

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

Topographie von Propriosensoren im uterusnahen Bindegewebe

Dissertation

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

vorgelegt von
Maya Viktoria Friederich
2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Timm Filler

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Tanja Fehm

Kurzfassung

Entgegen der Bedeutung der Wahrnehmung und Steuerung innerer Vorgänge sind die Kenntnisse zu entsprechenden Sensoren gering. Für das weibliche Becken lassen sich keine substantiellen Publikationen auffinden, was angesichts der Verbindung von Propriozeption in das schmerzverarbeitende System hinein, von Bedeutung wäre. Die vorgelegte Untersuchung hat das Ziel, die Propriozeptoren im Bereich der Parametrien morphologisch zu erfassen.

Es wurden Proben von 10 Körperspenderinnen aus vorbestimmten Lokalisationen aus den Parametrien entnommen. Diese wurden mit verschiedenen histo- und immunhistochemischen Verfahren untersucht. Art, Verteilung, Struktur und Besonderheiten wurden bestimmt, vergleichend beurteilt und statistisch ausgewertet.

Es konnten erstmals Ruffini-ähnliche Körperchen im Bereich der inneren weiblichen Genitalorgane identifiziert werden. Abweichungen von den Ruffini-Körperchen des Bewegungsapparates manifestieren sich in der Vaskularisation, Assoziation zu glatten Muskelzellen und der Elastinverteilung.

Es besteht ein Hinweis auf eine linksdominante Seitenasymmetrie.

Vater-Pacini-, Golgi-Mazzoni-, Dogiel-Körperchen oder Krause-Endkolben wurden nicht beobachtet.

Die Hypothese, dass das Bindegewebe der inneren weiblichen Genitalorgane analog dem des Bewegungsapparates für Mechanorezeptoren genutzt wird, konnte bestätigt werden. Diese Aufhängungen kommen damit als nennenswerte Schmerzgeneratoren in Frage. Es konnte Evidenz dafür aufgezeigt werden, dass sich die Lokalisation der Propriosensoren (etwa 1/3 uterusnah, 2/3 uterusfern) in erster Linie über die Bewegungen der Organe erklärt. Da im Bauch- und Beckenraum nur ein relativer Bezug zu Organen/ Strukturen durch mangelnde Ortsstabilität (Darmmotilität, Füllung und Entleerung der Harnblase, Kontraktion des Uterus) besteht, ist zumindest eine Information über die Bewegung der Organe erforderlich. Eine Wahrnehmung mittels vor allem uterusfern gelegener propriosensorischer Rezeptoren ist denkbar. Für die Seitenasymmetrie lässt sich anhand der Befunde in erster Linie eine gefäßbedingte Ursache argumentieren. Ein möglicher Zusammenhang zur Lateralisation von Endometriose in das linke Hemipelvis wird in der laufenden Fortsetzung der Arbeit adressiert. Die Ergebnisse könnten durch das Alter der Körperspenderinnen in der Aussagekraft limitiert sein.

Abstract

Contrary to the importance of perception and control of internal processes, knowledge of the corresponding sensors is poor. There are practically no substantial publications on the female pelvis, which is, to put it mildly, astonishing because of the connection between proprioception and the pain-processing system. The presented study aims to record the proprioceptors in the area of parametria morphologically.

We examined samples from ten body donors in predetermined locations at the parametria through histo- and immunohistochemical methods. Type, distribution, morphology, and special features were determined, assessed comparatively, and statistically evaluated.

For the first time, Ruffini-like bodies could be identified in the area of the internal female genital organs. They differ from the Ruffini corpuscles of the musculoskeletal system in vascularization, association with smooth muscle cells, and distribution of elastic fibers.

There is an apparent left-dominant side asymmetry.

We did not observe Vater-Pacini-, Golgi-Mazzoni-, Dogiel-bodies, or Krause's end bulbs.

The concept that the internal female genital organs may use their supplying connective tissue for mechanoreception analogous to the musculoskeletal system was confirmed. By this, the receptors found within the supporting ligaments come into question as noteworthy pain generators. Evidence suggests, that that the localization of the propriosensors (approximately 1/3 near the uterus, 2/3 far from the uterus) is primarily explained by the movements of the organs. Since there is only a relative relationship between organs/structures in the abdomen and the pelvis due to a lack of local stability (intestinal motility, bladder emptying and filling, contraction of the uterus), information about the movement of the organs is required. Perception by means of propriosensoric receptors, especially distant from the uterus, is conceivable. Based on our findings, the left-sided dominance has a rationale in the vascular supply. A possible connection to the lateralization of endometriosis in the left hemipelvis is part of the ongoing work. The age of the body donations might limit the significance of the results.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Makroskopische Anatomie der inneren weiblichen Geschlechtsorgane	1
1.1.1	Allgemeine Funktionen	1
1.1.2	Topographie	2
1.1.3	Gefäß- und Nervenversorgung	3
1.2	Klinik: Endometriose	6
1.2.1	Pathogenese	7
1.2.2	Diagnostik und Therapie der Endometriose	10
1.3	Propriosensorik	11
1.3.1	Verschiedene Arten von Mechanosensoren	11
2	Zielsetzung der Arbeit	15
3	Material und Methoden	17
3.1	Ethikvotum	17
3.2	Material	17
3.3	Zuschnitt und Vorbereitung für die Färbung	18
3.4	Färbung der Präparate	21
3.4.1	Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung	21
3.4.2	Azanfärbung nach Heidenhain	22
3.4.3	Masson-Goldner-Färbung	22
3.4.4	Immunhistochemische Färbung von Neurofilamenten	22
3.4.5	Immunhistochemische Färbung von alpha smooth Muscle Actin	22

INHALTSVERZEICHNIS

3.4.6	Immunhistochemische Färbung von Tyrosinhydroxylase . . .	23
3.5	Mikroskopische Untersuchung	23
3.6	Statistische Auswertung	24
4	Ergebnisse	25
4.1	Histologische Deskription der Ruffini-ähnlichen Körperchen	25
4.1.1	Aufbau der Ruffini-ähnlichen Körperchen	25
4.1.2	Vergleich der Ruffini-ähnlichen Körperchen mit bekannten Ruffinikörperchen	28
4.2	Statistische Auswertung	29
4.2.1	Verteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen auf die unter- suchten Bereiche der Parametrien	29
4.2.2	Lokalisation und Besonderheiten	31
4.2.3	Seitendifferenzen zwischen rechter und linker Hemipelvis . .	32
4.2.4	Elastinverteilung innerhalb der Ruffini-ähnlichen Körperchen	34
4.2.5	Zusammenfassung der wichtigsten statistischen Ergebnisse .	35
5	Diskussion	37
5.1	Histologische Erkenntnisse	37
5.2	Seitendifferente Verteilung	39
5.3	Schmerzsteuerung	40
5.4	Endometriose	41
5.4.1	Morphologie und periaxonale Theorie	42
5.4.2	Morphologie und Gefäßtheorie	43
5.5	Diskussion der Methoden	44
5.5.1	Körperspenderinnen	44
5.5.2	Probenentnahme und histologische Aufarbeitung	44
5.5.3	Statistische Auswertung	45
5.5.4	Limitationen der Studie	45
5.6	Schlussfolgerungen und Ausblick	46
6	Abkürzungsverzeichnis	47

A	Vorbereitung der Proben für die Färbung	49
A.1	Zuschnitt	49
A.1.1	Verwendete Geräte	49
A.2	Entwässerungsprozedur	49
A.2.1	Verwendete Geräte und Chemikalien	49
A.2.2	Arbeitsschritte	49
A.3	Paraffinausgießen	50
A.3.1	Verwendete Geräte und Chemikalien	50
A.3.2	Arbeitsschritte	50
A.4	Schneiden der Proben	50
A.4.1	Verwendete Geräte und Chemikalien	50
B	Färbeprotokolle	51
B.0.1	Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung	51
B.0.2	Azanfärbung nach Heidenhain	53
B.0.3	Masson-Goldner-Färbung	55
B.0.4	Immunhistochemische Färbung von Neurofilamenten	57
B.0.5	Immunhistochemische Färbung von alpha smooth Muscle Actin	59
B.0.6	Immunhistochemische Färbung von Tyrosinhydroxylase	62
C	Tabellen	67
	Abbildungsverzeichnis	72
	Tabellenverzeichnis	75
	Literaturverzeichnis	77
	Danksagung	83

INHALTSVERZEICHNIS

KAPITEL 1

Einleitung

1.1 Makroskopische Anatomie der inneren weiblichen Geschlechtsorgane

Die weiblichen Geschlechtsorgane lassen sich in innere und äußere Anteile gliedern. Für diese Arbeit relevant sind insbesondere die inneren weiblichen Geschlechtsorgane, die sich aus den Ovarien, dem Uterus mit der Tuba uterina sowie dem Fimbrientrichter und der Vagina zusammensetzen. Darüber hinaus sind die inneren weiblichen Geschlechtsorgane umgeben von und fixiert mit diversen Ligamenten.

1.1.1 Allgemeine Funktionen

In den Eierstöcken, den Ovarien, findet die Keimzellreifung statt. Das Parenchym besteht aus dem zellreichen Stroma ovarii [29], welches von vielen kleinen Follikeln durchsetzt ist, von denen sich ein Teil zu Graaf-Follikeln entwickelt. Je nach Phase des Menstruationszyklus finden sich 10-20 Follikel im Parenchym der Ovarien, welche Eizellen besitzen und in der Lage sind, diese reifen zu lassen und freizusetzen. Weiterhin finden sich bei einer geschlechtsreifen Frau viele Gefäße im Parenchym des Ovars. Vor dem Einsetzen der Pubertät sind die Follikel klein, unreif und die Gefäßversorgung ist geringer ausgeprägt. Ab der Menarche bis zum Einsetzen der Menopause einer Frau findet die Bildung, Entwicklung und Reifung von Eizellen in den Ovarien statt [24].

Sobald die Ovulationsphase des Menstruationszyklus einsetzt, reift ein Follikel zum dominanten Graaf-Follikel heran, rupturiert und setzt eine reife Eizelle frei, sodass diese vom Fimbrientrichter aufgefangen und durch die Tuba uterina [24] - in welcher der Befruchtungsprozess durch ein Spermium stattfindet - in die Gebärmutterhöhle transportiert werden kann [8].

Die Gebärmutter, der Uterus, dient als Gestationsorgan für die Reifung der befruchteten Eizelle und dem Heranwachsen des Fötus. Durch dieses kräftige muskulöse Hohlorgan wird die Geburt des reifen Kindes ermöglicht [24].

Von den seitlichen Rändern der Gebärmutter gehen die beiden etwa 10-15 cm langen Eileiter, Tubae Fallopianae ab, welche zu den Ovarien verlaufen [29]. Sie stehen mit der Gebärmutter über das Ostium uterinum in Verbindung und über das Ostium abdominale, welches sich eierstocknah befindet, mit der freien Bauchhöhle. Am ovarnahen Ende besitzen die Tuben sogenannte Fimbrien, die, wenn sie sich aufrichten, das Infundibulum bilden. Dieses umfasst das Ovar, wenn durch die Ovulation eine reife Eizelle aus dem Eierstock abgeht [29]. Somit kann die Eizelle durch die Tube, wo sie meist noch eine Zeit verweilt [10] und gegebenenfalls befruchtet wird, zur Gebärmutter transportiert werden.

1.1.2 Topographie

Die Ovarien befinden sich in einer Ausbuchtung an der hinteren Wand des breiten Gebärmutterbandes am Eingang des kleinen Beckens. Sie sind an der Rückseite und am Hilus von Peritoneum überzogen [29]. Das Ovar ist über das Lig. ovarii proprium mit der Gebärmutter verbunden [24].

Der Uterus befindet sich in der Beckenhöhle zwischen dem dorsal liegenden Rectum und der ventral liegenden Harnblase. Die Gebärmutter ist außerhalb einer Schwangerschaft ein birnenförmiges Organ, welches sich in den kranial liegenden Fundus, das mittlere Corpus und die in die Vagina mündende Cervix gliedert [24].

An den Seitenrändern ist sie über die Lig. lata uteri befestigt, welche in den serösen Überzug des Uterus übergehen. Darüber hinaus finden sich die Lig. rotunda (auch Ligamentum teres uteri genannt), die über den Leistenkanal zur äußeren Schamgegend verlaufen. Nach ventral ist der Uterus über das Lig. vesico-uterina mit der Harnblase verbunden und nach dorsal über das Lig. recto-uterina mit dem Rectum [29].

Weiterhin ist der Uterus über das Lig. sacro-uterinum mit dem Os sacrum verbunden [29]. Eine Übersicht über die Bandverhältnisse kann aus Abbildung 1.1 entnommen werden.

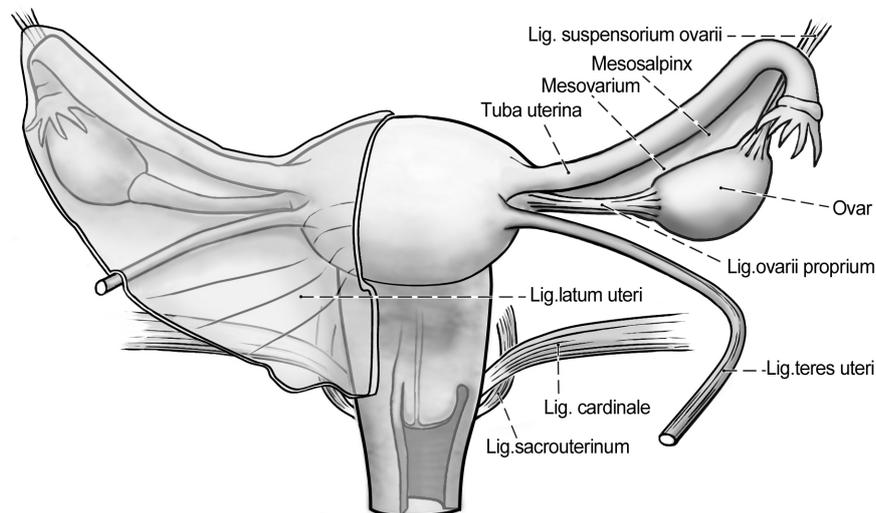


Abbildung 1.1: Der Uterus und seine Ligamente

Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Die Vagina ist ein fibromuskulöser Schlauch, welcher sich von der äußeren Scham aus bis zur Portio vaginalis des Uterus, die sie mit ihrer Fornix vaginae umschließt, erstreckt [29]. Unter den Columnae plicarum anterior et posterior versteht man Falten in der vaginalen Schleimhaut, die besonders am Scheideneingang sehr dick und hart vorzufinden sind [29].

1.1.3 Gefäß- und Nervenversorgung

Ein Überblick über die arterielle Gefäßversorgung sowie den lymphatischen Abfluss der inneren weiblichen Genitalorgane kann aus Abbildung 1.2 entnommen werden. Arteriell werden die Ovarien und die Tuba uterina über die A. ovarica aus der Aorta sowie über Anastomosen dieser Arterie mit den Ästen der A. uterina aus der A. iliaca interna versorgt. Die venöse Entsorgung folgt analog den Arterien und bildet einen Plexus um die Ovarien - den Plexus pampiniformis. Die Innervation des Ovars erfolgt über Äste aus dem Plexus hypogastricus infe-

rior sowie dem Nervenplexus des Beckens, welche den Plexus ovaricus bilden. Bei der Innervation der Tuba uterina spielen vor allem Nervenäste aus den uterinen Nerven eine Rolle [24].

Aus der A. iliaca interna kommend versorgt die A. uterina, gemeinsam mit Ästen der A. ovarica (ebenfalls aus der Aorta kommend), die Gebärmutter arteriell. Die Cervix uteri wird zum Teil auch aus Ästen der A. vaginalis (aus der A. iliaca interna) versorgt [16]. Die Besonderheit liegt hier bei der großen Anzahl von Anastomosen und dem geschlängelten Verlauf der Arterien. Der geschlängelte Verlauf der Gefäße ist im Rahmen der Schwangerschaft von Bedeutung, da Siphons zur Dämpfung von Puls- und Druckwellen dienen. Würden die Pulswellen in der Plazenta nicht gedämpft werden, wäre die Wiederaufnahme des mütterlichen plazentaren Blutes, welches sich zuvor in die Plazenta ergossen hat und durch den Syncytiotrophoblasten in direktem Kontakt mit dem fetalen Chorion stand, zurück in die Venen des Blutgefäßsystems der Mutter nicht möglich [5].

Der venöse Rückstrom aus den Gefäßen des Uterus erfolgt über große Venen, welche parallel zu den Arterien verlaufen. Diese Venen bilden mit den Venen der Vagina den Plexus utero-vaginalis und mit den Venen der Ovarien den Plexus utero-ovaricus [16]. Diese bilden schlussendlich den Plexus uterinus [24], welcher dann rechtsseitig in die Vena cava inferior und linksseitig in die Vena renalis sinistra [16] mündet.

Vegetativ innerviert wird die Gebärmutter über Nervenäste aus dem Plexus hypogastricus [24]. Ebenfalls verlaufen einige einzelne Äste aus dem dritten und vierten Sakralnerven [24] zur Gebärmutter. Diese Nerven sind grundsätzlich bekannt als Anteile des N. ischiadicus [65], also vorwiegend für die sensorische und motorische Innervation der unteren Extremität, ein Zusammenhang mit dem N. ischiadicus und der Innervation der Gebärmutter ist nicht bekannt. Zu beachten gilt jedoch ein möglicherweise gemeinsamer Verlauf einzelner Nervenfasern mit den vegetativen Nerven aus dem Plexus hypogastricus inferior. Auch eine Vermischung der Nerven aus dem dritten und vierten Sakralnerven mit dem Plexus hypogastricus inferior ist von hoher Wahrscheinlichkeit [6].

Hier ist eine mögliche Rückkopplung der Propriosensoren mit den Ästen aus den Sakralnerven nicht ausgeschlossen. Besonders für Operateure ist es wichtig, die Strukturen und deren Verlauf im Bereich der uterinen Ligamente zu kennen, um so möglichst nervenschonend zu operieren [6].

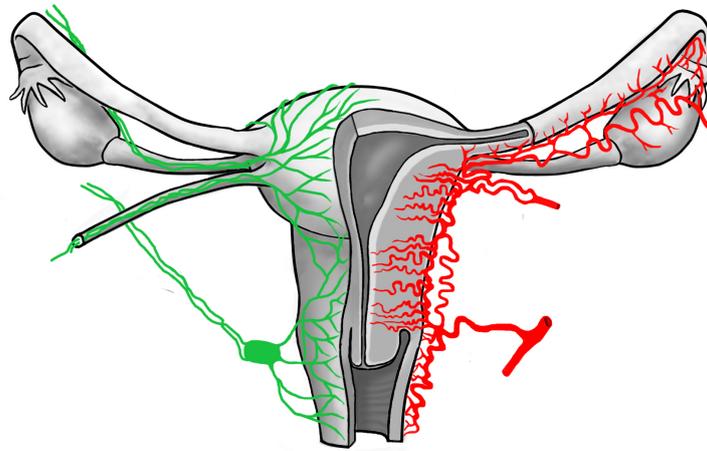


Abbildung 1.2: Arterieller Zufluss (rot), sowie lymphatische Abflusswege (grün) des Uterus, der Vagina und der Adnexe

Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Der lymphatische Abfluss des inneren weiblichen Genitales erfolgt über mehrere Stationen. Zunächst sammeln sich die peripher blind beginnenden Lymphkapillaren in den organnahen Lymphknotenstationen. Hier sind insbesondere die paravaginalen und die parauterinen (in den Parametrien) Lymphknoten von Bedeutung [66]. Im weiteren Verlauf fließt die Lymphe in die pelvinen und lumbalen Abflussbahnen [66]. Schliesslich fließt die Lymphe aus dem Becken gemeinsam mit der Lymphe aus dem Gastrointestinaltrakt gemeinsam in der Cisterna chyli zusammen [66] und endet im Ductus thoracicus, welcher dann in die Vv. subclaviae mündet [12].

Beim Lymphgefäßsystem der Ovarien ist zu beobachten, dass dieses während der sexuell inaktiven Phasen (vor der Menarche, nach der Menopause) weniger ausgeprägt ist [12], als während der reproduktionsfähigen Phase einer Frau. Im Uterus sind die Lymphbahnen insbesondere während der Schwangerschaft sehr ausgeprägt [24]. Blackwell et. al [11] beschrieben 1981 auch das Vorkommen von Lymphgefäßen im Endometrium. Die Lymphgefäße sind von Interesse, da die

Größe der Gefäße in den Ruffini-ähnlichen Körperchen mit denen in den bereits bekannten Ruffini-Körperchen verglichen und interpretiert werden soll.

1.2 Klinik: Endometriose

Die Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Proliferationen [42] der Frau. Diese Erkrankung betrifft schätzungsweise 5-10% [62] aller Frauen im gebärfähigen Alter. Sie ist definiert durch das Vorkommen von Herden aus endometrialem Stroma und Drüsen an unphysiologischen Stellen [62].

Dabei können die endometriotischen Herde entweder in der Muskelschicht des Uterus vorkommen, dann werden sie Adenomyome oder früher auch Endometriosis genitalis interna genannt, oder sich außerhalb der Gebärmutter befinden [47] und werden dann als Endometriosis genitalis externa bezeichnet. Endometrioseherde sind - wie auch das sich in der Gebärmutter befindende Endometrium - hormonsensitiv und somit zyklusabhängig wachsend [55].

Die ektopen Zellen sammeln sich meist in Vertiefungen des Beckens an, so findet man sie häufig im Bereich des Blasenperitoneums, der Fossa ovarica, des Douglas-Raumes oder des Lig. sacrouterinum [41]. Diese Läsionen lösen eine immunologische Reaktion [60] aus, welche zu Entzündungen, Ansammlung von Flüssigkeit und Schmerzen führen kann [40].

Die Patientinnen leiden meist unter zyklusabhängiger Dysmenorrhoe [41]. Durch die monatlich immer wieder auftretende Dysmenorrhoe kann es im Verlauf auf spinaler Ebene zu einer Hyperalgesie [59] kommen, welche auch schwere psychische Folgen nach sich tragen kann. Da Symptome und Krankheitsstadium selten korrelieren, treffen die Patientinnen häufig auf Unverständnis von ärztlicher Seite [44], was die Ausprägung des Krankheitsbildes noch weiter verstärken kann.

Je nach Lokalisation der Endometrioseherde kann aber auch Dyschezie (bei Implantation im Bereich des Rektums [4]), Dyspareunie (bei vaginaler Implantation bzw. Implantation im Bereich der Ligg. sacrouterinae oder des Douglas-Raumes) [4] oder Dysurie (bei Implantation im Bereich des Blasenperitoneums) auftreten [41]. Zudem interagiert die autonome, viszerale Innervation mit den viszeralen sensorischen Neuronen, welche die autonomen Ganglien durchlaufen, sodass bei starken Schmerzen auch vegetative Begleitreaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Kollapsneigung und zyklusabhängige Diarrhoe auftreten können [41]. Eine mögliche Mitbeteiligung von viszeral gelegenen Propriosensoren bei der pathologisch

erhöhten Schmerzempfindung bei Endometriosepatientinnen ist Teil der Untersuchungen dieser Arbeit. Zudem rückt in den letzten Jahren auch immer mehr die Möglichkeit einer gestörten Funktion des Uterus selbst bei einer Adenomyosis uteri in den Vordergrund [41]. Mehr als 80% aller Endometriosepatientinnen zeigen magnetresonanztomographisch Hinweise auf eine Adenomyosis uteri, in der Gruppe der infertilen Patientinnen sogar über 90% [37]. Kissler et al. beschreiben in dem Zusammenhang unter anderem eine gestörte utero-tubale Peristaltik [35], was Auswirkungen auf den Spermientransport mit sich tragen kann [39]. Auch hier soll die mögliche Mitbeteiligung von Propriosensoren, die Bewegungsänderungen registrieren, untersucht werden.

1.2.1 Pathogenese

Man unterscheidet mindestens sieben [31] Theorien, wie Endometrioseherde außerhalb des Uterus entstehen können. Aus Abbildung 1.3 sind diese zu entnehmen:

1. Direkte Verlagerung in das Myometrium
2. Seröse Metaplasie: aus Peritonealzellen entstehen Endometriumzellen
3. Retrograde Menstruationsblutung/ Implantationstheorie
4. Lymphatische Streuung von Endometriosezellen
5. Hämatogene Streuung von Endometriosezellen

Nicht graphisch dargestellt sind:

6. Kongenitale Theorie: Entstehung aus Überresten des Müller-/ Wolff-Ganges
7. Analogie zu Karzinomen

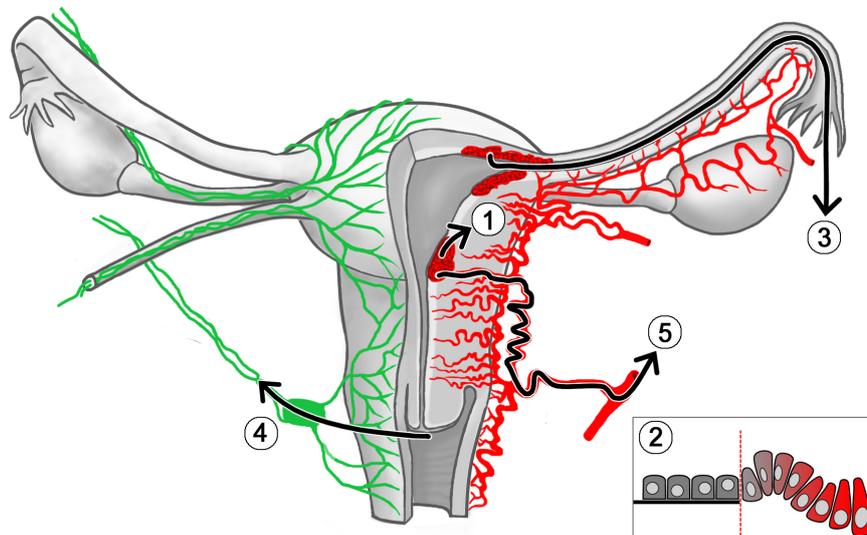


Abbildung 1.3: Entstehungstheorien von Endometrioseherden

Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direkte Verlagerung in das Myometrium

Diese Theorie der Ausbreitung bezieht sich vor allem auf das Adenomyom des Uterus, wobei davon ausgegangen wird, dass die Mucosa der Gebärmutter, das Endometrium, in das Myometrium einwächst [19].

Das Hereinwachsen des Endometriums in das Myometrium erfolgt entlang von Lymphbahnen und Blutgefäßen [53], [57].

Seröse Metaplasie

In der Theorie, welche von Sampson postuliert wurde, wird angenommen, dass endometriale Zellen durch Metaplasie von Peritonealepithel entstehen können. Uterine und peritoneale Zellen entstehen aus embryologischer Sicht beide aus dem gleichen Epithel.

Implantationstheorie

Sampson hat im Jahre 1921 den Verdacht aufgestellt, dass Menstruationsblut und damit auch im Rahmen der Menstruation abgestoßene endometriale Zellen durch die peritoneale Öffnung der Tuba uterina in die Peritonealhöhle gelangen könnten und sich folglich im Bauchraum anheften.

Ebenfalls konnte Sampson sich vorstellen, dass durch die Perforation von Endometriosezysten endometriale Zellen in die Bauchhöhle gelangen können und dort zu Endometrioseleiden führen [53]. Novak und TeLinde haben im Jahre 1924 jedoch Untersuchungen am menstruativen Endometrium durchgeführt und festgestellt, dass Zellen, die während der Menstruation abgestoßen werden nekrotisch erscheinen und es somit eher unwahrscheinlich scheint, dass diese abgestoßenen Zellen die Fähigkeit besitzen, sich in der Bauchhöhle anzusiedeln [45].

Lymphatische Streuung der Endometrioseherde

Auch diese Theorie wurde von Sampson vorgestellt: hierbei wird davon ausgegangen, dass Endometriumzellen auch durch Lymphabflusswege in den Bauchraum gelangen können [54]. Der lymphatische Abfluss der inneren weiblichen Geschlechtsorgane wird aus der Abbildung 1.2 ersichtlich. Endometriotisches Gewebe in pelvinen Lymphknoten konnte von Sampson nicht nachgewiesen werden [55]. Bisweilen konnte jedoch Lymphknotenendometriose in pelvinen Lymphknoten festgestellt werden [34], [1]. Jedoch würde dies ein offenes Lymphgefäßsystem im Abdomen bedeuten, sodass es eher unwahrscheinlich scheint, dass peritoneale Endometriose durch lymphatische Streuung verbreitet wird.

Hämatogene Streuung der Endometrioseherde

Die Dissemination von endometriellem Gewebe mit dem Blutstrom wurde von Sampson [56] für möglich gehalten, als er feststellte, dass endometriales Gewebe auch in Blutgefäße hineinwachsen kann. Es gibt weitere Evidenz, die belegt, dass es auch weiter entfernt vom Uterus zur hämatogenen Metastasierung von Endometriosezellen kommen kann.

Beispielhaft soll hier das Vorkommen von Endometrioseherden in der Lunge und in den Nieren genannt werden [31].

Kongenitale Theorie

Hierbei wird davon ausgegangen, dass endometriotische Herde aus Überresten vom Müller-Gang [20] oder aus den Überresten des Wolff-Ganges [63] entstehen können. Diese Theorie findet jedoch kaum noch Anerkennung [31].

Analogie zu Karzinomen

Eine weitere von Sampson postulierte Ausbreitungsform der Endometriose ist, dass endometriale Zellen sich analog zu Karzinomzellen verbreiten könnten [55].

1.2.2 Diagnostik und Therapie der Endometriose

Bis zur Diagnosestellung einer Endometriose vergeht häufig einige Zeit, da die Symptome unspezifisch sind und die Diagnostik häufig negativ oder inkongruent ist [9]. Zur Diagnostik verwendet wird die klinische Untersuchung, der transvaginale Ultraschall, die Magnetresonanztomographie sowie in vielen Fällen die diagnostische Laparoskopie [13].

Häufig werden Patientinnen mit Verdacht auf Endometriose zügig operiert, jedoch sollten sie zertifizierten Endometriosezentren vorgestellt werden, um das Krankheitsstadium festzulegen sowie einen strukturierten Therapieansatz zu verfolgen [13]. Ein neuer Diagnostikansatz verfolgt - ähnlich wie auch in der Krebsforschung - den Ansatz des Nachweises von miRNA im Speichel von Patientinnen [9].

Die konservative Therapie der Endometriose setzt sich zusammen aus Analgetika, kombinierten oralen Kontrazeptiva oder der reinen Gestagenpille oder in neueren Ansätzen auch der Gabe von Gonadotropin-releasing-Hormon-Analoga [13]. Bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch wird häufiger zur operativen diagnostisch-therapeutischen Laparoskopie tendiert, wobei die Endometrioseherde schonend entfernt werden sollten [13].

Viele Frauen benötigen zusätzlich reproduktionsmedizinische Unterstützung für einen erfolgreichen Schwangerschaftseintritt [13]. Im Falle einer abgeschlossenen Familienplanung kann auch zu radikaleren Methoden gegriffen werden, meist im Sinne einer laparoskopischen Hysterektomie [13].

1.3 Propriosensorik

Propriosensoren haben verschiedene Funktionen.

Einerseits sind die Propriosensoren im Bereich der Haut essenziell für die Generierung von Information über Druck, Vibration und Bewegung [32].

Die Propriosensorik dient dem Gehirn aber auch als Rückmeldung über Stellung von Strukturen im Körper. Es gibt hierbei Unterschiede zwischen Propriosensoren: einerseits bezogen auf die Art der Reizung als auch auf die Schnelligkeit der Weiterleitung von Signalen.

Für diese Arbeit relevant sind besonders die Mechanosensoren, die bereits in Gelenkkapseln, Bändern und knorpelhaltigen Geweben in menschlichen und tierischen Proben nachgewiesen werden konnten [26], [3], [15], [48], [46], [21], [51].

1.3.1 Verschiedene Arten von Mechanosensoren

Die Einteilung in drei Typen verschiedener Mechanosensoren basiert auf der Einteilung von Freeman und Wyke aus dem Jahre 1967. Die vierte Kategorie scheint eine Art unorganisierte Nervenendigungen zu sein, von denen einige als Schmerzrezeptoren und andere als viszeral efferente Endigungen dienen [23].

Typ 1 Mechanosensoren

Diese Nervenendigungen sind in ihrer Form spindelförmig und sind von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. In den Körperchen befinden sich Nervenanteile sowie kleinere Blutgefäße [52]. Sie funktionieren als afferente, niedragschwellige, langsam adaptierende Mechanosensoren.

Zu diesem Typ zählen unter anderem die Ruffini-Körperchen [23]. Die Funktion dieser Typ 1 Mechanosensoren ist die Wahrnehmung von Dehnung im Gewebe, sodass Richtung und Geschwindigkeit der relativen Verschiebung registriert werden kann [27].

Ruffini-Körperchen Diese spindelförmigen Strukturen wurden erstmalig von Ruffini im Jahre 1894 beschrieben. Sie besitzen eine bindegewebige Ummantelung und beinhalten Nervenfasern [52].

In dieser Arbeit erfolgt die Einteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen nach einem am hiesigen Institut beschriebenen Schema nach Marikar, welches sich folgendermaßen erklären lässt:

Ruffinikörperchen, die in ihrem Längsdurchmesser kleiner oder gleich $200\ \mu\text{m}$ sind, werden als Ruffini A bezeichnet. Solche, die zwischen $200\ \mu\text{m}$ und $500\ \mu\text{m}$ in ihrem Längsdurchmesser betragen, werden als Ruffini B bezeichnet. Sofern der Längsdurchmesser über $500\ \mu\text{m}$ beträgt, lautet die Bezeichnung Ruffini C. Exemplarisch dargestellt mit Aufnahmen aus der Arbeit von Marikar ist dies in Abbildung 1.4.

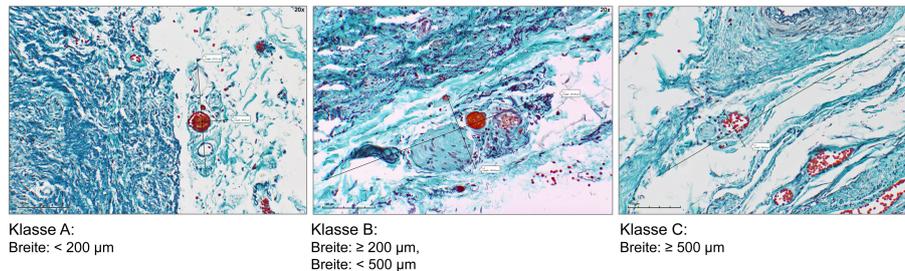


Abbildung 1.4: Schematische Einteilung der Ruffinikörperchen

Quelle: Marikar, *Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*

Typ 2 Mechanosensoren

Typ 2 Mechanosensoren haben eine zylindrische oder konische Form und besitzen eine Kapsel, die aus bis zu 10-12 Schichten bestehen kann. Sie befinden sich häufig in der Nähe von Blutgefäßen.

Sie funktionieren als afferente, niedrighschwellige, schnell adaptierende Mechanosensoren [23]. Zu diesem Typ zählen zum Beispiel die Krause-Endkolben sowie die Vater-Pacini-Körperchen.

Vater-Pacini-Körperchen sind bekannt als das Vibrationsorgan, sie können die Frequenz und Intensität einer Vibration diskriminieren [32].

Typ 3 Mechanosensoren

Diese Art von Mechanosensoren hat einen spindelförmigen Aufbau und befindet sich vor allem in Ligamenten. Sie funktionieren als afferente, hochschwellige, sehr langsam adaptierende Mechanorezeptoren.

Als Vertreter dieser Gruppe lassen sich die Golgi-Sehnenorgane nennen [23]. Sie generieren vor allem Informationen über Dehnung der Sehnen und können so eine Überbelastung des Muskels durch den Golgi-Sehnenreflex verhindern [18].

Typ 4 Sensoren

Diese Nervenzellansammlung besteht aus unmyelinisierten Nerven mit einer fibrösen Kapsel. Sofern sie als Plexus auftreten wird ihnen eine Funktion als afferente, nicht-adaptierende Schmerzrezeptoren zugeschrieben.

Treten sie als einzelne Nervenendigungen auf, dienen sie als vasomotorische efferente Nerven [23].

KAPITEL 2

Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit hat das Ziel, das Vorkommen von propriosensorischen Rezeptoren in den Parametrien zu untersuchen. Darüber hinaus gilt es, die Verteilung und histologischen Eigenschaften von Propriosensoren im Bereich der Parametrien lichtmikroskopisch zu untersuchen. Dabei soll einerseits nach Innervationsmustern gesucht und andererseits Propriosensoren selbst genauer untersucht werden.

Es gibt etliche Pathologien, die das innere weibliche Geschlecht betreffen. Eine häufige, jedoch noch nicht vollständig erklärte Erkrankung stellt die Endometriose dar. Hierbei haben die Patientinnen häufig stärkste Schmerzen während der Menstruation, beim Geschlechtsverkehr sowie beim Stuhlgang und Wasserlassen. Wie es jedoch zu diesen Schmerzen kommt ist bis heute nur mit Vermutungen belegt. Weiterhin stellt sich bis dato die Frage, wie Endometriumzellen aus der Gebärmutter in andere Regionen, insbesondere zu extraperitonealen Manifestationen gelangen.

Ein möglicher Zusammenhang mit der Propriosensorik in den Parametrien ist denkbar, weil Propriosensoren Bewegungen (v.a. relative Lageveränderungen) im Bereich der Parametrien registrieren können und möglicherweise eine Verbindung zum autonomen System herstellen können und so einen Teil zur Entwicklung einer spinalen Hyperalgesie beitragen könnten. Andererseits ist auch die mikroskopische Struktur der Körperchen von Interesse, um möglicherweise Funktionen der Propriosensoren in den pelvinen Ligamenten zu postulieren, welche bis dato nicht bekannt sind.

KAPITEL 2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein Ansatz verfolgt werden, der bisher noch nicht untersucht wurde. Es soll die fehlende Grundlage geschaffen werden, die die anatomischen Gegebenheiten im Normalfall beschreibt und so für die gegebenenfalls veränderte Situation bei Endometriosepatientinnen vergleichbar machen. Abgesehen davon, dass diese Informationen generell fehlen, kann diese Grundlage dazu dienen, ein besseres Verständnis für die inneren weiblichen Geschlechtsorgane zu erlangen.

KAPITEL 3

Material und Methoden

3.1 Ethikvotum

Bevor mit der Arbeit begonnen wurde, wurde bei der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ein Ethikvotum beantragt. Die Nummer des Ethikvotums lautet 2019-823.

3.2 Material

Die der Arbeit zugrundeliegenden Gewebeproben wurden einerseits (n=6) von formaldehydfixierten Körperspenderinnen entnommen, die bereits im Rahmen des Präparationskurses der makroskopischen Anatomie für Studierende der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf präpariert wurden. Die restlichen n=4 Gewebeproben wurden von unfixierten Körperspenderinnen entnommen.

Die Körperspenderinnen willigten noch zu Lebzeiten ein, dass sie ihre Körper zu Forschungszwecken und zur medizinischen Fort- und Weiterbildung zur Verfügung stellen.

So wurden die Parametrien von n=10 Körperspenderinnen hinsichtlich des Vorkommens von Propriosensoren sowie deren histologische Eigenschaften untersucht. Hierfür wurden n=30 Proben aus dem Mesovar, dem Mesosalpinx, dem Lig. cardinale sowie dem Lig. latum an definierten Stellen entnommen, damit eine erste Grundlage für sowohl qualitative als auch quantitative Aussagen über das Vorkommen von Propriosensoren geschaffen werden kann.

Bei der Auswahl der Körperspenderinnen wurde darauf geachtet, dass die inneren weiblichen Geschlechtsorgane (Uterus und Adnexe sowie der Bandapparat) voll-

ständig vorhanden waren. Aufgrund der zahlreichen Hysterektomien aufgrund meist benigner Erkrankungen des Uterus (u.a. Myome, Descensus uteri, [50]) konnte so eine Vielzahl von Körperspenderinnen nicht miteinbezogen werden. Die Altersverteilung der Körperspenderinnen reichte von 74 bis 93 Jahre (Mittelwert 83,7 Jahre, $\sigma = 5,78$).

Zur histologischen Untersuchung wurden n=30 Schnitte mit der Elastica Hämatoxylin von Gieson Methode, n=57 mit der Masson Goldner Färbung, n=33 Schnitte in Azanfärbung, n=35 Schnitte immunhistochemisch mit Antikörpern gegen pan-Neurofilament, n=15 Schnitte immunhistochemisch mit Antikörpern gegen alpha smooth muscle actin sowie n=12 Schnitte immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Tyrosinhydroxylase gefärbt und lichtmikroskopisch untersucht.

Aufgrund von teilweiser Beschädigung der Parametrien der Körperspenderinnen konnte nur ein Teil der Probeentnahmen in die histologische Auswertung einbezogen werden. Aus diesem Grund fließen mehr linksseitige (n=95) als rechtsseitige (n=60) Schnitte in die Untersuchung und Auswertung ein.

3.3 Zuschnitt und Vorbereitung für die Färbung

Die Gewebeproben aus den formaldehydfixierten Körperspenderinnen, die aus dem Präparationskurs zur Verfügung gestellt wurden, sind an definierten Stellen entnommen worden. Es wurde jeweils sicher gestellt, dass Unversehrtheit und Zuordnungsfähigkeit der uterinen Ligamente gegeben war.

Ausgeschlossen wurden Proben mit teilweiser Beschädigung der Ligamente durch den Präparationskurs, Patientinnen mit Status nach Hysterektomie und Status nach Adnexektomie.

Die makroskopische Probenentnahme wurde mithilfe einer Kamera (Canon EOS 500D) dokumentiert. Die Entnahme wird exemplarisch an Abbildung 3.1 dargestellt.

3.3. ZUSCHNITT UND VORBEREITUNG FÜR DIE FÄRBUNG



Abbildung 3.1: Fotodokumentation der Entnahme von Proben aus formalinfixierten Körperspenderinnen

Gewebeproben aus unfixierten Körperspenderinnen wurden nach einem definierten Schema entnommen, welches aus den Abbildungen 3.2 sowie 3.3 ersichtlich ist. Bei den unfixierten Körperspenderinnen wurde ebenfalls auf eine Unversehrtheit und Zuordnungsfähigkeit sowie Vollständigkeit der inneren weiblichen Geschlechtsorgane geachtet und nur solche Patientinnen eingeschlossen, die die Kriterien erfüllten.

Hier wurde die Probenentnahme mithilfe eines Apple iPhone 11 Pro dokumentiert.

Durch die Fotodokumentation der Zuschnitte kann einerseits die Qualität beim Vergleich der Körperspenderinnen untereinander erhöht werden sowie andererseits bei der Auswertung die Lokalisation der Ruffinikörperchen möglichst genau zugeordnet werden.

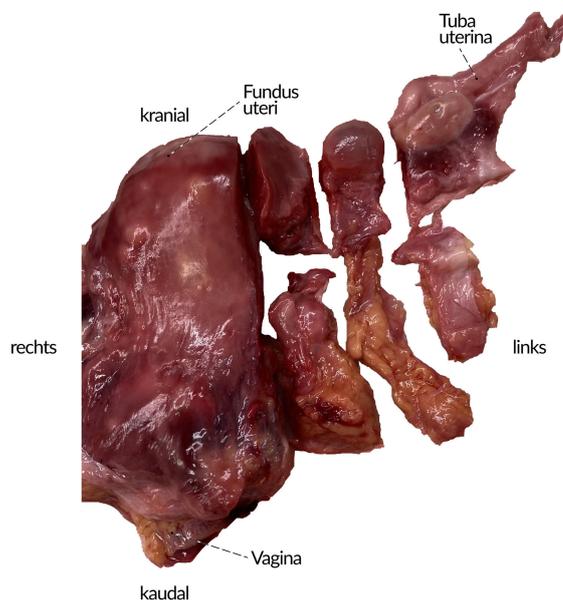


Abbildung 3.2: Darstellung des Zuschnitts bei unfixierten Körperspenderinnen

Die gewonnenen Gewebeproben wurden auf die gewünschte Schnittseite in Einbettkassetten gelegt. Bevor die Proben in die Entwässerungsmaschine eingehängt wurden, wurden sie für einige Stunden fließend gewässert, um bereits vorab etwas Formaldehyd auszuwaschen.

Nach der Entwässerungsprozedur wurden die Proben in Paraffin ausgegossen und anschliessend mit dem Rotationsmikrotom geschnitten und auf Objektträger fixiert. Die für den Zuschnitt und die Entwässerungsprozedur sowie das Paraffin-ausgießen und dem Schneiden der Proben verwendeten Geräte und Arbeitsschritte können aus dem Anhang A entnommen werden.

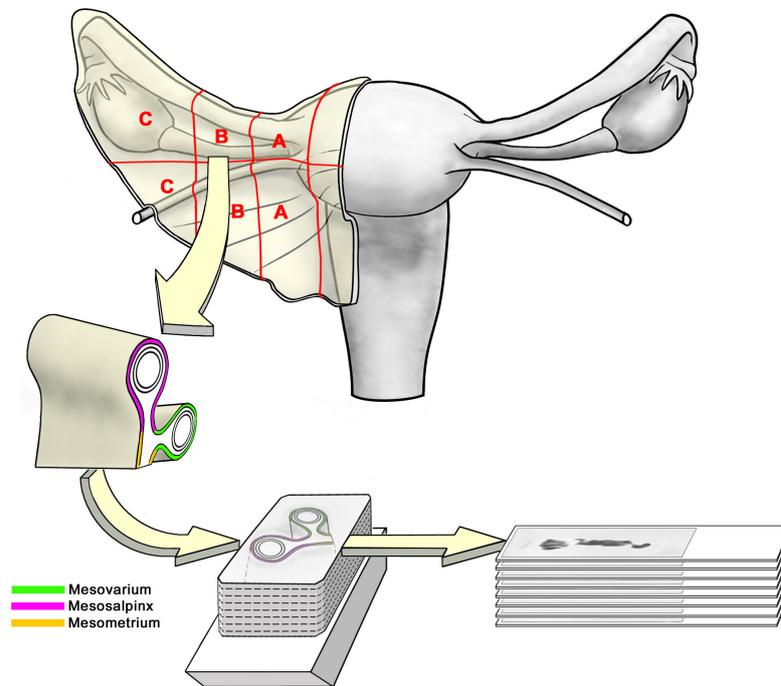


Abbildung 3.3: Schnittschema und definierte Lokalisationen der Probenentnahme

Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

3.4 Färbung der Präparate

3.4.1 Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung

Die Elastica-Hämatoxylin-van-Gieson-(EvG-)Färbung erfolgt anhand eines nach Romeis [43] modifizierten Färbeprotokolls, welches am Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet wird.

Detaillierte Informationen zu den verwendeten Chemikalien, Ansätzen und Färbeschritten können aus Anhang B entnommen werden.

3.4.2 Azanfärbung nach Heidenhain

Die Azanfärbung nach Heidenhain erfolgt anhand eines nach Romeis [43] modifizierten Färbeprotokolls, welches am Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet wird.

Detaillierte Informationen zu den verwendeten Chemikalien, Ansätzen und Färbeschritten können aus Anhang B entnommen werden.

3.4.3 Masson-Goldner-Färbung

Die Masson-Goldner Färbung erfolgt anhand eines nach Romeis [43] modifizierten Färbeprotokolls, welches am Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet wird.

Detaillierte Informationen zu den verwendeten Chemikalien, Ansätzen und Färbeschritten können aus Anhang B entnommen werden.

3.4.4 Immunhistochemische Färbung von Neurofilamenten

Die immunhistochemische Färbung von Neurofilamenten erfolgt anhand eines nach Romeis [43] modifizierten Färbeprotokolls, welches am Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet wird. Diese Färbung markiert Neurofilamente, wie sie in Nerven(endigungen) zu finden sind. Es soll mit dieser Färbung bewiesen werden, dass Nervenanteile in den Ruffini-ähnlichen Körperchen zu finden sind.

Um eine Sicherstellung der Methode zu gewährleisten, wurde zu jeder Färbung eine Positivkontrolle mittels einer Färbung einer humanen Zunge durchgeführt. Detaillierte Informationen zu den verwendeten Chemikalien, Ansätzen und Färbeschritten können aus Anhang B entnommen werden.

3.4.5 Immunhistochemische Färbung von alpha smooth Muscle Actin

Die immunhistochemische Färbung von alpha smooth Muscle Actin erfolgt anhand eines nach Romeis [43] modifizierten Färbeprotokolls, welches am Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet wird. Mithilfe dieser Färbung sollen glatte Muskelzellen dargestellt werden, um herauszufinden, ob diese in Assoziation zu Ruffini-ähnlichen Körperchen stehen.

Um eine Sicherstellung der Methode zu gewährleisten, wurde zu jeder Färbung eine Positivkontrolle mittels einer Färbung eines humanen Dünndarmes durchgeführt.

Detaillierte Informationen zu den verwendeten Chemikalien, Ansätzen und Färbeschritten können aus Anhang B entnommen werden.

3.4.6 Immunhistochemische Färbung von Tyrosinhydroxylase

Die immunhistochemische Färbung von Tyrosinhydroxylase erfolgt anhand eines nach Romeis [43] modifizierten Färbeprotokolls, welches am Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet wird. Diese immunhistochemische Labormethode soll vegetative Nervenfasern differenzieren.

Detaillierte Informationen zu den verwendeten Chemikalien, Ansätzen und Färbeschritten können aus Anhang B entnommen werden.

3.5 Mikroskopische Untersuchung

Verwendete Geräte: ZEISS BA410E (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland)

Die Lichtmikroskopie erfolgte mithilfe des Lichtmikroskops ZEISS BA410E sowie mit 10x, 20x und 40x Vergrößerungsobjektiven. Weiterhin wurden Motic Images Plus 3.0 und Motic Images Devices zur Dokumentation von histologischen Funden zur Hilfe genommen.

Die Erfassung der Daten erfolgte mithilfe von Apple Numbers (Apple Numbers, 2020).

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics durchgeführt. Dazu wurde eine Tabelle mit den Kategorien Größe, anatomischer Bezeichner, Seite, Lokalisation, Colokalisation, Elastinausrichtung und Alter erstellt.

Die Auswertung erfolgte aufgrund des Vorkommens lediglich ganzer Zahlen sowie einer topographischen Untersuchung mithilfe des Chi-Quadrat-Tests.

Der Chi-Quadrat-Test eignet sich zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen eines nominalen oder ordinalen Skalenniveaus [28].

Das Signifikanzniveau für Zusammenhänge wurde auf 1 % - 10 % festgelegt. Daraus ergibt sich ein stark signifikanter Zusammenhang, wenn das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests einen p-Wert von $p < 0.01$ zeigte.

Eine schwache Signifikanz wird bei einem p-Wert von $p < 0.05$ angenommen und keine Signifikanz bei einem p-Wert von $p > 0.1$.

Die Kategorien wurden hinsichtlich Größe, Seite, Colokalisation, Elastinausrichtung, Verteilung in den Parametrien sowie bezüglich ihrer Colokalisation stratifiziert und analysiert.

KAPITEL 4

Ergebnisse

Im Bereich der Parametrien konnten Ruffini-ähnliche Körperchen histologisch gesichert werden. Nicht nachgewiesen werden konnten Vater-Pacini-Körperchen, Golgi-Mazzoni-Körperchen, Dogiel-Körperchen oder Krause-Endkolben.

4.1 Histologische Deskription der Ruffini-ähnlichen Körperchen

Diese Ruffini-ähnlichen Körperchen weisen histologische Eigenschaften auf, die bis dato unbeschrieben sind.

4.1.1 Aufbau der Ruffini-ähnlichen Körperchen

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Ruffini-ähnlichen Körperchen bestehen aus kollagenem Bindegewebe und haben eine längsovale Form mit spitz zulaufenden Enden, wie aus Abbildung 4.1 zu entnehmen ist. Innerhalb der Körperchen befinden sich kleine Blutgefäße sowie ein afferenter Nerv und einige Nervenfasern.

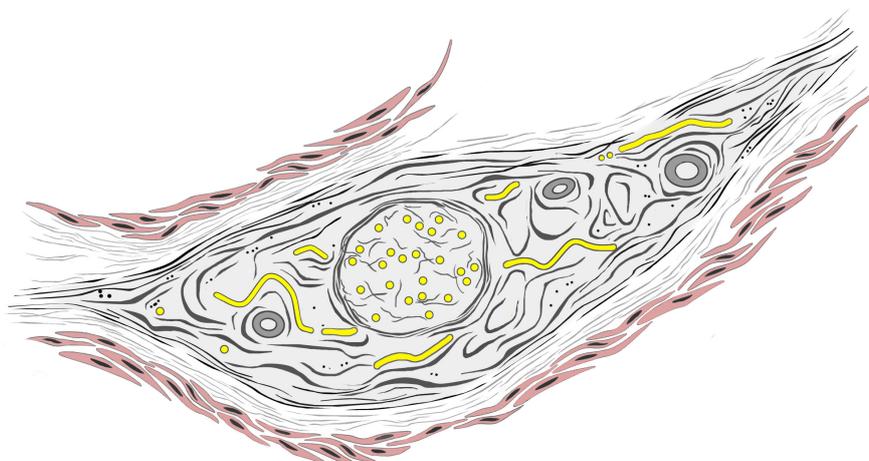


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung eines Ruffini-ähnlichen Körperchens
Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Das Ruffini-ähnliche Körperchen ist umgeben von Elastinfasern, die längs oder gitterförmig angeordnet sein können. Die längs angeordneten Elastinfasern verlaufen planar in der Ebene um die Ruffini-ähnlichen Körperchen. Senkrecht verlaufende Elastinfasern stellen sich als punktförmige Strukturen dar, wie in Abbildung 4.2 beispielhaft dargestellt.

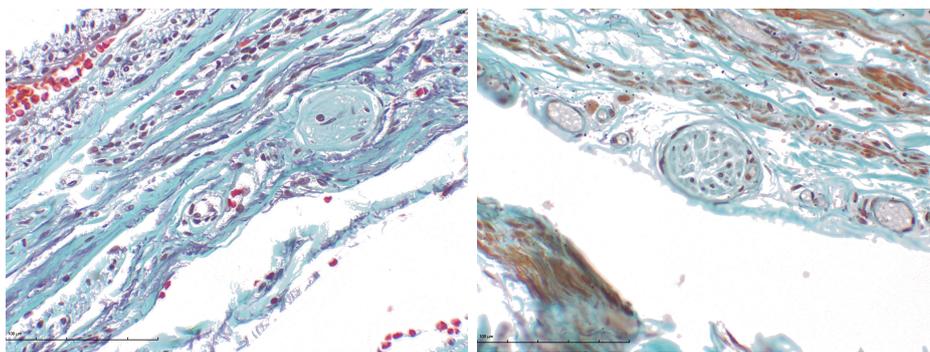


Abbildung 4.2: Darstellung Elastin in der Ebene (Bild links) sowie senkrecht zur Ebene (Bild rechts)

Darüber hinaus zeigte ein Teil der Ruffini-ähnlichen Körperchen eine Ummantelung von glatten Muskelzellen, wie in Abbildung 4.3 zu sehen ist. Histologisch gesichert werden konnte diese Eigenschaft über die immunhistochemische Anfärbung von alpha smooth muscle Actin. Ein Teil der Ruffini-ähnlichen Körperchen ist lediglich von einer Seite mit Muskelzellen assoziiert, andere jedoch von beiden Seiten. Hierbei wurde kein spezielles Verteilungsmuster festgestellt.

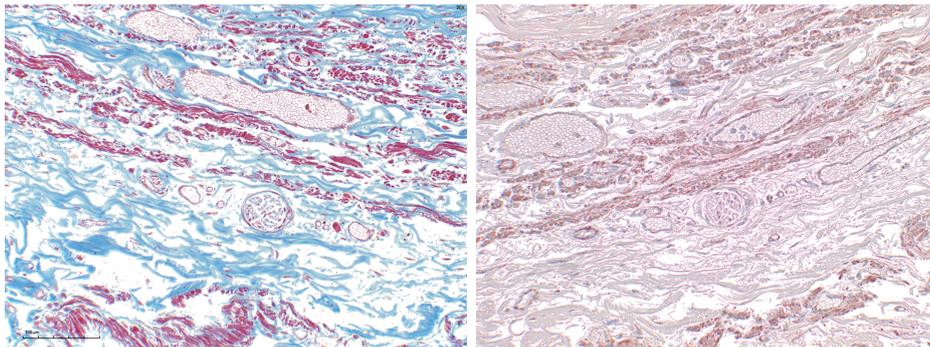


Abbildung 4.3: Darstellung glatter Muskelzellen in der Azanfärbung (Bild links) sowie in der immunhistochemischen Gegenfärbung (Bild rechts)

Mittels immunhistochemischen Färbungen gegen pan-Neurofilament sowie Tyroxinhydroxylase konnten einzelne, vorwiegend vegetative Nervenfasern in den Ruffini-ähnlichen Körperchen nachgewiesen werden. Solche sind ebenfalls in früheren Arbeiten beschrieben worden und aus dem Bewegungsapparat bekannt.

In der Umgebung von gewundenen oder geschlängelt verlaufenden Nerven konnten keine Ruffini-ähnlichen Körperchen nachgewiesen werden. Geschlängelt verlaufende Nerven (vergleiche Abbildung 4.4) waren in der Umgebung des Uterus zu erwarten, da dieser insbesondere im Rahmen der Schwangerschaft eine enorme Größe annehmen kann und im Zusammenhang mit dem Größenwachstum auch die Nerven eine Reserve aufweisen müssen.

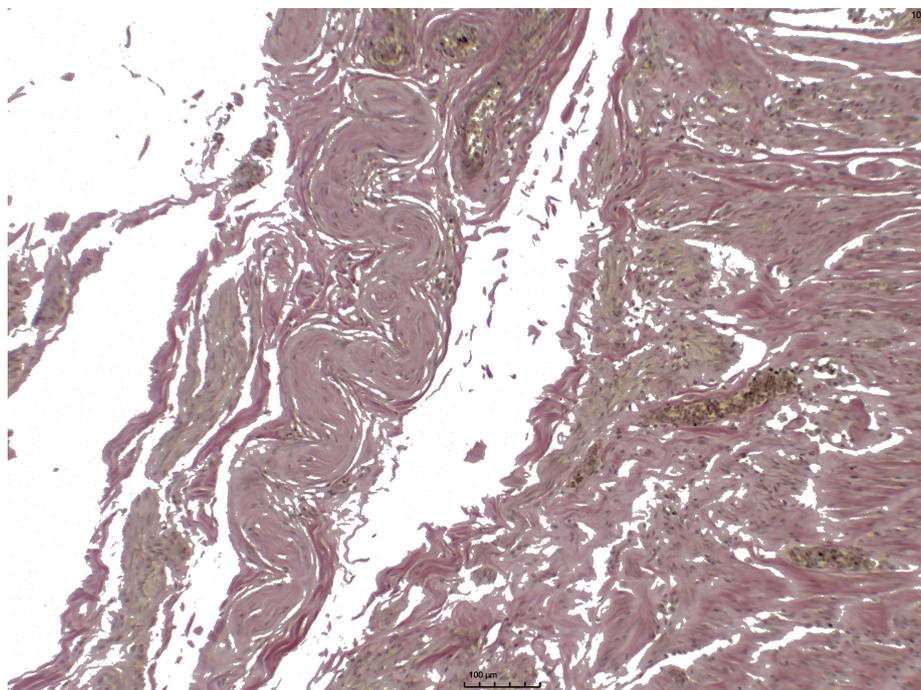


Abbildung 4.4: Geschlängelt verlaufender Nerv im Mesosalpinx

4.1.2 Vergleich der Ruffini-ähnlichen Körperchen mit bekannten Ruffinikörperchen

Die Form der Ruffini-ähnlichen Körperchen in den Parametrien ähnelt der, der Ruffinikörperchen aus dem Bewegungsapparat. Jedoch zeigen die Ruffini-ähnlichen Körperchen in den Parametrien keine wie von Ruffini im Jahre 1893 beschriebene bindegewebige Kapsel [52]. Die im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Ruffini-ähnlichen Körperchen weisen im Vergleich zu den bereits aus dem Bewegungsapparat bekannten Ruffinikörperchen einen wesentlich größeren Nervenanteil auf. Beide Typen beinhalten einen Anteil an vegetativen Nerven.

Darüber hinaus ist eine Assoziation zu glatten Muskelzellen, wie sie die Ruffini-ähnlichen Körperchen in den Parametrien teils zeigten, aus dem Bewegungsapparat nicht bekannt [17]. Auch eine Elastinverteilung in den Ruffinikörperchen der Haut und des Bewegungsapparates wurde bisher nicht beschrieben. Eine Gegenüberstellung der in der Arbeit beschriebenen Ruffini-ähnlichen Körperchen mit denen, welche zuvor von Ruffini [52] beschrieben wurden findet sich in Tabelle 4.1.

	Ruffini-ähnliche Körperchen	Ruffini
Aufbau	spindelförmig	spindelförmig
Kapsel	keine	bindegewebige Kapsel
Nervenanteil	groß, hauptsächlich vegetative Nerven	eher klein, zum Teil vegetative Nerven
Elastin	längs- oder gitterförmig	nicht bekannt
Muskulatur	teilweise Assoziation ein-/ beidseitig	keine Assoziation bekannt

Tabelle 4.1: Vergleich von Ruffini-ähnlichen Körperchen und Ruffinikörperchen

4.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden alle Variablen auf Korrelation zueinander untersucht. Die Variablen beinhalten die Seite (rechts/ links), die Größe ($<200 \mu\text{m}$, $200\text{-}500 \mu\text{m}$, $>500 \mu\text{m}$), die anatomischen Bezeichner (Lig. latum, Lig. cardinale, Mesovar, Mesosalpinx, Mesovar-Mesosalpinx-Übergang), die Lokalisation (uterusnah/ uterusfern), die Lokalisation (gefäßnah, Gefäßadventitia, Tubenadventitia, Bindegewebe, Fettgewebe), die Elastinausrichtung (längs/ gitterförmig) und das Alter. Die genauen Korrelationen können aus Anhang C entnommen werden.

Eine Ausnahme bei der Auswertung bildet das Alter, da alle Körperspenderinnen im höheren Senium waren und aus diesem Grund keine Aussage über einen altersabhängigen Zusammenhang von Größe, Menge und Verteilung möglich ist.

4.2.1 Verteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen auf die untersuchten Bereiche der Parametrien

Mithilfe dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass es im Ovar selbst keine Ruffini-ähnlichen Körperchen nachzuweisen gibt. Darüber hinaus finden sich keine Ruffini-ähnlichen Körperchen in der vierschichtigen Wand der Tuba uterina.

Eine weitere Feststellung dieser Arbeit ist, dass im untersuchten Kollektiv eine linksdominante Seitenasymmetrie bezüglich des Vorkommens von Proprioceptoren nachgewiesen werden konnte (insgesamt $n=65$ rechts und $n=91$ links).

Die linke Hemipelvis zeigt in der Auswertung einen Anteil von 91/156 Ruffini-ähnliche Körperchen = 58,55% auf, während die rechte Hemipelvis einen Anteil von 65/156 Ruffini-ähnlichen Körperchen = 41,67% hat. Dieses Ergebnis ist unter anderem aus Tabelle C.1 zu entnehmen, die statistische Auswertung zeigt in einem Chi-Quadrat-Test nach Pearson einen p-Wert von $p=0,027$. Damit ist die Nullhypothese, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung zwischen der rechten und der linken Hemipelvis ist, widerlegt. Eine graphische Auswertung dieser Ergebnisse ist in der Abbildung 4.5 dargestellt.

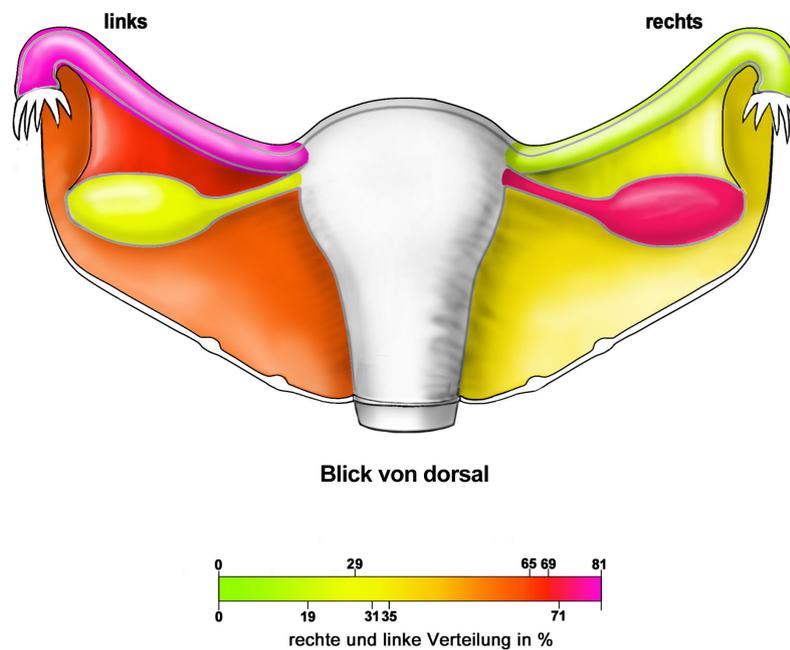


Abbildung 4.5: Prozentuale Verteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen im Seitenvergleich

Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Es wurde zudem untersucht, ob es eine Abhängigkeit der Größe der Ruffini-ähnlichen Körperchen von der Colokalisation (gefäßnah, Gefäßadventitia, Tubenadventitia, Bindegewebe, Fettgewebe) gibt.

Hier zeigte sich in der statistischen Auswertung keine Signifikanz, was bedeutet, dass es zu keiner Abhängigkeit der Größe von der Colokalisation kommt (der Chi-

Quadrat Test nach Pearson zeigt einen p-Wert von $p=0,471$). Die Auswertung ist in Tabelle C.2 dargestellt.

4.2.2 Lokalisation und Besonderheiten

Aus einigen statistischen Auswertungen konnten Korrelationen und Zusammenhänge entnommen werden, die für bestimmte Lokalisationen spezifisch waren.

Hierbei zeigte sich, dass es insgesamt mehr Ruffini-ähnliche Körperchen uterusferner nachzuweisen gab, als uterusnah. Diese Ergebnisse können aus Tabelle C.3 entnommen werden, deren statistische Auswertung in einem Chi-Quadrat Test nach Pearson einen p-Wert von $p=0,118$ ergeben hat.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass sowohl gefäßnah als auch in der Gefäßadventitia sowohl rechts, als auch links die Ruffini-ähnlichen Körperchen eher von mittlerer und größerer Größe sind.

Im Fettgewebe ließen sich nur Ruffini-ähnliche Körperchen der Klasse B nachweisen, während sich im Bindegewebe auch Ruffini-ähnliche Körperchen der Klasse C nachweisen ließen. Die statistische Auswertung der Tabelle C.4 mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt einen p-Wert von $p=0,027$. Somit kann die Nullhypothese, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Colokalisationen und der Größe der Propriosensoren gibt, widerlegt werden.

Eine weitere Auswertung ergab, dass die Verteilung zwischen Ruffini-ähnlichen Körperchen A/B/C rechts und links bezogen auf ihre Lokalisation ähnlich ist. Es zeigt sich auch, dass es uterusnah insbesondere Ruffini B- ($n=33$) und Ruffini C- ($n=24$) ähnliche Körperchen zu beschreiben gibt.

Uterusfern ist die Verteilung zugunsten der Ruffini-B-ähnlichen Körperchen ($n=58$) ausgelegt. Weiter entfernt sind jedoch auch einige Ruffini-C- ($n=26$) und wenige Ruffini-A-ähnliche Körperchen ($n=12$) detektiert worden.

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass die Verteilung uterusnah eher auf mittelgroße Ruffini-ähnliche Körperchen und uterusfern eher auf mittelgroße und große Ruffini-ähnliche Körperchen ausgelegt ist, nach statistischer Auswertung von Tabelle C.5 zeigt sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ein p-Wert von $p=0,027$.

Im Lig. latum lassen sich Ruffini-ähnliche Körperchen insbesondere uterusnah feststellen, während solche uterusfern am häufigsten im Mesovar gefunden wurden. Im Mesosalpinx, welches sich örtlich gemeinsam mit der Tuba uterina zwi-

schen Uterus und Ovar befindet, lassen sich die meisten Propriosensoren fern vom Uterus finden.

Die statistische Auswertung dieser Korrelation ergab der Chi-Quadrat-Test nach Pearson einen p-Wert von $p=0,000$. Somit kann die Nullhypothese, dass die Lokalisation und der anatomische Bezeichner keinen Einfluss auf die Verteilung der Ruffinikörperchen haben, widerlegt werden. Die zugehörigen Ergebnisse sind aus Tabelle C.6 zu entnehmen.

4.2.3 Seitendifferenzen zwischen rechter und linker Hemipelvis

Im folgenden Kapitel soll auf die statistische Auswertung der Differenzen zwischen der rechten und der linken Hemipelvis eingegangen werden.

Die Tabelle C.7 zeigt die jeweilige Verteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen in den verschiedenen untersuchten Lokalisationen, aufgeteilt nach der Anzahl der nachgewiesenen Propriosensoren auf der rechten Seite sowie auf der linken Seite. Insgesamt ist hierbei die Seitendominanz der Ruffini-ähnlichen Körperchen zwischen den beiden Seiten zugunsten der linken Seite hervorzuheben.

Die statistische Auswertung ergibt in einem Chi-Quadrat-Test nach Pearson einen p-Wert von $p=0,000$. Die einzige Ausnahme bildet das Mesovar, in welchem sich auf der rechten Seite mehr Ruffini-ähnliche Körperchen nachweisen lassen, als auf der linken Seite.

Bei der Untersuchung der Größendifferenz von Ruffini-ähnlichen Körperchen der rechten und der linken Hemipelvis gehören solche in der rechten Hemipelvis vor allem zu der Subklasse Ruffini B und C, während diese auf der linken Seite eher der Subklasse Ruffini A und B zugehören (vergleiche Tabelle C.8).

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt sich ein p-Wert von $p=0,027$.

In der Analyse nicht signifikant zeigte sich die seitendifferente Verteilung der Propriosensoren im Bezug auf deren Lage im jeweiligen anatomischen Bezeichner.

So kann keine Aussage darüber gemacht werden, wie die Verteilung im Bindegewebe/ Fettgewebe/ gefäßnah/ Gefäßadventitia/ Tubenadventitia zu interpretieren ist, diese ist rein zufällig oder aufgrund der begrenzten Probenzahl nicht aussagekräftig. In der Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt sich ein p-Wert von $p=0,185$. Das gleiche gilt für die Fragestellung, ob die Seite und die Lokalisation (uterusnah/ uterusfern) miteinander korrelieren.

Hier beträgt der p-Wert im Chi-Quadrat-Test nach Pearson $p=0,182$.

Wenn nun jedoch die anatomischen Bezeichner (Lig. latum etc.) zusätzlich zu den oben genannten Faktoren korreliert werden, ergibt sich eine Signifikanz.

Insbesondere rechts im Mesovar und dort gefäßnah sowie im Bindegewebe gibt es deutlich mehr Propriosensoren, als links. Auf der linken Seite ließen sich insbesondere im Lig. latum in der Gefäßadventitia und im Bindegewebe deutlich mehr Propriosensoren nachweisen, als rechts.

Auch diese Analyse zeigt noch einmal die Signifikanz der seitenasymmetrischen Verteilung.

Die Propriosensoren auf der linken Seite finden sich insbesondere in der Gefäßadventitia sowie im Bindegewebe, während solche auf der rechten Seite häufig gefäßnah zu finden sind.

Diese Ergebnisse sind aus Tabelle C.9 zu entnehmen, hierbei ergibt sich nach statistischer Auswertung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson einen p-Wert von $p=0,000$.

In einer weiteren Auswertung wurden die Seite, die Lokalisation und der anatomischen Bezeichner korreliert (vergleiche Tabelle C.10). Der p-Wert im Chi-Quadrat-Test nach Pearson beträgt $p=0,000$.

Hierbei geht erneut hervor, dass es links deutlich mehr Ruffini-ähnliche Körperchen im Lig. latum gibt und dass diese sich rechts insbesondere im Mesovar befinden. Ferner vom Uterus gibt es rechts (Mesovar) in Relation zu der Gesamtzahl der Ruffini-ähnlichen Körperchen rechts $n=65$ etwas mehr Ruffini-ähnliche Körperchen (uterusfern $n=44$) als auf der linken Seite (insgesamt $n=91$, davon uterusfern $n=52$). Näher am Uterus finden sich auf der linken Seite insgesamt $n=39$ Ruffini-ähnliche Körperchen und auf der rechten Seite insgesamt $n=21$ Ruffini-ähnliche Körperchen. Auf der linken Seite konnten uterusfern $n=25$ Ruffini-ähnliche Körperchen im Mesosalpinx nachgewiesen werden, während es auf der rechten Seite $n=6$ Ruffini-ähnliche Körperchen sind.

4.2.4 Elastinverteilung innerhalb der Ruffini-ähnlichen Körperchen

Alle Ruffini-ähnlichen Körperchen benötigen Elastin, um bei Bewegung und nach Ausscherung wieder in ihre ursprüngliche Form und Lage zurück zu kehren. So zeigt jedes histologisch gesicherte Ruffini-ähnliche Körperchen in den Parametrien Elastinanteile. Einige Propriosensoren zeigten längs verlaufendes Elastin, andere wiederum zeigten gitterförmige Elastinbestandteile, welche sich als punktförmige sowie längs verlaufende Elastinfasern darstellten (siehe Abbildung 4.2). In jedem Ruffini-ähnlichen Körperchen befinden sich sowohl um das Körperchen herum als auch im Körperchen eingebunden Elastinfasern.

Bei den größeren Ruffini-ähnlichen Körperchen (Klasse C) findet sich im Vergleich zu kleineren/ mittelgrossen Ruffini-ähnlichen Körperchen (Klasse A oder B) häufiger eine gitterförmige Elastinverteilung (vergleiche Tabelle C.11 im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt sich ein p-Wert von $p=0,046$).

Insgesamt häufiger findet sich jedoch eine Elastinverteilung längs - also in der planaren Ebene.

4.2.5 Zusammenfassung der wichtigsten statistischen Ergebnisse

Zusammenfassung der wichtigsten statistischen Ergebnisse:

- linksdominante Seitenasymmetrie (Anteil links 58.55%, Anteil rechts 41.67%)
- uterusfern finden sich meist Ruffini-ähnliche Körperchen der Klasse B und C, uterusnah finden sich meist Ruffini-ähnliche Körperchen der Klasse C
- Ruffini-ähnliche Körperchen gefäßnah sowie in der Gefäßadventitia gehören meist der Klasse B/C an, während solche im Fettgewebe der Klasse B und im Bindegewebe der Klasse B und C angehören
- im Mesosalpinx finden sich die Ruffini-ähnlichen Körperchen vor allem uterusnah, im Mesovar vor allem uterusfern
- große Ruffini-ähnliche Körperchen (Klasse C) zeigen häufiger eine gitterförmige Elastinverteilung, als kleinere Ruffini-ähnliche Körperchen (Klasse A und B)
- kein Nachweis von Ruffini-ähnlichen Körperchen im Ovar sowie in der Wand der Tuba uterina

Die folgende Tabelle 4.2 zeigt nochmals die wichtigsten Unterschiede zwischen rechter und linker Hemipelvis zur Übersicht.

	rechts	links	p-Wert (Auswertung des Chi-Quadrat-Tests)
Anzahl	41.67%	58.55%	p=0.027
Subklasse (Einteilung nach Marikar)	v.a. Klasse B und C	v.a. Klasse A und B	p=0.027
häufigster anatomischer Bezeichner	Mesovar	Lig. latum	p=0.000
häufigste Colokalisation	Gefäßadventitia, Bindegewebe	gefäßnah, Bindegewebe	p=0.000
Lokalisation	uterusnah	uterusfern	p=0.000

Tabelle 4.2: Unterschiede zwischen rechter und linker Hemipelvis

KAPITEL 5

Diskussion

5.1 Histologische Erkenntnisse

Im Bereich der Parametrien konnten Ruffini-ähnliche Körperchen als Proprioensoren nachgewiesen werden.

Somit kann Information über die relative Verschiebung (Richtung, Geschwindigkeit) der Strukturen gegeneinander generiert werden [27]. Es können keine absoluten Lageveränderungen registriert werden, wobei auch die Information irrelevant wäre, da keine aktive Steuerung der Reposition von Organen im Peritoneum bekannt ist.

Ebenfalls denkbar ist, dass die Proprioensoren im Bereich des Mesosalpinx eine Auswirkung auf die Peristaltik der Eileiter und somit des Spermien- und Follikel-Transports haben, da von der bisher bekannten vegetativen Innervation der inneren weiblichen Geschlechtsorgane keine Information über Lage- und Bewegungsvermittlung bekannt ist. Bekannt ist lediglich die Steuerung der Peristaltik durch die uterine Kontraktion, welche sich abhängig von der Zyklusphase unterschiedlich verhält [38].

Der fehlende Nachweis anderer Proprioensoren wie Vater-Pacini-Körperchen, Golgi-Mazzoni-Körperchen oder Krause-Endkolben lässt schlussfolgern, dass das proprioensorische System im Bereich der Parametrien keine Vibrationsbewegungen [32] registrieren kann.

Der Nervenanteil in den Ruffini-ähnlichen Körperchen ist wesentlich größer, als der in den bisher beschriebenen Ruffini-Körperchen im Bereich des Bewegungsapparates. Diese Tatsache lässt die Vermutung aufkommen, dass die Ruffini-ähnlichen Körperchen um Nerven herum wachsen könnten.

Im Bauchraum sind im Vergleich zum Bewegungsapparat eher lockere Bindegewebsverhältnisse zu finden, sodass auch denkbar ist, dass die Propriosensoren die Nerven, welche sich in derberen Bindegewebsverhältnissen befinden, als Leitstruktur verwenden, um dort relative Verschiebungen zu registrieren.

Der Nachweis hauptsächlich vegetativer Nerven innerhalb der Ruffini-ähnlichen Körperchen führt zu dem Gedanken, dass die Propriosensoren im Bereich der Parametrien auch mit für die Schmerzexpression und Schmerzweiterleitung verantwortlich sein könnten [64], [18], [59].

Zudem konnten sowohl längs- als auch gitterförmig um die Ruffini-ähnlichen Körperchen herum verlaufende Elastinfasern (vergleiche Abbildung 4.2) nachgewiesen werden. Diese Elastinfasern bewirken eine Rückstellkraft für die Ruffinikörperchen, sodass sie nach Dehnung wieder in ihren Ursprungszustand zurückkehren können. Längs angeordnete Elastinfasern bewirken eine Rückstellkraft und Dehnbarkeit in der Horizontalebene. Gitterförmig angeordnete Elastinfasern bewirken eine Rückstellung und Dehnbarkeit in viele Richtungen.

Eine gitterförmige Elastinverteilung spricht für Dehnbarkeit in zwei oder mehr Ebenen und Richtungen, aber auch vermehrt Rückstellkräfte, sodass die Ruffini-ähnlichen Körperchen nach einer Dehnung wieder in ihren Ursprungszustand zurück verlagert werden können. Es liegt auf der Hand, dass Ruffini-ähnliche Körperchen, die sich in Regionen befinden, wo viel Bewegung stattfindet, mehr Variabilität zur Ausschermung brauchen als solche in Regionen, wo weniger Bewegung herrscht.

Diese Aussage deckt sich mit dem Befund, dass sich vor allem im uterusfernen Bereich der Parametrien größere Ruffini-ähnliche Körperchen verzeichnen lassen (siehe Tabelle C.1) und Dehnung der Rezeptoren insbesondere in diesen Bereichen aufgrund erhöhter Bandmobilität und Bewegung von Nebenorganen stattfindet. Sofern Muskelfasern parallel zu den Elastinfasern verlaufen ist eine aktive Reposition der Ruffinikörperchen in ihre Ursprungsform möglich. Aus diesem Grund müssen auch die Gefäße innerhalb der Ruffini-ähnlichen Körperchen geschlängelt verlaufen, sodass es zu keiner passiven Behinderung der Reposition kommt. Die gitterförmig angeordneten Elastinfasern führen aufgrund von Spannungskräften zu einer passiven Reposition.

Die Tatsache, dass die inneren Organe im Bereich der Bauch- und Beckenhöhle lediglich mittels Bändern befestigt [33] sind und nicht, wie im Bewegungsapparat mittels Sehnen an Knochen, spricht dem Vorkommen von Propriosensoren und

somit der Registrierung von Veränderungen der Lagebeziehungen im Bauchraum eine wichtige Rolle zu. Es besteht im Bauch- und Beckenraum nur ein relativer Bezug zu Organen/ Strukturen durch mangelnde Ortsstabilität (Darmmotilität, Harnblasenentleerung, Kontraktion des Uterus) was zumindest eine Information über die Bewegungsrichtung der Organe erfordert.

Eine Wahrnehmung von Veränderung des relativen Bezugs von Strukturen in den Parametrien zueinander mittels propriosensorischer Rezeptoren ist denkbar. Diese Aussage kann weiterhin dadurch untermauert werden, dass es weiter uterusfern eher größere Ruffini-ähnliche Körperchen nachzuweisen gibt. In der Region muss es durch weniger Bandstabilität und mehr Bewegung in den Ligamenten (links insbesondere durch die Nähe zu Aorta und Colon sigmoideum) Propriosensoren geben, die dem Gehirn unbewusste Informationen darüber geben, wie die Strukturen im kleinen Becken zueinander stehen.

Durch den Nachweis geschlängelt verlaufender Nerven und Gefäße im Bereich des Uterus lässt sich das gehäufte Vorkommen von Elastin in den uterusnahen Ruffini-ähnlichen Körperchen erklären, welches ebenfalls einerseits als Dehnungsreserve und andererseits als wichtiges Strukturmerkmal zur Reposition in die Ursprungslage zu verstehen ist.

Aufgrund der teilweise auch sehr großen venösen Blut- und Lymphgefäße in den Ruffini-ähnlichen Körperchen selbst könnte auch ein Transport von Zellen über das lymphatische System oder über das Blutgefäßsystem denkbar sein. Generell werden lymphatische und venöse Gefäße weiter proximal zum Thorax immer größer, da sich dort das Volumen ansammelt.

5.2 Seitendifferente Verteilung

Eine weitere Feststellung dieser Arbeit ist, dass es im Rahmen der untersuchten Körperspenderinnen in der linken Hemipelvis deutlich mehr Propriosensoren nachzuweisen gibt, als in der rechten Hemipelvis. Für diese eindeutige linksdominante Seitenasymmetrie lässt sich anhand der Befunde in erster Linie eine gefäßbedingte Ursache argumentieren.

Die Gefäßversorgung der linken Hemipelvis unterscheidet sich von der rechten Seite insbesondere durch den Verlauf der linken V. ovarica (mündet links in die V. renalis (welche von der A. mesenterica superior überkreuzt wird) und dann weiter in die Vena cava). Auf der rechten Seite mündet die V. ovarica unmittelbar in die Vena cava inferior.

Weiterhin denkbar wäre eine asymmetrische Verteilung im Sinne der Asymmetrie des menschlichen Körpers. Interessant wäre es hierbei weiter zu untersuchen, ob die Verteilung einen Zusammenhang mit der dominanten Hirnhemisphäre (Rechts-/Linkshändigkeit) hat, insbesondere auch im Hinblick auf Endometriosepatientinnen. Nur in etwa 10% der Menschen sind Linkshänder [22], was im Umkehrschluss bedeutet, dass bei den meisten Menschen die rechte Körperhälfte die Dominante darstellt. Es wäre interessant, herauszufinden, ob Rechtshänder auch mehr Propriosensoren im Bereich der rechten Hand und des rechten Fußes aufweisen und Linkshänder umgekehrt.

Die einzige Ausnahme stellt das häufigere Vorkommen von Ruffini-ähnlichen Körperchen im Bereich des rechten Mesovars da. Es herrschen Diskussionen über die Lateralisierung der Ovulation [58], jedoch scheint es eine leichte Tendenz zu vermehrten Ovulationen (54.5%) im rechten Ovar zu geben [14].

Denkbar wäre hier eine vermehrte Expression von Propriosensoren zur Registrierung von Lageveränderungen im Bereich des Fimbrientrichters.

Ebenfalls nicht ausgeschlossen ist eine mögliche Ursache auf embryonaler Ebene, welche sich durch die Asymmetrie der Entwicklung von Gefäß- und Lymphwegen im kleinen Becken [30] äußert.

5.3 Schmerzsteuerung

Eine intensivere Schmerzwahrnehmung im Bereich des linken kleinen Beckens ließe sich durch das vermehrte Vorkommen von Ruffini-ähnlichen Körperchen mit großem vegetativen Nervenanteil erklären. Durch die unmittelbare Verbindung von Propriosensoren mit größeren Nerven, welche sich ebenfalls zum Teil als vegetative Nerven identifizieren liessen, ist möglicherweise auch eine Steuerung größerer vegetativer Nerven eine Funktion der Ruffini-ähnlichen Körperchen.

Somit ist auch ein Einfluss auf die Verstärkung oder Dämpfung der Schwellen der viszeralen Schmerzexpression denkbar.

Es ist bereits bekannt, dass Propriosensoren das nozizeptive System adressieren können und sogar Reflexe auslösen können [64], [18]. Es wäre ebenfalls möglich, dass eine spinale Hyperalgesie durch Propriosensoren noch verstärkt werden könnte [59].

Das vegetative System kann ebenfalls in Sekundenschnelle durch Hormonachsen zur Ausschüttung von Hormonen führen und hat so einen großen Einfluss auf den gesamten Körper [7].

Durch das Vorkommen vegetativer Nervenfasern in den Ruffini-ähnlichen Körperchen ist ebenfalls eine Steuerung von Schleimhautzellen durch die Propriosensoren denkbar. Diese Steuerung könnte über die Ausschüttung von Transmittern stattfinden.

5.4 Endometriose

Ein möglicher Zusammenhang der vermehrten linksseitigen Expression von Propriosensoren mit der ebenfalls linksdominanten Seitenasymmetrie [2], [61] der Endometriose ist denkbar. Eine mögliche Argumentation hierfür ist die asymmetrische Gefäßversorgung des kleinen Beckens.

Bei dem zuvor bereits erwähnten Vorkommen vornehmlich vegetativer Nervenfasern im Bereich der Propriosensoren der Parametrien und dem möglichen Zusammenhang mit der Schmerzexpression und der Schmerzweiterleitung im kleinen Becken stellt sich die Frage, ob es eine Korrelation mit der pathologisch erhöhten Schmerzexpression bei Endometriosepatientinnen geben könnte [59]. Interessant wäre ein Vergleich mit dem Vorkommen von Propriosensoren im Bereich des Peritoneums, in dem sich Endometrioseherde am häufigsten befinden [41]. Dazu gibt es jedoch bisher keine vergleichbare Studie.

5.4.1 Morphologie und periaxonale Theorie

Durch die besondere Morphologie der Ruffini-ähnlichen Körperchen in den Parametrien ergibt sich die Möglichkeit, dass Wachstumsfaktoren für Endometriosezellen mittels axonalem Transport in uterusferne Regionen transportiert werden könnten. Axonaler Transport und Störungen von jenem sind bereits bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose oder Morbus Alzheimer bekannt [25] und auch belegt. Störungen in der Signalkaskade des axonalen Transports machen somit auch Transport von Transmittern in extrapelvine Regionen denkbar.

Es kann dadurch zum Beispiel auch zur Übermittlung von Substanzen durch Propriosensoren kommen, die dann einen Wachstumsreiz auf u.a. peritoneale Stammzellen ausüben und so zur Entstehung von Endometrioseherden beitragen.

Sollte die beschriebene periaxonale Transporttheorie von Endometriosezellen oder Botenstoffen durch weitere Untersuchungen eine mögliche Ausbreitungsform der Endometriose ergeben, so könnte die linksdominante Seitenasymmetrie durch das vermehrte Vorkommen von Propriosensoren oder Nerven in der linken Hemipelvis erklärt werden. Die Fähigkeit des vegetativen Systems zur Beeinflussung des Hormonhaushaltes zum Beispiel bei Stress (Sympathikus - fight and flight [7]) lässt die Frage nach der Möglichkeit der Beeinflussung des Wachstums von Endometriosezellen aufkommen.

Denkbar ist hier eine durch den chronischen Entzündungsreiz [40] der Endometriose entstehende Stressreaktion, die zu Hypoxie führen kann. Ektope Endometriumzellen besitzen eine erhöhte COX-2 Expression haben und können dadurch sensibler auf Hypoxie reagieren. Sie produzieren dann unter anderem Östrogene, reagieren sensibler auf Östrogene und können so ihre Hämostase aufrecht erhalten [67].

Es ist ausserdem bekannt, dass Endometrioseherde vegetative und nozizeptive Nervenanteile besitzen [64], sodass eine Augmentation des Schmerzempfindens durch vegetative Beeinflussung nozizeptiver Nerven möglich ist. Es wird zudem diskutiert, ob eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems nicht viel mehr eine Ursache autoimmuner Erkrankungen wie auch der rheumatoiden Arthritis ist, als eine Folge dieser [64].

5.4.2 Morphologie und Gefäßtheorie

Wie zuvor bereits beschrieben besitzen die Ruffini-ähnlichen Körperchen zum Teil sehr große venöse Blut- und Lymphgefäße. Somit ist ein Transport von Endometriumzellen über das lymphatische oder über das Blutgefäßsystem denkbar, jedoch ist es eher unwahrscheinlich, dass Zellen proximal im Bereich des Ductus thoracicus ausschwemmen können.

Realistischer ist somit eine Migration im Bereich des kapillären Systems, weil die Gefäße dort nur Endothel besitzen und die Strömungsgeschwindigkeit viel langsamer ist, sodass Zellen besser migrieren können [12]. Störungen im Bereich des Perineuriums können zur perineuralen Invasion von Tumorzellen führen [49]. Denkbar ist so auch die perineurale Invasion von Endometriosezellen.

Gegen die lymphatische Theorie spricht das Vorkommen von Endometriose im Gehirn [62]. Das zentrale Nervensystem hat kein klassisches lymphatisches System wie der Rest des Körpers und gilt als immunprivilegiertes Organ [36].

Es ist daher unwahrscheinlich, dass Endometriumzellen oder Stammzellen, die als solche entarten über den lymphatischen Abflussweg in das zentrale Nervensystem gelangen. Vor nicht allzu langer Zeit wurde ein sogenanntes glymphatisches System, bestehend aus dem perivaskulären Raum mit den Meningen und Gliazellen [36] als wahrscheinlichste Form des lymphatischen Systems im Gehirn beschrieben.

Jedoch spricht auch der Fakt, dass die lymphatischen Gefäße des inneren weiblichen Genitales in den Ductus thoracicus und somit anschliessend in die Vena cava münden, gegen die lymphatische Verbreitungstheorie.

5.5 *Diskussion der Methoden*

5.5.1 *Körperspenderinnen*

Die untersuchten Regionen der Parametrien wurden aus einem Kollektiv von Körperspenderinnen entnommen, die sich zum Zeitpunkt ihres Todes im höheren Senium befunden haben (Alter zwischen 74 bis 93 Jahren, Mittelwert 83,7 Jahre). Somit kann keine Alterskorrelation erstellt und keine Aussage über das Vorkommen von Propriosensoren bei Frauen im gebärfähigen Alter gemacht werden.

Weiterhin stellt die Formalinfixierung eine Herausforderung an die Darstellbarkeit von Propriosensoren und insbesondere an den immunhistochemischen Nachweis von Nervenfasern dar. So konnten vegetative Nervenfasern bei zeitlich kürzer formalinfixierten Körperspenderinnen wesentlich besser angefärbt werden, als bei solchen, die schon länger formalinfixiert waren.

5.5.2 *Probenentnahme und histologische Aufarbeitung*

Bei der Verarbeitung der histologischen Schnitte kann es durch die verschiedenen Prozesse zu Schnitt-, Fixierungs-, Schrumpf- oder Färbeartefakten kommen. Dies hat insbesondere bei länger formalinfixierten Körperspenderinnen dazu geführt, dass die immunhistochemische Anfärbung zum Teil schwierig auszuwerten war, weil die Antikörper nicht mehr so gut binden konnten.

So kann es dazu kommen, dass Nervenanteile übersehen werden und so der Nervenanteil eher unterschätzt wird. Entsprechend wurden so - wie bereits vorgängig beschrieben - bei unfixierten Körperspenderinnen mehr Propriosensoren nachgewiesen. Durch Verwendung etablierter Protokolle wurde das Risiko für Schnitt-, Fixierungs-, Schrumpf- oder Färbeartefakte minimiert.

Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde auf eine systematische Vorgehensweise geachtet, um Fehler zu minimieren. Dennoch ist die Identifikation einer Struktur subjektiv und insbesondere durch die von den bereits bekannten Ruffinikörperchen leicht abweichende morphologische Darstellung der Ruffini-ähnlichen Körperchen in den Parametrien kann es dazu kommen, dass fälschlicherweise eine Struktur als Ruffini-ähnliches Körperchen deklariert wurde, welches jedoch eigentlich keines ist.

Durch Serienschnitte und immunhistochemische Anfärbung der Proben wurde versucht, diesen Fehler weitestgehend zu verhindern.

5.5.3 Statistische Auswertung

Für die statistischen Auswertungen mittels IBM SPSS Statistics wurde der Chi-Quadrat-Test zur Signifikanzprüfung genutzt. Dieser eignet sich zur Überprüfung von Häufigkeiten eines nominalen oder ordinalen Skalenniveaus [28]. Hierfür wurden die Kategorien hinsichtlich Größe, Seite, Colokalisation, Elastinausrichtung, Verteilung in den Parametrien sowie ihrer Colokalisation miteinander korreliert. Das Alter wurde aufgrund der Tatsache, dass sich alle Körperspenderinnen im hohen Senium befanden, aus der Korrelation ausgeschlossen, damit es keine falsche Altersverteilung gibt.

5.5.4 Limitationen der Studie

Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien und insbesondere der Voraussetzung, dass lediglich Körperspenderinnen mit vollständig identifizierbaren Parametrien in die Untersuchung eingeschlossen wurden, ist die Probenmenge mit $n=10$ Körperspenderinnen gering.

Durch die in den vergangenen Jahrzehnten immer häufiger durchgeführten Hysterektomien [50] mussten viele potentielle Körperspenderinnen ausgeschlossen werden.

Ebenfalls sind Auswirkungen des Alters auf die Menge und Morphologie der Propriosensoren nicht auszuschliessen, hier kann aufgrund der Altersverteilung im höheren Senium keine Aussage über den Einfluss des Alterungsprozesses auf die Propriosensoren in den Parametrien gemacht werden. Durch die heterogenen Voraussetzungen im untersuchten Kollektiv bezogen auf die Dauer der Formalinfixierung konnten die Proben unterschiedlich gut gefärbt und somit unterschiedlich gut ausgewertet werden. Das stellt jedoch bei den meisten anatomischen Grundlagenforschungen ein Problem dar.

5.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zum ersten Mal wurden die Parametrien hinsichtlich ihres Vorkommens von Propriosensoren histologisch untersucht. Weiterhin erfolgte eine systematische Analyse hinsichtlich ihrer Besonderheiten und ihrem Verteilungsmuster.

Hierbei wurden vom Bewegungsapparat in verschiedenen Eigenschaften differente Ruffini-ähnliche Körperchen beschrieben. Diese Körperchen könnten durch ihren besonderen Aufbau vielfältige Funktionen im Körper erfüllen.

Die interessanteste Feststellung dieser Arbeit ist sicherlich die Identifikation der Lateralisierung der Propriosensoren zugunsten der linken Hemipelvis. Somit stellt sich die Frage eines möglichen Zusammenhangs mit der Lateralisierung von Endometrioseherden in das linke Becken.

Eine klinische Anwendung der Ergebnisse ist sicherlich weit her geholt, jedoch sollte über eine mutmaßliche Rolle der Propriosensoren bei der Schmerzsteuerung und ein Zusammenhang mit der Entwicklung der spinalen Hyperalgesie [59] nachgedacht werden.

Ein möglicher Zusammenhang zur Lateralisation von Endometriose in die linke Hemipelvis, wie bereits in mehreren Arbeiten unter anderem von Al-Fozan et. al 2003 und Sznurkowski et. al 2008 beschrieben wurde ([2], [61]), ist durch die Korrelation zur Seitenasymmetrie der Propriosensoren denkbar.

KAPITEL 6

Abkürzungsverzeichnis

A. - Arteria

Abb. - Abbildung

AEC - (3-Amino-9-Ethylcarbazol)

Aqua dest. - destilliertes Wasser

BGW - Bindegewebe

COX-2 - Cyclooxygenase 2

etc. - et cetera

Fe₃Cl - Eisen-III-Chlorid

FGW - Fettgewebe

g - Gramm

Gill. - Gillsen, Hämatoxylin-Färbung

h - Stunden

HRP - horseradish peroxidase, Meerrettich Peroxidase

H₂O - Wasser

H₂O₂ - Wasserstoffperoxid

KS - Körperspenderinnen

li. - links

Lig. - Ligamentum

Ligg. - Ligamenta

miRNA - mikroRNA

ml - Milliliter

μm - Mikrometer

N. - Nervus

PBS - phosphate buffered saline, Phosphatgepufferte Kochsalzlösung

pNF - pan Neurofilament

KAPITEL 6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

R. - Ramus

re. - rechts

s. - siehe

Tab. - Tabelle

V. - Vena

v.a. - vor allem

Vv. - Venae

σ - Standardabweichung

ANHANG A

Vorbereitung der Proben für die Färbung

A.1 *Zuschnitt*

A.1.1 *Verwendete Geräte*

- Sterile Skalpellklingen (C. Bruno Bayha GmbH, Tuttlingen)
- Einbettkassetten (MEDITE GmbH, Burgdorf)

A.2 *Entwässerungsprozedur*

A.2.1 *Verwendete Geräte und Chemikalien*

- Entwässerungsmaschine Leica TP1020; Programm 6
- Paraffin X881.1 (Paraplast Plus Leica Biosystems Richmond Inc.)
- Isopropanol >99,5% (Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe)

A.2.2 *Arbeitsschritte*

1. Isopropanol 50% für 6h
2. Isopropanol 70% für 6h
3. Isopropanol 90% für 6h unter Vakuumeinfluss
4. Isopropanol 96% für 6h

5. Isopropanol 96% für 6h unter Vakuumeinfluss
6. Isopropanol absolut für 6h
7. Isopropanol absolut für 6h unter Vakuumeinfluss
8. Roticlear für 4h
9. Roticlear für 6h unter Vakuumeinfluss
10. Roticlear für 6h
11. Paraffin für 8h unter Vakuumeinfluss
12. Paraffin für 6h

A.3 Paraffinausgießen

A.3.1 Verwendete Geräte und Chemikalien

- Ausgießstation Medite TES Valida
- Paraffin X881.1 (Paraplast Plus Leica Biosystems Richmond Inc.)

A.3.2 Arbeitsschritte

1. Gewebe mit auf 70°C erhitztem Paraffin übergießen.
2. Erkalten des Paraffins auf einer Eisplatte und Erhalt schneidefähiger Paraffinblöcke.

A.4 Schneiden der Proben

A.4.1 Verwendete Geräte und Chemikalien

- Rotationsmikrotom (Leica RM2255 Wetzlar, Deutschland)
- Objektträger Histobond®[®], Hersteller: Marienfeld (Lauda Königshofen, Deutschland)

ANHANG B

Färbeprotokolle

B.0.1 Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung

Benötigte Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien und deren Hersteller sind aus Tabelle B.1 zu entnehmen.

Chemikalie	Hersteller
Resorcin-Fuchsin	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Hämatoxylin	Merck, Darmstadt
Eisen-III-Chlorid	VWR International GmbH, Darmstadt
Salzsäure	VWR International GmbH, Darmstadt
Pikrinsäure	VWR International GmbH, Darmstadt
Säurefuchsin	Merck, Darmstadt
Ethanol 100%	VWR International GmbH, Darmstadt
Xylol >98%	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe

Tabelle B.1: Chemikalien für die Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung

Ansätze

1. Eisenhämatoxylin nach Weigert
 - Stammlösung Weigert A (chromogen): 1 g Hämatoxylin in 100 ml 96% Ethanol lösen
 - Stammlösung Weigert B (Beize und Oxidationsmittel): 1,16 g FeCl_3

in 99 ml Aqua dest. lösen und 1 ml 25% Salzsäure zugeben

- Beide Lösungen in gleichem Verhältnis miteinander mischen

2. Resorcinfuchsinlösung

- 0,5 g basisches Fuchsin und 1,0 g Resorcin in 50 ml Aqua dest. unter Erwärmung lösen
- 2 g FeCl_3 (Eisen-III-Chlorid) in 10 ml Aqua dest. lösen
- Die Lösungen A und B zusammen geben, erhitzen und 5 Minuten kochen lassen
- abkühlen lassen und filtrieren
- Den Niederschlag filtern und mit 70 - 100 ml 96% Ethanol übergießen
- vorsichtig erhitzen, dabei löst sich der Niederschlag
- nach Erkalten 0,7 ml konzentrierte Salzsäure zugeben
- Lösung filtrieren

3. Pikrofuchsinlösung

- 7,5 ml einer 1% wässrigen Säurefuchsinlösung werden mit 100 ml gesättigter Pikrinsäurelösung gemischt

Färbeprotokoll

1. Entparaffinieren in Xylol
2. Rehydrieren mithilfe von absteigender Alkoholreihe 100%, 90%, 80%, 70% Alkohol für jeweils 2 Minuten
3. Färben in Elastica Lösung 15 Minuten
4. Auswaschen unter Leitungswasser/ demineralisiertem Wasser
5. Färben in Hämatoxylin nach Weigert für 5 Minuten
6. Auswaschen unter demineralisiertem Wasser
7. Bläuen unter Leitungswasser für 10 Minuten
8. Auswaschen unter demineralisiertem Wasser
9. Färben in Pikrofuchsin-Lösung für 1 Minute
10. 2 mal Auswaschen unter demineralisiertem Wasser

11. 2 mal Dehydrieren unter 96% Alkohol
12. 2 mal Dehydrieren unter 100% Alkohol
13. Entfernung des Alkohols mithilfe von Xylol 2 mal für jeweils 2 Minuten
14. Eindecken mit DePeX oder vergleichbarem Eindeckmittel (Roti-Histol)

B.0.2 Azanfärbung nach Heidenhain

Benötigte Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien und deren Hersteller sind aus Tabelle B.2 zu entnehmen.

Chemikalie	Hersteller
Azokarmin G	Merck, Darmstadt
Anilinblau	Merck, Darmstadt
Orange G	Merck, Darmstadt
Eisessig	Merck, Darmstadt
Ethanol 100%	VWR International GmbH, Darmstadt
Anilin	Merck, Darmstadt
Wolframatophosphorsäure	Acros Organics, Geel (Belgien)
Isopropanol >99,5%	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Xylol >98%	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe

Tabelle B.2: Chemikalien für die Azanfärbung

Ansätze

1. Azokarminlösung
 - 0,1 g Azokarmin G wird in 100 ml Aqua dest. aufgeschwemmt, kurz aufkochen und durch einen nicht gehärteten Filter abfiltrieren
 - Je 100 ml Filtrat 1 ml Eisessig beifügen
2. Anilinblau-Orange-Gemisch
 - 0,5 g Anilinblau und 2 g Orange G in 100 ml Aqua dest. lösen und 8 ml Eisessig zugeben

- Kurz aufkochen und nach dem Erkalten filtrieren
 - Je 100 ml Filtrat 1 ml Eisessig beifügen
3. Anilinalkohol
 - 100 ml 90%iger Ethanol werden mit 0,1 ml Anilin vermischt
 4. Essigsaurer Alkohol
 - 100 ml 96%iger Ethanol werden mit 1 ml Eisessig versetzt

Färbeprotokoll

1. Schnitte entparaffinieren und in Wasser bringen (eventuell Sublimatnieder-schläge entfernen)
2. Schnitte 5 Minuten in Anilinalkohol einstellen
3. Färben in vorgewärmter Azokarminlösung im Wärmeschrank bei 56°C für 15 Minuten
4. Abspülen mit kalter Lösung für 10 Minuten
5. Differenzieren in Anilinalkohol bis nur noch die Zellkerne gefärbt sind (eventuell etwas destilliertes Wasser beifügen) für 1 Minute
6. Kurzes Auswaschen in Essigsäure-Ethanol für 1 Minute
7. 5%ige Wolframphosphoräure zum Entfärben und Beizen des Bindegewebes für 40-60 Minuten
8. Proben für 30 Minuten in 1 Teil Anilinblau-Orange-Gemisch + 2 Teile destilliertes Wasser legen
9. Differenzieren mit 96%igem Ethanol bis Gewebebestandteile scharf hervortreten (mikroskopische Kontrolle)
10. Entwässern in absteigendem Isopropanol
11. Entfernung des Alkohol mittels Xylol für 2 Minuten
12. Eindecken mit DePex oder vergleichbarem Eindeckmittel

B.0.3 Masson-Goldner-Färbung***Benötigte Chemikalien***

Die verwendeten Chemikalien und deren Hersteller sind aus Tabelle B.3 zu entnehmen.

Chemikalie	Hersteller
Azophloxin	Chroma-Gesellschaft Schmid GmbH & Co. Stuttgart-Untertürkheim
Ponceau de Xylidine	Chroma-Gesellschaft Schmid GmbH & Co. Stuttgart-Untertürkheim
Orange G	Merck, Darmstadt
Salzsäure	VWR International GmbH, Darmstadt
Eisessig	Merck, Darmstadt
Hämatoxylin	Merck, Darmstadt
Eisen-III-Chlorid	VWR International GmbH, Darmstadt
Lichtgrün SF	Merck, Darmstadt
Säurefuchsin	Merck, Darmstadt
Ethanol 100%	VWR International GmbH, Darmstadt
Wolframatophosphorsäure	Acros Organics, Geel (Belgien)
Xylol >98%	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe

Tabelle B.3: Chemikalien für die Masson-Goldner-Färbung

Ansätze

1. Eisenhämatoxylin nach Weigert

- Stammlösung Weigert A (chromogen): 1 g Hämatoxylin in 100 ml 96% Ethanol lösen
- Stammlösung Weigert B (Beize und Oxydationsmittel): 1,16 g FeCl_3 in 99 ml Aqua dest. lösen und 1 ml 25% Salzsäure zugeben
- Beide Lösungen in gleichem Verhältnis miteinander mischen

2. Masson-Lösung

- 0,2 g Ponceau de Xylidine und 0,1 g Säurefuchsin in 300 ml destilliertem Wasser kurz aufkochen

- 0,6 ml Eisessig hinzugeben und filtrieren
3. Azophloxin-Lösung
 - 0,5 g Azophloxin werden in 100 ml destilliertem Wasser, das mit 0,2 ml Eisessig versetzt wurde, gelöst
 4. Ponceau-Säurefuchsin-Azophloxin
 - 88 ml 0,2%ige Essigsäure mit 7 ml Masson-Lösung und 2 ml Azophloxinlösung versetzen
 5. Wolframatophosphorsäure-Orange
 - 3-5 g Wolframatophosphorsäure und 2 g Orange G in 100 ml destilliertem Wasser lösen
 6. Lichtgrün
 - 0,1-0,2 g Lichtgrün SF in 100 ml destilliertem Wasser, das mit 2 ml Eisessig versetzt wurde, lösen

Färbeprotokoll

1. Proben für 1-2 Minuten in Eisenhämatoxylin nach Weigert färben (nicht überfärben!)
2. Für 10-15 Minuten unter fließendem Wasser abspülen
3. Ponceau-Säurefuchsin-Azophloxin für 5-7 Minuten
4. Abspülen in 1%iger Essigsäure
5. Differenzieren in Wolframphosphorsäure-Orange bis zur vollständigen Entfärbung des Bindegewebes (meist genügen einige Minuten)
6. Kurz Abspülen in 1%iger Essigsäure
7. Gegenfärbung mit Lichtgrün für 5 Minuten
8. Auswaschen in 1%iger Essigsäure
9. Rasch entwässern in absteigender Isopropanolreihe
10. Entfernung des Alkohol mittels Xylol für 2 Minuten
11. Eindecken mit DePex oder vergleichbarem Eindeckmittel

B.0.4 Immunhistochemische Färbung von Neurofilamenten**Benötigte Chemikalien**

Die verwendeten Chemikalien und deren Hersteller sind aus Tabelle B.4 zu entnehmen.

Chemikalie	Hersteller
Hämatoxylin G1	Biognost, Zagreb (Kroatien)
Antigen Unmasking Solution #H-3300	VECTOR, Burlingame (CA, USA)
Maus-IgG1 #401402	BioLegend, San Diego (CA, USA)
Maus-IgM #401102	BioLegend, San Diego (CA, USA)
Monoklonaler anti-h-pNF Clone: SMI312 #MAB837904	BioLegend, San Diego (CA, USA)
Biotin anti-mouse IgM, Clone: RMM-1 #406504	BioLegend, San Diego (CA, USA)
Biotinylierter Pferde-anti-Maus IgG #BA-2000	VECTOR, Burlingame (CA, USA)
Streptavidin HRP #405210	BioLegend, San Diego (CA, USA)
NovaRED #SK-4800	VECTOR, Burlingame (CA, USA)
Wasserstoffperoxid	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Lithiumcarbonat	Sigma, St.Louis (USA)
Liquid Blocker Super PAP Pen	Kisker Biotech GmbH & CoKG, Steinfurt
Natriumchlorid	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
di-Natrium-hydrogen-phosphat di-hydrat	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Kaliumchlorid	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Kalium-di-hydrogen-phosphat	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Ethanol 100%	VWR International GmbH, Darmstadt
Xylol >98%	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Roticlear	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe

Tabelle B.4: Chemikalien für die immunhistochemische Färbung von pNF

Ansätze

1. PBS-Lösung (10-fach konzentriert)
 - 160 g NaCl mit 23 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ mischen
 - 4 g KCl und 4 g KH_2PO_4 hinzufügen und in destilliertem Wasser auflösen
 - Mit 2000 ml Aqua dest. auffüllen
 - Vor Verwendung 1:10 mit dest. Wasser mischen für eine einfache Konzentration

Färbeprotokoll

1. Zur Fixierung die Schnitte für 1-2 Stunden im Ofen bei 70°C backen
2. Paraffinentzug mithilfe von Roticlear für 2x 10 Minuten -> 100% Alkohol für 3 Minuten -> 90% Alkohol für 3 Minuten -> 50% Alkohol für 3 Minuten -> destilliertes Wasser
3. Antigendemaskierung mithilfe von hoher Temperatur in einem Hochdruckkocher für 5 Minuten (Antigen Unmasking Solution)
4. Waschen mit PBS für 3 Minuten
5. 0,6% H_2O_2 zur Vermeidung von ungewollten Hintergrundfärbungen in PBS-Lösung für 10 Minuten bei Raumtemperatur
6. Waschen mit PBS für 1-5 Minuten
7. Markierung durch Peroxidase anti-Peroxidase Kreise (Super PAP-Pen) zur Bildung einer Schutzwand, um Verlaufen des Antikörpers zu vermeiden
8. Antikörperbindung mithilfe von monoklonalem anti-h-pNF (Konzentration 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)
9. Maus IgG1 + IgM (2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pro Antikörper) als Negativkontrolle in 3-5% Pferdeserum über Nacht bei Raumtemperatur
10. Waschen mit PBS 3 mal für 5 Minuten
11. Biotinylierter Pferde anti-Maus IgG + anti-Maus-IgM in PBS 1:250 Konzentration für 75 Minuten bei Raumtemperatur
12. Waschen mit PBS 2 mal für 5 Minuten

B.0.5 Immunhistochemische Färbung von alpha smooth Muscle Actin

13. Streptavidin HRP (Konzentration 1:750) Inkubation für 60 Minuten bei Raumtemperatur
14. Waschen mit PBS 2 mal für 5 Minuten
15. NovaRED Subtratentwicklung für 1-3 Minuten bei Raumtemperatur
16. Waschen mit PBS oder in H₂O
17. Hämatoxylin (Gill. II - vor der Benutzung filtern) Gegenfärbung für 15 Sekunden
18. 5 mal für jeweils 1 Minute mit Wasser abwaschen
19. Eintauchen in gesättigte Lithiumcarbonat (Li₂CO₃)-Lösung für 30-90 Sekunden
20. Kurz mit Wasser abwaschen
21. Kurze Schritte in 70% Ethanol, 96% Ethanol, 100% Ethanol, 3x Xylenol
22. Wasser/ Poly/ Mount Deckgläschen, um das Austrocknen der Schnitte während der Inkubation zu vermeiden

B.0.5 Immunhistochemische Färbung von alpha smooth Muscle Actin

Benötigte Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien und deren Hersteller sind aus Tabelle B.5 zu entnehmen.

ANHANG B. FÄRBEPROTOKOLLE

Chemikalie	Hersteller
Hämatoxylin G1	Biognost, Zagreb (Kroatien)
Antigen Unmasking Solution #H-3301	VECTOR, Burlingame (CA, USA)
Polyklonales anti alpha smooth Muscle Actin #NB600-531	Novus Biologicals, Littleton (Colorado, USA)
Hase-IgG1 #PRABP01	Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules (CA,USA)
Biotinylierter Ziege-anti-rabbit IgG #BA-1000	VECTOR, Burlingame (CA, USA)
Streptavidin HRP #405210	BioLegend, San Diego (CA, USA)
NovaRED #SK-4800	VECTOR, Burlingame (CA, USA)
Wasserstoffperoxid	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Lithiumcarbonat	Sigma, St.Louis (USA)
Liquid Blocker Super PAP Pen	Kisker Biotech GmbH & CoKG, Steinfurt
Natriumchlorid	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
di-Natrium-hydrogen-phosphat di-hydrat	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Kaliumchlorid	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Kalium-di-hydrogen-phosphat	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Ethanol 100%	VWR International GmbH, Darmstadt
Xylol >98%	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Roticlear	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe

Tabelle B.5: Chemikalien für die immunhistochemische Färbung von alpha smooth muscle Actin

Ansätze

1. PBS-Lösung (10-fach konzentriert)
 - 160 g NaCl mit 23 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ mischen
 - 4 g KCl und 4 g KH_2PO_4 hinzufügen und in destilliertem Wasser auflösen
 - Mit 2000 ml Aqua dest. auffüllen
 - Vor Verwendung 1:10 mit dest. Wasser mischen für eine einfache Konzentration

Färbeprotokoll

1. Zur Fixierung Schnitte für 0,5-1 Stunde im Ofen bei 70°C backen
2. Paraffinentzug mithilfe von Roticlear für 15 Minuten und Xylol für 2 mal 3 Minuten -> 100% Alkohol für 3 Minuten -> 90% Alkohol für 3 Minuten -> 50% Alkohol für 3 Minuten -> destilliertes Wasser
3. Antigendemaskierung mithilfe von hoher Temperatur in einem Hochdruckkocher für 5 Minuten (Antigen Unmasking Solution)
4. Waschen mit PBS für 3 Minuten
5. 0,6% H_2O_2 zur Vermeidung von ungewollten Hintergrundfärbungen in PBS-Lösung für 10 Minuten bei Raumtemperatur
6. Waschen mit PBS für 2x 5 Minuten
7. Markierung durch Peroxidase anti-Peroxidase Kreise (Super PAP-Pen) zur Bildung einer Schutzwand, um Verlaufen des Antikörpers zu vermeiden
8. Polyclonal anti alpha Smooth Muscle Actin (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) und Rabbit IgG1 für die Negativkontrolle (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) in 3-5% Ziegenerum für 60 Minuten bei 36°C
9. Waschen mit PBS 3 mal für 5 Minuten
10. Biotinylierter Ziege anti-Rabbit IgG in PBS 1:250 für 40 Minuten bei Raumtemperatur
11. Waschen mit PBS 2 mal für 5 Minuten
12. Streptavidin HRP (Konzentration 1:800) Inkubation für 30 Minuten bei Raumtemperatur

13. Waschen mit PBS 2 mal für 5 Minuten
14. NovaRED Subtratenwicklung für 1 Minuten bei Raumtemperatur
15. Waschen mit PBS oder in Wasser
16. Hämatoxylin (Gill. II - vor der Benutzung filtern) Gegenfärbung für 1 Sekunde
17. 5 mal für jeweils 1 Minute mit Wasser abwaschen
18. Eintauchen in gesättigte Lithiumcarbonat (Li_2CO_3)-Lösung für 1-2 Minuten
19. 3x für 1 Minute mit Wasser abwaschen
20. Kurze Schritte in 70% Ethanol, 96% Ethanol, 100% Ethanol, 3x Xylenol
21. Wasser/ Poly/ Mount Deckgläschen, um das Austrocknen der Schnitte während der Inkubation zu vermeiden

B.0.6 Immunhistochemische Färbung von Tyrosinhydroxylase

Benötigte Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien und deren Hersteller sind aus Tabelle B.6 zu entnehmen.

Chemikalie	Hersteller
Antigen Unmasking Solution #H-3300	VECTOR Burlingame (CA, USA)
Liquid Blocker Super PAP Pen	Kisker Biotech GmbH & CoKG, Steinfurt
Monoklonale anti-humane Tyrosinhydroxylase #MAB-318	Merck Millipore, Burlington (MA, USA)
Maus IgG1#401402	BioLegend, San Diego (CA, USA)
Biotinylierter Pferde anti-Maus IgG #BA-2000	VECTOR, Burlingame (CA, USA)
Streptavidin HRP #405210	BioLegend, San Diego (CA, USA)
AEC SK-4200	VECTOR Burlingame (CA, USA)
Hämytoxylin G1	Merck, Darmstadt
Lithiumcarbonat	Sigma, St.Louis (MO, USA)
Ethanol 100%	VWR International GmbH, Darmstadt
Xylol >98%	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe
Roti Mount	Carl Roth GmbH & CoKG, Karlsruhe

Tabelle B.6: Chemikalien für die immunhistochemische Färbung von Tyrosinhydroxylase

Ansätze

1. PBS-Lösung (10-fach konzentriert)
 - 160 g NaCl mit 23 g Na₂HPO₄ x 2H₂O mischen
 - 4 g KCl und 4 g KH₂PO₄ hinzufügen und in destilliertem Wasser auflösen
 - Mit 2000 ml Aqua dest. auffüllen
 - Vor Verwendung 1:10 mit dest. Wasser mischen für eine einfache Konzentration

Färbeprotokoll

1. Zur Fixierung Schnitte für 3 Stunden im Ofen bei 70°C backen
2. Paraffinentzug mithilfe von Xylol für 2 mal 5 Minuten -> 90% Alkohol für 5 Minuten -> 70% Alkohol für 5 Minuten -> destilliertes Wasser
3. Antigendemaskierung (pH6) mithilfe von hoher Temperatur in einem Hochdruckkocher für 4 Minuten (Antigen Unmasking Solution)
4. Langsames Herunterkühlen auf Raumtemperatur
5. Waschen mit PBS für 3 Minuten
6. 0,5% - 1% H₂O₂ zur Vermeidung von ungewollten Hintergrundfärbungen in PBS-Lösung für 10 Minuten bei Raumtemperatur
7. Waschen mit PBS für 2x 5 Minuten
8. Markierung durch Peroxidase anti-Peroxidase Kreise (Super PAP Pen) zur Bildung einer Schutzwand, um Verlaufen des Antikörpers zu vermeiden, dabei das Gewebe in PBS belassen
9. Monoklonale anti human Tyrosin Hydroxylase (12 µg/ml) und Maus IgG1 für die Negativkontrolle (12 µg/ml) in 3-5% Pferdeserum über Nacht bei 4°C
10. Waschen mit PBS 3 mal für 5 Minuten
11. Biotinylierter Pferde anti-Maus IgG in PBS 1:300 für 45 Minuten bei Raumtemperatur
12. Waschen mit PBS 2 mal für 5 Minuten
13. Streptavidin HRP (Konzentration 1:800) Inkubation für 40 Minuten bei Raumtemperatur
14. Waschen mit PBS 2 mal für 5 Minuten
15. AEC Subtramentwicklungsakit für 10-45 Minuten bei Raumtemperatur
16. Waschen mit PBS oder in Wasser
17. Hämatoxylin (Gill. II - vor der Benutzung filtern) Gegenfärbung für 1 Sekunde
18. 5 mal für jeweils 1 Minute mit Wasser abwaschen

B.0.6 Immunhistochemische Färbung von Tyrosinhydroxylase

19. Eintauchen in gesättigte Lithiumcarbonat (Li_2CO_3)-Lösung für 1-2 Minuten
20. 2x kurz mit Wasser abwaschen
21. Poly/ Roti-Mount-Aqua Eindeckmittel, um das Austrocknen der Schnitte während der Inkubation zu vermeiden

ANHANG C

Tabellen

	Größe	rechts	links	Gesamt
Lig. latum	0-200 μm	0	3	3
	200-500 μm	9	20	29
	>500 μm	8	9	17
Mesovar	0-200 μm	2	0	2
	200-500 μm	18	8	26
	>500 μm	10	4	14
Mesosalpinx	0-200 μm	0	7	7
	200-500 μm	5	13	18
	>500 μm	1	5	6
Lig. cardinale	0-200 μm	0	0	0
	200-500 μm	0	0	0
	>500 μm	2	0	2
Mesovar-Mesosalpinx Übergang	0-200 μm	0	3	3
	200-500 μm	5	13	18
	>500 μm	5	6	11
Gesamt	0-200 μm	2	13	15
	200-500 μm	37	54	91
	>500 μm	26	24	50

Tabelle C.1: Korrelation von Größe, Seite und anatomischem Bezeichner

	Grösse			Gesamt
	0-200 μm	200-500 μm	>500 μm	
Gefäßnah	3	28	15	46
Gefäßadventitia	5	30	23	58
Tubenadventitia	0	1	0	1
Bindegewebe	7	28	12	47
Fettgewebe	0	4	0	4
Gesamt	15	91	50	156

Tabelle C.2: Korrelation von Grösse und Colokalisation

		uterusnah	uterusfern	Gesamt
		Grösse	0-200 μm	
	200-500 μm	33	58	91
	>500 μm	24	26	50
Gesamt		60	96	156

Tabelle C.3: Korrelation von Grösse und Lokalisation

	Grösse	rechts	links	Gesamt
gefäßnah	0-200 μm	1	2	3
	200-500 μm	15	13	28
	>500 μm	9	6	15
Gefäßadventitia	0-200 μm	0	5	5
	200-500 μm	10	20	30
	>500 μm	11	12	23
Tubenadventitia	200-500 μm	1	0	1
Bindegewebe	0-200 μm	1	6	7
	200-500 μm	10	18	28
	>500 μm	6	6	12
Fettgewebe	200-500 μm	1	3	4

Tabelle C.4: Korrelation von Grösse, Seite und Colokalisation

	Größe	rechts	links	Gesamt
uterusnah	0-200 μm	0	3	3
	200-500 μm	10	23	33
	>500 μm	11	13	24
uterusfern	0-200 μm	2	10	12
	200-500 μm	27	31	58
	>500 μm	15	11	26
Gesamt	0-200 μm	2	13	15
	200-500 μm	37	54	91
	>500 μm	26	24	50

Tabelle C.5: Korrelation von Größe, Seite und Lokalisation

	Lokalisation		Gesamt
	uterusnah	uterusfern	
Lig. latum	45	4	49
Mesovar	0	42	42
Mesosalpinx	0	31	31
Lig. cardinale	2	0	2
Mesovar/ Mesosalpinx-Übergang	13	19	32
Gesamt	60	96	156

Tabelle C.6: Korrelation von Lokalisation und anatomischem Bezeichner

Anatomischer Bezeichner	Seite		Gesamt
	rechts	links	
Lig. latum	17	32	49
Mesovar	30	12	42
Mesosalpinx	6	25	31
Lig. cardinale	2	0	2
Mesovar/ Mesosalpinx-Übergang	10	22	32
Gesamt	65	91	156

Tabelle C.7: Korrelation von Seite und anatomischem Bezeichner

		Rechts	Links	Gesamt
Grösse	0-200 μm	2	13	15
	200-500 μm	37	54	91
	>500 μm	26	24	50
Gesamt		65	91	156

Tabelle C.8: Korrelation von Seite und Grösse

		Lig. latum	Mesovar	Meso-salpinx	Lig. cardinale	Mesovar/Mesosalpinx-Übergang	Gesamt
gefäßnah	rechts	4	16	4	1	0	25
	links	8	7	6	0	0	21
Gefäß-adventitia	rechts	8	4	0	1	8	21
	links	14	0	5	0	18	37
Tube-adventitia	rechts	0	0	1	0	0	1
	links	0	0	0	0	0	0
Binde-gewebe	rechts	4	10	1	0	2	17
	links	10	2	14	0	4	30
Fett-gewebe	rechts	1	0	0	0	0	1
	links	0	3	0	0	0	3

Tabelle C.9: Korrelation von Seite, anatomischem Bezeichner und Colokalisation

ANHANG C. TABELLEN

	uterusnah		uterusfern		Gesamt	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Lig. latum	16	29	1	3	17	32
Mesovar	0	0	30	12	30	12
Mesosalpinx	0	0	6	25	6	25
Lig. cardinale	2	2	0	0	2	0
Mesovar/ Mesosalpinx-Übergang	3	10	7	12	10	22
Gesamt	21	39	44	52	65	91

Tabelle C.10: Korrelation von Seite, Lokalisation und anatomischem Bezeichner

		längs	gitterförmig	Gesamt
Grösse	0-200 μm	12	3	15
	200-500 μm	55	36	91
	>500 μm	23	27	50
Gesamt		90	66	156

Tabelle C.11: Korrelation von Grösse und Elastinausrichtung

Abbildungsverzeichnis

1.1	Der Uterus und seine Ligamente <i>Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</i>	3
1.2	Arterieller Zufluss (rot), sowie lymphatische Abflusswege (grün) des Uterus, der Vagina und der Adnexe <i>Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</i>	5
1.3	Entstehungstheorien von Endometrioseherden <i>Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</i>	8
1.4	Schematische Einteilung der Ruffinikörperchen <i>Quelle: Marikar, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</i> . .	12
3.1	Fotodokumentation der Entnahme von Proben aus formalinfixierten Körperspenderinnen	19
3.2	Darstellung des Zuschnitts bei unfixierten Körperspenderinnen . .	20
3.3	Schnittschema und definierte Lokalisationen der Probenentnahme <i>Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</i>	21
4.1	Schematische Darstellung eines Ruffini-ähnlichen Körperchens <i>Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</i> . .	26

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

4.2	Darstellung Elastin in der Ebene (Bild links) sowie senkrecht zur Ebene (Bild rechts)	26
4.3	Darstellung glatter Muskelzellen in der Azanfärbung (Bild links) sowie in der immunhistochemischen Gegenfärbung (Bild rechts) . .	27
4.4	Geschlängelt verlaufender Nerv im Mesosalpinx	28
4.5	Prozentuale Verteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen im Seitenvergleich <i>Quelle: Friederich, in Zusammenarbeit mit Frau Opfermann-Rüngeler, Institut für Anatomie 1, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</i>	30

Tabellenverzeichnis

4.1	Vergleich von Ruffini-ähnlichen Körperchen und Ruffinikörperchen	29
4.2	Unterschiede zwischen rechter und linker Hemipelvis	35
B.1	Chemikalien für die Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung . .	51
B.2	Chemikalien für die Azanfärbung	53
B.3	Chemikalien für die Masson-Goldner-Färbung	55
B.4	Chemikalien für die immunhistochemische Färbung von pNF . . .	57
B.5	Chemikalien für die immunhistochemische Färbung von alpha smooth muscle Actin	60
B.6	Chemikalien für die immunhistochemische Färbung von Tyrosin- hydroxylase	63
C.1	Korrelation von Größe, Seite und anatomischem Bezeichner	67
C.2	Korrelation von Größe und Colokalisation	68
C.3	Korrelation von Größe und Lokalisation	68
C.4	Korrelation von Größe, Seite und Colokalisation	68
C.5	Korrelation von Größe, Seite und Lokalisation	69
C.6	Korrelation von Lokalisation und anatomischem Bezeichner	69
C.7	Korrelation von Seite und anatomischem Bezeichner	69
C.8	Korrelation von Seite und Größe	70
C.9	Korrelation von Seite, anatomischem Bezeichner und Colokalisation	71
C.10	Korrelation von Seite, Lokalisation und anatomischem Bezeichner .	72

TABELLENVERZEICHNIS

C.11 Korrelation von Größe und Elastinausrichtung	72
---	----

Literaturverzeichnis

- [1] Abrao MS, Podgaec S, Dias Jr JA, Averbach M, Garry R, Silva LFF and Carvalho FM: “Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes”. *Fertility and sterility* 86(3):543–547 (2006)
- [2] Al-Fozan H and Tulandi T: “Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma”. *Obstetrics & Gynecology* 101(1):164–166 (2003)
- [3] Amir G, Lowe J and Finsterbush A: “Histomorphometric analysis of innervation of the anterior cruciate ligament in osteoarthritis”. *Journal of orthopaedic research* 13(1):78–82 (1995)
- [4] Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, Peny MO and Noel JC: “Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules”. *Human Reproduction* 15(8):1744–1750 (2000)
- [5] Arumugasaamy N, Rock KD, Kuo CY, Bale TL and Fisher JP: “Microphysiological systems of the placental barrier”. *Advanced drug delivery reviews* 161:161–175 (2020)
- [6] Baader B, Baader S, Herrmann M and Stenzl A: “Autonome Innervation des weiblichen Beckens: Anatomische Grundlagen”. *Der Urologe, Ausgabe A* 43:133–140 (2004)
- [7] Bajusz E: “The participation of the vegetative nervous system in the neuroendocrine regulation of adaptive reactions”. *Das vegetative Nervensystem, Teil 1* 129:106–137 (1966)
- [8] Balfour FM: *The Elements of Embryology, by M. Foster,... and the Late Francis M. Balfour,... Revised, Edited by Adam Sedgwick,... and Walter Heape,...* Macmillan (1883)

- [9] Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, Gollfier F, Jornea L, Bouteiller D, Touboul C *et al.*: “Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis”. *Journal of clinical medicine* 11(3):612 (2022)
- [10] Bickenbach W, Kirchhoff H and Rauscher H: “Die Ovulation (Morphologie)”. In *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie: Fünfunddreissigste Versammlung Abgehalten zu München vom 13. bis 17. Oktober 1964 Wissenschaftlicher Teil*, pages 121–131. Springer (1965)
- [11] Blackwell PM and Fraser IS: “Superficial lymphatics in the functional zone of normal human endometrium”. *Microvascular research* 21(2):142–152 (1981)
- [12] Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, Sweat RS, Adderley SP and Murfee WL: “Lymphatic vessel network structure and physiology”. *Comprehensive Physiology* 9(1):207 (2018)
- [13] Chapron C, Marcellin L, Borghese B and Santulli P: “Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis”. *Nature Reviews Endocrinology* 15(11):666–682 (2019)
- [14] Check JH, DIETTERICH C and HOUCK MA: “Ipsilateral versus contralateral ovary selection of dominant follicle in succeeding cycle”. *Obstetrics & Gynecology* 77(2):247–249 (1991)
- [15] Chen YG, McClinton MA, DaSilva MF and Wilgis ES: “Innervation of the metacarpophalangeal and interphalangeal joints: a microanatomic and histologic study of the nerve endings”. *The Journal of hand surgery* 25(1):128–133 (2000)
- [16] Cicinelli E, EINER-JENSEN N, Galantino P, Alfonso R and Nicoletti R: “The vascular cast of the human uterus: from anatomy to physiology”. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1034(1):19–26 (2004)
- [17] Cobo R, García-Mesa Y, Cárcaba L, Martín-Cruces J, Feito J, García-Suárez O, Cobo J, García-Piqueras J and Vega JA: “Verification and characterisation of human digital Ruffini’s sensory corpuscles”. *Journal of Anatomy* 238(1):13–19 (2021)
- [18] Cruz I and Hufschmidt H: “Role of Golgi Tendon-organs in Spinal Reflex Co-ordination”. *Nature* 195(4841):605–606 (1962)

- [19] Cullen TS: “Adenomyoma of the Uterus.” *Journal of the American Medical Association* 50(2):107–115 (1908)
- [20] CULLEN TS: “Adenomyoma of the rectovaginal septum”. *Journal of the American Medical Association* 67(6):401–406 (1916)
- [21] Del Valle M, Harwin S, Maestro A, Murcia A and Vega J: “Immunohistochemical analysis of mechanoreceptors in the human posterior cruciate ligament: a demonstration of its proprioceptive role and clinical relevance”. *The Journal of arthroplasty* 13(8):916–922 (1998)
- [22] Diffendaffer AZ, Fleisig GS, Ivey B and Aune KT: “Kinematic and kinetic differences between left-and right-handed professional baseball pitchers”. *Sports biomechanics* (2018)
- [23] Freeman M and Wyke B: “The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat.” *Journal of anatomy* 101(Pt 3):505 (1967)
- [24] Gray H and Goss CM: “Anatomy of the human body”. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 53(6):293 (1974)
- [25] Guo W, Dittlau KS and Van Den Bosch L: “Axonal transport defects and neurodegeneration: Molecular mechanisms and therapeutic implications”. In *Seminars in cell & developmental biology*, volume 99, pages 133–150. Elsevier (2020)
- [26] Hagert E, Garcia-Elias M, Forsgren S and Ljung BO: “Immunohistochemical analysis of wrist ligament innervation in relation to their structural composition”. *The Journal of hand surgery* 32(1):30–36 (2007)
- [27] Halata Z: “Ruffini corpuscle—a stretch receptor in the connective tissue of the skin and locomotion apparatus”. *Progress in brain research* 74:221–229 (1988)
- [28] Hosemann H: “Die Chi-Quadrat-Methode”. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 74(02):35–37 (1949)
- [29] Hyrtl J: *Lehrbuch der Anatomie des Menschen*. Wilhelm Braumüller (1851)
- [30] Jamkar AA, Khan B and Joshi DS: “Anatomical study of renal and accessory renal arteries”. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 28(2):292–297 (2017)

- [31] Javert CT: “Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis. Including five case reports of endometrial tissue in pelvic lymph nodes”. *Cancer* 2(3):399–410 (1949)
- [32] Jones LA and Smith AM: “Tactile sensory system: encoding from the periphery to the cortex”. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine* 6(3):279–287 (2014)
- [33] Kadar N: “3 Laparoscopic anatomy and dissection of the pelvis”. *Baillière’s clinical obstetrics and gynaecology* 11(1):37–60 (1997)
- [34] Kim HS, Yoon G, Kim BG and Song SY: “Decidualization of intranodal endometriosis in a postmenopausal woman”. *International journal of clinical and experimental pathology* 8(1):1025 (2015)
- [35] Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegratz I, Schlichter S, Menzel C, Doebert N, Gruenwald F, Vogl T, Gaetje R *et al.*: “Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis—a cause for infertility”. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 113(8):902–908 (2006)
- [36] Kumar A, Ghosh SK, Faiq MA, Deshmukh VR, Kumari C and Pareek V: “A brief review of recent discoveries in human anatomy”. *QJM: An International Journal of Medicine* 112(8):567–573 (2019)
- [37] Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S and Leyendecker G: “Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging”. *Human reproduction* 20(8):2309–2316 (2005)
- [38] Kunz G and Leyendecker G: “Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction”. *Reproductive biomedicine online* 4:5–9 (2002)
- [39] Leyendecker G, Wildt L and Mall G: “The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair”. *Archives of gynecology and obstetrics* 280:529–538 (2009)
- [40] Lin YH, Chen YH, Chang HY, Au HK, Tzeng CR and Huang YH: “Chronic niche inflammation in endometriosis-associated infertility: current understanding and future therapeutic strategies”. *International journal of molecular sciences* 19(8):2385 (2018)

- [41] Mechsner S: “Pathogenese der Endometriose: Bedeutung für Schmerzentstehung und Subfertilität”. *Der Gynäkologe* 53(10):645–657 (2020)
- [42] Mehedintu C, Plotogea M, Ionescu S and Antonovici M: “Endometriosis still a challenge”. *Journal of medicine and life* 7(3):349 (2014)
- [43] Mulisch M and Welsch U: *Romeis-mikroskopische technik*. Springer-Verlag (2015)
- [44] Ng N, Wahl K, Orr NL, Noga H, Williams C, Allaire C, Bedaiwy MA and Yong PJ: “Endometriosis and negative perception of the medical profession”. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 42(3):248–255 (2020)
- [45] Novak E and Te Linde RW: “The endometrium of the menstruating uterus”. *Journal of the American Medical Association* 83(12):900–906 (1924)
- [46] O’Connor BL and Gonzales J: “Mechanoreceptors of the medial collateral ligament of the cat knee joint.” *Journal of anatomy* 129(Pt 4):719 (1979)
- [47] Olive D: “Schwartz LB”. *Endometriosis N Engl J Med* 328:1759–1769 (1993)
- [48] Petrie S, Collins JG, Solomonow M, Wink C, Chuinard R and D’Ambrosia R: “Mechanoreceptors in the human elbow ligaments”. *The Journal of hand surgery* 23(3):512–518 (1998)
- [49] Piña-Oviedo S and Ortiz-Hidalgo C: “The normal and neoplastic perineurium: a review”. *Advances in anatomic pathology* 15(3):147–164 (2008)
- [50] Prütz F, Knopf H, von der Lippe E, Scheidt-Nave C, Starker A and Fuchs J: “Prevalence of hysterectomy in women 18 to 79 years old: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)”. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 56:716–722 (2013)
- [51] Rossi A and Grigg P: “Characteristics of hip joint mechanoreceptors in the cat.” *Journal of Neurophysiology* 47(6):1029–1042 (1982)
- [52] Ruffini A: “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 (1894)

- [53] Sampson JA: “The life history of ovarian hematomas (hemorrhagic cysts) of endometrial (müllerian) type”. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 4(5):451–IN6 (1922)
- [54] Sampson JA: “Ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary) and implantation adenomas of endometrial type”. *The Boston Medical and Surgical Journal* 186(14):445–456 (1922)
- [55] Sampson JA: “Heterotopic or misplaced endometrial tissue”. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 10(5):649–664 (1925)
- [56] Sampson JA: “Inguinal endometriosis (often reported as endometrial tissue in the groin, adenomyoma in the groin, and adenomyoma of the round ligament”. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 10(4):462–503 (1925)
- [57] Sampson JA: “Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation”. *The American journal of pathology* 3(2):93 (1927)
- [58] Shazly SAEM, Badee AYA, Ali MK, Sobh AMA and Aleem AAA: “The laterality of ovulation: how far does it matter?” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 167(1):8–13 (2013)
- [59] Stratton P and Berkley KJ: “Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications”. *Human reproduction update* 17(3):327–346 (2011)
- [60] Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M and Tayade C: “The immunopathophysiology of endometriosis”. *Trends in molecular medicine* 24(9):748–762 (2018)
- [61] Sznurkowski JJ and Emerich J: “Endometriomas are more frequent on the left side”. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 87(1):104–106 (2008)
- [62] Taylor HS, Kotlyar AM and Flores VA: “Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations”. *The Lancet* 397(10276):839–852 (2021)
- [63] Von Recklinghausen F: *Die Adenomyome und Cystadenome der Uterus- und Tubenwandung: ihre Abkunft von Resten des Wolff’schen Körpers*. Hirschwald (1896)

- [64] Wei Y, Liang Y, Lin H, Dai Y and Yao S: “Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain”. *Journal of neuroinflammation* 17:1–24 (2020)
- [65] Wilbourn AJ: “Plexopathies”. *Neurologic clinics* 25(1):139–171 (2007)
- [66] Wolfram-Gabel R: “Anatomie du système lymphatique pelvien”. *Cancer/Radiothérapie* 17(5-6):549–552 (2013)
- [67] Wu MH, Hsiao KY and Tsai SJ: “Hypoxia: The force of endometriosis”. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 45(3):532–541 (2019)

LITERATURVERZEICHNIS

Danksagung

Mein Dank geht an das gesamte Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, insbesondere an Herrn Prof. Dr. med T. Filler, Herrn Robert Kubitza, Frau Andrea Paas, Frau Christine Opfermann-Rüngeler, Herrn Patrick Brzoska und seinem Team sowie den präparationstechnischen Assistentinnen und Assistenten. Weiterhin möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung danken.