

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

Ruffini-ähnliche Propriozeptoren am proximalen Handrücken

Dissertation

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

vorgelegt von

Selin Oruz

2024

*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: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Widmung

Für meinen lieben Bruder Enis.

I Zusammenfassung (deutsch)

„Abgesehen von dem Gehirn sind die Hände das wichtigste Werkzeug des Menschen“ (Alemohammad et al., 2009). Laut bisherigem Forschungsstand liegt der Fokus bei Untersuchungen der propriozeptiven Funktion der Hand überwiegend auf der Handinnenseite (Knibestol, 1975, Johansson, 1978, Johansson & Westling, 1987, Blanchard et al., 2011, Blanchard et al., 2013, Landelle et al., 2018, Cobo et al., 2021). Welche propriozeptiven Funktionen der Handrücken besitzt, ist jedoch bisher wenig erforscht. Grill und Hallett betrachteten SAII-Mechanorezeptoren am Handrücken und schrieben Ihnen essentielle Funktionen bei der Erfassung schneller Bewegungsabläufe zu (Grill & Hallett, 1995). Auch Abaira und Ginty beschrieben für SAII-Rezeptoren neben ihren wichtigen propriozeptiven Funktionen, dass sie auf Hautdehnungsreize reagieren (Abaira & Ginty, 2013).

Interessant war daher zu wissen, wo genau diese Mechanorezeptoren lokalisiert sind, um jene bei handchirurgischen Eingriffen schützen zu können. Der Fokus sollte dabei auf Vater-Pacini und Ruffini-ähnlichen Rezeptoren (Halata et al., 1999) liegen, zumal letztere am ehesten dazu in der Lage sind, Verschiebungen in Geweben zu registrieren (Hagert, 2010, Abaira & Ginty, 2013), und weil sie als morphologisches Korrelat für SAII-Ableitungen angesehen werden (Chambers et al., 1972, Abaira & Ginty, 2013).

Aus fünf Händen von drei Körperspenden wurden Gewebeproben im proximalen Handrückenbereich entnommen, als Paraffinblöcke aufbereitet und davon Schnitte auf Objektträger gezogen. Vor dem Mikroskopieren wurden die Präparate nach Elastica van Gieson- und Azan-Färbung gefärbt und für gezielte Fragestellungen in Folgeschnitten Immunhistochemien angefertigt. Lichtmikroskopisch wurden die Objektträger ausgewertet und die erhobenen Daten, mithilfe von SPSS 26, einer statistischen Auswertung der Rezeptor- und Gefäßgröße der Propriozeptoren in Abhängigkeit von Lage und Beziehung anliegender Strukturen unterzogen.

Die Analyse ging der Fragestellung nach funktioneller Abhängigkeit von Lage und/oder Gestalt Ruffini-ähnlicher (Halata & Munger, 1981, Halata et al., 1999) Propriozeptoren nach, da kaum Vater-Pacini-Körperchen gefunden wurden. Insgesamt konnten 651 solcher Ruffini-ähnlichen Strukturen gefunden werden, wovon über die Hälfte (349) in unmittelbarer Nähe zu den Sehnen des Handrückens lokalisiert waren. Durch die zusätzliche Assoziation zu Faszien (138) und Sehnenscheiden (105) lassen sich für die Ruffini-ähnlichen Körperchen wichtige Funktionen in Bezug auf die Gleitfunktion der Strecksehnen am Handrücken vermuten. Außerdem wurde festge-

stellt, dass die Größe der Propriozeptoren mit der Tiefe des Gewebes signifikant zunimmt (Dermis gegen Sehne $p=0,000$) und die Gefäßanzahl mit der Rezeptorgröße positiv korreliert (Korrelationskoeffizient 0,434; signifikant auf einem Signifikanzniveau von 0,01). Zudem wurde gezeigt, dass sich die Propriozeptoren in ihrer Ausdehnung ihrem zu kontrollierendem Gewebe anpassen ($p=0,008$ auf einem Signifikanzniveau von 0,05).

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse (Stilwell, 1957) wird davon ausgegangen, dass SAI-Afferenzen auf Ruffini-Körperchen zurückgehen (Chambers et al., 1972).

Um an dieser Stelle deren mechanorezeptiven- und auch propriozeptiven Funktionen je nach Lokalisation genauer zu beweisen, wären weitere physiologische Untersuchungen nötig, die sich anhand von Körperspenden jedoch nicht untersuchen ließen.

II Zusammenfassung (englisch)

"Apart from the brain, the hands are the most important tool of man" (Alemohammad et al., 2009). According to the current state of research, the focus of studies of the proprioceptive function of the hand is predominantly on the palm (Blanchard et al., 2011, Blanchard et al., 2013, Johansson & Westling, 1987, Landelle et al., 2018, Knibestol, 1975, Johansson, 1978, Cobo et al., 2021). The proprioceptive functions of the back of the hand, however, have been little researched to date. Grill & Hallett looked at SAI mechanoreceptors on the back of the hand and attributed essential functions to them in the acquisition of rapid motion sequences (Grill & Hallett, 1995). Abraira & Ginty also described for SAI receptors that additional to their important proprioceptive function, they react to skin stretching stimuli (Abraira & Ginty, 2013). Therefore, it was interesting to know the precise localization of these mechanoreceptors in order to be able to protect them during hand surgery. The focus should be on Vater-Pacini and Ruffini-like receptors (Halata et al., 1999), especially since the latter is most likely to register shifts in tissues (Hagert, 2010, Abraira & Ginty, 2013) and because they are regarded as morphological correlate for SAI derivatives (Chambers et al., 1972, Abraira & Ginty, 2013).

Tissue samples were taken from five hands of three body donations in the proximal back of the hand, prepared as paraffin blocks, and sections were drawn from them on slides. Before microscopy, the specimens were stained according to Elastica van Gieson, and Azan staining and immunohistochemistry is performed in subsequent sections for specific questions. Light microscopy was used for slide evaluation, SPSS 26 was applied for statistical evaluation of the receptor plus vessel size, the position, including the relationship to neighboring structures.

The analysis investigated the functional dependence of position and shape of Ruffini-like (Halata et al., 1999, Halata & Munger, 1981) mechanoreceptors since hardly any Vater-Pacini corpuscles were found. A total of 651 Ruffini-like structures were found. More than half (349) spread close to the tendons of the back of the hand. Through this, the association with fasciae (138) and tendon sheaths (105), it can be assumed that the Ruffini corpuscles have essential roles concerning the gliding function of the extensor tendons on the back of the hand. Furthermore, the size of the mechanoreceptors increases significantly with the depth of the tissue (dermis versus tendon $p=0.000$), and the number of vessels correlates positively with receptor size (correlation coefficient 0.434; significant at a significance level of 0.01).

Furthermore, the receptors adapt to their extent to the controlled tissue ($p=0.008$ at a significance level of 0.05).

These findings support the assumption of formerly available results (Stilwell, 1957) that SAI afferents are transmitted through Ruffini corpuscles (Chambers et al., 1972). The clarified localization opens the opportunity for direct mechanoreceptive and proprioceptive physiological studies, which can not be performed on donated bodies.

III Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius	PBS	<i>phosphat-buffered Salin</i>
Aqua dest.	destilliertes Wasser	RA	<i>rapidly-adapting</i>
DIC	dorsal intercarpal ligament	SA	slowly-adapting
DRC	dorsal radiocarpal ligament	EvG	Elastica van Gieson
HRP	<i>horse-radish peroxidase</i>	z.B.	zum Beispiel
IgG	Immunglobulin G	ZNS	Zentrales Nervensystem
IgM	Immunglobulin M	µg/ml	Mikrogramm pro Milliliter
LTMR	<i>low-threshold mechano-</i> receptor	SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
µm²	Quadratmikrometer		

IV Inhaltsverzeichnis

Widmung	3
I Zusammenfassung (deutsch)	4
II Zusammenfassung (englisch)	6
III Abkürzungsverzeichnis	8
IV Inhaltsverzeichnis	9
1. Einleitung	1
1.1. Ziele der Arbeit.....	1
1.2. Propriozeption / Mechanorezeptoren.....	1
1.2.1. Vater-Pacini-Körperchen.....	3
1.2.2. Golgi-Sehnenorgan.....	3
1.2.3. freie Nervenendigungen	4
1.2.4. Ruffini-Körperchen.....	4
1.3. Makroskopische Anatomie des Handrückens.....	7
1.3.1. Aufbau und Funktion.....	7
1.3.2. Gelenke und Bänder.....	7
1.3.3. Strecksehnenfächer und Streckerhaube	8
1.3.4. Mm. interossei dorsales.....	9
1.4. Mikroskopische Anatomie/ Schichtung der Haut.....	10
1.4.1. Epidermis.....	10
1.4.2. Dermis und Elastin.....	10
1.4.3. Hypodermis.....	10
1.4.4. Schichtung am proximalen Handrücken.....	10
2. Methodik	12
2.1. Allgemein/Material	12
2.2. Herstellung von Paraffinblöcken	13
2.3. Paraffinschnitte auf Objektträger	14
2.4. Färbungen und Immunhistochemie	15
2.4.1. EvG-Färbung	15
2.4.2. Azanfärbung nach Heidenhain	15
2.4.3. Immunhistochemie.....	16
2.5. Auswertung Objektträger	18
2.6. Statistik	19
2.6.1. Datenerfassung	19
2.6.2. SPSS	20
2.6.3. Fragestellungen	20

3. Ergebnisse	24
3.1. Ruffini-Körperchen im proximalen Handrücken	24
3.2. Lokalisationsskizzen	33
3.2.1. Ebene 1	34
3.2.2. Ebene 2/3	35
3.2.3. Ebene 4	36
3.3. Immunhistochemie	37
3.4. Statistik	43
3.4.1. Kruskal-Wallis-Test	43
3.4.2. ANOVA.....	44
3.4.3. Spearman-Rho-Korrelation	46
3.4.4. ANOVA 2.0.....	47
4. Diskussion	48
4.1. Schlussfolgerung	52
5. Abbildungsverzeichnis	53
6. Literaturverzeichnis	55
7. Anhang	60
7.1.einfaktorielle ANOVA: Assoziationen einzeln	60
7.2.einfaktorielle ANOVA: Assoziationen gesamt.....	65
9. Danksagung	67

1. Einleitung

1.1. Ziele der Arbeit

„Abgesehen von dem Gehirn sind die Hände das wichtigste Werkzeug des Menschen“ (Alemohammad et al., 2009). Bei jeder Benutzung unserer Hände laufen Wahrnehmungsprozesse, sogenannte propriozeptive Prozesse, ab. Dabei stehen in bisherigen Studien häufig die Handinnenseite bzw. die palmaren Fingerspitzen im Vordergrund (Knibestol, 1975, Johansson, 1978, Johansson & Westling, 1987, Blanchard et al., 2011, Blanchard et al., 2013, Landelle et al., 2018, Cobo et al., 2021). Auf Grund älterer Vorstellungen werden Propriosensoren vorzugsweise Gelenken zugeordnet (Sathian & Devanandan, 1983, Hagert et al., 2005, Hagert, 2010). Ableitungsversuche lassen jedoch auch andere Verteilungen vermuten (Knibestol, 1975, Johansson, 1978).

Wie jedoch der Handrücken mit propriosensorischen Mechanorezeptoren ausgestattet ist, ist weniger erforscht (Stilwell, 1957, Järvilehto et al., 1981, Edin & Abbs, 1991). Insbesondere für handchirurgische Eingriffe könnte dies und darüber hinaus die genaue Lokalisation der Rezeptoren von Relevanz sein.

Das Ziel der Arbeit war damit, die vorherrschenden Mechanorezeptoren im proximalen Handrücken zu erfassen, nach ihrer Lokalisation einzuteilen und schließlich statistisch auszuwerten. Der Fokus lag dabei auf Ruffini-ähnlichen Körperchen, da weder Vater-Pacini-Körperchen noch Golgi-Sehnenorgane identifiziert werden konnten. Für die statistische Untersuchung wurde Fragestellungen nachgegangen, die die Abhängigkeiten zwischen den Parametern Rezeptorfläche, Lokalisation, Assoziation und Gefäßanzahl der Ruffini-ähnlichen Körperchen erfassen sollten. Demnach wurden vier mögliche Abhängigkeiten untersucht: Die ersten beiden Fragestellungen zielten auf die Abhängigkeit der Rezeptorfläche erstens von der Lokalisation und zweitens von der Assoziation ab. Die dritte Fragestellung ging der Abhängigkeit der Gefäßanzahl von der Rezeptorfläche nach, und schließlich die vierte Fragestellung beschäftigte sich mit der Abhängigkeit der pro Gefäß relativierten Rezeptorfläche von der Lokalisation.

1.2. Propriozeption / Mechanorezeptoren

"Der Begriff „Propriozeption“ leitet sich von dem lateinischen Wort „proprius“ - dem Eigenen und von "-ception" - dem Wahrnehmen ab. Dies impliziert folglich die Fähigkeit, sich selbst wahrzunehmen und zudem die anschließende motorische Kontrolle

von Haltung, Gleichgewicht, audiovisueller motorischer Koordination und Gelenkstabilität" (Sherrington, 1906).

Propriozeption erfolgt, indem, sowohl bewusst als auch unterbewusst, afferente Informationen über das ZNS verarbeitet werden (Quante & Hille, 1999, Cole, 2006). In der Literatur wird diese Fähigkeit daher auch als sechster Sinn betitelt (Cole, 2006).

Als Mechanorezeptoren werden sensorische Endorgane bezeichnet, die auf Druck-, Bewegungs- und Geschwindigkeitsveränderungen am Gelenk reagieren. Daher befinden sich diese sensiblen Körperchen meist im Gewebe der Gelenkkapsel und/oder in Gelenkbändern. Es wird angenommen, dass die von Mechanorezeptoren generierten Informationen über Afferenzen an das Kleinhirn und motorische Zentren des übrigen zentralen Nervensystem weitergeleitet werden können, wo diese Informationen teils bewusst verarbeitet werden (Sjolander et al., 2002).

Die Hand funktioniert einerseits als Tastorgan. Dafür ist z.B. die Haut der Fingerkuppen dicht mit sensiblen Mechanorezeptoren besiedelt (Drake et al., 2007), welche die Verbindung von ertasteter Außenwelt und dem zentralen Nervensystem herstellen können (Johansson, 1978), also als Exterozeptoren fungieren.

Wir können aber auch ohne Tastempfindung über die Hände mit der Umwelt interagieren.

Mechanorezeptoren können also als extero- und propriozeptive Sensoren fungieren und gleichen sich teilweise morphologisch.

Knibestöl (Knibestol & Vallbo, 1970, Knibestol, 1975) testete erstmals Mechanorezeptoren in der menschlichen Hand. Er teilte die Hautmechanorezeptoren in jeweils zwei *slowly-adapting* (SA) und *rapidly-adapting* (RA) Rezeptoren ein (Knibestol & Vallbo, 1970). Der Unterschied zwischen den beiden SA-Rezeptoren (I und II) lag darin, dass nur die SA II-Rezeptoren auf Dehnungsreize der Haut reagierten.

Ein weiterer Unterschied besteht in der Lokalisation. Während SA I -Rezeptoren (z.B. Meissner-Körperchen) oberflächlich in der Epidermis oder Dermis aufzufinden sind (Cauna, 1954), befinden sich SA II-Rezeptoren (Ruffini- und Vater-Pacini-Körperchen) tiefer im Gewebe (Stilwell, 1957).

Miller et al. teilten die sensorische Nervenendigungen der Rezeptoren in eine Triade ein, bestehend aus freien, erweiterten und eingekapselten Endigungen. Zu den erweiterten Endigungen zählen unter anderem die Ruffini-Körperchen. Diese wurden ebenfalls tief im Gewebe, aber auch oberflächlicher in der subpapillären Dermis ge-

funden. Gleiches gilt für die Vater-Pacini-Körperchen, die zu den eingekapselten Endigungen gezählt werden (Miller et al., 1958).

Im Folgenden werden die verschiedene Mechanorezeptortypen beschrieben, die als Zielstrukturen für die propriozeptive Ausstattung des Handrückens in Frage kommen:

1.2.1. Vater-Pacini-Körperchen

Ihre Namensgeber sind der deutsche Anatom Abraham Vater (1684-1751) und der italienische Anatom Filippo Pacini (1812-1883).

Bei den Vater-Pacini-Körperchen handelt es sich um RA-Mechanorezeptoren mit hoher Erregungsschwelle. Daher reagieren die Pacini-Körper auf Beschleunigungs- und Verzögerungsbewegungen des Gelenks (Macefield, 2005).

Empfindlich reagieren sie insbesondere auf Druckkräfte und können somit plötzliche Gelenkbewegungen und Signale bei möglicherweise schädlichen Gelenkbewegungen erkennen. Dies belegten Michelson und Hutchins in Bezug auf Verletzungen im lateralen Sprunggelenkband (Michelson & Hutchins, 1995). Während die Vater-Pacini-Körperchen im Sprunggelenk eine entscheidende Rolle in der Detektion von Verletzungen spielen, wurden sie im Handgelenk bisher nur gelegentlich identifiziert, was hier auf eine untergeordnete Rolle bei der Regulierung der sensomotorischen Stabilität hindeutet (Hagert, 2010).

1.2.2. Golgi-Sehnenorgan

Diese Mechanorezeptoren verdanken ihren Namen dem Anatomen Camillo Golgi (1843-1926), der sie in Sehnen im Übergangsbereich zwischen Sehnen- und Muskelfaser erstmals entdeckte. Diese sensorischen Endorgane lassen sich zu der selben Familie wie die Ruffini-Körperchen zählen (Skoglund, 1956). Daher reagieren die Golgi-Sehnenorgane, wie auch die Ruffini-Körper, ausschließlich bei Bewegungen (Johansson et al., 2000).

Anders als die Ruffini-Körperchen gehören die Golgi-Organen zu den schnell adaptierenden (RA) Mechanorezeptoren und besitzen eine hohe Erregungsschwelle.

Bisher wurden die Golgi-Endigungen nur in den großen dorsalen Handgelenksbändern dem Ligamentum radiocarpale dorsale (DRC) und dem Ligamentum intercarpale dorsale (DIC) gefunden (Hagert et al., 2005).

Nach Hagert ergibt dies Sinn, da die Golgi-Enden die Zugspannung im bewegten Gelenk detektieren und an das ZNS weitergeben. Sie sitzen daher in den Bändern,

die für die Stabilität des Handgelenks während Bewegungen verantwortlich sind (Berger, 1997, Hagert, 2010).

1.2.3. freie Nervenendigungen

Die freien Nervenendigungen zählen ebenso zu den sensorischen Mechanorezeptoren.

Sie sollen neben der Proprio sensorik ebenfalls nozizeptive Funktionen besitzen. Hierzu wurden sie zum Beispiel im Ellenbogengelenk beschrieben (Kholinne et al., 2019).

Aufzufinden sind sie außerdem beispielsweise zwischen Muskelfasern, an Gefäßwänden von Arteriolen und Venolen, in der Kapsel eines Sehnenorgans oder auch oft im Bindegewebe, wo sich die Nervenfasern diffus im umliegenden Gewebe ausbreiten (Stacey, 1969). Nach Stacey sind die freien Nervenendigungen allgegenwärtig verteilt und Vater-Pacini- oder Ruffini-Körperchen ebenfalls freie Enden, die mit Rezeptoren assoziiert sind. Der Unterschied bei freien Nervenendigungen ist allerdings die Dichte des Plexus von Nervenbündeln, die bei frei endenden Stammfasern zu beobachten ist (Stacey, 1969).

1.2.4. Ruffini-Körperchen

Die Ruffini-Nervenendigungen wurden zum ersten Mal im 19. Jahrhundert (1893) von ihrem Namensgeber Angelo Ruffini beschrieben (Ruffini, 1894) und von Sfamanti dementsprechend benannt (Sfamanti, 1900). Experimente zeigten, dass die Ruffini-Körperchen zu den SA II-Mechanorezeptoren mit niedriger Erregungsschwelle (*low-threshold-Mechano-Receptor =LTMR*) gehören (Chambers et al., 1972, Abaira & Ginty, 2013), welche dadurch bei Gelenkbewegungen ständig reagieren (Grigg & Hoffman, 1996, Hagert, 2010).

Am Handgelenk sind die Ruffini Körperchen die vorherrschenden Mechanorezeptoren (Hagert et al., 2005, Lin et al., 2006, Hagert et al., 2007). Dies lässt auf ihre Wichtigkeit bezüglich sensomotorischer Funktionen im Handgelenk schließen. Insbesondere bei Bewegungen und bei der Positionierung des Handgelenks spielen sie dadurch eine entscheidene Rolle (Hagert, 2010).

Morphologisch wurden die Ruffini-Enden auch im Zahnfleisch beschrieben, wo ihre Axonausläufer fingerartige Vorsprünge besitzen, die sich in das umliegende Gewebe erstrecken, um eine Verformung von Kollagenfasern zu erfassen (Maeda et al., 1999). Dies lässt sich auf die Detektion von Gelenkbewegungen am Handgelenk be-

ziehen, an welchem durch die vorliegenden Bandstrukturen ebenso kollagene Fasern vorkommen.

Halata et al. (Halata & Munger, 1980c, Halata & Munger, 1980a, Halata & Munger, 1980b, Halata & Munger, 1981, Halata et al., 1999) beschrieben Ruffini-Körperchen und ihre Binnenstruktur ausführlich. Dabei stellten sie eine spindelartige Form ohne Kapselumhüllung fest und detektierten Kollagenfasern, die sich durch das gesamte Körperchen ziehen und seitlich ein- und austreten. Diese Ansammlung von Kollagenfibrillen in Assoziation mit dem Axonende wird als die wichtigste strukturelle Spezialisierung des Ruffini-Körpers beziehungsweise als wichtigste SA-Eigenschaft betrachtet (Halata & Munger, 1981).

Auch wenn Halata et al. die Ruffini-Körperchen ohne bedeutende Kapselumhüllung oder gar ohne Umkapselung beschrieben, werden umkapselte Strukturen durchaus als Ruffini-ähnlich eingeordnet (Vandenabeele et al., 1997).

Durch eine mechanische Dehnung der parallel angeordneten Kollagenfasern der Ruffini-Körper erfolgt die Registrierung eines mechanischen Reizes über A β -Fasern des *low-threshold*-Mechanorezeptors (LTMR) (Maeda et al., 1999, Abraira & Ginty, 2013).

Unter physiologischen Gesichtspunkten untersuchten Chambers et al. (Chambers et al., 1972) Ruffini-Körperchen in der behaarten Haut von Katzen. Daraufhin führten Vallbo et al. (Vallbo et al., 1979) Untersuchungen an Menschen fort.

Ruffini-Körperchen wurden darüber hinaus in diversen Lokalisationen beschrieben. Unter anderem in dichtem kollagenem Bindegewebe, an Sehnen, Bändern, Gelenkkapseln, Faszien und an Haarfollikeln (Stilwell, 1957, Andres & von Düring, 1973). Stilwell beschrieb Ruffini-Enden zudem ansatzweise im Retinaculum extensorum und in den Erweiterungen der Strecksehnen im Handrücken von Affen (Stilwell, 1957).

Gegensätzlich zu den Studien, die Ruffini-Körperchen untersuchten, zweifelt Winkelmann grundlegend an der Existenz von Ruffini-Körpern (Winkelmann, 1960). Er ist der Meinung, dass es sich bei den meisten beschriebenen Fällen lediglich um wild geformte Nervenfasern handelt oder sich solche, durch diverse zuvor durchgeführte Behandlungen des Gewebes, derart verändern, dass sie mit Ruffini-Körpern verwechselt werden (Winkelmann, 1960).

In folgender Arbeit liegt der Fokus auf Ruffini-ähnlichen-Körperchen, mit Schwerpunktsetzung auf der Beschreibung ihrer Lokalisation und anschließender statistischer Auswertung. Dabei wird sich auf die Abhängigkeit des Parameters der Rezeptorfläche von der Lokalisation und von verschiedenen Assoziationen konzentriert, sowie die Abhängigkeit der Gefäßanzahl von der Rezeptorfläche.

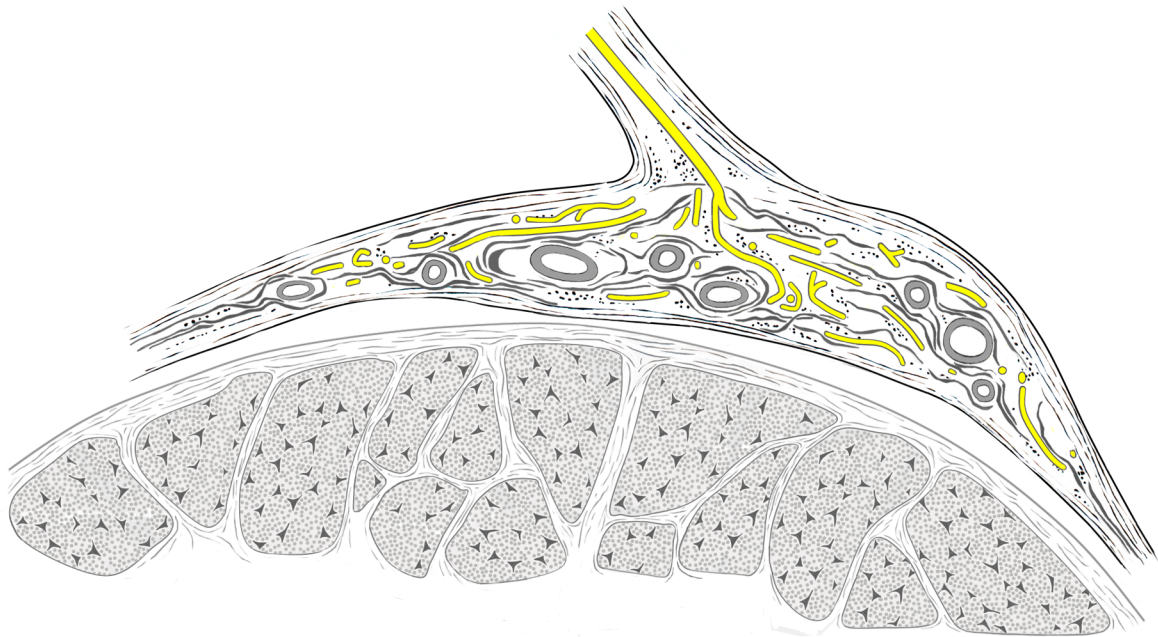


Abb. 1: Ruffini-ähnliches Körperchen an Sehne. [in Zusammenarbeit mit Christine Opfermann-Rünger]

1.3. Makroskopische Anatomie des Handrückens

1.3.1. Aufbau und Funktion

Das Handskelett besteht aus acht Handwurzelknochen (*Carpalia*), fünf Metacarpalknochen und Phalangen, die sich in proximalen, medialen und distalen Teil aufteilen - mit Ausnahme vom Daumen, dem der mediale Knochenanteil fehlt und somit statt drei nur zwei Phalangen besitzt (Drake et al., 2007). Um „als Werkzeug zu funktionieren“, dient die Handmuskulatur der Kraftentwicklung, die Bänder der nötigen Stabilität und die Knochen der Strukturgebung und als Ansatzpunkt für Muskeln und Bänder (Panchal-Kildare & Malone, 2013).

Die acht Handwurzelknochen bilden das Handgelenk und werden folgendermaßen in die proximale und distale Reihe eingeteilt: Die proximale Reihe bilden das Os scaphoideum, das Os lunatum, das Os triquetrum und das Os pisiforme, welches im Gegensatz zu den anderen aber nicht sonderlich zur Stabilität des Handgelenks beiträgt und funktionell ein Sesambein darstellt. Zur distalen Reihe zählen das Os hamatum, das Os capitatum, das Os trapezoideum und das Os trapezium welche mit den Metacarpalknochen artikulieren (Drake et al., 2007, Kijima & Viegas, 2009).

1.3.2. Gelenke und Bänder

Mit Ausnahme des Os pisiforme sind die Knochen der proximalen Reihe Teil des proximalen Handgelenks (*Articulatio radiocarpalis*) (Drake et al., 2007). Wie der Name bereits andeutet, artikuliert zudem hier das distale Radiusende und der *Discus articularis* am Ulnaende mit den drei proximalen Handwurzelknochen. Das proximale Handgelenk ist ein Ellipsoidgelenk und besitzt zwei Bewegungsachsen. Somit kann dieses abduziert, adduziert, palmarflektiert und dorsalextendiert werden (Drake et al., 2007).

Da das Handgelenk eine schlaffe Gelenkkapsel besitzt, wird es durch einige Bänder verstärkt. Dazu zählen die *Ligamenta radiocarpale dorsale* (DRC), *radiocarpale palmare* und *ulnocarpale palmare* (Drake et al., 2007).

Zusätzlich überbrücken die Kollateralbänder *Ligamentum collaterale carpi radiale* und *Ligamentum collaterale carpi ulnare* die Knochenstrukturen am Handgelenk. Diese Bänder verstärken jeweils seitlich das Handgelenk und unterstützen somit bei Palmarflexion und Dorsalextension (Drake et al., 2007).

Die proximale und distale Handwurzelknochenreihe wird durch die *Ligamenta intercarpalia interossea* verbunden, welche das distale Handgelenk (*Articulatio mediocar-*

palis) überziehen. Das Mediocarpalgelenk ist ein verzahntes Scharniergelenk und wirkt mit dem proximalen Handgelenk als funktionelle Einheit (Drake et al., 2007).

Das Scaphoid ist der größte Knochen der proximalen Reihe und nimmt eine entscheidene Rolle in der biomechanischen Verbindung der beiden Carpaliareihen ein (Buijze et al., 2011).

Die acht Handwurzelknochen werden durch kleine Gelenke miteinander verbunden, welche nur minimale Bewegungen zulassen und somit die acht Carpalia als Einheit funktionieren lassen (Drake et al., 2007).

Insgesamt findet die Beugung vorzugsweise in dem proximalen radiocarpalen und die Streckung im intercarpalen Gelenkspalt statt, so dass die ligamentäre Sicherung differenziert verteilt werden kann, ohne die große Gesamtbeweglichkeit einzuschränken (Schmidt & Lanz, 2003).

1.3.3. Strecksehnenfächer und Streckerhaube

Die Strecksehnen am Handrücken sind in sechs Kompartimente unterteilt. Jedes Kompartiment besitzt seine eigene Sehnenscheide, welche die enthaltenen Sehnen umkleidet und ihnen eine freie Beweglichkeit ermöglicht (Duchenne & Wernicke, 1885, Drake et al., 2007).

Überzogen sind die Strecksehnen von einer Bandstruktur, dem Retinaculum extensorum, welches zusammen mit den Sehnenscheiden die Kompartimente unterteilt (Drake et al., 2007).

Am radialen Handgelenk befinden sich die ersten drei Kompartimente:

Das erste Kompartiment beinhaltet die Sehnen des Musculus abductor pollicis longus und die des Musculus extensor pollicis brevis; das zweite Kompartiment enthält die Sehnen des Musculus extensor carpi radialis longus und brevis und das dritte Kompartiment beinhaltet lediglich die Sehne des Musculus extensor pollicis longus (Sobotta, 1904, Drake et al., 2007).

Das vierte Kompartiment teilen sich die Sehnen des Musculus extensor digitorum und die des Musculus extensor indicis. Ulnar befindet sich das fünfte Kompartiment mit der Sehne des Musculus extensor digiti minimi und schließlich das sechste Kompartiment mit der Sehne des Musculus extensor carpi ulnaris (Sobotta, 1904, Drake et al., 2007).

Musculus extensor digitorum und Musculus extensor pollicis longus bilden mit ihren Sehnen die sogenannte Dorsalaponeurose am Handrücken, die klinisch auch als „Streckerhaube“ bezeichnet wird (Drake et al., 2007).

1.3.4. Mm. interossei dorsales

Die paarig angelegten dorsalen interossären Muskeln gehören zur am weitesten dorsal gelegenen intrinsischen Handmuskulatur und befinden sich zwischen den Metacarpalknochen (Drake et al., 2007). Funktionell sind sie vor allem für die Fingerabduktion und -adduktion zuständig (Drake et al., 2007). Durch die dorsale Lage lässt sich eine Nähe zu den Strecksehnen ableiten.

1.4. Mikroskopische Anatomie/ Schichtung der Haut

1.4.1. Epidermis

Die Haut lässt sich histologisch in drei übergeordnete Schichten einteilen: die Epidermis, die Dermis und die Hypodermis, die auch als Subcutis bezeichnet wird.

Die Epidermis ist ein sich ständig erneuerndes geschichtetes Plattenepithel, welches sich wiederum in vier verschiedene Schichten einteilen lässt: Stratum corneum, Stratum granulosum, Stratum spinosum und Stratum basale. Der vorherrschende Zelltyp sind Keratinozyten (Khavkin & Ellis, 2011). Die basalen Keratinozyten der Epidermis bilden zusammen mit dermalen Fibroblasten eine Basalmembran, welche die beiden oberen Hautschichten miteinander verbindet und gleichzeitig als Barrierschutz gegen Chemikalien oder fremde Zellen funktioniert (Kanitakis, 2002).

1.4.2. Dermis und Elastin

Die Dermis lässt sich wiederum in zwei Schichten unterteilen: die papilläre Dermis und die retikuläre Dermis. In beiden finden sich sowohl kollagene als auch elastische Bindegewebsfasern, welche für die Verformbarkeit der Haut zuständig sind. Insbesondere in der retikulären Dermis nehmen die elastischen Fasern zu (Khavkin & Ellis, 2011).

Elastin wurde bisher nur in der Dermis beschrieben, wo es oberflächlich als Spaltlinien der Haut wiederzuerkennen ist.

1.4.3. Hypodermis

Als unterste Hautschicht und unmittelbar über der Muskelschicht liegt die Hypodermis oder auch Subkutis. Die Hauptzellen der Hypodermis sind Adipozyten, die in Läppchen, getrennt durch Bindegewebssepten vorliegen. Funktionell dient diese Schicht der Isolation des Körpers und vor allem der Reserveenergieversorgung. Die Dicke dieser Hautschicht lässt somit Rückschlüsse über den Ernährungszustand des Menschen zu und ist individuell unterschiedlich (Khavkin & Ellis, 2011).

1.4.4. Schichtung am proximalen Handrücken

Unter der Hypodermis erstreckt sich eine Schicht für die Strecksehnen wie zum Beispiel zentral für die Sehnen des Musculus extensor digitorum oder weiter ulnar für die Sehne des Musculus extensor digiti minimi (Abb. 7.8. in (Schmidt & Lanz, 2003).

Umgeben sind die Sehnen von der zweischichtigen Fascia dorsalis manus. Sie unterteilt sich in eine oberflächliche (Lamina superficialis) und eine tiefe (Lamina profunda) Schicht (Abb. 7.6. in (Schmidt & Lanz, 2003). Dazwischen kommen die Sehnen der Streckmuskeln zum Liegen (Abb. 7.6. und 7.8. in (Schmidt & Lanz, 2003), welche wiederum in ihren Kompartimenten von Sehnenscheiden ummantelt sind (Plotkin et al., 2016). Unter der tiefen Faszienschicht und zwischen den Metacarpalknochen erstrecken sich die Musculi interossei dorsales, die wiederum von ihrer Fascia interossea umfasst sind. Schließlich folgt die palmare Muskulatur und die Palmaraponeurose (Abb. 7.6. in (Schmidt & Lanz, 2003).

2. Methodik

2.1. Allgemein/Material

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission mit der internen Studiennummer 5446 genehmigt.

Für die histologische Untersuchung wurden fünf Hände beziehungsweise Handrücken von drei verschiedenen Körperspenden verwendet. Die Probenentnahme erfolgte im Carpus- und Metacarpusbereich des Handrückens und umfasste die Entnahmestellen 1a,1b,2a,2b (Carpus); 3 (Tabatière); 4a,4b,4c (Metacarpus).

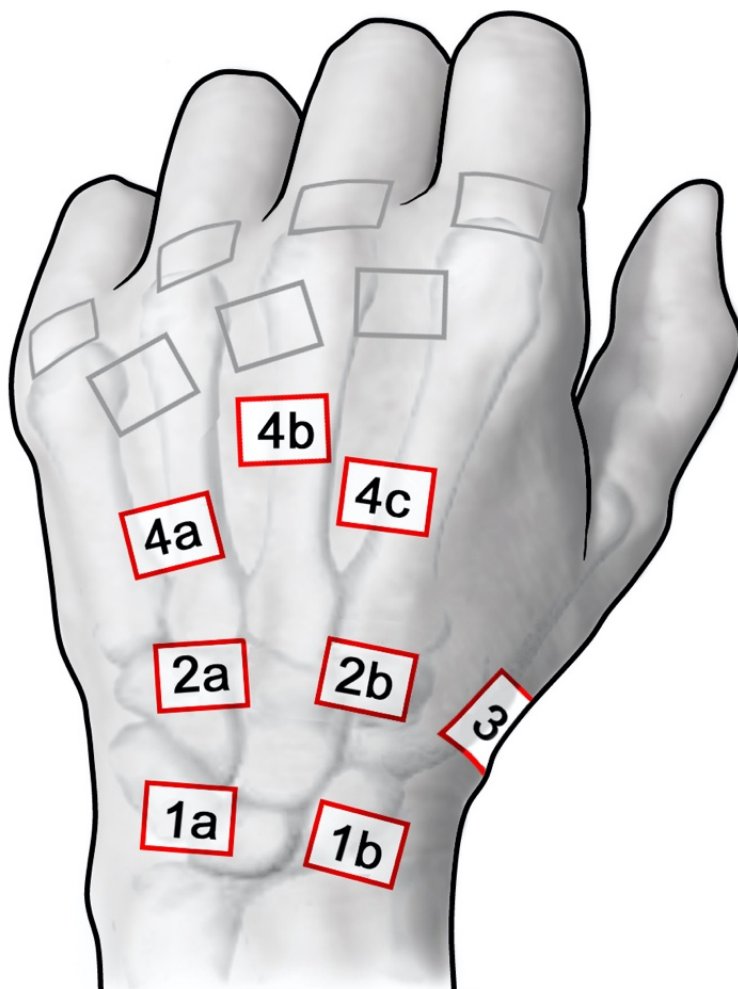


Abb. 2: Skizzierung der Probenentnahmestellen. [in Zusammenarbeit mit Christine Opfermann-Rünger]

Körperspende 1: 10/15, rechte und linke Hand ; männlich, 80 Jahre

Körperspende 2: 71/14, rechte und linke Hand ; weiblich, 87 Jahre

Körperspende 3: 85/00, rechte Hand; männlich, 72 Jahre

Die Körperspenden wurden mit 4%-igem Formalin perfundiert, damit der natürliche Verfallsprozess aufgehalten und das Gewebe fixiert wird.

2.2. Herstellung von Paraffinblöcken

Um die entnommenen Gewebeproben zu histologischen Schnittpräparaten aufzubereiten, wurden die Formalindämpfe über den „Medite Fume Absorber TAZ19“ abgesaugt. Dies geschieht über eine Aktivkohleeinheit (Spezial-Aktivkohle für Formaldehyd; Artikelnummer: 46-6041-00)

Nun konnte das Zuschneiden der makroskopischen Präparate erfolgen. Zur besseren Orientierung der Gewebelöckchen nach dem Zuschnitt wurden die Präparate mit TMD (*Tissue Marking Dye*) in der Farbe grün markiert. TMD von der Firma Cancer Diagnostic; Bestellnummer: 0728-3.

Die markierten Gewebsschnitte wurden nun verkapselt und mit der Kennung der jeweiligen Gewebeproben gekennzeichnet. Die Kennung beinhaltet die Nummer der Körperspende, sowie ob es sich um die linke oder rechte Hand handelt.

Für die Paraffinhistologie musste das Gewebe entwässert und entfettet werden, damit sich das Gewebe mit Paraffin durchtränken ließ und für die Histologie als Paraffinblock schneidbar wurde. Dafür gelangten die Kapseln in den Entwässerungsautomaten „Leica TP 1020“ mit aufsteigender Alkoholreihe. Der verwendete Alkohol war Isopropanol in aufsteigender Konzentration. Auf dem Entwässerungsautomaten wurde das Programm 9 gewählt und es wurden zwölf Stationen durchlaufen.

Nach Programm 9 verblieben die Kapseln für zehn Stunden in 50%-igem Isopropanol, zehn Stunden im 70%-igem Isopropanol, zehn Stunden im 90%-igem Isopropanol, zweimal für je zehn Stunden im 96%-igem Isopropanol, und auch je zweimal für zehn Stunden in absolutem beziehungsweise 100%-igem Isopropanol.

Daraufhin folgten drei Stationen à zehn Stunden in Roticlear (Firma Roth, Artikelnummer: A538.1), einem Intermedium, welches zum Entwachsen histologischer Schnitte eingesetzt wird, indem es zwischen dem hydrophoben Zustand der frischen Paraffinschnitte und dem für die Färbung nötigen hydrophilen Zustand fungiert.

Am Ende gelangten die Kapseln noch für zwei Stationen einmal für zwölf Stunden und einmal für acht Stunden in Paraffin (Paraplast Plus, Produktnummer: MFCD00131795).

Somit betrug die Laufzeit insgesamt fünf Tage.

Als nächstes erfolgte in der Ausgießstation „Medite TES Valida“ das Aufgießen von flüssigem Paraffin auf die einzelnen Gewebeproben. Dafür wurden die Proben aus

ihren Kapseln entnommen und in eine Gießschale gelegt. Das Deponieren der Proben auf einer Eisplatte ließ das Paraffin festwerden, wodurch es somit bereit zum Schneiden war.

2.3. Paraffinschnitte auf Objektträger

Das Schneiden der festgewordenen Paraffinblöcke wurde mit dem Microtom „Microm HM360“ (Firma: Microm) durchgeführt, welches eingespannt Mikrotom-Klingen der Firma Feather enthält (Microtome Blade – N35).

Nun wurden folgende drei Arbeitsschritte für jeden Block stetig wiederholt:

1. Trimmen: hierdurch wurde eine glatte Schnittfläche über dem Gewebe erzeugt und nicht gebrauchte Flächen entfernt
2. Schneiden
3. Ziehen auf beschriftete Objektträger

Zuletzt wurden die fertigen Objektträger bei 36°C im Wärmeschrank „Memmert UN30“ getrocknet.

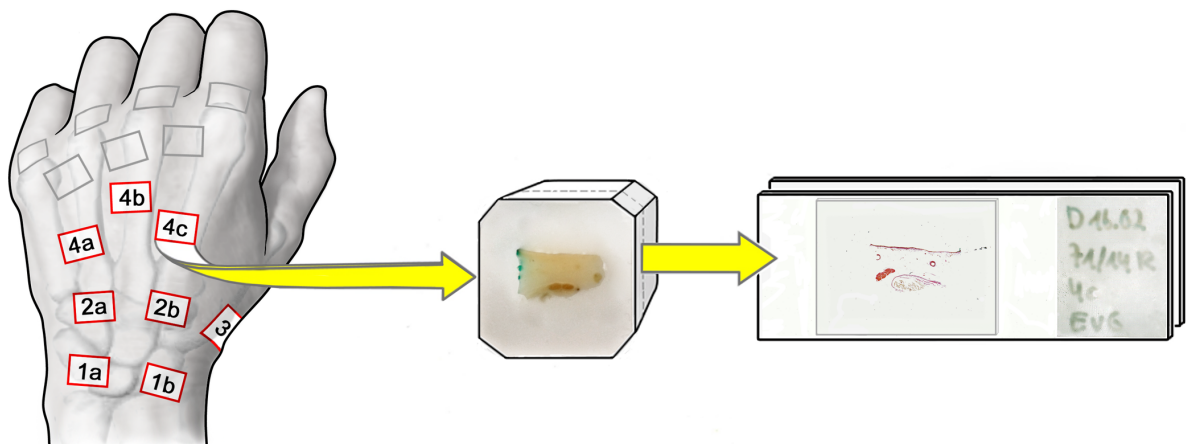


Abb. 3: Methodikablauf. Gewebeprobeentnahme - Paraffinblock - Objektträger [in Zusammenarbeit mit Christine Opfermann-Rüngeler].

2.4. Färbungen und Immunhistochemie

Als Färbungen wurden Elastica Hämatoxylin van Gieson (EvG) und Azan nach Heidenhain durchgeführt. Eine Immunhistochemie wurde selektiv angefertigt, um gezielt Neurofilamente darzustellen:

2.4.1. EvG-Färbung

Zunächst wurden die Objektträger entparaffiniert. Dafür wurden sie zunächst fünfzehn Minuten im Wärmeschrank Memmert UN30 bei 70°C erhitzt. Daraufhin gelangten sie zur Lösung des Paraffins vierzig Minuten in eine Xylollösung und danach nacheinander in eine absteigende Alkoholreihe 100%, 96%, 90%, 70% - je fünf Minuten.

Dann verblieben die Objektträger vierzig Minuten in der Elastica Lösung (Resorcin-Fuchsin; Artikelnummer: X877.2). Nach kurzem Abspülen mit Leitungswasser wurden sie fünf Minuten in eine Kernfärbung mit Weigert'schem Eisenhämatoxylin gelegt. Bevor die Objektträger dann eine Minute in der van Gieson Lösung verblieben, wurden sie zehn Minuten fließend gewässert und dann kurz mit destilliertem Wasser gespült. Das Spülen mit Aqua dest. erfolgte auch nach der van Gieson Lösung zweimal. Nun kamen die Träger ein bis zwei Minuten zweimal in 96% Alkohol, zweimal in 100% Alkohol und in Xylol.

Zum Schluss wurden die Objektträger mit DePeX (DPX, Produktnummer: 360294H) eingedeckt und mit Deckgläschen überzogen. Somit waren die Objektträger mikroskopierfertig.

2.4.2. Azanfärbung nach Heidenhain

Der Arbeitsablauf glich weitestgehend dem der EvG-Färbung. Jedoch wurde Anilinalkohol als Alkohol verwendet und die Lösungen lauteten: Azokarminlösung (Azokarmin G Produktnummer: C.I.50085), Wolframtophosphorsäure (zum Entfärben und Beizen des Bindegewebes; Firma: Acros Organics, Artikelnummer 208315000) und ein Anilinblau-Orange-Gemisch (Anilinblau Produktnummer: C.I.42755; Orange G Produktnummer: C.I.16230).

Kurz zusammengefasst mussten folgende Schritte nacheinander absolviert werden:

- Schnitte entparaffinieren und in Wasser bringen
- Schnitte kurz in Anilinalkohol geben
- fünfzehn Minuten Färben in vorgewärmter Azokarminlösung im Wärmeschrank bei 56°C

- Abkühlen in kalter Lösung für zehn Minuten
- kurzes Auswaschen in essigsauerm Alkohol für eine Minute
- vierzig Minuten in 5%-ige Wolframatophosphorsäure geben
- für jeweils fünfzehn Minuten in Anilinblau-Orange-Gemisch & zweimal in Aqua dest. geben
- kurzes Auswaschen in 96%-igem Ethanol & Entwässern in Isopropanol
- für zwei Minuten in Xylol geben & schließlich Eindecken mit DePeX s.o.

2.4.3. Immunhistochemie

Die Immunhistochemie wurde nach den etablierten Vorgaben des Labors angefertigt, um Neurofilamente nachweisen zu können. Alle Inkubationsschritte erfolgten in einer feuchten Kammer bei Raumtemperatur. Im Labor lag diese bei 19°C. Es folgt eine genauere Beschreibung des Vorgangs:

Zuerst wurden die ausgewählten Objektträger für ein bis zwei Stunden in einem Wärmeschrank bei 70°C gebacken, um sie daraufhin in Roticlear für zwei mal zehn Minuten zu entparaffinieren. Dabei wurde je für drei Minuten 100%-, 90%- und 50%-iger Alkohol (absteigende Alkoholreihe) und anschließend destilliertes Wasser verwendet. Als nächstes wurden mithilfe einer „*Antigen Unmasking Solution*“ (VECTOR Artikelnummer: H-3300) in einem Schnellkochtopf unter Druck und Hitze die Antigene auf dem Objektträger für fünf Minuten demaskiert. Anschließend wurde vorsichtig der Druck abgelassen und die Präparate langsam abgekühlt. Es folgte das Einsetzen in eine Waschpuffer-Lösung (PBS= Phosphat-Buffered-Salin) für drei Minuten. Im Anschluss wurde 0,6%-iges Wasserstoffperoxid für zehn Minuten bei Raumtemperatur zu dem Puffer hinzugegeben, damit die im Gewebe übrig gebliebenen Peroxidasen beseitigt wurden. Dann verblieben die Objektträger erneut für ein bis fünf Minuten in dem Waschpuffer. Nun wurden die Schnitte mit einem PAP-Stift (Firma: Merck) umrandet, welcher einen Fettrand um das Gewebe bildet und dadurch die Menge der zu benutzenden Antikörper geringhalten kann. Das Gewebe wurde daraufhin mit PBS beschichtet, sodass eine Austrocknung verhindert werden konnte. Nach Entfernung des Puffers konnte der eigentliche Färbeschritt beginnen und der Antikörper aufgetragen werden.

Der „*anti human pNF*“ - Marker (BioLegend, Artikelnummer: 837904) wurde in einer Konzentration von 2µg/ml zusammen mit PBS, 1%-igem TritonX und einem 3-5%-igen Pferdeserum über Nacht in einer feuchten Kammer bei Raumtemperatur inkubiert. Entsprechend wurde mit der Isotyp Kontrolle verfahren, welche aus Maus IgG1

(BioLegend, Artikelnummer: 401402) und Maus IgM (BioLegend, Artikelnummer: 401102) bestand. Nach der Inkubation über Nacht wurden die Präparate mehrfach in PBS gewaschen. Anschließend wurde ein biotinylierter Zweitantikörper anti-Maus IgG (VECTOR, Artikelnummer: BA-2000) + IgM (BioLegend, Artikelnummer: 406504) in einer Verdünnung von 1:250 für 60-75 Minuten bei Raumtemperatur in die PBS Lösung gegeben und daraufhin auf die Präparate aufgetragen. Erneut erfolgten mehrere PBS Waschschrirte. Danach wurde das Enzym Streptavidin HRP (*Horse-Radish-Peroxidase*; Firma: BioLegend) in einer Verdünnung von 1:800 für maximal 60 Minuten inkubiert. Ein erneutes Waschen in PBS war erforderlich.

Nun wurde der Farbstoff NovaRED (VECTOR, Artikelnummer: SK-4800) auf die Objektträger aufgetragen und die Reaktion unter mikroskopischer Kontrolle beobachtet. Nach circa ein bis drei Minuten war die Färbereaktion intensiv genug, um mithilfe einer Waschung in Leitungswasser abgestoppt zu werden. Eine Gegenfärbung erfolgte mit Hematoxylin nach Gillson II für fünf bis zehn Sekunden. Das Bläuen fand unter fließendem Leitungswasser nach circa fünf Minuten statt. Anschließend gelangten die Präparate für circa eine Minute in eine gesättigte und frisch filtrierte Lithiumcarbonatlösung. Danach wurde wieder gründlich mit Leitungswasser abgewaschen, die Präparate der aufsteigenden Alkoholreihe (70%-, 96%-, 100%- iger Alkohol) zugeführt und in Rotimount (Roth, Artikelnummer: HP68.2) eingedeckt. Nach der Trocknung im Abzug waren die Objektträger mikroskopierfertig.

2.5. Auswertung Objektträger

Die Auswertung der Präparate erfolgte mithilfe eines Lichtmikroskops, an welches eine Motic-MP10 Kamera angeschlossen war. Über die Software Motic Images + 3.0 (Hersteller: Motic) wurden Bilder zur Dokumentation erstellt.

Die gefärbten Objektträger wurden zur einfachen Notizenerstellung eingescannt und als Bilder ausgedruckt. Darin konnten zur besseren Übersicht identifizierte Ruffini Körperchen durchnummeriert eingetragen werden.

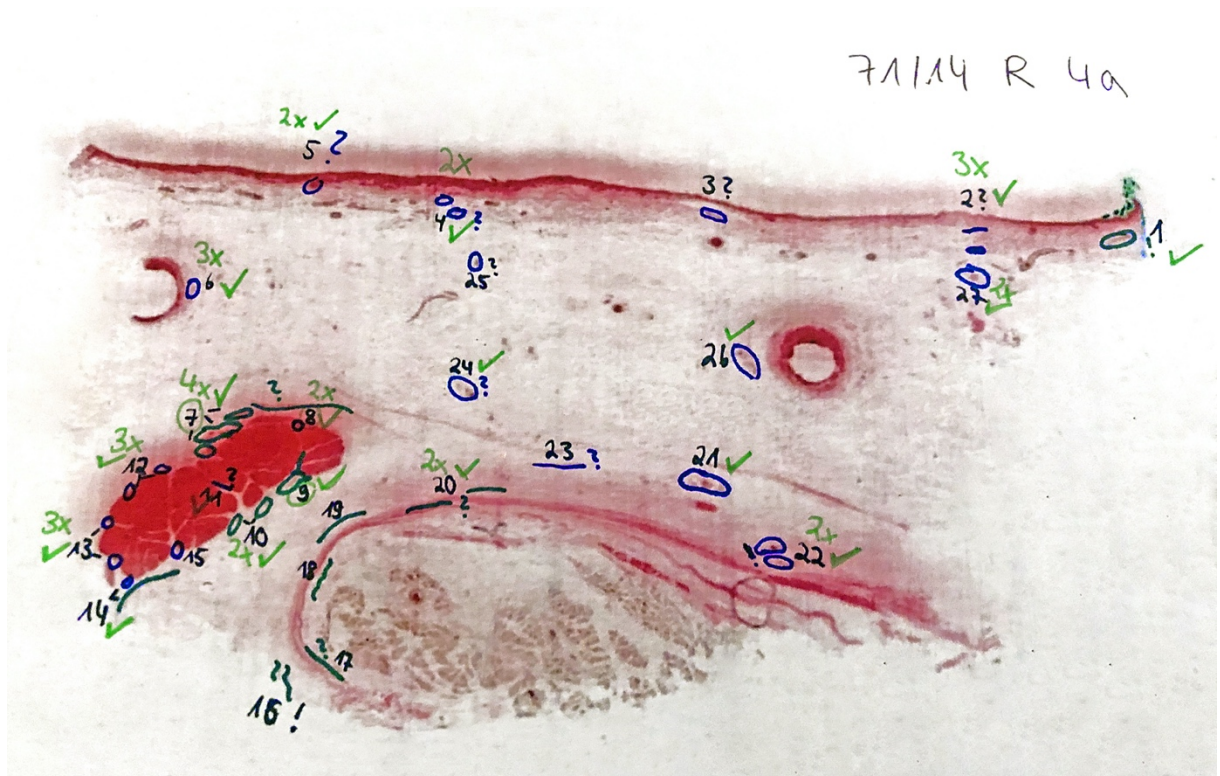


Abb. 4: Ausgedruckter Übersichtsscan von Objektträger mit Durchnummerierung Ruffini-ähnlicher Strukturen [71/14 R4a].

Des Weiteren wurde ein Motic Scanner (Motic Easy Scan Infinity 100) verwendet, welcher über Schnittdigitalisierung eine hochauflösende digitale Mikroskopie ermöglicht. Mithilfe der durchnummerierten Scans konnte der jeweilige Schnitt jeweils strukturiert untersucht werden. Dies diente insbesondere dazu, Neurofilamente nach der Immunhistochemie zu detektieren, um den Innervationsnachweis der Strukturen zu erbringen.

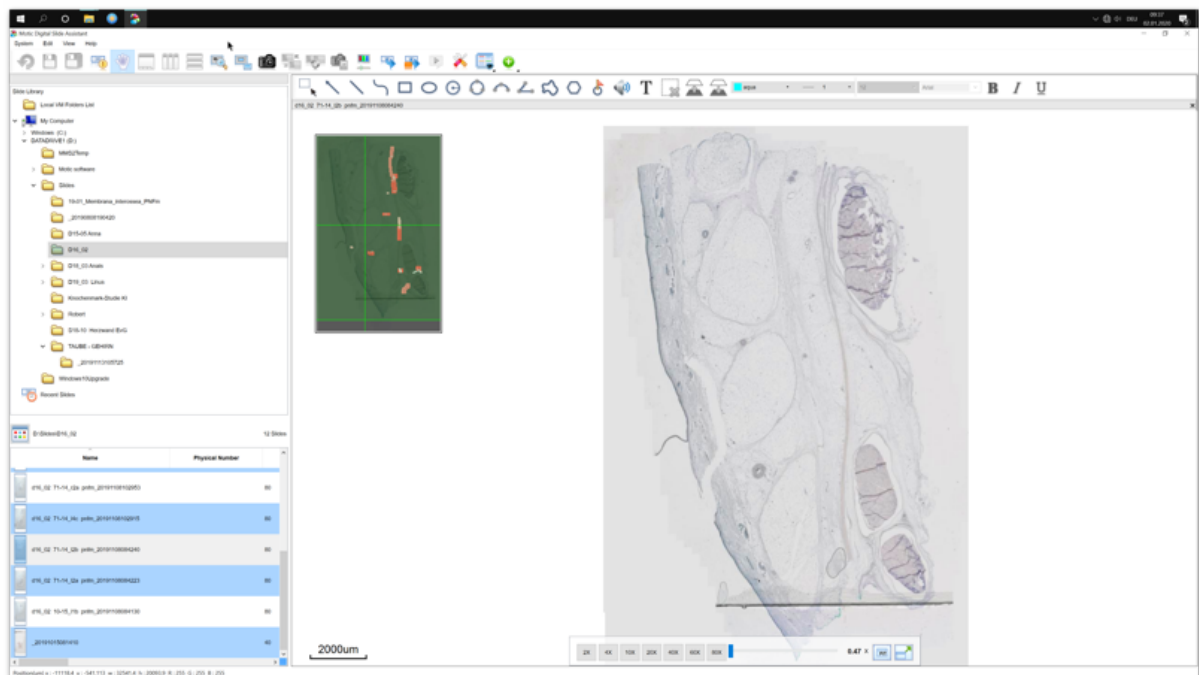


Abb. 5: Screenshot der Motic Scanner Bearbeitungssoftware.

2.6. Statistik

2.6.1. Datenerfassung

Mithilfe einer Excel-Tabelle wurden die gefundenen Mechanorezeptoren aufgelistet. Dabei wurden sie nach ihrer Lokalisation (Dermis, Subkutis, Sehne oder Muskel) und ihrer Assoziation (Haar, Drüse, Nerv, Gefäß, Fettgewebe, Faszie, Sehnenscheide) eingeteilt. Zudem wurden die Körperchen vermessen (Fläche und Höhe in Pixel) und ihre enthaltene Gefäßanzahl erfasst. Bis zu vier Gefäße wurden zudem im Durchmesser (in Pixel) vermessen. Zudem wurde die Vergrößerung (10x oder 20x) angegeben und ob das jeweilige Gefäßendothel gefaltet, also kontrahiert vorlag.

2.6.2. SPSS

Für die Auswertung der erhobenen Daten aus der Excel Tabelle wurde mithilfe eines SPSS-Programms (SPSS Statistics, IBM Software) gearbeitet.

Folgende Variablen lagen vor:

nominal: Lokalisation (Schicht)

nominal: Assoziation (Haar, Drüse, Fettgewebe, Gefäß, Faszie, Nerv, Sehnenscheide)

ordinal: Rezeptorparameter (Anzahl Gefäße)

metrisch: Rezeptorparameter (Fläche in μm^2 : der zuvor in Pixel erfasste Flächenparameter wurde in μm^2 umgerechnet)

2.6.3. Fragestellungen

Mithilfe der Messungen aus der erstellten Excel Tabelle sollten genauere Informationen über die mikroskopisch aufgefundenen Ruffini-ähnlichen Körperchen herausgestellt und ausgewählte Abhängigkeiten erfasst werden.

Von Interesse war insbesondere der Parameter der Rezeptorfläche und inwiefern sich dieser in Bezug auf die Lokalisation und Assoziation verändert. So sollte herausgefunden werden, ob sich die Rezeptorfläche zum Beispiel mit der Tiefe des Gewebes in seiner Größe verändert oder immer gleich groß bleibt.

Mithilfe des Parameters der verschiedenen Assoziationen sollte dargestellt werden, ob beispielsweise flächig große Ruffini-ähnliche Körperchen vorzugsweise assoziiert an einer bestimmten Struktur vorliegen, um hier eventuell eine Relevanz für handchirurgische Eingriffe ableiten zu können.

Außerdem interessierte die Gefäßanzahl pro Rezeptorfläche und ob ein statistischer Zusammenhang zu erkennen ist, da in den durchgeführten mikroskopischen Untersuchungen viele Gefäße pro Ruffini-ähnlichem Körperchen aufgefallen sind. Zudem sollte herausgefunden werden, ob die Gefäßanzahl pro Rezeptor beispielsweise mit der Tiefe des Gewebes zunimmt, um gegebenenfalls einen Zusammenhang zwischen Vaskularisierung und Lokalisation oder Rezeptorfläche herzustellen.

Dementsprechend wurden zunächst Voraussetzungsprüfungen für die passenden statistischen Tests angewendet. Die Ergebnisse dieser Prüfungen wurden hier als Zwischenergebnisse aufgeführt, während die Endergebnisse der hauptsächlichen statistischen Tests im Ergebnisteil angesiedelt sind.

Folgenden Fragestellungen wurde nachgegangen:

1. Ist die Rezeptorfläche abhängig von der Schicht (Lokalisation)?

Nullhypothese: keine Abhängigkeit

nominal gegen metrisch: t-Test oder Varianzanalyse

Voraussetzungsprüfung:

Zur Prüfung der Normalverteilung wird der Kolmogorov-Smirnov Test eingesetzt.

Nullhypothese: Es liegt eine Normalverteilung vor.

Die Null-Hypothese muss verworfen werden. Die Flächen und die Anzahl der Gefäße sind nicht normalverteilt (jeweils $p=0,000$ bei zweiseitiger asymptotischer Signifikanz bei einem Signifikanzniveau von $0,05$).

Zwischenergebnis: Da keine Normalverteilung vorliegt, kann kein t-Test angewendet werden. Dafür wird für eine Varianzanalyse der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Eine Prüfung der Varianzhomogenität erübrigt sich, da die Voraussetzungen ohnehin nicht erfüllt sind. Auf eine Transformation zur Normalverteilung wird verzichtet.

Für die Größe der Rezeptoren wurde eine Ausreißeranalyse durchgeführt. Die identifizierten Werte wurden noch einmal auf Plausibilität in den Präparaten angesehen und als korrekt akzeptiert.

2. Ist die Rezeptorfläche abhängig von der Assoziation?

Nullhypothese: Es liegt keine Abhängigkeit vor.

nominal gegen metrisch: t-Test oder Varianzanalyse

Voraussetzungsprüfung:

Zur Prüfung der Normalverteilung wird der Kolmogorov-Smirnov Test eingesetzt.

Nullhypothese: Es liegt eine Normalverteilung vor.

-für die Assoziation an Haare (9 Rezeptoren):

die Flächen sind normalverteilt; die Gefäßanzahl ist nicht normalverteilt (Fläche $p=0,200$ bzw. Gefäßzahl $p=0,046$ bei zweiseitiger asymptotischer Signifikanz) (Signifikanzniveau $0,05$)

für die Assoziation an Drüsen (27 Rezeptoren):

die Flächen und die Anzahl der Gefäße sind nicht normalverteilt (Fläche $p=0,000$ bzw. Gefäßzahl $p=0,000$ bei zweiseitiger asymptotischer Signifikanz) (Signifikanzniveau $0,05$)

für die Assoziation an Fettgewebe (72 Rezeptoren):

die Flächen und die Anzahl der Gefäße sind nicht normalverteilt (Fläche $p=0,000$ bzw. Gefäßzahl $p=0,000$ bei zweiseitiger asymptotischer Signifikanz) (Signifikanzniveau 0,05)

für die Assoziation an (große) Gefäße (74 Rezeptoren):

die Flächen und die Anzahl der Gefäße sind nicht normalverteilt (Fläche $p=0,000$ bzw. Gefäßzahl $p=0,000$ bei zweiseitiger asymptotischer Signifikanz) (Signifikanzniveau 0,05)

für die Assoziation an Faszien (138 Rezeptoren):

die Flächen und die Anzahl der Gefäße sind nicht normalverteilt (Fläche $p=0,000$ bzw. Gefäßzahl $p=0,000$ bei zweiseitiger asymptotischer Signifikanz) (Signifikanzniveau 0,05)

für die Assoziation an Nerven (39 Rezeptoren):

die Flächen und die Anzahl der Gefäße sind nicht normalverteilt (Fläche $p=0,000$ bzw. Gefäßzahl $p=0,000$ bei zweiseitiger asymptotischer Signifikanz) (Signifikanzniveau 0,05)

für die Assoziation an Sehnenscheiden (105 Rezeptoren):

die Flächen und die Anzahl der Gefäße sind nicht normalverteilt (Fläche $p=0,000$ bzw. Gefäßzahl $p=0,000$ bei zweiseitiger asymptotischer Signifikanz) (Signifikanzniveau 0,05)

Da die Flächen der neun Rezeptoren normalverteilt erscheinen, wird zur Prüfung der Varianz-Homogenität für die Rezeptorgröße in Assoziation zu den Haaren der Levene Test eingesetzt. Nullhypothese: Es liegt eine Varianz-Homogenität vor.

Ergebnis: Die Nullhypothese kann verworfen werden ($p=0,101$ bei einem Signifikanzniveau von 0,05).

Zwischenergebnis: Insgesamt sind die Voraussetzungen für einen t-Test (Normalverteilung und homogene Varianz) nirgends erfüllt.

Das heißt: Für Unterschiede der Rezeptorgröße (Fläche) und der Anzahl der Gefäße bezüglich der Assoziation wird die nicht-parametrische Varianzanalyse (einfaktorielle ANOVA) eingesetzt.

3. Ist die Gefäßanzahl abhängig von der Rezeptorfläche?

Spearman-Korrelation (ordinal gegen metrisch skalierte Daten):

Zur Prüfung, ob die Gefäßanzahl mit der Rezeptorfläche korreliert, wird ein Spearman-Rho-Korrelationstest durchgeführt. Bei positiver Korrelation erübrigt sich eine Varianzanalyse für Unterschiede der Anzahl der Gefäße bezüglich der Assoziation.

4. Ist die relativierte Rezeptorfläche pro Gefäß abhängig von der Schicht (Lokalisation)?

Zuerst wurde die Gefäßanzahl pro Rezeptor relativiert, um herauszufinden wie viel Fläche pro Rezeptorgefäß vorliegt. Getestet wurde somit je ein Gefäß pro Rezeptor gegen die Lokalisation (Dermis, Subkutis, Sehne und Muskel). Dafür wurde erneut eine einfaktorielle ANOVA-Varianzanalyse durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Ruffini-Körperchen im proximalen Handrücken

Lichtmikroskopisch fielen spindelförmige Strukturen auf, die durch ihre Form, ihre Kapsellosigkeit und ihrer kollagenfaserigen Binnenstruktur als Ruffini-Körperchen erschienen. Insgesamt konnten 651 ruffini-ähnliche Strukturen identifiziert werden, welche die zuvor aufgeführten Kriterien erfüllten. Zudem fiel auf, dass alle Körperchen gut vaskularisiert waren. Neben zahlreichen Gefäßen beinhalteten sie außerdem häufig angeschnittene Nerven.

Von besonderer Bedeutung war die Verteilung in den verschiedenen Hautschichten und die Häufung an Sehnen anzusehen. Insgesamt befanden sich 349 der 651 Strukturen nahe an den Strecksehnen des Handrückens oder sogar im Inneren der Sehnen (37). 105 von den 349 Körperchen lagen in Assoziation zu Sehnenscheiden vor und 138 der 349 waren mit den Faszien der Sehnen assoziiert. Die übrigen untersuchten Hautschichten wiesen weniger Ruffini-ähnliche Strukturen auf. So waren es in der Dermis 132 Körperchen und in der Subkutis 153. In der Subkutis fiel die Assoziation zu großen Gefäßen (74 von 153) und Fettgewebe (72 von 153) auf.

Es folgen nun einige ausgewählte lichtmikroskopisch aufgenommene Bilder, welche jeweils Ruffini-ähnliche Strukturen (im Folgenden Ruffini-Körperchen genannt) in verschiedenen Schichten mit unterschiedlichen Assoziationen veranschaulichen sollen:

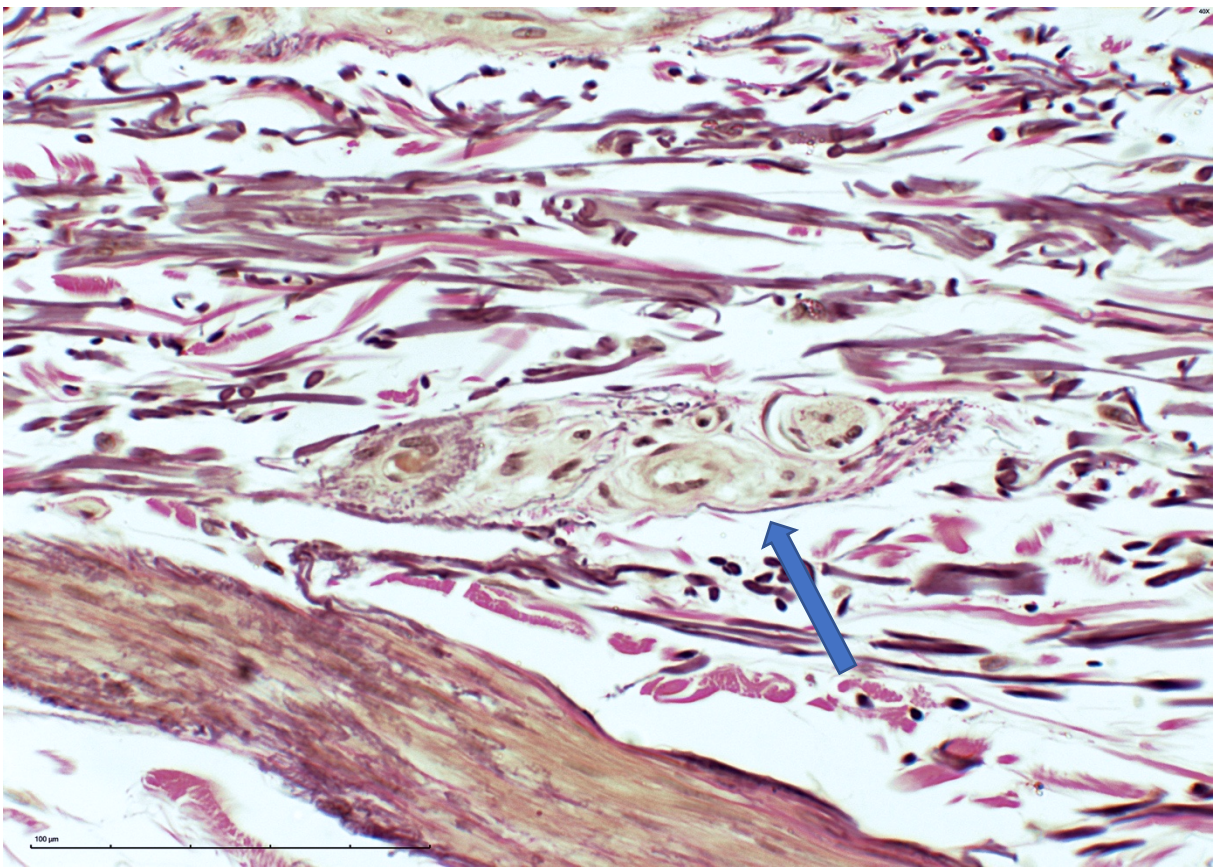


Abb. 6: Ruffini-Körperchen (Pfeil) in Dermis [10/15 L1a].

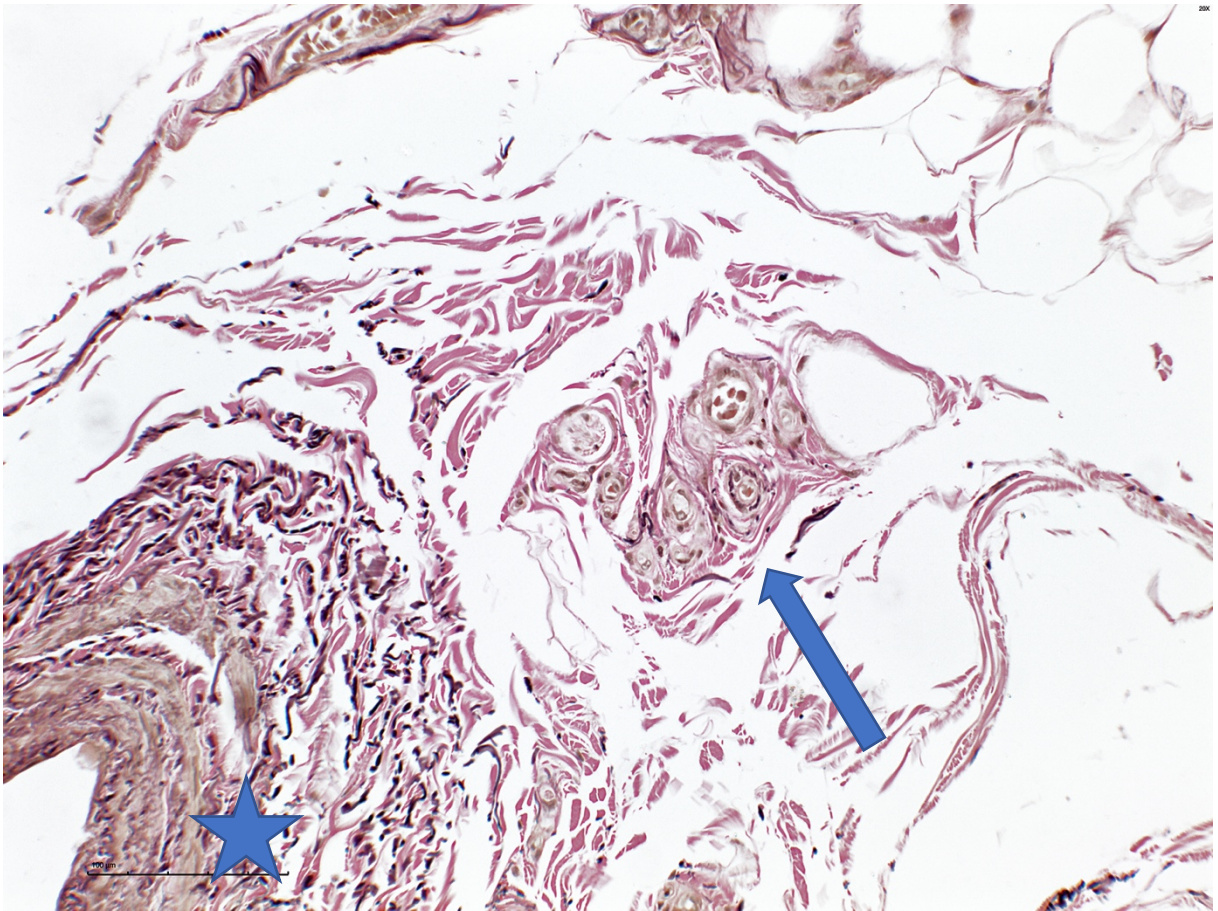


Abb. 7: Ruffini-Körperchen (Pfeil) in Subkutis nah an einem großen Gefäß (Stern) [10/15 L1a].

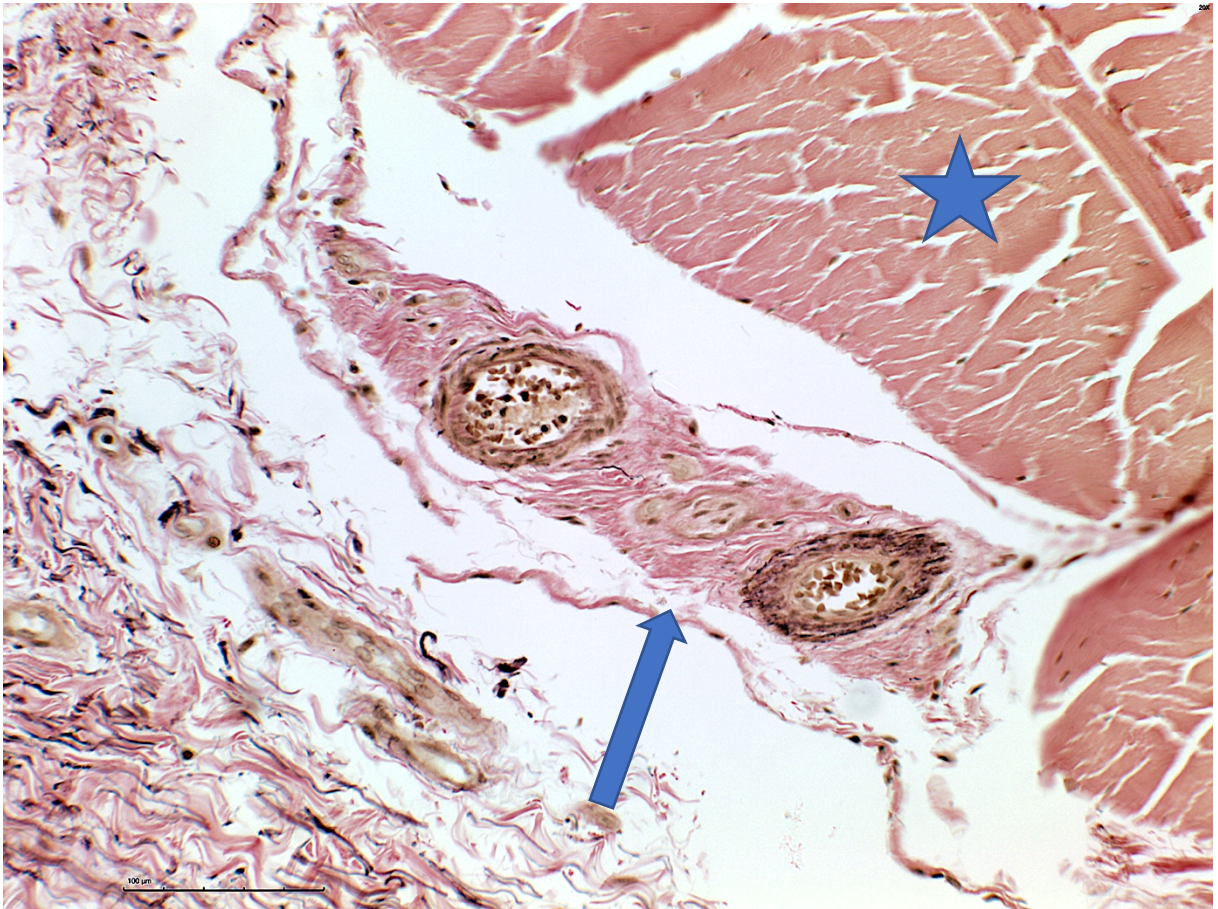


Abb. 8: Ruffini-Körperchen (Pfeil) unten, seitlich anliegend an Sehne (Stern) [10/15 L4a].

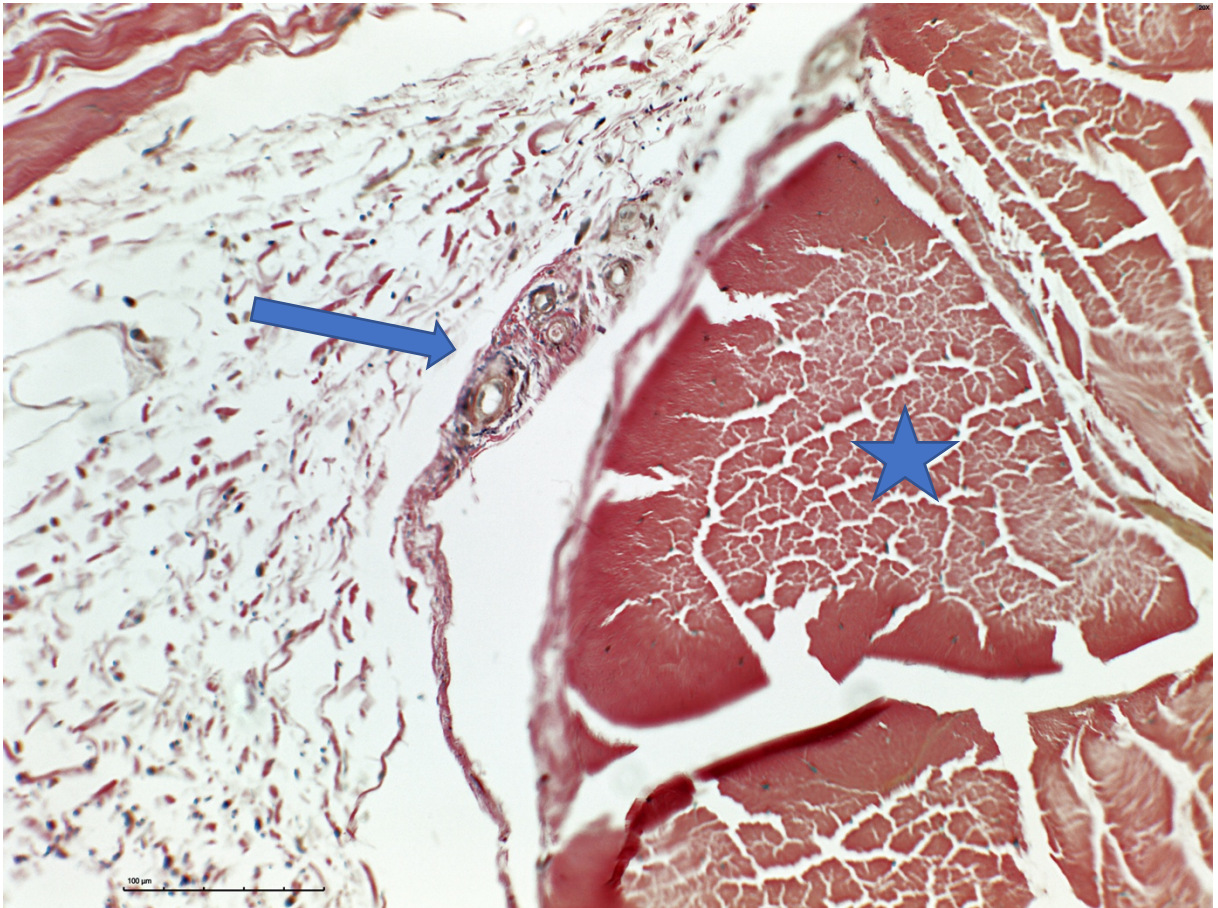


Abb. 9: Ruffini-Körperchen (Pfeil) oben, seitlich anliegend an Sehne (Stern) [10/15 R4c].

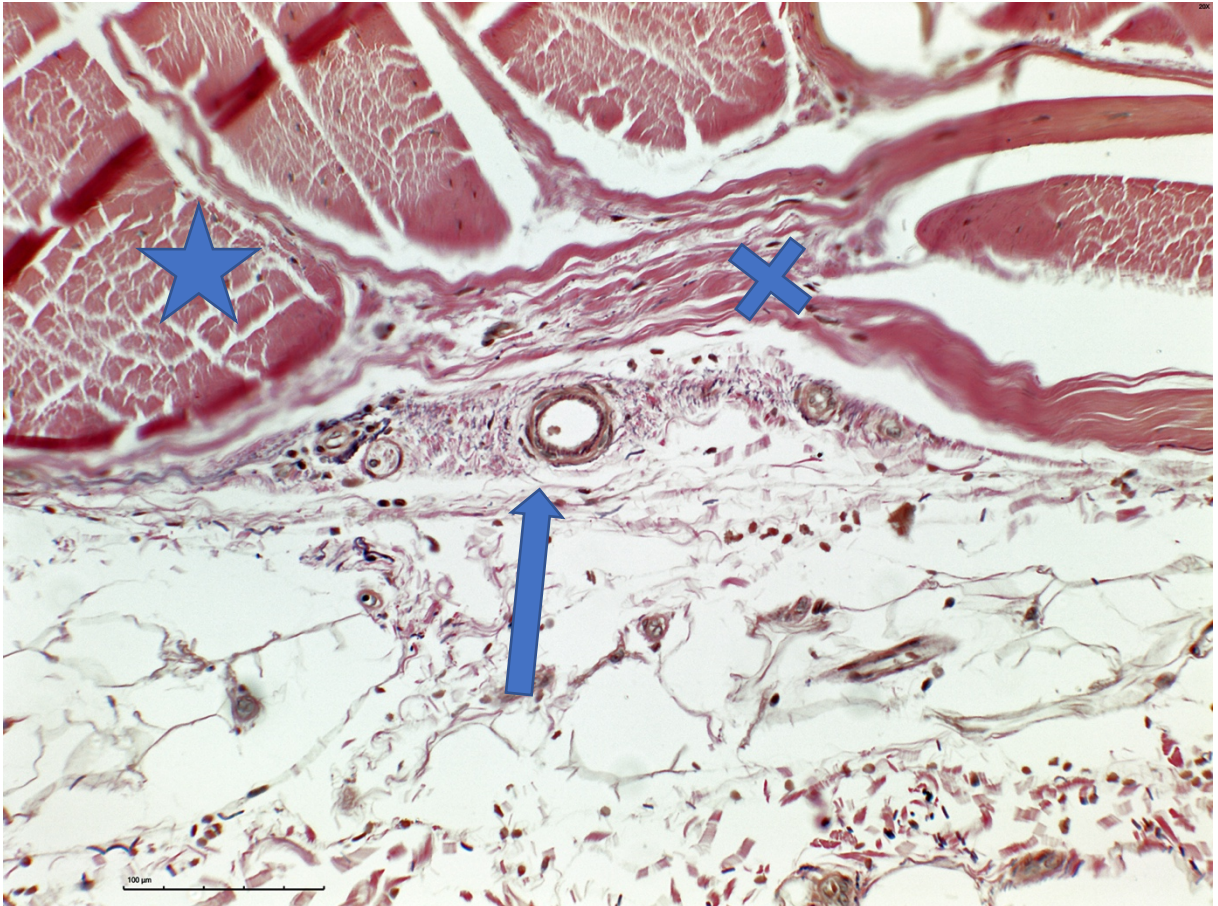


Abb. 10: Ruffini-Körperchen (Pfeil) unten anliegend an Sehne (Stern) und Peritendindeum (X) [10/15 R4c].

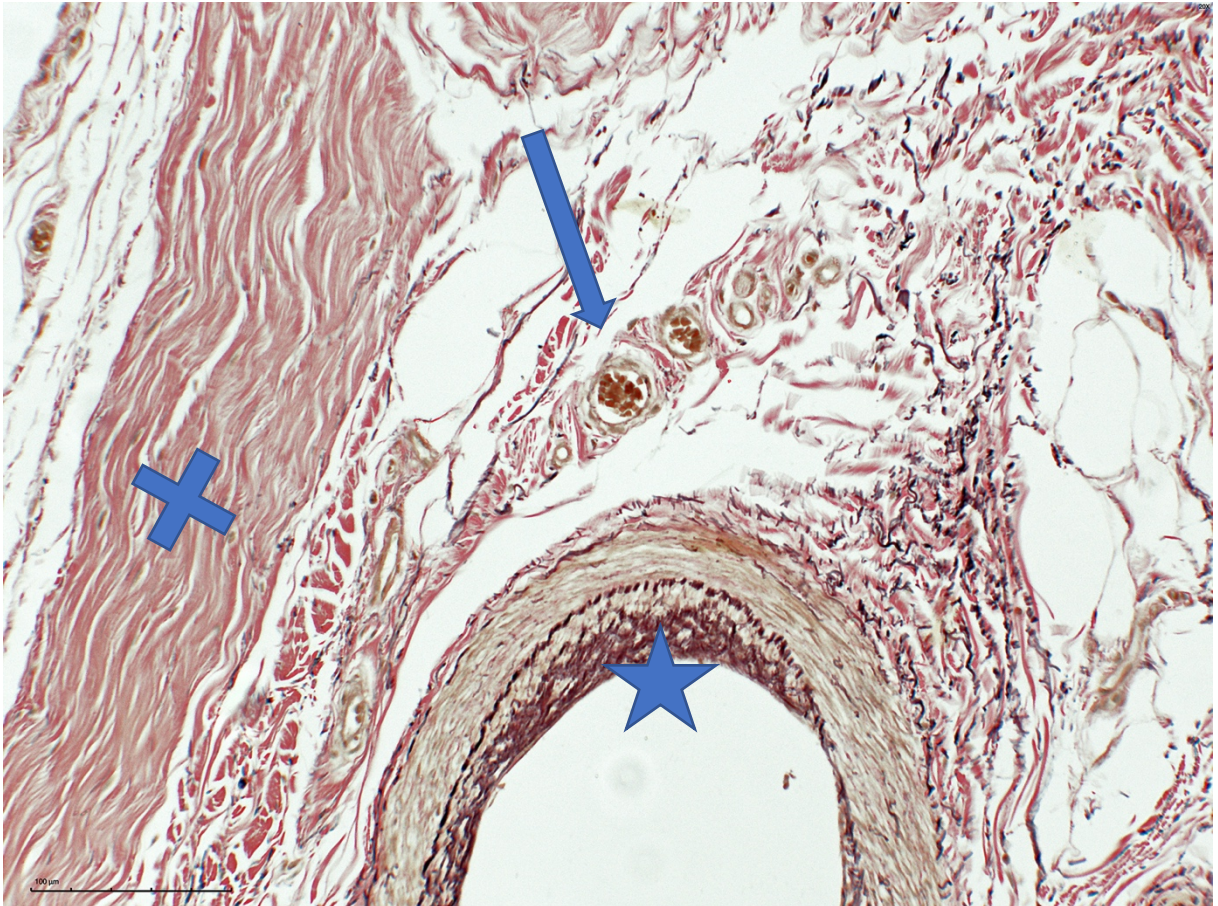


Abb. 11: Ruffini-Körperchen (Pfeil) an einem großen Gefäß (Stem), seitlich von Faszien (X) [71/14 R1a].

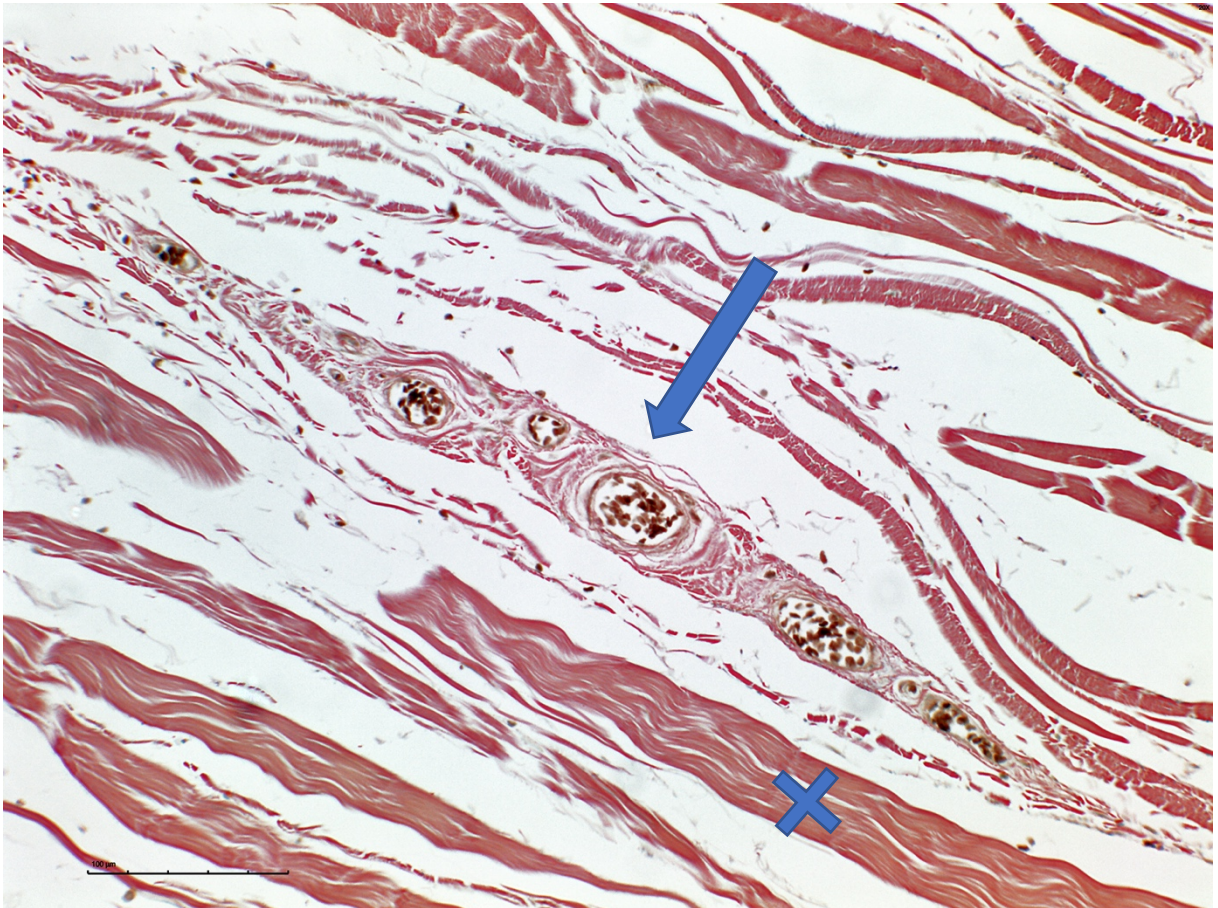


Abb. 12: Gut vaskularisiertes Ruffini-Körperchen (Pfeil) unmittelbar an Faszienngewebe (gewellt, X)
[71/14 R2a].

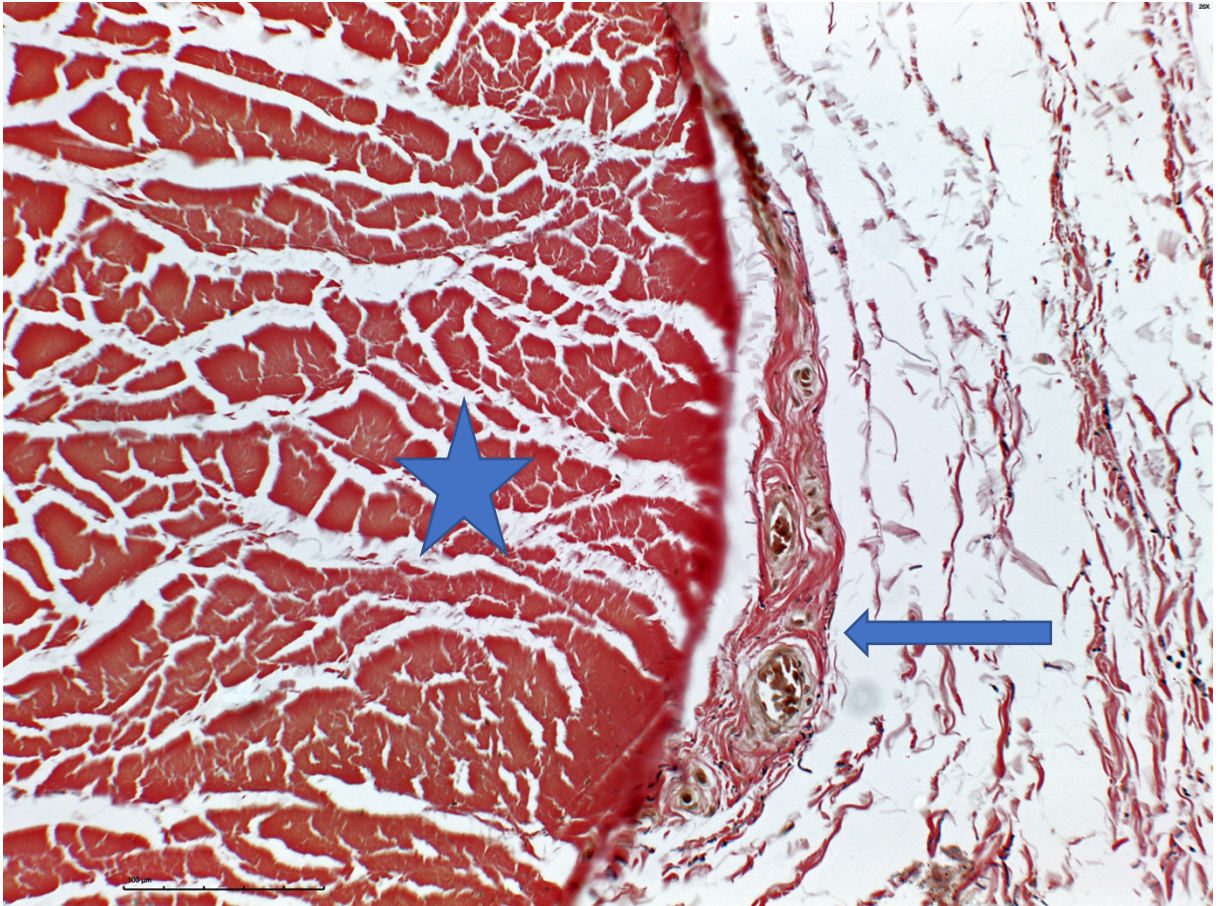


Abb. 13: :Ruffini-Körperchen (Pfeil) direkt seitlich an einer Sehne (Stern) [71/14 R2b].

3.2. Lokalisationsskizzen

Zur Veranschaulichung der Verteilung der gefundenen Ruffini-ähnlichen Körperchen wurden, mit zeichnerischer Unterstützung von Frau Christine Opfermann-Rüngeler, Zeichnungen von den Probeentnahmestellen im Sagittalschnitt erstellt. Es gibt somit drei Ebenen:

Ebene 1 (Entnahmestellen 1a,1b)

Ebene 2/3 (Entnahmestellen 2a,2b,3)

Ebene 4 (Entnahmestellen 4a,4b,4c).

Mithilfe von farblicher Absetzung sind vier Schichten bestimmt worden:

Dermis (blau)

Subkutis (grün)

Sehnenschicht (lila)

Muskelschicht (rot).

Auffällig sichtbar ist die Anhäufung der Körperchen an den Sehnen des Handrückens. In der fettreichen Subkutis fällt die Nähe zu großen Gefäßen auf. Die Körperchen in der oberflächlich gelegenen Dermis waren deutlich kleiner als solche, die tiefer gelegen waren.

Außerdem ist die Dermis vergleichsweise dünn in ihrer Ausdehnung, weshalb die blau eingefärbten Körperchen in ihrer Menge überrepräsentiert und größer erscheinen. Zu beachten ist somit, dass die Größe beziehungsweise Fläche der gefundenen Ruffini-ähnlichen Körperchen in den Zeichnungen nicht maßstabsgerecht miteinbezogen wurde.

Wichtig zu betonen ist, dass sich die meisten Ruffini-Körperchen um die Strecksehnen herum verteilen.

Die nachfolgenden Zeichnungen ergeben sich aus der Aufsummierung aller gefundenen Strukturen, um dadurch Häufungen sichtbar zu machen, die sich in den Einzelpräparaten nicht zeigen.

3.2.1. Ebene 1

Ebene 1 befindet sich im proximalen Handwurzelbereich. Neben der proximalen Carpaliereihe erscheint somit hier ebenfalls der Radius. Die palmar gelegenen Flexoren sind nur zur Orientierung in der Zeichnung enthalten. Untersucht wurde somit nur der obere, das heißt der Extensorenbereich.

Man erkennt die größte Ansammlung der Ruffini-ähnlichen Strukturen (112) in der tiefsten untersuchten Schicht direkt um die Strecksehnen herum verteilt. Einzelne Strukturen befinden sich sogar im Inneren der Sehnen.

In der Subkutis ist die Nähe der Ruffini-ähnlichen Körperchen zu großen Gefäßen auffällig. Insgesamt aber befinden sich in dieser Schicht weniger als halb so viele Körperchen (54) im Vergleich zur Sehenschicht.

Als flächig kleinste Schicht beinhaltet die Dermis immerhin 33 Ruffini-ähnliche Strukturen. Dabei lässt sich beobachten, dass deutlich mehr Strukturen ulnar (26) aufgefunden werden konnten als radial (7).

Ebene 1a,1b

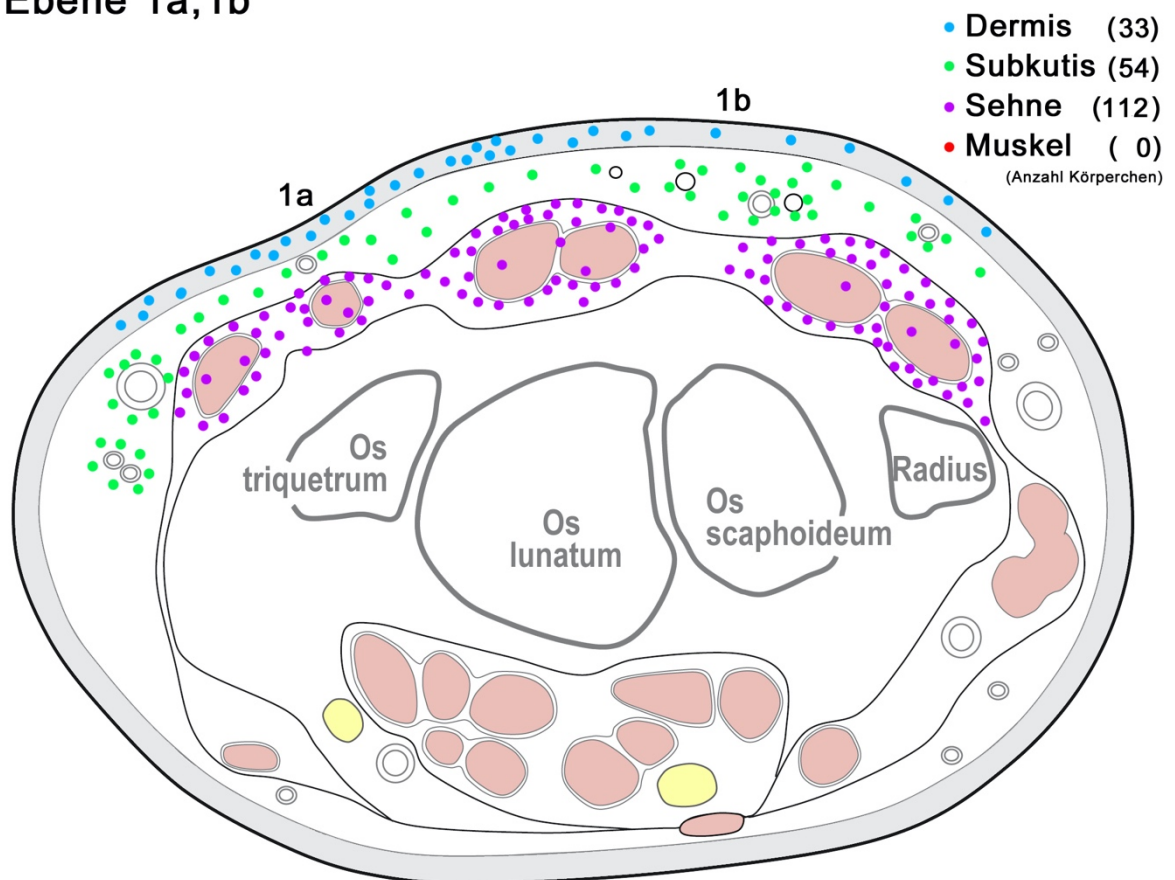


Abb. 14: Ebene 1. [in Zusammenarbeit mit Chrstine Opfermann-Rüngeler]

3.2.2. Ebene 2/3

Ebene 2/3 befindet sich im distalen Handwurzelbereich. Die Probeentnahmestellen 2a, 2b und 3 befinden sich über der distalen Carpaliereihe, wobei Entnahmestelle 3, zur Orientierung, oberflächlich über dem Tabatière entnommen wurde.

In dieser Ebene wird die Anhäufung der Ruffini-ähnlichen Körperchen in der Sehnen-
schicht sehr deutlich. So sind es 118 Körperchen in der Sehnen-
schicht gegenüber jeweils 40 in der Dermis und 46 in der Subcutis. Dies liegt unter anderem auch daran,
dass in dieser Schnittebene nahezu alle Strecksehnen des Handrückens angeschnit-
ten sind.

Auffällig ist außerdem, dass in der Probenentnahmestelle 3 am Tabatière, also radial,
insgesamt erneut deutlich weniger Körperchen (27) gefunden wurden, als in den
Entnahmestellen 2a (97) und 2b (80), die ulnar und medial liegen.

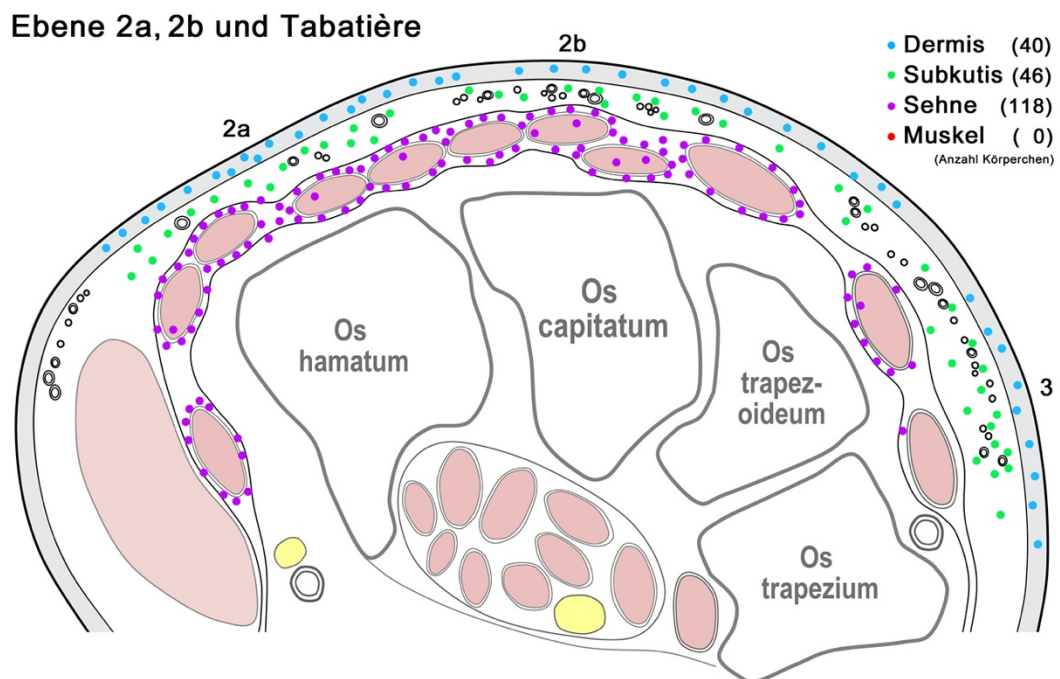


Abb. 15: Ebene 2/3. [in Zusammenarbeit mit Christine Opfermann-Rüngeler]

3.2.3. Ebene 4

Ebene 4 entspricht den Probeentnahmestellen 4a, 4b und 4c, welche sich im Metacarpalbereich der Hand befinden. Somit sind mit den römischen Ziffern V, IV, III und II die Metacarpalknochen gemeint. Die zugehörigen Strecksehnen der Finger sind somit gut zu erkennen und ebenfalls die eindeutige Umrandung dieser von den zahlreichen Ruffini-ähnlichen Strukturen (122).

Betrachtet man die Anzahl der gefundenen Strukturen in Dermis (54) und Subkutis (52), fällt erneut auf, dass in der Sehnschicht mehr als doppelt so viele Strukturen zum Liegen kommen (122).

Besonders in dieser Ebene ist, dass Ruffini-ähnliche Strukturen in der Muskelschicht gefunden werden konnten. Aufgrund der Schnittebene werden sich die 18 gefundenen Strukturen sehr wahrscheinlich in den Musculi interossei befinden.

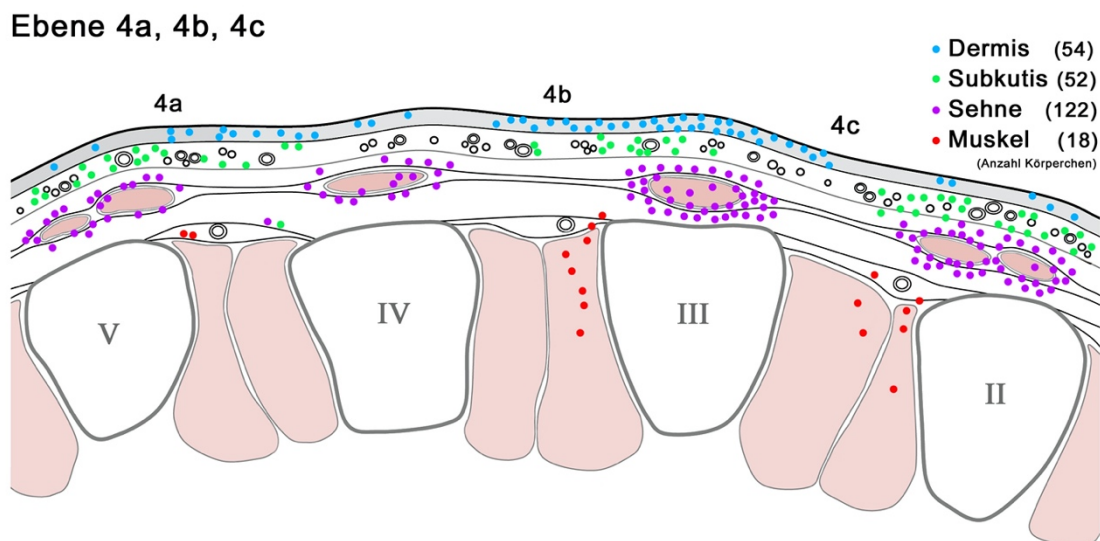


Abb. 16: Ebene 4. [in Zusammenarbeit mit Christine Opfermann-Rüngeler]

3.3. Immunhistochemie

Mithilfe von den eingesetzten Antikörpern konnten Neurofilamente angefärbt werden. Dadurch, dass das verwendete Gewebe lange in Formalin eingelegt war, erwies sich die Anfärbung teilweise nur als schwach rötlich bis schwarz.

Anhand zweier angeschnittener Nerven lässt sich nachweisen, dass die Färbung in den Präparaten funktioniert hat:

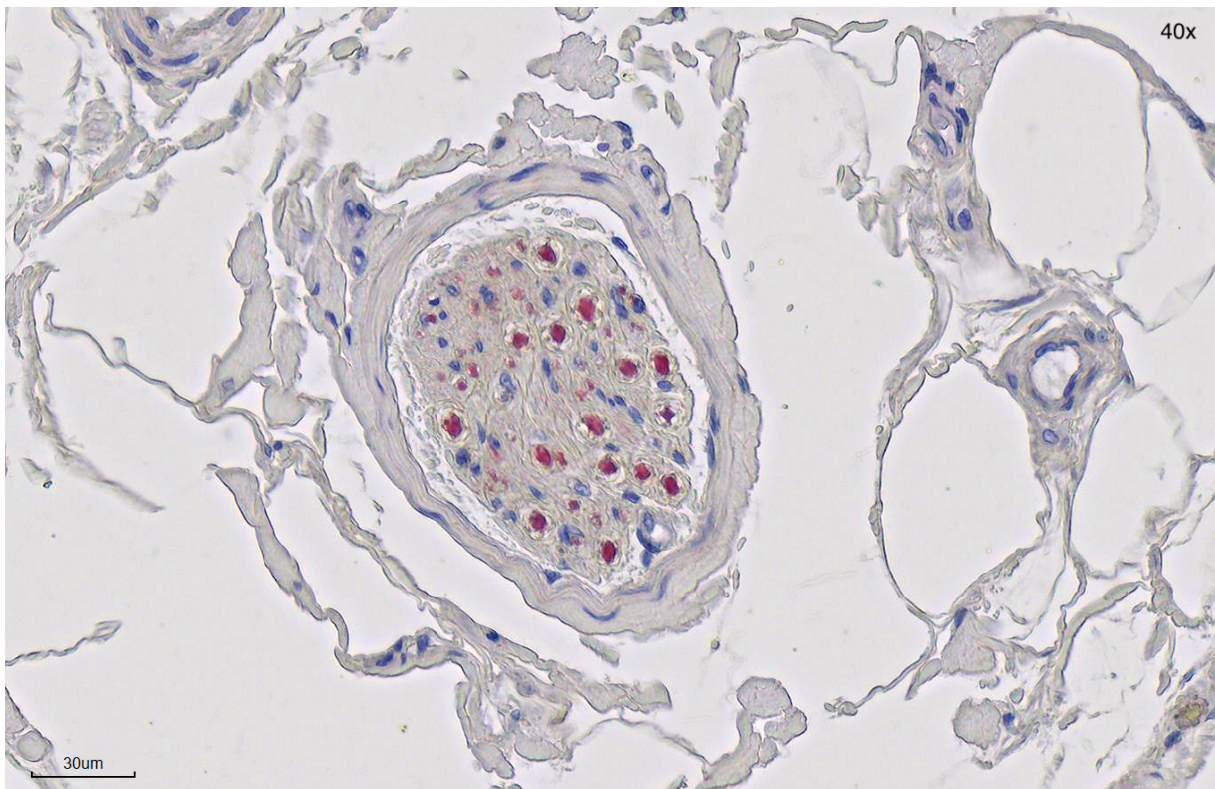


Abb. 17: Sehr gut angefärbte Neurofilamente (rot) in einem querangeschnittenen Nerven [10/15 L1a].

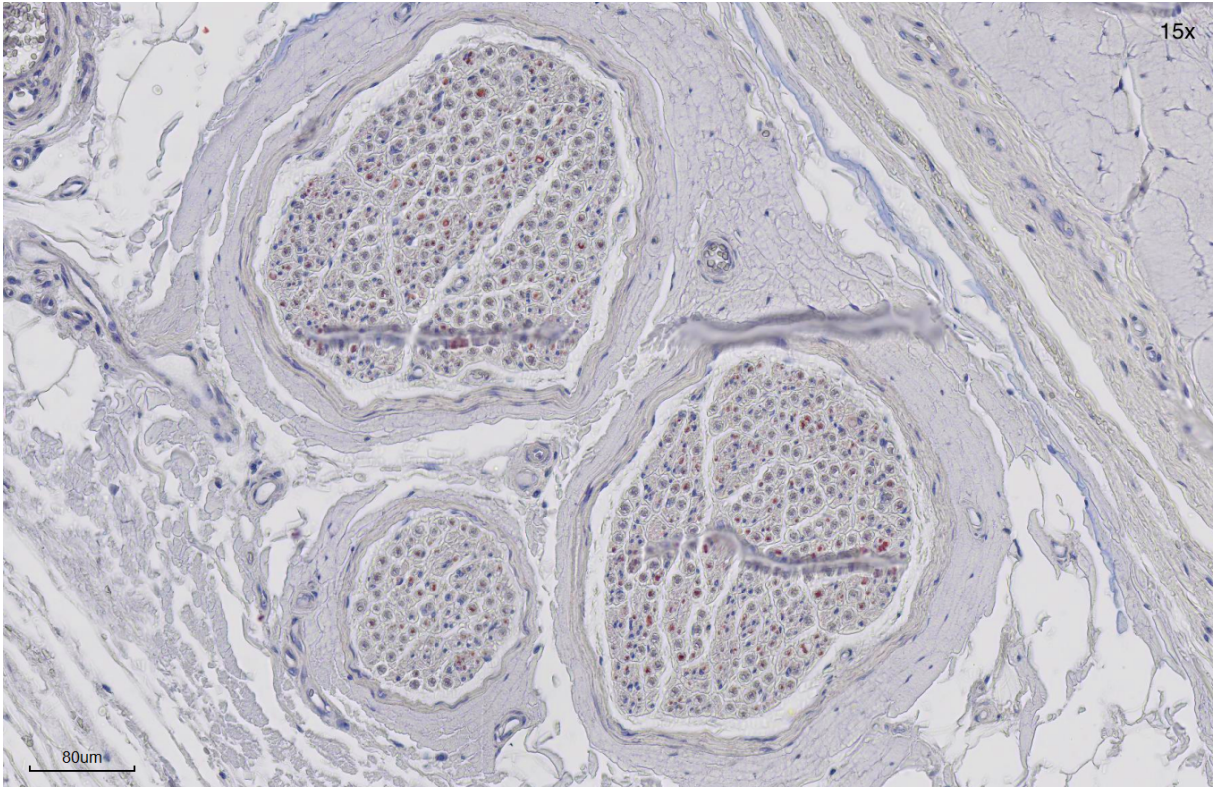


Abb. 18: Gut angefärbte Neurofilamente (rot-schwarz) in einem großen querangeschnittenen Nerven [10/15 R4].

Um in den Ruffini-ähnlichen Körperchen Neurofilamente nachweisen zu können, muss eine hohe Vergrößerung (mindestens 40-fach) gewählt werden. Exemplarisch wird ein Ruffini Körperchen aus der Dermis und eines mit direkter Lage an einer Sehne gezeigt.

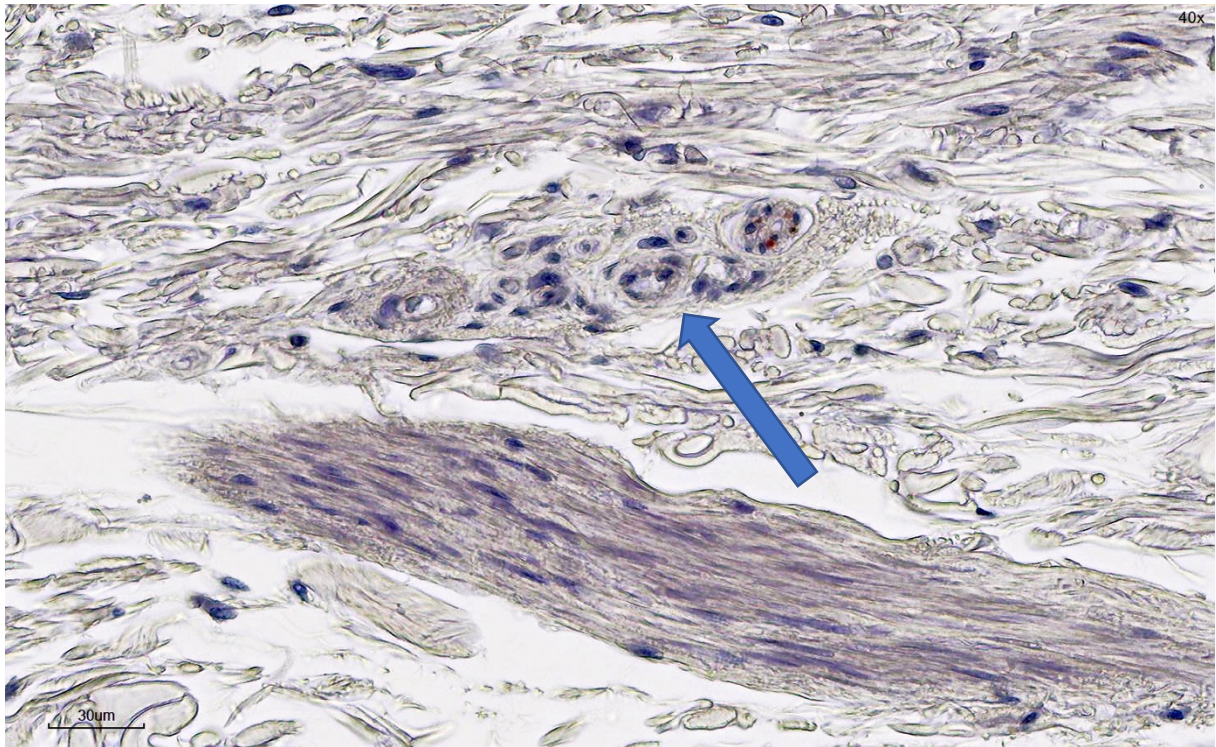


Abb. 19: Ruffini Körperchen (Pfeil) in Dermis mit einzelnen Neurofilamenten (rot) [10/15 L1a].

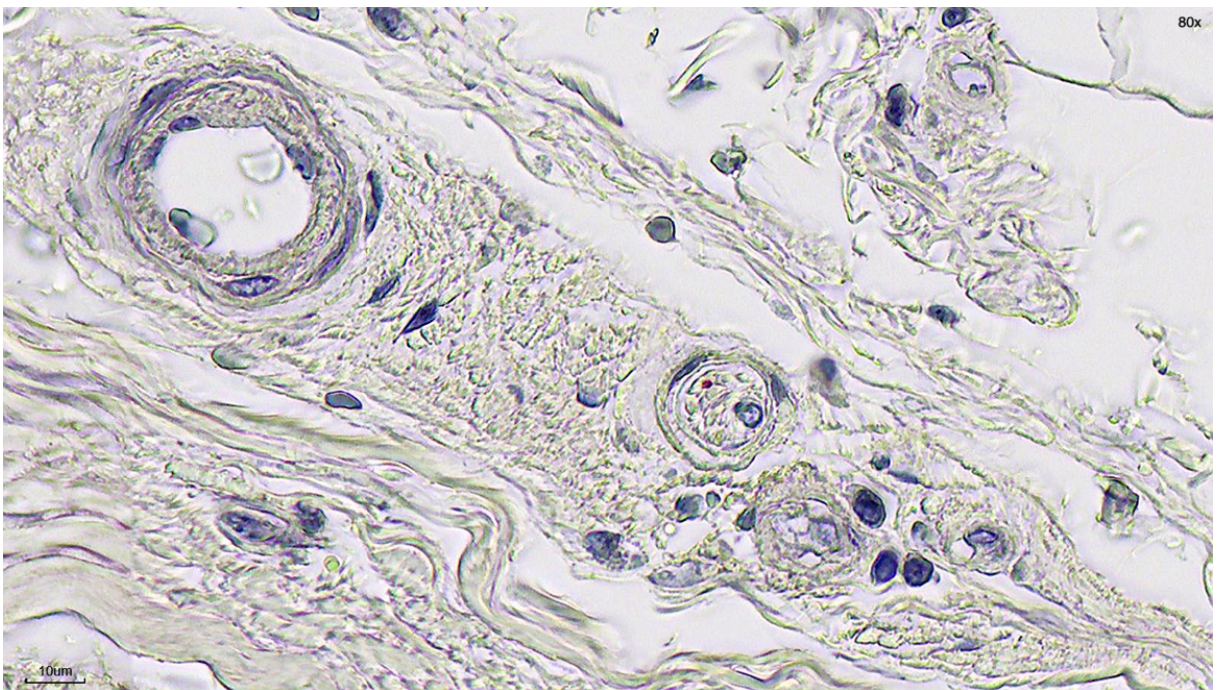
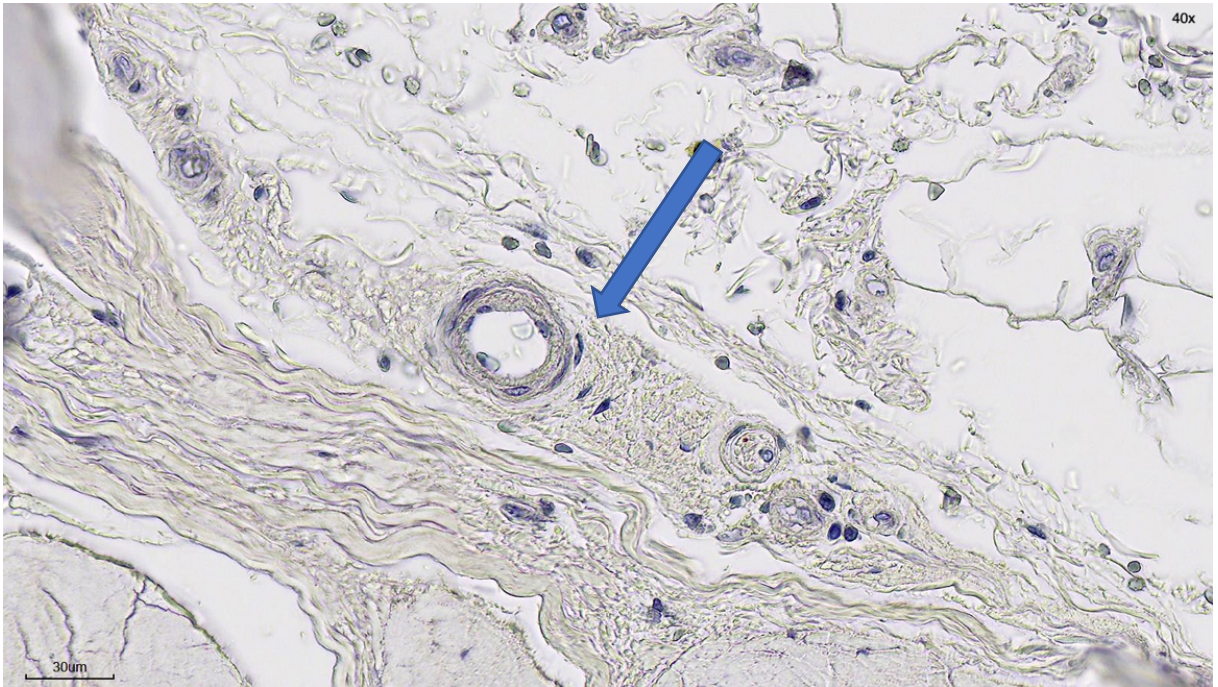


Abb. 20: Ruffini-Körperchen (Pfeil) an einer Sehne mit einem enthaltenen Neurofilament (rot) in 40-facher und 80-facher Vergrößerung [10/15 R4c].

Als weiteres Ergebnis konnten im Retinaculum extensorum [71/14 L2b] Nervenfasern (Antikörper-Niederschlag an Neurofilamenten) erkannt werden, welche im derben Bindegewebe eine positive Neurofilament-Reaktion zeigten (schwach rötlich im Gewebe zu erkennen). Somit wurden zahlreiche Neurofilamente im derben kollagenen Bindegewebe (Fasziengewebe) nachgewiesen, was in der Häufung auf vorhandene Golgi-Sehnenorgane hindeutet.

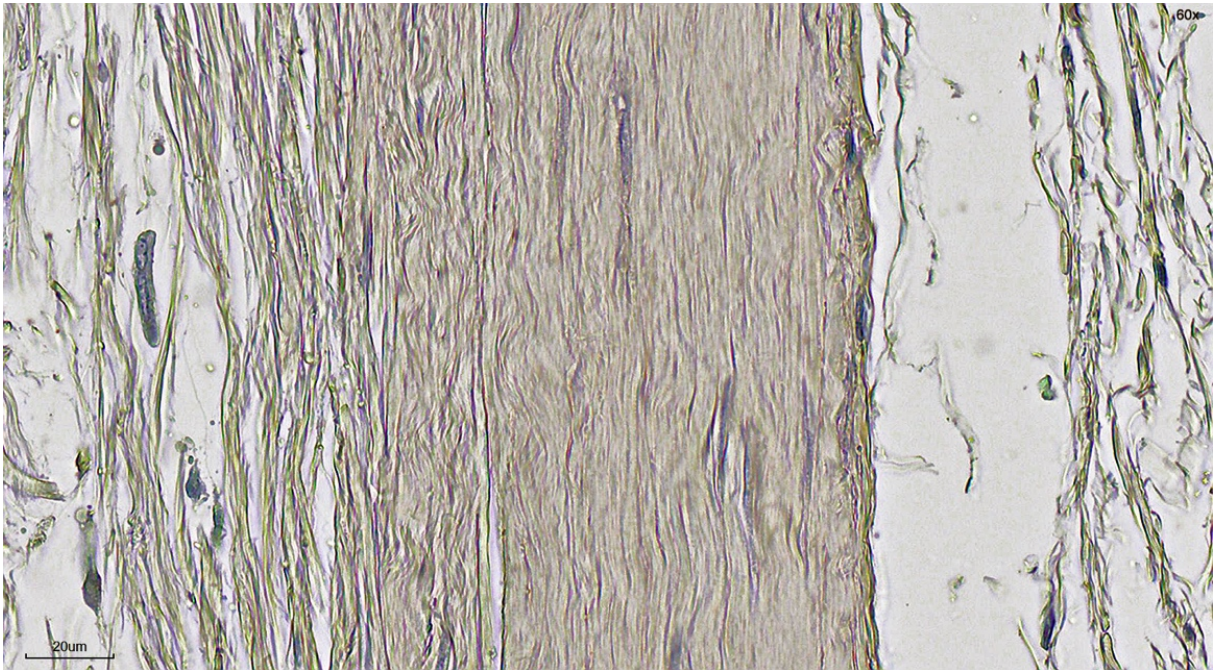


Abb. 21: Retinaculum extensorum mit positiver Neurofilament-Reaktion (rötlich) [71/14 L2b].

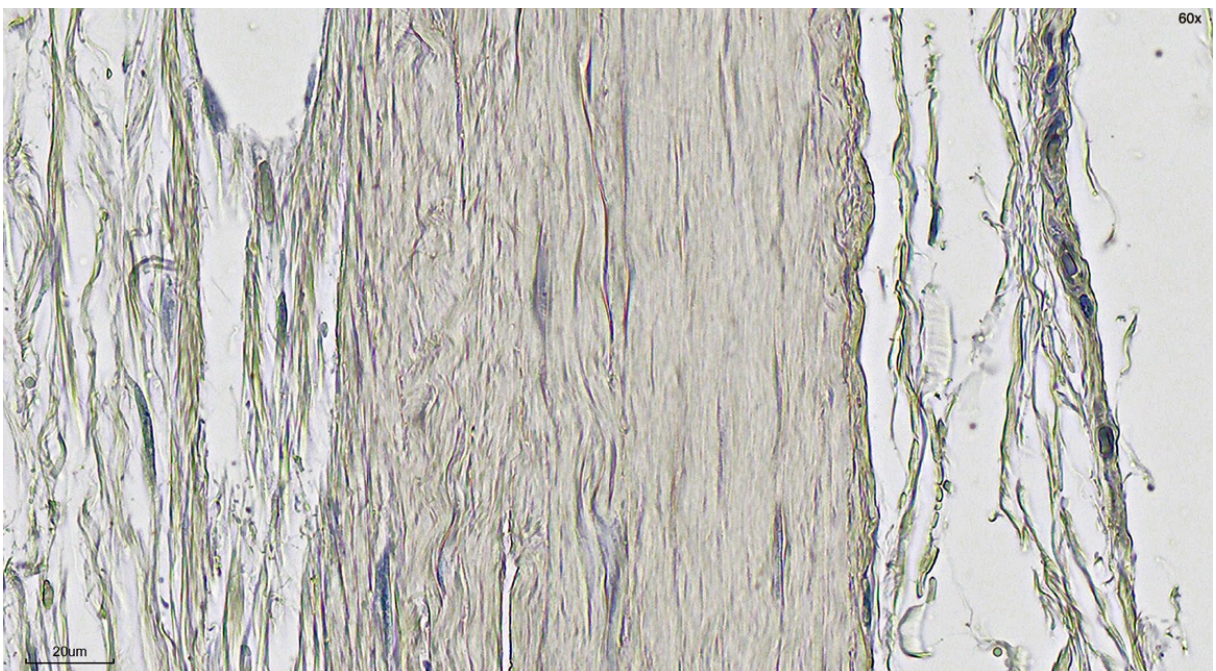


Abb. 22: Retinaculum extensorum mit positiver Neurofilament-Reaktion (rötlich) [71/14 L2b].

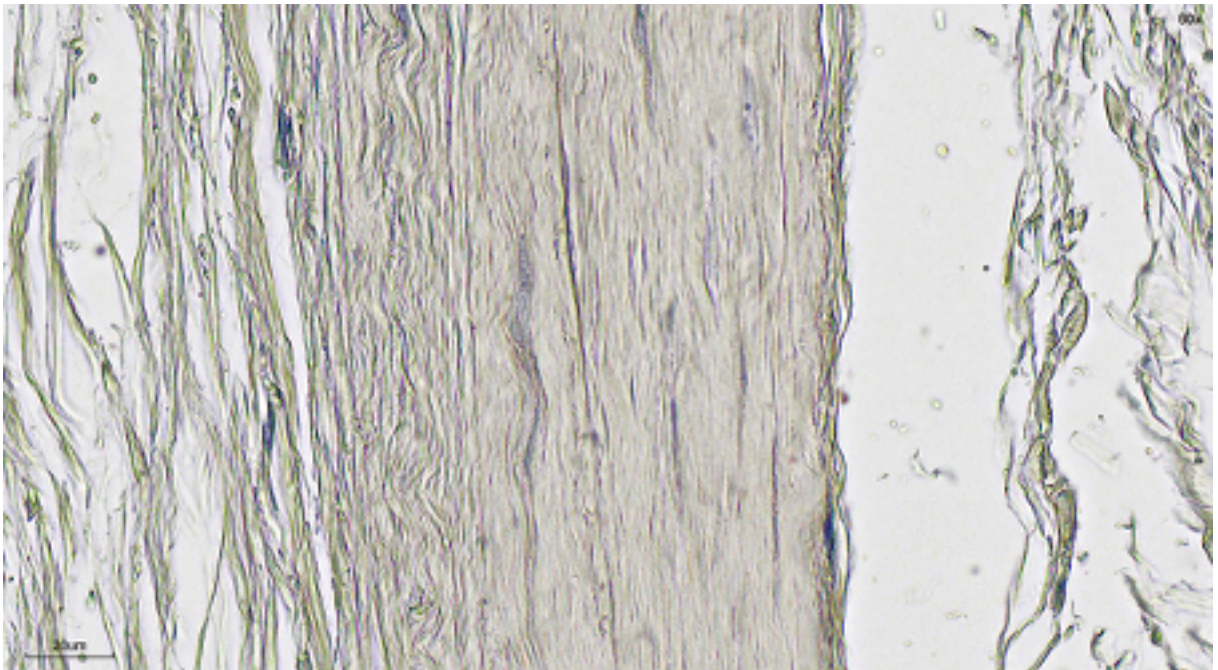


Abb. 23: Retinaculum extensorum mit positiver Neurofilament-Reaktion (rötlich) [71/14 L2b].

3.4. Statistik

3.4.1. Kruskal-Wallis-Test

Um die Fragestellung, inwiefern die Fläche des gefundenen Mechanorezeptors mit der Lokalisation zusammenhängt, zu beantworten, wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

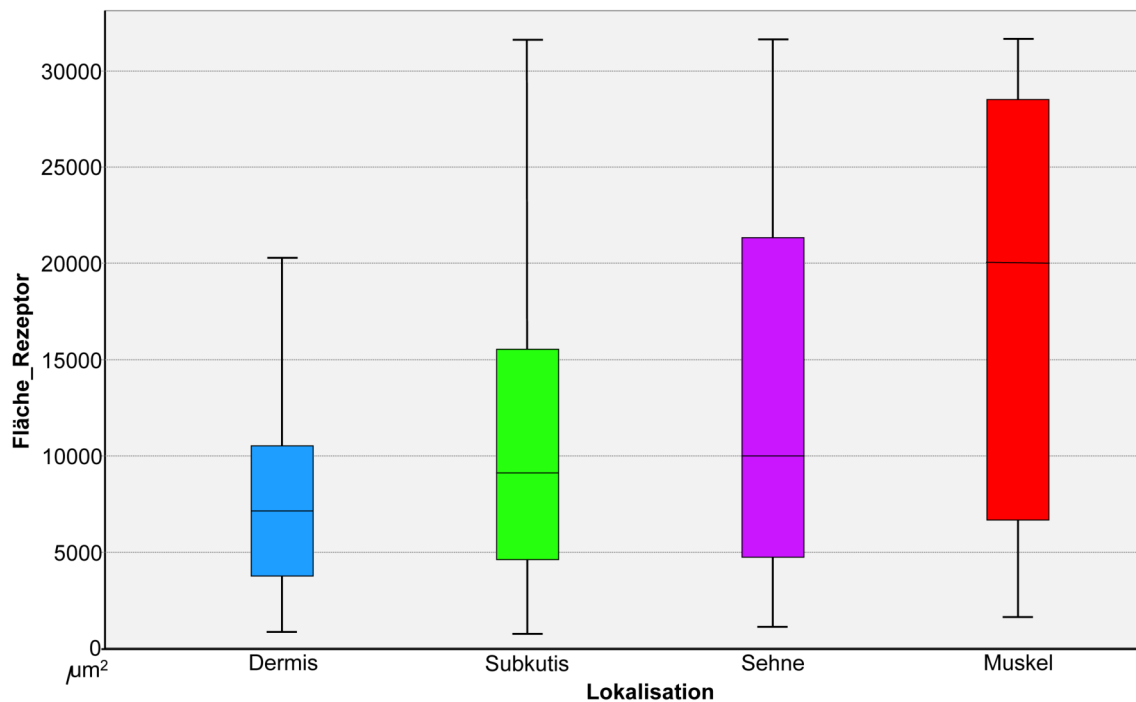


Abb. 24: Boxplot-Diagramm aus Kruskal-Wallis-Test.

Es gibt signifikante Unterschiede der Größe (Fläche) der Rezeptoren gegenüber den Lokalisationen (Signifikanzniveau 0,05). Dies betrifft Dermis gegen Sehne und Dermis gegen Muskel. Für Dermis gegen Subkutis gibt es eine Tendenz für einen Unterschied.

Die nachfolgenden p-Werte werden nach Bonferroni-Korrektur angegeben:

Dermis - Subkutis: $p=0,068$

Dermis - Sehne: $p=0,000$

Dermis - Muskel: $p=0,017$

Subkutis - Sehne: $p=1,000$

Subkutis - Muskel: $p=0,400$

Sehne - Muskel: $p=0,913$

Anhand der erhaltenen p-Werte für Dermis gegen Sehne und Dermis gegen Muskel lässt sich ableiten, dass die Größe der Mechanorezeptoren mit der Tiefe der Schicht zunimmt.

3.4.2. ANOVA

Um die Fragestellung, inwiefern die Rezeptorfläche von der Assoziation abhängt, zu beantworten, wurde ein einfaktorielles ANOVA-Test als Varianzanalyse durchgeführt.

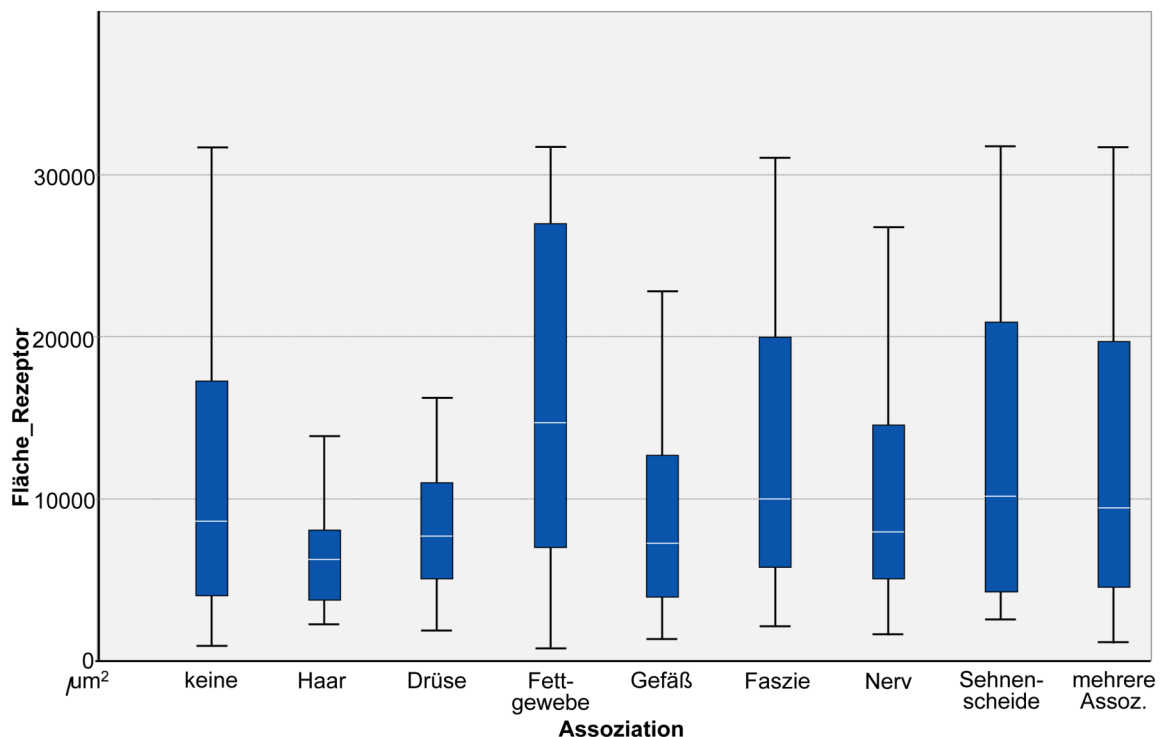


Abb. 25: Boxplot-Diagramm aus ANOVA-Test.

Haar-, Gefäß-, Nerv- und Sehnenscheiden-assoziierte Ruffini-Körperchen unterscheiden sich von den übrigen Rezeptoren, indem sie nicht im 95%-igen Konfidenzintervall liegen (vgl. Mittelwert der Fläche mit dem jeweiligen Konfidenzintervall im Anhang).

Innerhalb des Konfidenzintervalls aller Rezeptoren liegen die Mittelwerte der Flächen von Drüsen-, Fettgewebe- und Fasziens-assoziierten Ruffini-Körperchen.

Vergleicht man die im Anhang aufzufindenden Tabellen (einfaktorielle ANOVA einzeln gegen -gesamt) ist ein Unterschied zu beachten:

Der Mittelwert der Flächen von Fettgewebe-assoziierten Ruffini-Körperchen liegt im ANOVA-Einzelvergleich im Konfidenzintervall nicht-Fettgewebe-assoziiierter Körperchen. Im ANOVA-Gesamtvergleich aller Assoziationen gegen "keine Assoziation" hingegen liegen die Flächen der Fettgewebe-assoziierten Ruffini-Körperchen nicht im Konfidenzintervall. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei den Untersuchungen die Vergleichsgruppe variiert. Dabei ist jedoch der ANOVA-Einzelvergleich von Fettge-

webe-assoziiert gegen -nichtassoziiert als genauer und aussagekräftiger einzustufen, da der Einzelvergleich weniger Ausreißer beinhaltet.

Alle Assoziations-Gruppen (ausgenommen der "Assoziationen mit mehreren Strukturen") unterscheiden sich bei einem p-Wert von 0,008 auf einem Signifikanzniveau von 0,05.

Inhaltlich bedeutet dies, dass die Rezeptoren je nach Assoziation in ihrer Größe beziehungsweise Ausdehnung variieren. So sind sie in flächig großen Assoziationen wie dem Fettgewebe, an Sehenscheiden oder Faszien ebenfalls größer (siehe Ausschlag der Balken im Boxplot Diagramm in Abbildung 25).

3.4.3. Spearman-Rho-Korrelation

Um die Abhängigkeit der Gefäßzahl (ordinal) von der Rezeptorfläche (metrisch) zu untersuchen, wurde eine Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt.

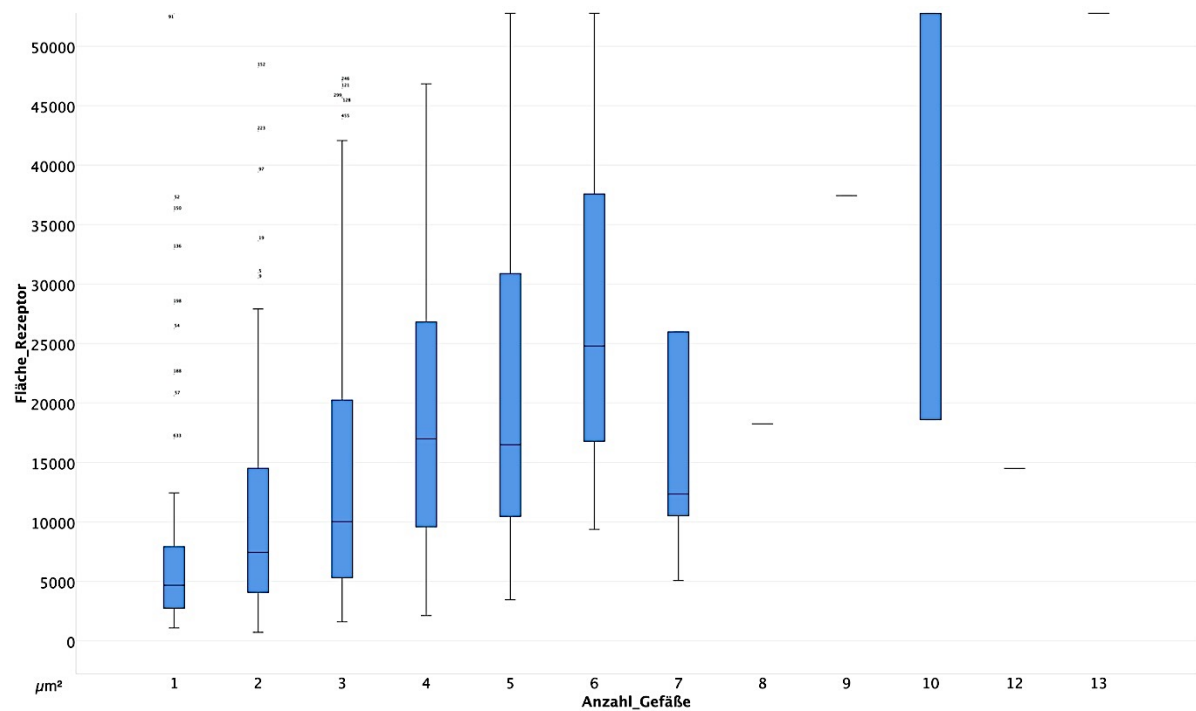


Abb. 26: Spearman-Rho-Korrelation im Boxplot-Diagramm dargestellt.

Es gibt eine eindeutig positive Korrelation (Koeffizient 0,434), signifikant auf einem Niveau von 0,01. Das heißt, dass je größer der Rezeptor ist, desto mehr Gefäße enthält dieser. Dieses Ergebnis erübrigt eine ANOVA-Überprüfung, inwiefern die Gefäßanzahl von der Schicht abhängt.

3.4.4. ANOVA 2.0

Um die Abhängigkeit der relativierten Rezeptorfläche auf die Gefäßanzahl von der Lokalisation zu beschreiben, wurde eine einfaktorische ANOVA-Varianzanalyse verwendet.

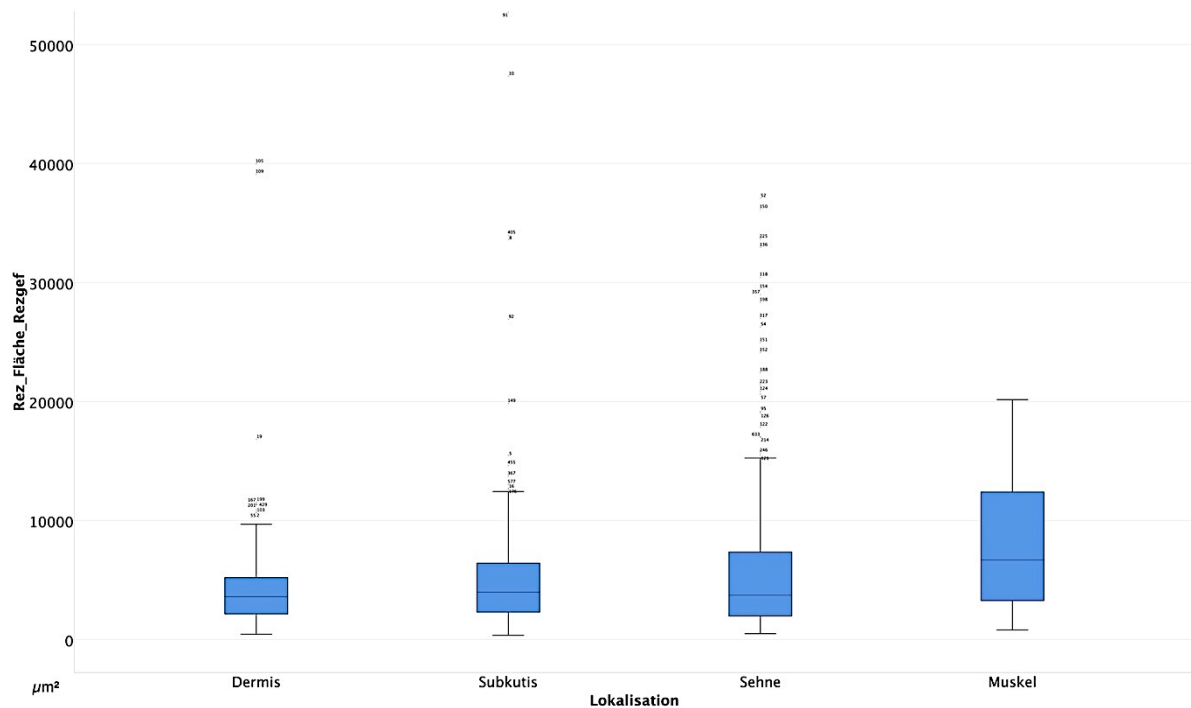


Abb. 27: : Boxplot-Diagramm aus ANOVA-Test mit relativierter Rezeptorgröße pro Rezeptorgefäß.

Die Rezeptorflächen pro Rezeptorgefäß unterscheiden sich nicht signifikant je nach Lokalisation in ihren Medianen bei einem p-Wert von $p=0,227$. Gleiches gilt für die Assoziation bei $p=0,395$. Das bedeutet, dass die Gefäßanzahl pro Rezeptor nicht abhängig von der Schicht oder Assoziation ist, sondern nur von der Rezeptorgröße (Spearman-Rho-Korrelation). Somit besteht eine feste Relation zwischen Rezeptorgröße und Gefäßanzahl. Das Verhältnis von Gefäßanzahl zu Rezeptorgröße ist bei einem Median von $3766,00 \mu\text{m}^2$ Rezeptorfläche pro Rezeptorgefäßanschnitt konstant.

4. Diskussion

Edin und Abbs (Edin & Abbs, 1991) untersuchten die Bewegungsempfindlichkeit von Mechanorezeptoren am Handrücken der menschlichen Hand, wobei sie herausfanden, dass die große Mehrheit (92%) der Mechanorezeptoren auf aktive Hand- oder Fingerbewegungen reagierten. Sie interpretierten auf der Grundlage von Hulliger et al. (Hulliger et al., 1979), dass Hautmechanorezeptoren am Handrücken eine entscheidende Rolle in der Weiterleitung von Bewegungsreizen von der Hand an das ZNS besitzen könnten.

Bislang werden die Ruffini-ähnlichen Körperchen zu den SA II-*low-threshold*-Rezeptoren gezählt (Abraira & Ginty, 2013). Direkte Beweise dafür, dass SA II-LTMR-Reaktionen lediglich bei Ruffini-Körperchen anzutreffen sind, fehlen allerdings (Chambers et al., 1972). Bewiesen ist jedoch, dass sie sowohl lichtmikroskopisch, als auch physiologisch als *slowly-adapting*- und Dehnungs-sensitive-Mechanorezeptoren in der menschlichen Hand identifiziert wurden (Halata & Munger, 1981)

Auch Grill und Hallett schrieben den SA II-Afferenzen im dorsalen Metacarpalbereich wichtige Funktionen bei der Erfassung schneller Bewegungsabläufe zu und stützten sich dabei auf Edin und Abbs' Thesen (Grill & Hallett, 1995). Auf SA-Rezeptoren bezogen, postulierten Edin und Abbs, dass diese weniger stark aktiv auf Extensionsbewegungen der Hand reagierten, als auf Flexionsbewegungen. Allerdings untersuchten Edin und Abbs lediglich den radialen Abschnitt der Hand.

Laut neuerer Studienlage wird den SA II-Afferenzen zugesagt, neben einer bedeutenden propriozeptiven Funktion, auch auf Bewegungen, die zu einer Hautdehnung führen, zu reagieren (Abraira & Ginty, 2013).

Dies verweist ebenfalls auf eine größere Bedeutung bei Flexionsbewegungen. Bezogen auf die vermutete Relevanz der Ruffini-Körper bei dem Gleitvorgang der Strecksehnen am Handrücken, basierend auf meinen Ergebnissen, passt diese Hypothese ebenfalls, da sich die Strecksehnen bei Flexion maximal dehnen müssen.

Winkelmann zweifelt grundlegend an der Existenz von Ruffini-Körperchen beziehungsweise hält sie für Verwechslungen mit wild gewundenen Nervenfasern (Winkelmann, 1960).

Gegen diese These spricht, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass sich die zahlreich aufgefundenen Ruffini-ähnlichen Strukturen nur zufällig in ihrer Morphologie derart gleichen beziehungsweise ähneln. Außerdem beweist die aktuelle Studienlage, dass einige Autoren die Wichtigkeit insbesondere der Ruffini-Körperchen betont

haben (z.B. (Hagert et al., 2005, Hagert et al., 2007)). Allerdings lässt sich nicht außer Acht lassen, dass es weit mehr Untersuchungen und Belege zu Mechano- und Propriozeptoren im Allgemeinen gibt, als speziell zu Ruffini-Körperchen (z.B.: (Johansson, 1978, Hulliger et al., 1979, Abreira & Ginty, 2013)).

Meine Ergebnisse zeigen eine nicht zufällige Verteilung, sondern eine Abhängigkeit von anderen Strukturen. Das spricht dafür, dass es sich um funktionelle Einheiten handelt, die demnach nicht als wild wuchernde Nervenfasern oder Artefakte (Winkelmann, 1960) zu verstehen sind.

Generell existiert keine gute Studienlage über die exakte Mechanorezeptorausstattung speziell am menschlichen Handrücken (Stilwell, 1957, Edin & Abbs, 1991). Einige Studien beschäftigen sich ausführlicher mit der Ausstattung bei Affenhänden. Sie fanden vereinzelte Ruffini-Körperchen in der dorsalen Kapsel des Metacarpalgelechts, in den palmar gelegenen Bandstrukturen, in den Strecksehnen, im Retinaculum extensorum und in den Sehnenscheiden der Fingerflexoren (Stilwell, 1957, Sathian & Devanandan, 1983). In meinen Untersuchungen konnten keine Ruffini-ähnlichen-Körperchen im Retinaculum extensorum gefunden werden. Lediglich einzelne Neurofilamente wurden mithilfe der Immunhistochemie nachgewiesen.

Bezogen auf die Aufgaben und Funktionen, die die an den Sehnenscheiden oder den Strecksehnen lokalisierten Ruffini-Strukturen innehaben könnten, wurde bisher wenig bis kein Wert gelegt (Stilwell, 1957). Man kann daher auf der Grundlage von bisherigen Untersuchungen bloß vermuten, dass die gefundenen Ruffini-Körperchen am Handrücken die wichtigen propriozeptiven- und mechanorezeptiven Funktionen (Abreira & Ginty, 2013) einnehmen. Unterstützend für diese Vermutung lässt sich die nun herausgestellte gehäufte Lokalisation der Ruffini-Körperchen um die Strecksehnen herum anführen. Durch diese Lage ist es wahrscheinlich, dass sie als Propriozeptoren beziehungsweise Mechanorezeptoren fungieren und Verschiebungen oder Gleitvorgänge an den Sehnen detektieren können.

Das Innehaben dieser Funktionen müsste mit der Verteilung in Einklang gebracht werden, da deutlich mehr Ruffini-ähnliche Körperchen ulnar und medial gefunden wurden als radial. Allein drei der sechs Strecksehnen-Kompartimente liegen am radialen Handgelenk und beinhalten darin fünf Extensormuskelsehnen, was impliziert, dass, unter Beachtung der wichtigen Funktionen an den Sehnen, mehr Ruffini-ähnliche Körperchen hätten gefunden werden müssen. Allerdings war die Entnahmestelle

3 an der Tabatière die einzige, die wirklich den weit radial gelegenen Bereich der Hand abdeckt. Andererseits ist zu beachten, dass am Daumen und ulnar mehr Beweglichkeit herrscht, während die Radiusachse die statische Linie der Hand darstellt. Betrachtet man Abbildung 1 könnte man sich trotzdem zum Beispiel über der Entnahmestelle 3 ein bis zwei mögliche weitere Probenentnahmestellen vorstellen. Um jedoch wirklich die möglichen Funktionen der Ruffini-ähnlichen Körperchen genauer beweisen zu können, wären nähere quantitative und physiologische Untersuchungen in dem proximalen Handrückenbereich von Nöten.

Meine vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass sich, im Einklang mit Halata et al. (Halata et al., 1999), vor allem Ruffini-ähnliche Strukturen als sensible Sensoren am Handrücken befinden (651). Neben den Kriterien der spindelförmigen Struktur, der Kapsellosigkeit und der kollagenfaserigen Binnenstruktur (Halata et al., 1999) fielen zahlreiche Gefäße, also eine gute Vaskularisierung auf.

Mit der auffälligen gehäuften Nähe zu den Strecksehnen (349), Faszien (138) und Sehnenscheiden (105) lässt sich eine Beteiligung an der Gleitfunktion der Strecksehnen des Handrückens vermuten. Dafür spricht zusätzlich, dass sich die Propriozeptoren in ihrer Ausdehnung dem zu kontrollierenden Gewebe signifikant anpassen. Dementsprechend hoch wäre die Relevanz für Schonung, besonders des lockeren paratendinösen Bindegewebes, bei handchirurgischen Eingriffen in dem untersuchten Handbereich anzusehen.

Ein zu erwartendes statistisches Ergebnis meiner Untersuchungen ist, dass die Größe der Ruffini-Körperchen mit der enthaltenen Gefäßanzahl positiv korreliert. Jedoch war es erstaunlich zu sehen, dass das Verhältnis von Rezeptorfläche pro Rezeptorgefäßanschnitt konstant ist. Es könnte bedeuten, dass die Relation der Binnenstrukturen für die Funktion relevant ist, aber eine physiologisch fundierte Bedeutung für dieses Ergebnis verbleibt fraglich.

Wenn man zudem die methodische Vorgehensweise betrachtet, ist zu beachten, dass das Ausmessen der Ruffini-Körperchen einer gewissen methodischen Fehlerbehaftung unterlag. Bei der Vermessung mussten kleine Einsparungen aufgrund der teils welligen Form der Körperchen hingenommen werden.

Eine weitere statistische Erkenntnis der Arbeit ist nichtsdestotrotz, dass die Größe der Propriozeptoren signifikant mit der Tiefe des Gewebes zunimmt. Was Sinn ergibt, wenn man die Erkenntnis heranzieht, dass die tief im Gewebe gelegenen Rezepto-

ren ein größeres rezeptives Feld besitzen, als jene, die oberflächlicher angesiedelt sind (Hulliger et al., 1979). Dieser Zusammenhang wurde allerdings bisher noch nicht statistisch untersucht und erfährt mit meiner Arbeit eine passende Bestätigung. Das Hauptergebnis meiner statistischen Auswertungen ist, dass sich die Propriozeptoren in ihrer Ausdehnung dem zu kontrollierenden Gewebe anpassen.

Es erscheint logisch, dass Gewebe mit einer größeren Ausdehnung, größere Rezeptoren benötigen, jedoch wurde diese Gegebenheit bisher noch nicht statistisch signifikant untersucht oder derart formuliert.

Große Propriozeptoren liegen also in flächig größeren Geweben, wie beispielsweise im Fettgewebe, was ihnen dadurch erschwert, exakte Ortsinformationen zu detektieren. Dies unterstützt die These, dass Propriozeptoren Verschiebungen erfassen (Stilwell, 1957, Chambers et al., 1972) und eher keine genauen Lokalisationsinformationen. Stilwell postulierte diesbezüglich, dass keine anatomische Grenze zwischen Afferenzen aus kutanem und tiefem Gewebe gezogen werden kann, da die als "kutan" bezeichneten Nervenstrukturen ebenfalls tiefer gelegene Strukturen wie Faszien oder Sehnen versorgen (Stilwell, 1957). Dagegen spricht allerdings, dass die gefundenen Ruffini-ähnlichen-Körperchen Richtung Dermis, also zur Oberfläche hin, kleiner wurden. Dieses Ergebnis würde wiederum dafürsprechen, dass sie doch an Haut und Ort gekoppelt sein könnten. Allerdings spielt die Größe auch eine Rolle in der Frage der Genauigkeit und der Redundanz, sowie der zu erwartenden Informationen. Zum Beispiel können Haut und Sehnen gegeneinander bewegt werden, was ein Zusammenwirken der unterschiedlich großen Körperchen voraussetzen würde.

Letztendlich unterstützen meine Ergebnisse die Vermutung, dass ein Zusammenspiel der verschiedenen Mechano- und Propriozeptoren an einem Ort eine optimale Erfassung der eingehenden Reize gewährleistet (Abraira & Ginty, 2013). Zur Veranschaulichung dieser Vermutung passt gut der Vergleich mit der Interaktion von Stäbchen und Zapfen in der Retina (Abraira & Ginty, 2013), wobei es am Handrücken ja zwei Bewegungen (der Sehnen und der Haut) gibt, für die nur eine Rezeptorart zur Verfügung steht.

Zudem ist es eindeutig, dass die Bewegungsabläufe und propriozeptiven Prozesse, die am Handrücken ablaufen, nicht allein von Ruffini-Körperchen gesteuert und erfasst werden können. Andere Propriozeptoren wie Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorgane könnten vermutlich ihre afferenten Informationen mit ihnen teilen (Maeda et al., 1999, Adachi et al., 2002).

Trotzdem sollten die beschriebenen Ruffini-Körperchen insbesondere in ihrer Funktion an der Hand wertgeschätzt werden, da sie zum Beispiel laut Hagerts Untersuchungen, die dominierenden Propriozeptoren am Handgelenk sind (Hagert et al., 2005, Lin et al., 2006, Hagert et al., 2007).

Die Wichtigkeit von Mechanorezeptoren mit propriozeptiver Funktion wird auch bei einer Studie von Adachi et al. behandelt. Dabei verfolgen sie die Hypothese, dass die Menge der Mechanorezeptoren im vorderen Kreuzband mit der propriozeptiven Funktion korreliert, um diese dann bei chirurgischen Eingriffen zu schonen (Adachi et al., 2002). Auch wenn hierbei keine positive Korrelation festgestellt werden konnte, zeigt der Gedanke dieser Studie erneut die Wertschätzung und das Interesse an der propriozeptiven Funktion der Mechanorezeptoren.

4.1. Schlussfolgerung

Letztendlich lässt sich sagen, dass vor allem und in großen Mengen Ruffini-ähnliche Propriozeptoren am proximalen Handrücken gefunden werden konnten. Diese wurden mit der Tiefe des Gewebes größer und traten gehäuft in Assoziation zu den Strecksehnen, Sehnenscheiden und Faszien des Handrückens auf. Außerdem passen sich die Propriozeptoren in ihrer Ausdehnung dem zu kontrollierenden Gewebe an und befanden sich mit auffälliger Häufung um die Strecksehnen (349) herum verteilt. Diese Ergebnisse lassen auf eine Beteiligung an dem Verschiebe- beziehungsweise Gleitvorgang der Sehnen am Handrücken schließen.

Um an dieser Stelle deren mechanorezeptiven- und propriozeptiven Funktionen je nach Lokalisation (Stilwell, 1957) genauer zu beweisen, wären weitere quantitative, physiologische Untersuchungen nötig, die sich anhand von Körperspenden jedoch nicht untersuchen ließen.

5. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ruffini-ähnliches Körperchen an Sehne. [in Zusammenarbeit mit Christine Opfermann-Rüngeler]

Abb. 2: Skizzierung der Probenentnahmestellen. [in Zusammenarbeit mit Christine Opfermann-Rüngeler]

Abb. 3: Methodikablauf. Gewebeprobeentnahme - Paraffinblock - Objektträger [in Zusammenarbeit mit Christine Opfermann-Rüngeler].

Abb. 4: Ausgedruckter Übersichtsscan von Objektträger mit Durchnummerierung Ruffini-ähnlicher Strukturen [71/14 R4a].

Abb. 5: Screenshot der Motic Scanner Bearbeitungssoftware.

Abb. 6: Ruffini-Körperchen (Pfeil) in Dermis [10/15 L1a].

Abb. 7: Ruffini-Körperchen (Pfeil) in Subkutis nah an einem großen Gefäß (Stern) [10/15 L1a].

Abb. 8: Ruffini-Körperchen (Pfeil) unten, seitlich anliegend an Sehne (Stern) [10/15 L4a].

Abb. 9: Ruffini-Körperchen (Pfeil) oben, seitlich anliegend an Sehne (Stern) [10/15 R4c].

Abb. 10: Ruffini-Körperchen (Pfeil) unten anliegend an Sehne (Stern) und Peritendindeum (X) [10/15 R4c].

Abb. 11: Ruffini-Körperchen (Pfeil) an einem großen Gefäß (Stern), seitlich von Faszien- gewebe (X) [71/14 R1a].

Abb. 12: Gut vaskularisiertes Ruffini-Körperchen (Pfeil) unmittelbar an Faszien- gewebe (gewellt, X) [71/14 R2a].

Abb. 13: Ruffini-Körperchen (Pfeil) direkt seitlich an einer Sehne (Stern) [71/14 R2b].

Abb. 14: Ebene 1. [in Zusammenarbeit mit Christine Opfermann-Rüngeler]

Abb. 15: Ebene 2/3. [in Zusammenarbeit mit Christine Opfermann-Rüngeler]

Abb. 16: Ebene 4. [in Zusammenarbeit mit Christine Opfermann-Rüngeler]

Abb. 17: Sehr gut angefärbte Neurofilamente (rot) in einem querangeschnittenen Nerven [10/15 L1a].

Abb. 18: Gut angefärbte Neurofilamente (rot-schwarz) in einem großen querange- schnittenen Nerven [10/15 R4].

Abb. 19: Ruffini Körperchen (Pfeil) in Dermis mit einzelnen Neurofilamenten (rot) [10/15 L1a].

Abb. 20: Ruffini-Körperchen (Pfeil) an einer Sehne mit einem enthaltenen Neurofil- ament (rot) in 40-facher und 80-facher Vergrößerung [10/15 R4c].

Abb. 21: Retinaculum extensorum mit positiver Neurofilament-Reaktion (rötlich)
[71/14 L2b].

Abb. 22: Retinaculum extensorum mit positiver Neurofilament-Reaktion (rötlich)
[71/14 L2b].

Abb. 23: Retinaculum extensorum mit positiver Neurofilament-Reaktion (rötlich)
[71/14 L2b].

Abb. 24: Boxplot-Diagramm aus Kruskal-Wallis-Test.

Abb. 25: Boxplot-Diagramm aus ANOVA-Test.

Abb. 26: Spearman-Rho-Korrelation im Boxplot-Diagramm dargestellt.

Abb. 27: : Boxplot-Diagramm aus ANOVA-Test mit relativierter Rezeptorgröße pro
Rezeptorgefäß.

6. Literaturverzeichnis

- ABRAIRA, V. E. & GINTY, D. D. 2013. *The sensory neurons of touch*. *Neuron*, 79, 618-39.
- ADACHI, N., OCHI, M., UCHIO, Y., IWASA, J., RYOKE, K. & KURIWAKA, M. 2002. *Mechanoreceptors in the anterior cruciate ligament contribute to the joint position sense*. *Acta Orthop Scand*, 73, 330-4.
- ALEMOHAMMAD, A. M., NAKAMURA, K., EL-SHENEWAY, M. & VIEGAS, S. F. 2009. *Incidence of carpal boss and osseous coalition: an anatomic study*. *J Hand Surg Am*, 34, 1-6.
- ANDRES, K. H. & VON DÜRING, M. 1973. *Morphology of cutaneous receptors. Somatosensory system*. Springer.
- BERGER, R. A. 1997. *The ligaments of the wrist. A current overview of anatomy with considerations of their potential functions*. *Hand Clin*, 13, 63-82.
- BLANCHARD, C., ROLL, R., ROLL, J. P. & KAVOUNOUDIAS, A. 2011. *Combined contribution of tactile and proprioceptive feedback to hand movement perception*. *Brain Res*, 1382, 219-29.
- BLANCHARD, C., ROLL, R., ROLL, J. P. & KAVOUNOUDIAS, A. 2013. *Differential contributions of vision, touch and muscle proprioception to the coding of hand movements*. *PLoS One*, 8, e62475.
- BUIJZE, G. A., LOZANO-CALDERON, S. A., STRACKEE, S. D., BLANKEVOORT, L. & JUPITER, J. B. 2011. *Osseous and ligamentous scaphoid anatomy: Part I. A systematic literature review highlighting controversies*. *J Hand Surg Am*, 36, 1926-35.
- CAUNA, N. 1954. *Nature and functions of the papillary ridges of the digital skin*. *Anat Rec*, 119, 449-68.
- CHAMBERS, M. R., ANDRES, K. H., VON DUERING, M. & IGGO, A. 1972. *The structure and function of the slowly adapting type II mechanoreceptor in hairy skin*. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*, 57, 417-45.
- COBO, R., GARCÍA-MESA, Y., CÁRCABA, L., MARTIN-CRUCES, J., FEITO, J., GARCÍA-SUÁREZ, O., COBO, J., GARCÍA-PIQUERAS, J. & VEGA, J. A. 2021. *Verification and characterisation of human digital Ruffini's sensory corpuscles*. *J Anat*, 238, 13-19.
- COLE, J. 2006. *Ein Leben ohne Propriozeption und Berührungssinn*. Online-Artikel.
- DRAKE, R., VOGL, W. & MITCHELL, A. 2007. *Gray's Anatomie für Studenten*, 1. Aufl. Elsevier GmbH, Urban 8c Fischer Verlag.

- DUCHENNE, G. B. & WERNICKE, C. 1885. *Physiologie der Bewegungen: nach electrischen Versuchen und klinischen Beobachtungen mit Anwendungen auf das Studium der Lähmungen und Entstellungen*, Fischer.
- EDIN, B. B. & ABBS, J. H. 1991. Finger movement responses of cutaneous mechanoreceptors in the dorsal skin of the human hand. *J Neurophysiol*, 65, 657-70.
- GRIGG, P. & HOFFMAN, A. H. 1996. Stretch-sensitive afferent neurons in cat knee joint capsule: sensitivity to axial and compression stresses and strains. *J Neurophysiol*, 75, 1871-7.
- GRILL, S. E. & HALLETT, M. 1995. Velocity sensitivity of human muscle spindle afferents and slowly adapting type II cutaneous mechanoreceptors. *J Physiol*, 489 (Pt 2), 593-602.
- HAGERT, E. 2010. Proprioception of the wrist joint: a review of current concepts and possible implications on the rehabilitation of the wrist. *J Hand Ther*, 23, 2-17.
- HAGERT, E., FORSGREN, S. & LJUNG, B. O. 2005. Differences in the presence of mechanoreceptors and nerve structures between wrist ligaments may imply differential roles in wrist stabilization. *J Orthop Res*, 23, 757-63.
- HAGERT, E., GARCIA-ELIAS, M., FORSGREN, S. & LJUNG, B. O. 2007. Immunohistochemical analysis of wrist ligament innervation in relation to their structural composition. *J Hand Surg Am*, 32, 30-6.
- HALATA, Z. & MUNGER, B. L. 1980a. The sensory innervation of primate eyelid. *Anat Rec*, 198, 657-70.
- HALATA, Z. & MUNGER, B. L. 1980b. Sensory nerve endings in rhesus monkey sinus hairs. *J Comp Neurol*, 192, 645-63.
- HALATA, Z. & MUNGER, B. L. 1980c. The ultrastructure of Ruffini and Herbst corpuscles in the articular capsule of domestic pigeon. *Anat Rec*, 198, 681-92.
- HALATA, Z. & MUNGER, B. L. 1981. Identification of the Ruffini corpuscle in human hairy skin. *Cell Tissue Res*, 219, 437-40.
- HALATA, Z., WAGNER, C. & BAUMANN, K. I. 1999. Sensory nerve endings in the anterior cruciate ligament (*Lig. cruciatum anterius*) of sheep. *Anat Rec*, 254, 13-21.
- HULLIGER, M., NORDH, E., THELIN, A. E. & VALLBO, A. B. 1979. The responses of afferent fibres from the glabrous skin of the hand during voluntary finger movements in man. *J Physiol*, 291, 233-49.
- JÄRVILEHTO, T., HÄMÄLÄINEN, H. & SOININEN, K. 1981. Peripheral neural basis of tactile sensations in man: II. Characteristics of human mechanoreceptors in the

hairy skin and correlations of their activity with tactile sensations. *Brain Res*, 219, 13-27.

JOHANSSON, H., PEDERSEN, J., BERGENHEIM, M. & DJUPSJOBACKA, M. 2000. Peripheral afferents of the knee: their effects on central mechanisms regulating muscle stiffness, joint stability, and proprioception and coordination. *Proprioception and neuromuscular control in joint stability*, 5-22.

JOHANSSON, R. S. 1978. Tactile sensibility in the human hand: receptive field characteristics of mechanoreceptive units in the glabrous skin area. *J Physiol*, 281, 101-25.

JOHANSSON, R. S. & WESTLING, G. 1987. Signals in tactile afferents from the fingers eliciting adaptive motor responses during precision grip. *Exp Brain Res*, 66, 141-54.

KANITAKIS, J. 2002. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol*, 12, 390-9; quiz 400-1.

KHAVKIN, J. & ELLIS, D. A. 2011. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 19, 229-34.

KHOLINNE, E., LEE, H. J., DESLIVIA, M. F., GA YEONG, K., LEE, S. J., LIM, S. & JEON, I. H. 2019. Neuroanatomical distribution of sensory receptors in the human elbow joint capsule. *Shoulder Elbow*, 11, 300-304.

KIJIMA, Y. & VIEGAS, S. F. 2009. Wrist anatomy and biomechanics. *J Hand Surg Am*, 34, 1555-63.

KNIBESTOL, M. 1975. Stimulus-response functions of slowly adapting mechanoreceptors in the human glabrous skin area. *J Physiol*, 245, 63-80.

KNIBESTOL, M. & VALLBO, A. B. 1970. Single unit analysis of mechanoreceptor activity from the human glabrous skin. *Acta Physiol Scand*, 80, 178-95.

LANDELLE, C., EL AHMADI, A. & KAVOUNOUDIAS, A. 2018. Age-Related Impairment of Hand Movement Perception Based on Muscle Proprioception and Touch. *Neuroscience*, 381, 91-104.

LIN, Y. T., BERGER, R. A., BERGER, E. J., TOMITA, K., JEW, J. Y., YANG, C. & AN, K. N. 2006. Nerve endings of the wrist joint: a preliminary report of the dorsal radiocarpal ligament. *J Orthop Res*, 24, 1225-30.

MACEFIELD, V. G. 2005. Physiological characteristics of low-threshold mechanoreceptors in joints, muscle and skin in human subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32, 135-44.

- MAEDA, T., OCHI, K., NAKAKURA-OHSHIMA, K., YOUN, S. H. & WAKISAKA, S. 1999. The Ruffini ending as the primary mechanoreceptor in the periodontal ligament: its morphology, cytochemical features, regeneration, and development. *Crit Rev Oral Biol Med*, 10, 307-27.
- MICHELSON, J. D. & HUTCHINS, C. 1995. Mechanoreceptors in human ankle ligaments. *J Bone Joint Surg Br*, 77, 219-24.
- MILLER, M. R., RALSTON, H. J., 3RD & KASAHARA, M. 1958. The pattern of cutaneous innervation of the human hand. *Am J Anat*, 102, 183-217.
- PANCHAL-KILDARE, S. & MALONE, K. 2013. Skeletal anatomy of the hand. *Hand Clin*, 29, 459-71.
- PLOTKIN, B., SAMPATH, S. C., SAMPATH, S. C. & MOTAMEDI, K. 2016. MR Imaging and US of the Wrist Tendons. *Radiographics*, 36, 1688-1700.
- QUANTE, M. & HILLE, E. 1999. Propriozeption: eine kritische Analyse zum Stellenwert in der Sportmedizin. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 50, 306-310.
- RUFFINI, A. 1894. Sur un nouvel organe nerveux terminal et sur la présence des corpuscules Golgi-Mazzoni dans le conjonctif sous-cutané de la pulpe des doigts de l'homme. *Arch Ital Biol*, 21, 249-265.
- SATHIAN, K. & DEVANANDAN, M. S. 1983. Receptors of the metacarpophalangeal joints: a histological study in the bonnet monkey and man. *J Anat*, 137 (Pt 3), 601-13.
- SCHMIDT, H.-M. & LANZ, U. 2003. *Chirurgische anatomie der hand*, Georg Thieme Verlag.
- SFAMENTI, P. 1900. Gli organi nervosi terminali del Ruffini ed I corpuscoli: del Pacini studiati nelle piante e nei polpastrelli del cane, del gatto e della scimia. *Bull R Accad Sci Torino*, 2, 64-80.
- SHERRINGTON, C. S. 1906. *The integrative action of the nervous system*, New York, C. Scribner's sons.
- SJOLANDER, P., JOHANSSON, H. & DJUPSJOBACKA, M. 2002. Spinal and supraspinal effects of activity in ligament afferents. *J Electromyogr Kinesiol*, 12, 167-76.
- SKOGLUND, S. 1956. Anatomical and physiological studies of knee joint innervation in the cat. *Acta Physiol Scand Suppl*, 36, 1-101.
- SOBOTTA, J. 1904. *Grundriss der deskriptiven Anatomie des Menschen: ein Handbuch zu jedem Atlas der deskriptiven Anatomie mit besonderer Berücksichtigung und Verweisungen auf Sobottas Atlas der deskriptiven Anatomie*, Lehmann.
- STACEY, M. J. 1969. Free nerve endings in skeletal muscle of the cat. *J Anat*, 105, 231-54.

- STILWELL, D. L., JR. 1957. *The innervation of deep structures of the hand. Am J Anat, 101, 75-99.*
- VALLBO, A. B., HAGBARTH, K. E., TOREBJORK, H. E. & WALLIN, B. G. 1979. *Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev, 59, 919-57.*
- VANDENABEELE, F., CREEMERS, J., LAMBRICHTS, I., LIPPENS, P. & JANS, M. 1997. *Encapsulated Ruffini-like endings in human lumbar facet joints. J Anat, 191 (Pt 4), 571-83.*
- WINKELMANN, R. K. 1960. *Nerve endings in normal and pathologic skin: contributions to the anatomy of sensation, Thomas.*

7. Anhang

7.1. einfaktorielles ANOVA: Assoziationen einzeln

a. Abhängige Variable: Fläche_Rezeptor

b. Modell: Haar, Drüse, Fettgewebe, Gefäß, Faszie, Nerv, Sehnenscheide

c. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Koeffizienten^{a,b,c}

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Haar = 0	15542,682	15542,682	729094,163	13868,583	17216,780
Haar = Haar	6688,100	6688,100	46516207,6	-6683,746	20059,946

a. Abhängige Variable: Fläche_Rezeptor

b. Modell: Haar

c. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Fehlervarianz^a

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Fehlervari- anz	462290705, 163	465162076, 002	674067778 662058,800	417032107, 976	518759182, 544

a. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Koeffizienten^{a,b,c}

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Drüse = 0	15413,438	15413,438	750981,430	13714,397	17112,479
Drüse = Drü-	15235,815	15235,815	17272572,8	7087,501	23384,128

- a. Abhängige Variable: Fläche_Rezeptor
- b. Modell: Drüse
- c. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Fehlervarianz^a

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Fehlervari- anz	463480705, 952	466359468, 101	677542534 228327,000	418105606, 820	520094541, 075

- a. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Koeffizienten^{a,b,c}

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergren-	Obergren-
Fettgewebe = 0	15146,43	15146,43	882693,87	13304,416	16988,455
Fettgewebe = Fett- gewebe	16548,28 3	16548,28 3	3883853,0 43	12684,430	20412,136

- a. Abhängige Variable: Fläche_Rezeptor
- b. Modell: Fettgewebe
- c. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Fehlervarianz^a

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Fehlervari- anz	463185436, 988	466062365, 168	676679527 183703,600	417839244, 903	519763205, 219

- a. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Koeffizienten^{a,b,c}

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Gefäß = 0	16274,020	16274,020	828941,939	14488,966	18059,073
Gefäß = Ge-	10093,220	10093,220	5073853,40	5676,924	14509,516

a. Abhängige Variable: Fläche_Rezeptor

b. Modell: Gefäß

c. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Fehlervarianz^a

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Fehlervari-	458870532,	461720659,	664130740	413946772,	514921237,
anz	232	761	344448,100	470	948

a. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Koeffizienten^{a,b,c}

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Faszie = 0	15346,805	15346,805	910834,854	13475,653	17217,957
Faszie = Fas-	15629,029	15629,029	3429025,33	11998,462	19259,597

a. Abhängige Variable: Fläche_Rezeptor

b. Modell: Faszie

c. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Fehlervarianz^a

A-Posteriori

95\ % Zuverlässigkeitsin-

Parameter	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Fehlervari- anz	463468757, 399	466347445, 333	677507600 524826,200	418094828, 039	520081133, 014

a. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Koeffizienten^{a,b,c}

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergren-	Obergrenze
Nerv = 0	15482,730	15482,730	765178,104	13767,704	17197,756
Nerv = Nerv	10957,310	10957,310	16042354,7	3104,529	18810,091
Nerv = Nerv	22895,455	22895,455	42293480,6	10144,986	35645,923

a. Abhängige Variable: Fläche_Rezeptor

b. Modell: Nerv

c. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Fehlervarianz^a

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Fehlervari- anz	462352068, 966	465228287, 124	6753115729 80595,200	417056086, 145	518876899, 355

a. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Koeffizienten^{a,b,c}

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeits-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergren-	Obergren-
Sehnenscheide = 0	14755,00	14755,00	853179,97	12944,037	16565,963
Sehnenscheide = Sehnenscheide	18811,46 2	18811,46 2	4462787,5 74	14669,631	22953,292

a. Abhängige Variable: Fläche_Rezeptor

b. Modell: Sehnenscheide

c. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Fehlervarianz^a

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Fehlervari- anz	461264908, 284	464129907, 714	6710796611 67133,000	416106737, 360	517608085, 314

a. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

7.2. einfaktorielle ANOVA: Assoziationen gesamt

Bayes-Schätzungen der Koeffizienten^{a,b,c}

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeits-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergren-	Obergren-
Assoziation = keine	15589,96	15589,96	1886653,2	12896,961	18282,966
Assoziation = Haar	6724,556	6724,556	51568522,	-7354,810	20803,921
Assoziation = Drüse	16520,91	16520,91	20178987,	7713,661	25328,165
Assoziation = Fett- gewebe	18936,08 9	18936,08 9	8287798,2 68	13291,786	24580,393
Assoziation = Ge-	10183,22	10183,22	7866384,7	4684,288	15682,152
Assoziation = Fas-	13668,12	13668,12	7251823,4	8388,363	18947,887
Assoziation = Nerv	12862,70	12862,70	27300982,	2618,462	23106,949
Assoziation = Seh- nenscheide	20439,74 1	20439,74 1	8594753,7 59	14691,864	26187,618
Assoziation = meh- rere Assoz.	15408,96 7	15408,96 7	3867639,1 92	11553,174	19264,760

a. Abhängige Variable: Fläche_Rezeptor

b. Modell: Assoziation

c. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

Bayes-Schätzungen der Fehlervarianz^a

Parameter	A-Posteriori			95\ % Zuverlässigkeitsin-	
	Modus	Mittelwert	Varianz	Untergrenze	Obergrenze
Fehlervari- anz	461220498, 930	464116703, 005	678438784 277846,800	415846138, 796	517901997, 131

a. Standard-Referenz-A-priori-Verteilungen voraussetzen.

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Filler und Herrn Dr. Frankewitsch für die tatkräftige Unterstützung, Frau Opfermann-Rüngeler für die Erstellung und Überarbeitung der zahlreichen Grafiken und insgesamt den herzlichen Mitarbeitern des Instituts für Anatomie I, insbesondere Herrn Robert Kubitzka und Frau Andrea Paas.