wurde der Entschluss gefasst, jeweils sechs 6 Proben an verschiedenen Stellen der FTL von 10 Körperspenden zu entnehmen und diese immunhistochemisch auf nervale Strukturen zu untersuchen - mit besonderem Fokus auf propriozeptive Sensoren. Diese Grundlagenforschung ist essenziell, da dadurch erstmals eine Übersicht der Innervation in verschiedenen Arealen der FTL beim Menschen erreicht werden kann. Nur nach Klarstellung dieser Grundvoraussetzungen ist es möglich, die Modelle der Schmerzgenese der FTL zu werten und ggf. zu verifizieren bzw. falsifizieren und darauf aufbauend deren klinische Implikation und Therapierbarkeit zu untersuchen.

KAPITEL 2

Material und Methoden

2.1 Entnahme der Proben

Für die Untersuchung der Fascia thoracolumbalis wurden Proben von insgesamt 10 Körperspendern verwendet. Die Ethikkommission an der Medizinische Fakultät hat im Ethikvotum Nr. 2019-823 keine Bedenken zur Durchführung der Experimente geäußert. Von jedem Spender wurden 6 Proben, an vorher durch die Literatur definierten Stellen [33, 40, 41], entnommen (2.1). Die Gewebeproben wurden im Rahmen des Präparierkurses des Instituts für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität herauspräpariert. Die Körperspenden wurden vorher mit Formaldehyd sowohl perfusions- als auch immersionfixiert.

Verwendet wurden Körperspenden, die bei Todeseintritt zwischen 68 und 99 Jahren alt waren, davon waren 4 Frauen und 6 Männer. Als Einschlusskriterium war wichtig, dass die FTL, so wie auch die ventral und dorsal angrenzenden Gewebsschichten in Gänze erhalten sind. Andersherum gesehen, war eine auch nur teilweise beschädigte FTL oder angrenzende Gewebsschicht ein klares Ausschlusskriterium. Basierend auf diesen Kriterien wurden der Reihe nach alle vorhandenen Körperspenden auf Tauglichkeit untersucht. Die ersten 10, die alle Einschlusskriterien erfüllten und kein Ausschlusskriterium aufwiesen, wurden für die histologischen Untersuchungen verwendet. Lediglich die Epidermis sowie die Dermis wurde vorher im Rahmen des Kurses oberflächlich abpräpariert. Dies ermöglichte eine bessere Orientierung.

Für die Entnahme der Probe wurde ein Bayha Skalpell mit Klingentyp 22 verwendet. Mit diesem wurden 1 cm x 1 cm x 1 cm große Gewebeproben entnommen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Zielstruktur (also die FTL) möglichst genau in der Mitte liegt. Folglich wurde dorsal sowie auch ventral der Faszie 0,5 cm des angrenzenden Gewebes mit entnommen. Es wurde jeweils mit äußerster

Sorgfalt vorgegangen um die unmittelbar an der Faszie liegenden Gleitschichten nicht zu verletzen.

Bei allen Körperspenden galt es nach dem gleichen Schema vorzugehen. Das Ziel war es eine Gesamtanzahl von 60 Gewebeproben zu erreichen.

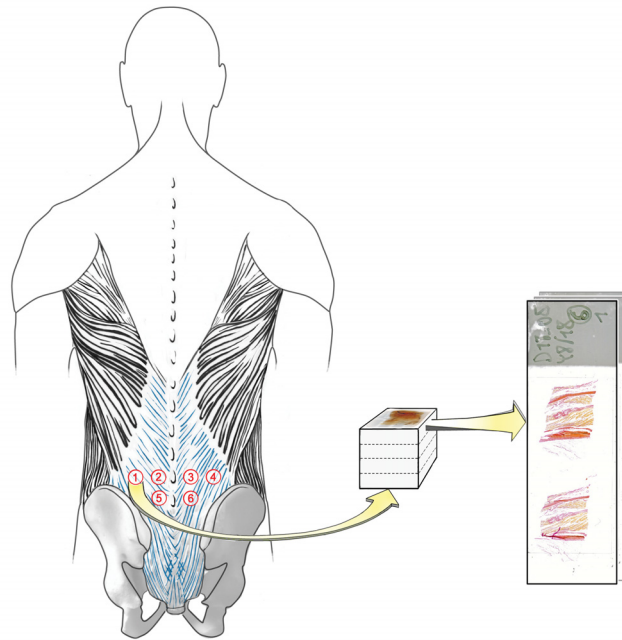


Abbildung 2.1: Dorsale Übersicht aller Entnahmestellen.

Die erste Entnahmestelle befand sich 1 cm links des Proc. spinosus des 4. Lendenwirbelkörpers (L4). Die Zielstruktur war hierbei die FTL posterior mit allen ihren Schichten, sowie das dorsal angrenzende subkutane Fettgewebe und der ventral liegen M. erector spinae. Nummeriert wurde diese Stelle mit der Zahl 2.

Die zweite Entnahmestelle befand sich auf der selben Höhe auf der rechten Seite. Auch hier betrug der Abstand zum Proc. spinosus L4 1 cm. Die Zielstrukturen waren identisch. Nummeriert wurde diese Stelle mit der Zahl 3.

Diese beiden ersten Entnahmestellen waren besonders interessant zu untersuchen, da die meisten bisher erfolgten histologischen Studien sich in diesem Areal bewegten, sofern es überhaupt Angaben zu Lokalisation gab [40]. So konnte eine gute Vergleichbarkeit mit der bisherigen Literatur erreicht werden.

Entnahmestellen drei und vier lagen auf der selben Höhe, allerdings jeweils ca. 2 cm weiter lateral (also ca. 3 cm links und rechts vom Proc. spinosus L4). Das Ziel war es Gewebe genau aus dem Übergang von der FTL posterior in die FTL media zu erhalten. Nach Stand der aktuellen Forschung, wurden diese Stellen noch nie histologisch auf Innervation untersucht, dabei haben sie eine besondere biomechanische Wichtigkeit(1). Die Orientierung erfolgte anatomisch am M. erector spinae und am M. latissimus dorsi, sowie am ventral der FTL medialis liegenden M. quadratus lumborum. Nummeriert wurden diese Stellen mit den Zahlen 1 und 4.

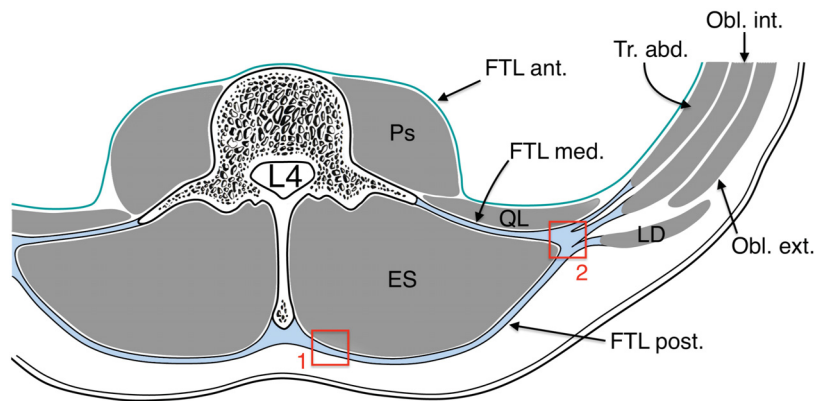


Abbildung 2.2: Querschnitt auf Höhe L4. Ansicht von kaudal. Entnahmestellen 1 & 2 sind dargestellt.

Die fünfte Entnahmestelle an jedem Körperspender befand sich an der Wirbelsäule gemessen eine Etage tiefer: folglich also auf der Patienten-linken Seite ca. 1 cm vom Proc. spinosus des 5. Lendenwirbelkörpers (L5) entfernt. Ziel war es hier, wie auch bei den ersten beiden Entnahmestellen, alle Schichten der FTL posterior sowie das dorsal liegende Fettgeweben und den ventral liegenden M. erector spinae herauszuschneiden. Nummeriert wurde diese Stelle mit der Zahl 5.

Die sechste Entnahmestelle hatte die gleiche Lokalisation und die selben Zielstrukturen auf der Patienten-rechten Seite. Nummeriert wurde diese Stelle mit der Zahl 6.

Diese Lokalisationen waren besonders für die Beurteilung im Zusammenhang

mit Rückenschmerzen wichtig, welche sich häufig auf Höhe L5 manifestieren [35].



Abbildung 2.3: Fotodokumentation der Probenentnahme. Links die Dorsalansicht einer Körperspende nach Probenentnahme. Rechts ist beispielhaft ein Gewebestück dargestellt.

2.2 Weiterverarbeitung der Proben

Die entnommenen Proben wurden jeweils getrennt in 25 ml Behältern in 4%iger Formalinlösung zwischengelagert. Im nächsten Schritt wurde die Größe der Proben halbiert. Die 1 cm x 1 cm x 1 cm großen Gewebestücke wurden noch einmal genau in der Mitte und orthogonal zur Faszie geschnitten. Das Ergebnis waren 1 cm x 1 cm x 0,5 cm große Schnitte die in Standard Einbettkassettens der Höhe 0,5 cm fixiert wurden. Das übrige Gewebe verblieb für eventuell notwendige Nachuntersuchungen, in den mit Formalin gefüllten Gefäßen und wird im Institut für Anatomie 1 verwahrt.

Im Anschluss wurden die Proben im Entwässerungsautomaten Leica TP 1020 mit dem Programm 8 entwässert, welches wie folgt abläuft:

1. Isopropanol 50% - 8h
2. Isopropanol 70% - 8h

3. Isopropanol 90% - 8h VAC
4. Isopropanol 96% (1) - 8h
5. Isopropanol 96% (2) - 8h VAC
6. Isopropanol absolut (1) - 7h
7. Isopropanol absolut (2) - 8h VAC
8. RoticlearTM (1) - 7h
9. RoticlearTM (2) - 8h VAC
10. RoticlearTM (3) - 8h
11. Paraffin (1) - 10h VAC
12. Paraffin (2) - 8h

Die Programmablaufdauer lag somit bei 4 Tagen. Nach Ende erfolgte zeitnah die Entnahme der Proben aus dem Gerät. Im Anschluss wurden die Proben eingegossen.

Das Gießen erfolgte mit der Gießstation Medite®TES ValidaTM und verwendet wurde erhitztes Paraplast PLUS. Ein Gewebseinbettungsmedium aus hochreinem Paraffin und einem Anteil an DMSO.

Im Anschluss wurden alle 60 Proben am Mikrotom Reichert-Jung®BiocutTM 2030 getrimmt um das überschüssige Paraffin zu entfernen. Dabei wurde sorgfältig darauf geachtet nicht weiter als 100 µm an die erste Schnittebene heranzukommen, um kein Gewebe zu verlieren. Die erste Schnittebene wurde als die Ebene definiert, in der man die Faszie samt der Gleitschichten und der ventral liegenden Muskelschicht, ebenso wie die dorsal liegenden Fettschicht, in Gänze darstellen kann.

2.3 Anfertigung der Feinschnitte

Um eine erste Übersicht zu erhalten, wurde eine Serie von jeweils 20 Schnitten an drei stichprobenartig ausgewählten Präparaten durchgeführt. Dafür verwendet wurden Proben von der rechten Körperseite und auch jeweils immer eine, von den vorher definierten, unterschiedlichen Stellen. Dementsprechend eine die

1cm rechts vom Proc. spinosus L4 entnommen wurde, eine 3 cm rechts vom Proc. spinosus L4 und eine 1 cm rechts vom Proc. spinosus L5. Dabei wurde darauf geachtet, Proben von drei verschiedenen Körperspenden zu verwenden. Geschnitten wurde mit dem Mikrotom Leica®RM 2255 mit einer Schnittdicke von 6 µm. Unmittelbar danach wurden die Schnitte in ein 28 Grad warmes Streckbad (Modell GFL 1052) gelegt. Nach einigen Minuten wurden die voll gestreckten Präparate dann auf Objektträger gezogen und trocknen gelassen.

Darauf folgend wurden diese ersten drei Stichproben mit einer Hämalaun-Eosin (HE) Färbung nach Meyer gefärbt.

Im Anschluss daran erfolgte das Schneiden der weiteren 57 Probenblöcke. Dabei wurde auf ein einheitliches Vorgehen geachtet. Um ein optimales Ergebnis zu erzielen, wurden alle Blöcke bis zu einer vorher definierten Schnittebene getrimmt. Diese Ebene wurde als die Ebene definiert, in der alle zu beurteilenden Strukturen in Gänze zu erkennen sind. Die Fascia thoracolumbalis und das angrenzende Fett- sowie Muskelgewebe sollen dementsprechend vollständig angeschnitten sein, um eine optimale Beurteilung zu gewährleisten.

Die bis zu dieser Ebene getrimmten Blöcke wurden jeweils ca. 2 h auf Eis gelegt, um das Anfertigen der Schnitte zu erleichtern. Es wurde dann von jedem Block eine Serie aus 20 Schnitten angefertigt. Dies erfolgte am Mikrotom Leica RM 2255 mit einer Schnittdicke von 6 µm. Wie schon oben beschrieben, wurden die Feinschnitte sofort in ein Streckbad gegeben, welches eine Temperatur von ca. 28 Grad hat. Nach einigen Minuten wurden dann jeweils 2 Schnitte auf einen Objektträger gezogen. Dafür verwendet wurden Objektträger mit einer positiv geladenen Oberfläche (Marienfeld HistoBond®), was dazu führt, dass die Schnitte elektrostatisch haften bleiben.

Das Endergebnis waren 600 Objektträger mit insgesamt 1200 Schnitten.

2.4 Färbung der Feinschnitte

2.4.1 Hämalaun-Eosin (HE)-Färbung

Für die ersten Übersichtsfärbungen wurde eine HE- Färbung verwendet.

Das dafür benötigte saure Hämalaun nach Meyer wird wie folgt angefertigt. In einem ersten Schritt wird 1g Hämatoxylin in 1000 ml aqua dest. gelöst. Darauf folgend werden 0,2 g Natriumjodat ($NaJO_3$) in der selben Lösung gelöst und anschließend 50 g Kaliumaluminiumsulfat ($KAl(SO_4)_2$) hinzugefügt. Dies

muss nun solange umgerührt werden bis die Lösung eine blau-violette Färbung annimmt. In einem letzten Schritt werden noch 50 g Chlorhydrat und 1 g Zitronensäure addiert. Jetzt muss so lange gewartet werden, bis auch die letzten Stoffe gelöst sind und die Farbe zu rot-violett umschlägt. Vor dem Verwenden ist es wichtig die Lösung zu filtrieren.

Nach Fertigstellung wurden die Präparate im nächsten Schritt nach folgendem Protokoll entparaffiniert und gefärbt:

1. Getrocknete Schnitte in einem Ständerchen bei 60 Grad in den Brutschrank stellen - 20 min.
2. Ohne Abkühlung sofort in Xylol bringen - 10 min.
3. 100% Alkohol (Alk.), 96% Alk., 90% Alk., 70% Alk., 50% Alk. - je 2 min.
4. Aqua bidest - 1 min.
5. Kernfärbung in saurem Hämalaun nach Meyer - 10 min.
6. Unter fließendes Leitungswasser stellen („bläuen“) - 5 min.
7. Plasmafärbung mit 0,3% wässrigem Eosin Y - 3 min.
8. Kurz unter fließendes Leitungswasser stellen (da sonst die Rotfärbung ausgewaschen wird)
9. 50% Alk., 70% Alk., 90% Alk., 96% Alk. - je 1 min.
10. 2x 100% Alk., 2x Xylol - je 2 min.
11. Eindecken mit DePeX®

Anschließend wurden die Proben über Nacht unter einem Abzug getrocknet.

2.4.2 Elastica van Gieson (EvG)-Färbung

Für eine differenziertere Einordnung von Bindegewebsstrukturen- und Veränderungen, wurde von einem Objektträger jeder Probe noch zusätzlich eine Spezialfärbung mit Elastica van Gieson (EvG) angefertigt.

Für die Färbung wird eine Elastica-Lösung, eine van Gieson-Lösung und Hämatoxylin nach Weigert benötigt.

Als Elastica-Lösung wurde eine Resorcin-Fuchsin-Lösung vom Hersteller Roth® (Art.-Nr. X877.2) verwendet.

Die van Gieson-Lösung besteht aus einem Verhältnis von 100ml gesättigter wässriger Pikrinsäure zu 7,5 ml 1% Säurefuchsin-Lösung.

Für das Hämatoxylin nach Weigert benötigt man 2 Lösungen, die man zu gleichen Teilen zusammenfügt. Für Lösung A gibt man 1 g Hämatoxylin in 100 ml 96%-iges Ethanol. Das Gemisch muss eine Woche lang reifen bevor es verwendet werden kann. Lösung B besteht aus 4 ml 29% Eisen-III-chlorid und 1 ml 25% HCl gelöst in 95 ml aqua bidest.

Hat man alle erforderlichen Farbstoffe parat, lautet das Färbeprotokoll folgendermaßen:

1. Entparaffinieren (siehe Schritte 1 & 2 in 2.4.1)
2. Absteigende Alkoholreihe bis 70% Ethanol - jeweils 5min.
3. Elastica Lösung - 40 min.
4. Spülen in Leitungswasser und demin. Wasser (bis sich keine Farbe mehr rauswäscht)
5. Hämatoxylin nach Weigert - 5 min.
6. Kurzes Spülen in demin. Wasser
7. Bläuen unter fließendem Leitungswasser - 10 min.
8. Kurzes Spülen in demin. Wasser
9. Pikrofuchsin-Lösung - 1 min.
10. 2x kurz Spülen in demin. Wasser
11. 2x 96% Alkohol - jeweils 2 min.
12. 2x Ethanol absolut - jeweils 4 min.
13. 2x Xylol - jeweils mind. 5 min
14. Eindecken mit DePeX

Anschließend wurden die Proben über Nacht unter einem Abzug getrocknet.

2.5 Immunhistochemie

2.5.1 Anti pan-Neurofilament

Um eine spezifischere Darstellung innervierter Strukturen zu erreichen, wurde pro Probe jeweils 1 Objektträger mit einem anti-Neurofilament Marker als Primärantikörper immunhistochemisch gefärbt. Dafür verwendet wurde der pNFM Antibody der Firma BioLegend® (#837904).

Das genaue Protokoll lautet wie folgt:

1. Fixierung des Gewebes auf dem Objektträger im Ofen bei 70 Grad für 1-2 h.
2. Entparafinierung: Roticlear (2x10 min) —> 100% Alkohol (3 min.) —> 90% Alkohol (3min.) —> 50% Alkohol (3 min.) —> destilliertes Wasser.
3. Antigen-Demaskierung unter hohen Temperaturen in einem Druckkochtopf für 5 min. (ab Erreichen des Überdrucks) in 1% VECTOR® Antigen Unmasking Solution (#3300).
4. Abkühlen in einem Wasserbad bei Raumtemperatur (RT) für ca. 10 min.
5. Spülen im Waschpuffer (PBS) für 3 min.
6. Für 10 min. bei RT in PBS mit einem 0,6% Anteil H_2O_2 .
7. Spülen im PBS für 3 min.
8. Trennung des linken und rechten Schnittes auf dem Objektträger durch einen wasserfesten PAP Stift. Vollständig trocknen lassen.
9. Applikation von 2 µg/ml Anti-H-pNFM (BioLegend® #837904) und für die Isotyp-Kontrolle 2 µg/ml (Gesamtkonzentration für beide) Maus IgG (BioLegend® #401402) und Maus IgM (BioLegend® #401102). Beides jeweils in einer Lösung aus 3,5 ml TritonX 1% und 0,5 ml Pferdeserum 3-5% aufpipettieren und über Nacht bei RT wirken lassen.
10. Spülen in PBS für 3x5 min.
11. Applikation von biotinyliertem anti-Maus IgG (Vector® #BA-2000) und IgM (BioLegend® #406504) in PBS für 50 min. in einer Konzentration von 1:250 bei RT.

12. Spülen in PBS für 2x5 min.
13. Applikation von Streptavidin HRP (BioLegend® #405210) für 60min. bei RT
14. Spülen in PBS für 3x5 min.
15. Applikation von NovaRED (Vector® #SK-4800) für 45 s bei RT mit Kontrolle unter dem Mikroskop. Danach sofort in demineralisiertem Wasser auswaschen.
16. Gegenfärbung mit Hämatoxylin nach Gill II für ca. 2 s.
17. Sofortiges Auswaschen in demineralisiertem Wasser für 3-5min.
18. Applikation von gesättigtem Lithiumcarbonat (Li_2CO_3) für ca. 60 s.
19. Kurzes Spülen mit Wasser
20. Durchlaufen der aufsteigenden Alkoholreihe: 70% Alkohol \rightarrow 96% Alkohol \rightarrow absoluter Alkohol (jeweils 15s) und im Anschluss 3x5 min. in Xylol stellen.
21. Eindecken mit DePeX®.

Der dafür verwendete Waschpuffer PBS wird in in einer 10-fachen Konzentration (10x PBS) angefertigt. Es werden 160 g Natriumchlorid ($NaCl$), 23 g di-Natrium-hydrogen-phosphat di-hydrat ($Na_2HPO_4 \times H_2O$), 4 g Kaliumchlorid (KCl) und 4 g Kalium-di-hydrogen-phosphat (KH_2PO_4) in destilliertem Wasser aufgelöst und auf 2000 ml aufgefüllt. Vor der Benutzung wird die jeweils benötigte Menge an Puffer in Aqua dest. auf eine einfache Konzentration verdünnt (1x PBS).

2.5.2 Anti Tyrosin-Hydroxylase

Für eine Differenzierung sympathischer Fasern, der schon in der IH mit anti pan-Neurofilament (pNFM) demaskierten nervalen Strukturen, wurde von den jeweiligen Folgeschnitten aller Serien, eine weitere Immunhistochemie mit Thyrosin-Hydroxylase (TH) Antikörpern angefertigt.

Das genaue Protokoll lautet wie folgt:

1. Fixierung des Gewebes auf dem Objektträger im Ofen bei 70 Grad für 2 h.

2. Entparafinierung: Roticlear (2x10min) —> 100% Alkohol (3 min.) —> 90% Alkohol (3 min.) —> 50% Alkohol (3 min.) —> destilliertes Wasser.
3. Antigen-Demaskierung unter hohen Temperaturen in einem Druckkochtopf für 4 min. (ab Erreichen des Überdrucks) in 1% VECTOR® Antigen Unmasking Solution (#3300).
4. Abkühlen in einem Wasserbad bei Raumtemperatur (RT) für ca. 10 min.
5. Spülen im Waschpuffer (PBS) für 3 min.
6. Für 10 min. bei RT in PBS mit einem 0,6% Anteil H_2O_2 .
7. Spülen im PBS für 3 min.
8. Trennung der des linken und rechten Schnittes auf dem Objektträger durch einen wasserfesten PAP Stift. Vollständig trocknen lassen.
9. Applikation von 4 µg/ml Anti-H-Tyrosin Hydroxylase (Merck-Millipore® #MAB318) und für die Isotyp-Kontrolle 4 µg/ml (Gesamtkonzentration für beide) Maus IgG (BioLegend® #401402) und Maus IgG1 (BioLegend® #401402). Beides jeweils in einer Lösung aus 3,5 ml TritonX 1% und 0,5 ml Pferdeserum 3-5% aufpipettieren und über Nacht bei +4 Grad wirken lassen.
10. Spülen in PBS für 3x5 min.
11. Applikation von biotinyliertem anti-Maus IgG (Vector® #BA-2000) und IgM (BioLegend® #406504) in PBS für 45 min. in einer Konzentration von 1:250 bei RT.
12. Spülen in PBS für 2x5 min.
13. Applikation von Streptavidin HRP (BioLegend® #405210) für 40 min. bei RT
14. Spülen in PBS für 3x5 min.
15. Applikation von NovaRED (Vector® #SK-4800) für 45 s bei RT mit Kontrolle unter dem Mikroskop. Danach sofort in demineralisiertem Wasser auswaschen.
16. Gegenfärbung mit Hämatoxylin nach Gill II für ca. 2 s.

17. Sofortiges Auswaschen in demineralisiertem Wasser für 3-5 min.
18. Applikation von gesättigtem Lithiumcarbonat (Li_2C_3) für ca. 60 s.
19. Kurzes Spülen mit Wasser
20. Durchlaufen der aufsteigenden Alkoholreihe: 70% Alkohol \rightarrow 96% Alkohol \rightarrow absoluter Alkohol (jeweils 15 s) und im Anschluss 3x5 min. in Xylol stellen.
21. Eindecken mit DePeX®.

2.6 Auswertung

Für die Auswertung der gefärbten histologischen Präparate wurde ein Mikroskop der Firma Motic® vom Typ BA410E verwendet. An das Mikroskop war eine 10MP Kamera (Moticam® 10) angebracht. Mit Hilfe dieser wurden die Live-Bilder auf einen iMac® übertragen und durch die Software Motic Images Devices® visualisiert. Des weiteren konnten mit dieser Software Bilder aufgenommen werden. Diese wurden dann anschließend mit dem Programm Motic Images Plus3.0® weiterverarbeitet und jedes Bild erhielt einen Vergrößerungsstempel sowie einen angepassten Maßstabsbalken.

Auf diese Art und Weise konnten alle gefärbten Präparate, qualitativ und in mehreren Vergrößerungsstufen, systematisch auf innervierende Strukturen untersucht werden. Die Ergebnisse wurden durch entsprechende Bilder am Mikroskop dokumentiert und gespeichert und zusätzlich auch in Übersichtstabellen festgehalten.

2.6.1 Qualitative Analyse der Färbungen

Alle immunhistochemisch angefärbten Präparate, sowie die Färbungen mit Elastica van Gieson, wurden systematisch und ganzheitlich auf propriozeptive Mechanorezeptoren durchmustert. Die identifizierten Strukturen dieser Art wurden, wie oben beschrieben, bildlich dokumentiert.

2.6.2 Quantifizierende Analyse der immunhistochemischen Färbungen

Alle immunhistochemisch gefärbten Präparate wurden neben der qualitativen Analyse auch quantitativ auf innervierte Strukturen untersucht. Dafür wurde ei-

ne einheitliche Methode der Analyse entwickelt, die auf alle Bilder angewendet werden konnte.

Die Präparate wurden in einer 20-fachen Vergrößerung betrachtet. Von jedem Präparat wurden an 4 zufällig ausgewählten Stellen im kollagenen Bindegewebe der Faszie 4 Bilder gemacht. Die Bildgröße in Pixel betrug 1832x1372p. Umgerechnet in μm ergibt dies eine Größe von 603,96 μm x 450,33 μm und somit eine Fläche von 271.981 μm^2 pro Bild. Da pro Präparat 4 Bilder gemacht wurden, kommt man insgesamt auf 1,088 mm^2 , die systematisch auf Innervation untersucht wurde.

Ein Problem stellte dar, dass die Faszie in einigen Präparaten nicht dick genug war, um unter 20x Vergrößerung das gesamte Bild zu bedecken. In diesem Fall wurde der prozentuale Anteil des Bildes, der mit kollagenem Bindegewebe bedeckt ist, ermittelt und die Gesamtfläche dementsprechend korrigiert.

Die allgemeinen Einschlusskriterien, die festgelegt wurden, damit ein Bild repräsentativ für die Zählung innervierter Strukturen ist, lauten wie folgt:

- Die Stelle in der Faszie muss zufällig ausgewählt sein.
- Die Faszie sollte an dieser Stelle möglichst unbeschädigt sein.
- Die Faszie sollte (sofern die anatomischen Begebenheiten es zulassen) das gesamte Bild ausfüllen.

Zu Punkt 1 kann erläuternd gesagt werden, dass eine randomisierte Auswahl durch folgende Methodik erreicht wurde:

Die Faszie im Präparat wurde in 4 annähernd gleich große Areale eingeteilt. In jedem dieser Areale wurde dann die erste Einstellung im Mikroskop, in der die Faszie das gesamte Sichtfeld ausfüllt, als Bild für die Zählung verwendet. War dies in einem Areal nicht möglich, da die anatomischen Begebenheiten der Faszie es nicht zuließen, wurde die Stelle für die Zählung verwendet, in der die Faszie den größtmöglichen Teil des Bildes bedeckt.

Zusätzlich gab es folgende Ausschlusskriterien:

- An der zufällig ausgewählten Stelle behindern Artefakte der Farbstoffe der Immunhistochemie eine valide Zählung.

- Die Faszie bedeckt, obwohl möglich, nicht das gesamte Bild, da ausgeprägte Fett- oder Bindegewebsanteile vorliegen.
- Die Faszie ist durch die histologische Präparation so stark beschädigt, dass eine valide Zählung unmöglich ist.

Um ein einheitliches Vorgehen zu ermöglichen, wurden vor jeder Zählung in der Software Motic Images Devices® immer dieselben Voreinstellungen eingegeben und auch immer dasselbe Mikroskop verwendet.

Vor jedem neuen Präparat wurden ein Hintergrundabgleich sowie ein Weißabgleich durchgeführt. Des Weiteren wurde, für eine verbessertes Ergebnis der manuellen Auszählung, immer ein Gitter über das Bild gelegt. Dies bestand aus Quadraten von 100 μm x 100 μm .

Weitere konstante Einstellungen lauteten:

- 20x Motic optischer Zoom mit Vergrößerungsstempel auf jedem Bild
- Auflösung: 1832x1372p
- Rauschen entfernen: +/- 2
- Maßstabsbalken 100 μm (immer zentral unten im Bild)

Als Ergebnis dieser Zählung wurde pro Bild die Anzahl der spezifisch- immunhistochemisch angefärbten Strukturen angegeben. Diese Daten wurden dann in Tabellen übersichtlich dokumentiert.

2.6.3 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Um mögliche Zusammenhänge und Korrelationen zwischen den verschiedenen Innervationsarten untereinander als auch im Bezug auf die Fasziemorphologie aufdecken zu können, wurden die Ergebnisse zusätzlich statistisch ausgewertet.

In einem ersten Ansatz wurde der Zusammenhang zwischen der Fasziemorphologie und dem Auftreten von Ruffini-Körperchen, sympathischen Fasern und freien Nervenfasern untersucht. In diesem Fall handelt es sich um nicht normalverteilte Datensätze, daher sind die Voraussetzungen für eine Varianzanalyse nicht erfüllt. Da die abhängige Variable, in diesem Fall die Fasziemorphologie,

ordinalskaliert ist, war es möglich das nicht-parametrische Äquivalent anzuwenden: den Kruskal-Wallis-Test. Zusätzlich zur abhängigen ordinalskalierten Variable liegen drei unabhängige Variablen vor, mit welchen die zu vergleichenden Gruppen gebildet werden. Somit sind beide notwendige Kriterien für den Kruskal-Wallis-Test erfüllt und es ist möglich die zentralen Tendenzen der verschiedenen Innervationsarten in Abhängigkeit von der Faszienmorphologie zu untersuchen.

Zusätzlich wurde in einer weiteren statistischen Analyse die Korrelationen der einzelnen Innervationsarten untereinander untersucht. In diesem Fall war es ebenfalls nicht möglich eine Varianzanalyse durchzuführen, weil die Variablen weder normalverteilt noch intervallskaliert sind. Da es sich auch hier um ordinalskalierte Datensätze handelt, sind jedoch die Voraussetzungen für einen Hypothesentest zur Ermittlung der Signifikanz nach Neyman und Pearson gegeben. Dabei wurde als Nullhypothese definiert, dass es keine Korrelation zwischen den jeweils untersuchten Innervationsarten gibt. Im Gegenteil dazu steht die Alternativhypothese, welche besagt, dass die verschiedenen Innervationsarten eine Korrelation untereinander aufweisen. Um eine Fehlerwahrscheinlichkeit so gut es geht zu minimieren, wurde mit 0,01 ein niedriges Signifikanzniveau festgelegt.

KAPITEL 3

Ergebnisse

Der histologische Aufbau der FTL unterscheidet sich zwischen den Individuen sowohl als auch zwischen den Entnahmestellen. Während sich teilweise ein sehr kompaktes Erscheinungsbild zeigt, imponiert die Faszie in manchen Präparaten diffus und mit Fettgewebe durchzogen. Es konnten propriozeptive Sensoren wie Ruffini-Körperchen und Golgi-Sehnenorgane identifiziert werden. Zusätzlich demaskierten die immunhistochem. Färbungen Netzwerke aus Nervenfasern, welche in einem Großteil der Faszie zu finden sind.

3.1 Histologische Morphologie der FTL

Für die Beurteilung des Aufbaus der FTL wurde eine spezielle Übersichtsfärbung mit Elastica- van Gieson verwendet. In dieser Färbung zeigen sich Bindegewebe und Kollagenfasern rot, elastische Fasern schwarz und Muskeln imponieren gelb. Fettgewebe zeigt sich in Form von weißlichen Vakuolen.

Bei der Analyse der Präparate konnte man einen deutlichen Unterschied in Hinblick auf Dicke und Morphologie der FTL feststellen. Je nach Entnahmestelle und Spender konnte sich das kollagene Bindegewebe der Faszie straff und kompakt darstellen (3.1). In anderen Fällen jedoch auch eher dünn und diffus mit Fettgewebe durchzogen, wie beispielhaft in Abbildung 3.2 zu sehen. Dabei konnte die Quantität des sich in der FTL befindlichen Fettgewebes stark variieren und dazu führen, dass der strukturelle Verlauf der Kollagenfasern aufgebrochen wurde. Dies hatte teilweise die Konsequenz, dass diese in verschiedene Richtungen zogen bzw. nicht mehr parallel verliefen (3.2). Zudem wurde die FTL dadurch teilweise in verschiedene Schichten aufgetrennt.

In Abschnitt 3.4 findet sich eine tabellarische Darstellung mit entsprechender Einordnung (Tabelle 3.5) der Morphologie der FTL. Für die statistische Aus-

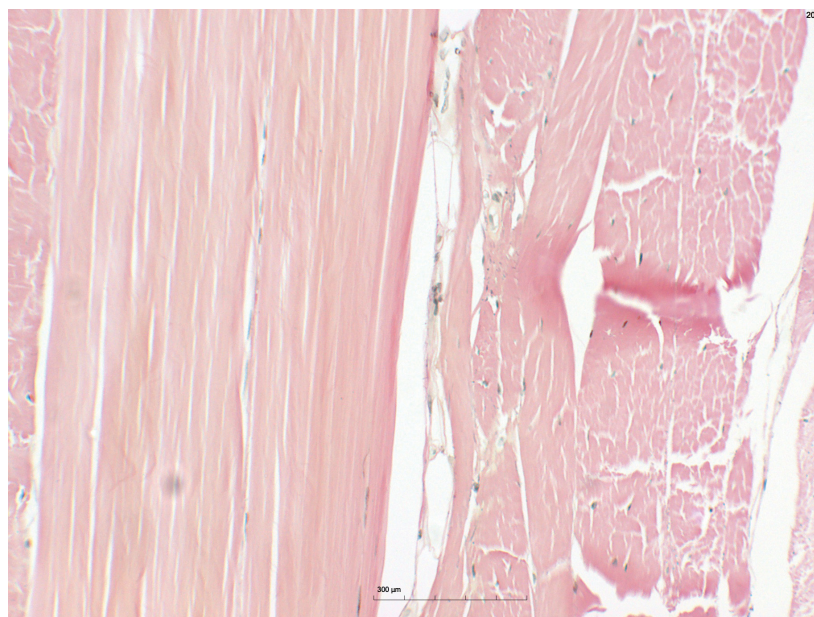


Abbildung 3.1: Präparat 47/18.5 in EvG Färbung. Straffe und kompakte Konfiguration der FTL. Paralleler Verlauf der Kollagenfasern.

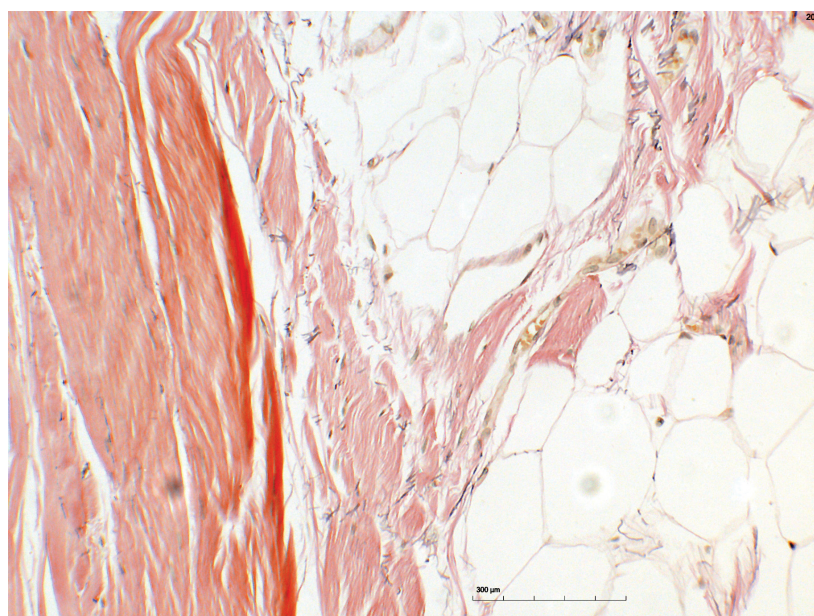


Abbildung 3.2: Präparat 78/17.3 in EvG Färbung. Die FTL zeigt sich in verschiedenen Schichten aufgefächert und mit Fettgewebe durchzogen.

wertung wurden die Präparate in zwei Kategorien unterteilt. Dabei entspricht Kategorie 1 einer eher kompakten Konfiguration der FTL, Kategorie 2 wurden Präparate mit diffusem Verlauf der kollagenen Fasern zugeteilt.

3.2 Propriozeptive Sensoren

3.2.1 Ruffini-Körperchen

Ruffini- Körperchen sind spindelförmige Komplexe bestehend aus einem verzweigten Axon und den damit verbundenen Kollagenfasern, zusammen mit einer umliegenden Perineuralkapsel [29], wie in Abbildung 3.3 dargestellt.

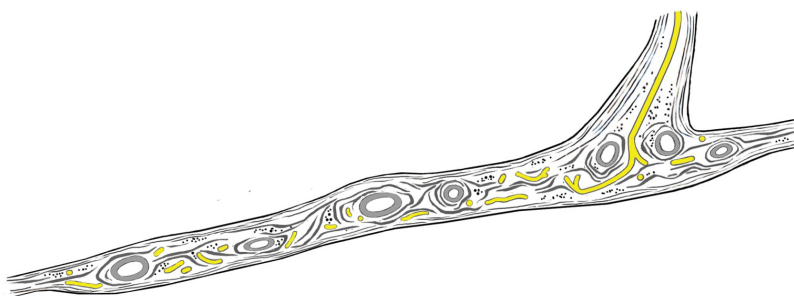


Abbildung 3.3: Schematische Darstellung eines Ruffini-Körperchen.

In der Färbung mit EvG ließen sich diese länglichen Strukturen gut darstellen und konnten in einigen Proben der FTL nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der Präparate fiel auf, dass sich die Ruffini Körperchen nicht nur am Übergang der FTL zum Fettgewebe finden ließen (3.4), sondern auch mitten in der Faszie (komplett umgeben von kollagenem Bindegewebe) vorkamen (3.5). In jedem Fall lagen sie immer parallel zu den kollagenen Fasern der FTL.

In Abbildung 3.4 ist gut zu erkennen, wie das Ruffini- Körperchen der Faszie aufliegt und somit genau in der Verschiebezone liegt, in welcher sich die Faszie gegenüber dem Fettgewebe bewegt.

Im Folgenden findet sich eine Tabelle mit genauen Angaben zur Verteilung der Ruffini- Körperchen in den einzelnen Präparaten (Tabelle 3.1).

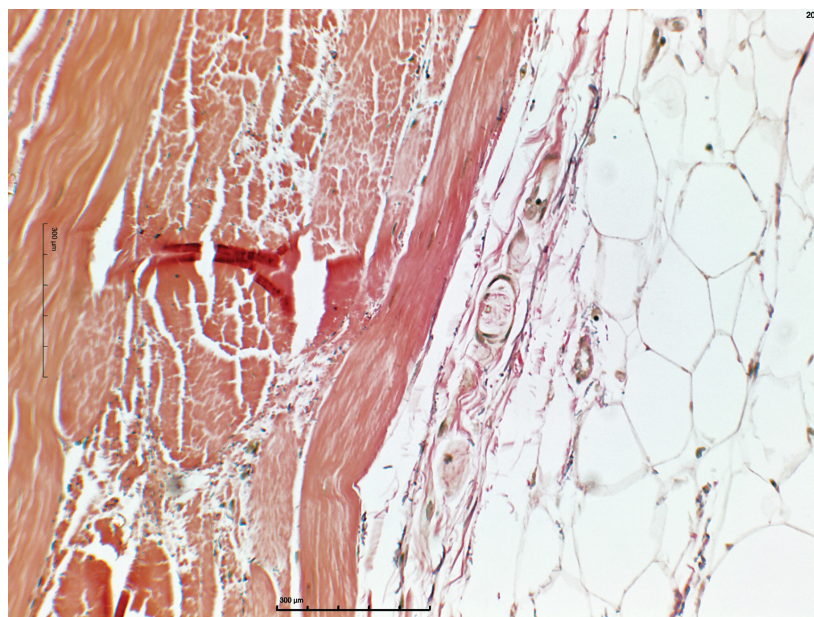


Abbildung 3.4: Ruffini-Körperchen am Übergang von FTL zum dorsalen Fettgewebe. Es liegt exakt in der Verschiebezone der Faszie zum Fettgewebe.

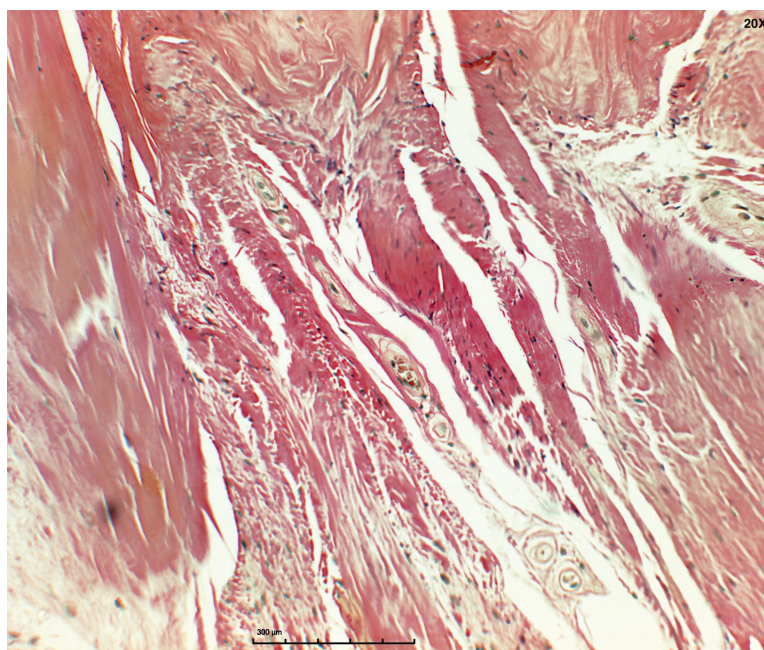


Abbildung 3.5: Ruffini-Körperchen mit Lage inmitten der Faszie. Man beachte die parallele Lage zu den Kollagenfasern.

Tabelle 3.1: Verteilung der Ruffini-Körperchen in den Präparaten

| Spender-Nr. | Präparat | Anzahl Ruffini-Körperchen | Lokalisation |
|-------------|----------|---------------------------|---|
| 58.15 | 3 | 1 | Übergang von FTL zu Fettgewebe |
| | 5 | 1 | Übergang von FTL zu Fettgewebe |
| | 6 | 1 | Übergang von FTL zu Fettgewebe |
| 99.16 | 2 | 2 | Übergang von FTL zu Fettgewebe |
| | 6 | 2 | Übergang von FTL zu Fettgewebe & Rückenmuskulatur |
| 63.16 | 3 | 1 | Übergang von FTL zu Fettgewebe |
| | 5 | 1 | Übergang von FTL zu Rückenmuskulatur |
| 13.17 | 1 | 2 | Übergang von FTL zu Fettgewebe |
| | 2 | 2 | Innerhalb der FTL |
| 49.17 | 2 | 1 | Übergang von FTL zu Fettgewebe |
| | 3 | 1 | Übergang von FTL zu Rückenmuskulatur |
| | 6 | 1 | Übergang von FTL zu Fettgewebe |
| 78.17 | 1 | 1 | Innerhalb der FTL |
| 70.17 | 2 | 1 | Übergang von FTL zu Rückenmuskulatur |
| | 3 | 2 | Übergang von FTL zu Fettgewebe & Rückenmuskulatur |
| | 4 | 1 | Übergang von FTL zu Rückenmuskulatur |
| 47.18 | 2 | 1 | Übergang von FTL zu Rückenmuskulatur |
| | 5 | 1 | Innerhalb der FTL |
| 48.18 | 5 | 1 | Übergang von FTL zu Fettgewebe |
| | 6 | 1 | Übergang von FTL zu Fettgewebe |

3.2.2 Golgi-Sehnenorgane

Golgi-Sehnenorgane lassen sich nicht einfach in einer EvG-Färbung vom umliegenden Gewebe abgrenzen. Daher war die Herangehensweise hier, die verzweigt angeordneten Nervenfasern mit Hilfe von einer IH mit anti-pNFM spezifisch anzufärben und somit zu demaskieren. So konnten in einigen Präparaten Golgi-Sehnenorgane innerhalb der FTL sichtbar gemacht werden (3.6). Ihr Vorkommen war jedoch seltener als das von Ruffini-Körperchen. Es ließ sich beobachten, dass Golgi-Sehnenorgane ausschließlich direkt innerhalb der kollagenen Fasern der Faszie selbst vorkamen. Ebenfalls auffällig war die Anordnung in Grüppchen. Konnte man ein Golgi-Sehnenorgan identifizieren, lagen in der Regel noch mind. ein bis zwei weitere in unmittelbarer Umgebung (3.7).

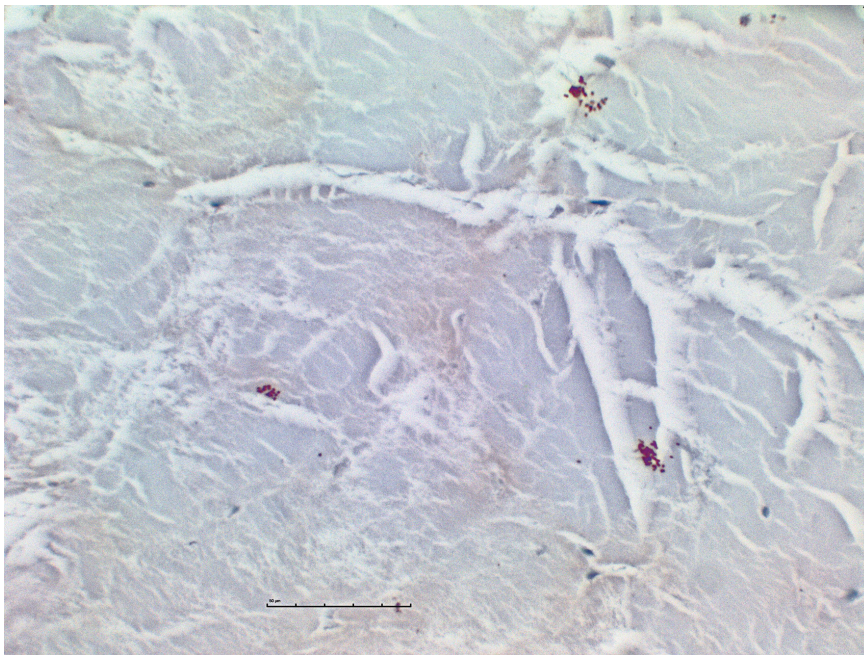


Abbildung 3.6: IH mit anti-PNFM. Golgi-Sehnenorgane mit Lage inmitten der Faszie. Man beachte die durch die spezifische Färbung demaskierten, verzweigten Nervenfasern. Diese befinden sich in einem spindelförmigen Komplex, welcher das Sinnesorgan bildet.

Im Folgenden findet sich eine genaue Übersicht zur Verteilung der in der FTL identifizierten Golgi-Sehnenorganen (Tabelle 3.2).

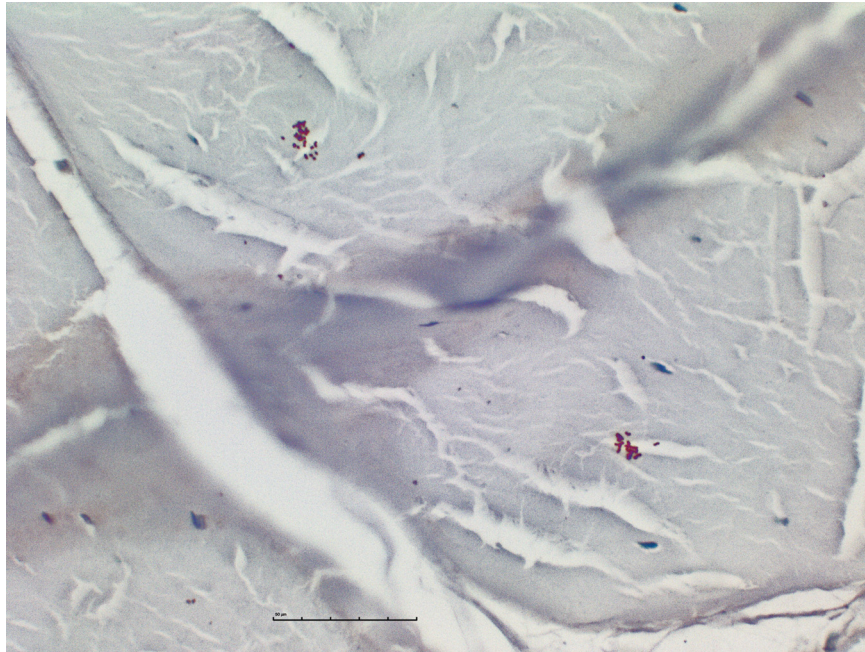


Abbildung 3.7: IH mit anti-PNFM. Golgi-Sehnenorgane mit Lage inmitten der Faszie. Hier befinden sich zwei propriozeptiven Sensoren unmittelbar nebeneinander.

Tabelle 3.2: Verteilung der Golgi-Sehnenorgane in den Präparaten

| Spender- Nr. | Präparat | Anzahl Golgi- Sehnenorgane | Lokalisation |
|--------------|----------|----------------------------|----------------------|
| 89.16 | 4 | 3 | Innerhalb der Faszie |
| | 5 | 1 | Innerhalb der Faszie |
| 58.15 | 5 | 2 | Innerhalb der Faszie |
| | 6 | 5 | Innerhalb der Faszie |

3.3 Quantitative Analyse der Innervation der FTL

Die Quantifizierung der Innervation der FTL erfolgte ausschließlich mit immunhistochemischen Färbungen. Mit dieser Methode, war es möglich Nervenfasern im Gewebe zu demaskieren und ihre Anzahl pro Fläche in den verschiedenen Präparaten zu zählen (2.5).

Es zeigte sich ein ausgeprägtes Netzwerk an markierten Nervenfasern in beiden Färbungen, wobei anti- pNFM alle nervalen Strukturen markiert und anti-

TH vegetative Nervenfasern davon differenziert.

3.3.1 Anti-pNFM

Wie in 2.6 beschrieben, konnte die Anzahl innervierender Strukturen mit Hilfe von Bilderverarbeitungssoftware quantifiziert werden. Beispielhaft lässt sich auf Abbildung (3.8) gut erkennen, wie ausgeprägt das Netz der spezifisch markierten nervalen Strukturen in der FTL ist.

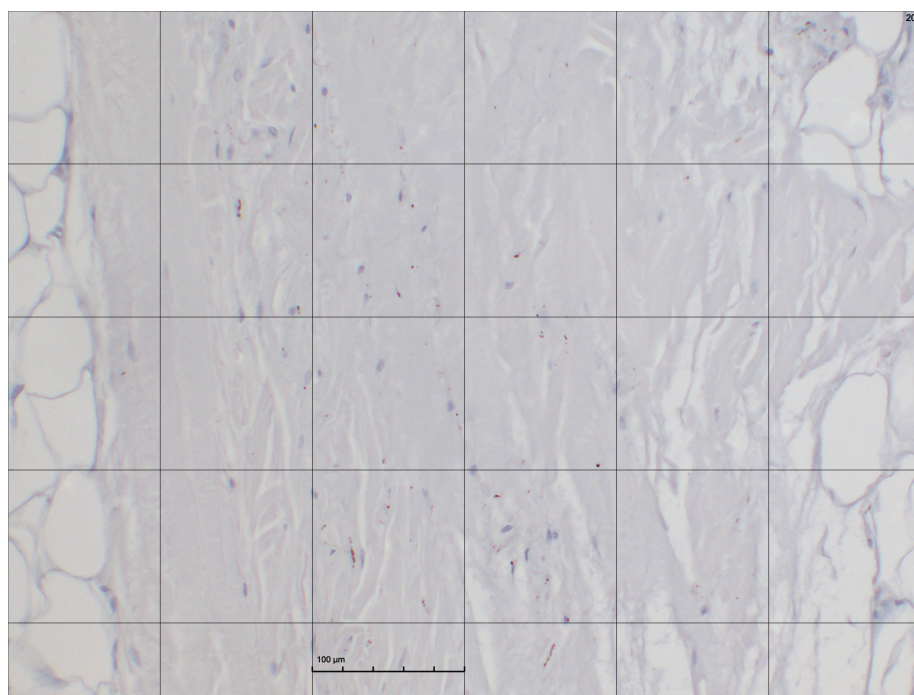


Abbildung 3.8: IH mit anti-pNFM. Die demaskierten Nervenfasern zeigen sich deutlich innerhalb der FTL. Über das Bild ist ein Raster gelegt, welches für die Zählung der Strukturen verwendet wurde.

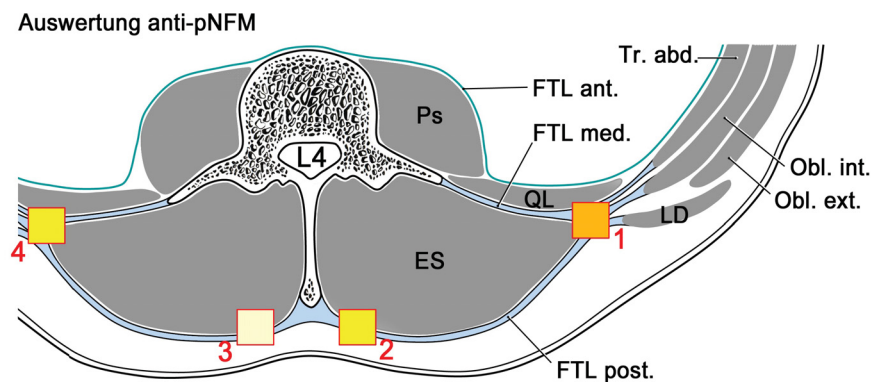
Betrachtet man die Verteilung der allgemeinen Innervation der FTL in allen Präparaten am unteren Rücken, fällt auf, dass es sowohl zwischen den verschiedenen Entnahmestellen als auch interindividuell Schwankungen gibt. Dies wird deutlich, wenn man sich neben den Durchschnittswerten an innervierten Strukturen pro $1,088 \text{ mm}^2$ jeder Entnahmestelle auch die entsprechenden Standardabweichungen vor Augen führt (3.3).

Für eine bessere Visualisierung dieser Ergebnisse, wurden die Entnahmestellen in schematisch- anatomische Querschnitte eingefügt. Dabei wurde die Anzahl

Tabelle 3.3: Übersicht der Auswertung der IH mit anti-pNFM.

| Entnahmestelle | Durchschnittswerte in Anzahl/1,088mm ² | Standardabweichungen |
|----------------|---|----------------------|
| 1 | 10,4 | 14,39 |
| 2 | 6,3 | 7,39 |
| 3 | 4,9 | 2,77 |
| 4 | 8,1 | 9,07 |
| 5 | 4 | 2,37 |
| 6 | 4,9 | 4,38 |

an innervierenden Strukturen farblich hinterlegt. Eine dunklere, rötlichere Farbe symbolisiert dabei eine hohe Innervationsdichte, während eine hellere, gelbliche Farbe eher für wenig Innervation steht (3.9, 3.10).

**Abbildung 3.9:** Querschnitt auf Höhe LWK 4. Ansicht von kaudal.

3.3.2 Anti-TH

Die Auswertung der IH mit anti-TH erfolgte nach der gleichen Methodik wie jene mit anti-pNFM. Auch hier kam die nennenswerte Anzahl neuraler Strukturen nach der Färbung klar zum Vorschein, wie beispielhaft in Abbildung (3.11) zu erkennen.

Das Verteilungsmuster der vegetativen Innervation präsentiert sich im Hinblick auf die verschiedenen Entnahmestellen im Vergleich zur allgemeinen Innervation konstanter. Auch hier lassen sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen

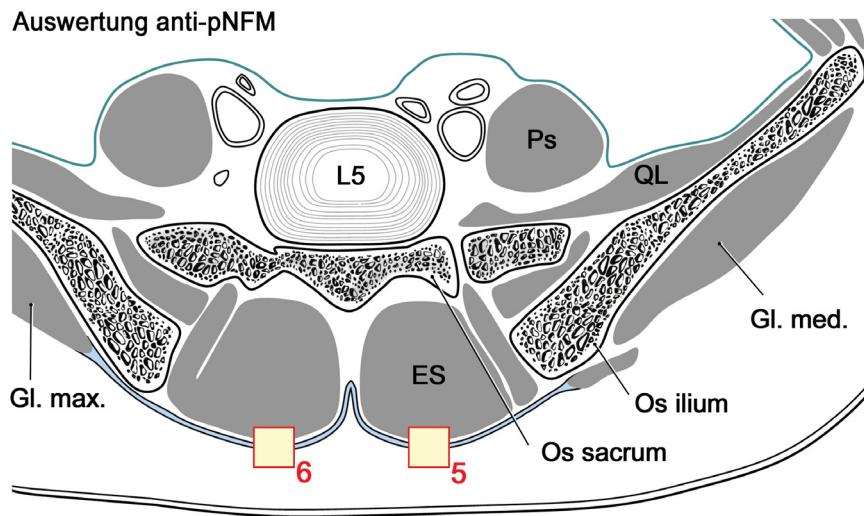


Abbildung 3.10: Querschnitt auf Höhe LWK 5. Ansicht von kaudal.

den Individuen feststellen. Im folgenden findet sich die tabellarische Übersicht zur vegetativen Innervation (3.4).

Tabelle 3.4: Übersicht der Auswertung der IH mit anti-TH.

| Entnahmestelle | Durchschnittswerte in Anzahl/1,088mm ² | Standardabweichungen |
|----------------|---|----------------------|
| 1 | 12,7 | 10,7 |
| 2 | 14,3 | 6,93 |
| 3 | 13,2 | 8,26 |
| 4 | 12,3 | 9,56 |
| 5 | 12,8 | 7,29 |
| 6 | 8,2 | 2,82 |

Für eine bessere Visualisierung dieser Ergebnisse, wurden die Entnahmestellen in schematisch-anatomische Querschnitte eingefügt. Dies erfolgte nach dem gleichen Prinzip und mit der gleichen farblichen Codierung wie in Kapitel 3.3.1 beschrieben.

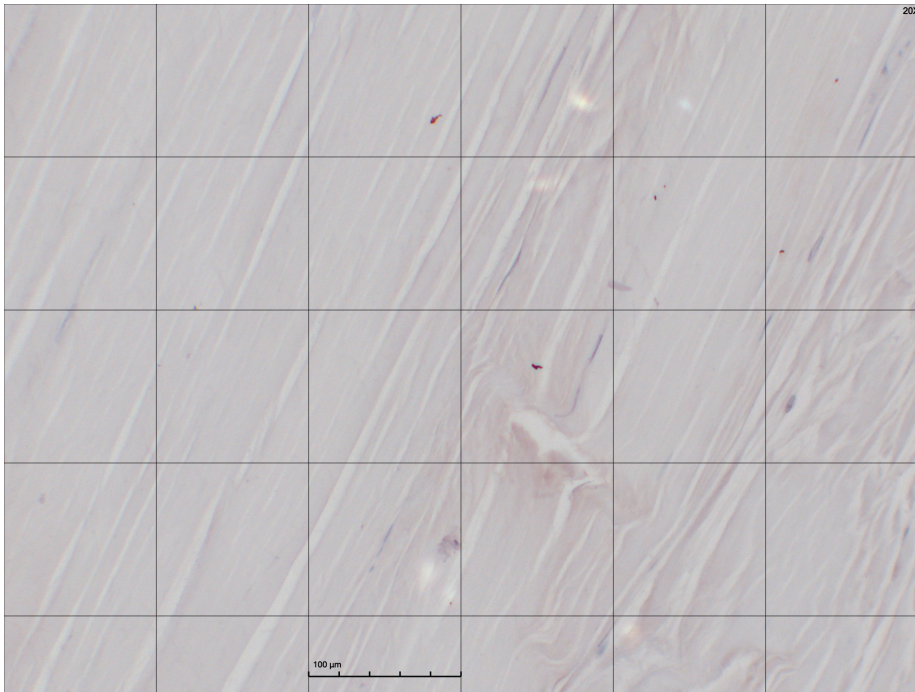


Abbildung 3.11: IH mit anti-TH. Die demaskierten Nervenfasern zeigen sich deutlich innerhalb der FTL. Über das Bild ist ein Raster gelegt, welches für die Zählung der Strukturen verwendet wurde.

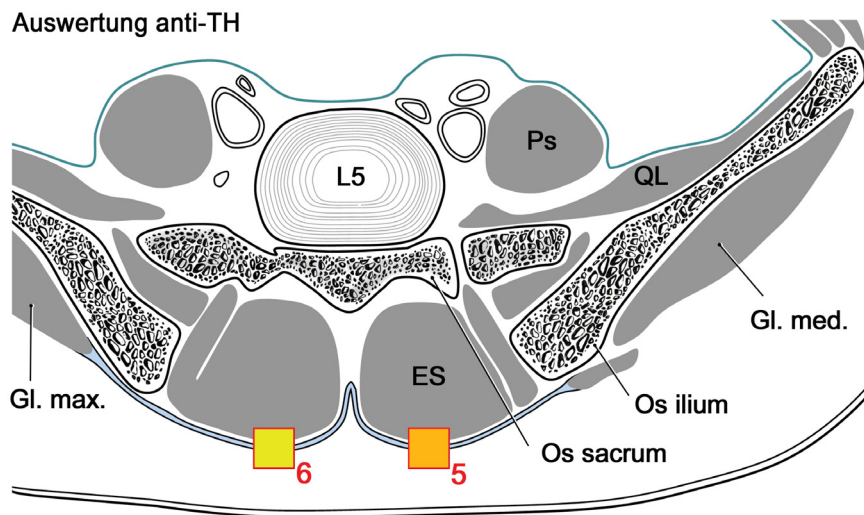


Abbildung 3.13: Querschnitt auf Höhe LWK 5. Ansicht von kaudal.

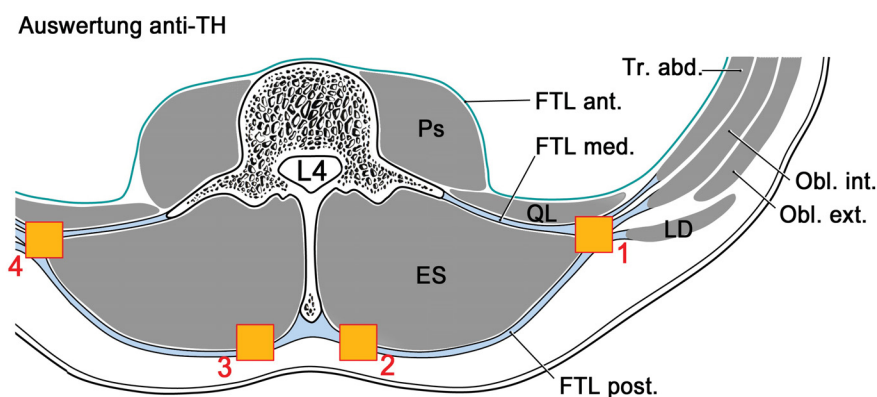


Abbildung 3.12: Querschnitt auf Höhe LWK 4. Ansicht von kaudal.

3.3.3 Zusammenführung der Ergebnisse der Immunhistochemien

Führt man die Ergebnisse der Immunhistochemien mit anti-pNFM und anti-TH zusammen, erhält man ein kompletteres Bild über die Innervation der FTL am unteren Rücken. Es entsteht ein Vergleich zwischen der allgemeinen Dichte der neuronalen Strukturen, gegenüber derer, die dem vegetativen Nervensystem angehören. In der folgenden Tabelle findet sich die Verteilung dieser Innervationsdichten wieder, zusammen mit den Durchschnittswerten für jede Entnahmestelle über alle Körperspenden verteilt (3.14).

Diese Tabelle diente als Grundlage, um die Verteilung der Innervation auf ein menschliches Modell zu übertragen. Dafür wurden die Daten auf die in Abbildung 2.1 dargestellten Entnahmestellen, mit Hilfe der Querschnitte in den Kapiteln 3.3.1 und 3.3.2, appliziert. Das Ergebnis ist eine schematische, visualisierte Darstellung der allgemeinen und vegetativen Innervation der FTL am unteren Rücken des Menschen.

3.3.3 Zusammenführung der Ergebnisse der Immunhistochemien

| Spender-Nr. | Auswertung anti-pNFM | | | | | | Auswertung anti-TH | | | | | |
|--------------|----------------------|-----|---|--------|-----|-----|--------------------|------|------|--------|------|-----|
| | links | | | rechts | | | links | | | rechts | | |
| | 1 | 2 | 5 | 3 | 4 | 6 | 1 | 2 | 5 | 3 | 4 | 6 |
| 13.17 | 4 | 7 | 2 | 2 | 31 | 0 | 17 | 23 | 28 | 29 | 22 | 3 |
| 47.18 | 4 | 4 | 6 | 10 | 3 | - | 4 | 7 | 13 | 10 | 4 | ? |
| 48.18 | 13 | 3 | 5 | 2 | 7 | 4 | 3 | 10 | 11 | 5 | 20 | 7 |
| 49.17 | 4 | 8 | 4 | 5 | 3 | | 13 | 19 | 23 | 26 | 8 | 6 |
| 58.15 | 10 | 8 | 2 | 2 | - | 16 | 8 | 13 | 2 | 4 | ? | 10 |
| 63.16 | 3 | 0 | 2 | 8 | 1 | 6 | 6 | 4 | 5 | 14 | 5 | 7 |
| 70.17 | 50 | 27 | 1 | 7 | 12 | 3 | 41 | 20 | 9 | 6 | 10 | 10 |
| 78.17 | 2 | 2 | 6 | 3 | 4 | 7 | 18 | 24 | 12 | 17 | 31 | 12 |
| 89.16 | - | 2 | 9 | 5 | 12 | 3 | 5 | 17 | 12 | 14 | 3 | 7 |
| 99.16 | 4 | 2 | 3 | - | 0 | 2 | 12 | 6 | 13 | 7 | 3 | 12 |
| Durchschnitt | 10,4 | 6,3 | 4 | 4,9 | 8,1 | 4,9 | 12,7 | 14,3 | 12,8 | 13,2 | 12,3 | 8,2 |

Abbildung 3.14: Anzahl der demaskierten Nervenfasern auf 1,088mm² Fläche jedes Präparates. Mit einem '?' markierte Felder konnten aufgrund einer beschädigten FTL nicht ausgewertet werden.

Auswertung anti-pNFM

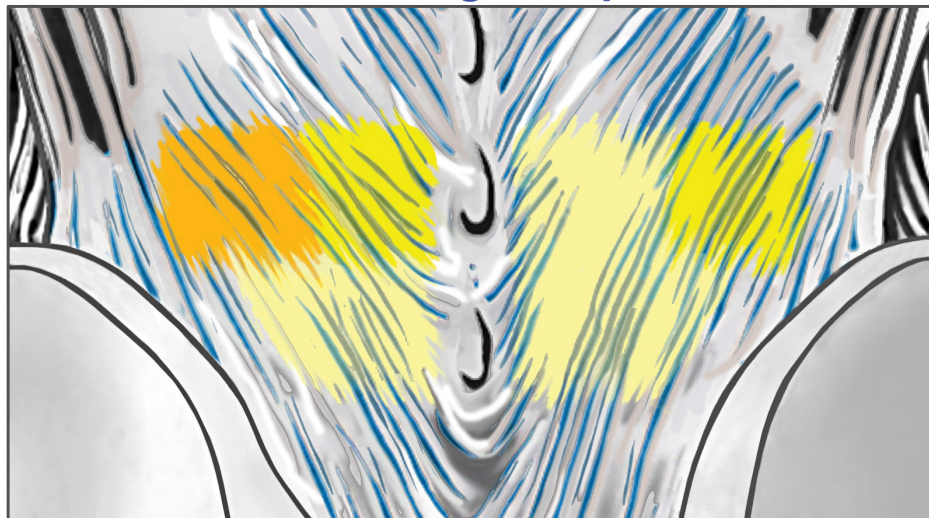


Abbildung 3.15: Verteilung der allgemeinen Innervation der FTL am unteren Rücken des Menschen.

Auswertung anti-TH

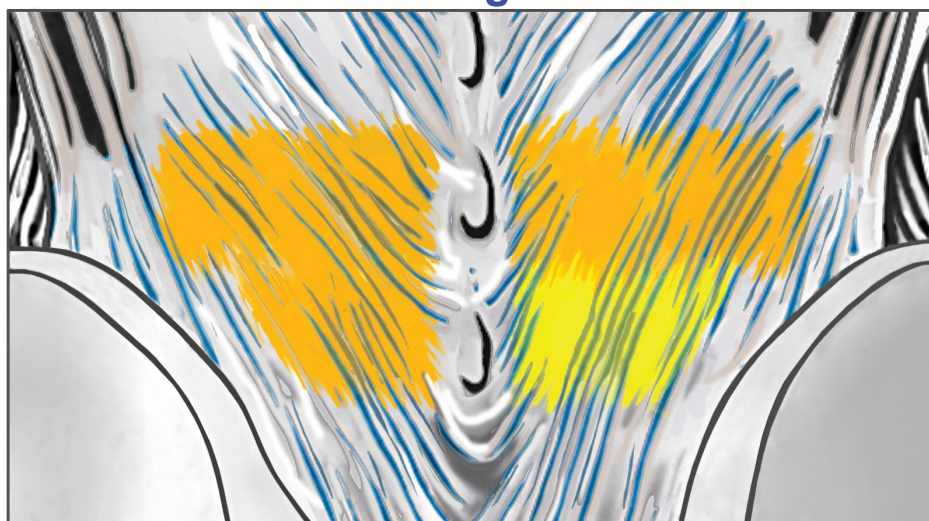


Abbildung 3.16: Verteilung der vegetativen Innervation der FTL am unteren Rücken des Menschen.

3.4 Statistische Auswertung der Innervationsarten

In einer ersten statistische Analyse wurde eine Korrelation der Faszienmorphologie mit den verschiedenen Innervationsarten mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test untersucht. Die Ergebnisse der Auswertungen finden sich in den nachfolgenden Tabellen wieder.

Tabelle 3.5: Kruskal-Wallis-Test

| Ränge | | | |
|--|--------------------|----|----------------|
| | Faszienmorphologie | n | Mittlerer Rang |
| Anzahl der Ruffini-Körperchen | kompakt | 35 | 33,03 |
| | diffus | 22 | 22,59 |
| | Gesamt | 57 | |
| Anzahl der sympathischen Nervenfasern (NF) | kompakt | 35 | 28,93 |
| | diffus | 20 | 26,38 |
| | Gesamt | 55 | |
| Anzahl der freien Nervenfasern | kompakt | 35 | 26,70 |
| | diffus | 20 | 30,28 |
| | Gesamt | 55 | |

Tabelle 3.6: Statistik für den Kruskal-Wallis-Test

| | Anzahl der Ruffini-Körperchen | Anzahl der sympath. NF | Anzahl der freien NF |
|---------------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------|
| Kruskal-Wallis H | 7,405 | 0,324 | 0,643 |
| df | 1 | 1 | 1 |
| Asymptotische Signifikanz | 0,007 | 0,569 | 0,423 |

Als Fazit kann festgehalten werden, dass die Innervation mit Ruffini-Körperchen hochsignifikant mit einer kompakten Faszienmorphologie zusammenhängt. Die übrigen Innervationsarten sind davon unabhängig.

In einer weiteren statistischen Analyse wurde die Korrelation der verschiedenen Innervationsarten untereinander untersucht. Dafür konnte der Hypothesentest nach Neyman und Person angewandt werden. Es wurde vorab ein Signifikanzniveau von $p = 0,01$ definiert. Auch diese Ergebnisse wurden nachfolgend tabellarisch zusammengefasst(3.7).

Tabelle 3.7: Neyman-Pearson-Test auf Korrelationen der Innervationsarten

| | | Anzahl der Ruffini- Körperchen | Anzahl der sympath. NF | Anzahl der freien NF |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Anzahl der Ruffini- Körperchen | Korrelation nach Pearson | 1 | -0,081 | -0,049 |
| | Signifikanz (2-seitig) | | 0,554 | 0,720 |
| | n | 58 | 56 | 56 |
| Anzahl der sympath. NF | Korrelation nach Pearson | -0,081 | 1 | ,451** |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,554 | | 0,000 |
| | n | 56 | 58 | 56 |
| Anzahl der freien NF | Korrelation nach Pearson | -0,049 | ,451** | 1 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,720 | 0,000 | |
| | n | 56 | 56 | 56 |

Das Ausmaß der sympathischen Innervation (anti-TH pos.) korreliert folglich hochsignifikant mit der Anzahl der freien Nervenfasern (anti-pNFM pos.). Das Vorkommen von Ruffini-Körperchen steht nicht im Zusammenhang mit der übrigen Innervation.

KAPITEL 4

Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse liefern einige interessante und wichtige neue Erkenntnisse über die FTL.

Als erstes sind die morphologischen Unterschiede des Aufbaus der Faszie zwischen den Individuen anzuführen. Wie in Kapitel 3.1 beschrieben, fällt besonders die unterschiedliche Dicke der FTL zwischen den Spendern auf. Dies betrifft sowohl die Schicht der reinen Kollagenfasern als auch die Volumenzunahme durch eingewandertes Fettgewebe und bindegewebige Umbauprozesse. Dadurch kommt es in vielen Fällen zu einer Aufspaltung der Kollagenfasern und Verlust der parallelen, straffen Konfiguration dieser (3.2). Der Fakt, dass sich die FTL bei vielen Personen diffus und aufgefächert präsentiert, ist an sich keine neue Erkenntnis. Sonographische Untersuchungen dazu gibt es schon. De Coninck et al. hatten dies in ihrer Studie mit 30 Probanden sehr gut aufgearbeitet [10]. Nun gibt es allerdings erstmals auch eine systematische Analyse welche das histologische Korrelat dazu liefert. Dieses zeigt, dass vor allem Fettvakuolen für die individuell sehr unterschiedliche Beschaffenheit der FTL verantwortlich sind. Bezüglich der Ursache dieser Verfettung, bzw. ob es sich um primäre oder sekundäre Prozesse handelt, kann anhand dieser Studie keine Aussage getroffen werden. Da mit Körperspenden gearbeitet wurde, gibt es kein klinisches Korrelat zu den histologischen Befunden. Zusätzlich war das Hauptziel dieser Arbeit die Innervation der FTL zu untersuchen. Setzt man die hier gewonnen Beobachtungen allerdings in Zusammenhang mit den Erkenntnissen von Bednar et al., ergibt sich ein kompletteres Bild. Die Forschergruppe konnte bei 24 Rückenschmerzpatienten in intraoperativ entnommenen Proben der FTL histologisch Zeichen für Ischämie und Inflammation nachweisen [5]. Das spräche für sekundäre entzündlich-degenerative Prozesse als Ursache der Verfettung. Jedoch muss man hier kritisch bemerken, dass der Zustand der gesunden Faszie davor nicht dokumentiert wurde. Es bleibt also eine

Vermutung, dass die Faszie primär im gesunden Zustand keine Umbauprozesse aufwies.

Führt man sich nochmal auf die in Kapitel 1.5 erläuterten Schmerzmodelle von Panjabi [24] und Wilke et al. [40] vor Augen, merkt man, dass die Beobachtungen in dieser Studie als auch die von Bednar et al. durchaus ins Gesamtkonzept passen. Als Hauptursache von chron. Rückenschmerzen wurden dort kumulative Mikrotraumen und Inflammation der FTL bzw. bindegewebiger Strukturen allgemein genannt [24, 40], welche dann auf lange Sicht das Feedback von Mechanorezeptoren verfälschen. Nun hat Bednar ebendiese Veränderungen bei Patienten mit Rückenschmerzen nachgewiesen. Das Endstadium dieses ganzen Prozesses könnte dann die in dieser Studie beobachteten bindegewebigen Umbauprozesse mit Einwanderung von Fettgewebe sein, welches schlussendlich den kompakten und parallelen Verlauf der Kollagenfasern der FTL aufbricht. Dies könnte auch zu einer Abnahme der Stabilität der Faszie führen in ihre Rolle als Kraftüberträger einschränken. Jedoch bleibt die Annahme, dass es sich um ausschließlich sekundäre Prozesse handelt spekulativ. Um mehr Evidenz zu liefern wären klinische Studien mit einem vorher-nachher Vergleich des Zustandes der FTL im Zusammenhang mit der Schmerzgenese notwendig.

Das bis dato in der Literatur am kontroversesten diskutierte Thema ist sicherlich das Vorkommen von propriozeptiven Sensoren, was auch die Grundlage jeglicher Theorien zur Implikation der FTL in die Genese von Rückenschmerzen darstellt. Ein besonderer Fokus legten die Autoren der bisherigen Forschungsarbeiten auf Ruffini-Körperchen und Golgi-Sehnenorganen ([22, 34, 41]). Ruffini-Körperchen sind Proportionalsensoren, welche Scherkräfte durch Dehnung des Gewebes detektieren. Golgi-Sehnenorgane sind Proportional-Differentialsensoren, welche Informationen von Dehnung und Kontraktion eines Muskels bzw. in diesem Fall der Faszie direkt an das Rückenmark weiterleitet. In unserer systematischen Untersuchung der Faszie konnten wir erstmal bei mehreren Individuen an verschiedenen Entnahmestellen beide Sensoren nachweisen. Vor allem Ruffini-Körperchen waren in ihrer Verteilung relativ häufig und konnten bei 9 der 10 Körperpenden in der FTL nachgewiesen werden, sowie an jeder der verschiedenen Entnahmestellen mind. einmal (3.2.1). Besonders interessant war auch die Verteilung innerhalb der FTL auf histologischer Ebene. Ruffini-Körperchen kamen sowohl in der Faszie selbst (3.5), als auch dorsal am Übergang zum Fettgewebe (3.4) sowie ventral am Übergang zur autochthonen Rückenmuskulatur vor. So-

mit könnten nicht nur Scherkräfte innerhalb der Faszie detektiert werden, sondern auch die Verschiebung im Verhältnis zum umliegenden Gewebe, vorausgesetzt die Struktur der Faszie ist intakt. Die Kruskal-Wallis-Teststatistik zur Faszienmorphologie ergibt nämlich, dass dieses Auftreten hochsignifikant abhängig von einer kompakten Konfiguration der Faszie ist. Da Ruffini-Körperchen bekanntermaßen Auf- und Abbauprozessen unterliegen, ist diese Korrelation möglicherweise auf einen Regressionsprozess zurückzuführen. Die beobachteten Umbauprozesse würden dann ebenfalls die Tiefensensibilität betreffen, indem der Verlust einer kompakten Faszienstruktur mit einem zunehmendem Abbau von Ruffini-Körperchen einhergeht. Kritsch muss hier angemerkt werden, dass das untersuchte Gewebe von ausschließlich älteren Personen stammt und es sich daher ebenfalls um Altersveränderungen handeln kann. Dies schließt einen Zusammenhang mit degenerativen Umbauprozessen nicht aus, sondern könnte im Gegenteil eher für einen Zusammenhang sprechen. Davon abgrenzen muss man auch mögliche statistische Limitationen bei der Auswertung, da eine diffuse FTL schwerer zu definieren ist und die tatsächliche Anzahl der zur Faszie zugeordneten Ruffini-Körperchen dadurch abweichen kann.

Insgesamt könnte die FTL also in der Lage sein, die Information der bekannten Mechanorezeptoren der Muskeln zu komplettieren. So würde eine unterstützende Rolle bei der Koordination und Synchronisation von Bewegungsabläufen bzw. Muskelaktivität erreicht werden. Vor allem, da zusätzlich noch vereinzelt Golgi-Sehnenorgane nachgewiesen werden konnten. Auch wenn deren Nachweis nicht so zahlreich war, ist in diesem Zusammenhang allein der Fakt, dass sie in der FTL vorkommen können, schon bemerkenswert. Denn dadurch könnten zusätzlich zu Informationen über die Verschiebung der Faszie auch solche über den Ist-Zustand vermittelt werden. Die Kombination beider propriozeptiver Sensoren könnte also bedeuten, dass die Faszie ständig die aktuelle Stellung und jede Bewegung im Raum ermittelt. Denkt man nochmal an die anatomische Ausdehnung der FTL über die gesamte dorsale Rückenmuskulatur, wird ersichtlich wie weitreichend die propriozeptive Funktion zu sein vermag. Zusätzlich verbindet die FTL schließlich auch einige große und wichtige Muskeln funktionell miteinander (1.3). Eine Störung dieses Systems, könnte wie Wilke et al. vorgeschlagen haben, zu schmerzhaften Missempfindungen und schließlich Schonhaltungen bzw. Fehlstellungen führen [40].

Den letzten wichtigen Teil der Ergebnisse dieser Arbeit liefern die immunihi-

stochem. Färbungen mit anti-pNFM und anti-TH. Zusammenfassend konnten in beiden Färbungen engmaschige Netzwerke aus Nervenfasern histologisch nachgewiesen werden. Dies wurde in der bis heute vorliegenden Literatur schon einige Male beschrieben. Bei Untersuchungen von menschlichen Gewebe kamen z.B. Tesarz & Hoheisel et al. [34], Yahia et al [42] und Hirsch et al. [14] zu ähnlichen Beobachtungen (1.4). Jedoch war es in dieser Studie durch die Anzahl von 10 Individuen sowie die strikte Methodik der immer gleichen Entnahmestellen der Proben, erstmal möglich eine Übersicht zu schaffen. So gelang eine Visualisierung der allgemeinen und vegetativen Innervation der FTL (3.14). Durch die statistische Auswertung der Daten konnte ein noch tieferes Verständnis über die Verteilung der Innervation innerhalb der FTL erreicht werden. Vorab muss man dazu allerdings kritisch anmerken, dass bei allen demaskierten Nervenfasern nicht exakt klar war wie sie genau verlaufen. Es kann also sein, dass einige durch die Faszie hindurch ziehen ohne eine unmittelbare sensorische Funktion in dieser selbst.

Schaut man sich die Auswertung der allgemeinen Innervation der FTL an, in denen auch nozizeptive Fasern eingeschlossen sind, werden Schwankungen der Durchschnittswerte der einzelnen Entnahmestellen ersichtlich (3.3). Auch die jeweils zugehörigen Standardabweichungen variieren in unterschiedlichen Maße. Eine mögliche Interpretation wäre daher eine Schwankung der nozizeptiven Innervation zwischen verschiedenen Stellen der FTL am unteren Rücken als auch zwischen den Individuen. Vor allem in der Tabelle 3.14 wird deutlich, dass vereinzelte Areale eine erheblich höhere Dichte an Nervenfasern aufweisen. Im Zusammenhang mit den bisherigen Erkenntnissen würde dies ebenfalls auf sekundäre Prozessen in der Faszie hindeuten. Durch Inflammation und chronische Mikrotraumen wäre eine Sensibilisierung der Faszie denkbar, welches zur sekundären Einsprossung nozizeptiver Fasern führen könnte. Diese neuen Erkenntnisse sprechen also durchaus für eine Scherzwahrnehmung durch die FTL und wären auch mit den Modellen von Panjabi [24] sowie Wilke et al. [40] zur Schmerzgenese kongruent.

Zusätzlich untermauert wird diese Annahme, wenn man die Daten mit denen zur Auswertung der vegetativen Innervation vergleicht. Hier liegen die Durchschnittswerte der Anzahl der demaskierten Nervenfasern pro Entnahmestelle interessanterweise nah beieinander (3.4). Im Umkehrschluss könnte dies also als weitere Evidenz angesehen werden, dass die im Gegensatz dazu sehr unregelmäßige Innervation mit somatischen und nozizeptiven Fasern tatsächlich durch sekundäre Prozesse bedingt ist. Die bezüglich der vegetativen Innervation be-

rechneten Standardabweichungen sind wie die der Auswertung der allgemeinen Innervation relativ hoch. Interessanterweise ergibt die statistische Auswertung auf Korrelationen der Innervationsarten untereinander, eine hochsignifikante Abhängigkeit der vegetativen Innervation von der Anzahl an insgesamt vorkommenden freien Nervenfasern. Primär mag dies vor allem daran liegen, dass anti-pNFM alle Nervenstrukturen demaskiert und somit auch vegetative Fasern mit einschließt. Des Weiteren ist eine vermehrte sympathische Innervation korrelierend zur nozizeptiven Sensibilisierung ebenfalls denkbar. Insgesamt ließe das also nicht nur auf eine klare vegetative Funktion der Faszie schließen, sondern auch auf eine gleichmäßigere Innervation dieser Faserqualität, welche allerdings ebenfalls individuellen Schwankungen unterliegt. Die würde ins Gesamtbild passen, da die vegetative Innervation bei Personen mit einem allgemein ausgeprägterem Nervenfasernetzwerk auch insgesamt stärker ist. Besteht die Korrelation zwischen Sympathikus und Nozizeption in der FTL tatsächlich, ist bemerkenswert, dass die Sensibilisierung mit Schmerzfasern sehr punktuell zunimmt, während sich dadurch die vegetative Innervation gleichmäßig entlang der FTL erhöht.

Die Vermutung, dass Faszien Teil des autonomen Nervensystems sein könnten besteht schon länger [33]. Ebenso wie die Beobachtung, dass die FTL glatte Muskelfasern besitzt, über welche sie den myofaszialen Tonus (und dadurch die muskuloskelettale Dynamik) beeinflussen könnte [28]. Nun konnten diese Annahmen mit eindeutiger histologischer Evidenz belegt werden (3.3.2). Es ist daher davon auszugehen, dass jede Manipulation der FTL auch eine Auswirkung auf das autonome Nervensystem hat und vice versa. Geht man von einer Verbindung der vegetativen Fasern und der glatten Muskelzellen aus, würde dies bedeuten die Faszie könnte auf Änderungen selbst reagieren und diese möglicherweise sogar regulieren. Eine aktive und autonome Kontraktion der glatten Muskelzellen der Faszie wurde bereits unter Laborbedingungen bewiesen [28].

Zusammenfassend ist, nach Aufarbeitung der Ergebnisse dieser Arbeit, von einer propriozeptiven, nozizeptiven und vegetativen Innervation der FTL auszugehen.

4.1 Bedeutung für den aktuellen Forschungsstand zur Genese von Rückenschmerzen

Für die Bedeutung dieser Ergebnisse im Bezug auf die Rolle der FTL bei der Entstehung von Rückenschmerzen ist es wichtig, die neu gewonnenen Erkenntnisse in die aktuelle Literatur auf diesem Forschungsgebiet einzuordnen.

Wie bereits in Kapitel 1.4 erwähnt, ist der aktuelle Stand der Forschung zur Innervation der FTL unzureichend und auch teilweise widersprüchlich. Zum einen gibt es Vertreter der Annahme, dass eine ausgeprägte Innervation vorliegt. Auch dort gibt es allerdings ganz unterschiedliche Beobachtungen wie diese Innervation beim Menschen histologisch und immunhistochemisch aussieht. Yahia z.B. postulierte als Erster und bisher Einziger, dass die Faszie über propriozeptive Sensoren verfügt [42]. Er beschreibt ebenfalls ein engmaschiges Netzwerk an Nervenfasern. Diese Annahme wird von Tesarz & Hoheisel, Mense sowie von Hirsch bestätigt, welche immunhistochemisch ebenfalls viele Nervenfasern nachweisen können, allerdings keine propriozeptive Sensoren [14, 22, 34]. Im Widerspruch dazu stehen Beobachtungen von Bednar und Benetazzo. Bednar beschreibt zwar inflammatorische Prozesse in der FTL, jedoch konnte keine Innervation nachgewiesen werden, obwohl spezifisch danach gesucht wurde [5]. Benetazzo konstatierte ein lediglich sehr sporadisches Vorkommen von Nervenfasern und auch nur in der Lamina superficialis der FTL posterior [6].

Diese unterschiedlichen Ergebnisse muss man erstmal distanziert betrachten und auch im Gesamtbild mit der jeweils verwendeten Methodik sehen. Alle Studien haben zum einen gemein, dass jeweils nur stichprobenartig Gewebe an ganz unterschiedlichen Stellen entnommen wurde. Dementsprechend wurde auch nur ein sehr kleiner Teil der Faszie untersucht bzw. es gab keine Untersuchung der unterschiedlichen Areale der flächenmäßig durchaus großen FTL. Eben dieser Problematik wurde sich in dieser Studie angenommen. Der aktuelle Forschungsstand konnte durch eine systematische Analyse vorher klar definierter Entnahmestellen somit erstmals auch um eine Darstellung der Verteilung der bereits beschriebenen Innervation der FTL erweitert werden. Der Grund warum gerade die Ergebnisse von Yahia et al. in dieser Studie bestätigt werden mag mit der gemeinsamen Verwendung von anti- pNFM als immunhistochem. Marker zusammen hängen. Wobei man dazu auch anmerken muss, dass Ruffini- Körperchen am besten in der Übersichtsfärbung mit EvG identifiziert werden konnten. Somit scheint es tatsächlich vor allem an der Anzahl von insgesamt 60 Proben von 10 verschiedenen

4.1. BEDEUTUNG FÜR DEN AKTUELLEN FORSCHUNGSSTAND ZUR GENESE VON RÜCKENSCHMERZEN

Individuen zu liegen, dass die so stark vermutete propriozeptive Innervation der FTL sich nun eindeutig darstellen ließ. Dies ist auch kongruent mit der Annahme von Mense, der in der aktuellsten Veröffentlichung zur Innervation der FTL die zu geringe Anzahl an Proben in seiner eigenen Studie kritisiert [22]. Da in dieser Arbeit eine repräsentative Anzahl an Proben für die Untersuchung der durchschnittliche Innervation der menschlichen FTL zu Verfügung stand, ließ sich die Variable des Zufalls so gut es ging eliminieren.

Ebenfalls in dieser Studie bestätigt werden konnte das Vorliegen von einem engmaschigen Netzwerk auf Nervenfasern, wie es zum Beispiel Tesarz, Hoheisel und Mense beschreiben [22, 34]. Bezüglich der Qualität und möglichen Funktion der nun häufiger beschriebenen freien Nervenfasern kann diese Studie die eben genannten noch weiter ergänzen. Tesarz und Hoheisel beschrieben eine Anreicherung von anti-PGP 9.5 und anti-TH in menschlichen Gewebeproben [34]. Ergänzt werden konnte das von Mense 2019, welcher zum ersten Mal durch eine IH mit anti-TRPV, spezifisch Capsaicin-Rezeptoren nachweisen konnte. Diese werden stark mit nozizeptiven Fasern assoziiert [7]. Wie eben erwähnt, war die Studie durch die geringe Anzahl von drei bzw. einer Probe limitiert. Durch die hier vorhandene hohe Anzahl an Proben, war es möglich ergänzend die Verteilung der Fasern nachzuweisen. Selbstkritisch muss man allerdings anmerken, dass ein spezifischer Nachweis von nozizeptiven Fasern aufgrund von methodischen Limitationen nicht erfolgen konnte. Allerdings war es möglich, in der Färbung mit anti-pNFM deutliche Unterschiede der Innervationsdichte zwischen den Individuen und Entnahmestellen zu zeigen (3.15). Zusammen mit der Erkenntnis von Mense, könnte dies ein weiterer Hinweis auf eine Sensibilisierung der Faszie durch sekundäre Prozesse sein. Man hat nämlich nun das Wissen, dass die FTL ungleichmäßig innerviert ist und nozizeptive Rezeptoren enthält.

Bezüglich einer Innervation durch das vegetative Nervensystem konnte in dieser Studie klare Evidenz geliefert werden. Ein erheblicher Teil des Netzwerkes aus Nervenfasern reagierte spezifisch auf die Färbung mit anti-TH, was erlaubt sie als vegetativ zu klassifizieren. Die Annahme von Tesarz und Hoheisel war somit berechtigt und wurde um eine repräsentative Darstellung der Verteilung der vegetativen Innervation der menschlichen FTL erweitert (3.16).

All die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse stehen auch im Widerspruch zu einigen Studien über die FTL. Der Aussage von Bednar et al., dass die Faszie

keinen eindeutigen immunhistochem. Nachweis der Innervation zeigt, muss widerprochen werden [5]. Der Grund, warum in 24 Proben von Rückenschmerzpatienten lediglich Inflammation aber keine Innervation nachgewiesen werden konnte bleibt unklar. Es könnte möglicherweise damit zusammenhängen, dass dort neuronenspezifische Enolase als Marker verwendet wurde bzw. es seit 1995 auch technische Fortschritte in der Immunhistochemie gab. Zusätzlich konnte auch die Beobachtung von Benetazzo et al. [6], eine Innervation befindet sich lediglich in der Lamina superficialis der FTL, nicht bestätigt werden. Im Gegenteil, es konnten Nervenfasern und auch Ruffini- Körperchen sowohl an der dorsalen auch an der ventralen Seite der FTL posterior nachgewiesen werden. Dazu muss man sagen, dass Benetazzo et al. als Hauptziel ihrer Studie eine 3D-Rekonstruktion der FTL hatten und nicht den Nachweis von innervierenden Strukturen.

Abschließend können auch einige Ergebnisse von Studien am Tiermodell, welche dann auf den Menschen übertragen wurden, als kongruent mit den hier gewonnen Erkenntnissen angesehen werden. Diese erfolgten vorrangig an Ratten, weil einige Autoren eine große Ähnlichkeit mit der menschlichen FTL annahmen [4, 9, 23]. Corey et al. beobachteten z. B. eine großzügige Innervation mit freien Nervenendigungen und nozizeptiven Fasern [9]. Hoheisel et al. beschrieben ein dichtes Netzwerk an Nervenfasern die positiv auf die IH-Marker PGP 9.5 und CGRP reagierten [23]. Beide Beobachtungen konnten in dieser Studie beim Menschen voll bestätigt werden. Dies wird vor allem interessant, da Hoheisel et al. noch weiterführend beobachten konnten, dass nach Reizung der FTL und somit Provokation einer Inflammation die Dichte an positiven Fasern in der verschiedenen Immunhistochemien höher war [23]. Sollte die FTL von Ratten also tatsächlich ähnlich aufgebaut sein wie die vom Menschen, was in dieser Studie bisher bestätigt werden konnte, wäre dies zusätzliche Evidenz für die Vermutung einer sekundären Sensibilisierung der Faszie. Eine weitere interessante Beobachtung in diesem Zusammenhang ist jene von Barry et al., welche besagt, dass die Verteilung an nozizeptiven Fasern bei Ratten in der FTL 3x höher ist als die in der darunter liegenden Muskulatur [4]. Wäre dies bei Menschen auch der Fall, muss die Rolle der FTL bei der Genese von Rückenschmerzen als noch relevanter angesehen werden, als schon durch die neuen Erkenntnisse dieser Studie suggeriert.

Die Übertragung dieser am Tiermodell gewonnen Erkenntnisse auf den Menschen bleibt jedoch spekulativ. Die Vermutungen müssten erst in weiteren Studien

mit menschlichen Gewebeproben bestätigen werden.

Nach Aktualisierung des Kenntnisstandes zur Innervation der FTL durch Einordnung der neuen Ergebnisse in die bisher vorliegende Literatur, ist es nun möglich dieses Wissen auf die bisher vorgeschlagenen Modelle zur Entstehung von Rückenschmerzen zu übertragen.

Nehmen wir zuerst einmal die Hypothese von Panjabi, bei der das Vorkommen von propriozeptiven Mechanorezeptoren essenziell für die Entstehung von Rückenschmerzen ist [24]. Da diese nun in der benötigten Verteilung nachgewiesen werden konnten, geht die Tendenz klar dahin, dass sich seine Vermutungen bestätigen lassen. Zumal andere Autoren die zugrunde liegenden Mikroverletzungen sowie Inflammation in der FTL nachweisen konnten [5, 15]. Zudem spricht die in dieser Studie beobachtete Verfettung der Faszie ebenfalls für eine mögliche Störung der propriozeptiven Signaltransduktion. Durch den aufgebrochenen parallelen Verlauf der Kollagenfasern könnten durch Ruffini-Körperchen oder Golgi-Sehnenorgane falsche Informationen vermittelt werden. Weiterführend wäre es sogar möglich, dass die propriozeptive Kapazität der Faszie durch eine Schädigung insgesamt abnimmt, da die Innervation durch Ruffini-Körperchen hochsignifikant mit einer kompakten Faszienmorphologie zusammenhängt. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Beobachtung, dass Ruffini-Körperchen auch in der Verschiebeschicht zwischen der FTL und dem umliegenden Bindegewebe vorkamen. Denn Stecco et al. konnten zeigen, wie ebendiese Verschiebeschicht durch Inflammation und Änderung des pH-Wertes ihre Gleitfähigkeit verliert [30]. Die Verschiebung von Faszie gegenüber umgebenden Muskeln oder Bindegewebe wird nämlich durch eine Schicht aus Hyaluronsäure ermöglicht, welche bei Verlust der notwendigen Voraussetzungen in der Umgebung Komplexe bildet, was zur Abnahme ihrer hydrodynamischen Eigenschaften führt ([30]). Es wird somit deutlich, wie es zu einer Diskrepanz zwischen erwartetem und tatsächlichem Feedback der Ruffini-Körperchen kommen kann, beziehungsweise die propriozeptive Signalvermittlung vollständig ausfällt. Es kann also tatsächlich sein, dass so ein Teufelskreis entsteht. Fehlbelastungen und Schonhaltungen, welche ursprünglich für die Inflammation bzw. Gewebsveränderungen verantwortlich sind, verstärken sich selbst immer weiter, da dadurch die Mechanorezeptoren der FTL immer fehlerhaftere Informationen weiterleiten. Erweitern kann man diese Annahme, wenn man noch die Schmerzmodelle von Wilke et al. hinzunimmt [40]. Hier kommt nun auch die nozizeptive Komponente hinzu. In einem Ansatz wird

vermutet, dass es durch die eben beschriebenen Vorgänge auch zu einer Sensibilisierung von Nozizeptoren kommt (1.2), welche dann zusätzlich die Funktion der verbundenen polymodalen Neurone im Rückenmark modifizieren [40]. Diese Implikation von neuronaler Plastizität erfolgte auch schon von Langevin et al. ([20]). Durch diese Studie existiert nun auch das histologische Korrelat hierzu. Die Dichte der somatischen Innervation in der FTL zeigte sich schließlich zwischen den Individuen als auch zwischen den Entnahmestellen deutliche Unterschiede (3.15). Kritisch muss allerdings auch angemerkt werden, dass das klinische Korrelat in diesem Fall fehlt. Ob die Areale mit einer höheren Dichte an Nervenfasern auch tatsächlich schmerzhafter für die Individuen waren, konnte nicht geklärt werden, da ausschließlich Gewebeproben von Körperspenden ausgewertet wurden.

Auch für die erste Hypothese von Wilke et al. (1.2) zur Schmerzgenese in der FTL konnte durch den aktualisierten Wissensstand weitere Evidenz geliefert werden. Durch die in dieser Studie beobachtete Verteilung der Innervation und den Erkenntnissen aus vorherigen Studien zur Inflammation der FTL bei Rückenschmerzpatienten [5, 15], scheint auch eine direkte Reizung von nozizeptiven Fasern wahrscheinlich. Das klinische Korrelat fehlt hier allerdings ebenfalls. Nichtsdestotrotz ist eine Kombination beider Szenarien gut vorstellbar. Somit würde initial eine direkte Reizung von Nozizeptoren erfolgen, welche sich dann im Verlauf durch fehlerhafte propriozeptive Signaltransduktion und sekundäre Sensibilisierung der FTL weiter verstärkt. Inwieweit auch eine Schädigung von anderem Gewebe, welches durch das gleiche Segment des Rückenmarks innerviert wird, diese Sensibilisierung weiter verstärkt (1.3), konnte hier nicht geklärt werden. Dazu wären weitere klinische Studien nötig, welche spezifisch das Gewebe von einzelnen Spinalsegmenten über die FTL hinaus untersuchen.

Nach Vergleich mit den bisher diskutierten Szenarien zur Rolle der FTL bei der Genese von Rückenschmerzen, ist in Synopse der neuen Erkenntnisse von einer durchaus komplexen Beteiligung der Faszie auszugehen. Es scheint wahrscheinlich, dass eine Kombination der bisherigen Überlegungen vorliegt. Initial kommt es durch Fehlbelastung unterschiedlichster Genese zu Mikrotraumen und Entzündungen. Dies führt direkt zu Schmerzen. Zusätzlich wird dadurch die Funktion des lokalen Fasziengewebes eingeschränkt. Entscheidend ist hier der nun endgültige Nachweis von propriozeptiven Sensoren, welche über die FTL verteilt sind. Die Umbauprozesse verschlechtern die Gleitfähigkeit der FTL gegenüber Muskeln und Fettgewebe. Die direkt in der Verschiebeschicht befindlichen Ruffini-Körperchen verlieren somit teilweise ihre Funktion und werden durch die lokale Entzündung

4.2. FAZIT ZUR FUNKTION UND KLINISCHEN RELEVANZ DER FTL

zusätzlich von Noxen geschädigt. Auch die sich direkt in der Kollagenfasern befindlichen Ruffini-Körperchen und Golgi-Sehnenorgane können durch die lokale Inflammation geschädigt werden. Dadurch wird nicht nur die Position der FTL im Vergleich zu anderen Strukturen fehlerhaft vermittelt, sondern auch der Ist-Zustand bzw. die Bewegungen der Faszie selbst. Die initiale Nozizeption verursacht somit Schonhaltungen und die zusätzliche Verfälschung des propriozeptiven Feedbacks Fehlstellungen. Aufgrund dieses verfälschten Feedbacks ist es dem Körper auch nicht möglich, adäquat darauf zu reagieren. Somit beginnt ein Teufelskreis, welcher sich immer weiter verschlechtert. Denn sekundär kommt es zu einer Sensibilisierung der FTL, wodurch die Schmerzen weiter verstärkt werden. Außerdem kommt es durch die lokalen Entzündungen zu fibrotischen Umbauprozessen, welche in einer Verfettung der Faszie mit nun auch makroskopischen sichtbaren morphologischen Veränderungen münden. Im Endstadium verliert die FTL dadurch teilweise ihre wichtige biomechanische Funktionen als Kraftüberträger sowie Stabilisator. Obendrein wird sie zur Quelle von chronischen Schmerzen. Ob diese Veränderungen irreversibel sind oder durch spezifische Therapieansätze kurativ behandelt werden können, bleibt spekulativ.

Man muss festhalten, dass diese Hypothese auf Grundlagenforschung zur Innervation der FTL beruht. Der Stand dieser konnte durch die vorliegenden Ergebnisse zwar erweitert werden, weshalb sich nun ein deutlich kompletteres Gesamtbild ergibt, jedoch ist eine Verifizierung nur durch eine Übertragung in den klinischen Alltag möglich. Es wären weiterführend Studien nötig, welche darauf aufbauend die nozizeptive und propriozeptive Kapazität der FTL bei Rückenschmerzpatienten untersuchen.

4.2 Fazit zur Funktion und klinischen Relevanz der FTL

An dieser Stelle ist es sinnvoll, noch einmal von den Pathologien Abstand zu nehmen, und zusammenzufassen welche Funktionen eine gesunde FTL beim Menschen hat. Zum einen besteht ihre große biomechanische Relevanz (1.3). Durch das in dieser Studie bewiesene Vorkommen von propriozeptiven Sensoren, liegt es nun auch sehr nahe, dass die FTL Bewegungsabläufe unterstützt und koordiniert. Zusätzlich vermag sie durch viele Verbindungen zu Wirbelsäule und Muskeln in der Lage sein, die Stellungen der einzelnen Strukturen zueinander im Raum zu ermitteln und mögliche Fehlhaltungen auszugleichen. Außerdem kann die FTL Schmerzen wahrnehmen. Ebenso kann sie durch ihr ausgeprägtes Netzwerk an ve-

getativen Fasern als Teil des autonomen Nervensystems angesehen werden. Dies ist auch vor allem relevant, da die FTL direkt über Änderungen des myofaszialen Tonus in die muskuloskelettale Dynamik eingreifen könnte.

Mit Hilfe dieser Studie konnten also einige neue Erkenntnisse über die FTL gewonnen werden, welche im klinischen Alltag durchaus relevant zu sein scheinen. Besonders wenn man neben den Funktionen der gesunden Faszie auch die herausgearbeitete Hypothese zu Rolle bei der Entstehung von Rückenschmerzen hinzuzieht.

Am wichtigsten scheint eine Implikation der FTL bei der Ursachensuche von Patienten mit chron. Rückenschmerzen, bei denen bisher kein anderes somatisches Korrelat gefunden wurde. Auch akute Schmerzen (v.a. bei Bewegungen) könnten theoretisch auf einer Verletzung bzw. Entzündung der FTL beruhen. Isolierte Störungen der Propriozeption sind ebenfalls denkbar, z.B. im Zusammenhang mit einer verringerten Gleitfunktion der Faszie aufgrund veränderter Viskosität der Hyaluronsäure am Übergang zur Muskulatur. Eine Störung dieses Systems könnte gleichermaßen zu Missempfindungen und Fehlstellungen führen. Ebenso möglich sind Verspannungen bzw. Verhärtungen der Rückenmuskulatur. Auch wenn hier der Muskel die primär betroffene Struktur ist, kann die FTL als Teil des vegetativen Nervensystems und Co-Regulator des myofaszialen Tonus mitverantwortlich sein. Da die FTL als größte Aponeurose des menschlichen Körpers die autochthone Rückenmuskulatur komplett umhüllt und somit ein abgeschlossenes Kompartiment bildet, ist sie empfindlich für Druckschwankungen [33]. Auch ein Anstieg des Drucks innerhalb dieses Kompartiments könnte für verschiedene Symptome ursächlich sein. Einerseits wäre das klassische Kompartmentsyndrom denkbar, welches bisher allerdings weltweit nur 21 mal beschrieben wurde [43]. Andererseits könnten auch stetige chronische Druckerhöhungen zu Störungen der propriozeptiven und vegetativen Funktionen der FTL führen.

Der größte Nutzen dieser Studie besteht also für Menschen mit Bewegungseinschränkung bzw. Schmerzen am Rücken, bei denen bisher alle diagnostischen Maßnahmen keine Ursache für die Beschwerden liefern konnten und auch kein kurativer Therapieansatz helfen konnte. Ärzten und behandelnden Therapeuten bietet sich die Chance, die FTL in Diagnostik und Therapie einzubinden. Somit wäre es möglich Patienten ein vollständigeres und optimiertes Behandlungskonzept anzubieten. Im besten Falle würde damit der Leidensdruck für betroffene Personen verringert werden.

4.3 Limitationen und methodische Einschränkungen

Trotz der der vielen neu gewonnenen Erkenntnisse über die FTL, gab es in dieser Studie auch methodische Einschränkungen, welche die Aussagekraft mancher Ergebnisse limitieren. Der Hauptgrund dafür war das Arbeiten mit in Formalin eingelegten Körperspenden. Dies hat es ermöglicht großzügig Proben der FTL und des anliegenden Muskel- und Fettgewebes zu entnehmen, jedoch konnten diese nicht im klinischen Gesamtbild betrachtet werden. Über die Individuen standen lediglich anonymisierte Informationen zum Alter beim Todeseintritt, Geschlecht und Todesursache zur Verfügung. Zu etwaigen Rückenschmerzen bzw. weiteren Symptomen zu Lebzeiten gab es keine Angaben. Diese Verknüpfung wäre in zukünftigen Studien durchaus sehr wichtig. Auch wenn der aktuelle Stand der Forschung stark darauf hinweist, könnte erst so final abgeklärt werden ob die beobachteten Veränderungen der FTL beim Menschen tatsächlich sekundärer Genese sind. Außerdem könnte so ebenfalls festgestellt werden, in welchem Ausmaß die Veränderungen im Zusammenhang mit chronischen Rückenschmerzen sowie weiteren Symptomen stehen. Da die histologische Grundlagenforschung nun vorliegt, wäre es am aussagekräftigsten diesen Fragen in einer klinischen Studie nachzugehen, in der man Patienten mit Rückenschmerzen über einen längeren Zeitraum betreut. Auch eine Kontrollgruppe mit gesunden, symptomfreien Probanden wäre sicherlich sinnvoll. Nun kann man bei Patienten sicherlich nicht so großzügig Gewebe entnehmen wie bei Körperspenden, jedoch könnten kleine intraoperative Gewebeproben zusammen mit einer ausführlichen klinische Anamnese, genau die Fragen beantworten, zu welchen hier aufgrund methodischer Limitationen keine Aussagen getroffen werden konnten.

Weiterführend wäre neben dem klinische Korrelat auch eine Verknüpfung mit radiologisch sichtbaren Veränderungen interessant. Aufgrund fehlender Ressourcen und Umsetzbarkeit, war es in dieser Studie mit Körperspenden nicht möglich. Dass die FTL Veränderungen in der Sonographie aufweisen kann, wurde schließlich schon gezeigt [10]. In einer klinische Studie wäre ein radiologisches Monitoring sicher weniger invasiv für die Probanden. Denkbar wäre neben der Sonographie auch die Magnetresonanztomographie (MRT), für eine hochauflösende Darstellung von Weichteilgewebe. Für ein komplettes Gesamtbild, wäre die Verknüpfung radiologischer und histologischer Befunde mit einem ausführlichen klinischen Bild sinnvoll. Dadurch könnte möglicherweise auch die radiologisch Diagnostik als wenig invasive Methode zur Diagnostik von Veränderungen der FTL als potentielle

Ursache von Rückenschmerzen erprobt werden.

Ein weiteres Problem stellte die teilweise sehr lange Einbettung der Körperpenden in Formalin dar. Natürlich wurde in jedem Färbeprotokoll auch eine Positivkontrolle verwendet, welche den spezifischen Nachweis der demaskierten Strukturen in den Proben der FTL belegt hat. Trotzdem ist davon auszugehen, dass die immunhistochemischen Färbungen nicht so optimal funktioniert haben, wie bei Gewebeproben welche z.B. frisch intraoperativ entnommen wurden. Es wäre somit davon auszugehen, dass die Anzahl an innervierten Strukturen noch größer ist, als hier gezeigt werden konnte. Für künftige immunhistochemische Untersuchungen der FTL an avitalem Gewebe, ist daher eine so geringe Zeit der Formalin-Fixierung wie möglich zu empfehlen. Somit könnte ein besseres Ansprechen des Gewebes auf die Färbungen gewährleistet werden. Abschließend bleibt als methodische Einschränkung dieser Studie noch hinzuzufügen, dass es keinen Zugang zu einem spezifischen Marker für nozizeptive Fasern gab, wie z.B. anti-TRPV [7]. In zukünftigen histologischen Untersuchungen der menschlichen FTL, wären Färbungen mit einem solchen Marker also durchaus sinnvoll. Dadurch könnten die hier erzielten Ergebnisse weiter ausgebaut werden.

4.4 Ausblick

Auf dem Gebiet der Faszienforschung hat sich auch über die FTL hinaus in den letzten Jahren viel getan. Nach und nach etabliert sich der Konsens, dass Faszien im Bewegungsapparat als auch im Nervensystem deutlich komplexere Rollen einnehmen als bisher angenommen [30, 33, 40]. Zum einen unterstreicht das die Wichtigkeit, in Zukunft das Verständnis über Faszien noch weiter zu vertiefen. Zum anderen bedeutet das spezifisch für die FTL, besonders in Synopse der neuen Erkenntnissen dieser Studie, dass es sinnvoll, ist sie in Zukunft in Diagnostik und Therapie von Rückenschmerzen einzubinden. Das hinzugewonnene Wissen wirft auch neue Fragen auf.

In der allgemeinen Faszienforschung werden weitere Studien nötig sein, um die tiefe Implikation von Faszien in verschiedene Systeme des Körpers in Gänze zu verstehen. Ihre Funktion als Sinnesorgan sollte auch in anderen Körperregionen als dem Rücken weiter exploriert werden. Da die FTL über etliche mögliche Mechanismen an der Genese von Rückenschmerzen beteiligt sein kann, ist es durchaus denkbar, dass Faszien auch in den Extremitäten über ähnliche Prozesse in die

Schmerzentstehung involviert sein könnten. Ein Stichwort wäre hier sicherlich das myofasziale Schmerzsyndrom, welches bis heute noch nicht in Gänze verstanden wurde [30]. Um für diese Überlegungen Evidenz zu schaffen, wären histologische Untersuchungen in der Grundlagenforschung nötig. Solche Studien könnten sich an den hier oder in anderen Studien zur FTL verwendeten Methoden [40] orientieren. Insbesondere der systematische Nachweis von nozizeptiven Fasern und propriozeptiven Sensoren in Faszien über den gesamten Körper verteilt, würde zu einem Umdenken des bisherigen Verständnis über Teile des Bewegungsapparates führen. Ein weiterer Fokus sollte in Zukunft auf den vegetativen Eigenschaften von Faszien liegen. Da der FTL nun eine klare vegetative Rolle zugeordnet werden kann, stellt sich die Frage, wie weitreichend Faszien im menschlichen Körper autonom auf Veränderungen der Umgebung reagieren und diese auch regulieren könnten. Einen sehr interessanten Ansatz dazu lieferten bereits Schleip et al., welche wie schon erwähnt, autonome Kontraktionen von Faszien unter Laborbedingungen beschrieben haben [28]. Klinische Studien, welche auf den bisherigen Erkenntnissen aufbauend, in vivo die Reaktion von Faszien auf Manipulation und Veränderungen nachweisen könnten, würden den aktuellen Stand der Forschung sicherlich entscheidend bereichern. Insbesondere, wenn gezeigt werden kann, wie Faszien auf verschiedene spezifischen Reize genau reagieren.

Bezüglich der FTL ist der Forschungsstand nun soweit, dass eine Einbindung in den klinischen Alltag durchaus als gerechtfertigt angesehen werden kann. Hier stellt sich nun die Frage, wie die bestmögliche Umsetzung aussehen könnte. Besonders im Hinblick auf Diagnostik und Therapie, gilt es, sinnvolle Ansätze zu finden. Wie bereits in Abschnitt 4.3 erwähnt, wäre es besonders wichtig, in einem ersten Schritt die beobachteten Veränderungen in Zusammenhang mit klinischen Symptomen zu bringen. In einer gut angelegten Studie mit einer repräsentativen Patientenpopulation, könnten so möglicherweise anamnestic Hinweise gefunden werden, welche bei unspezifischen Rückenschmerzen auf eine fasziale Beteiligung hindeuten. Solche Erkenntnisse könnten das diagnostische Repertoire von betreuenden Ärzten erweitern, ebenso wie die schon angesprochene Korrelation mit radiologischen Bildgebungen. Auch hier wäre es denkbar, dass bestimmte Auffälligkeiten in der Sonographie oder der MRT für eine Beteiligung der FTL sprechen. Ein erster Ansatz wäre sicherlich der hochsignifikante Zusammenhang zwischen der Innervation durch Ruffini-Körperchen und einer kompakten Morphologie der Faszie. Sollte sich dieses diagnostische Mittel bewähren, wäre es eine wenig invasive Methode um eine fasziale Beteiligung auszuschließen bzw. zu bestä-

tigen. Besonders die Sonographie ist meist schnell verfügbar, kostengünstig und hat sich zur Messung morphologischer Eigenschaften der FTL bereits bewährt. Eine weitere mögliche Überlegung in diesem Zusammenhang wären radiologisch gesteuerte Punktionen der FTL aus schmerzhaften Arealen. Diese Methode ist zwar invasiver, könnte jedoch nach Untersuchung der Proben direkt inflammatorische Prozesse (und möglicherweise eine nozizeptive Sensibilisierung) nachweisen. Sinnvoll wäre dies sicherlich nur bei Patienten, bei denen andere ‚klassische‘ somatische Ursachen von Rückenschmerzen im Verlauf bereits ausgeschlossen werden konnten.

Im Hinblick auf mögliche therapeutische Ansätze geht die Tendenz in den letzten Jahren in Richtung verschiedener Techniken der manuellen Therapie. Dort wurden vor allem spezifische Massagetechniken, wie z.B. das Rolfing® [18] erprobt. Bisher konnte allerdings keine signifikante Verbesserung des Outcome bei Schmerzpatienten gezeigt werden [17, 18]. Jedoch scheinen solche Maßnahmen kurzfristig Bewegungseinschränkungen bei Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen zu reduzieren [17], was durchaus als positiver Effekt auf die Propriozeption und die Rolle der FTL als Gleitlager gedeutet werden kann. Als Alternative hat sich auch die sogenannte Faszienrolle in den letzten Jahren immer weiter verbreitet. Mittels dieser Hartschaumrolle soll eine selbstständige Manipulation von Faszien möglich gemacht werden. Allerdings gibt es bisher keine Evidenz, dass Patienten mit unspezifischen Schmerzen von einer Anwendung profitieren [39]. Lediglich eine kurze Zunahme der Flexibilität sowie Abnahme der subjektiven Wahrnehmung von Muskelschmerz bei sportlichen Aktivitäten konnten in einer Meta-Analyse gezeigt werden [39]. Es scheint sich also eher um Hilfsmittel zum Aufwärmen vor sportlichen Aktivitäten zu handeln, als um eine langfristige therapeutische Maßnahme. Trotzdem kann auf diesen verschiedenen Ansätzen zur Faszientherapie aufgebaut werden. Sollte es in Zukunft möglich sein, Symptomkomplexe welche aktuell als unspezifisch gelten, diagnostisch charakteristischen Veränderungen in der FTL zuzuordnen, könnten diese Therapiemodelle in klinischen Studien spezifischer erprobt werden. Fraglich bleibt, inwieweit die Prozesse in der FTL reversibel sind und ob es sich dann um eine symptomverbessernde Therapie oder tatsächlich um einen kurativen Ansatz handeln wird. Ein tieferes Verständnis gepaart mit einer detaillierten Diagnostik, könnte auch ganz neue Möglichkeiten der Behandlung hervorrufen.

Abschließend bleibt noch einmal zu verdeutlichen, dass die FTL über eine re-

levante propriozeptive, nozizeptive und vegetative Innervation verfügt. Zusätzlich stellen Rückenschmerzen ein großes sozio-ökonomisches Problem in Deutschland und weltweit dar, bei welchem die Ursache relativ häufig ungeklärt bleibt. Die FTL ist die größte Aponeurose des menschlichen Körpers, sowie in Synopse der neuen Erkenntnisse das größte Sinnesorgan des Bewegungsapparats des Rückens, welches sich von kranial nach kaudal über die gesamt dorsale Rückenmuskulatur erstreckt. Eine Einbindung dieser Struktur in Diagnostik und Therapie von unspezifischen Rückenschmerzen scheint derzeit der sinnvollste Ansatz, um den Leidensdruck von betroffenen Patienten zu minimieren. So könnte man vielen Menschen, welche sich mit diesem bisher zu wenig verstandenen Krankheitsbild abfinden mussten, möglicherweise eine Perspektive bieten.

Abkürzungsverzeichnis

EvG Elastica van Gieson.

FTL Fascia thoracolumbalis.

HE Hämalaun-Eosin.

IH Immunhistochemie.

L4 4. Lendenwirbelkörper.

L5 5. Lendenwirbelkörper.

M. Musculus.

MRT Magnetresonanztomographie.

NF Nervenfasern.

pNFM pan-Neurofilament.

QL quadratus lumborum.

TH Thyrosin-Hydroxylase.

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|-----|--|----|
| 1.1 | Aufbau der Fascia thoracolumbalis. Gegenüberstellung der beiden Modelle, mit denen die Faszie in verschiedene Blätter unterteilt werden kann. | 4 |
| 1.2 | Modell zur Rolle der FTL in der Genese von Rückenschmerzen nach Wilke et al. [40]. Szenario 1 & 2 sind dargestellt. | 16 |
| 1.3 | Modell zur Rolle der FTL in der Genese von Rückenschmerzen nach Wilke et al. [40]. Szenario 3 ist dargestellt. | 17 |
| 2.1 | Dorsale Übersicht aller Entnahmestellen. | 20 |
| 2.2 | Querschnitt auf Höhe L4. Ansicht von kaudal. Entnahmestellen 1 & 2 sind dargestellt. | 21 |
| 2.3 | Fotodokumentation der Probenentnahme. Links die Dorsalansicht einer Körperspende nach Probenentnahme. Rechts ist beispielhaft ein Gewebeblock dargestellt. | 22 |
| 3.1 | Präparat 47/18.5 in EvG Färbung. Straffe und kompakte Konfiguration der FTL. Paralleler Verlauf der Kollagenfasern. | 36 |
| 3.2 | Präparat 78/17.3 in EvG Färbung. Die FTL zeigt sich in verschiedenen Schichten aufgefächert und mit Fettgewebe durchzogen. | 36 |
| 3.3 | Schematische Darstellung eines Ruffini-Körperchen. | 37 |
| 3.4 | Ruffini-Körperchen am Übergang von FTL zum dorsalen Fettgewebe. Es liegt exakt in der Verschiebezone der Faszie zum Fettgewebe. | 38 |
| 3.5 | Ruffini-Körperchen mit Lage inmitten der Faszie. Man beachte die parallele Lage zu den Kollagenfasern. | 38 |
| 3.6 | IH mit anti-PNFM. Golgi-Sehnenorgane mit Lage inmitten der Faszie. Man beachte die durch die spezifische Färbung demaskierten, verzweigten Nervenfasern. Diese befinden sich in einem spindelförmigen Komplex, welcher das Sinnesorgan bildet. | 40 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | | |
|------|---|----|
| 3.7 | IH mit anti-PNFM. Golgi-Sehnenorgane mit Lage inmitten der Faszie. Hier befinden sich zwei propriozeptiven Sensoren unmittelbar nebeneinander. | 41 |
| 3.8 | IH mit anti-pNFM. Die demaskierten Nervenfasern zeigen sich deutlich innerhalb der FTL. Über das Bild ist ein Raster gelegt, welches für die Zählung der Strukturen verwendet wurde. | 42 |
| 3.9 | Querschnitt auf Höhe LWK 4. Ansicht von kaudal. | 43 |
| 3.10 | Querschnitt auf Höhe LWK 5. Ansicht von kaudal. | 44 |
| 3.11 | IH mit anti-TH. Die demaskierten Nervenfasern zeigen sich deutlich innerhalb der FTL. Über das Bild ist ein Raster gelegt, welches für die Zählung der Strukturen verwendet wurde. | 45 |
| 3.13 | Querschnitt auf Höhe LWK 5. Ansicht von kaudal. | 45 |
| 3.12 | Querschnitt auf Höhe LWK 4. Ansicht von kaudal. | 46 |
| 3.14 | Anzahl der demaskierten Nervenfasern auf 1,088mm ² Fläche jedes Präparates. Mit einem '?' markierte Felder konnten aufgrund einer beschädigten FTL nicht ausgewertet werden. | 47 |
| 3.15 | Verteilung der allgemeinen Innervation der FTL am unteren Rücken des Menschen. | 48 |
| 3.16 | Verteilung der vegetativen Innervation der FTL am unteren Rücken des Menschen. | 48 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----|---|----|
| 3.1 | Verteilung der Ruffini-Körperchen in den Präparaten | 39 |
| 3.2 | Verteilung der Golgi-Sehnenorgane in den Präparaten | 41 |
| 3.3 | Übersicht der Auswertung der IH mit anti-pNFM. | 43 |
| 3.4 | Übersicht der Auswertung der IH mit anti-TH. | 44 |
| 3.5 | Kruskal-Wallis-Test | 49 |
| 3.6 | Statistik für den Kruskal-Wallis-Test | 49 |
| 3.7 | Neyman-Pearson-Test auf Korrelationen der Innervationsarten . . | 50 |

TABELLENVERZEICHNIS

Literaturverzeichnis

- [1] Barker PJ, Briggs CA and Bogeski G: “Tensile Transmission Across the Lumbar Fasciae in Unembalmed Cadavers”. *SPINE* 29(2):129–138 (2004)
- [2] Barker PJ, Freeman AD, Urquhart DM, Anderson CR and Briggs CA: “The middle layer of lumbar fascia can transmit tensile forces capable of fracturing the lumbar transverse processes: an experimental study”. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 25(6):505–9 (2010)
- [3] Barker PJ, Urquhart DM, Story IH, Fahrner M and Briggs CA: “The middle layer of lumbar fascia and attachments to lumbar transverse processes: implications for segmental control and fracture”. *Eur Spine J* 16(12):2232–7 (2007)
- [4] Barry CM, Kestell G, Gillan M, Haberberger RV and Gibbins IL: “Sensory nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide in gastrocnemius, latissimus dorsi and erector spinae muscles and thoracolumbar fascia in mice”. *Neuroscience* 291:106–17 (2015)
- [5] Bednar DA, Orr FW and Simon GT: “Observations on the Pathomorphology of the Thoracolumbar Fascia in Chronic Mechanical Back Pain: A Microscopic Study”. *Spine* 20(10):1161–1164 (1995)
- [6] Benetazzo L, Bizzego A, De Caro R, Frigo G, Guidolin D and Stecco C: “3D reconstruction of the crural and thoracolumbar fasciae”. *Surg Radiol Anat* 33(10):855–62 (2011)
- [7] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD and Julius D: “The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway”. *Nature* 389(6653):816–824 (1997). URL <https://doi.org/10.1038/39807>

- [8] Chou R and Shekelle P: “Will This Patient Develop Persistent Disabling Low Back Pain?” *JAMA* 303(13):1295–1302 (2010). URL <https://doi.org/10.1001/jama.2010.344>
- [9] Corey SM, Vizzard MA, Badger GJ and Langevin HM: “Sensory innervation of the nonspecialized connective tissues in the low back of the rat”. *Cells Tissues Organs* 194(6):521–30 (2011)
- [10] De Coninck K, Hambly K, Dickinson JW and Passfield L: “Measuring the morphological characteristics of thoracolumbar fascia in ultrasound images: an inter-rater reliability study”. *BMC Musculoskelet Disord* 19(1):180 (2018)
- [11] Deyo RA, Von Korff M and Duhrkoop D: “Opioids for low back pain”. *BMJ* 350:g6380 (2015)
- [12] Donald L Stillwell J: “Regional variations in the innervation of deep fasciae and aponeurosis”. *The Anatomical Record* 127(4):635–648 (1957)
- [13] Graichen H and Putz R: “Anatomische und funktionelle Aspekte von Brust- und Lendenwirbelsäule”. *Der Orthopäde* 28(5):424–431 (1999)
- [14] Hirsch C, Ingelmark BE and Miller M: “The Anatomical Basis for Low Back Pain: Studies on the presence of sensory nerve endings in ligamentous, capsular and intervertebral disc structures in the human lumbar spine”. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 33(1-4):1–17 (2009)
- [15] Hoheisel U, Rosner J and Mense S: “Innervation changes induced by inflammation of the rat thoracolumbar fascia”. *Neuroscience* 300:351–9 (2015)
- [16] Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Vos T and Buchbinder R: “A systematic review of the global prevalence of low back pain”. *Arthritis & Rheumatism* 64(6):2028–2037 (2012)
- [17] Jacobson EE, Meleger AL, Bonato P, Wayne PM, Langevin HM, Kaptchuk TJ and Davis RB: “Structural integration as an adjunct to outpatient rehabilitation for chronic nonspecific low back pain: a randomized pilot clinical trial”. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015:813418 (2015)
- [18] Jones TA: “Rolfing”. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 15(4):799–809, vi (2004)

- [19] Langevin HM, Fox JR, Koptiuch C, Badger GJ, Greenan-Naumann AC, Bouffard NA, Konofagou EE, Lee WN, Triano JJ and Henry SM: “Reduced thoracolumbar fascia shear strain in human chronic low back pain”. *BMC Musculoskelet Disord* 12:203 (2011)
- [20] Langevin HM and Sherman KJ: “Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms”. *Med Hypotheses* 68(1):74–80 (2007)
- [21] Maher C, Underwood M and Buchbinder R: “Non-specific low back pain”. *The Lancet* 389(10070):736–747 (2017)
- [22] Mense S: “Innervation of thoracolumbar fascia”. *Eur J Transl Myol* 29(3):151–158 (2019)
- [23] Mense S and Hoheisel U: “Evidence for the existence of nociceptors in rat thoracolumbar fascia”. *J Bodyw Mov Ther* 20(3):623–8 (2016)
- [24] Panjabi MM: “A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction”. *Eur Spine J* 15(5):668–76 (2006)
- [25] Pedersen HE, Blunck FJ and Gardner E: “The Anatomy of Lumbosacral Posterior Rami and Meningeal Branches of Spinal Nerves (Sinu-Vertebral Nerves): With an Experimental Study of their Functions”. *Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume* 38(2):377–391 (1956)
- [26] Raspe H: “Rückenschmerzen”. Report ISSN (Print) 1437-5478 ISSN (Internet) 2192-8851, Robert Koch-Institut (2012)
- [27] Schilder A, Hoheisel U, Magerl W, Benrath J, Klein T and Treede RD: “Sensory findings after stimulation of the thoracolumbar fascia with hypertonic saline suggest its contribution to low back pain”. *Pain* 155(2):222–31 (2014)
- [28] Schleip R, Klingler W and Lehmann-Horn F: “Active fascial contractility: Fascia may be able to contract in a smooth muscle-like manner and thereby influence musculoskeletal dynamics”. *Med Hypotheses* 65(2):273–7 (2005)
- [29] Schmidt and al: “Physiologie des Menschen (mit Pathophysiologie)”. *Springer Verlag* (30. Auflage) (2007)
- [30] Stecco A, Gesi M, Stecco C and Stern R: “Fascial components of the myofascial pain syndrome”. *Curr Pain Headache Rep* 17(8):352 (2013)

- [31] Taguchi T, Hoheisel U and Mense S: “Dorsal horn neurons having input from low back structures in rats”. *Pain* 138(1):119–29 (2008)
- [32] Techniker Krankenkasse TK: “Arbeitsunfähigkeiten”. *Gesundheitsreport 2019* (2019)
- [33] Tesarz J: “Die Fascia thoracolumbalis als potenzielle Ursache für Rückenschmerzen: anatomische Grundlagen und klinische Aspekte”. *Osteopathische Medizin, Zeitschrift für ganzheitliche Heilverfahren* 11(1):28–34 (2010)
- [34] Tesarz J, Hoheisel U, Wiedenhofer B and Mense S: “Sensory innervation of the thoracolumbar fascia in rats and humans”. *Neuroscience* 194:302–8 (2011)
- [35] Thiese MS, Hegmann KT, Wood EM, Garg A, Moore JS, Kapellusch J, Foster J and Ott U: “Prevalence of low back pain by anatomic location and intensity in an occupational population”. *BMC Musculoskelet Disord* 15:283 (2014)
- [36] Tong MH, Mousavi SJ, Kiers H, Ferreira P, Refshauge K and van Dieen J: “Is There a Relationship Between Lumbar Proprioception and Low Back Pain? A Systematic Review With Meta-Analysis”. *Arch Phys Med Rehabil* 98(1):120–136 e2 (2017)
- [37] Vleeming A, Pool-Goudzwaard A, Stoeckart R, van Wingerden J and Snijders C: “The posterior layer of the thoracolumbar fascia. It’s function in load transfer from spine to legs.” *Spine* 20(7):753–758 (1995)
- [38] VuMa: “Ranking Der Beschwerden, gegen die mindestens monatlich (Schmerz-)mittel genommen werden, in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2018.” *Statista Umfrage* (2019). URL <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/171681/umfrage/beschwerden-gegen-die-mindestens-einmal-pro-monat-schmerzmittel-genommen-werden/>
- [39] Wiewelhove T, Doweling A, Schneider C, Hottenrott L, Meyer T, Kellmann M, Pfeiffer M and Ferrauti A: “A Meta-Analysis of the Effects of Foam Rolling on Performance and Recovery”. *Front Physiol* 10:376 (2019)
- [40] Wilke J, Schleip R, Klingler W and Stecco C: “The Lumbodorsal Fascia as a Potential Source of Low Back Pain: A Narrative Review”. *Biomed Res Int* 2017:5349620 (2017)

- [41] Willard FH, Vleeming A, Schuenke MD, Danneels L and Schleip R: “The thoracolumbar fascia: anatomy, function and clinical considerations”. *The Journal of Anatomy* 221(6):507–36 (2012)
- [42] Yahia L, Rhalmi S, Newman N and Isler M: “Sensory innervation of human thoracolumbar fascia”. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 63(2):195–197 (2009)
- [43] Zyskowski M, Schwarz A and Huber-Wagner S: “Paraspinal Compartment Syndrome-an Insidious Cause of Acute Back Pain”. *Dtsch Arztebl Int* 116(7):118 (2019)

LITERATURVERZEICHNIS
