

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

Kartographierung der Propriosensoren im distalen humanen Penis

Dissertation

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

vorgelegt von
Felix Springer
2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachter: PD Dr. med. Achim Lusch

für meine Vize-Oma Brigitte.

"Everything will be okay in the end. If it's not okay, it's not the end"

John Lennon
(* 09. Oktober 1940, † 08. Dezember 1980)

Kurzfassung

Der humane Penis dient als männliches Geschlechtsorgan der Fortpflanzung und im Übrigen der Harnableitung. Zur Steuerung dieser Funktionen sind Rückkopplungen essentiell. Trotz der damit erheblichen anatomischen und klinischen Relevanz ist die Datenlage seiner Propriosensorik deutlich lückenhaft. Diese Forschungsarbeit fokussiert daher auf die Ausarbeitung einer Kartierung der propriosensorischen Elemente und ihrer Verteilung im distalen Penis, um eine anatomische Basis für genaueres neurologisches und funktionelles Verständnis zu schaffen.

67 Proben von 10 Körperspenden wurden mit mikroskopisch-anatomischen Methoden qualitativ und quantitativ auf das Vorliegen von propriosensorischen Elementen geprüft. Die Entnahmestationen der Proben wurden anhand von vorliegender Literatur definiert und eine entsprechend standardisierte Aufarbeitung etabliert. Es wurden jeweils Proben aus dem proximalen Penisanteilen (P), dem Übergang von Corpora cavernosa und Corpus spongiosum in die Glans (Ü), die distale Glans (E), sowie das Präputium (V) und das Frenulum (F) (beides, wenn vorhanden) entnommen. Als histologische Übersichtsfärbung diente gemäß der Vorversuche die Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung. Als immunhistochemische Nachweismethoden wurden vor allem Anti-Tyrosin-Hydroxylase und Anti-MAP-2 angewendet. Die Auswertung der erhobenen Daten geschah mit Hilfe einer selbst entwickelten, einheitlich angewendeten Systematik und einem Bildverarbeitungsprogramm. Die innervierten Areale wurden abschließend schematisch dargestellt.

Es lassen sich zahlreiche Ruffini Körperchen in der Subkutis unmittelbar vor der Tunica albuginea in den festgelegten Segmenten P, Ü und teilweise in der Subkutis von V und F nachweisen. In 10 Präparaten wurden insgesamt 131 Ruffini Körperchen erfasst. Anhand ihres Diameters wurden diese in 3 Klassen eingeteilt: Klasse A $<200\mu\text{m}$, Klasse B $200\mu\text{m} - <500\mu\text{m}$, Klasse C $500\mu\text{m}$. Bezugnehmend auf die Einteilung umfassen die Klasse A insgesamt 11 nachgewiesene Ruffini Körperchen, Klasse B 66 Körperchen und Klasse C 54 Körperchen. Innerhalb der überwiegenden Zahl dieser propriosensorischen Elemente findet sich eine typische Elastin Längs- und Querverteilung, die eine funktionelle Systematik vermuten lässt. Mit der Immunhistochemie (Anti-Tyrosin-Hydroxylase) wurde die Innervation der Korpuskel gegen vegetative Nervenfasern differenziert und mit Hilfe von Anti-Map-2 efferente von afferenten Fasern auseinandergelassen. Entgegen der bis heute aktuellen Ansicht in der wissenschaftlichen Literatur konnten keine

Vater-Paccini-Körperchen oder Golgi-Mazzoni-Körperchen nachgewiesen werden. Die neuen Erkenntnisse zur anatomischen Ausdehnung der Proprio sensorik sind nicht nur für die derzeit aktuelle Diskussion zur Circumzision sondern auch für Operationen und im Rahmen von Pathologien zu berücksichtigen.

Abstract

The human penis, in its function as the male reproductive organ and urinary diversion base upon a complex neuronal network. An essential mechanism of these functions represents neuronal feedback. Despite its necessarily anatomic and clinical significance, the proprioceptive data are scarce. Therefore, the presented study focuses on a detailed distribution of the proprioceptive elements in the distal part of the human penis to provide an anatomical mapping to enhance neuronal and functional insight.

We analyzed samples from 10 body donations for the variety and quantity of proprioceptive components using microscopic-anatomical methods. The existing scientific literature predetermined the appropriate sampling points, and correspondingly we established and standardized the processing. Samples were taken of the proximal part of the human penis (P), the transition area between the corpora cavernosum and spongiosum, and the glans penis respectively (Ü), distal portions of the glans penis (E), the prepuce (V), and Frenulum (F) (the latter both only in the specimen without circumcision). Preliminary tests determined the Elastica Haematoxylin van Gieson staining best for a histological overview. The fundamental immunohistochemical methods used were anti-tyrosine-hydroxylase and anti-MAP-2. The data were collected and evaluated with the help of a proper, uniformly applied visualization method as well as an image processing program. The innervated areas were finally schematically represented.

Numerous Ruffini corpuscles can be detected in the subcutis immediately in front of the tunica albuginea in the defined segments P, Ü and partly in the subcutis of V and F. A total of 131 Ruffini corpuscles were recorded in 10 preparations. Based on the diameter, we divided the detected Ruffini corpuscles into classes: class A <200µm, class B 200µm - <500µm, class C 500µm. In terms of classification, Class A comprises a total of 11 identified corpuscles, Class B 66 and Class C 54. A typical elastin longitudinal and transverse distribution are within the most frequent number of these proprioceptive elements, suggesting a functional system. Immunohistochemistry (anti-tyrosine hydroxylase) differentiated the innervation of the corpuscles against vegetative nerve fibers. Anti-Map-2 separates afferent and efferent fibers. Contrary to the scientific literature's current view, no Vater-Paccini corpuscles or Golgi-Mazzoni corpuscles could be detected.

We consider the new insights on the anatomical extension of the proprioceptive system necessary not only for the current discussion on circumcision but also for operations and in the context of pathologies.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Zielsetzung dieser Arbeit	1
1.2	Aktueller Wissensstand.....	1
1.3	Anatomie des Penis	7
1.3.1	Makroskopie	7
1.3.2	Arterielle und Venöse Versorgung als Grundlage der Erektion	8
1.3.3	Mikroskopie.....	9
1.3.4	Nervale Versorgung.....	10
1.3.5	Propriosensoren	10
2	Material und Methoden	13
2.1	Materialien, Geräte und Chemikalien.....	13
2.2	Körperspendewesen.....	14
2.3	Verarbeitung der Präparate.....	14
2.3.1	Frenulum praeputii penis.....	15
2.3.2	Graphische Darstellung der Schnittführung.....	17
2.4	Histologie.....	18
2.4.1	Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung.....	19
2.4.2	Masson-Goldner-Färbung	20
2.4.3	Immunhistochemie	22
2.5	Histologische Auswertung	25
2.6	Einteilung von Ruffini-ähnlichen Körperchen.....	25
2.7	Statistische Auswertung.....	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Ruffini-ähnliches Körperchen.....	27
3.2	Verteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen auf die einzelnen Klassen.....	28
3.2.1	Präparat 63/18.....	29
3.2.2	Präparat 123/18.....	29
3.2.3	Präparat 110/18.....	30
3.2.4	Präparat 128/18.....	31

INHALTSVERZEICHNIS

3.2.5	Präparat 43/19.....	31
3.2.6	Präparat 57/19.....	32
3.2.7	Präparat 88/19.....	32
3.2.8	Präparat 89/19.....	33
3.2.9	Präparat 130/19.....	34
3.2.10	Präparat 133/19.....	34
3.3	Verteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen auf die einzelnen Segmente.....	35
3.4	Lokalisation der Ruffini-ähnlichen Körperchen.....	39
3.5	Elastinverteilung innerhalb der Ruffini-ähnlichen Körperchen.....	40
3.5.1	Längsförmige und gitterförmige Elastinverteilung.....	40
3.6	Spiralähnliche Nerven.....	43
3.6.1	Morphologie der spiralähnlichen Nerven.....	45
3.6.2	Masson-Goldner-Färbung.....	46
3.7	Vater-Pacini-Körperchen.....	46
4	Diskussion	47
4.1	Einordnung der Ergebnisse Ruffini-ähnlicher Körperchen.....	47
4.1.1	Lokalisation.....	47
4.1.2	Seitenvergleich.....	48
4.1.3	Differenzierung auf verschiedene Altersklassen der Körperspender.....	49
4.1.4	Untersuchung der Vasomotorischen Aktivität in Ruffini-ähnlichen Körperchen.....	49
4.1.5	Elastinverteilung.....	50
4.2	Einordnung der Ergebnisse spiralähnlicher Nerven.....	51
4.2.1	Immunhistochemische Differenzierung des spiralähnlichen Nerven.....	52
4.3	Einordnung der Ergebnisse der Vater-Pacini-Körperchen.....	52
4.4	Methodenanalyse.....	53
4.4.1	Kollektiv der Körperspenden.....	53
4.4.2	Probenentnahme.....	54
4.4.3	Histologische Bearbeitung.....	54
4.4.4	Quantifizierung der Ergebnisse.....	54
4.5	Ausblick.....	55
	Abbildungsverzeichnis	56
	Tabellenverzeichnis	59
	Literaturverzeichnis	61

KAPITEL 1

Einleitung

1.1 Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, die propriosensorische Versorgung des männlichen Reproduktionsorgans in Form einer Kartographierung möglicher sensorischer Elemente auszuarbeiten. Der Vergleich vorhandener Forschungsergebnisse mit den Resultaten dieser Arbeit soll dazu dienen, ein intensiveres und genaueres Verständnis über die neuronale Komplexität zu erlangen. Die Ausarbeitung einer Kartographierung propriosensorischer Elemente soll dem Verständnis eines bestehenden neuronalen Musters im männlichen Reproduktionsorgan dienen. Topographische Akuratesse des neuronalen Netzwerkes und die Kartographierung jener im Rahmen dieser Forschungsarbeit soll bei urologischen Eingriffen dafür sorgen, dass mögliche nervale Kollateralschäden minimiert werden. Des Weiteren können Ergebnisse dieser Arbeit eine Grundlage für weitere Forschungsvorhaben darstellen.

1.2 Aktueller Wissensstand

Die Dissertation fokussiert auf das Vorkommen und die Verteilung von Proprio-sensorik im distalen Penis. Grundlage für tiefergehende Untersuchungen stellt hier der aktuelle Stand der Forschung dar, der in vielen Teilbereichen noch Spielraum für Forschungsarbeiten bietet. So scheint ein spannendes Gebiet die Tiefensensibilität zu sein, die durch Vater-Pacini-, Golgi-Mazzoni und Ruffini-Körperchen detektiert wird. So nimmt die Tiefensensibilität, die durch Vater-Pacini-, Golgi-Mazzoni und Ruffini-Körperchen vermittelt wird, im männlichen Genitale eine bemerkenswerte Rolle in der Fremd- und Eigenwahrnehmung ein. Das Schließen der Lücken ihrer Verteilung in allen Dimensionen des Raumes, um weitergehende

KAPITEL 1. EINLEITUNG

Kenntnisse für Evolutionsforschung, Funktion und klinische Aspekte zu erhalten, ist Ziel dieser Arbeit.

1924 veröffentlicht Ohmori eine Forschungsarbeit, in der er die Beschreibung von Nervenendigungen und Nervenkörperchen im Penis, welche von Dogiel et al. 1893 erforscht wurden, kritisch hinterfragt und eine genauere Verteilung jedoch ohne Kartographierung aufstellt. Bereits 1893 belegt Dogiel et. al. [10] in einer seiner Forschungen, dass die Verteilung von, in seiner Bezeichnung, "Körperchen" in der Haut der Glans Penis ca. 1-4/mm² beträgt. In der Haut des Präputiums und des Frenulums fänden sich auch Körperchen, jedoch nicht in der Menge wie in der Glans. [10] In dieser Publikation wird die Spitze der Glans in Scheiben, d.h. coronar geschnitten, die Corona glandis radiär, sowie Querschnitte des Corpus Caverosum urethrae und Penis, der Samenblasengegend und Querschnitte durch die Pars prostatica und die Prostata getätigt. [29] Dogiel et. al. setzt die Schnitte zur Erfassung der Präparate mit besonderem Augenmerk auf das Praeputium, das Frenulum praeputii, der Glans penis und der Fossa navicularis. Auf die genaue Art der Schnittführung wird nicht eingegangen. In einer späteren Publikation (1986) wählt Halata et al. die Schnittführung so, dass die 4 Regionen inspiziert werden können. Diese sind der Apex mit der Fossa navicularis, das Frenulum, die Corona glandis und die Glans penis. [16]

Dogiel findet 1893 in der Haut der Glans penis eine hohe Anzahl von Nerven mit verschiedener Dicke, die untereinander interagieren und sich wie ein „Plexus“ darstellen. Von diesen ergeben sich massenhaft Äste, die in die Hautschicht eintreten. [10, 39]

Die vorherig genannten Nervenstämmchen verfügen über eine hohe Anzahl von markhaltigen Nerven. Desweiteren beschreibt Dogiel, dass sich die Nervenendigungen in der inneren Lamelle des Praeputiums, des Frenulums, der Fossa navicularis und der Glans penis befänden. Die Genitalnervenkörperchen weisen eine Ähnlichkeit vor allem zu den Krauseschen Endkolben und den Meißnerschen Tastkörperchen auf. Genitalnervenkörperchen können ein bis zu zehn markhaltige Nervenfasern enthalten. [10]

In der inneren Lamelle des Praeputiums, des Frenulums, der Glans penis und der Fossa navicularis weist Dogiel sogenannte „Nervenendkörperchen“ direkt unterhalb des Epithels nach. Auf einen Quadratmillimeter beschreibt er hier 4-20 Körperchen. Jedes dieser Körperchen erhält 1-3 markhaltige Nervenfasern. [10] Den Unterschied zwischen Nervenendkörperchen und Genitalnervenkörperchen beschreibt Dogiel in morphologischer Weise so:

Auf solche Weise besteht der Hauptunterschied zwischen den eben beschriebenen Nervenendapparaten und den Genitalnervenkörperchen darin, dass erstere mehr oberflächlich, fast unmittelbar unter dem Epithel liegen, ferner darin, dass die Nervenästchen und Fäden, welche sich im Innenkolben verbreiten, in demselben eine Menge schlingenartiger Windungen machen und nicht in eine so überaus grosse [sic!] Anzahl sich vielfältig theilender [sic!] Fäden zerfallen, wie das bei den Genitalnervenkörperchen der Fall ist. [10]

Meissner Tastkörperchen finden sich laut Dogiel in der Innenlamelle des Praeputium [10, 39] vereinzelt in den Papillen des Epithels der Glans, im Collum und der Corona glandis. Im Gegensatz zu den Nervenendkörperchen und den Genitalnervenkörperchen seien diese nicht in der Fossa navicularis nachzuweisen. Marklose Nervenfasern ziehen zwischen die Epithelzellen und innervieren die Haut des Penis. [10]

Ohmori erforscht 1924 die Sensibilität und beschreibt im Embryo, dass sich im Praeputium häufig Golgi-Mazzoni Körperchen und vereinzelt Meissner Körperchen befinden. Im Schaft des Corpus cavernosum hinter der Corona glandis und im proximalen Ende des Corpus cavernosum seien Vater Pacini Körperchen zu finden. [29]

Bei einem drei Monate alten Knaben sind Genitalkörperchen im inneren Blatt des Praeputiums, Golgi-Mazzoni Körperchen im Schwellkörper, in der Umgebung des Frenulums Meissner Körperchen, sowie Golgi-Mazzoni und Vater-Pacini Körperchen in der Subcutis ringförmig „um den Schaft hinter der Corona“ gelegen. [29] Genitalkörperchen zeichnen sich laut dieser Forschungsarbeit durch den Eintritt zweier oder im Präputium mehrerer markhaltiger Nervenfasern aus. Ihr Bindegewebe scheint sich nicht von dem anderen Bindegewebe zu unterscheiden. [29] Bei einem 5 Monate alten Kind wurden mehrere Golgi-Mazzoni Körperchen im Corpus cavernosum der Glans und Vater Pacini Körperchen im Praeputium gefunden.[29]

Im Laufe der Entwicklung stellt sich durch nähere Untersuchungen verschiedenster Proben aus mehreren Altersklassen heraus, dass die Größe der gefundenen Genitalkörperchen im Laufe der Entwicklung zunimmt. [29]

1967 veröffentlicht Kadanoff eine Publikation im Anatomischen Anzeiger, in denen er die drei Sensibilitätskörperchen, mit jenen sich Dogiel et al. befasst hat, nämlich den Genitalnervenkörperchen, den Krauseschen Endkolben und den Meißnerschen Tastkörperchen aufgreift und differenziert. So stellt er durch eine spezielle Versilberungsmethode fest, dass sich Genitalnervenkörperchen im Ver-

gleich zu den o.g. morphologisch ähnlichen Körperchen durch eine dickere Kapsel, eine stark gefärbte, feinkörnige Innensubstanz und das Fehlen von Innenzellen auszeichnen. Sie befinden sich nahe dem Epithel und werden aus 2 bis 5 Grundnervenfasern gebildet, welche sich zum terminalen Nervenapparat ausbilden. [18]

Eine spannende Erkenntnis liefern Taylor, Cold et al.. Sie finden 1999 heraus, dass die Anzahl der Vater Pacini Körperchen in der weiblichen Klitoris die in der Glans penis und dem Praeputium bei weitem übersteigt. [39] Genitalnervkörperchen finden sich im Laufe der pubertären Entwicklung in fast jeder Papille. Die Anzahl der Genitalnervkörperchen in den Papillen des Penis kann wie folgt beschrieben werden: In den ersten Lebensdekaden sehen wir eine Zunahme der Papillen und der in ihnen vorhandenen Genitalnervkörperchen und zum Ende des Lebens eine Abnahme derselben. Ein spannender Aspekt stellt die Größe der Körperchen dar, da diese mit dem Alter zunimmt. [29]

Becker erforschte während und kurz nach der Geburt verstorbene Feten und Kinder im Präparat mit Hilfe der Methylenblau- und Bielschowsky-Imprägnations Methode. [3] In der Urethralschleimhaut werden reichlich, in der Haut des Praeputiums oder der Glans vereinzelt intraepitheliale Endigungen nachgewiesen. Becker konnte 1933 jedoch keine "Genitalen Endkolben", wie sie Dogiel bezeichnete, nachweisen. In der Subkutis des Praeputiums finden sich sogenannte Lamellenkörperchen, die Becker von den Vater-Pacini-Körperchen abgrenzt, Meissner'sche Körperchen hingegen konnte er nicht detektieren. [3]

Cooper et al. publizierte 1972 eine Arbeit über die kutanen Mechanozeptoren in der Glans Penis der Katze. So wurden bei sechs anästhesierten Katzen durch Stimulation der Glans mittels eines Nylon Monofilamentes und einer Ableitelektrode Afferenzen, die von der Glans über den N. dorsalis penis kommend in den Afferenzen des N. pudendus geleitet werden, detektiert. Hierbei wurden 26 sensorische Einheiten in der Glans penis nachgewiesen. [7]

1986 weist Halata, Munger et al. genitale Endkolben in der Glans, Corona und im Frenulum nach. Die am häufigsten vorkommenden nervalen Strukturen sind in dieser Publikation die freien Nervenendigungen. So stellt er fest, dass sich freie Nervenendigungen in nahezu jeder dermalen Papille befinden. Stellvertretend für die Propriosensorik wurden Ruffini- und Vater-Pacini Körperchen in der Corona glandis ausfindig gemacht. [16]

Merkel Zellen sind laut Halata et al. nur vereinzelt in Assoziation mit Genitalen Endkolben zu finden. Meissner Körperchen sind überhaupt nicht anzutreffen. Merkel Zellen wurden vereinzelt in kleinen Gruppen an der Basis der Rete ridges

des Epithels gefunden. Genitale Endkolben und Vater Pacini Körperchen konnten in verschiedenen Varianten nachgewiesen werden. [16] Halata et al. führen an, dass der Grad der Enkapsulierung von der relativen Position des Körperchens in der Dermis abhängt. Die oberflächlichen Korpuskeln haben eine dünnere Kapsel mit 2 bis 3 Schichten von Fibroblasten, die tiefer liegenden ein typisches perineurales Epithel als Kapsel. Vater Pacini Körperchen mit einer Kapsel mit mehr als 20 Schichten konnten im Dorsum und der Corona glandis detektiert werden. Ruffini Körperchen konnten lediglich mittels Elektronenmikroskopie in der Fascia dartos ausfindig gemacht werden. [16]

Auch Perez Casas et al. detektieren 1988 reichlich Genitalnervenkörperchen, sowie Vater Paccini Körperchen, als auch Krause- und Golgi-Mazzoni Körperchen in der Glans, sowie dem Präputium. [32]

2011 erstellt eine kanadische Wissenschaftlerin im Rahmen ihrer Dissertation an der Universität du Québec à Montréal eine Kartographierung der dermalen Sensorik im Bezug auf Vibration, Druck, Temperatur, leichte Berührung und räumliche Diskrimination. Mittels einer männlichen Kohorte von 12 Personen im Alter von 18 bis 35 Jahren wurde an mehreren Stellen die Stärke und Art der Empfindung festgehalten. Als Detektionspunkte dienten für den Genitalbereich das Frenulum, die Mitte der Glans penis und die Corona glandis. Um einen Eindruck der Genitalregion zu bekommen wurden die Hoden, der Peniskörper, die dorsale und ventrale Basis und die Perinealregion untersucht. Als sekundäre erogene Zone wurde das Ohrläppchen getestet.

In Bezug auf die leichte Berührung zeigt sich ein signifikant niedrigerer Wert in der sekundären Geschlechtszone im Vergleich zur neutralen Zone ($p=0,003$) und des Genitalbereichs ($p=0,008$). Die neutrale Zone, sowie der Genitalbereich zeigten keinen erkennbaren Unterschied. [5] Gleiches gilt für Druckempfinden. Das Vibrationempfinden wurde in den Stufen 30 Hz., 64 Hz. und 128 Hz. getestet. Zwischen den Frequenzen 30 Hz. und 64 Hz. zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Detektionsschwelle ($p=0,218$), jedoch in einer Frequenz von 128 Hz. ($p=0,001$). [5] Eine ähnliches Ziel verfolgten Sorrells, Snyder et al. 2007. Mittels Semmes-Weinstein Monofilament wurde an 68 unbeschnittenen und 91 beschnittenen Männern der Unterschied im Empfinden von leichter Berührung detektiert. 19 Lokalisationen wurden zur Testung bestimmt. Es stellt sich heraus, dass die Detektionsgrenzwerte bei beschnittenen Männern signifikant höher liegen als bei unbeschnittenen. Hierdurch wird ersichtlich, dass eine Cirkumzision zu einer Herabsetzung der Detektion von leichten Berührungen führt. [36]

KAPITEL 1. EINLEITUNG

In einer späteren Forschungsarbeit wird das Soluble Brain Protein 14-3-2 (Zellspezifisches Isoenzym der Enolase) zum Nachweis cutaner Rezeptoren genutzt. [25] Martin-Alguacil, Cooper et al. identifizieren freie Nervenendigungen im Stratum papillare, basale, spinosum und granulosum der Epidermis Vater Pacini Körperchen können in der tiefen Dermis ausfindig gemacht werden. Meissner Körperchen treten im Stratum papillare in Erscheinung. [25]

2014 beschreiben Rau, Petruska et al. die Ähnlichkeit der Innervation der distalen Urethra und der Glans penis mit der des intestinalen Systems. So wird in der distalen Urethra der Druck von Samen und Urin detektiert, im intestinalen System mit besonderem Blick auf das Colon der Druck der den Defäkationsreiz auslösen kann.[33]

1.3 Anatomie des Penis

1.3.1 Makroskopie

Der Penis dient als Fortpflanzungsorgan des Mannes, dessen Aufbau die Grundlage für eine Erektion und einen Koitus darstellt. Die Harnsamenröhre, welche als Ausflusstrakt des Ejakulats und des Urins dient, befindet sich in der Glans penis.

Die Hauptmasse des Penis wird von den Schwellkörpern gebildet. Der humane Penis umfasst zwei paarige Schwellkörper, die Corpora cavernosa penis und ein unpaariges Corpus spongiosum penis, auch Corpus cavernosum urethrae genannt, da er die Harnsamenröhre umfasst. Jeder Schwellkörper ist von einer derben Bindegewebsfaszie, der Tunica albuginea, überzogen. Das Corpus spongiosum penis nimmt bei der Erektion keine harte Form an, sondern bleibt verhältnismäßig weich. [11] Die Tunica albuginea der Corpora cavernosa penis besitzt ein medianes, durchlöchertes Septum, welches die gleichmäßige Blutverteilung bei der Erektion bedingt. [41] Das beschreibt Stieve 1930 folgendermaßen:

[...], sondern es lehrt auch die Tatsache, daß [sic!] irgendeine Flüssigkeitsmenge, welche in die eine Hälfte des Rutenschwellkörpers eingespritzt wird, immer in die andere Hälfte mit einfließt. [38]

Am proximalen Ende setzen die Corpora cavernosa penis mit den sogenannten Cura corporis cavernosi penis am Arcus ischiopubicus an. [41] Am distalen Ende der Schwellkörper verflechtet sich die Tunica Albuginea mit dem derben Bindegewebe der Glans. [38]

Die Bluträume der Corpora cavernosa penis verzweigen sich nahezu in alle Richtungen. Die des Corpus spongiosum penis sind in Längsrichtung angeordnet. [41] Dies wird auch von Stieve 1930 bestätigt. [38] In den Zwischenräumen der Bindegewebsfasern des Maschenwerks der Corpora cavernosa penis befinden sich zahlreiche kleine Gefäße, die mit einer Endothellage versehen sind, um die sich eine ringförmige Muskelschicht schwingt. [41] Die Blutversorgung der Schwellkörper ist außergewöhnlich und besonders reich an venösen Gefäßen, welche die Füllkomponenten der Schwellkörper darstellen und somit grundlegend an der Erektion, sowie den verschiedenen Volumina des Penis beteiligt sind. [41]

Die Dermis des Penis ist haarlos und verschiebbar. Distal umgibt die Glans Penis eine Hautduplikatur, das sogenannte Praeputium (Vorhaut). Das Praeputium ist durch das Frenulum praeputii, einer Hautfalte, am unteren Ende der Glans

befestigt. Die Subkutis ist fettfrei. Eine Fascia penis, welche der Fascia superficialis des Abdomens abstammt, reicht bis zur Corona glandis, an der sie mit der Tunica albuginea verschmilzt. Ein weiteres zur Verstärkung dienendes Band, das Ligamentum suspensorium penis, entspringt am unteren Teil der Linea alba, am Unterrand der Symphysis pubica und des Schambeins und setzt am Dorsum penis in der Fascia penis an. [11]

1.3.2 Arterielle und Venöse Versorgung als Grundlage der Erektion

Der Ursprung der arteriellen Versorgung des Penis liegt in der Arteria pudenda, die in der Regel zusammen mit der Arteria glutea inferior, direkt aus der Arteria umbilicalis oder selten als gemeinsamer Stamm aus der Arteria glutea superior oder Arteria obturatoria hervorgeht. [41] Die Arteria pudenda interna ist ein Ast der Arteria iliaca interna. [28]

Die Fortsetzung der Arteria pudenda interna ist nach dem Abgang der Arteria perinealis die Arteria penis, wie sie in Hayeks Publikation 1969 bezeichnet wird. Die Arteria penis gibt wiederum im weiteren Verlauf mehrere Äste ab, die im Folgenden aufgelistet werden: A. bulbi urethrae, A. urethralis, A. profunda penis und A. dorsalis penis. [41]

Bei Eintritt der Arteria bulbi in den Schwellkörper teilt sie sich in zahlreiche Einzelarterien auf. Die Arteria profunda penis verläuft im Schwellkörper weiter und ist bis zur Glans hin verfolgbar. Die genannten Blutgefäße münden in das Trabekelwerk der Schwellkörper und werden Arteria helicinae genannt. Eine große Anzahl von ringförmiger aber vereinzelt auch längsförmiger Muskulatur umgibt die Arteriae helicinae. Die Arteria urethralis versorgt die Urethra. Die Arteria dorsalis penis tritt bis in die Glans ein. [38]

Die das Blut aus den Schwellkörpern abführenden kleinen Venen sammeln sich in zwei Hauptgefäßen in der V. profunda penis und in der V. dorsalis penis, von denen erstere das Blut aus dem Corpus cavernosum penis, letztere das Blut aus der Glans und dem Corpus cavernosum urethrae aufnimmt. [41] Die Vena dorsalis profunda stellt eine Fusion aus dem retrocoronalen Plexus dar und erhält Blut aus den Venae circumflexae, die bilateral die Corpora cavernosa drainieren. [40]

Die venöse Entsorgung der Vorhaut, des Schaftes und der Haut des Penis vollzieht sich über die Vena dorsalis penis subcutanea, wie sie von Stieve 1930 beschrieben wird. [38] Die oberflächlichen und tiefen Venen münden in den Plexus Santorini. [40]

1.3.3 Mikroskopie

Die Glans penis zeichnet sich durch ein vielschichtiges Plattenepithel mit wenig Verhornung aus, dem sich das Corium mit einem zum Plattenepithel hin gerichteten Stratum papillare und einem darunterliegenden, gefäßreichen Stratum subpapillare anschließt. An letzteres grenzt das gefäßfreie Stratum fibrosum. Alle genannten Schichten sind fest und untrennbar miteinander verbunden. Die Urethra umgibt ein Bindegewebsring, der als Fortsetzung der Albuginea des Corpus spongiosum bezeichnet wird. Die Fascia penis ist mit reichlich elastischen Fasern versehen und kann sich so jedem Zustand der Schwellkörper faltenlos anpassen. Unterhalb der Fascia und vor den Schwellkörpern liegen im lockeren Bindegewebe die Vena dorsalis penis superficialis und die Vena dorsalis penis profunda, die Arteria dorsalis penis und der Nervus dorsalis penis. [41]

Das Praeputium zeichnet sich durch ein Plattenepithel mit dünner Verhornung aus, das mit dem darunterliegenden Bindegewebe durch Papillen verbunden ist. Das Bindegewebe besteht aus elastischen Fasern. Zudem enthält die Haut des Praeputiums Talgdrüsen und vereinzelt Schweißdrüsen. Die enorme Verformbarkeit während der Erektion wird hauptsächlich durch die elastischen Fasern und die glatte Muskulatur gewährt. Elastische Fasern können in der Glans durch Papillen bis dicht unter das Epithel ragen und dienen so als Verbindungselement zu unteren Schichten. Im Bindegewebe befinden sich die Gefäße. Im Frenulum praeputii finden sich Blut- und Lymphgefäße, elastische Fasern, sowie markhaltige und marklose Nerven. [38]

Kollagen

Kollagen ist zusammen mit Elastin, Glykosaminoglykanen, Proteoglykanen und Adhäsionsproteinen Bestandteil der Extrazellulärmatrix. Es sind diverse Typen des Kollagens beschrieben. Am häufigsten treten die Subtypen 1, 2 und 3 auf, welche auch zur Fibrillenbildung befähigt sind. Die Ausrichtung der Kollagenfasern in paralleler Richtung zueinander und die entstehenden kovalenten Querverbindungen bedingen deren Zugfestigkeit. Im Stütz- und Bindegewebe sind die Kollagenfasern entsprechend der größten Zugspannung ausgerichtet. [23]

Elastin

Das Grundkonstrukt elastischer Fasern bildet Elastin, welchem sich Mikrofibrillen aus Fibrillin anschließen. Elastische Fasern bestimmen vor allem Gewebe mit

erhöhter Dehung und nötiger Rückfederung. So ist dieses für reversible Dehnbarkeit und Zugelastizität verantwortlich. Ein Auftreten zusammen mit kollagenen Fasern ist typisch, welche zur Rückstellung nach vorheriger Dehnung dienen.[1]

1.3.4 Nervale Versorgung

Der Nervus dorsalis penis ist ein terminaler Ast des Nervus pudendus. Nach Eintritt in den Schaft gibt dieser mehrere Äste ab, die den ventralen Teil des Penis versorgen und verläuft dorsal weiter, um die Eichel und den distalen Schaft zu versorgen. [40] Yang et al. beschreiben 1998 im British Journal of Urology, dass der Nervus pudendus, der aus dem zweiten bis vierten Sakralnerven ausgehend drei Endäste abgibt: den N. dorsalis penis, den N. perinealis und den N. rectalis inferior.[43]

Die Hauptäste des N. dorsalis penis liegen bilateral an der Basis des Penis 0,5cm entfernt von der V. profunda penis auf. Es fanden sich keine Äste, die die Tunica perforieren oder die Haut des Penis versorgen. Zwei bis drei Zentimeter proximal der Corona glandis erfolgt eine Aufteilung in zwei bis drei Äste, die die Glans versorgen. [43, 44]

Yang et al. beschreiben in einem anderen Artikel 1999, dass trotz blockiertem N. dorsalis penis sensorische Reize der Ventralseite des Penis (Corpus spongiosum) einschließlich des Apex und des Frenulums detektiert werden konnten. Die Glans penis wird hauptsächlich vom N. dorsalis penis innerviert. Lediglich das Areal um das Frenulum herum erhält eine gemischte Innervation aus dem N. dorsalis penis und dem N. perinealis. [44]

1.3.5 Propriosensoren

Ruffini-Körperchen

Schon 1894 beschreibt Angelo Ruffini spindelförmige Körperchen in der Leistenhaut der menschlichen Finger. Das Perineurium des versorgenden Nervens bildet eine fibrozelluläre Scheide und umhüllt das Körperchen. Die Nerven treten an den Polen des Körperchens ein und verfügen ab dem Eintritt über keine Myelinscheide mehr. Sie verzweigen sich zwischen den Kollagenfasern innerhalb des Körperchens und bilden eine nervöse Endplatte, die sich eher zylindrisch geformt darstellt. Das Bindegewebe des von A. Ruffini gefundenen Körperchens enthält eine nicht geringe Anzahl von Elastinfasern. [34]

Weitere Autoren unterstreichen die Lage der nachfolgend genannten Ruffini-Körperchen in der tiefen Dermis. Auch eine Kapsel, die die ellipsoide Struktur umgibt, wird beschrieben. [12, 31] Ruffini-Körperchen zählen zu den langsam-adaptierenden Rezeptoren der Haut (*SlowlyAdapting, SA*). Sie reagieren auf langanhaltende Dehnung der Haut und werden bei einer Frequenz von 100-500Hz in der Schwellenwert-Abstimmungskurve angegeben. [2, 12, 26, 27]

Mechanischer Scherstress wird durch ein Ruffini-Körperchen detektiert. Es wird statisch und dynamisch die Position, der Druck, sowie Amplitude, Richtung und Geschwindigkeit durch Verschiebungen der Kollagenfasern der Kapsel verzeichnet. [2] Zusammen mit den schnell adaptierenden Rezeptoren (*FastAdapting, FA*) nehmen sie die Bewegungen von ergriffenen Objekten wahr und dienen zur Erfassung der Position. [12] Fleming et al. beschreiben, dass Kollagenfasern, die mit dem inneren Kern verbunden sind, aus den Polen austreten und mit dem Kollagen des umliegenden Gewebes interagieren. So sei eine mechanische Verbindung zwischen dem inneren Kern und dem äußeren Gewebe sichergestellt. Laut einer Publikation von Banios et al. seien Ruffini Körperchen lichtmikroskopisch mit Golgi-Sehnenorganen vergleichbar. [2, 12] Sie seien jedoch kleiner und würden Knäuel bilden. Ein Ruffini-Körperchen wird durch nicht-myelinisierte Nervenfasern innerviert. [17] Die Axone lassen sich durch die immunhistochemischen Färbemethoden Anti-Neurofilament und Anti-PGP9.5 markieren. [31] Von einigen Autoren wird eine Existenz der Ruffini-Körperchen angezweifelt und stattdessen von einer Fehlinterpretation ausgegangen. [9, 31] Wenn ein Ruffini-Körperchen mit einem Haarfollikel zusammen auftritt wird häufig vom Pilo-Ruffini-Komplex gesprochen. [12]

Vater-Pacini-Körperchen

Vater-Pacini-Körperchen lassen sich den schnell-adaptierenden *FastAdapting, FA* Mechanorezeptoren zuordnen und detektieren dem Homonym entsprechend schnelle Veränderungen, allen voran Vibration, bei größeren Ansammlungen von Körperchen auch Druck. [37] Der Hauptdetektionsbereich liegt bei einer Frequenz von 40-500Hz. [26] Pacini-Körperchen befinden sich vor allem im subkutanen Gewebe. Sie sind oval und bis zu 4mm lang. [23] Ein Vibrationskörperchen besteht aus einem zentralen Kern mit ca. 60 Lamellen, sowie einer terminalen Endplatte, einer intermediären Wachstumszone, sowie einer Kapsel, welche wiederum aus ca. 30 Lamellen gebildet wird. [37] Das Vater-Pacini-Körperchen wird von einem myelinisierten Axon nervös versorgt, welches die Myelinscheide ab Eintritt in das

KAPITEL 1. EINLEITUNG

Körperchen verliert. [23]

KAPITEL 2

Material und Methoden

2.1 Materialien, Geräte und Chemikalien

Materialien	Tissue marking Dye 2 oz. TMD-2-green (SMP Chicago, IL)
	Kassette (MEDITE GmbH; Burgdorf)
Chemikalien	Paraffin: Paraplast Plus, McCormick Scientific (Leica Biosystem Richmond Inc.)
	Resorcin-Fuchsin-Lösung (Carl Roth GmbH + Co. Kg, Karlsruhe)
	Ethanol 99,5% denaturated with 1% MEK (VWR International GmbH, Darmstadt)
	Eisen-III-chlorid-Hexahydrat (Merck KGaA, Darmstadt)
	Salzsäure 25% (Merck KGaA, Darmstadt)
	Pikrinsäure (Merck KgaA, Darmstadt)
	Hämatoxylin krist. (Merck KGaA, Darmstadt)
	Formaldehyd 37%, säurefrei, auf 4 % verdünnt (Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe)
	Säurefuchsin (Merck KGaA, Darmstadt)
Geräte	Mikroskopkamera Moticam 10.0 MP (Motic Deutschland GmbH, Wetzlar)
	Warmwasserbad (Gerät 25900, MEDAX GmbH & Co. KG, Neumünster)
	Wärmeschrank (Memmert GmbH & Co. KG, Schwabach)
	Gießstation, TES Valide (Meidet GmbH, Burgdorf)
	Rotationsmikrotom Leica RM2155 (Leica Instruments GmbH, Nussloch)
	Entwässerungsautomaten Leica TP1020
Mikroskop Motic BA410E (Motic Deutschland GmbH, Wetzlar)	

2.2 *Körperspendewesen*

Grundlage dieser Forschungsarbeit sind 10 humane Penes in 4% Formaldehydlösung konserviert, die aus dem Körperspendeprogramm der Heinrich-Heine-Universität stammen. Bei dieser Kohorte handelt es sich um 10 Körperspender im Alter von 62 bis 86 Jahren (Mittelwert 76,1 Jahre, $\sigma = 7,12$). Zu den Einschlusskriterien zählt die gänzliche Unversehrtheit des Penis, die etwaige Hautschäden durch die anschließende Amputation miteinschließt. Dies traf für eine Körperspende zu. Zirkumzisionen stellen kein Ausschlusskriterium dar. Bereits zu Lebzeiten entschieden die Körperspender ihren Körper der Aus-, Fort- und Weiterbildung von angehenden ÄrztInnen und MedizinerInnen zur Verfügung zu stellen. Ein positives Ethikvotum liegt mit der Nummer 2019-690 vor.

2.3 *Verarbeitung der Präparate*

Anhand von zwei vorab getätigten Schnitten des Penis und deren Färbung konnte eine passende Technik für optimale Schnittrichtung und Färbemethode entwickelt werden, welche die Voraussetzung für eine reliable und aufschlussreiche Recherche darstellt.

Zur Art der Fixierung lässt sich durch einen Blick in die jüngeren Forschungsarbeiten eine bewährte Methode erkennen. In einer Studie zur Innervation des Praeputiums Martin-Alguacil, Cooper et. al. 2015 werden die Proben in einer 4% haltigen Formaldehydlösung konserviert. [25]

In der folgenden Forschungsarbeit werden die Proben in folgender Art und Weise entnommen und weiterverarbeitet:

Amputation des Penis an der Radix penis nach Eintreffen der Körperspende in die Anatomie. Danach erfolgt eine Fixierung in einer 4% Formaldehydlösung. Die Körperspenden werden mit einer Nummer pseudonymisiert, die die Jahreszahl sowie fortlaufend die Nummer nach Eintritt in dem betreffenden Jahr enthält.

Die Anzahl der Penes beträgt 10, Circumzisionen werden nicht als Ausschlusskriterium angesetzt und sind bereits vorab festgehalten. So ist nur ein Präparat (110/18) in diesem Forschungsvorhaben circumzidiert.

Ähnlich der bereits erforschten Verteilungsmuster werden zum Vergleich vier verschiedene Lokalisationen zur Entnahme der Gewebeproben auserwählt.

Proximaler Penis mit [P] gekennzeichnet

Übergang der Corpora cavernosa penis sowie Corpus spongiosum penis zur Glans/ Papillenzone mit [Ü] gekennzeichnet

Distales Ende der Glans mit [E] gekennzeichnet

Praeputium/Vorhaut mit [VH] gekennzeichnet

Durch koronare Schnittführung erhält man so aus einem Penis mit den genannten Lokalisationen 4 Teilstücke. Diese Teilstücke werden nun zum besseren Vergleich in der Symmetrieachse halbiert. Hierzu wird als Marker im [P] Segment, sowie im [Ü] Segment die Tunica albuginea zwischen den beiden Teilen der Corpora cavernosa Penis genutzt.

Im distalen [E] Segment dient die Fossa navicularis, sowie die Mukosa der Urethra als Marker.

Das Präputium wird nicht in der Symmetrieachse zerteilt.

Von der Ventralseite des Penis werden die linke Seite der Probe als [1] bezeichnet und die rechte Seite als [2].

Somit ergeben sich die Segmente [P1], [P2], [Ü1], [Ü2], [E1] und [E2].

Die rechte Seite, im Folgenden als zweier Proben aufgelistet, werden longitudinal zur Längsachse mit der Schnittrichtung außen nach innen [A->I], beginnend an der Dermis geschnitten.

Die linke Seite, fortlaufend als einer Probe bezeichnet, wird transversal zur Längsachse mit der Schnittführung distal nach proximal vorne->hinten, [V->H] geschnitten.

2.3.1 Frenulum praeputii penis

Das Frenulum praeputii penis wurde bereits in der Vergangenheit auf nervale Strukturen untersucht. So sollen freie Nervenendigungen und sogenannte „Kör-

KAPITEL 2. MATERIAL UND METHODEN

perchen“ , sowie Meissner Körperchen vorhanden sein. [10, 29] Um diese Erkenntnisse in dieser Forschungsarbeit zu evaluieren haben wir anhand der Körperspender 43/19, 57/19, 88/19, 89/19 und 130/19 histologische Proben wie folgt entnommen: Eine dreieckige Schnittrichtung zur Erfassung des gesamten Frenulums wurde gewählt. Die Dreiecksspitze wurde in Richtung Glansspitze gewählt, die Dreiecksbasis unterhalb der Corona glandis. Genaueres ist der angefügten Skizze zu entnehmen. In den Präparaten 43/19 und 88/19 welche mit [F1] gekennzeichnet sind, wurde eine zur Längsachse transversale Schnittrichtung von distal nach proximal (wobei distal in Richtung der Glansspitze aufzufassen ist) ausgewählt. In den Präparaten 57/19, 89/19 und 130/19 die mit [F2] gekennzeichnet sind wurde die Schnittrichtung longitudinal zur Längsachse, d.h. von außen nach innen [A -> I] festgelegt. Durch diese zwei verschiedenen Ansichten wird ein detaillierte Auswertung sichergestellt.

2.3.2 Graphische Darstellung der Schnittführung

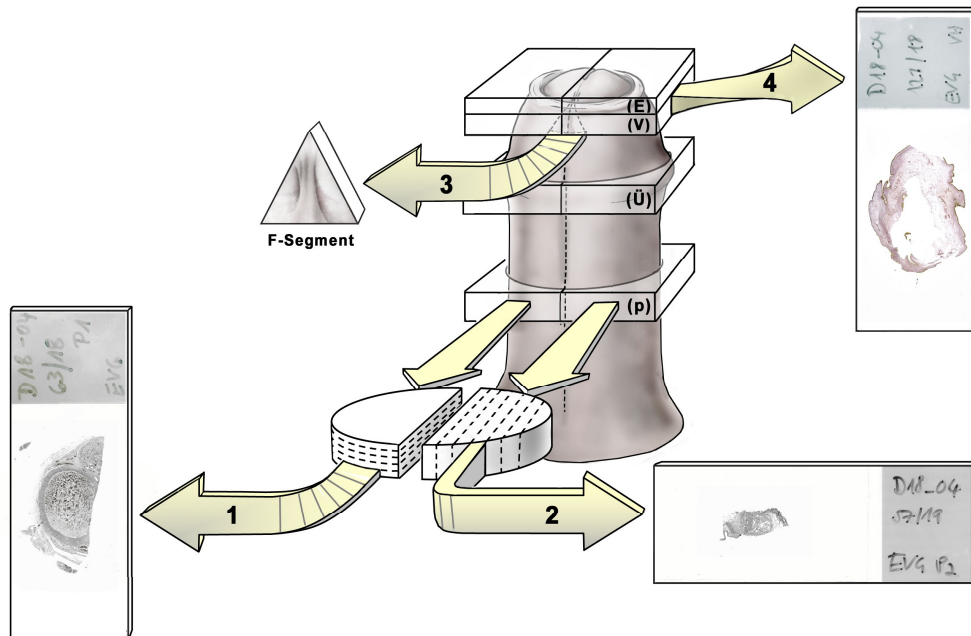


Abbildung 2.1: Schnittführung und Verarbeitung der Präparate, zur Veranschaulichung graphisch dargestellt. (Graphik in Kooperation mit Frau Opfermann-Rüngeler)

2.4 Histologie

Nach den Grobschnitten der Präparate werden diese in Einbettkapseln eingekapselt und innerhalb der Kapsel teilweise mit Hilfe eines Papierhalters befestigt, sodass Verschiebungen innerhalb der Kapsel durch den Entwässerungsvorgang minimiert werden können.

Nach dem Einkapselungsvorgang werden die Proben mit Hilfe des Entwässerungsautomaten Leica TP1020 Programm 9 entwässert und paraffiniert.

Die einzelnen Schritte werden in Folgenden aufgelistet:

Station I:	Isopropanol 50%	10h
Station II:	Isopropanol 70%	10h
Station III:	Isopropanol 90%	10h + Vakuum
Station IV:	Isopropanol 96% (1)	10h
Station V:	Isopropanol 96% (2)	10h + Vakuum
Station VI:	Isopropanol absolut (1)	10h
Station VII:	Isopropanol absolut (2)	10h + Vakuum
Station VIII:	Roticlear (1)	10h
Station IX:	Roticlear (2)	10h + Vakuum
Station X:	Roticlear (3)	10h
Station XI:	Paraffin (1)	12h + Vakuum
Station XII:	Paraffin (2)	8h

Laufzeit: 5 Tage

Nach der Entwässerung werden die Proben aus flüssigem Paraffin in Blöcke gegossen. Hierzu werden die Proben aus dem flüssigen Paraffin genommen und in einer Einbettkassette entsprechend der Schnittrichtung ausgerichtet und mit Paraffin aufgegossen. Diese ist bei den Proben der Gruppe zwei (rechte Seite), sagittal, außen nach innen und bei den einser Proben (linke Seite) coronar von distal nach proximal. Nun müssen die Proben noch mit der Beschriftung der Einbettkapsel versehen werden und bei Raumtemperatur einen Tag abkühlen. Als nächstes werden die Proben mit Hilfe eines Rotationsmikrotom auf eine Dicke von 6 µm geschnitten. (Feather Mikrotomklingen) Hierauf folgt das Strecken und Aufziehen auf einen Objektträger. Der fertige Objektträger wird in einem Wärmeschrank (Memmert UN 30) auf 37°C eine Nacht getrocknet. Um die Proben zu färben

2.4.1 Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung

müssen diese zunächst entparaffiniert werden. Hierzu werden diese im Wärmeschrankt Memmert UN30 pa auf 70°C für 15 min. angeheizt und danach zweifach, für jeweils 15min. in Xylol gebadet.

Nächster Schritt ist eine absteigende Alkoholreihe aus Ethanol:

Ethanol absolut (1):	mind. 2 min.
Ethanol absolut (2):	mind. 2 min.
Ethanol 96%:	mind. 2 min.
Ethanol 90%:	mind. 2 min.

2.4.1 Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung

Ausgewählte Färbemethode ist in dieser Arbeit die Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung (El HvG) . Hierzu wird eine Resorcin-Fuchsin-Lösung der Firma Carl Roth GmbH + Co KG (Art.-Nr. X877.2) benötigt.

Die Weigert'sche Eisenhämatoxylin Lösung wird wie folgt angefertigt:

Lösung A:	1g Hämatoxylin in 100ml 96% Äthanol lösen. Diese Lösung muss eine Woche reifen. 4ml 29% Eisen-III-Chlorid.
Lösung B:	1ml 25% HCL. 95ml aqua bidest.

Vor Gebrauch diese beiden Lösungen A plus B zu gleichen Teilen zusammenfügen; sie sind nur 1 Woche haltbar. Die getrennten Lösungen sind monatelang haltbar.

Van Gieson Lösung:

Zu 100ml gesättigter wässriger Pikrinsäure fügt man 7,5ml 1% Säurefuchsin hinzu.

KAPITEL 2. MATERIAL UND METHODEN

Färbung:

1. Elastica Lösung 40 min.
2. Abspülen in Leitungswasser bis Wasser klar ist
3. Kernfärbung mit Weigert'schem Eisenhämatoxylin 5 min.
4. Fließend wässern 5 min.
5. Spülen in aqua bidest.
6. Van Gieson Lösung genau 1 min.
7. 2x kurz spülen in aqua bidest., nicht parken!
8. 2x 96% Alkohol, nicht parken! 2x 100% Alkohol, Xylol (je 2 min.), DePeX

Zu 7. und 8. Aqua bidest. und niedrig konzentrierte Alkohole können die van Gieson Lösung auswaschen.

2.4.2 Masson-Goldner-Färbung

Die Masson-Goldner-Färbung dient in dieser Dissertation dem Nachweis von Schmidt-Lanterman-Einkerbungen. Hierdurch lassen sich Rückschlüsse auf eine Myelinisierung der nervalen Strukturen ziehen und weitergehend auch auf den Ursprung des Nervens.

Benötigte Chemikalien:

1.	Eisenhämatoxylin nach Weigert
2.	Azophloxin (C.I.18050)
3.	Säurefuchsin (C.I.42685)
4.	Ponceau de Xylidine (C.I.16150)
5.	Orange G (C.I.16230)
6.	Lichtgrün SF (C.I.42095)
7.	Eisessig
8.	Wolframatophosphorsäure
9.	Isopropanol
10.	Xylol

Nach dem Entparaffinierungsvorgang folgt:

1. Weigert's Eisenhämatoxylin für 1-2 min. Nicht überfärben!
2. Spülen in fließendem Wasser 10-15min.

3. Ponceau-Säurefuchsin-Azophloxin 5-7 min.
4. Abspülen in 1% Essigsäure
5. Differenzieren in Wolframatophosphorsäure-Orange bis zur völligen Entfärbung des Bindegewebes (1-2 min.)
6. Kurz abspülen in 1% Essigsäure
7. Gegenfärbung mit Lichtgrün 5 min.
8. Auswaschen in 1% Essigsäure 5 min.
9. rasch entwässern in Isopropanol
10. Xylol, DePeX

Ansätze für Lösungen

Masson-Lösung:

0,2g Ponceau de Xylidine, 0,1g Säurefuchsin in 300ml Aqua dest. kurz kochen, dann 0,6ml Eisessig zugeben und filtrieren.

Azophloxin-Lösung:

0,5g Azophloxin werden in 100ml Aqua dest., das mit 0,2ml Eisessig versetzt wurde, gelöst.

Ponceau-Säurefuchsin-Azophloxin:

88ml 0,2% Essigsäure mit 7ml Masson-Lösung und 2ml Azophloxinlösung versetzen.

Wolframatophosphorsäure-Orange:

3-5g Wolframatophosphorsäure und 2g Orange G in 100ml Aqua dest. lösen.

Lichtgrün:

0,1-0,2g Lichtgrün SF in 100ml Aqua dest., das mit 0,2ml Eisessig versetzt wurde, lösen. Statt Lichtgrün kann auch Anilinblau ws verwendet werden.

2.4.3 Immunhistochemie

Tyrosin Hydroxylase

Die Anti-Tyrosin-Hydroxylase Immunhistochemie dient zum Nachweis gefäßregulierender und somit vegetativer Nerven.

1. Fixierung des Gewebes bei 70°C für 3 Stunden
2. Entparaffinierung in Xylol (2x 5min); 100% Alkohol 5 min., 90% Alkohol 5 min., 70% Alkohol 5 min., destilliertes Wasser
3. Hochtemperatur Antigen Demaskierung (pH 6) in einem Dampfkochtopf (Marke: Beem) für 4 min.

(a) VECTOR Antigen Unmasking Solution, # H-3300

4. Langsames herabkühlen bis zur Raumtemperatur
5. PBS 3 min.
6. 0,5% – 1% H_2O_2 in PBS, 10 min., RT
7. PBS, markieren und PAP Kreise ziehen (PAP-Pen - das Gewebe in PBS belassen, während die PAP Kreise trocknet)
8. Monoklonaler Anti-human-Tyrosin-Hydroxylase (1 : 250 ~ 12 μ g/ml) [Merck-Milipore # MAB318]

und Mouse IgG1 für die Negativ Kontrolle (12 μ g/ml)
in 3-5% Pferdeserum über Nacht bei 4°C

9. PBS 3x5 min.
10. Biotinyliertes Horse Anti-Mouse IgG in PBS (1:3000), 45 min. RT [VEKTOR # BA-2000]
11. PBS 2x5 min.
12. Streptavidin HRP (1:8000) Inkubation für 40 min. bei RT [BioLegend # 405210]
13. PBS 2x5 min.

14. NovaRED Substrat Kit, ca. 1-3 min. bei RT (Kontrolle unter dem Mikroskop) [VEKTOR # SK-4800]
15. PBS oder mit Wasser waschen
16. Hämatoxylin (Gill. II- Filter vor der Benutzung) Gegenfärbung, 5-15 sek.
17. mit Wasser waschen 5x1 min.
18. gesättigte Lithium-Karbonat Lösung, 30-180 sek.
19. kurz mit Wasser waschen
20. Short steps in 70% Alkohol, 96% Alkohol, 100% Alkohol, 3x Xylol
21. Deckglas mit DePeX oder Rotimount

Anti-MAP-2

Die Anti-MAP-2 immunhistochemische Färbemethode dient dem Nachweis efferenter Nervenfasern und wurde in dieser Forschungsarbeit zur differenzierten Auswertung der nervalen Strukturen verwendet.

1. Fixierung des Gewebes bei 70°C für 1-2 Stunden
2. Entparaffinierung in Roticlear (2x 10min); mind. 100% Alkohol 3 min., 90% Alkohol 3 min., 50% Alkohol 3 min., destilliertes Wasser
3. Eine Demaskierung ist nicht notwendig
4. PBS 3 min.
5. 0,6% H_2O_2 in PBS, 10 min., RT
6. PBS 1-5min.
7. Kennzeichnen und PAP Kreise ziehen (trocknen lassen)
8. Gereinigtes Anti-MAP-2 ($3\mu g/ml$) [SantaCruz # sc-774421] und Mouse IgG1 als Negativkontrolle ($3\mu g/ml$) in 3-5% Horse Serum über Nacht bei RT [BioLegend # 401402]
9. PBS 3x5 min.

KAPITEL 2. MATERIAL UND METHODEN

10. Biotinyliertes anti-horse IgG in PBS 1:250, 45 min. RT [VECTOR # BA-2000]
11. Streptavidin HRP (1:8000) Inkubation für 35 min. bei RT [BioLegend # 405210]
12. PBS 2x5 min.
13. NovaRED Substrat Entwicklung, ca. 1-3 min. bei RT (Kontrolle unter dem Mikroskop) [VEKTOR # SK-4800]
14. PBS oder mit Wasser waschen
15. Hämatoxylin (Gill. II- Filter vor der Benutzung) Gegenfärbung, 1-3 sek.
16. mit Wasser waschen 5x1 min.
17. gesättigte Lithium-Karbonat Lösung, 15-90 sek.
18. kurz mit Wasser waschen, dann 70% Alkohol
19. Short steps in 70% Alkohol, 96% Alkohol, 100% Alkohol, 3x Xylol, dann Deckglas mit DePeX oder Rotimount

2.5 Histologische Auswertung

Die histologische Auswertung erfolgt anhand der in Abschnitt 2.3 festgelegten Bereiche, welche bei jedem Penis erfasst wurden. Für n= 10 Körperspenden, unter Beachtung einer vorangegangenen Circumzision in früheren Lebensjahren, ergibt dies eine Anzahl von 65 Präparaten. Zuzüglich der Proben aus dem Frenulum, welche bei den Körperspendenummern 57/19, 43/19, 88/19, 89/19 und 130/19 entnommen wurden, umfasst die Auswertung 70 Präparate. Um eine möglichst genaue Struktur der nervalen Elemente zu ermitteln und nachzuvollziehen, wurden an den Präparaten 110/18 Ü1, 43/19 Ü1, 57/19 P1, sowie 133/19 P-Ü Serienschnitte vorgenommen. Insgesamt waren hierzu 743 Serienschnitte auszuwerten. Nach der Färbung mit der Elastica Hämatoxylin van Gieson Methode erfolgte die lichtmikroskopische Auswertung mittels Mikroskop Motic BA410E (Motic Deutschland GmbH, Wetzlar). Fotografische Aufnahmen wurden mit der Mikroskopkamera festgehalten.

Zur Erfassung histologischer Ergebnisse wurde Microsoft Excel 2016 MSO 32-Bit verwendet.

2.6 Einteilung von Ruffini-ähnlichen Körperchen

Die Einteilung der Ruffini- ähnlichen Körperchen erfolgte nach einem bekannten Schema des hiesigen Instituts, welches im Rahmen der Forschungsarbeit über eine Kartierung der propriozeptiven Elemente in der Hand von Frau Jasmin Marikar entwickelt wurde und auch in dieser Forschungsarbeit angewendet werden kann.[24]

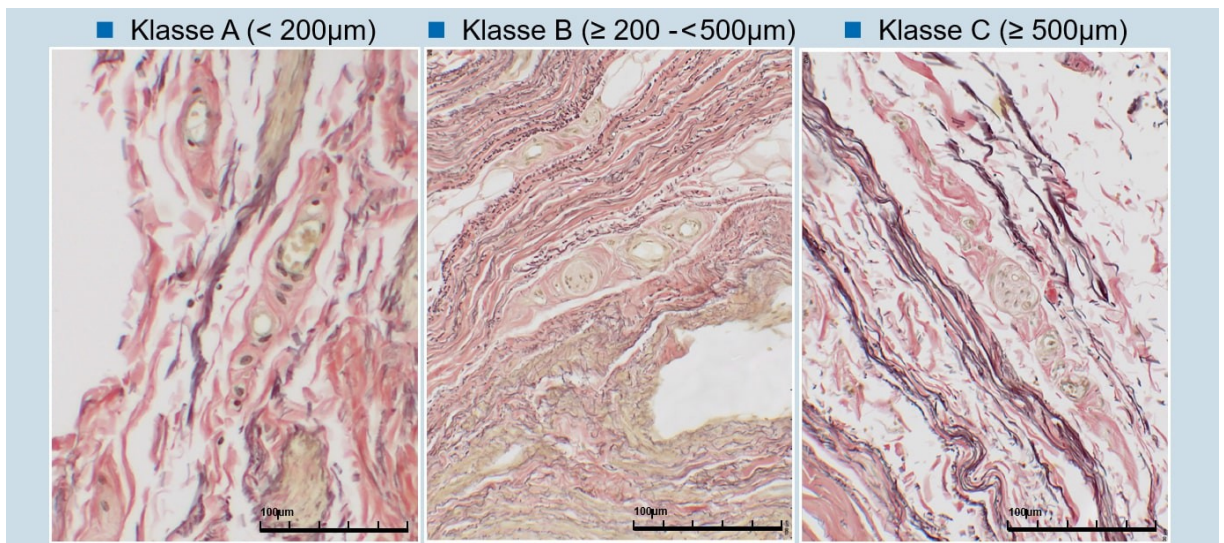
Die Einteilung erfolgt im Bezug auf den Längsdurchmesser der jeweiligen Korpuskel.

Tabelle 2.1 beschreibt die Einteilung:

Tabelle 2.1: Einteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen

	Min. Länge in μm	Max.Länge in μm
Klasse A	0	≤ 200
Klasse B	≥ 200	≤ 500
Klasse C	≥ 500	

Auf eine weitere Einteilung innerhalb der Gruppe der Ruffini-ähnlichen Körperchen wird im Kapitel 3.5 eingegangen.



2.7 Statistische Auswertung

Eine semiquantitative Mengenanalyse der Verteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen, sowie anderer nervaler Elemente erfolgt mittels IBM SPSS Statistics 26, sowie in den einfachen prozentualen Verteilungen mittels bekannter mathematischer Formeln. Ein Beispiel für die durchgeführte Mengenanalyse, hier die Elastinverteilung, sehen sie in Abbildung 2.2:

Name	Typ	Breite	Dezimal...	Beschriftung	Werte	Fehlend	Spalten	Ausrichtung	Maß	Rolle
ID	Numerisch	8	0		{1, 63/18}...	Ohne	8	Rechts	Nominal	Eingabe
Gitter	Numerisch	8	2		{1,00, ja}...	Ohne	8	Rechts	Nominal	Eingabe
Längsförmig	Numerisch	8	2		{1,00, ja}...	Ohne	8	Rechts	Nominal	Eingabe

Abbildung 2.2: SPSS, Variablenansicht für die Elastinverteilung

KAPITEL 3

Ergebnisse

In dieser Forschungsarbeit wurde die Existenz und die Verteilung möglicher propriozeptiver Elemente im humanen Penis erarbeitet. Hierzu wurde der Penis in die in Kapitel 2.3 beschriebenen Bereiche eingeteilt, um eine möglichst umfassende Auswertung sicherzustellen. Gerade durch die verschiedenen Ebenen und die sagittale und coronare Schnittführung kann im Folgenden genau auf die jeweiligen Proben und deren propriozeptiven Elemente eingegangen werden.

Um eine selektive Beurteilung der nervalen Qualität zu erlangen, wurden die immunhistochemischen Färbemethoden „Anti-Tyrosin-Hydroxylase“ und „Anti-MAP-2“ miteinbezogen. Zur weitergehenden Darstellung des Grades der Myelinisierung mittels „Schmidt-Lanterman-Einkerbungen“ wurde die Masson-Goldner-Färbung angewendet.

Insgesamt wurden 813 Schnitte ausgewertet. Die Altersverteilung der männlichen Körperspenden umfasste 62 bis 86 Jahre (Mittelwert 76,1 Jahre, $\sigma = 7,12$). Zwei Körperspender litten unter einem metastasierten Prostatakarzinom. Ob und inwiefern es einen Zusammenhang zwischen dieser uroonkologischen Erkrankung und der Verteilung der Propriosensorik im distalen Penis gibt und welche Auswirkungen die Diagnosen auf dieses Forschungsvorhaben darstellen, wird im Diskussionsteil dieser Arbeit beschrieben. Nach histologischer und immunhistochemischer Auswertung erfolgte eine deskriptive statistische Auswertung.

3.1 Ruffini-ähnliches Körperchen

Ruffini-ähnliche Körperchen, welche in den analysierten Strukturen des humanen Penis zahlreich gefunden werden können, stellen sich wie folgt dar: Eine Struktur aus kollagenem Bindegewebe umfasst ein jedes Körperchen.

Aufgrund der teilweise hohen Dichte an Ruffini-ähnlichen Körperchen kann diese "Bindegewebsscheide" wie ein zusammenhängendes Konstrukt wirken. Auffällig ist die Verteilung von Elastinfasern innerhalb dieser kollagenen Struktur, auf die in Kapitel 3.5 näher eingegangen wird. Die beschriebene Kollagenstruktur mit elastischen Faserelementen inkludiert nervale Strukturen, sowie kleine Blutgefäße. Ein- und Austritt der inkludierten Strukturen finden sich meist an einer Seite, abhängig von der Lage des Körperchens.

Ruffini Körperchen der Haut der *Digitus manus* wurden zuletzt 2021 durch Cobo et al. tiefgehend untersucht. Die Ultrastruktur wird hier ähnlich beschrieben. Um die differenten Strukturen innerhalb dieser Korpuskel zu untersuchen, wurde hier nach neuronalen Markern gesucht, die einzelne Zielstrukturen markieren, die über die Bestandteile des z.B. Zytoskeletts Aufschluss geben. So wurden in der Kapsel CD34 als immunhistochemischer Marker, im Axon z.B. NSE und PGP 9.5 und in den lamellären Zellen Vimentin und das S100 Protein nachgewiesen. [6]

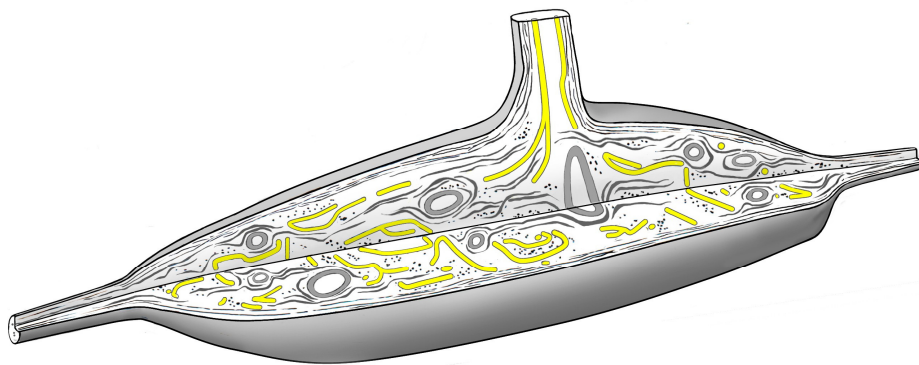


Abbildung 3.1: Darstellung eines Ruffini-ähnlichen Körperchens

3.2 Verteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen auf die einzelnen Klassen

Die Ruffini-ähnlichen Körperchen stellen sich in folgender Verteilung dar:

Tabelle 3.1: Häufigkeiten Ruffini

	Häufigkeit	%	gültige%
Klasse A	11	8,0	8,0
Klasse B	66	48,2	48,2
Klasse C	60	43,8	43,8
gesamt	137	100,0	100,0

3.2.1 Präparat 63/18

In den Präparaten der Körperspendenummer 63/18 lassen sich insgesamt 16 Ruffini-ähnliche Körperchen nachweisen. 9 dieser im Segment P1, 6 in Ü1, sowie eines im Präputium. Im Hinblick auf die verschiedenen Klassen finden sich am meisten Klasse C Körperchen und diese vor allem im P1 Segment.

63/18 gesamt, Klasse A, Klasse B, Klasse C

	n		n		n
Klasse A	3	P1	2	P1	3
Klasse B	5	Ü1	1	Ü1	2
Klasse C	8	Gesamt	3	Gesamt	5
Gesamt	16				
	n				
P1	4				
Ü1	3				
VH	1				
Gesamt	8				

3.2.2 Präparat 123/18

Der Nachweis von Ruffini-ähnlichen Körperchen gelingt hier in den Segmenten P1, Ü1 und VH. Im Rahmen der Auswertung fällt hier das Hauptaugenmerk auf die Klasse B Körperchen. Mit einer Anzahl von 7 verteilen sie sich hauptsächlich auf da P1 Segment, aber auch auf Ü1 und das Präputium. 2 Klasse A Körperchen können im Segment Ü1 und ein Klasse C Körperchen in P1 nachgewiesen werden.

123/18 gesamt, Klasse A, Klasse B, Klasse C

	n				n
Klasse A	2		n		P1
Klasse B	7	Ü1	2		Ü1
Klasse C	1	Gesamt	2		VH
Gesamt	10				Gesamt
	n				
	P1				
	1				
	Gesamt				
	1				

3.2.3 Präparat 110/18

Im Präparat mit der Nummer 110/18 fanden sich insgesamt 18 Ruffini-ähnliche Körperchen. Die Klassen B und C waren jeweils mit 8 vertreten und die Klasse A mit 2 Körperchen. 5 der 8 Klasse B Körperchen fanden sich im P1 Segment, 3 im Ü1 Segment. Bei den Klasse C Körperchen verhielt es sich invers. 5 der insgesamt 8 sind im Ü1 Segment lokalisiert, 3 im P1. Die 2 Klasse A Körperchen fanden sich in den selben Segmenten (P1 & Ü1).

110/18 gesamt, Klasse A, Klasse B, Klasse C

	n				n
Klasse A	2		n		P1
Klasse B	8	P1	1		Ü1
Klasse C	8	Ü1	1		Gesamt
Gesamt	18		2		Gesamt
	n				
	P1				
	3				
	Ü1				
	5				
	Gesamt				
	8				

3.2.4 Präparat 128/18

Insgesamt lassen sich hier 8 Körperchen lokalisieren. 5 der 8 gehören der Klasse B an und verteilen sich auf die Segmente P1 (4) und Ü1 (1). 2 Klasse C Körperchen befinden sich in Segment P1 (1) und Ü1 (1). Ein Körperchen der Klasse A gehört dem Ü1 Segment an.

128/18 gesamt, Klasse A, Klasse B, Klasse C

	n
Klasse A	1
Klasse B	5
Klasse C	2
<u>Gesamt</u>	<u>8</u>

	n
Ü1	1
<u>Gesamt</u>	<u>1</u>

	n
P1	4
Ü1	1
<u>Gesamt</u>	<u>5</u>

	n
P1	1
Ü1	1
<u>Gesamt</u>	<u>2</u>

3.2.5 Präparat 43/19

Das Präparat 43/19 beinhaltet 20 Ruffini-ähnliche Körperchen. 13 davon gehören der Klasse B und verteilen sich auf die Segmente P1 (6), Ü1 (6) und Ü2 (1). Die restlichen 7 Klasse B Körperchen sind in den Segmenten P1 (1), Ü1 (3) und Ü2 (3) lokalisiert. Ruffini-ähnliche Körperchen, die der Klasse A zuzuordnen sind, sind nicht vorhanden.

43/19 gesamt, Klasse B, Klasse C

	n
Klasse A	0
Klasse B	13
Klasse C	7
<u>Gesamt</u>	<u>20</u>

	n
P1	6
Ü1	6
Ü2	1
<u>Gesamt</u>	<u>13</u>

	n
P1	1
Ü1	3
Ü2	3
<u>Gesamt</u>	<u>7</u>

3.2.6 Präparat 57/19

Im Präparat der Körperspende 57/19 finden sich mikroskopisch 13 Ruffini-ähnliche Körperchen. 5 Körperchen der Klasse C verteilen sich auf die Segmente P1 (1), P2 (1), Ü1 (1) und VH (2). Die 7 Körperchen, welche sich nach den in dieser Forschungsarbeit angewendeten Kriterien der Klasse B zuordnen lassen, verteilen sich auf das Segment P1 (5) und VH (2). Ein Klasse A Körperchen wurde im Segment Ü1 verzeichnet.

57/19 gesamt, Klasse A, Klasse B, Klasse C

	n
Klasse A	1
Klasse B	7
Klasse C	5
<u>Gesamt</u>	<u>13</u>

	n
Ü1	1
<u>Gesamt</u>	<u>1</u>

	n
P1	5
VH	2
<u>Gesamt</u>	<u>7</u>

	n
P1	1
P2	1
Ü1	1
VH	2
<u>Gesamt</u>	<u>5</u>

3.2.7 Präparat 88/19

Im Vergleich zu den vorherigen Präparaten finden sich hier mit 21 Ruffini-ähnlichen Körperchen insgesamt mehr. Mit jeweils 10 der Klasse B und Klasse C und einem Körperchen der Klasse A lässt sich ein ähnliches Verteilungsmuster, wie auch schon zuvor erkennen. Die Klasse B Körperchen finden sich mit 5 der 10 am häufigsten im P1 Segment. Die übrigen Klasse B Körperchen verteilen sich auf das Ü1 Segment (4) und das F1 Segment (1). Die Klasse C ist mit 7 der 10 am deutlichsten im Ü1 Segment vertreten. 3 der 10 sind im P1 Segment lokalisiert. Das einzige Klasse A Körperchen befindet sich im Ü1 Segment.

88/19 gesamt, Klasse A, Klasse B, Klasse C

	n			n	
Klasse A	1		n	P1	5
Klasse B	10	Ü1	1	Ü1	4
Klasse C	10	Gesamt	1	F1	1
Gesamt	21			Gesamt	10
	n				
P1	3				
Ü1	7				
Gesamt	10				

3.2.8 Präparat 89/19

In diesem Präparat erkennt man wiederum ein ähnliches Verteilungsmuster. Insgesamt umfasst das Präparat 11 Körperchen. 6 davon sind der Klasse B zuzuordnen. Von diesen 6 sind 3 im P1 Segment, 2 im Ü1 Segment und 1 im Ü2 Segment zu verorten. Zur Klasse C zugehörige Körperchen lassen sich mit 4 beziffern. 3 der 4 befinden sich im P1 Segment, 1 im Ü1. Die Klasse A ist abermals nur mit einem Ruffini-ähnlichen Körperchen vertreten, welches sich auf das Ü2 Segment beschränkt.

89/19 gesamt, Klasse A, Klasse B, Klasse C

	n			n	
Klasse A	1		n	P1	3
Klasse B	6	Ü2	1	Ü1	2
Klasse C	4	Gesamt	1	Ü2	1
Gesamt	11			Gesamt	6
	n				
P1	3				
Ü1	1				
Gesamt	4				

3.2.9 Präparat 130/19

In diesem Präparat befinden sich nur Klasse B und -C Körperchen. Klasse B Körperchen lassen sich 5 nachweisen, die sich alle im P1 Segment befinden. 9 Klasse C Körperchen verteilen sich auf die Segmente P1 (8) und F2 (1). Insgesamt verfügt dieses Präparat folglich über 14 Ruffini-ähnliche Körperchen.

130/19 gesamt, Klasse B, Klasse C

	n		n
Klasse A	0		P1 8
Klasse B	5	P1	5
Klasse C	9	Gesamt	5
Gesamt	14		Gesamt 9

3.2.10 Präparat 133/19

In diesem Präparat konnten nur die Segmente E1 und E2, sowie VH und F ausgewertet werden. Grund hierfür ist, dass die Segmente P1 und P2 bis Ü1 und Ü2 als durchgehende coronare Serienschnitte zur näheren Darstellung der Ruffini-ähnlichen Körperchen und ihrer Morphologie mit in die Auswertung einfließen. Insgesamt befinden sich in den oben genannten Segmenten nur Klasse C Körperchen. 3 Ruffini-ähnliche Körperchen befinden sich im E1- und 3 im VH Segment. Somit befinden sich in diesem Präparat 6 Ruffini-ähnliche Körperchen.

133/19 gesamt, Klasse C

	n		n
Klasse A	0		E1 3
Klasse B	0	VH	3
Klasse C	6	Gesamt	6
Gesamt	6		

3.3. VERTEILUNG DER RUFFINI-ÄHNLICHEN KÖRPERCHEN AUF DIE
EINZELNEN SEGMENTE

3.3 Verteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen auf die einzelnen Segmente

Summiert man die identifizierten Ruffini-ähnlichen Körperchen einer Klasse und ordnet sie den Segmenten P1, P2, Ü1, Ü2, E1, E2, VH und F1, sowie F2 zu, stellt sich folgendes dar. Im P1 Segment sind am häufigsten Klasse B Körperchen zu finden (40). Klasse C Körperchen sind mit einer Anzahl von insgesamt 25 vertreten und Klasse A Körperchen in allen P1 Segmenten summiert nur 3. In allen P1 Segmenten wurden folglich 68 Körperchen nachgewiesen. Bezogen auf alle P2 Segmente wurde nur ein Klasse C Körperchen detektiert. Das Ü1 Segment stellt sich, wie auch schon im vorherigen Abschnitt, auffällig invers dar. Hier übertreffen Klasse C Körperchen (21) die Anzahl der Klasse B Körperchen (19). Die Klasse A ist gleichsam wenig vertreten (7). Insgesamt wurden hier 47 Ruffini-ähnliche Körperchen identifiziert. Alle Segmente weiter distal inkludieren eine geringere Anzahl von Ruffini-ähnlichen Körperchen. In allen Ü2 Segmenten fanden sich 6 Ruffini-ähnliche Körperchen. 3 der Klasse C, 2 der Klasse B und eines der Klasse A. Die E1 Segmente verfügten nur über 3 Klasse C Körperchen. In den E2 Segmenten fanden sich keine Auffälligkeiten bezüglich der Propriozenstrik. In allen Schnitten des Frenulums ließen sich 2 Ruffini-ähnliche Körperchen nachweisen. In den F1 Segmenten ein Klasse B Körperchen und in den F2 Segmenten ein Klasse C Körperchen. Die Schnitte der Praeputii verfügten über insgesamt 10 Ruffini-ähnliche Körperchen. 6 der Klasse C und 4 der Klasse B.

P1, P2, Ü1					
	n		n		n
Klasse A	3	Klasse A	0	Klasse A	7
Klasse B	40	Klasse B	0	Klasse B	19
Klasse C	25	Klasse C	1	Klasse C	21
Gesamt	68	Gesamt	1	Gesamt	47

KAPITEL 3. ERGEBNISSE

Ü2, E1, E2

	n		n		n
Klasse A	1	Klasse A	0	Klasse A	0
Klasse B	2	Klasse B	0	Klasse B	0
Klasse C	3	Klasse C	3	Klasse C	0
<u>Gesamt</u>	<u>6</u>	<u>Gesamt</u>	<u>3</u>	<u>Gesamt</u>	<u>0</u>

F1, F2, VH

	n		n		n
Klasse A	0	Klasse A	0	Klasse A	0
Klasse B	1	Klasse B	0	Klasse B	4
Klasse C	0	Klasse C	1	Klasse C	6
<u>Gesamt</u>	<u>1</u>	<u>Gesamt</u>	<u>1</u>	<u>Gesamt</u>	<u>10</u>

Wertet man die Verteilung der verschiedenen Ruffini-ähnlichen Körperchen auf die festgelegten Segmente statistisch aus, so festigen sich die in den vorherigen Abschnitten getroffenen Annahmen und Trends. 49,6% der Ruffini-ähnlichen Körperchen befinden sich in den P1 Segmenten und 34,3% in den Ü1 Segmenten. Somit ist die Region der Schwellkörper (P) und die der Übergänge von Schwellkörper in Eichel (Ü) am bedeutendsten mit propriosensorischen Elementen versehen. 83,9 % der gefundenen Ruffini-ähnlichen Körperchen wurden hier mikroskopisch nachgewiesen. Das Präputium folgt mit 7,4% der propriosensorischen Elemente. 4,4% der Ruffini-ähnlichen Körperchen befinden sich innerhalb dieser Forschung im Ü2 Segment und 2,2% im E1 Segment.

Jeweils 0,7% lassen sich den Segmenten P2, F1 und F2 zuordnen. Das E2 Segment enthält keine Ruffini-ähnlichen Körperchen. Vgl. Tabelle 3.2.

3.3. VERTEILUNG DER RUFFINI-ÄHNLICHEN KÖRPERCHEN AUF DIE EINZELNEN SEGMENTE

Tabelle 3.2: generelle Verteilung auf die einzelnen Segmente

	n	%	gültige%
P1	68	49,6	49,6
P2	1	0,7	0,7
Ü1	47	34,3	34,3
Ü2	6	4,4	4,4
E1	3	2,2	2,2
E2	0	0,0	0,0
F1	1	0,7	0,7
F2	1	0,7	0,7
VH	10	7,4	7,4
gesamt	137	100,0	100,0

Verteilung der Ruffini Körperchen auf die einzelnen Segmente

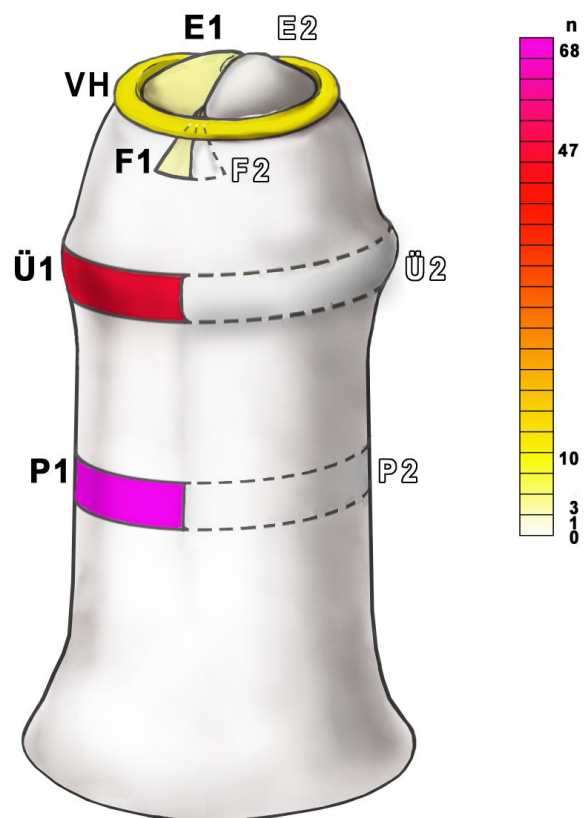


Abbildung 3.2: Verteilungsmuster der Ruffini-ähnlichen Körperchen. (Graphik in Kooperation mit Frau Opfermann-Rüngeler)

3.4. LOKALISATION DER RUFFINI-ÄHNLICHEN KÖRPERCHEN

3.4 Lokalisation der Ruffini-ähnlichen Körperchen

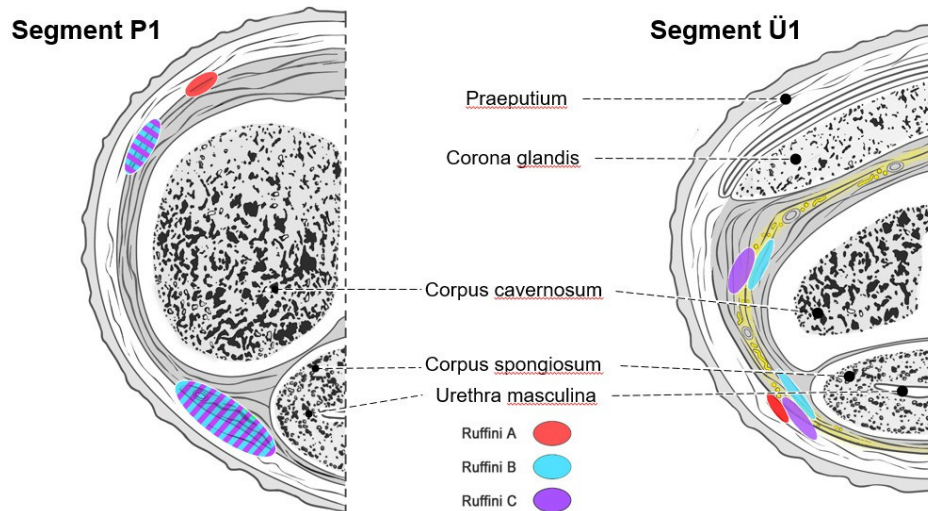


Abbildung 3.3: Lagebeziehungen der Ruffini-ähnlichen Körperchen in den Segmenten P1 und Ü1. (Graphik in Kooperation mit Frau Opfermann-Rüngeler)

In den P1 und Ü1 Segmenten zeigt sich ein Verteilungsmuster der verschiedenen Klassen der Ruffini-ähnlichen Körperchen bezogen auf die Lagebestimmung. Die überwiegende Mehrzahl der Ruffini-ähnlichen Körperchen befindet sich zwischen der Tunica albuginea und der Dermis.

Bezugnehmend auf die P1 Segmente sind Klasse C und Klasse B Körperchen hauptsächlich zwischen der Dermis und der Tunica albuginea lateral zwischen Corpus spongiosum und Corpus cavernosum lokalisiert. Eine weitere Lokalisation dieser Klassen in den Proben der P1 Segmente ist der laterale Rand des Dorsum penis unmittelbar vor der Tunica albuginea des jeweiligen Corpus cavernosum. Die Ruffini-ähnlichen Körperchen der Klasse A in den P1 Segmenten beschränken sich, wie in der obigen Zeichnung dargestellt, auch lateral des Dorsum penis vor der Tunica albuginea des Corpus cavernosum, jedoch verglichen zu der Lokalisation der Klasse B und C Körperchen medialer. Das Verteilungsmuster, welches sich in den Übergangsegmenten Ü1 darstellt, ist in vielen Punkten ähnlich dem der proximalen Segmente P1. Klasse B und C Körperchen beschränken sich vor allem auf die Lokalisation lateral des Corpus spongiosum zwischen Dermis und Tunica albuginea. Auffällig ist hier aber, dass die Ruffini-ähnlichen Körperchen der Klasse B medialer lokalisiert sind. Somit

liegen sie der Tunica albuginea auf, hingegen sich die Ruffini-ähnlichen Körperchen der Klasse C in den Schichten vor der Tunica albuginea befinden. Ähnlich der Verteilung in den P1 Segmenten findet sich ein weiterer "Hotspot" lateral der Corpora cavernosa. Auch hier ist zu beachten, dass die Ruffini-ähnlichen Körperchen der Klasse B medialer lokalisiert sind. Die Körperchen, welche der Klasse A zuzuordnen sind, häufen sich in den Übergangsegmenten jedoch nicht wie in den proximalen Segmenten lateral der Corpora cavernosa, sondern lateral des Corpus spongiosum. Bezogen auf die beschriebenen Lokalisationen der Ruffini-ähnlichen Körperchen der Klasse B und C befinden sich die Klasse A Körperchen noch lateraler im subkutanen Fettgewebe. Auffällig ist, dass die nachgewiesenen Ruffini-ähnlichen Körperchen überwiegend in transversaler Lage ausgerichtet sind und sich somit in den mit der Nummer 1 versehenen Schnitten transversal zur Längsachse des Penis darstellen.

3.5 Elastinverteilung innerhalb der Ruffini-ähnlichen Körperchen

In 67 von 137 Ruffini-ähnlichen Körperchen konnte innerhalb ihrer Struktur ein ähnliches Schema der Elastinverteilung nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass Elastin entweder längsförmig oder gitterförmig zur Epidermis hin verteilt ist, oder nur einzelne Elastinstrukturen, die diesem Schema nicht folgen, zu finden sind. Letzteres stellte sich in 58 der 137 Ruffini-ähnlichen Körperchen dar. In den verbliebenen 12 Ruffini-ähnlichen Körperchen konnte nicht eindeutig Elastin nachgewiesen werden. Wertet man die hier aufgeführten Verteilungsmuster prozentual aus, so zeigt sich in 48,9 % der Ruffini-ähnlichen Körperchen eine einheitliche langsförmige oder gitterförmige Verteilung. In 42,3% folgt die Elastinverteilung keinem Muster und in 8,8% lässt sich nicht eindeutig Elastin nachweisen.

3.5.1 Längsförmige und gitterförmige Elastinverteilung

Um ein genaueres Verständnis für die Verteilung der längs- und gitterförmigen Elastinstrukturen zu erlangen, sind in den folgenden Tabellen die genauen Aufteilungen auf die Körperspenden, sowie die einzelnen Segmente im Bezug auf diese Art der Darstellung von Elastinstrukturen dargestellt. In den Präparaten mit dem Pseudonym 63/18 sind insgesamt 8 Ruffini-ähnliche Körperchen mit einer solchen Verteilung zu finden. In den Präparaten 123/18

3.5.1 Längsförmige und gitterförmige Elastinverteilung

lassen sich 6 nachweisen und in jenen unter der Nummer 110/18 insgesamt 15. Lediglich ein Ruffini-ähnliches Körperchen stellt sich im Segment P1 innerhalb der Schnitte der Nummer 128/18 mit bekannter Elastinverteilung dar. Im Präparat 43/19 finden sich 10 und im Präparat 57/19 7 Korpuskeln mit dieser Verteilung. 8 weitere Ruffini-ähnliche Körperchen mit diesem Verteilungsmuster sind in den Präparaten unter dem Pseudonym 88/19 lokalisiert, sowie 4 in 89/19 und 7 in 130/19. Innerhalb der Präparate des Pseudonyms 133/19 ist nur ein Ruffini-ähnliches Körperchen mit dieser Verteilung zu finden.

63/18, 123/18, 110/18

<u> n </u>	<u> n </u>	<u> n </u>
P1 3	P1 3	P1 8
Ü1 4	Ü1 3	Ü1 7
VH 1		
<u>Gesamt 8</u>	<u>Gesamt 6</u>	<u>Gesamt 15</u>

128/18, 43/19, 57/19

<u> n </u>	<u> n </u>	<u> n </u>
P1 1	P1 4	P1 3
	Ü1 4	P2 1
	Ü2 2	Ü1 1
<u>Gesamt 1</u>	<u>Gesamt 10</u>	VH 2
		<u>Gesamt 7</u>

88/119, 89/19, 130/19

<u> n </u>	<u> n </u>	<u> n </u>
P1 4	P1 2	P1 7
Ü1 4	Ü1 2	
<u>Gesamt 8</u>	<u>Gesamt 4</u>	<u>Gesamt 7</u>

Bezogen auf die einzelnen Segmente sind 52,2% der Ruffini-ähnlichen Körperchen mit beschriebener Elastinverteilung im P1 Segment und 37,3 % im Ü1 Segment. Somit befinden sich 89,5% in den eher proximalen Segmenten P

133/19

	n
E1	1
<u>Gesamt</u>	<u>1</u>

und Ü. Die übrigen Ruffini-ähnlichen Körperchen mit Elastin Längs- und Gitterverteilung befinden sich in den restlichen Segmenten. Vgl. Tabelle 3.3.

Tabelle 3.3: Verteilung auf die einzelnen Segmente

	n	%	gültige%
P1	35	52,2	52,2
P2	1	1,5	1,5
Ü1	25	37,3	37,3
Ü2	2	3,0	3,0
E1	1	1,5	1,5
VH	3	4,5	4,5
gesamt	67	100,0	100,0

Vergleicht man die Anzahl der gitter-, sowie längsförmigen Verteilung, so stellt sich heraus, dass mit 61,2% die gitterförmige Struktur zur Epidermis hin überwiegt und somit in der Mehrzahl der mit diesem Muster nachgewiesenen Körperchen nachvollzogen werden kann.

Tabelle 3.4: Häufigkeiten

	Häufigkeit	%	gültige%
Gitter	41	61,2	61,2
Längsförmig	26	38,8	38,8
gesamt	67	100,0	100,0

3.6 *Spiralähnliche Nerven*

Im Zuge des Herausarbeitens eines möglichen Verteilungsmusters der Propriosensorik fällt auf vielen P1 und Ü1 Proben, die durch ihre zur Längsachse des Penis, transversale Schnittrichtung, gekennzeichnet sind, ein Geflecht an nervalen Strukturen und Blutgefäßen auf. Diese sind eingefasst in einer Scheide aus kollagenem Bindegewebe. Diese sich sehr ähnelnden Strukturen, die sich durch ihre Morphologie von den bis dahin nachgewiesenen Ruffini-ähnlichen Körperchen unterscheiden, wurden in den Proben der in Tabelle 3.5 aufgelisteten Körperspenden nachgewiesen. Diese Auffälligkeiten wurden zum Anlass genommen, die gefundenen Strukturen anhand von Serienschnitten nachzuvollziehen. Die Serienschnitte beziehen sich auf die Proben 110/18 Ü1 (Anzahl: 350), 43/19 Ü1 (Anzahl: 200) und 133/19 (durchgehendes, nicht getrenntes und nicht medial gespaltenes P-Ü Segment; Anzahl: 145). Mithilfe dieser Serienschnitte wurden der Verlauf der Strukturen, sowie die Morphologie und die Besonderheiten herausgearbeitet. Durch die Rekonstruktion des Verlaufes der nervalen Strukturen ist hier ohne Zweifel von Nerven mit spiralähnlichem Verlauf auszugehen. Beginnend im P-Segment können die nervalen Strukturen bis zur Glans penis verfolgt werden. Innerhalb der in Abbildung 3.5 "gelb"markierten Bereiche lassen sich diese spiralähnlichen Nerven in allen Proben mit Ausnahme der Proben der Körperspende 63/18 (Vgl. 3.5) finden. Ähnlich der Lokalisation der Ruffini ähnlichen Körperchen sind auch die spiralähnlichen Nerven auf die subkutane Schicht unmittelbar vor der Tunica albuginea begrenzt.

Tabelle 3.5: Anschnitte spirälähnlicher nervaler Strukturen

Nummer	Segment	Anzahl
123/18	P1	2
110/18	P1	8
110/18	Ü1	1
128/18	P1	3
43/19	Ü1	6
43/19	Ü2	1
57/19	P1	4
57/19	P2	1
57/19	VH	1
88/19	P1	6
88/19	Ü1	13
88/19	Ü2	3
89/19	P1	6
89/19	Ü1	7
130/19	P1	8
130/19	P2	1
130/19	Ü1	3
130/19	Ü2	4
133/19	E1	3
Gesamt		81

3.6.1 Morphologie der spiralähnlichen Nerven

Histomorphologisch stellt sich das Geflecht aus nervalen Strukturen in direkter Nähe zu Blutgefäßen, wie in Abbildung 3.4, dar. In einer Schicht aus kollagenem Bindegewebe in direkter Nähe zur Tunica albuginea ist das nervale Gewebe in seiner elliptischen Form deutlich abgrenzbar. Ein dichtes Geflecht an nervalen Strukturen erscheint auf den ersten Blick wie viele, einzelne Nerven. Durch Serienschritte können diese verschiedenen Nervenanschnitte unverkennbar als ein zusammenhängender Nerv identifiziert werden. Innerhalb dieser abgrenzbaren Schicht, in welcher der spiralähnliche Nerv verläuft, finden sich zudem einzelne Blutgefäße. Diese folgen dem spiralähnlichen Nerv bis hin zur Glans Penis. Im Verlauf werden die Blutgefäße kleiner und münden in das kavernöse Geflecht der Glans penis. Die dargestellten spiralähnlichen Nerven enden jeweils mit Beginn der Corona glandis innerhalb der Glans penis. Wie in Abbildung 3.5 dargestellt, befinden sich die spiralähnlichen Nerven innerhalb der selben anatomischen Schicht wie die Ruffini-ähnlichen Körperchen. Ein entscheidender Unterschied ist jedoch, dass die Ruffini-ähnlichen Körperchen auf die dargestellten Bereiche (rot= Klasse A Körperchen; Türkis = Klasse B Körperchen; Violett = Klasse C Körperchen) begrenzt vorkommen und die spiralähnlichen Nerven coronar um die Corpora cavernosa und das Corpus spongiosum anzutreffen sind.

Abbildung 3.4: Spiralähnlicher Nerv

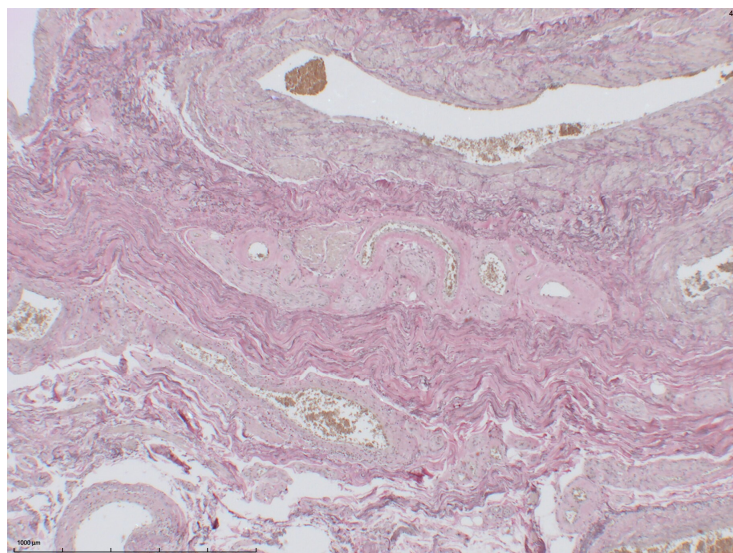


Abbildung 3.5: Verlauf der spiralähnlichen Nerven

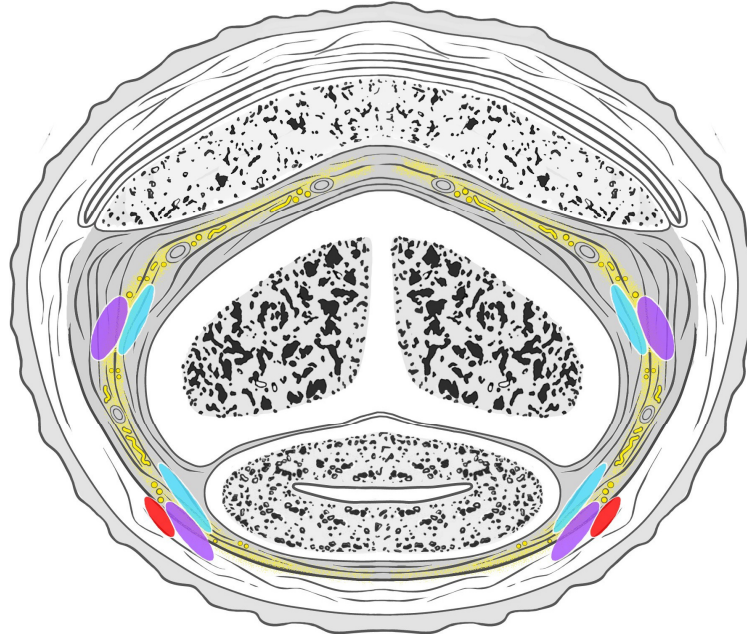


Abbildung 3.6: Darstellung des Verlaufs der spiralähnlichen Nerven. (*Graphik in Kooperation mit Frau Opfermann-Rüngeler*)

3.6.2 Masson-Goldner-Färbung

Eine Masson-Golder-Färbung wurde zur Darstellung möglicher Schmidt-Lantermann-Einkerbungen angefertigt. Ein Nachweis dieser Unterbrechungen der Myelinscheide ist nicht erfolgt.

3.7 Vater-Pacini-Körperchen

Ein Nachweis von Vater-Pacini-Körperchen oder Pacini-ähnlichen Körperchen ist nicht erfolgt.

KAPITEL 4

Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Verteilung propriosensorischer Elemente im distalen humanen Penis nähergehend untersucht. Hierzu wurden histologische Schnitte aus 5 verschiedenen Ebenen, jeweils in den zwei Lagebeziehungen longitudinal und transversal zur Längsachse des Penis untersucht. Ausgehend von der mikroskopischen Einteilung und Lagebestimmung erfolgte eine semiquantitative Mengenanalyse, sowie deren statistische Einordnung. Zur Vervollständigung der anatomischen, sowie physiologischen Bedeutung wurde die Elastin-Verteilung innerhalb dieser Elemente untersucht und eingeordnet. Gerade im Hinblick auf die Lagebeziehungen, sowie etwaiger Rückstellkräfte nach Längenänderung ist eine Relevanz dieser Verteilung zu vermuten. Weitergehende Untersuchungen zur neuroanatomischen Ätiologie der gefundenen Elemente wurden mit Hilfe von immunhistologischen Färbungen wie der Anti-Tyrosin Hydroxylase, sowie der Anti-MAP-2 durchgeführt.

4.1 Einordnung der Ergebnisse Ruffini-ähnlicher Körperchen

Im Rahmen der durchgeführten histologischen Untersuchungen wurden vor allem propriosensorische Elemente gefunden, die zu den Ruffini-ähnlichen Körperchen gehören.

4.1.1 Lokalisation

Perez Casas et al. beschreiben 1988, dass es in der Haut des Penis und des Praeputiums Ruffini-Körperchen gebe.[32] Genauer wird in dieser Publikation nicht auf die Lage eingegangen und es findet sich ein Verweis auf eine vorliegende Studie von Rosati P. et al. In dieser Forschungsarbeit sind die in

Kapitel 3.1 - 3.4 aufgeführten Lagebestimmungen der Ruffini-ähnlichen Körperchen gefunden worden.

Garcia-Mesa et al. wies 2021 vereinzelte Ruffini und Ruffini-ähnliche Körperchen in der Tiefe der Dermis des Präputiums nach. [13] Auch Halata & Munger beschrieben 1985 Ruffini Körperchen im Präputium. [16] Bei den Forschungsarbeiten von Cold und Taylor, 1999, sowie Martin-Alguacil et al., 2015 wurden keine Ruffini-Körperchen nachgewiesen.[39], [25] In unserer Forschungsarbeit wurden vereinzelt Ruffini-ähnliche Körperchen im Präputium ausfindig gemacht. Es konnte aber nicht festgestellt werden, dass diese an einzelnen Stellen prädominieren. Vielmehr scheint die Position zu variieren. Im Rahmen tiefergehender Untersuchungen mit Hilfe beispielsweise der Elektronenmikroskopie ergeben sich zukünftige Möglichkeiten zur genaueren Lagebestimmung und zur Feststellung kleinerer propriosensorischer Körperchen. Auf das Frenulum wird in keiner Studie explizit eingegangen. Anhand der hier erfolgten Suche nach Propriosensoren kann gezeigt werden, dass nur 0,7% der gefundenen Ruffini-ähnlichen Körperchen im Frenulum gefunden worden sind. Insgesamt macht das eine Anzahl von n=2 aus.

Dem proximalen Penis, in dem in dieser Arbeit am meisten Ruffini-ähnliche Körperchen gefunden wurden, ist im Rahmen von anderen Forschungen am wenigsten Aufmerksamkeit geschenkt worden. Eine genaue Skizzierung der Lage verschiedener Körperchen ist bisher nicht getroffen worden. Auch eine mögliche Schlussfolgerung auf die Funktion ist in der Vergangenheit nicht vollzogen worden. Da in dieser Dissertation eine reine Deskription im Rahmen einer Kartographierung über propriosensorische Elemente vorgenommen ist, scheint jede Vermutung über die definitive Funktion und Notwendigkeit der beschriebenen sensorischen Elemente wagen und bedarf weiterer Untersuchungen innerhalb weitergehender Forschungen. Auf mögliche Aspekte und Funktionen der Propriosensoren wird auf den nachfolgenden Seiten eingegangen.

4.1.2 Seitenvergleich

Bei der mikroskopischen Untersuchung fallen die in Abbildung 3.2 graphisch dargestellten Unterschiede auf. Die Segmente 1, welche transversal zur Längsachse des Penis geschnitten wurden, verfügen über signifikant mehr Ruffini-ähnliche Körperchen als die Segmente 2, die longitudinal zur Längsachse geschnitten wurden. Dies bedeutet jedoch nicht, dass es in den zweier Segmenten keine propriosensorischen Elemente gibt. Vielmehr erweckt es den

4.1.3 Differenzierung auf verschiedene Altersklassen der Körperspender

Anschein, als würden sie bedingt durch Ihre Lage in den einser Segmenten besser detektiert werden. Erklären lässt sich das bei einer Lage der Ruffini-ähnlichen Körperchen, die auch transversal zur Längsachse ist. So werden diese Körperchen beim Schnitt im Querdurchmesser und somit in der längsten Ausdehnung angeschnitten und weitergehend mittels Färbetechnik dargestellt. In den Zweier Segmenten würde man die Ruffini-ähnlichen Körperchen dann immer nur anschnittsartig darstellen und somit den Fehler begehen diese zu verkennen, da sich immer nur einzelne Bereiche, wie die Kapsel oder das Elastingerüst darstellen lassen. Die differente Verteilung zwischen den transversal zur Längsachse geschnittenen Proben und jenen, welche longitudinal geschnitten wurden, scheint diese Vermutung zu bestätigen. Diese Erkenntnis der Lage der Ruffini-ähnlichen Körperchen ist insgesamt eine sehr spannende, denn somit ist es vorallem die Längenänderung im Durchmesser, also eine Verschmälerung oder Verbreiterung welche detektiert werden kann und nur vereinzelt eine Längenänderung in der Längsachse.

4.1.3 Differenzierung auf verschiedene Altersklassen der Körperspender

Betrachtet man das Alter der Körperspender im Bezug auf die Anzahl der Ruffini-ähnlichen Körperchen, so kann keine Tendenz hinsichtlich einer Rarifizierung im Alter oder einer markanteren Ausbildung im Alter, die es leichter macht die Körperchen zu finden, festgestellt werden. Vielmehr ist das Alter und die Anzahl bunt gemischt und folgt keinem Trend. Eine Abhängigkeit und somit ein Alterungsprozess, der die Ausbildung bzw. die Rarifizierung der Ruffini-ähnlichen Körperchen bewirkt, ist somit nicht möglich.

4.1.4 Untersuchung der Vasomotorischen Aktivität in Ruffini-ähnlichen Körperchen

Die immunhistochemische Färbemethode "Anti-Tyrosin-Hydroxylase" lässt eine vasomotorische Aktivität in neuronalen Zellen vermuten [42]. Die Tyrosin Hydroxylase katalysiert den intialen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Katecholaminbiosynthese und hat somit eine Schlüsselfunktion im nervalen System [22]. In einer weiteren Publikation beschreiben Nagatsu und Kobayashi die Steuerung des Metabolismus durch Phoyphorylierung verschiedener Isoformen der Tyrosin Hydroxylase [8]. Im Zentralen

Nervensystem im Bereich Postrema und des Nucleus tractus solitarius des Hirnstammes können Tyrosin-Hydroxylase positive Neurone nachgewiesen werden. Beide Regionen sind wichtig bei der zentralen Blutdruckregulation [42]. Wie in Kapitel 2 beschrieben, wurde die immunhistochemische Färbemethode "Anti-Tyrosin-Hydroxylase" angewendet. Ein Nachweis und somit die Annahme einer gefäßregulierenden Funktion der neuronalen Körperchen blieb aus. Somit besteht kein Anhalt zur Vermutung einer vasomotorischen Funktion durch die Ruffini-ähnlichen Körperchen.

4.1.5 Elastinverteilung

Menge elastischer Fasern

Innerhalb der durchgeführten Forschungen wurden in 48,9% ein ähnliches gitterförmiges oder längsförmiges Verteilungsmuster des Elastins festgestellt. In nur 12 Ruffini-ähnlichen Körperchen konnte kein Elastin nachgewiesen werden. Somit zeigt sich, entsprechend wie es A. Ruffini 1894 niedergeschrieben hat, dass Elastin untrennbar mit einem nach ihm benannten Körperchen verbunden ist. Ein Nachweis gelingt ihm jedoch nur als längsförmiger Verlauf. [34] In dieser Arbeit gelang sowohl ein gitterförmiger Nachweis des Elastins in 61,2% und ein längsförmiger Verlauf in 38,2%. Die Ausrichtung bezieht sich hierbei immer auf die Epidermis.

Biomechanische Aspekte

Da eine Ausrichtung des Elastins in gitterförmig oder längsförmig immer im Bezug zur Epidermis und zum Verlauf der Corpora cavernosa, bzw. des Corpus spongiosum in den P und Ü Segmenten stattfindet, zeigt sich ein möglicher Mechanismus des humanen Körpers zur Detektion der Dehnung in Längsrichtung und coronar, also im Durchmesser. Somit kann eine zwei-dimensionale Wahrnehmung generiert werden. Im nachfolgenden Segment VH beschränkt sich die Detektion dann auf Dehnung der Haut-bzw. des Bindegewebes, da ein Schwellkörper hier nicht zu finden ist. In der Glans penis, sowie dem Frenulum folgt das Elastin keiner genauen Verteilung in gitter- oder längsförmiger Richtung. Ein Erklärungsansatz ist hier die Anatomie der Erektion, die vor allem die Dehnung in Längsrichtung, sowie im Umfang, also coronar, bedingt. In den Segmenten P2 und Ü2 sind aufgrund der im vorherigen diskutierten Ausrichtung der Ruffini-ähnlichen Körperchen entsprechend

4.2. EINORDNUNG DER ERGEBNISSE SPIRALÄHNLICHER NERVEN

weniger Propriosensoren gefunden worden, weshalb auch ein Verteilungsmuster des Elastins hier schwer herauszuarbeiten ist. Zusammen mit der Ausrichtung der Ruffini-ähnlichen Körperchen in Längsachse des Penis und der Anordnung des Elastins in einem entsprechenden Muster in 48,9% der Körperchen wird die Hauptaufgabe dieser Propriosensoren deutlich und zwar Detektion der Dehnung vor allem in Längsrichtung, aber auch coronar. Außerdem ist die Rolle der elastischen Fasern als Rückstellkraft für eine Dehnung der Ruffini-ähnlichen Körperchen nicht zu verachten. So ist beschrieben, dass elastische Fasern im gedehnten Zustand Energie speichern und so passiv Rückstellkräfte erzeugen können. [14], [21] Es wird ersichtlich, dass elastische Fasern einen essentiellen Bestandteil der propriozeptiven Elemente darstellen. Eine passive Rückstellung in die Ausgangsposition, sowie eine wahrscheinliche zweidimensionale Wahrnehmung eines Dehnungsreizes wäre ohne jene Fasern nicht möglich.

4.2 Einordnung der Ergebnisse spiralähnlicher Nerven

Die hier nachgewiesenen spiralähnlichen Nerven enden in der Glans penis als marklose Nervenfasern. Kantner, M beschrieb bereits 1953 ein Netzwerk an interagierenden marklosen Nervenfasern in der Glans penis des Menschen. [19] Ob die in dieser Forschungsarbeit gefundenen spiralähnlichen Nerven eine Verästelung zu den seinerzeit entdeckten Schlingen- und Netzkörperchen eingehen, wurde mikroskopisch in dieser Forschungsarbeit nicht näher betrachtet. Auch Perez Casas et al. beschrieb 1988 in seiner Publikation das Vorhandensein amyelinisierter Nervenfasern in der Glans Penis, sowie dem Präputium. [32] Somit erscheint das Genitalnervenkörperchen, welches 1893 durch Dogiel et al. bereits beschrieben wurde und im Verlauf durch verschiedene Publikationen, wie beispielsweise der von Kadanoff et al. spezifiziert wurde, nicht der Endpunkt der dargestellten spiralähnlichen Nerven zu sein. Vielmehr ist es in einer folgenden Untersuchung zu prüfen, ob die hier gefundenen spiralähnlichen Nerven in den von Kanter beschriebenen Schlingen- oder Netzkörperchen enden. Dies erweist sich nach dem aktuellen Wissensstand als am naheliegendsten.

Eine Versorgung Meißnerscher und Krausescher Körperchen kann nicht dargestellt werden.

Die genauere Betrachtung der nervalen Strukturen der Corpora cavernosa fand in der Vergangenheit nur in sehr wenigen Studien statt. Eine dieser wenigen

Studien ist die vorliegende von Bengoechea et al.. Hier wird das Vorkommen von Golgi-Mazzoni-, Krause- und nicht-kapsulierten Ach-Esterase positiven Körperchen beschrieben. [4] Eine Beschreibung spiralähnlicher Nerven ist nicht vollzogen.

4.2.1 Immunhistochemische Differenzierung des spiralähnlichen Nerven

Zur Differenzierung der spiralähnlichen Nerven wurde die Anti-MAP-2 immunhistochemische Färbemethode angewendet. Im Journal of Comparative Neurology veröffentlichte A. Hafidi et al. 1992 eine Publikation über diese Färbemethode. Es wird beschrieben, dass mit der Anti-MAP2 immunhistochemischen Färbemethode keine efferenten Nervenfasern dargestellt werden können. Untergruppen des MAP2, wie das MAP2c könnten in der frühen Gehirnentwicklung bei Säugetieren nachgewiesen werden. Die Dichte an MAP2 sei zudem in adulten Proben geringer.[15]

Zur möglichen Unterscheidung, der Qualität der Nervenfasern des spiralähnlichen Nervens wird die oben genannte Färbemethode angewendet. Es ist jedoch die lückenhafte Datenlage für das adulte, periphere Nervensystem bei der Auswertung zu beachten. Bezugnehmend auf eine Positivprobe aus dem humanen Cortex ist innerhalb der Nervenfasern des spiralähnlichen Nerven der Probe 43/19 Ü1 kein MAP2 nachweisbar.

4.3 Einordnung der Ergebnisse der Vater-Pacini-Körperchen

Innerhalb einiger Forschungsergebnisse der jüngeren, sowie der fernerer Vergangenheit wurden Vater-Pacini-Körperchen vor allem in der Haut des Glans penis [10], dem proximalen Ende der Corpora cavernosa, um den Schaft hinter der Corona glandis und im Präputium [29], [39], [16], [25], [32] gefunden. Pardi et. al. geht 1900 in seiner Publikation „I corpuscoli di Pacini negl' involucro del pene“ noch ausführlicher auf das Vorhandensein von Pacini Körperchen ein. In seiner Publikation beschreibt er die Lokalisation von Pacini-Körperchen vor allem im Präputium, sowie zwischen dem Corpus spongiosum und der Urethra. Außerdem seien unmittelbar angrenzend an die Tunica albuginea der Corpora cavernosa penis, sowie in oberflächlicheren Schichten vorbeschriebene Körperchen gefunden worden. So zeichnet sich laut Pardi et al. ein ubiquitäres Vorkommen von Vater-Pacini-Körperchen in den Penishüllen ab. [30] Schweiger-Seidel

beschreibt in seiner Forschungsarbeit ein ähnliches Verteilungsmuster mit Lokalisationen der Pacini-Körperchen nahe der Corona glandis über der Tunica albuginea und im tiefen Unterhautbindegewebe der Eichel, jedoch beschreibt er im Gegensatz zu Pardi F. nur ein vereinzelt solches propriozeptiver Elemente. So seien höchstens 2-3 Körperchen in einem Präparat zu finden. [35] Garcia-Mesa et. al. identifizierte keine Vater-Pacini oder Vater-Pacini-ähnlichen Körperchen, lediglich Krause- und Krause-ähnliche Körperchen wurden vereinzelt im Präputium gefunden. [13] Diese Arbeit geht, bezogen auf Vater-Pacini- bzw. Vater-Pacini-ähnliche Körperchen mit den Ergebnissen von Garcia-Mesa et al. konform. Sowohl in der Corona glandis, als auch in der Glans, den Corpora cavernosa und dem Präputium konnten keine dieser lamellenartigen Körperchen gefunden werden. Es lässt sich vermuten, dass ein mögliches Fehlen der hier beschriebenen Körperchen mit der Fixation des Gewebes zusammenhängen könnte. Bis auf Dogiel et. al, welcher 1893 das Gewebe mit Ammoniumpikat bzw. Ammoniumpikat-Osmiumsäure-Mischung fixierte, haben alle übrigen o.g. Quellen ihre Proben mit 4% bzw. 10% Formaldehydlösung [16] fixiert. Bei Ohmori et. al., Schweigger-Seidel und Pardi, F. konnte die Fixationsmethode nicht nachvollzogen werden. Garcia-Mesa et al. verwendete, genau wie in dieser Arbeit 4% Formaldehydlösung. Somit ist ein methodischer Fehler sehr unwahrscheinlich. Auch innerhalb der Fixationszeit gibt es keine signifikanten Unterschiede in dieser Arbeit. Ein möglicher Grund für ein vermindertes bzw. fehlendes Vorkommen von Vater-Pacini oder Pacini-ähnlichen Körperchen könnte das durchschnittlich hohe Alter (Mittelwert 76,1 Jahre, $\sigma = 7,12$) der Körperspender dieser Arbeit sein. Innerhalb der Publikation von Garcia-Mesa et. al. werden jedoch Proben von 5 bis 23-jährigen Patienten genutzt, welches diese These widerlegt.

4.4 Methodenanalyse

4.4.1 Kollektiv der Körperspenden

Die in dieser Arbeit untersuchten Präparate stammen von 10 männlichen Körperspendern im Alter von 62 bis 86 Jahren (Mittelwert 76,1 Jahre, $\sigma = 7,12$). Eine mögliche Einflussnahme des Alters der Körperspender auf die Summe der Propriosensoren, sowie deren Verteilung ist nicht auszuschließen. Ohmori et al. beschreibt im Hinblick auf die Dichte der Genitalnervkörperchen eine Abnahme im Alter. [29] Es liegt die Vermutung

nahe, dass dies auch im Bezug auf die hier beschriebenen Ruffini-ähnlichen Körperchen der Fall sein könnte. Aktuell ist dieser Zusammenhang noch nicht geklärt. Aufschluss dürfte eine quantitative Bestimmung der Propriosensoren bei einem jüngeren Patientenkollektiv bringen. Eine Auswirkung des Alters der Körperspender auf die Elastinverteilung innerhalb der Ruffini-ähnlichen Körperchen ist zudem denkbar. Elastin obliegt einem natürlichen Alterungsprozess und kann sowohl durch diesen, als auch durch pathologische Prozesse in seiner Morphologie verändert werden. Auch hierzu bedarf es einer Prüfung der Elastinverteilung innerhalb von Ruffini-ähnlichen Körperchen im distalen humanen Penis an einem jüngeren Körperspendekollektiv.

4.4.2 Probenentnahme

Die Entnahme der Proben erwies sich auch retrospektiv als umfassend. Durch die Halbierung in der Symmetrieachse und die linksseitige coronare [1] und rechtsseitige longitudinale [2], sowie die Entnahme aus den Schnittführung verschiedenen Lokalisationen P, Ü, E, VH und F kann eine umfassende Darstellung der verschiedenen Ebenen, sowie der dreidimensionalen Lage der Propriosensoren gewährleisten. Durchgeführte Serienschritte dienen der Rekonstruktion der Ausdehnung nervaler Elemente.

4.4.3 Histologische Bearbeitung

Nach der Fixierung in 4% Formaldehydlösung, sowie der weiteren Bearbeitung (Schnitt, Färbung etc.) der Präparate können diverse Artefakte entstehen. Die Artefaktbildung blieb in dieser Arbeit jedoch gering, sodass jedes Präparat hinreichend ausgewertet werden konnte. Als Färbemethode wurde die Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung verwendet. Dies ist eine etablierte, einfach durchzuführende histologische Färbemethode. Die Elastica Hämatoxylin van Gieson Färbung besteht aus einer Kombination der Van Gieson Färbung und der Elasticafärbung nach Weigert. Zur Darstellung von elastischen, kollagenen und retikulären Fasern ist sie bereits etabliert. [20]

4.4.4 Quantifizierung der Ergebnisse

Die Quantifizierung der Ergebnisse erfolgt lichtmikroskopisch manuell. Eine exakte und definitive Aussage, ob alle propriozeptiven Elemente auffindig gemacht wurden, kann deshalb nicht getroffen werden. Mit moderner

Technologie könnte zukünftig möglich werden, durch eingescannte Musterbeispiele von propriozeptiven Elementen, wie zum Beispiel Ruffini-ähnlichen Körperchen, über ein mikroskopisches Scanprogramm eine exakte Quantifizierung und Visualisierung zu vollziehen.

4.5 Ausblick

Die vorliegende Dissertation fokussiert das Vorkommen von propriozeptiven Elementen im männlichen Reproduktionsorgan, das in der Vergangenheit nur lückenhaft beschrieben wurde. Gerade im Bezug auf Ruffini-ähnliche Körperchen ist es von enormer Relevanz, eine weitergehende Bedeutung herauszuarbeiten, sowie diese in direkte Korrelation zum weiblichen Reproduktionsorgan zu setzen. Eine der spannendsten tiefergehenden Forschungen wird die Bedeutung des hier erstmals erwähnten spiralähnlichen Nervens sein, welcher sich in den Präparaten nachweisen lässt. Eine makroskopische Darstellung erleichtert das Aufzeigen des genauen Verlaufs, sowie eine eventuelle Interaktion mit anderen nervalen Elementen, wie den o.g. Schlingen- oder Netzkörperchen.

Tiefergehende immunhistochemische Untersuchungen können zudem auf die Qualitäten der Nerven hinweisen, sowie dabei helfen, die Funktion zu verstehen.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Schnittführung und Verarbeitung der Präparate, zur Veranschaulichung graphisch dargestellt. (<i>Graphik in Kooperation mit Frau Opfermann-Rüngeler</i>).....	17
2.2	SPSS, Variablenansicht für die Elastinverteilung.....	26
3.1	Darstellung eines Ruffini-ähnlichen Körperchens.....	28
3.2	Verteilungsmuster der Ruffini-ähnlichen Körperchen. (<i>Graphik in Kooperation mit Frau Opfermann-Rüngeler</i>).....	38
3.3	Lagebeziehungen der Ruffini-ähnlichen Körperchen in den Segmenten P1 und Ü1. (<i>Graphik in Kooperation mit Frau Opfermann-Rüngeler</i>).....	39
3.4	Spiralähnlicher Nerv.....	45
3.5	Verlauf der spiralähnlichen Nerven.....	46
3.6	Darstellung des Verlaufs der spiralähnlichen Nerven. (<i>Graphik in Kooperation mit Frau Opfermann-Rüngeler</i>).....	46

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis

2.1	Einteilung der Ruffini-ähnlichen Körperchen	25
3.1	Häufigkeiten Ruffini.....	29
3.2	generelle Verteilung auf die einzelnen Segmente	37
3.3	Verteilung auf die einzelnen Segmente	42
3.4	Häufigkeiten.....	42
3.5	Anschnitte spiralähnlicher nervaler Strukturen	44

TABELLENVERZEICHNIS

Literaturverzeichnis

- [1] Baldwin AK, Simpson A, Steer R, Cain SA and Kielty CM: "Elastic fibres in health and disease". *Expert reviews in molecular medicine* 15 (2013)
- [2] Banios K, Raoulis V, Fyllos A, Chytas D, Mitrousias V and Zibis A: "Anterior and Posterior Cruciate Ligaments Mechanoreceptors: A Review of Basic Science". *Diagnostics* 12(2):331 (2022)
- [3] Becker J: "Über periphere Nervenendigungen in den äußeren Genitalien von Neugeborenen". *Zeitschrift für Kinderheilkunde* (Volume 55, Issue 2-3):264-268 (Juli 1933)
- [4] Bengoechea Gonzales ME, Vega Alvarez JA, López Muñiz A and Romo Hidalgo E: "Estudio sobre la inervación microscopía del pene. II. Cuerpos cavernosos y vasos profundos." In *Archivos españoles urología*, volume 41,1, pages 9-14 (1988)
- [5] Blamoutier and Margaux: *Cartographie des seuils de détection cutanés de la région périnéale chez l'homme*. Ph.D. thesis
- [6] Cobo R, García-Piqueras J, Cobo J and Vega JA: "The Human Cutaneous Sensory Corpuscles: An Update". *Journal of clinical medicine* 10(2) (2021)
- [7] Cooper KK: "Cutaneous mechanoreceptors of the glans penis of the cat". *Physiology & Behavior* 8(5):793-796 (1972)
- [8] David Robertson et al (Editor): *Primer on the Autonomic Nervous System*. Academic Press Inc, 3 edition (2012)
- [9] Dellon AL: "Evaluation of sensibility and re-education of sensation in the hand" (1981)

LITERATURVERZEICHNIS

- [10] Dogiel AS (Editor): *Die Nervenendigungen in der Schleimhaut der äusseren Genitalorgane des Menschen*, volume 41. J. Springer, Berlin (1893)
- [11] Ebert CJ: "Die männlichen Geschlechtsorgane". In K Von Bardeleben (Editor), *Handbuch der Anatomie des Menschen*, volume VII/2, pages 504–507. Fischer, Jena (1904)
- [12] Fleming MS and Luo W: "The anatomy, function, and development of mammalian Ab low-threshold mechanoreceptors". *Frontiers in biology* 8(4) (2013)
- [13] García-Mesa Y, García-Piqueras J, Cobo R, Martín-Cruces J, Suazo I, García-Suárez O, Feito J and Vega JA: "Sensory innervation of the human male prepuce: Meissner's corpuscles predominate". *Journal of anatomy* (2021)
- [14] Gosline J, Lillie M, Carrington E, Guerette P, Ortlepp C and Savage K: "Elastic proteins: biological roles and mechanical properties". *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 357(1418):121–132 (2002)
- [15] Hafidi A, Fellous A, Ferhat L, Romand M-R, and Romand R: "Developmental Differentiation of MAP2 Expression in the Central Versus the Peripheral and Efferent Projection of the Inner Ear". *The Journal of Comparative Neurology* (323):423–431 (1992)
- [16] Halata Z and Munger BL: "The Neuroanatomical Basis for the Protopathic Sensibility of the Human Glans Penis". *Brain research* 1986(371):205–230 (1985)
- [17] I A Boyd and T D M Roberts: "Proprioceptive discharges from stretch-receptors in the knee-joint of the cat". *The Journal of Physiology* 122(1):38–58 (1953). URL <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.1953.sp004977>
- [18] Kadanoff D: "Über die spezifische Lokalisation der sogenannten Genitalnervenkörperchen". In Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft (Editor), *Anatomischer Anzeiger (Hg.)*, volume 120, pages 289–292. Veb. Gustav Fischer Verlag, Jena (1967)

- [19] Kantner M (Editor): *Studien über den sensiblen Apparat in der Glans penis. III. Graphische Rekonstruktion zweier sensibler Körperchen.*, volume 8,1. Springer, Wien (1953)
- [20] Kazlouskaya V, Malhotra S, Lambe J, Idriss MH, Elston D and Andres C: "The utility of elastic Verhoeff-Van Gieson staining in dermatopathology". *Journal of Cutaneous Pathology* 40(2):211-225 (2013)
- [21] Keeley FW, Bellingham CM and Woodhouse KA: "Elastin as a self-organizing biomaterial: use of recombinantly expressed human elastin polypeptides as a model for investigations of structure and self-assembly of elastin". *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 357(1418):185-189 (2002)
- [22] Kobayashi K and Nagatsu T: "Molecular genetics of tyrosine 3-monooxygenase and inherited diseases". *Biochemical and biophysical research communications* 338(1):267-270 (2005)
- [23] Lüllmann-Rauch R: *Taschenlehrbuch Histologie*. Georg Thieme Verlag, 3. edition (2009)
- [24] Marikar J: *Propriosensorik und elastische Strukturen des distalen Mittelhandrückens*. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf (2021)
- [25] Martin-Alguacil N, Cooper RS, Aardsma N, Mayoglou L, Pfaff D and Schober J: "Terminal innervation of the male genitalia, cutaneous sensory receptors of the male foreskin". *Clinical anatomy (New York, NY)* 28(3):385-391 (2015)
- [26] McGlone F and Reilly D: "The cutaneous sensory system". *Neuroscience and biobehavioral reviews* 34(2):148-159 (2010)
- [27] McLain RF and Pickar JG: "Mechanoreceptor endings in human thoracic and lumbar facet joints". *Spine* 23(2) (1998). URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474721/>
- [28] Nayak SB, Guru A, Reghunathan D, Maloor PA, Padavinangadi A and Shantakumar SR: "Clinical importance of a star shaped branch of internal iliac artery and unusual branches of an abnormal obturator artery: rare vascular variations". *Jornal vascular brasileiro* 15(2):168-172 (2016)

LITERATURVERZEICHNIS

- [29] Ohmori D: "Über die Entwicklung der Innervation der Genitalapparate als peripheren Aufnahmeapparat der genitalen Reflexe". *Anatomy and Embryology* (70.4):347-410 (1924)
- [30] Pardi F: "I corpuscoli di Pacini negl' involucri del pene". In *Monitore zoologico italiano*, volume 11, 7, pages 249-261 (1900)
- [31] Paré M, Behets C and Cornu O: "Paucity of presumptive ruffini corpuscles in the index finger pad of humans". *The Journal of Comparative Neurology* 456(3):260-266 (2003)
- [32] Perez-Casas A, Vega-Alvarez J, Lopez-Muñiz A, Romo-Hidalgo E, Suarez-Garnacho S and Bengochea-Gonzalez E: "Estudios sobre la innervación microscópica del pene. I. Cubiertas del pene y glande". *Archives españoles de urología* (41 (1)):1-7 (1988)
- [33] Rau KK, Petruska JC, Cooper BY and Johnson RD: "Distinct subclassification of DRG neurons innervating the distal colon and glans penis/distal urethra based on the electrophysiological current signature". *Journal of Neurophysiology* 112(6):1392-1408 (2014)
- [34] 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". *Archives italiennes de biologie: a journal of neuroscience* pages 249-265 (1894)
- [35] Schweigger-Seidel F: "Vater'sche Körperchen an den äusseren Genitalien des Menschen". *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin* 37(2):230-232 (1866)
- [36] Sorrells ML, Snyder JL, Reiss MD, Eden C, Milos MF, Wilcox N and van Howe RS: "Fine-touch pressure thresholds in the adult penis". *BJU international* 99(4):864-869 (2007)
- [37] Standring S: *Gray's anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Elsevier Churchill Livingstone (2005)
- [38] Stieve H: "Harn- und Geschlechtsapparat, Männliche Genitalorgane". In W Von Möllendorff (Editor), *Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen*, volume 7, Zweiter Teil, pages 284-347. Julius Springer, Berlin (1930)

- [39] Taylor JR and Cold CJ: "The prepuce". *British Journal of Urology* (83.S1):34-44 (1999)
- [40] Tiftikcioglu YO, Erenoglu CM, Lineaweaver WC, Bilge O, Celik S and Ozek C: "Anatomic Basis for Penis Transplantation: Cadaveric Microdissection of Penile Structures". *Annals of plastic surgery* 76(6):729-734 (2016)
- [41] V Hayek KH: "Der Penis". In CE Alken, VW Dix, WE Goodwin and E Wildbolz (Editors), *Handbuch der Urologie*, pages 357-388. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1969)
- [42] Weihe E, Depboylu C, Schütz B, Schäfer MKH and Eiden LE: "Three types of tyrosine hydroxylase-positive CNS neurons distinguished by dopa decarboxylase and VMAT2 co-expression". *Cellular and molecular neurobiology* 26(4-6):659-678 (2006)
- [43] Yang CC and Bradley WE: "Neuroanatomy of the penile portion of the human dorsal nerve of the penis". *British Journal of Urology* (82):109-113 (1998)
- [44] Yang CC and Bradley WE: "Innervation of the Human Glans Penis". *Journal of Urology* (Volume 161, Issue 1):97-102 (January 1999)

LITERATURVERZEICHNIS

Danksagung

Diese Dissertation wurde unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Filler im Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in der Zeit von 2020 bis 2023 angefertigt. Herrn Prof. Dr. med. Filler gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Forschungsthemas, sowie die umfangreiche, professionelle und vor allem menschliche Betreuung. Durch seine stets aufmunternde und verständnisvolle Art konnten Hürden überwunden und Thematiken ausreichend diskutiert werden. Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Lusch für Hilfestellungen, sowie die komplikationslose Zweitbetreuung dieses Projektes. Frau Andrea Paas und Herrn Robert Kubitzka danke ich für die technische Unterstützung, sowie die stets aufmunternden Worte und schönen Momente innerhalb dieser Zeit. Ich möchte mich bei Herrn Patrick Brzoska und Herrn Dennis Malenica für ihre informatische Unterstützung und Ihre Ausdauer bei der Einweisung in diverse Bearbeitungsprogramme bedanken. Für einen gelungenen Start in dieses Forschungsprojekt bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Frankewitsch. Frau Opfermann-Rüngeler danke ich für die professionelle und außergewöhnliche graphische Bearbeitung dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Susanne und Jürgen, sowie meinem Bruder Henrik und meiner Oma welche mich durch Momente der Verzweiflung getragen und mir zeitlebens mit wertvoller Unterstützung zur Seite stehen. Für Eure Liebe bin ich sehr dankbar. Nicht zuletzt danke ich meiner Freundin Katharina für Ihre geduldige Art und jegliche Unterstützung innerhalb dieses Studiums, sowie meinen Freunden und insbesondere Julian.

Felix Springer