

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

**Zur Entstehung und Registrierung von Schmerz am
ISG - Eine histologische Suche nach Propriozeptoren
vor dem Hintergrund des unspezifischen unteren
Rückenschmerzes**

Dissertation

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

vorgelegt von

Rebecca Krieg

2026

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 Joachim Filler

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern,
deren unerschütterlicher Kampfgeist und Zuversicht mich bis heute begleiten.

“Große Dinge werden nicht durch Kraft, sondern durch Ausdauer vollbracht.”

Samuel Johnson
(★ 18. September 1709, † 13. Dezember 1784)

Kurzfassung

Dem unteren Rückenschmerz kommen in Deutschland und auch anderen Ländern eine hohe epidemiologische, gesundheitsökonomische und medizinische Bedeutung zu. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist in den meisten Fällen unklar, es lässt sich keine eindeutig identifizierbare anatomische Quelle zuordnen und Untersuchungen zur Innervation gibt es nur wenige. Eine Beteiligung der Fascia thoracolumbalis (FTL) sowie des Musculus multifidus (MF) wird in der Literatur diskutiert, ebenso ein möglicher Zusammenhang zwischen Schmerzentstehung und Propriozeptoren. Vor diesem Hintergrund war das Ziel dieser Arbeit, die Darstellung der Verteilung und Häufung von Propriozeptoren in FTL sowie MF auf histologischer Ebene.

Hierfür wurde das Gewebe von FTL und MF von 10 humanen Körperspenden auf Höhen Lendenwirbelkörper 5 (LWK5) bis Sakralwirbelkörper 5 (S5) entnommen, in Formaldehyd fixiert und histologisch aufgearbeitet. Im Schnitt entstanden dabei 30 Präparate pro Körperspende. Für den Nachweis propriozeptiver Strukturen wurden verschiedene histologische Färbungen und Immunhistochemie (IHC) eingesetzt. Die Auswertung der Proben erfolgte nach einem standardisierten Algorithmus mit Hilfe einer Bildanalyse-Software, gefolgt von einer statistischen Auswertung.

Es konnten propriozeptive Strukturen wie Ruffini-Körperchen (RK), Muskelspindeln (MS) und in überragenden Mengen Golgi Sehnenorgane (GTO) identifiziert werden. Hinsichtlich der propriozeptiven Ausstattung ließen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern, in der Altersverteilung, in der Höhenlokalisation und der Seite feststellen. Besonders deutlich war die Dichtezunahme der GTO nach caudal. Die Verteilungsdichte der Propriozeptoren wurde schematisch visualisiert.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass sowohl FTL und MF als wesentliche Akteure im unteren Rücken über eine umfangreiche Innervation verfügen, die großes Potenzial zu überschießenden Reaktionen bspw. infolge veränderter Umgebungsbedingungen (mechanisch, entzündlich) besitzt. Bisherige Untersuchungen, die eine ausgeprägte Innervation der FTL feststellten, sowie verschiedene Szenarien der Schmerzgenese, die Propriozeptoren einbeziehen, lassen sich damit gut in Einklang bringen. Darüber hinaus kann das neu gewonnene Wissen über die Verteilung entsprechender Propriozeptoren als Grundlage für gezielte Therapieansätze dienen und zu einem Fortschritt in der Behandlung des unteren Rückenschmerzes beitragen.

Abstract

Low back pain has significant epidemiological, health economic and medical importance in Germany and other countries. The underlying pathomechanism is often unclear, with no identifiable anatomical source, and there are few studies on innervation. The involvement of the thoracolumbar fascia (TLF) and the multifidus muscle (MF) is discussed in the literature, as well as a possible link between pain development and proprioceptors. This study aimed to demonstrate the distribution and accumulation of proprioceptors in the TLF and MF at the histological level.

Tissues from the TLF and MF of 10 human body donations were collected from the levels of lumbar vertebra 5 (L5) to sacral vertebra 5 (S5), fixed in formaldehyde and histologically processed, resulting in about 30 samples per donor. I used various histological staining and immunohistochemistry techniques to detect proprioceptive structures. The data of the specimens generated by a standardized algorithm with image analysis software were statistically analyzed using the data.

I identified proprioceptive structures like Ruffini corpuscles, muscle spindles (MS), and particularly abundant Golgi tendon organs (GTO). There were statistically significant differences in proprioceptive equipment between genders, age distribution, vertical localization and side. GTO revealed a notable increase in the density caudally and could subsequently visualized in a scheme.

This study showed that both TLF and MF have extensive innervation in the lower back, which has the potential for excessive reactions, e.g., due to altered environmental conditions (mechanical, inflammatory). Previous studies that identified extensive innervation of the TLF and various pain genesis scenarios that involve proprioceptors are consistent with these findings. Furthermore, this new knowledge about the distribution of proprioceptors can serve as a basis for targeted therapy approaches and contribute to progress in treating lower back pain.

Abkürzungsverzeichnis

ALBP acute low back pain (akuter unterer Rückenschmerz).

BGO neuronales Bindegewebsorgan.

CGRP Calcitonin Gene-Related Peptide.

CLBP chronic low back pain (chronischer unterer Rückenschmerz).

DLK degenerative lumbale Kyphose.

DLS degenerative lumbale Spondylolisthese.

EIHvG Elastica van Gieson.

EMG Elektromyografie.

ES Musculus erector spinae.

FTL Fascia thoracolumbalis.

GTO Golgi-Sehnenorgane, Golgi tendon organs.

IHC Immunhistochemie, immunohistochemistry.

ISG Iliosakralgelenk.

L lumbar vertebra.

Lig. Ligamentum.

LSÜ Lumbosakraler Übergang.

LWK Lendenwirbelkörper.

LWS Lendenwirbelsäule.

M. Musculus.

MBP Myelin Basic Protein.

MF Musculus multifidus, multifidus muscle.

Mm. Musculi.

MRT Magnetresonanztomographie.

MS Muskelspindel, muscle spindle.

P/V Pressure/Vacuum.

PGP9.5 Protein Gene Product 9.5.

pNFM pan Neurofilament.

Proc. Processus.

Procc. Processus.

RK Ruffini-Körperchen.

RLBP recurrent low back pain (wiederkehrender unterer Rückenschmerz).

RT Raumtemperatur.

S Sakralwirbelkörper, sacral vertebra.

SP Substanz P.

TH Tyrosinhydroxylase.

TLF thoracolumbar fascia.

TRPC4 Transient Receptor Potential Channel 4.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Fascia thoracolumbalis	3
1.1.1	Aufbau und Biomechanik der Faszie	3
1.1.2	Innervation der Faszie	4
1.2	Musculus multifidus	6
1.3	Propriozeptoren	12
1.3.1	Ruffini-Körperchen	12
1.3.2	Muskelspindeln	16
1.3.3	Golgi-Sehnenorgane	17
1.4	Problemdarstellung und Zielsetzung	18
2	Material und Methoden	21
2.1	Material	21
2.1.1	Humanpräparate	21
2.1.2	Gewebeproben	22
2.1.2.1	Fascia thoracolumbalis oberflächenparallel	22
2.1.2.2	Fascia thoracolumbalis quer	22
2.1.2.3	Musculi multifidi quer	23
2.2	Methoden	23
2.2.1	Geräte	23
2.2.2	Chemikalien	23
2.2.3	Software	24
2.2.4	Entnahme und Zuschnitt der Proben	24
2.2.5	Weiterverarbeitung der Proben	26
2.2.5.1	Entwässern und Einbetten	26
2.2.5.2	Schneiden	27
2.2.5.3	Entparaffinieren	27
2.2.5.4	Färben	28
2.2.6	Auswertung	36
2.2.6.1	Qualitative Analyse	37
2.2.6.2	Quantitative Analyse	37

3	Ergebnisse	39
3.1	Qualitative Analyse	39
3.1.1	Querschnitte FTL und MF	39
3.1.1.1	Ruffini-Körperchen	39
3.1.1.2	Muskelspindeln	41
3.1.1.3	Neuronales Bindegewebsorgan	43
3.1.1.4	Weitere Befunde	46
3.1.2	Oberflächenparallele Schnitte FTL	48
3.1.2.1	Golgi-Sehnenorgane	48
3.1.2.2	Weitere Befunde	50
3.2	Quantitative Analyse und Statistische Auswertung	51
3.2.1	Querschnitte FTL und MF	52
3.2.1.1	Propriozeptoren	52
3.2.1.2	Neuronales Bindegewebsorgan	58
3.2.2	Oberflächenparallele Schnitte FTL	59
4	Diskussion	63
4.1	Diskussion der Methodik	63
4.2	Diskussion der Ergebnisse	65
4.2.1	Innervation FTL	65
4.2.2	Innervation MF	67
4.2.3	Gemeinsame Betrachtung von FTL und MF und Bedeutung des Verteilungsmusters der Propriozeptoren	69
4.3	Limitationen	72
4.4	Zusammenfassung und Ausblick	73
	Abbildungsverzeichnis	76
	Tabellenverzeichnis	81
	Literaturverzeichnis	83

KAPITEL 1

Einleitung

Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS) und insbesondere dem lumbosakralen Übergang (LSÜ) sind in Deutschland und auch anderen Ländern stark verbreitet und zählen zu den Erkrankungen mit den meisten Arbeitsunfähigkeitstagen und Frühberentungen [41, 43, 44]. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem Jahr 2021 gibt als Ergebnis der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020 eine Prävalenz von 61,3% an, wobei Frauen häufiger betroffen seien als Männer und die Intensität der Schmerzen mit steigendem Alter zunehme [44]. Ein systematisches Review aus dem Jahr 2012, welches 54 Länder und 165 Studien einschließt, gibt eine Lebensprävalenz chronischer Rückenschmerzen von 38,9 % an [41]. Der Gesundheitsreport der Techniker Krankenkasse aus dem Jahr 2022 über die Arbeitsunfähigkeiten im Jahr 2021 gibt an, dass der Anteil an Rückenschmerzen an allen Krankheiten der Wirbelsäule 60% beträgt und der Anteil an allen Arbeitsunfähigkeitstagen 5,23%. Diesbezüglich befindet sich die Diagnose M54 Rückenschmerzen auf Rang 2 unter den Top 100 Diagnosen nach ICD-10 [50].

Die Konsequenz, die sich weiterhin daraus ergibt, ist der ansteigende Schmerzmittelkonsum im Zusammenhang mit Rückenschmerzen.

Eine Umfrage der Verbrauchs- und Medienanalyse (VuMA) zur Häufigkeit der Verwendung von Schmerzmitteln gegen Rückenschmerzen in der Bevölkerung in Deutschland zeigt eine ansteigende Tendenz mit zuletzt 8,1% der an Rückenschmerzen leidenden Personen im Jahr 2021, die mindestens 1 - 2 mal pro Monat aus diesem Grund Schmerzmittel einnehmen [102]. Weiterhin zeigt ein Ranking der VuMA, dass 21,6% der Menschen mit Beschwerden im Jahr 2021, die mindestens monatlich Schmerzmittel einnehmen, diese wegen Rückenschmerzen einnehmen [103].

Demnach kommt dem Rückenschmerz eine hohe epidemiologische, gesundheits-

ökonomische und medizinische Bedeutung zu.

Etwa 80% aller Betroffenen leiden an einem sogenannten unspezifischen Rückenschmerz, dem sich kein zugrunde liegender Pathomechanismus und keine eindeutig identifizierbare anatomische Quelle zuordnen lässt [43, 44].

Untersuchungen hinsichtlich der Innervation möglicher beteiligter Strukturen, wie das Iliosakralgelenk (ISG) und auf dieses Gelenk einwirkende oder umgebende Strukturen, wie die autochthone Rückenmuskulatur oder die Fascia thoracolumbalis (FTL), gibt es nur wenige. Insbesondere die Innervation wurde auf histologischer Ebene bislang unzureichend beleuchtet.

Es existieren einige Veröffentlichungen, die diese Strukturen in einen Zusammenhang mit Schmerzentstehung in diesem Bereich bringen, jedoch handelt es sich dabei um Ergebnisse aus elektrophysiologischen und klinischen Untersuchungen sowie bildgebenden Verfahren.

Es wird in der Literatur zwar allgemein von einer nozizeptiven Ausstattung ausgegangen, so kommen jedoch den Propriozeptoren, als weitere mögliche Schmerzgeneratoren, eine bedeutende Rolle zu [98, 106]. Im Bereich des LSÜ sind Propriozeptoren im Hinblick auf ihr Vorhandensein und ihre Verteilung nach aktuellem Forschungsstand allerdings kaum untersucht. Der Mangel an bisherigen Untersuchungen an humanem Material lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass oft unklar ist, wie Propriozeptoren verteilt sind, aufgrund der Größe des zu untersuchenden Anteils des LSÜ nur eine begrenzte Region untersucht werden kann oder das Probenmaterial von Patienten¹ unzureichend ist [98, 106]. Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, dass Propriozeptoren in die Schmerzwahrnehmung eingeschaltet zu sein scheinen, besteht die Notwendigkeit, nach diesen zu fahnden, um aus der Struktur die Funktion abzuleiten und über die Kenntnis ihrer Verteilung therapeutisch adressieren zu können.

¹In der vorliegenden Arbeit wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich daher auf alle Geschlechter, sofern nicht anders kenntlich gemacht.

1.1 *Fascia thoracolumbalis*

Die FTL ist eine große Bindegewebsfläche, welche sich dorsalseitig von der Nackenregion bis zum Os sacrum erstreckt. Die verschiedenen Blätter der FTL umgeben die autochthone Rückenmuskulatur, während sie zusätzlich zusammen mit knöchernen Strukturen wie Wirbelbögen, Dorn- und Rippenfortsätzen einen osteofibrösen Kanal bildet, in welchem die Muskulatur liegt. Des Weiteren dient sie verschiedenen Muskeln im thorakolumbalen Bereich als Ursprung. Bei Bewegung des Rumpfes wird somit ein Zusammenspiel der verschiedenen Muskeln ermöglicht.

1.1.1 **Aufbau und Biomechanik der Faszie**

Die FTL wird in der Literatur uneinheitlich definiert. Anatomisch betrachtet werden zwei Modelle beschrieben - ein zweischichtiges und ein dreischichtiges Modell. Das zweischichtige Modell besteht aus einem anterioren und einem posterioren Blatt, während das dreischichtige Modell zusätzlich ein mediales Blatt besitzt [107].

Entsprechend der Terminologia Anatomica besteht die FTL aus drei Blättern. Das posteriore Blatt hat Verbindungen zu den Dornfortsätzen der unteren Brustwirbel sowie der Lenden- und Sakralwirbel als auch zur Crista iliaca. Von dorsal liegt es der autochthonen Rückenmuskulatur auf. Weiterhin wird das posteriore Blatt in eine Lamina superficialis unterteilt, welche insbesondere Verbindung zur Aponeurose des Musculus (M.) latissimus dorsi besitzt und damit zur oberen Extremität, sowie in eine Lamina profunda, welche eine Verbindung zur Aponeurose des M. serratus posterior inferior besitzt ([17, 100]).

Das mediale Blatt hat Verbindungen zu den Processus costales der Lendenwirbel sowie zur Crista iliaca und bedeckt die autochthone Rückenmuskulatur von ventral, und den M. quadratus lumborum von dorsal.

Das anteriore Blatt wird, je nach Autor, als eine Ausweitung der Fascia transversalis angesehen, oder aus der Faszie des M. quadratus lumborum gebildet, und befindet sich entsprechend ventral des M. quadratus lumborum. Am lateralen Rand des M. erector spinae vereinigen sich die drei Blätter der FTL und bilden ein laterales Blatt, die sogenannte laterale Raphe, welche als Ursprung der Musculi (Mm.) transversus abdominis et obliquus internus abdominis dient.

Nach kranial reichen Fasern der FTL bis zu den Mm. splenius cervicis et capitis, woraus sich eine Verbindung bis zum Okziput ergibt. Nach kaudal bestehen

Verbindungen zu Strukturen, die Bestandteil des Stabilisationskomplexes von Becken und ISG sind. Über den M. gluteus maximus besteht eine Verbindung zwischen der FTL und dem Tractus iliotibialis sowie eine Verbindung zwischen der FTL und dem M. biceps femoris über das Ligamentum (Lig.) sacrotuberale [17, 58, 100, 107].

Jede Schicht der FTL besteht charakteristisch aus zwei bis drei Subschichten parallel angeordneter Kollagenfasern, welche wiederum zueinander scherengitterartig verlaufen [63, 78, 84]. Eine derartige Ausrichtung der Fasern ermöglicht es der Faszie, bei Bewegung nachzugeben, dadurch, dass sich die Schichten gegeneinander verschieben und dabei dennoch mechanischen Kräften in verschiedenen Richtungen standhalten.

Durch die weite Ausdehnung der FTL mit Verbindungen zu knöchernen, ligamentären und muskulären Strukturen ergibt sich eine myofasziale Kette, welche vom Okziput bis zum Becken reicht. Dies macht die zentrale Rolle der FTL bei der Stabilisation, Kraftübertragung und den Bewegungsabläufen deutlich [39].

1.1.2 Innervation der Faszie

Die erste Veröffentlichung zur Untersuchung der FTL auf ihre Innervation erfolgte durch Donald Stilwell im Jahr 1957 an Gewebe von Rhesusaffen. Er führte eine histologische Untersuchung mit Methylenblau durch und beschrieb das Vorkommen von freien Nervenendigungen sowie große Pacini-Körperchen, Gruppen von kleineren Pacini-like und Golgi-Mazzoni-Körperchen [90]. Die erste Veröffentlichung zur Untersuchung an humanem Gewebe stammt aus dem Jahr 1963 von Hirsch et al. Sie färbten die FTL ebenfalls histologisch mit Methylenblau und fanden freie Nervenfasern und „komplexe nicht eingekapselte Endigungen“ von mittelgroßen myelinisierten Fasern [40]. Beide Arbeiten brachten die propriozeptive bzw. die nozizeptive Ausstattung der FTL bereits in einen Zusammenhang mit Schmerzentstehung in diesem Bereich.

Weitere Arbeiten, die die Innervation der FTL an humanem Gewebe untersuchten, folgten erst einige Jahre später. Yahia et al. führten 1992 eine Untersuchung mittels Immunhistochemie (IHC) durch. Mit einem Antiserum gegen Neurofilament konnten sie Nervenfasern in der FTL darstellen, welche sie als „Nervenbündel“ beschrieben. Ein Antiserum gegen S-100-Protein brachte Ruffini- und Vater-Pacini-Körperchen zum Vorschein, welche Blutgefäße begleiteten [108].

Die nächste Arbeit, die sich mit der Innervation der FTL beschäftigte, wurde 1995 von Bednar et al. durchgeführt. Sie untersuchten das Gewebe von Rücken-

schmerzpatienten sowohl immunhistochemisch mit neuronenspezifischer Enolase unter dem Lichtmikroskop als auch elektronenmikroskopisch. Entgegen der Ergebnisse vorheriger Arbeiten konnten sie jedoch keine sensorischen Nervenendigungen darstellen [8].

Nach einigen Jahren brachten Tesarz et al. 2011 weitere Ergebnisse hervor. Sie färbten immunhistochemisch mit Markern gegen Protein Gene Product 9.5 (PGP9.5), Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Substanz P (SP) und Tyrosinhydroxylase (TH) und zeigten, dass die FTL ein dichtes Netzwerk an Nervenfasern besitzt, inklusive Nozizeptoren. Zusätzlich wurde eine korpuskuläre Nervenendigung gesehen, welche einem Ruffini-Körperchen (RK) entsprechen könnte, jedoch nicht abschließend bestätigt wurde [94].

Benetazzo et al. führten im gleichen Jahr ebenfalls eine histologische Untersuchung mit IHC durch und färbten gegen S-100. Es konnten Nervenfasern nachgewiesen werden, welche durch die oberflächliche Schicht der FTL ins lose Bindegewebe ziehen [9].

Eine weitere immunhistochemische Untersuchung mit den Markern CGRP, PGP9.5, SP und TH von Siegfried Mense 2019, zeigte freie Nervenendigungen als einzig rezeptive Strukturen in der FTL [63].

Marpalli et al. führten 2021 die nächste Studie durch. Sie konnten mikroskopisch eine Vielzahl an peripheren Nervenendigungen vor allem auf sakraler Ebene beobachten, welche nach eigener Aussage möglicherweise Nozizeptoren sein könnten [60].

Die zum jetzigen Zeitpunkt aktuellste Untersuchung zur Innervation der FTL wurde 2022 von Robert Terzis durchgeführt. Er färbte histologische Schnitte mit Elastica van Gieson (ElHvG), anti-pan Neurofilament (pNFM) und anti-TH und beobachtete ein ausgeprägtes Netzwerk an Nervenfasern in der FTL sowie Golgi-Sehnenorgane (GTO) und RK [93].

Mit Ausnahme von Bednar et al. bringen alle genannten Autoren die FTL aufgrund ihrer Ergebnisse zur Innervation in einen Zusammenhang mit einer Schmerzentstehung in diesem Bereich.

1.2 *Musculus multifidus*

Der M. multifidus (MF) (lat. „vielgefiederter Muskel“) gehört zur tief gelegenen autochthonen Rückenmuskulatur, genauer zum medialen Trakt des M. erector spinae (ES). In seiner Gesamtheit erstreckt er sich dorsal vom Os sacrum bis zur Halswirbelsäule (Axis) und je nach Lokalisation wird er unterteilt in einen lumbalen, thorakalen und cervikalen Anteil. Der lumbale Anteil wird dorsalseitig von der FTL bedeckt. Ursprung sind die jeweiligen Processus (Procc.) transversi mit Ausnahme des lumbalen Anteils, der seinen Ursprung am Os sacrum, der Crista iliaca und den Procc. mamillares hat. Der Ansatz befindet sich je 3 - 5 Wirbelsäulensegmente höher an den Procc. spinosi. Einige Fasern des lumbalen Anteils stehen darüber hinaus in Verbindung mit der Aponeurose des übrigen ES und der Gelenkkapsel der Facettengelenke. Seine Funktionen sind die Bewegung der Wirbelsäule sowie deren Stabilisation. Weiterhin besteht über die sehnigen Abschnitte des MF eine Verbindung mit dem Lig. sacrotuberale. Damit ist der MF auch Bestandteil des ligamentären Stützsystems des ISG. Die Innervation erfolgt über den Ramus posterior des jeweiligen Spinalnerven [83, 101].

Von Bedeutung für diese Arbeit ist hauptsächlich der M. multifidus lumbalis, welcher im Folgenden genauer betrachtet wird.

In den letzten Jahren hat die lumbale Muskulatur, insbesondere der M. multifidus lumbalis an Aufmerksamkeit gewonnen. Besonders im Zusammenhang mit dem unteren Rückenschmerz ist er in den Fokus aktueller Untersuchungen gerückt. Hauptsächlich handelt es sich bei diesen Untersuchungen um bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) und Sonografie, um die Fettinfiltration und die Querschnittsfläche zu bestimmen. Hinsichtlich Veränderungen der Faserstruktur wurden in manchen Fällen Muskelbiopsien entnommen. In nahezu allen Untersuchungen wurde der MF differenziert betrachtet und nicht dem ES zugeordnet, was sich auch in den Ergebnissen widerspiegelt. So konnten Veränderungen unter bestimmten Bedingungen teilweise im MF, jedoch nicht in der Muskulatur des ES beobachtet werden und umgekehrt.

Ein Review aus 2016 von Goubert et al. hinsichtlich struktureller Veränderungen bei unspezifischen chronischen (CLBP), wiederkehrenden (RLBP) und akuten (ALBP) Rückenschmerzen aus 15 Studien kam anhand bildgebender Verfahren zu dem Ergebnis, dass eine Atrophie des MF bei Menschen mit CLBP

beobachtet werden konnte, nicht aber bei RLBP und ALBP. Bzgl. einer Fettinfiltration waren die Ergebnisse bei CLBP uneinheitlich, bei RLBP wurde diese nicht beobachtet. Faseranomalien konnten in Biopsien nicht nachgewiesen werden [31].

Goubert et al. (2017) gingen daraufhin einen Schritt weiter und verglichen nicht nur die Struktur, sondern auch die Stoffwechselaktivität der lumbalen Muskulatur in Patienten mit CLBP und RLBP mittels MRT und fMRT. Sie beobachteten eine höhere Fettinfiltration des MF bei CLBP, ohne dass eine deutliche Atrophie vorlag. Die Stoffwechselaktivität der Muskulatur war bei CLBP ebenfalls höher als bei RLBP, was auf eine relativ höhere Intensität der Kontraktion hinweisen könnte [29].

Ein Jahr später untersuchten sie den Zusammenhang zwischen Druckschmerzempfindlichkeit und strukturellen Veränderungen der lumbalen Muskulatur bei verschiedenen Gruppen von Rückenschmerzpatienten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine höhere Schmerzempfindlichkeit mit einer kleineren Muskelquerschnittsfläche des MF verbunden ist und umgekehrt, dies jedoch unabhängig von den verschiedenen Patientengruppen ist. Zwischen dem Ausmaß der Fettinfiltration und Schmerzempfindlichkeit konnte dagegen kein Zusammenhang festgestellt werden. Eine ausgeprägtere Fettinfiltration steht jedoch in Verbindung mit einem höheren BMI und dem Alter der Patienten [30].

Park et al. (2018) untersuchten strukturelle Veränderungen des MF (Höhe L5) bei Patienten mit unterem Rückenschmerz, Patienten mit lumbaler Radikulopathie und degenerativer lumbaler Kyphose (DLK). Eine Atrophie des MF lag bei allen Patienten vor. Eine erhöhte Fettinfiltration wurde bei Patienten mit lumbaler Radikulopathie und DLK gesehen, bei Patienten mit unterem Rückenschmerz waren die Ergebnisse uneinheitlich. Des Weiteren fanden sie Unterschiede zwischen Gesunden: Insgesamt war die Querschnittsfläche des MF vergleichbar zwischen Personen unterschiedlichen Alters, jedoch größer bei Männern als bei Frauen. Die Fettinfiltration nimmt mit steigendem Alter zu, aber verhältnismäßig mehr bei Frauen als bei Männern. Diese scheint auf Höhe L5-S1 zu beginnen und breitet sich nach kranial aus [71].

Agten et al. (2020) betrachteten als primären Endpunkt die Faserzusammensetzung des MF (Höhe L4) bei Patienten mit CLBP und konnten diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe feststellen. Eine Atrophie konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Als sekundären Endpunkt betrachteten sie die Funktion und fanden einen Unterschied im Aktivitätslevel

und der Muskelkraft, die bei der gesunden Kontrollgruppe größer war [1]. Huang et al. (2022) untersuchten morphologische Veränderungen der paraspinalen Muskulatur geschlechts- und altersabhängig in Gesunden und Patienten mit lumbalen, degenerativen Erkrankungen. Die Untersuchung der Gesunden ergab, dass die Muskulatur der Männer eine größere Querschnittsfläche (Höhe L4/5) hatte, wohingegen die Frauen eine stärkere Fettinfiltration aufwiesen. Mit zunehmendem Alter nahm die Querschnittsfläche bei beiden Geschlechtern allmählich ab, während die Fettinfiltration sowohl bei Gesunden als auch bei Erkrankten anstieg. Das Ausmaß der Fettinfiltration korrelierte zusätzlich positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung [42].

Es gibt weitere Arbeiten, die die strukturellen Veränderungen des MF im Kontext von Bandscheibenerkrankungen und den damit verbundenen Schmerzen betrachten.

Stevens et al. (2020) untersuchten den Zusammenhang zwischen lumbalen Bandscheibenvorfällen und strukturellen Veränderungen des MF in Form einer Meta-Analyse. Es wurden 10 Studien in die Analyse aufgenommen, und die Unterschiede zwischen beiden Seiten in Bezug auf Größe und Verteilung der Muskelfasern sowie die Größe des gesamten Muskels verglichen. Der MF zeigte eine verstärkte Fettinfiltration sowie eine Atrophie des gesamten Muskelgewebes als auch der einzelnen Fasern bei den Patienten mit Bandscheibenvorfällen. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Abnahme der Muskelfasergröße von Typ I und II mit gleichzeitiger, signifikanter Zunahme der Muskelfaseranzahl von Typ I auf der Seite des Bandscheibenvorfalles. Signifikante Unterschiede der Gesamtmuskelgröße konnten nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigten, dass Patienten mit unilateralen Bandscheibenvorfall auch strukturelle Veränderungen des ipsilateralen MF aufwiesen [89].

Wang et al. (2022) publizierten ein Review über den Zusammenhang und den zugrunde liegenden Mechanismen zwischen einer Bandscheibendegeneration und der Fettinfiltration der paraspinalen Muskulatur bei Patienten mit CLBP. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Fettinfiltration der paraspinalen Muskulatur, wie des MF, eine zentrale Rolle in der Entstehung einer Bandscheibendegeneration spielt und diese keinen isolierten Prozess darstellt. Dies wurde u.a. dadurch deutlich, dass die Fettinfiltration in der Muskulatur (Höhe L4/5) stärker ausgeprägt war, wenn die angrenzenden Wirbelkörperendplatten beschädigt waren. Die zugrunde liegenden, potenziellen Mechanismen der Fettinfiltration sind dabei

vielfältig und umfassen inflammatorische Prozesse, Fettleibigkeit, Umwandlung hämatopoietischen Knochenmarks zu Fettmark und Adipokine [104].

Shi et al. (2022) betrachteten ebenfalls den Zusammenhang zwischen der Fettinfiltration paraspinaler Muskulatur und lumbaler Bandscheibendegeneration sowie dem zugrunde liegenden Mechanismus. Dabei bestimmten Sie die gesamte Muskelquerschnittsfläche, die Wirbelkörperendplattenfläche von LWK 4 und die Fettquerschnittsfläche mittels MRT. Darüber hinaus entnahmen sie Gewebeproben von MF und lumbaler Bandscheibe von Patienten mit Bandscheibenvorfall, die sich einer Diskektomie unterzogen. In diesen Proben wurde die Gen- und Proteinexpression von TNF mittels qPCR und ELISA quantifiziert. Es zeigte sich, dass die Gesamtquerschnittsfläche des MF in keinem Zusammenhang mit einer Bandscheibendegeneration stand, jedoch eine starke Korrelation zwischen den Schweregraden der Bandscheibendegeneration und der Fettinfiltration des MF vorhanden war. Gleiches konnte auch bzgl. der Proteinexpression von TNF in den Gewebeproben beobachtet werden. Diese war bei Patienten mit schwerer Degeneration höher als bei Patienten mit leichter Degeneration. Auch ihre Ergebnisse sprechen für einen Zusammenhang und sie gehen davon aus, dass die lumbale Bandscheibendegeneration eine Fettinfiltration durch Entzündung induziert [82].

Ding et al. (2022) untersuchten die paraspinale Muskulatur bei degenerativen Erkrankungen der LWS hinsichtlich ihrer Degenerationsmuster und ihrer Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankungen. Bei den Erkrankungen handelte es sich um die degenerative lumbale Spondylolisthese (DLS) und die degenerative lumbale Kyphose (DLK). Sie stellten fest, dass die betreffenden Muskeln je nach Erkrankung unterschiedliche Degenerationsmuster aufwiesen. Ihre Ergebnisse waren folgende: Atrophie und Fettinfiltration des MF war bei Patienten mit DLS ausgeprägter als bei Patienten mit DLK. In beiden Patientengruppen unterschied sich die Degeneration des MF zwischen allen benachbarten Segmenten [22].

Yazici und Yerlikaya (2022) wollten Muskelpathologien bestimmen, um Erkrankungen im unteren Rückenbereich, wie lumbale Bandscheibenvorfälle oder andere Erkrankungen, die mit Schmerzen in diesem Bereich verbunden sind, zu verstehen und daraufhin geeignete Behandlungsmethoden ableiten zu können. Sie untersuchten zwei Gruppen mit lumbalen Bandscheibenvorfällen, einmal mit und einmal ohne Wurzelkompression, hinsichtlich Degeneration und Asymmetrie des MF u.a. Mittels MRT wurden auf Höhe L3-S1 Asymmetrie, Querschnittsfläche und Fettinfiltration gemessen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine Korrela-

tion zwischen Bandscheibenvorfällen und Muskeldegeneration. In beiden Seiten der Mm. multifidi konnte eine starke Fettinfiltration von über 50% beobachtet werden, mit zunehmenden Schweregrad bei Vorliegen einer Wurzelkompression. Weiterhin war die Fettinfiltration neben Alter und BMI signifikant positiv mit der Schmerzdauer korreliert. Unterschiede bezüglich der Querschnittsflächen des MF und eine Asymmetrie zwischen den Gruppen konnte nicht bestätigt werden [110].

Es gibt neben den zuvor genannten Untersuchungen am Menschen auch eine Studie von James et al. (2022), die am Tiermodell untersuchten, ob insbesondere die Muskelspindeln (MS) des MF, wie der MF selbst, strukturellen und damit funktionellen Veränderungen durch Bandscheibendegeneration unterliegen. Sie untersuchten Gewebeproben von Merinoschafen mikroskopisch, inklusive Immunhistochemie zur Beurteilung der Kollagenexpression. Veränderungen gab es in diesem Fall hinsichtlich der Querschnittsfläche der Kernkettenfasern sowie das Bindegewebe betreffend. Die Dicke des Bindegewebes, welches die MS umgibt, war erhöht, ebenso wie die Kollagenexpression von Typ I und III. Bzgl. Anzahl und Lage der MS gab es keine Veränderungen. Sie schlussfolgerten, dass durch die strukturellen Veränderungen der MS propriozeptive Defizite entstehen können, was wiederum in einem Zusammenhang mit Schmerzen im unteren Rücken steht [45].

Neben Struktur und Stoffwechselaktivität betrachten verschiedene Autoren auch die Biomechanik und Funktion der lumbalen Muskulatur vor dem Hintergrund des unspezifischen, unteren Rückenschmerzes.

Masaki et al (2017) untersuchten Patienten mit unterem Rückenschmerz hinsichtlich der Steifigkeit der paraspinalen Muskulatur mittels Scherwellenelastografie und verglichen diese mit Gesunden. Sie zeigten, dass die Muskelsteifigkeit des MF der Patientengruppe in Bauchlage höher war als die der Gesunden und gehen davon aus, dass der untere Rückenschmerz mit einer Muskelsteifigkeit des MF assoziiert ist. Da sie in der Annahme waren, dass die effektive Dehnungsposition der Muskulatur für die Rehabilitation von Bedeutung ist, wollten sie in einer nächsten Studie (2018) an gesunden Probanden den Effekt der Rumpfposition auf die Muskelsteifigkeit klären, welche die Dehnung des MF u.a. widerspiegelt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Schermodul signifikant niedriger in Bauchlage (Ruheposition) war als in den anderen Positionen, welche Flexion und Rotation beinhalten, und die Muskulatur nur in der Rumpfbeugeposition effektiv gedehnt

zu werden schien [61].

Eine weitere Studie an gesunden Probanden hinsichtlich der haltungsbezogenen Muskelsteifigkeit wurde ebenfalls mittels Scherwellenelastografie durchgeführt. Da die elastischen Eigenschaften der paraspinalen Muskeln eine entscheidende Rolle bei der Stabilisierung der Wirbelsäule spielen, gingen Creze et al. (2019) davon aus, dass diese Eigenschaften von der Körperhaltung abhängen und sich durch Schmerzen im unteren Rücken stark verändern können. Sie zeigten, dass die paraspinale Muskulatur, einschließlich des MF, ein unterschiedliches biomechanisches Verhalten aufweist. Die Steifigkeit des MF war in den weiter caudalen Anteilen (S1) in verschiedenen Positionen höher als in den Anteilen darüber (L3). Es zeigten sich im Elastogramm zwei mechanische Muster. Während in den meisten Fällen die Steifigkeit eines Muskels homogen war, konnte in einigen Fällen eine höhere Steifigkeit in der oberflächlichen Schicht des Muskels registriert werden, was auf die darüber liegenden Faszien wie FTL und die Aponeurose des ES zurückgeführt und als „Faszieneffekt“ beschrieben wurde [16].

Agten et al. (2020) betrachteten verschiedene Endpunkte in Patienten mit CLBP, darunter auch physiologische und funktionelle Maße, und verglichen diese mit einer gesunden Kontrollgruppe. Sie stellten fest, dass es zwischen den beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied bzgl. des Aktivitätslevels und der Muskelkraft des MF gab, und diese bei der Kontrollgruppe höher war [1].

Eine Studie zur myoelektrischen Aktivität der lumbalen Muskulatur bei Rückenschmerzen wurde von Balasch-Bernat et al. (2021) durchgeführt. Mittels Elektromyografie (EMG) wurde hierbei die elektromyografische Oberflächenaktivität während verschiedener Phasen der Rumpfstreckung gemessen und diese zwischen Patienten mit CLBP, RLBP und Gesunden verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten mit CLBP eine höhere EMG-Aktivität des MF aufwiesen als die anderen Gruppen [7].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass degenerative Veränderungen im Sinne einer Zunahme der Fettinfiltration und Atrophie des Muskelgewebes beobachtet werden konnten, ohne dass eine Abnahme der Gesamtgröße oder der Querschnittsfläche des Muskels vorlag. Zusätzlich konnte (vermutlich) unter Einfluss inflammatorischer Prozesse bei Schmerzzuständen auch eine Veränderung in der Faserzusammensetzung und Stoffwechselaktivität festgestellt werden, und damit eine positive Korrelation mit dem unteren Rückenschmerz.

1.3 Propriozeptoren

Propriozeptoren sind rezeptive Strukturen der Tiefensensibilität (Propriozeption). Zu den Propriozeptoren gehören Ruffini-Körperchen, Vater-Pacini-Körperchen, Muskelspindeln, Golgi-Sehnenorgane und Gelenksensoren. Es handelt sich dabei um Mechanosensoren, die in der Haut, Muskeln und Sehnen sowie in Gelenken vorkommen. Sie dienen der Eigenwahrnehmung des Körpers und melden verschiedene Zustandsänderungen, welche den Lagesinn, Stellungssinn, Kraftsinn und Bewegungssinn betreffen [83]. Daraus ergibt sich eine große Bedeutung ihrer Funktion und dies macht sich insbesondere dann bemerkbar, wenn es zu Einschränkungen oder Veränderungen der Sensorik kommt.

Es gibt einige Autoren, die eine Verbindung zwischen der Propriozeption, insbesondere einer reduzierten Propriozeption, und Schmerz herstellen [3, 4, 23, 53, 62, 79, 95, 111]. Einen kausalen Zusammenhang zwischen Propriozeptoren und Schmerzentstehung formulierten lediglich zwei Autoren.

Wilke et al. schlussfolgerten, dass eine beeinträchtigte propriozeptive Signalübertragung zur Sensibilisierung von nozizeptiven Fasern führt, was wiederum die Schmerzschwelle herabsetzt [106].

Vilensky et al. sind in der Annahme, dass große Axone, die normalerweise propriozeptive Informationen übertragen, ihre Entladungsrate in Anwesenheit inflammatorischer Prozesse steigern, was möglicherweise als Schmerz wahrgenommen werden könnte [98].

1.3.1 Ruffini-Körperchen

Ruffini-Körperchen (RK) sind langsam adaptierende Mechanosensoren (genauer SA-II-Rezeptoren), welche auf Dehnungsreize reagieren. Seine Afferenzen laufen über Nervenfasern vom Typ A β (Erlanger/Gasser) bzw. II (Lloyd/Hunt). Bezüglich ihrer Lage werden RK vorwiegend den kutanen Mechanosensoren zugeschrieben [15].

Erstbeschreiber der RK war der italienische Histologe und Embryologe Angelo Ruffini. Er entdeckte RK mit der Goldchlorid-Methode nach Fischer im subkutanen Fettgewebe der Leistenhaut der Finger und Zehen beim Menschen (1893), insbesondere an Grenzschichten und zwischen bindegewebigen Septen.

Er beschreibt ein charakteristisches Stützgewebe dieser Nervenorgane als spin-

delförmig oder seltener auch zylindrisch mit einer Größe von bis zu 1350 x 200 µm. Das umgebende Bindegewebe enthält reichlich elastische Fasern, welche in Längsrichtung der Spindel ausgerichtet sind und über die beiden Enden des Körperchens hinaus auslaufen. Das Körperchen selbst wird von dem Perineurium seines zugehörigen myelinisierten Nerven umhüllt. Bei Eintritt in das Körperchen verliert dieser Nerv seine Myelinscheide, verzweigt sich in bis zu 7 Äste und bildet eine endständige Nervenplatte mit Endungen in zylindrischer Form. Meist tritt der versorgende Nerv an den Seiten des Körperchens ein. Blutkapillaren begleiten diesen Nerv auf seinem Weg, umschließen das Körperchen von außen und verteilen sich in großer Anzahl innerhalb des Körperchens. Ruffini sieht in Bezug auf die Morphologie eine Ähnlichkeit zu den Golgi-Sehnenorganen, schreibt ihnen jedoch nicht die gleiche Funktion zu, nicht zuletzt aufgrund ihrer unterschiedlichen Lokalisation [76].

Der tschechische Anatom Zdenek Halata beschäftigte sich ebenfalls intensiv mit sensorischen Nervenendigungen, wie den RK. 1985 untersuchten Halata et al. u.a. das menschliche Knie und beschreiben in der Gelenkkapsel generell drei verschiedene Typen von RK bezogen auf ihre Morphologie unter dem Elektronenmikroskop:

1. kleine kugelförmige RK ohne Kapsel von etwa 20 µm Größe
2. kleine ovoide und verzweigte RK mit einer Kapsel (gebildet aus dem umgebenden Bindegewebe) von etwa 50-150 µm Größe
3. große ovoide RK mit einer vollständigen oder unvollständigen Perineuralkapsel von einer Größe über 150 µm

Weiterhin kamen Halata et al. zu folgenden Ergebnissen:

Das afferente Axon hat einen Durchmesser von 3-6 µm, ist myelinisiert und besitzt Aufzweigungen mit Verdickungen im Inneren des Körperchens, sogenannte Zylinder. Diese sind unvollständig von Schwannzellen ummantelt und weisen fingerförmige Ausziehungen auf, über die sie im Bindegewebe der Gelenkkapsel bzw. der Bänder oder Dermis verankert sind. Die Zylinder sind zueinander parallel angeordnet und an den Faserverlauf der Kollagenfasern ausgerichtet, in welche sie eingebettet sind. RK können eine Kapsel bestehend aus Fibroblasten oder Perineuralkapseln besitzen. Das Vorhandensein einer Kapsel ist wiederum abhängig von der Struktur des umgebenden Bindegewebes. Bspw. scheint die Kapsel in Bän-

dern mit parallel angeordneten Kollagenfasern deutlich ausgebildet zu sein, während RK in Bereichen mit diffuser Ausrichtung der Kollagenfasern keine Kapsel aufweisen. Blutgefäße sind häufig in direkter Umgebung der RK und Kapillaren zwischen den einzelnen Zylindern innerhalb des Körperchens zu finden. Halata et al. zufolge besitzen RK mit Kapsel Ähnlichkeit zu GTO, während RK ohne Kapsel Ähnlichkeit zu komplex verzweigten freien Nervenendigungen besitzen [35, 38].

Die Ergebnisse dieser elektronenmikroskopischen Untersuchung decken sich sowohl mit früheren lichtmikroskopischen Untersuchungen der Gelenkkapsel am Tiermodell als auch an humanem Gewebe, wie bspw. die behaarte Haut [38].

Einen weiteren großen Einfluss hatten Freeman und Wyke (1967). Auf Grundlage eines Kniegelenks der Katze berücksichtigen sie zur Klassifizierung von Nervenendigungen neben der Morphologie und Größe auch andere Charakteristika, wie deren Lokalisation, den Durchmesser der zugehörigen Nervenfasern und funktionelle Eigenschaften. RK gehören demnach zu den Typ 1 Nervenendigungen nach Freeman und Wyke [25]:

Es handelt sich dabei um ein kugelförmiges oder ovoides Körperchen (durchschnittlich $100 \times 40 \mu\text{m}$) mit hauchdünner Kapsel aus 1-2 Bindegewebsschichten und baumförmigen Verzweigungen von Nervenenden, welches sich zu Gruppen aus 3-6 Körperchen verknüpft. Es besitzt auf einer Seite eine hiläre Vertiefung, über welche ein kleines myelinisiertes terminales Axon eintritt und sich innerhalb des Körperchens in 3-5 unmyelinisierte Äste aufteilt. Eine Blutkapillare und ein unmyelinisiertes akzessorisches Axon begleiten das Axon bis ins Innere des Körperchens und teilen sich dort weiter auf. Jedes Körperchen einer Gruppe wird von der gleichen Nervenfasern (durchschnittlich $5-8 \mu\text{m}$) innerviert. Funktionell gesehen handelt es sich um einen Mechanorezeptor, afferent, langsam adaptierend mit geringer Reizschwelle. Zu finden sind sie in allen Regionen des Stratum fibrosum der Gelenkkapsel, ein paar finden sich ebenfalls in extrinsischen Bändern des Gelenks sowie im paraartikulären Periost und gelenknahen Sehnen [25].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vielen (histo-)morphologischen Untersuchungen des RK eine große Variabilität bzgl. seiner Gestalt und Größe zeigen, jedoch sind die einzelnen strukturellen Bauelemente grundsätzlich vorhanden und den Ergebnissen gemein.

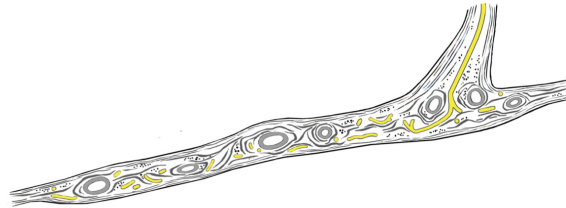


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung eines Ruffini-Körperchens.

Das Vorkommen von RK innerhalb von Bindegewebe ist in einigen Körperregionen des Menschen inzwischen reichlich beschrieben. Dazu gehören die Gelenke mit ihrem Stützapparat der unteren und oberen Extremität sowie deren Faszien- und Ligamentensystem [2, 5, 13, 20, 24, 26, 27, 32–34, 36, 38, 46, 47, 52, 56, 59, 65–68, 72–74, 76, 86–88, 97].

Im Bereich der Wirbelsäule und des LSÜ gibt es bislang wenige Hinweise auf das Vorkommen von RK. Nachgewiesen wurden sie in den zervikalen und lumbalen Bandscheiben [75, 109], in den lumbalen Facettengelenken [96], dem Lig. iliolumbale [48] und dem thorakalen Anteil der Fascia thoracolumbalis [93]. Auch in inneren Organen des Menschen wurden RK beschrieben [37] sowie innerhalb von Muskulatur [14, 19].

1.3.2 Muskelspindeln

Muskelspindeln (MS) sind spindelförmige Mechanosensoren, die in die Skelettmuskulatur eingelagert sind, um dort den Kontraktionszustand des Muskels zu detektieren. Sie bestehen aus 2 bis 14 intrafusalen Fasern, welche zu den extrafusalen Fasern (die Muskelfasern der Skelettmuskulatur) parallel angeordnet und von einer aus mehreren Bindegewebslamellen und Perineuralkzellen bestehenden Kapsel umgeben sind. Die bindegewebige Kapsel dehnt sich in der Äquatorialebene aus und kann einen Durchmesser von 100-300 μm sowie eine Länge von 4-10 mm erreichen [64, 77, 91]. Die Anzahl der intrafusalen Fasern und die Größe der MS ist variabel je nach Muskel [11, 51].

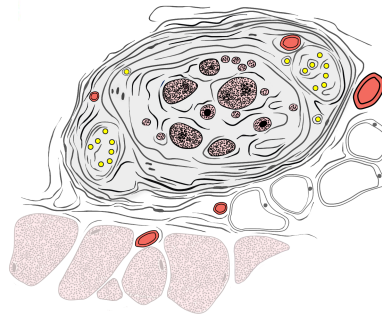


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung einer Muskelspindel im Querschnitt, eingebettet in extrafusale Fasern der Skelettmuskulatur.

In die MS treten mehrere Nervenbündel ein, die jeweils aus bis zu 20 Fasern bestehen und sich nach ihrem Eintritt in die Spindel weiter aufteilen [91].

Abhängig von der Anordnung ihrer Zellkerne im Sarkoplasma können zwei Arten intrafusaler Fasern unterschieden werden: Kernsack- und Kernkettenfasern. Zwischen den einzelnen intrafusalen Fasern befinden sich feine bindegewebige Septen und Flüssigkeit.

Kernkettenfasern treten an den beiden Spindelpolen aus der Kapsel aus und sind mit dem extrafusalen Bindegewebe verbunden. Die Kernkettenfasern inserieren in der Kapsel und verlassen diese nicht [77].

Die intrafusalen Fasern besitzen wiederum zwei verschiedene Arten von sensorischen Nervenendigungen: primäre und sekundäre Endigungen.

MS mit primären Endigungen werden von Ia-Afferenzen (nach Lloyd und Hunt) innerviert, welche sich spiralig um das Zentrum der intrafusalen Fasern wickeln

und werden entsprechend ihrer Morphologie als „annulospiral endings“ bezeichnet. MS mit sekundären Endigungen werden von Afferenzen Typ II (nach Lloyd und Hunt) innerviert und sind hauptsächlich bei Kernkettenfasern zu finden. In Form eines Bündels mit dünnen, strahlenförmigen Verzweigungen sind sie juxta-äquatorial mit der intrafusalen Faser verbunden und werden daher als „flower-spray endings“ bezeichnet. Während die schnell adaptierenden primären Endigungen ein dynamisches Antwortverhalten zeigen und sowohl die Länge als auch deren Geschwindigkeitsänderung messen, handelt es sich bei den sekundären Endigungen um langsamer adaptierende Rezeptoren, die hauptsächlich die Längenänderung messen [64, 92, 105].

Hinsichtlich ihrer Morphologie kommt die Mehrheit zu diesen übereinstimmenden Ergebnissen bei Mensch und Tier, mit Ausnahme einer Übersichtsarbeit aus 2018 von Macefield und Knellwolf, die den primären Endigungen keine annulospirale Form zuschreiben und „flower-spray endings“ auch bei Kernsackfasern sehen [57]. Anders als die übrigen Mechanosensoren besitzt die MS, bzw. ihre intrafusalen Fasern, eine eigene motorische Innervation über γ - und β -Efferenzen [21]. Motorische Endplatten befinden sich an den kontraktilen Elementen der Kernsack- und Kernkettenfasern, die jeweils an den Faserenden lokalisiert sind. Die Empfindlichkeit der Muskelspindel kann darüber gesteuert und bei Kontraktion des Skelettmuskels beibehalten werden [64]. Die Innervation, insbesondere die motorische Innervation betreffend, herrschen in der aktuellen Literatur allerdings Unstimmigkeiten.

Weiterhin werden im Gegensatz zu den anderen Mechanosensoren in der Literatur bzgl. ihrer Morphologie und Innervation degenerative Veränderungen beschrieben, sowie Veränderungen im Rahmen von Muskelerkrankungen [51, 91].

1.3.3 Golgi-Sehnenorgane

Golgi-Sehnenorgane (GTO) gehören zu den langsam adaptierenden Mechanosensoren und sprechen auf Dehnung an. Sie werden von Typ Ib Nervenfasern (nach Lloyd und Hunt) innerviert. GTO befinden sich regelhaft in Muskel-Sehnen-Übergängen. Über Kollagenfaserbündel sind sie mit der Sehne am einen Ende und über Muskelfasern am anderen Ende verbunden und sind zu diesen in Serie/Reihe geschaltet [92].

Erstbeschreiber des GTO war Camillo Golgi, ein italienischer Mediziner und Histologe. Er machte in einer Sehne die Entdeckung von sensorischen Nervenfasern, die reichlich verzweigt enden und von einer Kapsel umgeben sind (1878) [12, 28].

Ab 1960 folgten einige elektronenmikroskopische Untersuchungen des GTO auf seine Ultrastruktur in Gewebe von Mensch und Tier. Anhand von dreidimensionalen Rekonstruktionen kamen einige Autoren zu übereinstimmenden Ergebnissen:

GTO sind spindelförmig, etwa 600 x 100 pm groß und besitzen eine Kapsel, bestehend aus Zellen, die mit den umgebenden Perineuralzellen der afferenten Nervenfasern zusammenlaufen. Das Kapsellumen ist durch septale Fortsätze in longitudinale Kompartimente aufgeteilt. Die Kompartimente beinhalten entweder myelinisierte Fasern („neuronaes Kompartiment“), Axonenden („terminales Kompartiment“) oder Kollagenfasern („fibröses Kompartiment“). An seinem proximalen und distalen Ende treten Kollagenfasern ein- und aus und durch Flüssigkeit voneinander getrennte Kollagenfaserbündel spiralisieren entlang der Longitudinalachse des GTO. Die innervierende Nervenfasern ist myelinisiert mit einem Durchmesser von 14-16 pm. Sie tritt mittig von der Seite in das Organ ein. Die myelinisierten Fasern drehen sich spiralförmig bevor sie ihre Myelinscheide verlieren und enden als unmyelinisierte Axonenden, welche sich wiederum in mehrere Äste aufteilen. Innerhalb des Lumens sind die Kollagenfaserbündel mit den unmyelinisierten Axonen verflochten [69, 80, 112].

GTO befinden sich jedoch nicht nur an Muskel-Sehnen-Übergängen, sondern auch in Bändern, wie am Beispiel der Kreuzbänder des Kniegelenks und in Faszien, wie der FTL gezeigt wurde [81, 93, 112].

1.4 Problemdarstellung und Zielsetzung

Bisherige Studien, die den Zusammenhang zwischen Rückenschmerzen und der FTL, sowie der Mm. multifidi untersucht haben, gehen davon aus, dass diese Strukturen des LSÜ eine Rolle bei der Schmerzentstehung besitzen. Der kausale Zusammenhang ist jedoch bislang nicht gänzlich geklärt.

Um zu einer weiteren Klärung beizutragen, ist das Ziel dieser Arbeit, die Darstellung der Verteilung und Häufung von Propriozeptoren in FTL und MF im Sinne einer Kartografierung. Der Nachweis propriozeptiver Strukturen erfolgt mittels

verschiedener histologischer Färbungen und IHC. Einen Überblick über die zur Anwendung kommenden Marker gibt die unten stehende Tabelle 1.1. Anhand der Kartografierung werden die daraus entstehenden Verteilungsmuster betrachtet, um hieraus mögliche Erklärungen abzuleiten, sowie eine Grundlage für gezielte Therapieansätze zu schaffen. Des Weiteren wird der MF bzgl. seiner Morphologie betrachtet und sowohl mit bestehenden als auch in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen verglichen, um bisherige Beobachtungen hinsichtlich degenerativer Veränderungen zu bestätigen oder zu ergänzen.

Tabelle 1.1: Übersicht über die zur Anwendung kommenden Marker.

Marker	Zielstruktur und Aussagekraft
pNFM	Identifizierung und Differenzierung von Neuronen von anderen Zelltypen
TH	Darstellung von efferenten sympathischen Fasern
MBP	Darstellung von myelinisierten Fasern im zentralen und peripheren Nervensystem
S-100	Darstellung von myelinisierten Fasern im peripheren Nervensystem, insbesondere von afferenten Fasern
TRPC4	Darstellung von an Rezeptoren gekoppelter, Calcium-permeabler Kationenkanäle, hinweisend auf afferente Fasern

KAPITEL 2

Material und Methoden

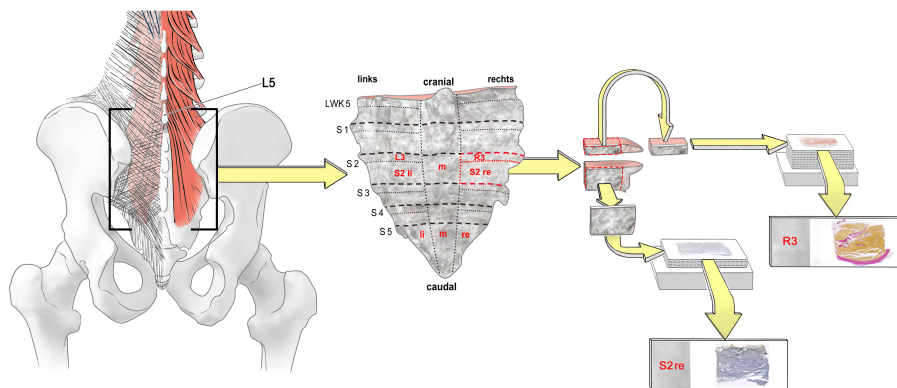


Abbildung 2.1: Ein Überblick über die Materialentnahme bis hin zum auszuwertenden Präparat.

2.1 Material

2.1.1 Humanpräparate

Für diese Arbeit wurde das Gewebe von insgesamt 10 Körperspenden untersucht. Die Körperspender haben sich zu Lebzeiten für Studien- sowie medizinische Aus- und Fortbildungszwecke zur Verfügung gestellt. Es liegt ein positives Ethikvotum (Studennummer X2019-823-andere) durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität vor. Das Gewebe wurde im unfixierten Zustand entnommen und anschließend für etwa zwei Wochen in Formaldehyd fixiert. Es handelt sich um den kaudalen Anteil des posterioren Blattes der Fascia thoracolumbalis sowie die darunter liegenden Mm. multifidi beider Seiten. Die Körperspenden waren zum Zeitpunkt ihres Todes zwischen 76

und 97 Jahre alt, woraus sich ein Durchschnittsalter von 84,8 Jahren ergibt. Von den 10 Körperspenden waren 5 weiblich und 5 männlich.

2.1.2 Gewebeproben

Für die histologische Untersuchung wurden Schnitte der FTL und der Mm. multifidi angefertigt.

Bei den Proben der FTL handelt es sich um oberflächenparallele Schnitte sowie Querschnitte der Faszie mit darunterliegenden Mm. multifidi.

2.1.2.1 *Fascia thoracolumbalis oberflächenparallel*

Alle Objektträger mit oberflächenparallelen Schnitten der FTL wurden mit einem Antikörper gegen den kurztransienten Rezeptorpotenzialkanal 4 (TRPC4) immunhistochemisch gefärbt.

Zusätzlich wurden die Schnitte einer Körperspende mit Antikörpern gegen TH, Myelin Basic Protein (MBP), S-100-Protein und pNFM immunhistochemisch gefärbt.

2.1.2.2 *Fascia thoracolumbalis quer*

Alle Objektträger mit Querschnitten der FTL wurden mit Elastica van Gieson (ElHvG) und Azan nach Heidenhain gefärbt.

Zur Darstellung der faserigen Komponenten und damit zur Einordnung von Bindegewebsstrukturen eignete sich ElHvG als Spezialfärbung sehr gut. Insbesondere die Darstellung von Elastin war hilfreich zur Identifikation der RK.

Zur weiteren Differenzierung von Bindegewebsstrukturen eignete sich die Spezialfärbung Azan nach Heidenhain.

Exemplarisch wurden zum Nachweis neuronaler Strukturen ausgewählte Schnitte mit Antikörpern gegen pNFM und MBP immunhistochemisch gefärbt.

2.1.2.3 *Musculi multifidi quer*

Alle Objektträger mit Querschnitten der Mm. multifidi wurden mit ElHvG und Azan nach Heidenhain gefärbt.

Zur Darstellung der faserigen Komponenten und damit zur Einordnung von Bindegewebsstrukturen eignete sich ElHvG als Spezialfärbung sehr gut. Insbesondere die Darstellung von Elastin war hilfreich zur Identifikation der RK.

Zur weiteren Differenzierung von Bindegewebsstrukturen und Detektion von MS eignete sich die Spezialfärbung Azan nach Heidenhain sehr gut.

Exemplarisch wurden zum Nachweis neuronaler Strukturen ausgewählte Schnitte mit Antikörpern gegen pNFM und MBP immunhistochemisch gefärbt.

2.2 *Methoden*

2.2.1 *Geräte*

- Gewebeinfiltrationsautomat EFTP, Hersteller Intelsint S.R.L.
- Modulares Paraffin-Einbettssystem TES Valida, Hersteller Medite[®]
- Rotationsmikrotom RM 2155, Hersteller Leica[®]
- Streckbad Typ 1052, Hersteller GFL
- Lichtmikroskop Typ BA410E, Firma Motic[®]
- Mikroskopie-Scanner EasyScan Pro 6, Firma Motic[®]

2.2.2 *Chemikalien*

- Fixans aus gepuffertem 4%-igen Formaldehyd
- Intermedium: Roticlear[®], Firma Carl Roth GmbH + Co. KG
- Paraffin: Paraplast plus, Firma McCormick Scientific
- Elastica van GIESON Färbung: Resorcin-Fuchsin-Lösung, Hersteller Roth[®] (Art.-Nr. X877.2)
- Azan-Färbung nach HEIDENHAIN: Azokarmin G, Anilinblau, Orange G, Eisessig, Ethanol 90%, Anilin und Wolframatophosphorsäure

- immunhistochemische Färbungen: Antigen-Demaskierungslösung (VECTOR[®]), monoklonaler anti h pNF (BioLegend[®]), monoklonaler anti human Myelin Basic Protein (BioLegend[®]), monoklonaler Anti-H-Tyrosinhydroxylase (Merck-Millipore[®]), monoklonaler anti S-100 (Dianova[®]), polyklonaler anti TRPC4 (Invitrogen[®]), Maus IgG1, Maus IgG1 und IgM, Maus IgG2a (BioLegend[®]), biotinyliertem Pferde anti-Maus IgG (VECTOR[®]), biotinyliertem anti-Maus IgG und IgM (VECTOR[®] und BioLegend[®]), Ziege IgG (Thermo[®]), Streptavidin Meerrettichperoxidase (HRP) (BioLegend[®]), 3-Amino-9-ethylcarbazol-Substratentwickler (VECTOR[®]), Hämatoxylin, gesättigtem Lithium-carbonat und phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS).
- Eindeckmedium: DePeX, Roti[®]-Mount, Aqua-Poly/Mount

2.2.3 Software

- Motic[®] EasyScanner
- Motic[®] DS-Assistant
- QuPath Version 0.3.2
- IBM[®] SPSS[®] Statistics

2.2.4 Entnahme und Zuschnitt der Proben

Für die Untersuchung der oberflächenparallelen Schnitte der Fascia thoracolumbalis wurde das Gewebe von insgesamt 10 Körperspenden verwendet.

Für die Untersuchung der Mm. multifidi und der darüberliegenden FTL im Querschnitt wurden insgesamt 9 Körperspenden verwendet.

Die Entnahme des Gewebes erfolgte standardisiert.

Dazu wurde ein zu Beginn definierter Bereich auf Höhe Lendenwirbelkörper 5 (LWK5) bis auf Höhe Sakralwirbelkörper 5 (S5) ausgewählt.

Zunächst wurden auf der Dorsalseite die Epidermis und die Dermis mit einem Skalpell präpariert, um auf die Ebene der FTL zu gelangen. Auf der Ebene der FTL angekommen wurden drei 10-15 cm lange, begrenzende Schnitte bis auf das Os sacrum gesetzt, um die FTL inklusive der Mm. multifidi in einem Stück zu entnehmen.

Von kaudal orientierend am Processus (Proc.) spinosus nach kranio-lateral zu beiden Seiten orientierend an den Cristae iliacae wurden zwei Schnitte gesetzt und mit dem dritten Schnitt die beiden kranio-lateralen Schnittenden verbunden. Anschließend konnte die FTL mit den darunterliegenden Mm. multifidi beider Seiten vom Knochen abgetragen werden.



Abbildung 2.2: Fascia thoracolumbalis mit darunterliegenden Mm. multifidi.

Im nächsten Schritt wurde das dreieckförmige Gewebestück horizontal in sechs Stücke geschnitten und diese mit vertikalen Schnitten jeweils in drei Stücke unterteilt.

Für die Proben der FTL und Mm. multifidi im Querschnitt wurde von den entstandenen quadratischen Gewebeproben, mit Ausnahme des letzten horizontalen Stücks, wiederum 0,5 cm des jeweils kranialen Anteils der beiden lateralen Gewebestücke in horizontaler Schnittführung abgetrennt.

Diese Gewebeproben wurden entsprechend ihrer Lage (links und rechts) L und R benannt und von kranial nach kaudal durchnummeriert, sodass insgesamt 10 Gewebeproben entstanden, L 1-5 und R 1-5.

Für die oberflächenparallelen Schnitte der FTL wurde der jeweils übrige kaudale Anteil der quadratischen lateralen Gewebestücke, sowie der gesamten mittleren Gewebeproben verwendet. Die Proben wurden entsprechend ihrer Lage (links, Mitte, rechts) sowie ihrer Höhe (LWK5 bis S5) benannt (s. Abbildung 2.1). Daraus ergibt sich eine Probenanzahl von 20.

Insgesamt entstanden somit 30 Proben pro Körperspende.

Im Anschluss an den Zuschnitt wurden die Proben in Einbettkapseln gegeben, um weiterverarbeitet werden zu können.

2.2.5 Weiterverarbeitung der Proben

Die Weiterverarbeitung der Proben zur Anfertigung histologischer Präparate besteht aus folgenden Schritten:

1. Entwässern
2. Einbetten
3. Schneiden
4. Entparaffinieren
5. Färben

2.2.5.1 *Entwässern und Einbetten*

Die Einbettkapseln mit dem darin befindlichen Gewebe durchlaufen automatisiert einen Entwässerungsprozess. Dafür wurden die Einbettkapseln in den Gewebeeinfiltrationsautomaten EFTP vom Hersteller Intelsint S.R.L. gegeben. Der Zweck der Entwässerung liegt darin, das im Gewebe enthaltene Wasser zu entziehen und durch ein Einbettungsmedium wie Paraffin zu ersetzen, um das Gewebe schneidbarer zu machen und somit ausreichend dünne Schnitte herstellen zu können. Im Entwässerungsprozess wird das Gewebe zunächst in einer aufsteigenden Alkoholreihe durchtränkt. Als Intermedium wird anschließend Roticlear[®] eingesetzt, welches den Alkohol ersetzt. So kann im letzten Schritt eine Durchtränkung mit Paraffin erfolgen.

Für die Entwässerung wurde Programm 12 gewählt mit einer Gesamtlaufdauer von 4 Tagen. Die einzelnen Schritte sind nachfolgend aufgelistet:

1. Wasser - 1 h P/V
2. 2-Propanol 60% - 7 h P/V
3. 2-Propanol 60% - 8 h P/V
4. 2-Propanol 80% - 8 h P/V
5. 2-Propanol 90% - 8 h P/V
6. 2-Propanol 96% - 8 h P/V

7. 2-Propanol 100% - 8 h P/V
8. 2-Propanol 100% - 8 h P/V 25 °C
9. Roticlear (1) - 8 h P/V 30 °C
10. Roticlear (2) - 8 h P/V 45 °C
11. Paraffin (1) - 8 h P/V
12. Paraffin (2) - 8 h P/V
13. Paraffin (3) - 8 h P/V

Der Entwässerung schließt sich das Ausgießen des Gewebes mit flüssigem Paraffin an. Das Ausgießen erfolgte anhand des Paraffin-Einbettssystems TES Valida vom Hersteller Medite®. Sobald die entstandenen Paraffinblöcke abgekühlt und ausgehärtet sind, folgt das Schneiden.

2.2.5.2 Schneiden

Das Schneiden erfolgte an einem Rotationsmikrotom vom Hersteller Leica®, Typ RM 2155. Um die gewünschte Schnittebene zu erhalten, werden die Paraffinblöcke zunächst getrimmt. Anschließend werden sie etwa zwei Stunden auf Eis gelegt, um den Anschnitt zu optimieren. Die Feinschnitte werden mit 6 µm angefertigt und sofort in ein Streckbad (Modell GFL 1052) von 28 °C gegeben. Sobald die Feinschnitte vollständig gestreckt sind, werden sie auf einen passenden Objektträger aufgezogen. Zur Vorbereitung auf das Entparaffinieren und Färben werden die Objektträger mit den darauf befindlichen Gewebeschnitten im letzten Schritt für 24 Stunden in einem Wärmeschrank von 37 °C getrocknet.

2.2.5.3 Entparaffinieren

Bei Färbungen, die aus wässrigen Lösungen bestehen, ist es notwendig, die Schnitte zu entparaffinieren. Da es sich im Folgenden ausschließlich um solche Färbungen handelt, wurden alle angefertigten Schnitte entparaffiniert.

Zunächst werden die Schnitte dafür bei 70 °C in einem Wärmeschrank für 30-60 min erwärmt und somit auf dem Objektträger fixiert. Anschließend werden diese je einem Bad in Roticlear® und einem Bad in einer absteigenden Alkoholreihe zugeführt.

Für die ElHvG-Färbung ist eine absteigende Alkoholreihe bis 70% Alkohol ausreichend. Für alle weiteren Färbungen ist eine absteigende Alkoholreihe bis 50% Alkohol notwendig, welcher sich ein Bad in destilliertem Wasser anschließt.

Die einzelnen Schritte der Entparaffinierung lauten:

1. Wärmeschrank bei 70 °C - 30-60 min
2. Roticlear[®] (1) - 10 min
3. Roticlear[®] (2) - 10 min
4. Alkohol 100% (1) - 3 min
5. Alkohol 100% (2) - 3 min
6. Alkohol 96% - 3 min
7. Alkohol 90% - 3 min
8. Alkohol 70% - 3 min
9. Alkohol 50% - 3 min
10. Aqua bidest - 1 min

2.2.5.4 Färben

Für die histologischen und immunhistochemischen Färbungen wurden instituts-eigene Protokolle verwendet.

Standardfärbungen

Elastica van Gieson

Für die ElHvG-Färbung werden eine Elastica-Lösung, eine van-Gieson-Lösung benötigt und Weigert'sches Eisenhämatoxylin.

Für die Elastica-Lösung werden 10 g Resorcin-Fuchsin unter Erwärmen in 1000 ml 80%-igem Alkohol gelöst.

Für die van-Gieson-Lösung werden zu 100 ml gesättigter, wässriger Pikrinsäure 7,5 ml Säurefuchsin 1% hinzugefügt.

Für das Weigert'sche Eisenhämatoxylin werden zwei Lösungen A und B zusammengefügt. Lösung A erhält man durch das Lösen von 1 g Hämatoxylin in 100 ml 96%-igem Ethanol, welches im Anschluss eine Woche lang reifen muss, bevor

es verwendet wird. Lösung B besteht aus 4 ml 29% Eisen(III)-chlorid und 1 ml 25% HCl, welche in 95 ml aqua bidest gelöst werden.

Für die Färbung sind nach erfolgter Entparaffinierung die nachfolgenden Schritte notwendig:

1. Bad in Elastica-Lösung für 40 min
2. Spülen in Leitungswasser bis das Wasser klar ist
3. Bad in Weigert'schem Eisenhämatoxylin für 5 min
4. fließend Wässern mit Leitungswasser für 5 min
5. Spülen in aqua bidest
6. Bad in van-Gieson-Lösung für 1 min
7. 2x kurz Spülen in aqua bidest
8. 2x Bad in 96% Alkohol für je 2 min
9. 2x Bad in 100% Alkohol für je 2 min
10. 2x Bad in Xylol für je 2 min
11. Eindecken mit xylolhaltigem Eindeckmedium DePeX und einem Deckglas

Azan-Färbung nach Heidenhain

Für die Färbung sind folgende Ansätze notwendig:

- Azokarminlösung: 0,1 g Azokarmin G wird in 100 ml Aqua dest. aufgeschwemmt, es folgt ein kurzes Aufkochen. Abfiltrieren durch einen nicht gehärteten Filter und dann je 100 ml Filtrat 1 ml Eisessig zugeben
- Anilinblau-Orange-Gemisch: 0,5 g Anilinblau, 2 g Orange G in 100 ml Aqua dest. lösen und 8 ml Eisessig zugeben. Es folgt ein kurzes Aufkochen. Nach dem Erkalten filtrieren
- Anilinalkohol: 100 ml Ethanol 90% werden mit 0,1 ml Anilin versetzt
- Essigsaurer Alkohol: 100 ml Ethanol 96% werden mit 1 ml Eisessig versetzt

Der Arbeitsablauf nach erfolgter Entparaffinierung lautet wie folgt:

1. Einstellen in Anilinalkohol für 5 min
2. Färben in vorgewärmter Azokarminlösung im Wärmeschrank bei 56 °C für 15 min
3. Einstellen in kalte Azokarminlösung für 10 min
4. Differenzieren in Anilinalkohol bis nur noch Zellkerne gefärbt sind (*evtl. geringer Zusatz Aqua dest.*) für 1 min
5. Auswaschen in essigsaurem Alkohol für 1 min (*falls Gewebe noch zu stark rot, zurück in den Anilinalkohol*)
6. Einstellen in Wolframatophosphorsäure 5% zum Einfärben und Beizen des Bindegewebes für 40 min
7. Einstellen in Anilinblau-Orange-Gemisch und Aqua dest. in einem Verhältnis von 1:2 für 15 min
8. Differenzieren mit Ethanol 96% bis Gewebebestandteile scharf hervortreten 2 x 2 min
9. Entwässern in Ethanol 100% 2 x 2 min
10. Bad in Roticlear 3 x 5 min
11. Eindecken mit xylolhaltigem Eindeckmedium DePeX und einem Deckglas

Immunhistochemie

Anti pan Neurofilament

Nach erfolgter Entparaffinierung sind für die Färbung folgende Schritte notwendig:

1. Unter hohen Temperaturen erfolgt die Antigen-Demaskierung in einem Druckkochtopf für 5 min (ab Erreichen des Überdrucks) in 1% VECTOR[®] Antigen Unmasking Solution (#3300)

2. Spülen im Waschpuffer (PBS) für 3 min
3. Für 10 min bei Raumtemperatur (RT) in PBS mit einem 0,6% Anteil H₂O₂
4. Spülen im PBS für 3 min
5. Mit Hilfe eines wasserfesten PAP Stiftes werden die beiden Schnitte auf dem Objektträger durch einen wasserfesten PAP Stift voneinander getrennt. Vollständig trocknen lassen
6. Applikation von 2 µg/ml Anti-H-pNFM (BioLegend® #837904) und für die Isotyp-Kontrolle 2 µg/ml (Gesamtkonzentration für beide) Maus IgG (BioLegend® #401402) und Maus IgM (BioLegend® #401102). In einer Lösung aus 3,5 ml TritonX 1% und 0,5 ml Pferdeserum 3-5% wird beides jeweils aufpipettiert und über Nacht bei RT wirken lassen
7. Spülen im PBS für 3 x 5 min
8. Applikation von biotinyliertem anti-Maus IgG (Vector® #BA-2000) und IgM (BioLegend® #406504) im PBS in einer Konzentration von 1:250, bei RT wirken lassen für 50 min
9. Spülen im PBS für 2 x 5 min
10. Applikation von Streptavidin HRP (BioLegend® #405210) in einer Konzentration von 1:750, bei RT wirken lassen für 60 min
11. Spülen im PBS für 2 x 5 min
12. Applikation von AEC (Vector® #SK-4200) bei RT für 5-45 min
13. Spülen im PBS oder Wasser
14. Gegenfärbung mit Hämatoxylin (Gill. II) für 1-5 sec
15. Spülen mit demineralisiertem Wasser 2 x 3 min
16. Applikation von gesättigtem Lithiumcarbonat (Li₂CO₃) für 1-2 min
17. Spülen mit Wasser 3 x 1 min
18. Eindecken mit wässrigem Eindeckmedium (C.ROTH® Aqua-Mount)

Anti Tyrosinhydroxylase

Nach erfolgter Entparaffinierung sind für die Färbung folgende Schritte notwendig:

1. Unter hohen Temperaturen erfolgt die Antigen-Demaskierung (pH6) in einem Druckkochtopf für 4 min (ab Erreichen des Überdrucks) in VECTOR[®] Antigen Unmasking Solution (#H-3300)
2. Schonendes Abkühlen bei RT
3. Spülen im Waschpuffer (PBS) für 3 min
4. Baden im PBS mit einem Anteil von 0,5% - 1% H2O2 für 10 min bei RT
5. Spülen im PBS für 3 min
6. Mit Hilfe eines wasserfesten PAP Stiftes werden die beiden Schnitte auf dem Objektträger durch einen wasserfesten PAP Stift voneinander getrennt Vollständig trocknen lassen
7. Applikation von 12 µg/ml monoklonaler Anti-H-Tyrosinhydroxylase (Merck-Millipore[®] #MAB318) und für die Isotyp-Kontrolle 12 µg/ml Maus IgG1 (BioLegend[®] #401402) in einem Pferdeserum 3-5% und über Nacht wirken lassen bei 4 °C
8. Spülen im PBS für 3 x 5 min
9. Applikation von biotinyliertem Pferd anti-Maus IgG (Vector[®] #BA-2000) im PBS in einer Konzentration von 1:300, bei RT wirken lassen für 45 min
10. Spülen im PBS für 2 x 5 min
11. Applikation von Streptavidin HRP (BioLegend[®] #405210) in einer Konzentration von 1:800, bei RT wirken lassen für 40 min
12. Spülen im PBS für 2 x 5 min
13. Applikation von AEC (Vector[®] #SK-4200) bei RT für 5-45 min
14. Spülen im PBS oder Wasser
15. Gegenfärbung mit Hämatoxylin (Gill. II) für 1-5 sec

16. Spülen mit demineralisiertem Wasser 2 x 3 min
17. Applikation von gesättigtem Lithiumcarbonat (Li_2CO_3) für 1-2 min
18. Spülen mit Wasser 3 x 1 min
19. Eindecken mit wässrigem Eindeckmedium (C.ROTH Aqua-Mount)

Anti Myelin Basic Protein

Nach erfolgter Entparaffinierung sind für die Färbung folgende Schritte notwendig:

1. Unter hohen Temperaturen erfolgt die Antigen-Demaskierung (pH6) in einem Druckkochtopf für 4 min (ab Erreichen des Überdrucks) in VECTOR[®] Antigen Unmasking Solution (#H-3300)
2. Schonendes Abkühlen bei RT
3. Spülen im Waschpuffer (PBS) für 3 min
4. Baden im PBS mit einem Anteil von 0,5% - 1% H₂O₂ für 10 min bei RT
5. Spülen im PBS für 3 min
6. Mit Hilfe eines wasserfesten PAP Stiftes werden die beiden Schnitte auf dem Objektträger durch einen wasserfesten PAP Stift voneinander getrennt. Vollständig trocknen lassen
7. Applikation von 1 µg/ml monoklonaler Anti-H-Myelin Basic Protein (BioLegend[®] #836504) und für die Isotyp-Kontrolle 1 µg/ml Maus IgG1 (BioLegend[®] #401402) in einem Pferdeserum 3-5% und über Nacht wirken lassen bei 4 °C
8. Spülen im PBS für 3 x 5 min
9. Applikation von biotinyliertem Pferd anti-Maus IgG (Vector[®] #BA-2000) im PBS in einer Konzentration von 1:300, bei RT wirken lassen für 40 min
10. Spülen im PBS für 2 x 5 min
11. Applikation von Streptavidin HRP (BioLegend[®] #405210) in einer Konzentration von 1:800, bei RT wirken lassen für 40 min

12. Spülen im PBS für 2 x 5 min
13. Applikation von AEC (Vector[®] #SK-4200) bei RT für 5-45 min
14. Spülen im PBS oder Wasser
15. Gegenfärbung mit Hämatoxylin (Gill. II) für 1-5 sec
16. Spülen mit demineralisiertem Wasser 2 x 3 min
17. Applikation von gesättigtem Lithiumcarbonat (Li₂CO₃) für 1-2 min
18. Spülen mit Wasser 3 x 1 min
19. Eindecken mit wässrigem Eindeckmedium (C.ROTH Aqua-Mount)

Anti S-100

Nach erfolgter Entparaffinierung sind für die Färbung folgende Schritte notwendig:

1. Unter hohen Temperaturen erfolgt die Antigen-Demaskierung (pH9) in einem Druckkochtopf für 5 min (ab Erreichen des Überdrucks) in VECTOR[®] Antigen Unmasking Solution (#H-3301).
2. Schonendes Abkühlen bei RT
3. Spülen im Waschpuffer (PBS) für 3 min
4. Baden im PBS mit einem Anteil von 0,5% - 1% H₂O₂ für 10 min bei RT
5. Spülen im PBS für 3 min
6. Mit Hilfe eines wasserfesten PAP Stiftes werden die beiden Schnitte auf dem Objektträger durch einen wasserfesten PAP Stift voneinander getrennt. Vollständig trocknen lassen
7. Applikation von monoklonalem anti S-100 in einer Konzentration von 1:200 (*die wahre Konzentration ist unbekannt*) (Dianova[®] #DNA-AB-179523) und für die Isotyp-Kontrolle Maus IgG2a in einer Konzentration von 1:500 (BioLegend[®] #401502) in einem Pferdeserum 3-5% und für 75 min bei RT wirken lassen

8. Spülen im PBS für 3 x 5 min
9. Applikation von biotinyliertem Pferd anti-Maus IgG (Vector[®] #BA-2000) im PBS in einer Konzentration von 1:250, bei RT wirken lassen für 45 min
10. Spülen im PBS für 2 x 5 min
11. Applikation von Streptavidin HRP (BioLegend[®] #405210) in einer Konzentration von 1:800, bei RT wirken lassen für 35 min
12. Spülen im PBS für 2 x 5 min
13. Applikation von AEC (Vector[®] #SK-4200) bei RT für 5-45 min
14. Spülen im PBS oder Wasser
15. Gegenfärbung mit Hämatoxylin (Gill. II) für 1-5 sec
16. Spülen mit demineralisiertem Wasser 2 x 3 min
17. Applikation von gesättigtem Lithiumcarbonat (Li₂CO₃) für 1-2 min
18. Spülen mit Wasser 3 x 1 min
19. Eindecken mit wässrigem Eindeckmedium (C.ROTH Aqua-Mount)

Anti TRPC4

Nach erfolgter Entparaffinierung sind für die Färbung folgende Schritte notwendig:

1. Unter hohen Temperaturen erfolgt die Antigen-Demaskierung (pH6) in einem Druckkochtopf für 5 min (ab Erreichen des Überdrucks) in VECTOR[®] Antigen Unmasking Solution (#H-3300)
2. Spülen im Waschpuffer (PBS) für 1 min
3. Für 8-10 min bei RT in PBS mit einem 0,6% Anteil H₂O₂
4. Spülen im PBS für 5 min
5. Mit Hilfe eines wasserfesten PAP Stiftes werden die beiden Schnitte auf dem Objektträger durch einen wasserfesten PAP Stift voneinander getrennt. Vollständig trocknen lassen

6. Applikation von 5 µg/ml polyklonaler anti-TRPC4 (Invitrogen® #PA5-18987) und für die Isotyp-Kontrolle 5 µg/ml Ziege IgG (Thermo® #31245) in einem Pferdeserum 3-5% bei 35 °C für 90 min
7. Spülen im PBS für 3 x 5 min
8. Applikation von biotinyliertem Pferd anti-Ziege IgG (Vector® #BA-9500) im PBS in einer Konzentration von 1:250, bei RT wirken lassen für 60 min
9. Spülen im PBS für 3 x 5 min
10. Applikation von Streptavidin HRP (BioLegend® #405210) in einer Konzentration von 1:800, bei RT wirken lassen für 40 min
11. Spülen im PBS für 3 x 5 min
12. Applikation von AEC (Vector® #SK-4200) bei RT für 5-45 min
13. Spülen im PBS oder Wasser
14. Gegenfärbung mit Hämatoxylin (Gill. II) für 1-5 sec
15. Spülen mit demineralisiertem Wasser 2 x 3 min
16. Applikation von gesättigtem Lithiumcarbonat (Li₂CO₃) für 1-2 min
17. Spülen mit Wasser 3 x 1 min
18. Eindecken mit wässrigem Eindeckmedium (C.ROTH Aqua-Mount)

2.2.6 Auswertung

Die Auswertung der Proben erfolgte nach einem standardisierten Algorithmus. Für die Beurteilung der Präparate wurde ein Lichtmikroskop der Firma Motic® vom Typ BA410E verwendet. Zusätzlich wurden alle histologischen Präparate mit dem Mikroskopie-Scanner EasyScan Pro 6 der Firma Motic® in 40-facher Vergrößerung digitalisiert und als svs-Datei exportiert. Sowohl für die qualitative als auch für die quantitative Auswertung wurde dann das Programm QuPath Version 0.3.2 zur Bildanalyse verwendet und anschließend mittels SPSS statistisch ausgewertet. Die Verteilung neuronaler Strukturen innerhalb des untersuchten Gewebes wurde abschließend schematisch dargestellt.

2.2.6.1 Qualitative Analyse

Die Präparate mit den Färbungen ElHvG und Azan nach Heidenhain wurden systematisch auf korpuskuläre Elemente wie RK und MS untersucht. Die immunhistochemisch angefärbten Präparate wurden entsprechend auf neuronale Strukturen untersucht, die mittels Farbstoff sichtbar gemacht wurden.

2.2.6.2 Quantitative Analyse

Der qualitativen Analyse wurde eine quantitative Analyse angeschlossen, mit Ausnahme der Präparate, welche immunhistochemisch mit den Antikörpern gegen pNFM, TH, MBP und S-100 gefärbt wurden.

Dazu wurden die gesuchten Elemente pro Fläche (in μm^2) ausgezählt und anschließend mittels SPSS statistisch ausgewertet. Für die Präparate mit den oberflächenparallelen Schnitten der FTL wurde eine definierte Fläche von 10.000.000 μm^2 pro Schnitt festgelegt. Für die Präparate mit den Querschnitten von FTL und Mm. multifidi wurde je die gesamte vorhandene Fläche eines Schnittes ausgemessen.

KAPITEL 3

Ergebnisse

Die Ergebnisse der qualitativen und quantitativen Analyse der histologischen Schnitte von FTL und MF werden nachfolgend entsprechend der unterschiedlichen Schnittrichtung des Gewebes gegliedert.

3.1 Qualitative Analyse

Sowohl in der FTL als auch im MF konnten propriozeptive Strukturen, wie RK, MS und GTO sowie eine morphologisch bislang unbekannte neuronale Struktur, das sogenannte „Bindegewebsorgan“ (BGO), identifiziert werden. Darüber hinaus konnten morphologische Veränderungen des MF beobachtet werden.

3.1.1 Querschnitte FTL und MF

3.1.1.1 Ruffini-Körperchen

RK konnten entsprechend ihrer spindelförmigen Morphologie und weiteren Kriterien, wie verzweigende Axone, begleitende Kapillaren und eine von Elastin umgebene Bindegewebs-/Perineuralkapsel, welche das RK von seiner Umgebung deutlich abgrenzt, in den histologischen Schnitten aufgesucht werden (s. Kapitel 1.3.1). Mit Hilfe der Färbung ElHvG ließen sich RK unter dem Lichtmikroskop daher gut darstellen und identifizieren. Für den Nachweis, dass es sich dabei um eine neuronale Struktur handelt, konnten mittels IHC und dem Antikörper anti-pNFM entsprechend neuronale Strukturen demaskiert werden.

RK wurden an den folgenden Stellen regelhaft detektiert:

- innerhalb der FTL bzw. zwischen den beiden Laminae des posterioren Blatts, parallel zu den Kollagenfasern liegend (Abb. 3.1)

- an den Gewebeübergängen bzw. Verschiebeschichten, wie der Übergang der FTL zum Fettgewebe und zum Muskelgewebe des MF (Abb. 3.2)
- innerhalb des Muskelgewebes des MF, in verschiedene Richtungen ausgerichtet (Abb. 3.3)

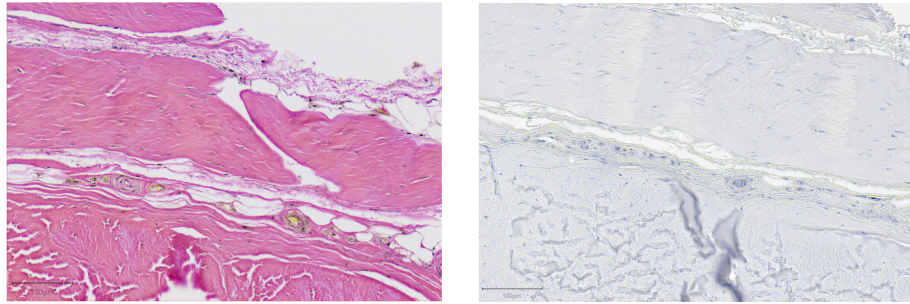


Abbildung 3.1: Ein RK innerhalb der FTL, gefärbt mit ElHvG (links) und anti-pNFM (rechts).

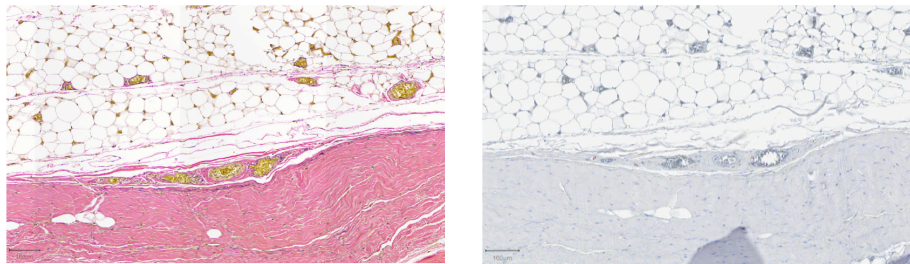


Abbildung 3.2: Ein RK am Übergang der FTL zum angrenzenden Fettgewebe, gefärbt mit ElHvG (links) und anti-pNFM (rechts).

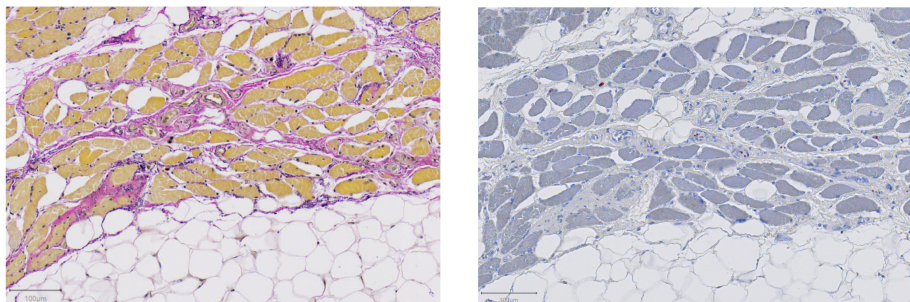


Abbildung 3.3: Ein RK innerhalb der Muskulatur, gefärbt mit ElHvG (links) und anti-pNFM (rechts), inklusive des afferenten Nerven.

RK befanden sich nicht ausschließlich isoliert im jeweiligen Gewebe, sondern konnten sich oftmals auch überlappen. Weiterhin konnte bei einigen RK eine Art „Verfettung“ beobachtet werden, bei sonst jedoch erhaltener Form.

3.1.1.2 Muskelspindeln

MS ließen sich anhand ihrer typischen Morphologie, bestehend aus einer Kapsel und den intrafusalen Fasern, parallel zur extrafusalen Muskulatur, unter dem Lichtmikroskop mit den Färbungen ElHvG und Azan nach Heidenhain gut identifizieren. Innerhalb des Muskelgewebes des MF konnten MS in den meisten Präparaten gefunden werden. IdR waren die MS im Querschnitt angetroffen (Abb. 3.4), in wenigen Fällen auch im Längsschnitt (Abb. 3.5), jedoch immer parallel zu den extrafusalen Fasern ausgerichtet. Weiterhin konnten MS innerhalb von Fettgewebe und nahe am Übergang zur Muskelfaszie oder der FTL beobachtet werden (Abb. 3.6). Vereinzelt waren MS in ihrem Aufbau etwas verändert und vermehrt mit Bindegewebe durchsetzt und/oder fettinfiltriert (Abb. 3.7).

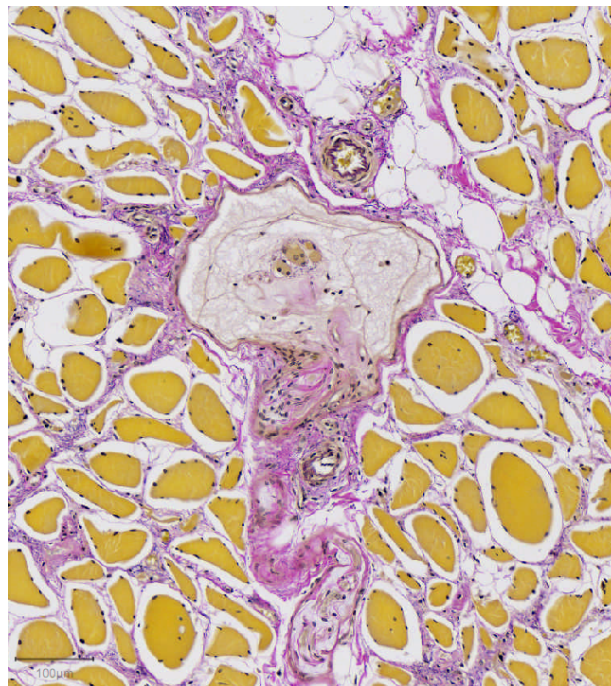


Abbildung 3.4: Eine MS im Querschnitt inklusive des afferenten Nerven, gefärbt mit ElHvG.

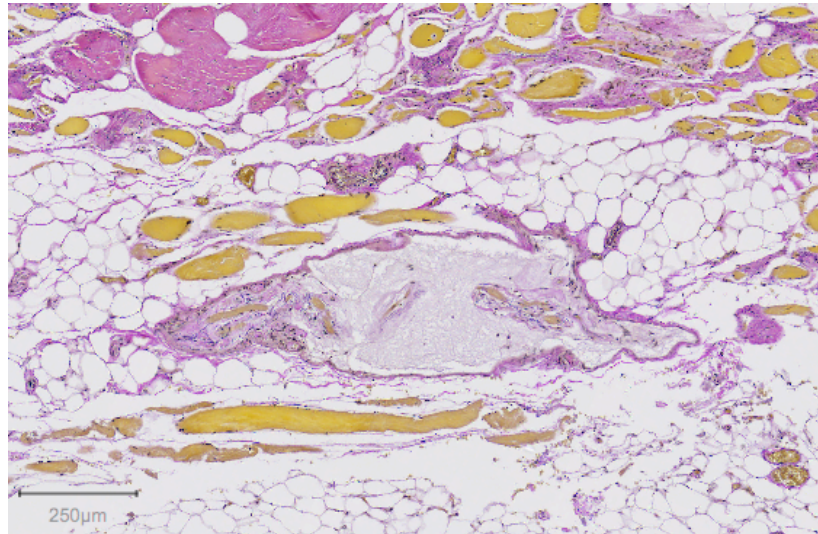


Abbildung 3.5: Eine MS im Längsschnitt, gefärbt mit ElHvG. Gut zu erkennen ist hier auch die parallele Ausrichtung der intrafusalen Fasern zur extrafusalen Muskulatur.

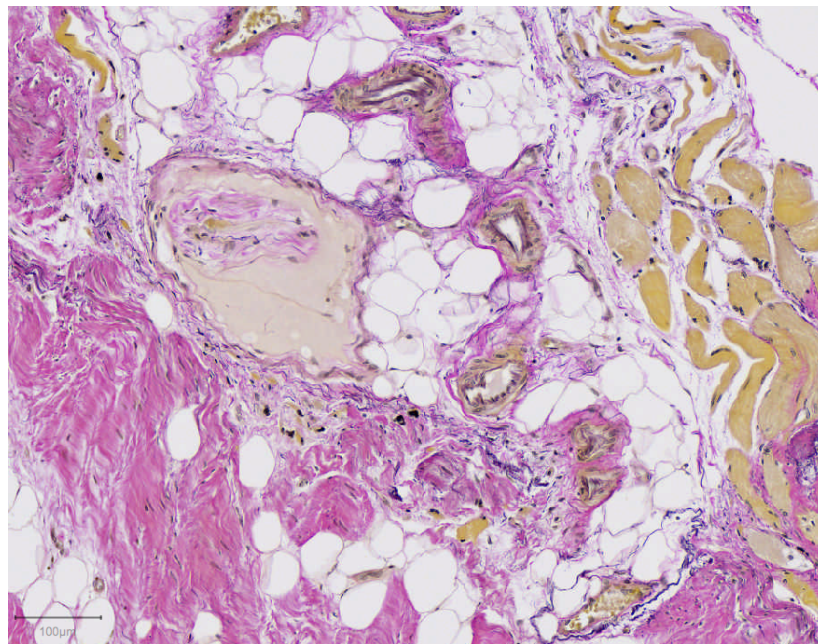


Abbildung 3.6: Eine MS in direkter Nähe zur Muskelfaszie des MF, gefärbt mit ElHvG.

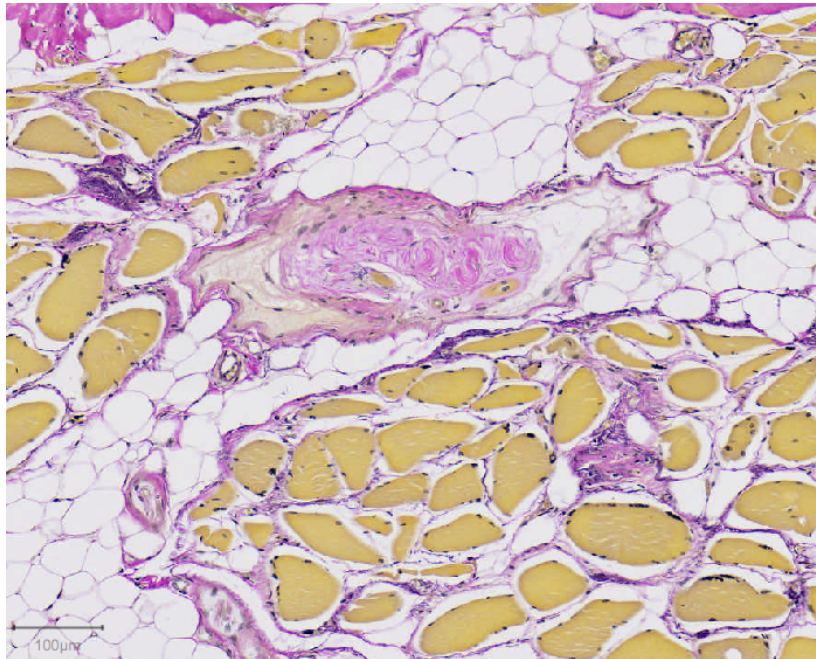


Abbildung 3.7: Eine MS mit Bindegewebsvermehrung und Fettinfiltration, gefärbt mit ElHvG.

3.1.1.3 Neuronales Bindegewebsorgan

In einigen Präparaten, vermehrt in den cranialen Bereichen, waren auffällige ovoide, bindegewebige Strukturen innerhalb der Muskelfaszie des MF und der FTL zu beobachten, welche zusätzlich von einer ausgeprägten, teils epitheloiden und teils bindegewebigen Kapsel umgeben, und somit vom umliegenden kollagenen Bindegewebe abgegrenzt, waren. In manchen Fällen bestand die Kapsel aus mehreren Lamellen (Abb. 3.8). Wurde das Organ im Querschnitt angetroffen, konnte man teilweise zahlreiche Septen identifizieren, die ausgehend von der Kapsel in Richtung Zentrum des Organs zogen und das Bindegewebe in Bündel unterteilten (Abb. 3.9). Die Kollagenfaserbündel waren parallel zum umliegenden Bindegewebe ausgerichtet. Quer angetroffen konnte ein Durchmesser von 100-300 μm gemessen werden. Im Inneren des Organs waren weiterhin Kapillaren und mittels IHC neuronale Strukturen nachzuweisen, weshalb es den Namen „neuronales Bindegewebsorgan (BGO)“ erhielt. Zur Demaskierung der neuronalen Strukturen wurden die Antikörper anti-pNFM und anti-MBP gewählt, die beide eine positive Reaktion zeigten und damit u.a. eine Myelinisierung nachgewiesen werden konnte

(Abb. 3.12). In manchen Präparaten konnte man zusätzlich Bindegewebsorgane beobachten, auf welche ein Nerv zulief und in Verbindung mit den Organen stand (Abb. 3.10 und 3.11).

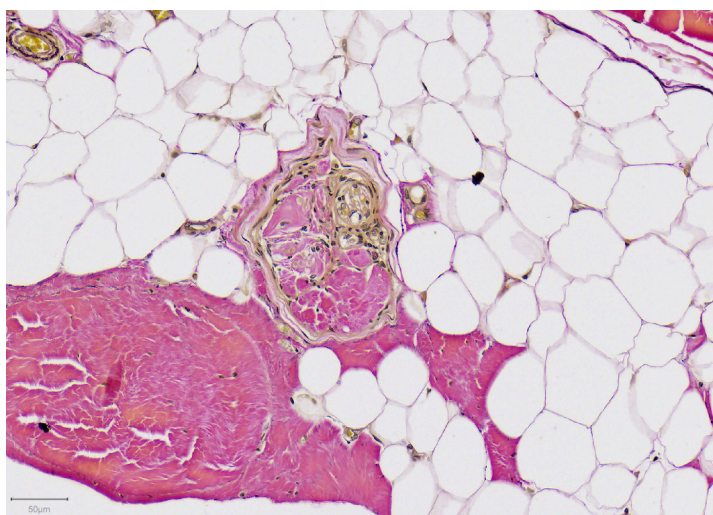


Abbildung 3.8: Ein BGO im Querschnitt, innerhalb von kollagenem Bindegewebe der Muskelfaszie des MF gelegen und in Angrenzung an die FTL, gefärbt mit ElHvG. Gut zu erkennen sind die Lamellen der Kapsel.

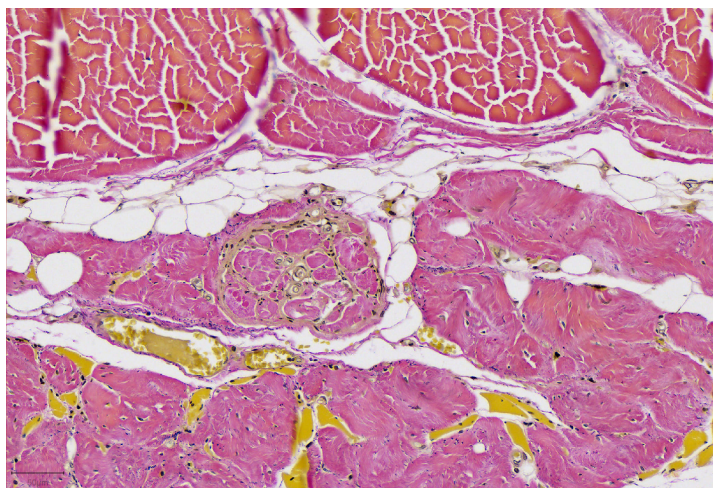


Abbildung 3.9: Ein BGO im Querschnitt, innerhalb von kollagenem Bindegewebe der Muskelfaszie des MF gelegen und in Angrenzung an die FTL, gefärbt mit ElHvG. Gut zu erkennen sind die Septen, die in Richtung Zentrum ziehen.

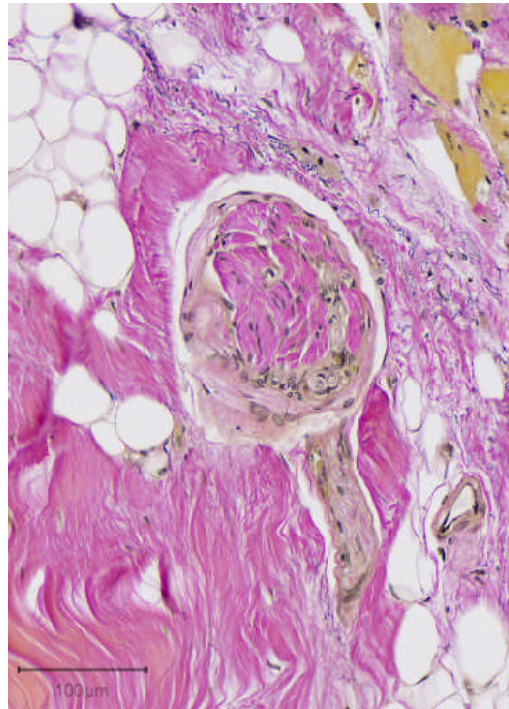


Abbildung 3.10: Ein BGO tangential angetroffen, innerhalb von kollagenem Bindegewebe der Muskelfaszie des MF gelegen, gefärbt mit ElHvG. Sehr gut zu erkennen ist hier der zuführende Nerv.

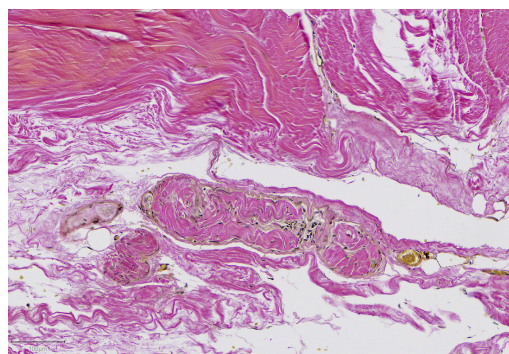


Abbildung 3.11: Ein BGO im Längsschnitt, innerhalb von kollagenem Bindegewebe der Muskelfaszie des MF gelegen, gefärbt mit ElHvG. Am linken Bildrand ist der entsprechend zuführende Nerv zu erkennen.

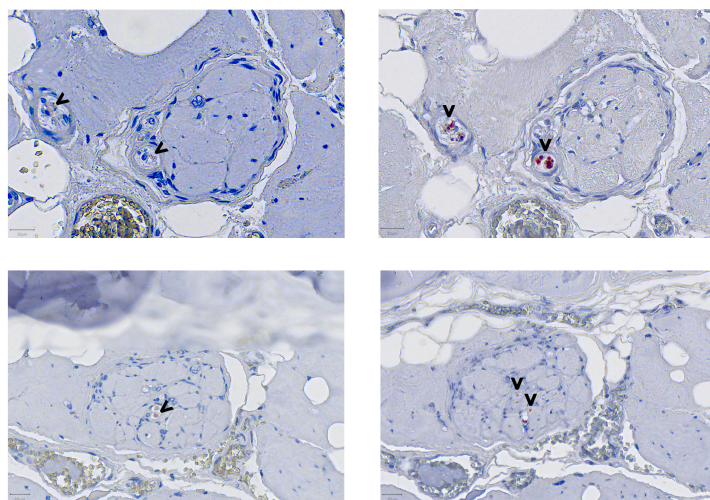


Abbildung 3.12: Links zu sehen sind die (schwach) positiven Reaktionen mit anti-MBP innerhalb des zuführenden Nerven (oben) sowie im Inneren des BGO (unten). Rechts im direkten Vergleich die jeweiligen (stark) positiven Reaktionen mit anti-pNFM. Die positiven Reaktionen der IHC sind jeweils mit Pfeilspitzen gekennzeichnet.

3.1.1.4 Weitere Befunde

In den Mm. multifidi von 6 aus 9 untersuchten Körperspenden konnte ein vermehrtes Vorkommen von Elastin beobachtet werden. IdR waren die betroffenen Mm. multifidi dabei zusätzlich im Sinne einer erhöhten Fettinfiltration degenerativ verändert. Das Vorkommen von Elastin war im Hinblick auf seine Verteilung zum einen punktuell auf einzelne Areale bzw. Muskelfaserbündel begrenzt (Abb. 3.13), zum anderen zog es sich diffus in Form von Strängen durch den gesamten Muskel (Abb. 3.14).

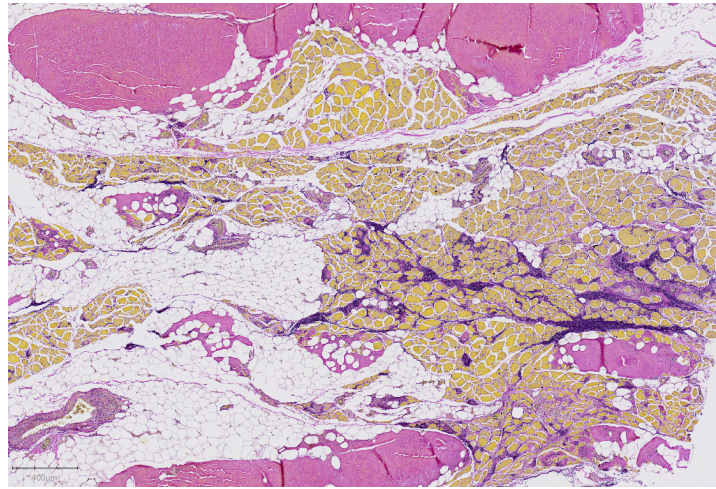


Abbildung 3.13: Eine Übersichtsaufnahme des MF mit ElHvG gefärbt. Zu sehen ist Muskelgewebe mit Fettinfiltration und einem von Elastin durchzogenen Areal mit einem darüberliegenden, bislang nicht bzw. nur wenig betroffenen Areal.

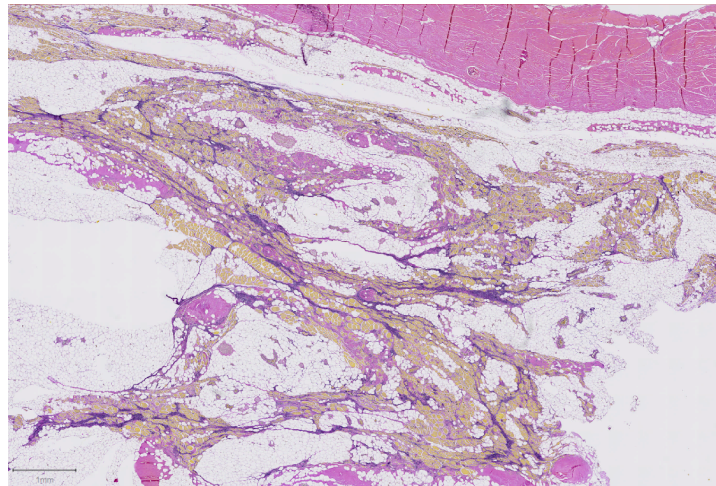


Abbildung 3.14: Eine Übersichtsaufnahme des MF mit ElHvG gefärbt. Zu erkennen ist ein ausgeprägt fettinfiltriertes und atrophiertes Muskelgewebe, welches zusätzlich von Elastin in Form von Strängen diffus durchzogen ist.

3.1.2 Oberflächenparallele Schnitte FTL

3.1.2.1 *Golgi-Sehnenorgane*

GTO lassen sich im Gegensatz zu RK und MS nicht einfach anhand von klassischen Färbungen wie ElHvG u.a. unter dem Lichtmikroskop darstellen. Daher wurden verschiedene immunhistochemische Färbungen ausgewählt, um neuronale Strukturen zu demaskieren. Folgende Antikörper kamen dabei zur Anwendung: anti-pNFM, anti-S-100, anti-MBP und anti-TRPC4. Das beste Ergebnis erzielte hierbei der Antikörper gegen TRPC4, ein an Rezeptoren gekoppelter Kationenkanal, welcher insbesondere für Calcium permeabel ist, und der zu Spannungsänderungen der neuronalen Membranen führt. GTO messen Spannung und besitzen Calciumkanäle, sodass diese somit spezifischer dargestellt werden konnten. Die verzweigten Nervenfasern innerhalb eines GTO wurden so in Form von dicht beieinander liegenden punktförmigen Signalen innerhalb der kollagenen Fasern der FTL zum Vorschein gebracht (Abb. 3.15). In selteneren Fällen stellten sich GTO in Form von Punktwolken dar (Abb. 3.16). Es ließ sich insgesamt ein beinahe ubiquitäres Vorkommen von GTO in der FTL beobachten, mit einer zunehmenden Dichte nach caudal. GTO lagen selten isoliert innerhalb des kollagenen Bindegewebes der FTL, sondern vielmehr in direkter Nachbarschaft von weiteren GTO (Abb. 3.17). Weiterhin konnte beobachtet werden, dass GTO nicht selten in Assoziation mit Gefäßen vorkamen (Abb. 3.18).

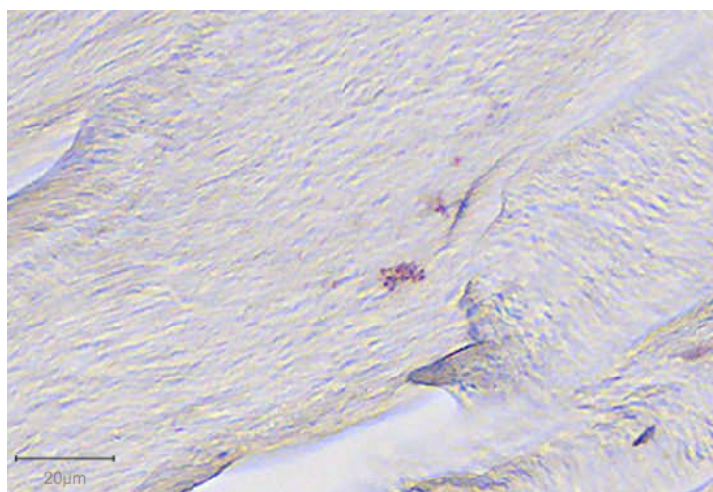


Abbildung 3.15: Zentral im Bild ein GTO in Form einer Pünktchengruppe, dargestellt mittels anti-TRPC4.

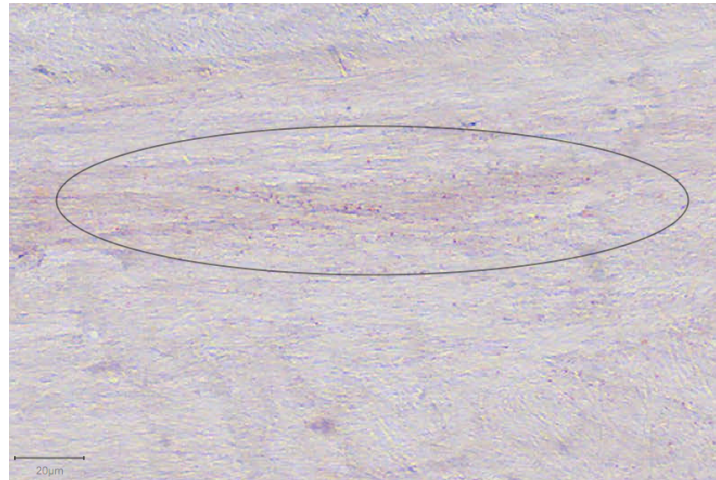


Abbildung 3.16: Ein GTO in Form einer Punktwolke, dargestellt mittels anti-TRPC4.

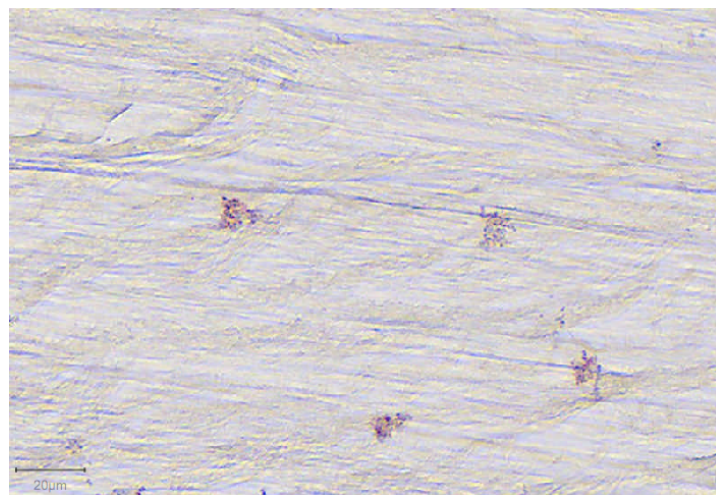


Abbildung 3.17: Mehrere GTO in direkter Nachbarschaft zueinander, dargestellt mittels anti-TRPC4.

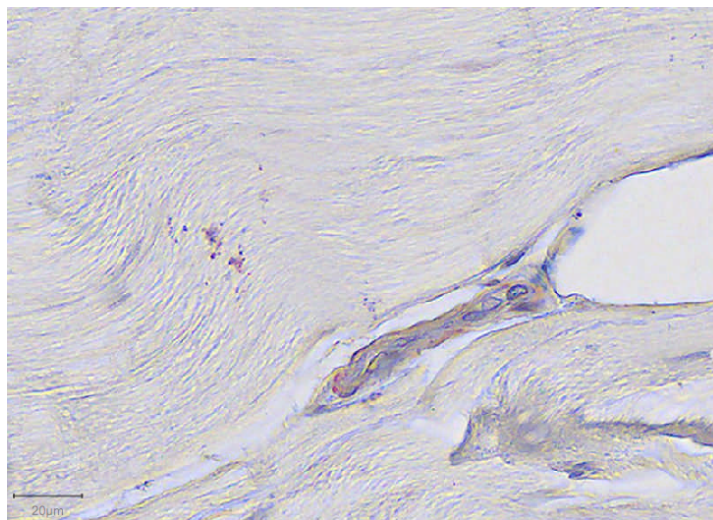


Abbildung 3.18: Ein GTO in Assoziation mit einem Gefäß, dargestellt mittels anti-TRPC4.

3.1.2.2 Weitere Befunde

Weitere Befunde konnten ebenfalls mittels IHC beobachtet werden. Mit den Antikörpern gegen pNFM, S-100, MBP sowie TRPC4 ließen sich Einzel-fasern innerhalb der kollagenen Fasern der FTL darstellen. Ihr Vorkommen war jedoch bei Weitem nicht so ausgeprägt wie das der GTO.

Mittels anti-TH konnten vegetative Fasern nachgewiesen werden. Auch deren Vorkommen war bei Weitem nicht so ausgeprägt wie das der GTO.

Mittels anti-TRPC4 konnten auffällig erscheinende, spindelförmige Zellen beobachtet werden, welche in der Gefäßwand von Blutgefäßen zu liegen scheinen (Abb. 3.19).

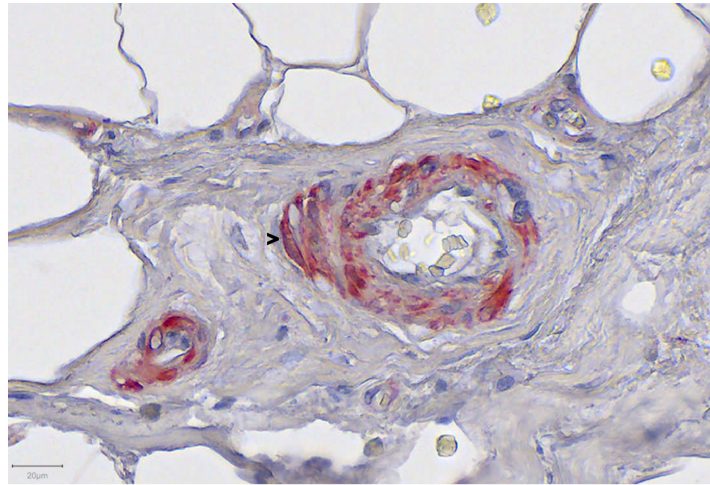


Abbildung 3.19: In der Gefäßwand ist eine spindelförmige Zelle (Pfeilspitze) zu erkennen, welche eine positive Reaktion mit anti-TRPC4 zeigt.

Gefäße ließen sich aufgrund ihrer enthaltenen Calciumkanäle ebenfalls mit dem Antikörper gegen TRPC4 anfärben. Auffällig war hierbei, dass sich die Gefäße teilweise unterschiedlich anfärben ließen: War ein Gefäß vollständig mit Farbstoff versehen, so war ein direkt daneben liegendes Gefäß vollständig ungefärbt. Ein Gefäß, welches zur Hälfte angefärbt und zur Hälfte ungefärbt blieb, ließ sich ebenfalls beobachten.

3.2 Quantitative Analyse und Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt, sowie der Spearman's rho und die Pearson-Korrelation.

Der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test sind nichtparametrische Hypothesentests, welche verwendet werden, um Unterschiede zwischen Gruppen zu untersuchen, wenn die abhängige Variable nicht normalverteilt ist. Während der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt wird, um den Unterschied zwischen zwei unabhängigen Gruppen zu untersuchen, wird der Kruskal-Wallis-Test dann eingesetzt, wenn es sich um drei oder mehr unabhängige Gruppen handelt. Der Mann-Whitney-U-Test testet die Hypothese, dass die Verteilung der einen Gruppe gegenüber der anderen Gruppe höher oder niedriger ist und der Kruskal-Wallis-Test testet die Hypothese, dass alle Gruppen gleich sind. Beide

Tests liefern einen p-Wert, der angibt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht.

Der Spearman's rho und die Pearson-Korrelation sind zwei verschiedene Arten von Korrelationskoeffizienten. Sie werden verwendet, um den Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu quantifizieren. Beim Spearman's rho handelt es sich um Variablen, deren Beziehung nicht notwendigerweise linear ist oder die Werte nicht normalverteilt sind. Er basiert nicht auf den eigentlichen Daten sondern auf den Rangreihen der Variablen. Rangreihen sind die Positionen der Werte in aufsteigender Reihenfolge. Er kann ebenso auf ordinalskalierte Variablen angewendet werden, bei denen die Werte eine Rangordnung haben. Aus diesem Grund ist der Spearman's rho weniger empfindlich gegenüber Ausreißern. Hingegen handelt es sich bei der Pearson-Korrelation um kontinuierliche Variablen, zwischen welchen die Stärke und Richtung der linearen Beziehung gemessen wird. Die Interpretation bei beiden ist ähnlich. Die Korrelationskoeffizienten können Werte zwischen -1 und 1 annehmen und somit eine positive oder negative Beziehung anzeigen, oder einen Wert von 0, welcher auf das Fehlen eines Zusammenhangs hindeutet.

3.2.1 Querschnitte FTL und MF

Zunächst wurde die Anzahl der Propriozeptoren pro Fläche in cm^2 und entsprechend ihrer jeweiligen Lage (LWK5 bis S4-5) berechnet und in einem weiteren Schritt überprüft, ob hinsichtlich ihrer Verteilung Zusammenhänge sowie Abhängigkeiten existieren.

3.2.1.1 Propriozeptoren

Zunächst wurde die Anzahl der RK innerhalb des Muskelgewebes sowie die Anzahl der MS pro Fläche berechnet und ihre Verteilung nach Lage und für die MS bei vorhandenem Seitenunterschied zusätzlich nach Seite (links/rechts) in den nachfolgenden Tabellen 3.1 und 3.2 dargestellt.

Anschließend wurde überprüft, ob ein Zusammenhang als auch eine Abhängigkeit hinsichtlich Geschlecht und Alter der Körperspenden sowie Lage (LWK5 bis S4-5) und Seite (links/rechts) vorliegt. Hierfür wurden der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test verwendet, mit einem definierten Signifikanzniveau von $p = 0,05$, sowie eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt, mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,01$.

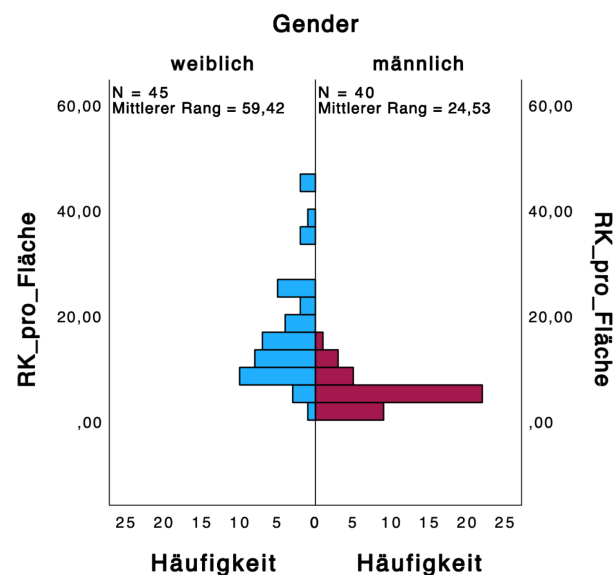
Tabelle 3.1: Anzahl der RK pro cm² Fläche.

Lage	Mittelwert
LWK5	11,64
S1	10,24
S2	9,08
S3	10,64
S4-5	15,31

Tabelle 3.2: Anzahl der MS pro cm² Fläche je Seite.

Lage	Mittelwert links	Mittelwert rechts
LWK5	2,93	1,42
S1	1,55	0,86
S2	1,96	1,85
S3	2,12	1,57
S4-5	14,73	1,68

Für die **RK innerhalb des Muskelgewebes** ergibt sich ein statistisch signifikanter Geschlechterunterschied ($p < 0,001$) mit einer höheren Anzahl an RK bei den männlichen Körperspenden (Abb. 3.20), sowie eine positive Korrelation mit dem Alter ($p < 0,005$).

**Abbildung 3.20:** Geschlechterunterschied der RK innerhalb von Muskelgewebe des MF. Grafische Darstellung des Mann-Whitney-U-Tests.

Für die **Verteilung der MS** ergibt sich ein signifikanter Seitenunterschied ($p = 0,021$) mit einer Tendenz nach links (Abb. 3.21), sowie eine negative Korrelation mit dem Alter, welche jedoch keine statistische Signifikanz besitzt ($p = 0,889$).

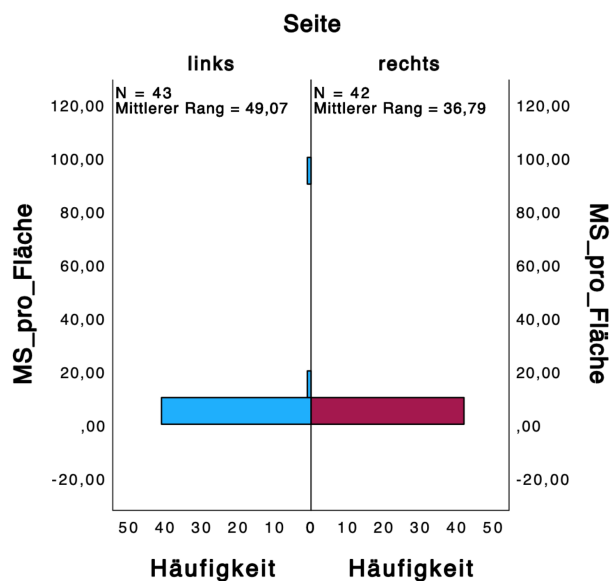


Abbildung 3.21: Seitenunterschied der MS des MF. Grafische Darstellung des Mann-Whitney-U-Tests.

Im nächsten Schritt wurde eine weitere Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt, um eine Abhängigkeit zwischen RK und MS hinsichtlich ihrer Verteilung zu überprüfen. Das Signifikanzniveau wurde ebenfalls mit $p = 0,01$ definiert. Die Anzahl der RK pro Fläche korrelierte positiv ($p < 0,001$) mit der Anzahl der MS pro Fläche.

Des Weiteren wurde die **Verteilung der RK pro MS** mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests und des Kruskal-Wallis-Tests untersucht, für welche je ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ definiert wurde. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim Geschlecht. Die weiblichen Körperspenden hatten im Verhältnis eine höhere Anzahl an RK pro MS ($p < 0,001$) (Abb. 3.22).

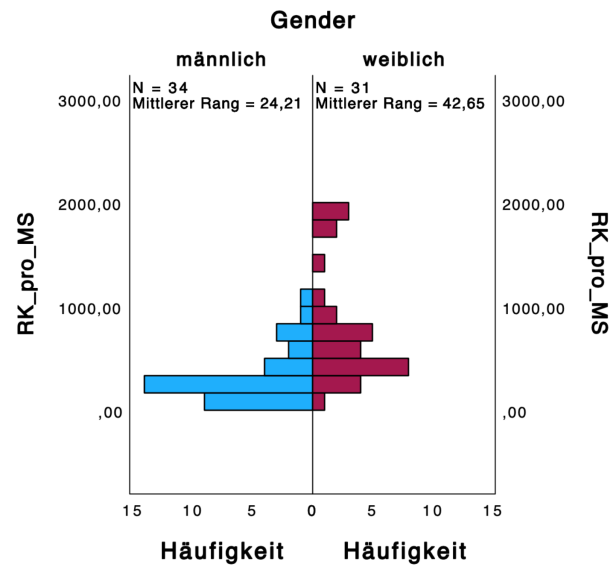


Abbildung 3.22: Geschlechterunterschied hinsichtlich der Anzahl an RK innerhalb von Muskelgewebe des MF pro MS. Grafische Darstellung des Mann-Whitney-U-Tests.

Betrachtet man die Verteilung hinsichtlich der Lage (Abb. 3.23), so erhält man den Eindruck, dass die Anzahl der RK pro MS nach caudal abnimmt, dies ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,684$).

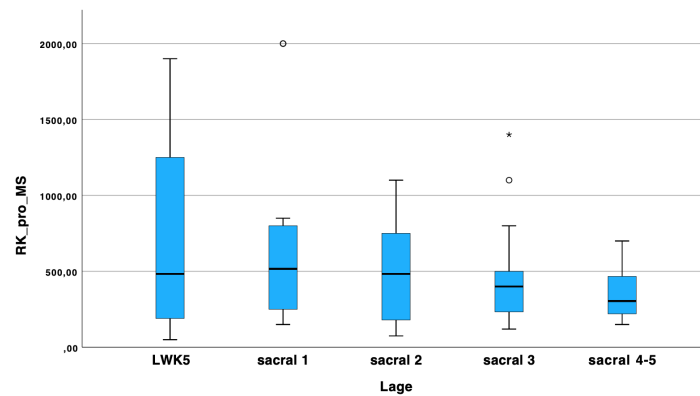


Abbildung 3.23: Lageabhängigkeit der RK pro MS dargestellt mittels Boxplot. Deskriptive Statistik.

Zuletzt wurden die **RK innerhalb der Faszie** betrachtet.

Die Anzahl der RK pro Faszienfläche sind nach ihrer Lage in nachfolgender Tabelle 3.3 dargestellt.

Tabelle 3.3: Anzahl der RK pro cm² Faszienfläche.

Lage	Mittelwert
LWK5	22,97
S1	18,89
S2	21,00
S3	20,81
S4-5	14,42

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts festgestellt werden ($p = 0,001$). In diesem Fall zeigten die männlichen Körperspenden eine höhere Anzahl an RK pro Faszienfläche. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests konnte ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Alters festgestellt werden ($p < 0,001$). Mit steigendem Alter zeigten die RK pro Faszienfläche eine abnehmende Tendenz (Abb. 3.24).

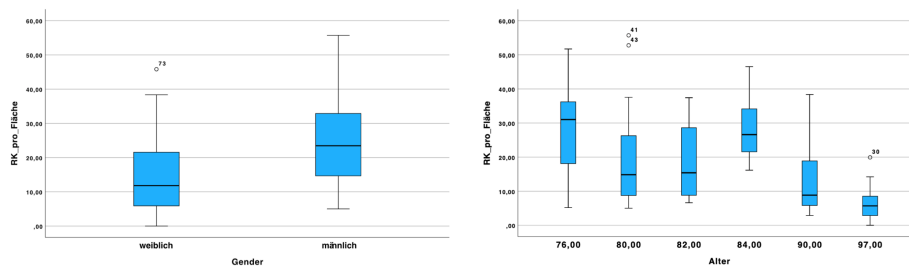


Abbildung 3.24: Links sind die RK pro Faszienfläche gegen das Geschlecht aufgetragen, rechts gegen das Alter.

Die deskriptive Statistik lässt auch hier eine Lageabhängigkeit mit abnehmender Tendenz vermuten, eine statistische Signifikanz konnte allerdings nicht bestätigt werden (Abb. 3.25).

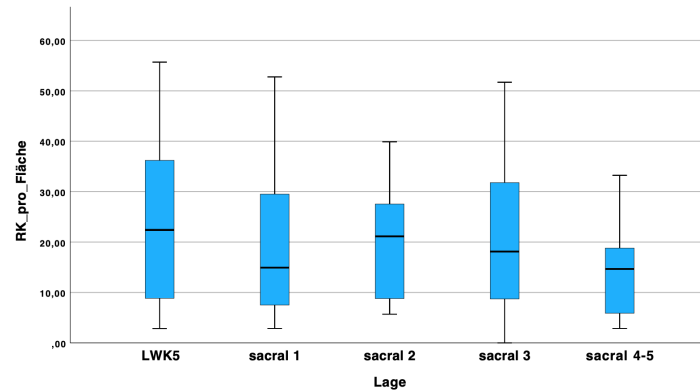


Abbildung 3.25: Lageabhängigkeit der RK pro Fasziensfläche, dargestellt mittels Boxplot. Deskriptive Statistik.

Um einen Zusammenhang zwischen RK innerhalb der Faszie, RK innerhalb von Muskelgewebe und MS hinsichtlich ihrer Verteilung zu prüfen, wurde eine Korrelationsanalyse (Spearman's rho und Pearson) angeschlossen.

Mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman und einem definierten Signifikanzniveau von $p = 0,05$ konnte eine negative Korrelation zwischen der Verteilung der RK innerhalb der Faszie und derjenigen im Muskelgewebe gezeigt werden, welche mit einem p-Wert von 0,028 statistisch signifikant ist.

Weiterhin konnte zwischen der Verteilung der RK innerhalb der Faszie und dem Verhältnis RK innerhalb von Muskelgewebe zu MS ebenfalls eine negative Korrelation beobachtet werden, jedoch keine statistische Signifikanz.

Hinsichtlich der Verteilung von RK innerhalb der Faszie und der Verteilung von MS konnte keine Abhängigkeit gezeigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das männliche Geschlecht eine höhere Anzahl an RK sowohl innerhalb des Muskelgewebes des MF als auch innerhalb der FTL besitzt, wohingegen das Alter betreffend die Anzahl an RK innerhalb der Muskulatur mit steigendem Alter zunimmt, während diejenigen innerhalb der FTL mit steigendem Alter abnehmen. Ein hohes Vorkommen von RK innerhalb der Faszie ist wiederum mit einem geringen Vorkommen von RK innerhalb von Muskelgewebe verbunden und umgekehrt.

Hinsichtlich der propriozeptiven Ausstattung des MF konnte man dagegen feststellen, dass eine höhere Anzahl an RK mit einer höheren Anzahl an MS einhergeht und umgekehrt, wobei das weibliche Geschlecht hierbei mehr RK pro MS

besitzt.

Eine im Allgemeinen scheinbar abnehmende Tendenz der propriozeptiven Ausstattung nach caudal konnte statistisch nicht nachgewiesen werden.

3.2.1.2 Neuronales Bindegewebsorgan

Im ersten Schritt wurde das Vorkommen der BGO im Rahmen der deskriptiven Statistik untersucht und in Bezug auf das Geschlecht und Alter der Körperspenden sowie Lage (LWK5 bis S4-5) und Seite (links/rechts) betrachtet. Die Verteilung der BGO nach Lage ist in der nachfolgenden Tabelle 3.4 dargestellt.

Tabelle 3.4: Anzahl der BGO nach Lage.

Lage	Mittelwert
LWK5	2,56
S1	1,22
S2	1,33
S3	0,81
S4-5	0,87

Im Anschluss erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Pearson um Abhängigkeiten mit den bereits beschriebenen Propriozeptoren zu überprüfen.

Die grafische Darstellung zeigt eine gewisse Alters- und Lageabhängigkeit, eine statistische Signifikanz konnte allerdings nicht belegt werden (Abb. 3.26).

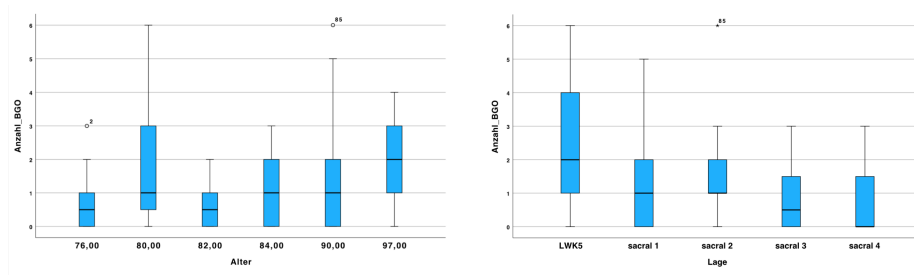


Abbildung 3.26: Links ist das Vorkommen von BGO gegen das Alter aufgetragen, rechts gegen die Lage. Deskriptive Statistik.

Die Korrelationsanalyse ergab eine positive Korrelation mit dem Vorkommen von MS und eine negative Korrelation mit dem Vorkommen von RK, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz.

3.2.2 Oberflächenparallele Schnitte FTL

Um die Verteilung von GTO in der FTL zu beurteilen, wurde zunächst die Anzahl der GTO pro Fläche in cm^2 berechnet. Entsprechend ihrer jeweiligen Lage sind die Mittelwerte in den nachfolgenden Tabellen 3.5 und 3.6 bei vorliegendem Seitenunterschied für jede Seite getrennt (links/Mitte/rechts), und zusätzlich zusammengeführt, aufgeführt.

Tabelle 3.5: Anzahl der GTO pro cm^2 Fläche je Seite.

Lage	Mittelwert links	Mittelwert Mitte	Mittelwert rechts
LWK5	406,35	683,86	714,93
S1	419,66	915,39	878,80
S2	698,71	1288,75	806,66
S3	1092,85	1446,25	1376,25
S4	1254,60	1690,00	1278,57
S5	947,50	1884,00	1823,33

Tabelle 3.6: Anzahl der GTO pro Fläche, Seiten zusammengeführt.

Lage	Mittelwert
LWK5	581,63
S1	730,23
S2	926,38
S3	1314,34
S4	1394,40
S5	1556,66

In einem weiteren Schritt wurden dann Zusammenhänge und Abhängigkeiten hinsichtlich Geschlecht und Alter der Körperspenden sowie Lage (LWK5 bis S5) und Seite (links/Mitte/rechts) überprüft. Hierfür wurden der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test verwendet, mit einem definierten Signifikanzniveau von $p = 0,05$, sowie eine Korrelationsanalyse nach Pearson und Spearman durchgeführt, mit einem definierten Signifikanzniveau von $p = 0,01$.

In allen der vier oben aufgeführten Kategorien konnten statistische Signifikanzen festgestellt werden, wobei die Unterschiede hinsichtlich des Alters ($p = 0,001$) wenig aussagekräftig erscheinen (Abb. 3.27):

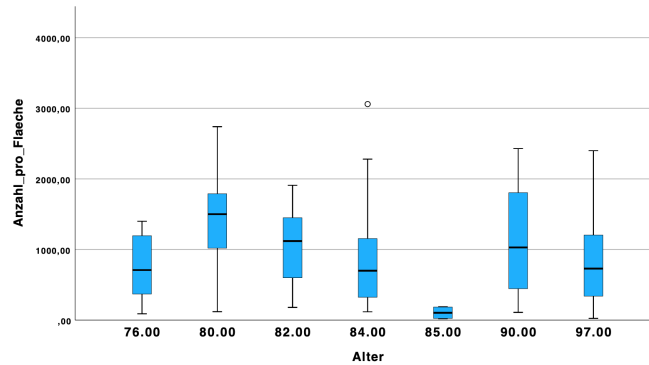


Abbildung 3.27: Anzahl der GTO pro Faszienfläche in den verschiedenen Altersgruppen. Grafische Darstellung des Kruskal-Wallis-Tests.

Hinsichtlich des Geschlechterunterschieds zeigte sich, dass Frauen eine höhere Anzahl an GTO pro Fläche aufweisen ($p = 0,042$) (Abb. 3.28):

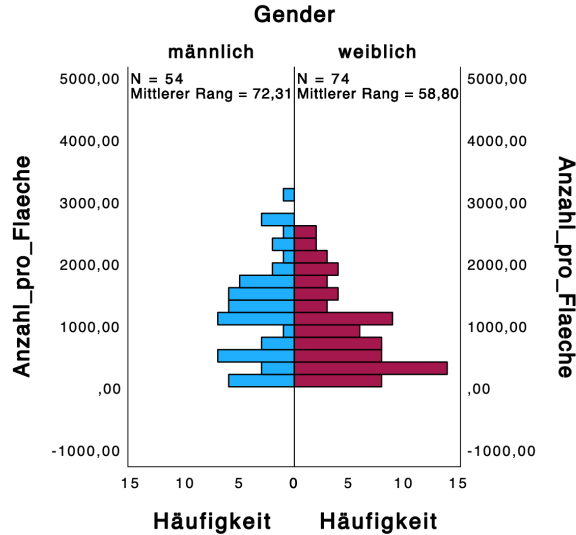


Abbildung 3.28: Geschlechterunterschied hinsichtlich der Anzahl an GTO pro Faszienfläche. Grafische Darstellung des Mann-Whitney-U-Tests.

Bezüglich der Lage konnte festgestellt werden, dass die Anzahl der GTO pro Fläche nach caudal zunimmt und eine statisch hochsignifikante positive Korrelation mit einem p-Wert von $<0,001$ vorliegt. Die Hypothesentestung der Kategorie „Seite“ belegte einen Seitenunterschied mit $p = 0,004$, wobei die Anzahl der GTO pro Fläche im mittleren Bereich der Faszie höher war als in der linken und rechten Seite der Faszie. Im nachfolgenden paarweisen Vergleich der Seiten, lieferte lediglich der Unterschied zwischen der linken Seite zur Mitte ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,002$). In den folgenden Abbildungen sind die statistischen Ergebnisse der Lageabhängigkeit und des Seitenunterschieds sowohl grafisch aus der Kruskal-Wallis-Testung dargestellt, als auch in einem weiteren Schritt in Form einer Heatmap auf den caudalen Anteil der FTL übertragen (Abb. 3.29):

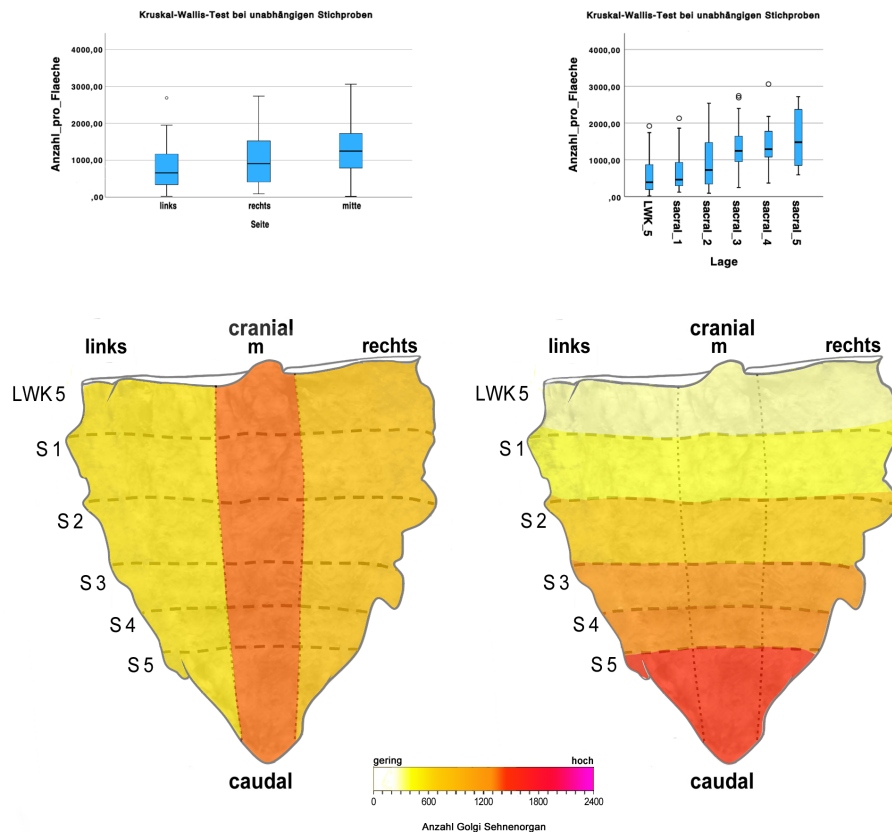


Abbildung 3.29: Grafische Darstellung des Kruskal-Wallis-Tests (oben) und Darstellung der Ergebnisse in Form einer Heatmap (unten).

Führt man die Ergebnisse der Verteilung von GTO in der FTL bezüglich Lage und Seite zusammen und projiziert sie auf die FTL im Bereich des unteren Rückens, so erhält man folgende Abbildung 3.30:

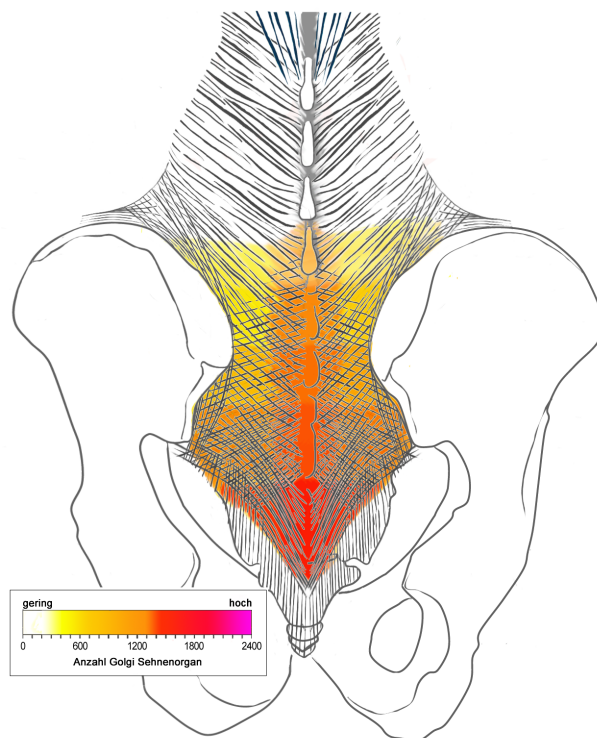


Abbildung 3.30: Zusammenführung der Ergebnisse hinsichtlich der Verteilung von GTO innerhalb der FTL nach Lage und Seite mit Projektion auf den unteren Rücken in Form einer Heatmap.

KAPITEL 4

Diskussion

Die Untersuchung von FTL und MF im Rahmen dieser Arbeit lieferte sowohl neue Erkenntnisse, die auf eine klinische Relevanz hinsichtlich des unteren Rückenschmerzes hinweisen, als auch Ergebnisse, die bereits vorhandene Untersuchungen bestätigen.

4.1 Diskussion der Methodik

Damit ein ausgeglichenes Verhältnis zur Beurteilung der Ergebnisse besteht und somit beide Geschlechter berücksichtigt werden, wurde bei der Auswahl der Körperspenden darauf geachtet, dass je 5 weibliche und 5 männliche Körperspenden in die Untersuchungen eingeschlossen wurden. Weiterhin wurde das Gewebe von Körperspenden entnommen, die eine relativ kurze post mortem Zeit hatten und zu diesem Zeitpunkt noch unfixiert waren und erst im Anschluss für etwa zwei Wochen in Formaldehyd fixiert wurden. So konnte vermieden werden, dass eine lange Fixierungsdauer des Gewebes die Ergebnisse negativ beeinflusst. Die Materialentnahme erfolgte, wie in Kapitel 2.2.4 beschrieben, nach einer standardisierten Vorgehensweise, damit die zu untersuchenden Areale (mit einem gewissen Toleranzbereich) bei allen Körperspenden annähernd identisch waren. Die Weiterverarbeitung der Proben erfolgte ebenfalls nach einem standardisierten Vorgehen, sodass alle Proben gleichermaßen aufbereitet wurden, siehe Kapitel 2.2.5.

Die Färbungen wurden entsprechend der zu untersuchenden Strukturen ausgewählt. Um RK und MS zu identifizieren, wurden die Spezialfärbungen ElHvG und Azan nach Heidenhain verwendet. Zur Darstellung der faserigen Komponenten und damit zur Einordnung von Bindegewebsstrukturen eigneten sich diese sehr gut. Insbesondere die Darstellung von Elastin, als ein struktureller Bestand-

teil eines RK, machte eine relativ sichere Identifikation möglich. Für den Nachweis neuronaler Strukturen und damit einer weiteren Bestätigung der Identifikation von Propriozeptoren wurden ausgewählte Schnitte immunhistochemisch mit anti-pNFM gefärbt. Der Marker pNFM ist ein gängiger und hinsichtlich der Faserqualität unspezifischer Marker für neuronale Strukturen.

Zur weiteren Eingrenzung der neuronalen Strukturen und Differenzierung von Faserqualitäten, wurden die Marker S-100, MBP und TH eingesetzt. S-100 und MBP wurden zur Darstellung von myelinisierten Fasern eingesetzt, wobei S-100 überwiegend Afferenzen darstellt, und TH wurde zur Darstellung von efferenten sympathischen Fasern eingesetzt. Zur Darstellung der GTO wurde neben gängigen Markern, wie pNFM, S-100 und MBP ein weiterer Marker herangezogen. GTO messen Spannung und besitzen Calciumkanäle. Um diese darzustellen, wurde ein Antikörper gegen TRPC4 verwendet. TRPC4 ist ein an Rezeptoren gekoppelter Kationenkanal, welcher insbesondere für Calcium permeabel ist, und der zu Spannungsänderungen der neuronalen Membranen führt. Der Nachweis der Anwesenheit solcher Kanäle an Nervenfasern (z.B. in korpuskulären Propriozeptoren oder freien Nervenfasern) zeigt somit einen Rezeptor an, welcher Signale aufnimmt, und im sensorisch innervierten Gebiet zu finden ist. Für die Weiterleitung des so im Zielgebiet erzeugten Rezeptorpotentials als Aktionspotential ist dann die zugehörige Nervenfaser zuständig, die dafür aber z.B. Natriumkanäle benutzt. Das Vorhandensein von TRPC4 kann somit als starker Hinweis auf eine Afferenz gewertet werden.

Um eine valide Auszählung der Propriozeptoren zu gewährleisten, wurde im Falle der oberflächenparallelen Schnitte eine vorab definierte Fläche pro histologischem Schnitt bestimmt und entsprechend Areale des histologischen Schnittes ausgewählt, die ausreichend Faszien- und Bindegewebe repräsentierten und nur wenig Fett-/Bindegewebe enthielten. Selbiges wurde bei den Querschnitten beachtet. Es wurden lediglich das Faszien- und das Muskelgewebe für die Auszählung betrachtet. Anders als bei den oberflächenparallelen Schnitten wurde hier keine vorab definierte Fläche ausgewählt, da der Anteil von insbesondere Muskelgewebe sehr variabel ausfiel. Daher wurde hier die jeweils vorhandene Fläche des zu untersuchenden Gewebes eines Schnittes berechnet und Propriozeptoren innerhalb dieser Fläche ausgezählt. Die Vorgehensweise beider Varianten war für die entsprechenden histologischen Schnitte stets identisch.

4.2 *Diskussion der Ergebnisse*

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse insbesondere im Kontext der vorhandenen Literatur und der klinischen Relevanz hinsichtlich der Genese des unteren Rückenschmerzes betrachtet.

4.2.1 **Innervation FTL**

Die Untersuchung der FTL hinsichtlich ihrer Innervation, insbesondere ihrer propriozeptiven Ausstattung, ergab, dass reichlich und regelhaft RK und GTO vorkommen. Das Vorkommen von propriozeptiven Strukturen wurde in vorherigen histologischen, insbesondere immunhistochemischen Arbeiten bereits beschrieben [40, 93, 94, 108] und wird durch diese Arbeit bestätigt und vor allem aber ergänzt, da eine große Probenanzahl systematisch untersucht und ausgewertet wurde und weitere, bisher nicht eingesetzte Antikörper Anwendung fanden. Mit insgesamt 300 Gewebeproben und insgesamt 30 verschiedenen Entnahmestellen, die unter den Körperspenden einheitlich waren, konnte man eine gute Übersicht über die Innervation der FTL erhalten und es gelang neben einem qualitativen Nachweis eine Quantifizierung der Propriozeptoren. Ähnlich wie in dieser Studie lieferte Robert Terzis, in Abgrenzung zu den anderen rein qualitativen vorherigen Arbeiten, mit einer geringen Anzahl an Gewebeproben und untersuchten Individuen ebenfalls eine gute Übersicht über die Innervation der FTL. Er untersuchte das Gewebe von 10 Körperspenden und entnahm je 6 Proben, immer der gleichen Lokalisation. Er konnte zwar insgesamt ein ausgeprägtes Netzwerk an Nervenfasern in der FTL nachweisen sowie ein Vorkommen von RK und GTO, jedoch nicht regelhaft und nicht in einem solchen Ausmaß, wie es in dieser Studie der Fall war. Wie weiter oben erwähnt, ist diesbezüglich allerdings hervorzuheben, dass in dieser Studie im Vergleich zu Terzis zum einen eine größere Probenanzahl untersucht und ein größeres Areal abgedeckt wurde, und zum anderen eine andere Schnittebene betrachtet sowie zusätzliche immunhistochemische Marker eingesetzt wurden.

Weitere Arbeiten konnten freie Nervenendigungen und nicht näher klassifizierte Nervenfasern sowie potenzielle Nozizeptoren in der FTL nachweisen [9, 60, 63]. Im Rahmen dieser Arbeit war es ebenfalls möglich, einen qualitativen Nachweis freier Nervenendigungen zu liefern, jedoch wurde diesbezüglich nur das Gewebe von einer Körperspende untersucht und keiner quantitativen Analyse zugeführt, sodass sich keine Aussage zu einem möglichen Verteilungsmuster treffen lässt.

Es gibt einige Autoren, welche die neuronale Ausstattung der FTL in einen Zusammenhang mit einer Schmerzentstehung bringen, wie in Kapitel 1.1.2 bereits beschrieben.

Weiterhin gibt es in der Literatur verschiedene Schmerzmodelle, in die sich die histologischen Ergebnisse bisheriger Untersuchungen zur Innervation der FTL und die Erkenntnisse dieser Arbeit plausibel einordnen lassen. Ein Erklärungsansatz von Panjabi (2006) ist, dass Rückenschmerzen durch Mikrotraumen und inflammatorische Prozesse der bindegewebigen Strukturen in diesem Bereich entstehen. Mikrotraumen führen dazu, dass die darin eingebetteten Mechanosensoren ebenfalls beschädigt werden, was sich in einer gestörten Signaltransduktion äußert. Die veränderten Signale der Mechanosensoren führen wiederum zu veränderten Reaktionsmustern der beteiligten Muskulatur und letztlich zu einer gestörten neuromuskulären Koordination. Eine inadäquate Muskelaktivität, welche sich in Fehlhaltungen oder pathologischen Bewegungen äußert, schädigt ihrerseits weiteres Gewebe und es entsteht ein Teufelskreis. Bestehen diese abnormen Bedingungen über eine längere Zeit, resultieren diese in inflammatorischen Prozessen, wodurch Nervengewebe geschädigt wird und Rückenschmerzen schlussendlich chronifizieren [70]. Da das Gewebe von FTL und MF reichlich innerviert ist, lässt sich diese Hypothese zur Entstehung von Rückenschmerzen mit den Ergebnissen dieser Arbeit gut in Einklang bringen.

Weitere Erklärungsansätze werden in Anlehnung an Publikationen von Langevin & Sherman (2007) und von Wilke et al. (2017) formuliert [55, 106]:

Kombinationen der folgenden Szenarien sind ebenfalls denkbar.

1. Schmerzen könnten direkt durch Reizung nozizeptiver Nervenendigungen in der FTL im Rahmen von Mikroverletzungen oder Entzündungen ausgelöst werden.
2. Die propriozeptive Signalübertragung könnte bspw. nach einer solchen Mikroverletzung, nach Immobilität oder chronischen Überlastungszuständen gestört sein, die in der Folge zu einer Sensibilisierung von Nozizeptoren führt. Dadurch wird wiederum die Funktion der zugehörigen polymodalen Neurone im Rückenmark insofern verändert, dass die Schmerzschwelle sinkt und letztlich stärker auf potenziell nozizeptive Signale angesprochen wird.
3. Eine Reizung oder Schmerzgenerierung eines anderen Gewebes, wie bspw. Muskelfasern, Gelenkkapseln oder Bandscheiben, welche von denselben Spi-

nalnerven innerviert werden wie die FTL, könnte zu einer erhöhten Empfindlichkeit der FTL führen. Durch die erhöhte Empfindlichkeit der Nervenendigungen in der FTL könnten dann selbst bei leichter Stimulation nozizeptive Signale entstehen.

Im Zuge der neuronalen Plastizität lassen sich die bisherigen Modelle zur Schmerzgenese erweitern. Durch Angst induzierte Schon- bzw. Fehlhaltungen können die oben genannten Prozesse ebenfalls hervorrufen oder verstärken [55].

Erkenntnisse, die diese Erklärungsansätze zur Schmerzentstehung in Zusammenschau mit den Ergebnissen dieser Arbeit zur Innervation der FTL unterstützen, lieferten u.a. Bednar et al. [8]. Sie entnahmen intraoperativ Gewebe der FTL von 24 Patienten mit Rückenschmerzen und konnten histologische Zeichen einer Inflammation und Ischämie beobachten. Mit dem zum aktuellen Zeitpunkt vorhandenen Nachweis, dass die FTL reichlich innerviert zu sein scheint, und dem Nachweis von morphologischen und entzündlichen Veränderungen der FTL bei Rückenschmerzpatienten, erhält man nun ein vollständigeres Bild. Es gibt weitere Arbeiten, welche die oben genannten Erklärungsansätze im weiteren Sinne stützen. Eine Entstehung von Schmerzen im unteren Rücken konnte bspw. gezielt hervorgerufen werden, indem mittels Injektionen von hypertoner Kochsalzlösung zunächst ein inflammatorischer Prozess im Gewebe der FTL induziert wurde, und dies im weiteren Verlauf eine Sensibilisierung von Nozizeptoren zur Folge hatte [49].

Obwohl in der bisher vorhandenen Literatur keine ausreichende Evidenz als Beweis für die genannten Schmerzmodelle als Ursache von Rückenschmerzen existiert, leistet der Nachweis von Propriozeptoren im untersuchten Material im Rahmen dieser Arbeit diesbezüglich einen weiteren Beitrag und macht deren Beteiligung wahrscheinlich.

4.2.2 Innervation MF

Die Untersuchung des MF hinsichtlich seiner Innervation, insbesondere seiner propriozeptiven Ausstattung, ergab, dass neben MS, die man in quergestreifter Muskulatur regelhaft erwartet, vor allem RK vorkommen. Weiterhin konnten sowohl bei RK als auch bei MS Zeichen von Verfettung beobachtet werden, sowie bindegewebige Umbauprozesse der MS, welche vermutlich degenerativer Herkunft sind.

Im Rahmen einer Untersuchung von James et al. (2022) an Merinoschafen hinsichtlich struktureller Veränderungen von MF und den darin befindlichen MS als Folge von Bandscheibendegeneration, konnten strukturelle, insbesondere bindgewebige Veränderungen festgestellt werden, weshalb sie zu der Schlussfolgerung kamen, dass durch Bandscheibendegeneration propriozeptive Defizite entstehen können und sie dies in einen Zusammenhang mit Schmerzen im unteren Rücken bringen [45]. Das in dieser Studie untersuchte Gewebe wurde von humanen Körperspenden entnommen, bei denen das Vorhandensein von Rückenschmerzen nicht bekannt ist, die jedoch alle in einem fortgeschrittenen Alter verstarben. Man könnte anhand der Prävalenz von unteren Rückenschmerzen in der Bevölkerung nun mutmaßen, dass mit zunehmendem Alter eine solche Symptomatik vorliegt, eben aufgrund degenerativer Veränderungen, die den Bewegungsapparat betreffen. Somit ließe sich die Annahme von James et al. mit den Ergebnissen dieser Studie in Einklang bringen, wenn man diese auf den Menschen überträgt.

Wie in Kapitel 1.2 bereits ausführlich beschrieben, konnten in verschiedenen Studien diverse Veränderungen des MF bei Patienten mit unterem Rückenschmerz festgestellt werden. Dabei handelte es sich um Atrophie, erhöhte Fettinfiltration, veränderte Faserzusammensetzung und erhöhte Stoffwechselaktivität. Die Stoffwechselaktivität der Muskulatur war bei CLBP bspw. höher als bei RLBP, was auf eine relativ höhere Intensität der Kontraktion hinweisen könnte [29]. Diese Annahme sowie eine veränderte Faserzusammensetzung könnten damit begründet werden, dass die propriozeptive Ausstattung des MF bei dieser Patientengruppe verändert, oder ihr Ansprechen inadäquat sein könnte. Die Tatsache, dass diese Muskulatur reichlich RK enthält, macht deutlich, dass RK eine nicht zu unterschätzende Aufgabe zu besitzen scheinen und deren Veränderungen in Struktur und Funktion durchaus erhebliche Folgen mit sich bringen. Dies ist auch mit den Ergebnissen von Balasch-Bernat et al. in Einklang zu bringen, die eine Studie zur myoelektrischen Aktivität der lumbalen Muskulatur bei Patienten mit Rückenschmerzen durchführten und zeigten, dass Patienten mit CLBP eine höhere EMG-Aktivität des MF aufweisen als Gesunde [7].

Die ausgeprägte propriozeptive Ausstattung des MF, die in dieser Arbeit vor allem durch RK geprägt ist, könnte man weiterhin damit erklären, dass in degenerativ verändertem Gewebe, wie es bei den hier untersuchten Mm. multifidi der

Fall war, die Anzahl an Propriozeptoren kompensatorisch ansteigt, mit dem Ziel, auch die geringsten Aktivitäten der verbleibenden Muskelmasse zu registrieren und adäquat darauf zu reagieren, damit die Funktion der Muskulatur möglichst erhalten bleibt. Denkbar wäre jedoch auch, dass die hohe Anzahl an RK innerhalb des Muskelgewebes ein Gesamtbild aus aktiven und weniger aktiven Propriozeptoren ist, da RK bekanntlich Auf- und Abbauprozessen unterliegen und die tatsächliche Leistung der Propriozeptoren letztlich nicht der Gesamtanzahl entspricht.

4.2.3 Gemeinsame Betrachtung von FTL und MF und Bedeutung des Verteilungsmusters der Propriozeptoren

Anhand der Untersuchung von FTL und MF ließen sich bestimmte Verteilungsmuster feststellen. Die Anzahl und folglich die Dichte der GTO innerhalb der FTL zeigten ein lineares Verteilungsmuster mit einem deutlichen Anstieg ausgehend von den kranial gelegenen Anteilen nach caudal. Dieser Anstieg konnte in allen drei Seiten, also links, in der Mitte und rechts festgestellt werden.

Drei mögliche Erklärungsansätze lassen sich für dieses Verteilungsmuster ableiten:

1. Die steigende Anzahl und die zunehmende Dichte der Rezeptoren nach caudal könnte phylogenetischer Natur sein und somit die Folge der evolutionären Entwicklung des menschlichen Organismus, bzw. seiner Organsysteme wie dem Stütz- und Bewegungsapparat und seiner Anpassung an die Umgebung über die Zeit. Zurückführen könnte man dies auf die Aufrichtung in der Wirbelsäule, die nur der Mensch als einziger Zweibeiner vornahm. Das bedeutet, dass in der LWS eine neue Situation entstanden ist. Denn abgesehen davon, dass in der LWS eine Lordose entstand und die Wirbelsäule nun eine Rotationsbewegung zulässt, hat die Bewegung der LWS und insbesondere die des ISG einen viel stärkeren Einfluss auf das Gleichgewichtsorgan, bedingt durch den daraus entstandenen langen Hebelarm. Dies ist für den Menschen als Zweibeiner mit einem aufrechten Gang folglich wichtiger als für den Vierbeiner und das bedeutet wiederum auch, dass der Mensch in diesem Bereich eine veränderte Sensorik aufweist.

2. Die steigende Anzahl und die zunehmende Dichte der Rezeptoren nach caudal könnte dadurch bedingt sein, dass dort kaum Bewegung stattfindet, da die Bewegung des ISG nur bis zu vier Grad Rotation beträgt und ca. 1 mm Verschiebung [10, 101]. Daher müssten dort umso mehr Rezeptoren vorhanden sein, die dies registrieren und lokal steuern.
3. Die steigende Anzahl und die zunehmende Dichte der Rezeptoren nach caudal könnte im Gegenteil auch dadurch bedingt sein, dass in Abhängigkeit zur Achse der Wirbelsäule caudal am meisten Bewegung stattfindet, wenn man das Gleichgewichtsorgan als Zielorgan betrachtet. Aufgrund des langen Hebelarms machen in dieser Situation bereits 1-2 Grad „unten“ einen Unterschied in der Bewegung von mehreren Zentimetern „oben“ aus, sodass viele Rezeptoren für eine exakte Abstimmung der Bewegungsabläufe notwendig sind.

Hinsichtlich der Verteilung von RK konnte eine Abhängigkeit bzw. ein gegenläufiger Trend zwischen FTL und MF festgestellt werden. Waren innerhalb der Faszie viele RK enthalten, so waren in der Muskulatur nur wenige enthalten und umgekehrt. Dies spricht u.a. dafür, dass sich FTL und MF funktionell ergänzen, wie auch Stecco et al. in einem Review aus 2023 über die „Myofasziale Einheit“ beschrieben [85]. Sie schrieben, dass sich Bindegewebe, Muskelgewebe und neuronales Gewebe bereits in ihrer frühen Entwicklung beeinflussen und unterstützen, und sich Veränderungen in einer dieser Komponenten stets auch auf die jeweils anderen Komponenten auswirken können.

Eine weitere Arbeit, die eine funktionelle Verbindung zwischen FTL und MF beschreibt, ist von Creze et al. (2019). Sie betrachteten die elastischen Eigenschaften der paraspinalen Muskulatur, einschließlich des MF, die eine entscheidende Rolle bei der Stabilisierung der Wirbelsäule spielen und sie gehen davon aus, dass diese Eigenschaften von der Körperhaltung abhängen und sich durch Schmerzen im unteren Rücken stark verändern können. Sie zeigten mittels Scherwellenelastografie an gesunden Probanden, dass die paraspinale Muskulatur ein unterschiedliches biomechanisches Verhalten aufweist. Die Steifigkeit des MF war in den weiter caudalen Anteilen (S1) in verschiedenen Positionen größer als in den Anteilen darüber (LWK3). Es zeigten sich im Elastogramm zwei mechanische Muster in Abhängigkeit davon, ob sich darüber Faszien Gewebe befand. Während in den meisten Fällen die Steifigkeit eines Muskels homogen war, konnte in einigen Fällen eine höhere Steifigkeit in der oberflächlichen Schicht des Muskels registriert

werden, was auf die darüber liegenden Faszien, wie FTL und die Aponeurose des ES zurückgeführt, und als „Faszieneffekt“ beschrieben wurde [16].

Hierdurch wird nochmals deutlich, dass FTL und MF eine Einheit darstellen und hinsichtlich möglicher Behandlungskonzepte nicht getrennt betrachtet werden sollten.

Des Weiteren konnte ein gleichsinniger Trend von RK innerhalb des MF und MS des MF festgestellt werden. Eine höhere Anzahl an RK ging mit einer höheren Anzahl an MS einher und umgekehrt. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich die neuronale Situation des Muskels gleichermaßen in den Propriozeptoren widerspiegelt, unabhängig davon, ob der Mensch eine gute oder weniger gute neuronale Situation aufweist.

Eine allgemein abnehmende Tendenz der RK nach caudal war erkennbar, jedoch nicht statistisch signifikant. Nichtsdestotrotz könnte man hier mutmaßen, dass weiter caudal GTO die wesentlichen Rezeptoren der Propriozeption darstellen, da diese in ihrer Anzahl und Dichte nach caudal deutlich zunehmen.

Hinsichtlich der Verteilung von Propriozeptoren auf mögliche Asymmetrien sowie der Unterschiede zwischen dem Geschlecht und dem Alter konnten anhand bestehender Literatur Vergleiche gezogen werden, die den Ergebnissen dieser Arbeit entsprechen. Untersuchungen, die sich mit der Scherbelastung der FTL während Rumpfbewegungen beschäftigten, ergaben einheitlich, dass diese bei Patienten mit CLBP im Vergleich zu Gesunden reduziert ist. Weiterhin wurde festgestellt, dass Frauen im Vergleich zu Männern insgesamt eine höhere Scherbelastung aufweisen. Eine reduzierte Scherbelastung könnte auf eine gestörte neuromuskuläre Kontrolle bei CLBP zurückzuführen sein [54, 99]. Wie in dieser Arbeit gezeigt, besitzen Frauen eine insgesamt ausgeprägtere Innervation als Männer, und damit ggf. eine bessere neuromuskuläre Kontrolle, die wiederum eine höhere Scherbelastung bedingen könnte.

Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem Jahr 2021 zeigt, dass Frauen häufiger von Rückenschmerzen betroffen sind als Männer und die Intensität der Schmerzen mit steigendem Alter zunimmt [44]. Auch diese Tatsache kann man auf eine ausgeprägtere Innervation im Bereich des LSÜ bei Frauen sowie auf fortschreitendes Alter zurückführen, wenn man sich die in diesem Kapitel beschriebenen Pathomechanismen und Schmerzgenesemodelle vor Augen führt und

die damit verbundene Rolle der Propriozeptoren.

Eine gewisse Seitenasymmetrie war in dieser Arbeit bei den MS festzustellen. Diese Feststellung könnte eine Erklärung für die Beobachtungen von Daneels liefern, dass während verschiedener Bewegungsphasen des MF (Auf- und Abwärtsbewegungen) neben symmetrischen auch asymmetrische Aktivitätsmuster im EMG detektiert werden konnten [18]. Weiterhin wäre eine bilaterale Asymmetrie durch die funktionale Hemisphärenasymmetrie zu erklären, da in der Konsequenz eine Seite in der Peripherie langfristig mehr und eine Seite weniger angesteuert würde.

4.3 Limitationen

Die Körperspenden waren zum Zeitpunkt ihres Todes zwischen 76 und 97 Jahre alt, woraus sich ein Durchschnittsalter von 84,8 Jahren ergibt. Das Gewebe des Menschen verändert sich im Rahmen von Alterungsprozessen, wobei hier insbesondere eine Atrophie und/oder Fettinfiltration des Gewebes zu nennen wären. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechend zu bewerten und weichen womöglich von Untersuchungen an jüngeren und potenziell gesunden Menschen ab. Weiterhin stehen zu den Körperspenden lediglich die Informationen zum Geschlecht, zum Alter bei Todeseintritt, zur Todesursache und zur Todesart zur Verfügung. Informationen zur Krankengeschichte dieser Menschen und zu möglichen Symptomen wie bspw. Rückenschmerzen liegen nicht vor, sodass eine direkte Verknüpfung der Ergebnisse dieser Arbeit mit der Genese des unteren Rückenschmerzes nicht sicher möglich ist. Da im Rahmen dieser Arbeit lediglich eine kleine Stichprobe von 10 Menschen höheren Alters sowohl weiblichen als auch männlichen Geschlechts, mit und ohne Vorerkrankungen untersucht wurden, lassen sich die Ergebnisse nicht auf die Gesamtbevölkerung übertragen. Ebenso ist denkbar, dass sich die geringe Anzahl und die relativ geringe Altersspanne der untersuchten Körperspenden negativ auf die statistische Auswertung auswirkt und nicht signifikante Ergebnisse in einer größeren Stichprobe durchaus signifikant ausfallen könnten. Da es sich bei dieser Arbeit um eine hauptsächlich qualitative Arbeit handelt, war die Auswahl einer kleinen Stichprobe zunächst vertretbar. Weitere Einschränkungen sind bei der Weiterverarbeitung der Proben zu nennen. So ist insbesondere das Faszien Gewebe nach dem Entwässerungsprozess eher hart und trocken, sodass es sich nicht in allen Fällen optimal schneiden ließ und somit ursprünglich auszuwertendes Material verloren ging. Im Hinblick auf die IHC sei zu erwähnen, dass im Rahmen des Färbeprozesses das Gewebe

stark beansprucht wird, stellenweise kaputt geht und dieses für die Auswertung unbrauchbar macht, sowie stellenweise Artefakte der Farbstoffe aufweisen kann. Um jedoch möglichst sicher zu sein, dass es sich im histologischen Schnitt nicht um ein Färbeartefakt handelt, wurde zu allen Schnitten eine Negativkontrolle angefertigt und zerstörte Areale wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen. Weiterhin wurde, wie in Kapitel 4.1 erwähnt, die Fixierungsdauer des Gewebes mit etwa zwei Wochen sehr gering gehalten, sodass von einem guten Ansprechen, insbesondere der IHC, auszugehen ist und dies die Aussagekraft der Ergebnisse verbessert.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

FTL und MF haben eine bedeutende Rolle hinsichtlich ihrer Funktion, die deutlich wird, wenn man sich ihre anatomische Ausdehnung vor Augen führt (s. Kapitel 1.1.1). Sie haben Verbindung und damit Einfluss auf das gesamte Achsenskelett sowie auf die daran anhaftenden Knochen, wie der Beckengürtel. Noch deutlicher wird ihre Bedeutung, wenn man deren Innervation betrachtet, denn FTL und MF weisen eine hohe Dichte an Propriozeptoren auf. Eine ausgeprägte propriozeptive Innervation ist insofern zu erwarten, da diese erforderlich ist, um die Wirbelsäule als Kraftträger zu stabilisieren und deren Bewegungsabläufe abzustimmen. Betrachtet man die propriozeptive Ausstattung nun in einem anderen Kontext, wie der Schmerzgenese, und schreibt ihnen diesbezüglich eine Beteiligung zu, so wird auch hier einmal deutlich, wie bedeutend die Rolle von FTL und MF ist. Es lässt sich daher gut nachvollziehen, wie es bei einer derart ausgeprägten Innervation eine so hohe Prävalenz an Beschwerden in diesem Bereich gibt, ungeachtet dessen, ob Propriozeptoren primär oder sekundär verantwortlich sind.

Es gibt verschiedene Krankheitsbilder, bzw. mit verschiedenen Krankheitsbildern zusammenhängende Sensoren, einschließlich der Propriozeptoren, die nicht großartig berücksichtigt werden. Die Funktion von Propriozeptoren unter physiologischen Voraussetzungen ist nicht einfach übertragbar auf andere Belastungssituationen des Gewebes, vorwiegend des Bindegewebes, welche unter bestimmten Erkrankungssituationen entstehen. Dies wird dann relevant, wenn es darum geht, Überlegungen zu möglichen Therapien anzustellen. Krankheitsbilder, die zunehmend an Interesse gewinnen und auch mit Rückenschmerzen einhergehen, wie das Myofasziale Schmerzsyndrom oder das Bertolotti-Syndrom sind zwei Beispiele für

Situationen, die eine andere Belastung des Bindegewebes in der Umgebung bedingen und bindegewebig anders aufgefangen werden. Dann sind natürlich Veränderungen solcher Sensoren, die dann mehr oder weniger unabhängig, oder sogar abhängig davon entstehen, äußerst relevant.

Der aktuelle Forschungsstand hinsichtlich der Entstehung von unteren Rückenschmerzen sieht eindeutig eine Beteiligung von FTL und MF. So scheinen kumulative Mikrotraumen und inflammatorische Prozesse, sowie degenerative Prozesse von Faszie und Muskulatur, eine wesentliche Rolle zu spielen. Mögliche Folgen sind zum einen die Einschränkung oder der Verlust von physiologischen Funktionen, wie Kraftübertragung und Stabilisation, und zum anderen ein vermehrtes, sozusagen inadäquates Ansprechen der sich darin befindlichen Propriozeptoren, was letztlich in einen chronischen Rückenschmerz münden könnte. Die Ursachen für den chronischen unteren Rückenschmerz sind vielfältig und oftmals ungeklärt. Sieht man sich die verschiedenen Erklärungsansätze zur Schmerzgenese in diesem Bereich an, ist unabhängig von der Ursache, letztlich immer die Folge, dass Propriozeptoren in ihrer Signaltransduktion verändert werden und somit eine Beteiligung an der Wahrnehmung von Schmerz haben. Ob eine veränderte Signaltransduktion jedoch tatsächlich die Folge oder doch die Ursache für strukturelle und funktionelle Veränderungen von FTL und MF sind, konnte abschließend nicht geklärt werden. Im Rahmen dieser Arbeit war es nicht möglich, bislang ungeklärte Ursachen aufzudecken, es wurde sozusagen die Endphase der Schmerzgenese betrachtet. Für einen therapeutischen Ansatz, insbesondere beim ungeklärten unteren Rückenschmerz, ist daher relevant zu wissen, wie ausgeprägt die neuronale Ausstattung am Ort des Geschehens ist. Mit dem hierdurch neu gewonnenen Wissen über die Verteilung von Propriozeptoren sowie der anatomischen Struktur des untersuchten Gewebes, können diese therapeutisch gezielt adressiert werden. Denkbar sind hier bspw. gezielte Injektionen beim Patienten, um unabhängig von der Ursache eine Schmerzstillung zu erreichen, oder physiotherapeutische Anwendungen, welche die Propriozeption trainieren und stabilisieren. Therapeutische (manuelle) Ansätze, die gezielt die Propriozeption stimulieren und trainieren, haben in der Vergangenheit bereits Erfolge erzielt, indem Schmerzen und körperliche Beeinträchtigungen verbessert wurden [4, 6, 79, 111].

In dieser Arbeit wurde herausgestellt, dass sowohl FTL und MF als wesentliche Akteure im Bereich des LSÜ reichlich innerviert sind (s. Kapitel 3). Damit

besitzen sie großes Potenzial zu überschießenden Reaktionen zu führen, wenn sich die Umgebungsbedingungen verändern, bspw. durch Umbauprozesse. Bisherige Untersuchungen, die eine ausgeprägte Innervation der FTL feststellten, sowie die Szenarien der Schmerzgenese lassen sich damit gut in Einklang bringen. Gut in das Gesamtbild fügen sich auch die beobachteten strukturellen Veränderungen in MF, MS und RK (s. Kapitel 3.1.1). An dieser Stelle muss jedoch noch einmal betont werden, dass man in dieser Arbeit weder Rückschlüsse auf eine Schmerzsymptomatik ziehen kann, noch lässt diese Arbeit einen Vergleich zu einem vorherigen, mutmaßlich gesunden Zustand zu, da es sich bei dem untersuchten Material um humane Körperspenden handelt, über deren Krankengeschichte keine Informationen vorliegen.

Für zukünftige Studien wäre daher zu empfehlen, Patienten mit nachweislich diagnostizierten Rückenschmerzen in die Untersuchungen einzuschließen. Idealerweise würden von diesen Patienten intraoperativ Proben von FTL und/oder MF gewonnen, um eine direkte Verknüpfung mit mikroskopischen Veränderungen hinsichtlich Innervation oder Morphologie herzustellen. Einige bildgebende Untersuchungen, vor allem die mittels MRT, zeigten bei Rückenschmerzpatienten bereits Veränderungen im MF [29–31, 71]. Es wäre daher auch sinnvoll, bildgebende Verfahren bei biopsierten Patienten zu ergänzen, um zu prüfen, ob morphologische Veränderungen immer sowohl auf mikroskopischer Ebene als auch in der Bildgebung zu sehen sind. In einem nächsten Schritt sollte aufgrund der Invasivität zwar keine Biopsie von einer gesunden Kontrollgruppe gewonnen, aber zumindest ein bildmorphologischer Vergleich vorgenommen werden. So wäre ein Ansatz, in Zukunft bildgebende Diagnostik wie Sonografie oder MRT heranzuziehen, um zu prüfen, ob bei Rückenschmerzpatienten morphologische Veränderungen von FTL und MF vorliegen und somit als potenzielle Ursache der Beschwerden in Frage kommen.

Der Hinweis auf eine neuronale Struktur, eingebettet in Muskelfaszien (s. Kapitel 3.1.1.3), die in der aktuell vorhandenen Literatur noch nicht beschrieben wurde, gibt einen weiteren Anlass für mikroskopische Untersuchungen, um deren Funktion und ggf. eine Beteiligung an der Entstehung von Schmerzen zu klären. Weiterhin gibt es hinsichtlich der Schmerzwahrnehmung bereits Hinweise für eine Schnittstelle zum vegetativen Nervensystem. Diese wurde in dieser Arbeit nicht weiter untersucht, wäre für zukünftige Untersuchungen jedoch ebenfalls lohnenswert, um einen weiteren Beitrag zur Klärung der Entstehung des unspezifischen unteren Rückenschmerzes zu leisten.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematische Darstellung eines Ruffini-Körperchens.	15
1.2	Schematische Darstellung einer Muskelspindel im Querschnitt, eingebettet in extrafusale Fasern der Skelettmuskulatur.	16
2.1	Überblick über die Materialentnahme bis hin zum auszuwertenden Präparat.	21
2.2	Fascia thoracolumbalis mit darunterliegenden Mm. multifidi. . . .	25
3.1	Ein RK innerhalb der FTL, gefärbt mit ElHvG (links) und anti-pNFM (rechts).	40
3.2	Ein RK am Übergang der FTL zum angrenzenden Fettgewebe, gefärbt mit ElHvG (links) und anti-pNFM (rechts).	40
3.3	Ein RK innerhalb der Muskulatur, gefärbt mit ElHvG (links) und anti-pNFM (rechts), inklusive des afferenten Nerven.	40
3.4	Eine MS im Querschnitt inklusive des afferenten Nerven, gefärbt mit ElHvG.	41
3.5	Eine MS im Längsschnitt, gefärbt mit ElHvG.	42
3.6	Eine MS in direkter Nähe zur Muskelfaszie des MF, gefärbt mit ElHvG.	42
3.7	Eine MS mit Bindegewebsvermehrung und Fettinfiltration, gefärbt mit ElHvG.	43
3.8	Ein BGO im Querschnitt, innerhalb von kollagenem Bindegewebe der Muskelfaszie des MF gelegen und in Angrenzung an die FTL, gefärbt mit ElHvG.	44
3.9	Ein BGO im Querschnitt, innerhalb von kollagenem Bindegewebe der Muskelfaszie des MF gelegen und in Angrenzung an die FTL, gefärbt mit ElHvG.	44

3.10	Ein BGO tangential angetroffen, innerhalb von kollagenem Bindegewebe der Muskelfaszie des MF gelegen, gefärbt mit ElHvG. . . .	45
3.11	Ein BGO im Längsschnitt, innerhalb von kollagenem Bindegewebe der Muskelfaszie des MF gelegen, gefärbt mit ElHvG.	45
3.12	Positive Reaktionen im Inneren des BGO sowie innerhalb des zuführenden Nerven mittels anti-MBP (links) und anti-pNFM (rechts).	46
3.13	Übersichtsaufnahme des MF mit Fettinfiltration und von Elastin durchzogenen Arealen, mit ElHvG gefärbt.	47
3.14	Übersichtsaufnahme des MF mit Fettinfiltration und von Elastin durchzogenen Arealen sowie ausgeprägter Atrophie, mit ElHvG gefärbt.	47
3.15	Ein GTO in Form einer Pünktchengruppe, dargestellt mittels anti-TRPC4.	48
3.16	Ein GTO in Form einer Punktwolke, dargestellt mittels anti-TRPC4.	49
3.17	Mehrere GTO in direkter Nachbarschaft zueinander, dargestellt mittels anti-TRPC4.	49
3.18	Ein GTO in Assoziation mit einem Gefäß, dargestellt mittels anti-TRPC4.	50
3.19	Eine spindelförmige Zelle in einer Gefäßwand mit positiver Reaktion mittels anti-TRPC4.	51
3.20	Geschlechterunterschied der RK innerhalb von Muskelgewebe des MF. Grafische Darstellung des Mann-Whitney-U-Tests.	53
3.21	Seitenunterschied der MS des MF. Grafische Darstellung des Mann-Whitney-U-Tests.	54
3.22	Geschlechterunterschied hinsichtlich der Anzahl an RK innerhalb von Muskelgewebe des MF pro MS. Grafische Darstellung des Mann-Whitney-U-Tests.	55
3.23	Lageabhängigkeit der RK pro MS dargestellt mittels Boxplot. Deskriptive Statistik.	55
3.24	RK pro Faszienfläche aufgetragen gegen das Geschlecht (links) und das Alter (rechts).	56
3.25	Lageabhängigkeit der RK pro Faszienfläche, dargestellt mittels Boxplot. Deskriptive Statistik.	57
3.26	Vorkommen von BGO aufgetragen gegen das Alter (links) und die Lage (rechts). Deskriptive Statistik.	58

3.27	Anzahl der GTO pro Faszienfläche in den verschiedenen Altersgruppen. Grafische Darstellung des Kruskal-Wallis-Tests.	60
3.28	Geschlechterunterschied hinsichtlich der Anzahl an GTO pro Faszienfläche. Grafische Darstellung des Mann-Whitney-U-Tests. . . .	60
3.29	Grafische Darstellung des Kruskal-Wallis-Tests (oben) und Darstellung der Ergebnisse in Form einer Heatmap (unten).	61
3.30	Zusammenführung der Ergebnisse hinsichtlich der Verteilung von GTO innerhalb der FTL nach Lage und Seite mit Projektion auf den unteren Rücken in Form einer Heatmap.	62

Tabellenverzeichnis

1.1	Übersicht über die zur Anwendung kommenden Marker.	19
3.1	Anzahl der RK pro cm ² Fläche.	53
3.2	Anzahl der MS pro cm ² Fläche je Seite.	53
3.3	Anzahl der RK pro cm ² Faszienfläche.	56
3.4	Anzahl der BGO nach Lage.	58
3.5	Anzahl der GTO pro cm ² Fläche je Seite.	59
3.6	Anzahl der GTO pro Fläche, Seiten zusammengeführt.	59

Literaturverzeichnis

- [1] Agten A, Stevens S, Verbrugghe J, Timmermans A and Vandenabeele F: “Biopsy samples from the erector spinae of persons with nonspecific chronic low back pain display a decrease in glycolytic muscle fibers.” *Spine J* 20(2):199–206 (2020)
- [2] Akiyama K, Takakura Y, Tomita Y, Sugimoto K, Tanaka Y and Tamai S: “Neurohistology of the sinus tarsi and sinus tarsi syndrome”. *Journal of Orthopaedic Science* 4(4):299–303 (1999). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0949265815335892>
- [3] Alghadir AH, Iqbal ZA, Iqbal A, Ahmed H and Ramteke SU: “Effect of Chronic Ankle Sprain on Pain, Range of Motion, Proprioception, and Balance among Athletes.” *Int J Environ Res Public Health* 17(15) (2020)
- [4] Arcanjo FL, Martins JP, Moté P, Leporace G, Oliveira DAd, Sousa CSd, Saquetto MB and Gomes-Neto M: “Proprioceptive neuromuscular facilitation training reduces pain and disability in individuals with chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis.” *Complement Ther Clin Pract* 46:101505 (2022)
- [5] Asaki S, Sekikawa M and Kim Y: “Sensory Innervation of Temporomandibular Joint Disk”. *Journal of Orthopaedic Surgery* 14(1):3–8 (2006). URL <https://doi.org/10.1177/230949900601400102>
- [6] Baig AAM and Ansari B: “Bilateral Asymmetrical Limb Proprioceptive Neuromuscular Facilitation Effects on Pain, Multifidus Activity, Range of Motion, and Disability in Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial”. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* (2023). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161475423000222>

- [7] Balasch-Bernat M, Willems T, Danneels L, Meeus M and Goubert D: “Differences in myoelectric activity of the lumbar muscles between recurrent and chronic low back pain: a cross-sectional study.” *BMC Musculoskeletal Disord* 22(1):756 (2021)
- [8] Bednar DA, Orr FW and Simon GT: “Observations on the pathomorphology of the thoracolumbar fascia in chronic mechanical back pain. A microscopic study.” *Spine (Phila Pa 1976)* 20(10):1161–1164 (1995)
- [9] Benetazzo L, Bizzego A, De Caro R, Frigo G, Guidolin D and Stecco C: “3D reconstruction of the crural and thoracolumbar fasciae.” *Surg Radiol Anat* 33(10):855–862 (2011)
- [10] Bitterli: *5 Lendenwirbelsäule, Sakroiliakalgelenk und Becken –Diagnostik (III)*, chapter 5.7 Beckenring, pages 327–329. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2., vollständig überarbeitete und erweiterte auflage edition (2020). URL <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0040-176183>
- [11] Blumer R: *Extraocular Muscles: Proprioception and Proprioceptors*, pages 115–120. Academic Press, Oxford (2010). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123742032002761>
- [12] Britannica TEOE: “Camillo Golgi”. *Encyclopedia Britannica* (17 Jan. 2023)
- [13] Çabuk H and Kuşku Çabuk F: “Mechanoreceptors of the ligaments and tendons around the knee.” *Clin Anat* 29(6):789–795 (2016)
- [14] Cobo JL, Abbate F, de Vicente JC, Cobo J and Vega J: “Searching for proprioceptors in human facial muscles”. *Neuroscience Letters* 640:1–5 (2017). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394017300265>
- [15] Cobo R, García-Piqueras J, Cobo J and Vega J: “The Human Cutaneous Sensory Corpuscles: An Update.” *J Clin Med* 10(2) (2021)
- [16] Creze M, Bedretidnova D, Soubeyrand M, Rocher L, Gennisson JL, Gagey O, Maître X and Bellin MF: “Posture-related stiffness mapping of paraspinal muscles.” *J Anat* 234(6):787–799 (2019)

- [17] Creze M, Soubeyrand M, Nyangoh Timoh K and Gagey O: “Organization of the fascia and aponeurosis in the lumbar paraspinal compartment”. *Surgical and Radiologic Anatomy* 40(11):1231–1242 (2018). URL <https://doi.org/10.1007/s00276-018-2087-0>
- [18] Danneels L: *CHAPTER 5 - Clinical anatomy of the lumbar multifidus*, pages 85–94. Churchill Livingstone, Edinburgh (2007). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780443101786500074>
- [19] de Carlos F, Cobo J, Macías E, Feito J, Cobo T, Calavia MG, Garcia-suarez O and Vega J: “The Sensory Innervation of the Human Pharynx: Searching for Mechanoreceptors”. *Anatomical record (Hoboken, NJ : 2007)* 296 (2013)
- [20] Del Valle ME, Harwin SF, Maestro A, Murcia A and Vega JA: “Immunohistochemical analysis of mechanoreceptors in the human posterior cruciate ligament: A demonstration of its proprioceptive role and clinical relevance”. *The Journal of Arthroplasty* 13(8):916–922 (1998). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540398901991>
- [21] Dimitriou M: “Human muscle spindles are wired to function as controllable signal-processing devices.” *Elife* 11 (2022)
- [22] Ding JZ, Kong C, Li XY, Sun XY, Lu SB and Zhao GG: “Different degeneration patterns of paraspinal muscles in degenerative lumbar diseases: a MRI analysis of 154 patients.” *Eur Spine J* 31(3):764–773 (2022)
- [23] Efstathiou M, Giannaki C, Roupia Z, Hadjisavvas S and Stefanakis M: “Evidence of distorted proprioception and postural control in studies of experimentally induced pain: a critical review of the literature”. *Scandinavian Journal of Pain* 22(3):445–456 (2022). URL <https://doi.org/10.1515/sjpain-2021-0205>
- [24] Favia G, Corsalini M, Di Venere D, Pettini F, Favia G, Capodiferro S and Maiorano E: “Immunohistochemical evaluation of neuroreceptors in healthy and pathological temporo-mandibular joint.” *Int J Med Sci* 10(12):1698–1701 (2013)
- [25] Freeman MA and Wyke B: “The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat.” *J Anat* 101(Pt 3):505–532 (1967)

- [26] Gerhardt M, Johnson K, Atkinson R, Snow B, Shaw C, Brown A and Vangsness CT: “Characterisation and Classification of the Neural Anatomy in the Human Hip Joint”. *HIP International* 22(1):75–81 (2012). URL <https://doi.org/10.5301/HIP.2012.9042>
- [27] Gohlke F, Janßen FM, Leidel J, Heppelmann B and Eulert J: “Histomorphologische Befunde zur Propriozeption am Schultergelenk”. *Orthopade* 27:510–517 (1998)
- [28] Golgi C: *Della terminazione dei nervi nei tendini e di Nuovo apparato nervosa terminale musculo-tendineo. Atti della settima riunione straordinaria della Societa Italiana di Scienze Naturali in Varese*, pages 272–275. Tipografia di Giuseppe Bernardoni, Milano (1878)
- [29] Goubert D, De Pauw R, Meeus M, Willems T, Cagnie B, Schouppe S, Van Oosterwijck J, Dhondt E and Danneels L: “Lumbar muscle structure and function in chronic versus recurrent low back pain: a cross-sectional study.” *Spine J* 17(9):1285–1296 (2017)
- [30] Goubert D, Meeus M, Willems T, De Pauw R, Coppieters I, Crombez G and Danneels L: “The association between back muscle characteristics and pressure pain sensitivity in low back pain patients.” *Scand J Pain* 18(2):281–293 (2018)
- [31] Goubert D, Oosterwijck JV, Meeus M and Danneels L: “Structural Changes of Lumbar Muscles in Non-specific Low Back Pain: A Systematic Review.” *Pain Physician* 19(7):E985–E1000 (2016)
- [32] Hagert E, Forsgren S and Ljung BO: “Differences in the presence of mechanoreceptors and nerve structures between wrist ligaments may imply differential roles in wrist stabilization”. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 23:757–63 (2005)
- [33] Hagert E, Lee J and Ladd AL: “Innervation Patterns of Thumb Trapeziometacarpal Joint Ligaments”. *The Journal of Hand Surgery* 37(4):706–714.e1 (2012). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0363502311016509>
- [34] Hagert E, Ljung BO and Forsgren S: “General Innervation Pattern and Sensory Corpuscles in the Scapholunate Interosseous Ligament”. *Cells, tissues, organs* 177:47–54 (2004)

- [35] Halata Z: “Ruffini corpuscle—a stretch receptor in the connective tissue of the skin and locomotion apparatus.” *Prog Brain Res* 74:221–229 (1988)
- [36] Halata Z and Munger BL: “Identification of the Ruffini corpuscle in human hairy skin”. *Cell and Tissue Research* 219(2):437–440 (1981). URL <https://doi.org/10.1007/BF00210162>
- [37] Halata Z and Munger BL: “The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis.” *Brain Res* 371(2):205–230 (1986)
- [38] Halata Z, Rettig T and Schulze W: “The ultrastructure of sensory nerve endings in the human knee joint capsule”. *Anatomy and Embryology* 172(3):265–275 (1985). URL <https://doi.org/10.1007/BF00318974>
- [39] Hans-Peter B, Mark B, W BU, Wilfrid C, Roland G, Ekkehard G, Michaela H, von Heymann Wolfgang, Wilfrid J, A LH, Hannu L, E MA, Winfried N, Paul N, Michael P, Marc S, Amir T and Walter Z: *Manuelle Medizin 1. Fehlfunktion und Schmerz am Bewegungsorgan verstehen und behandeln*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2., überarbeitete auflage edition (2015). URL <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-003-106491>
- [40] Hirsch C, Ingelmark BE and Miller M: “The Anatomical Basis for Low Back Pain: Studies on the presence of sensory nerve endings in ligamentous, capsular and intervertebral disc structures in the human lumbar spine”. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 33(1-4):1–17 (1963). URL <https://doi.org/10.3109/17453676308999829>
- [41] Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Vos T and Buchbinder R: “A systematic review of the global prevalence of low back pain.” *Arthritis Rheum* 64(6):2028–2037 (2012)
- [42] Huang R, Pan F, Kong C and Lu S: “Age- and sex-dependent differences in the morphology and composition of paraspinal muscles between subjects with and without lumbar degenerative diseases.” *BMC Musculoskelet Disord* 23(1):734 (2022)
- [43] Institut RK: “Rueckenschmerzen”. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 53* (2012)

- [44] Institut RK: “Gesundheitsberichterstattung”. *Journal of Health Monitoring* (2021)
- [45] James G, Stecco C, Blomster L, Hall L, Schmid AB, Shu CC, Little CB, Melrose J and Hodges PW: “Muscle spindles of the multifidus muscle undergo structural change after intervertebral disc degeneration”. *European Spine Journal* 31(7):1879–1888 (2022). URL <https://doi.org/10.1007/s00586-022-07235-6>
- [46] Kholinne E, Lee HJ, Deslivia MF, Ga Yeong K, Lee SJ, Lim S and Jeon IH: “Neuroanatomical distribution of sensory receptors in the human elbow joint capsule”. *Shoulder & Elbow* 11(4):300–304 (2018). URL <https://doi.org/10.1177/1758573218760245>
- [47] Kim Y and Azuma H: “The nerve endings of the acetabular labrum”. *Clinical orthopaedics and related research* pages 176–181 (1995). URL <http://europepmc.org/abstract/MED/7586824>
- [48] Kiter E, Karaboyun T, Tufan A and Acar K: “Immunohistochemical Demonstration of Nerve Endings in Iliolumbar Ligament”. *Spine* 35:E101–4 (2010)
- [49] Kondrup F, Gaudreault N and Venne G: “The deep fascia and its role in chronic pain and pathological conditions: A review”. *Clinical Anatomy* 35(5):649–659 (2022). URL <https://doi.org/10.1002/ca.23882>
- [50] Krankenkasse T: “Gesundheitsreport Arbeitsunfähigkeiten” (2022)
- [51] Kröger S and Watkins B: “Muscle spindle function in healthy and diseased muscle.” *Skelet Muscle* 11(1):3 (2021)
- [52] Krüger L: *Das Vinculum breve des Daumens als Bestandteil der Propriozeption*. Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf (2022)
- [53] Langevin H: “Fascia Mobility, Proprioception, and Myofascial Pain”. *Life* 11:668 (2021)
- [54] Langevin HM, Fox JR, Koptiuch C, Badger GJ, Greenan-Naumann AC, Bouffard NA, Konofagou EE, Lee WN, Triano JJ and Henry SM: “Reduced thoracolumbar fascia shear strain in human chronic low back pain.” *BMC Musculoskelet Disord* 12:203 (2011)

- [55] Langevin HM and Sherman KJ: “Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms”. *Medical Hypotheses* 68(1):74–80 (2007). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987706004919>
- [56] Lee J, Ladd A and Hagert E: “Immunofluorescent Triple-Staining Technique to Identify Sensory Nerve Endings in Human Thumb Ligaments”. *Cells Tissues Organs* 195(5):456–464 (2012). URL <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000327725>
- [57] Macefield VG and Knellwolf TP: “Functional properties of human muscle spindles”. *Journal of Neurophysiology* 120(2):452–467 (2018). URL <https://doi.org/10.1152/jn.00071.2018>
- [58] Macintosh JE, Bogduk N and Gracovetsky S: “The biomechanics of the thoracolumbar fascia”. *Clinical Biomechanics* 2(2):78–83 (1987). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/026800338790132X>
- [59] Marikar J: *Propriosensorik und elastische Strukturen des distalen Mittelhandrückens*. Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf (2021)
- [60] Marpalli S, Mohandas Rao KG, Venkatesan P and George BM: “The morphological and microscopical characteristics of posterior layer of human thoracolumbar fascia; A potential source of low back pain.” *Morphologie* 105(351):308–315 (2021)
- [61] Masaki M, Ji X, Yamauchi T, Tateuchi H and Ichihashi N: “Effects of the trunk position on muscle stiffness that reflects elongation of the lumbar erector spinae and multifidus muscles: an ultrasonic shear wave elastography study.” *Eur J Appl Physiol* 119(5):1085–1091 (2019)
- [62] Meier ML, Vrana A and Schweinhardt P: “Low Back Pain: The Potential Contribution of Supraspinal Motor Control and Proprioception.” *Neuroscientist* 25(6):583–596 (2019)
- [63] Mense S: “Innervation of the thoracolumbar fascia.” *Eur J Transl Myol* 29(3):8297 (2019)
- [64] Mihailoff GA and Haines DE: *Motor System I: Peripheral Sensory, Brainstem, and Spinal Influence on Anterior Horn Neurons*, chapter 24, pages

- 346–359.e1. Elsevier (2018). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323396325000244>
- [65] Moraes M, Cavalcante M, Leite J, Macedo J, Sampaio M, Jamaru V and Santana M: “The characteristics of the mechanoreceptors of the hip with arthrosis”. *Journal of orthopaedic surgery and research* 6:58 (2011)
- [66] Moraes MRB, Cavalcante MLC, Leite JD, Ferreira FV, Castro AJO and Santana MG: “Histomorphometric Evaluation of Mechanoreceptors and Free Nerve Endings in Human Lateral Ankle Ligaments”. *Foot & Ankle International* 29(1):87–90 (2008). URL <https://doi.org/10.3113/FAI.2008.0087>
- [67] Morisawa Y: “Morphological study of mechanoreceptors on the coracoacromial ligament*”. *Journal of Orthopaedic Science* 3(2):102–110 (1998). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0949265815336964>
- [68] Morley J, Fan C, McDermott K, Fede C, Hughes E and Stecco C: “Crural interosseous membrane re-visited The crural interosseous membrane re-visited: a histological and microscopic study”. *European Journal of Translational Myology* 29 (2019)
- [69] Nitatori T: “The fine structure of human Golgi tendon organs as studied by three-dimensional reconstruction”. *Journal of Neurocytology* 17(1):27–41 (1988). URL <https://doi.org/10.1007/BF01735375>
- [70] Panjabi MM: “A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction.” *Eur Spine J* 15(5):668–676 (2006)
- [71] Park MS, Moon SH, Kim TH, Oh J, Lee SJ, Chang HG and Shin JH: “Paraspinal Muscles of Patients with Lumbar Diseases”. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 79(04):323–329 (2018). URL <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1639332>
- [72] Petrie S, Collins J, Solomonow M, Wink C and Chuinard R: “Mechanoreceptors in the palmar wrist ligaments.” *J Bone Joint Surg Br* 79(3):494–496 (1997)

- [73] Rein S, Manthey S, Zwipp H and Witt A: “Distribution of sensory nerve endings around the human sinus tarsi: a cadaver study”. *Journal of Anatomy* 224(4):499–508 (2014). URL <https://doi.org/10.1111/joa.12157>
- [74] Rein S, Semisch M, Garcia Elias M, Lluch A, Zwipp H and Hagert E: “Immunohistochemical Mapping of Sensory Nerve Endings in the Human Triangular Fibrocartilage Complex”. *Clinical orthopaedics and related research* 473 (2015)
- [75] Roberts S, Eisenstein SM, Menage J, Evans EH and Ashton IK: “Mechanoreceptors in Intervertebral Discs: Morphology, Distribution, and Neuropeptides”. *Spine* 20(24) (1995). URL https://journals.lww.com/spinejournal/Fulltext/1995/12150/Mechanoreceptors_in_Intervertebral_Discs_.5.aspx
- [76] Ruffini A: “Sur un nouvel organe nerveux terminal et sur la présence des corpuscules golgi-mazzoni dans le conjonctif sous-cutané de la pulpe des doigts de l’homme”. *Arch Ital Biol* 21:249–265 (1894)
- [77] Rumpelt HJ and Schmalbruch H: “Zur Morphologie der Bauelemente von Muskelspindeln bei Mensch und Ratte”. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie* 102(4):601–630 (1969). URL <https://doi.org/10.1007/BF00335496>
- [78] S M: *Muskeln, Faszien und Schmerz*. Georg Thieme Verlag KGThieme, Stuttgart, 1. auflage edition (2021)
- [79] Sakai Y, Watanabe T, Wakao N, Matsui H, Osada N, Sugiura T, Morita Y, Kawai K, Ito T and Yamazaki K: “Proprioception and Geriatric Low Back Pain.” *Spine Surg Relat Res* 6(5):422–432 (2022)
- [80] Schoultz TW and Swett JE: “The fine structure of the Golgi tendon organ”. *Journal of Neurocytology* 1(1):1–25 (1972). URL <https://doi.org/10.1007/BF01098642>
- [81] Schultz RA, Miller DC, Kerr CS and Micheli L: “Mechanoreceptors in human cruciate ligaments. A histological study.” *JBJS* 66(7) (1984). URL https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/1984/66070/Mechanoreceptors_in_human_cruciate_ligaments__A.14.aspx

- [82] Shi L, Yan B, Jiao Y, Chen Z, Zheng Y, Lin Y and Cao P: “Correlation between the fatty infiltration of paraspinal muscles and disc degeneration and the underlying mechanism.” *BMC Musculoskelet Disord* 23(1):509 (2022)
- [83] Standring S: *Gray’s anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Elsevier Churchill/Livingstone, 39th edition (2005)
- [84] Stecco A, Gesi M, Stecco C and Stern R: “Fascial Components of the Myofascial Pain Syndrome”. *Current Pain and Headache Reports* 17(8):352 (2013). URL <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0352-9>
- [85] Stecco A, Giordani F, Fede C, Pirri C, De Caro R and Stecco C: “From Muscle to the Myofascial Unit: Current Evidence and Future Perspectives.” *Int J Mol Sci* 24(5) (2023)
- [86] Stecco C, Corradin M, Macchi V, Morra A, Porzionato A, Biz C and De Caro R: “Plantar fascia anatomy and its relationship with Achilles tendon and paratenon.” *J Anat* 223(6):665–676 (2013)
- [87] Stecco C, Porzionato A, Macchi V, Tiengo C, Parenti A, Aldegheri R, Delmas V and Caro R: “A histological study of the deep fascia of the upper limb”. *It J Anat Embryol* 111 (2006)
- [88] Steinbeck J, Brüntrup J, Greshake O, Pötl W, Filler T and Liljenqvist U: “Neurohistological examination of the inferior glenohumeral ligament of the shoulder”. *Journal of Orthopaedic Research* 21(2):250–255 (2003). URL [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00155-9](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00155-9)
- [89] Stevens S, Agten A, Timmermans A and Vandenabeele F: “Unilateral changes of the multifidus in persons with lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis.” *Spine J* 20(10):1573–1585 (2020)
- [90] Stilwell Jr DL: “Regional variations in the innervation of deep fasciae and aponeuroses”. *The Anatomical Record* 127(4):635–653 (1957). URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ar.1091270402>
- [91] Swash M and Fox K: “Muscle spindle innervation in man”. *Journal of anatomy* 112:61–80 (1972)
- [92] Taylor JL: *Proprioception*, pages 1143–1149. Academic Press, Oxford (2009). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080450469019070>

- [93] Terzis R: *Die propriozeptive Innervation der Fascia thoracolumbalis*. Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf (2022)
- [94] Tesarz J, Hoheisel U, Wiedenhöfer B and Mense S: “Sensory innervation of the thoracolumbar fascia in rats and humans”. *Neuroscience* 194:302–308 (2011). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452211009109>
- [95] Tong MH, Mousavi SJ, Kiers H, Ferreira P, Refshauge K and van Dieën J: “Is There a Relationship Between Lumbar Proprioception and Low Back Pain? A Systematic Review With Meta-Analysis.” *Arch Phys Med Rehabil* 98(1):120–136 (2017)
- [96] Vandenabeele F, Creemers J, Lambrichts I, Lippens PL and Jans M: “Encapsulated Ruffini-like endings in human lumbar facet joints”. *Journal of Anatomy* 191 (1997)
- [97] Vangsness CT, Ennis M, Taylor JG and Atkinson R: “Neural anatomy of the glenohumeral ligaments, labrum, and subacromial bursa”. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 11(2):180–184 (1995). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749806395900640>
- [98] Vilensky JA, O’Connor BL, Fortin JD, Merkel GJ, Jimenez AM, Scofield BA and Kleiner JB: “Histologic analysis of neural elements in the human sacroiliac joint.” *Spine (Phila Pa 1976)* 27(11):1202–1207 (2002)
- [99] Vining R, Onifer SM, Twist E, Ziegler AM, Corber L and Long CR: “Thoracolumbar fascia mobility and chronic low back pain: Phase 1 of a pilot and feasibility study assessing repeated measures and the influence of paraspinal muscle contraction”. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 34:19–27 (2023). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1360859223000190>
- [100] Vleeming A, Schuenke MD, Danneels L and Willard FH: “The functional coupling of the deep abdominal and paraspinal muscles: the effects of simulated paraspinal muscle contraction on force transfer to the middle and posterior layer of the thoracolumbar fascia.” *J Anat* 225(4):447–462 (2014)

- [101] Vleeming A, Schuenke MD, Masi AT, Carreiro JE, Danneels L and Willard FH: “The sacroiliac joint: an overview of its anatomy, function and potential clinical implications.” *J Anat* 221(6):537–567 (2012)
- [102] VuMA: “Bevölkerung in Deutschland nach Häufigkeit der Verwendung von (Schmerz-)mitteln gegen Rückenschmerzen von 2017 bis 2021”. <https://destatistacom/statistik/daten/studie/181188/umfrage/haeufigkeit-verwendung-von-schmerzmitteln-gegen-rueckenschmerzen/?locale=de> (2022)
- [103] VuMA: “Ranking der Beschwerden, gegen die mindestens monatlich (Schmerz-)Mittel genommen werden, in Deutschland in den Jahren 2018 bis 2021”. <https://destatistacom/statistik/daten/studie/171681/umfrage/beschwerden-gegen-die-mindestens-einmal-pro-monat-schmerzmittel-genommen-werden/?locale=de> (2022)
- [104] Wang Z, Zhao Z, Han S, Hu X, Ye L, Li Y and Gao J: “Advances in research on fat infiltration and lumbar intervertebral disc degeneration.” *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:1067373 (2022)
- [105] Webb WG: *Neuromotor Control of Speech*, pages 110–139. Mosby (2017). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323100274000063>
- [106] Wilke J, Schleip R, Klingler W and Stecco C: “The Lumbodorsal Fascia as a Potential Source of Low Back Pain: A Narrative Review.” *Biomed Res Int* 2017:5349620 (2017)
- [107] Willard FH, Vleeming A, Schuenke MD, Danneels L and Schleip R: “The thoracolumbar fascia: anatomy, function and clinical considerations.” *J Anat* 221(6):507–536 (2012)
- [108] Yahia L, Rhalmi S, Newman N and Isler M: “Sensory innervation of human thoracolumbar fascia”. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 63(2):195–197 (1992). URL <https://doi.org/10.3109/17453679209154822>
- [109] Yang L, Chen J, Yang C, Pang X, Li D, Wu B, Wu Y, Lu X, Xu J, Chen X and Peng B: “Cervical Intervertebral Disc Degeneration Contributes to Dizziness: A Clinical and Immunohistochemical Study”. *World Neurosurgery*

- 119:e686–e693 (2018). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875018317236>
- [110] Yazici A and Yerlikaya T: “The relationship between the degeneration and asymmetry of the lumbar multifidus and erector spinae muscles in patients with lumbar disc herniation with and without root compression.” *J Orthop Surg Res* 17(1):541 (2022)
- [111] Zampino C, Ficacci R, Checcacci M, Franciolini F and Catacuzzeno L: “Pain Control by Proprioceptive and Exteroceptive Stimulation at the Trigeminal Level.” *Front Physiol* 9:1037 (2018)
- [112] Zimny ML and Wink CS: “Neuroreceptors in the tissues of the knee joint”. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 1(3):148–157 (1991). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/105064119190031Y>

LITERATURVERZEICHNIS

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Timm Joachim Filler, der durch seine Unterstützung die grundlegende Voraussetzung für die Realisierung dieses Promotionsvorhabens geschaffen hat. Für die vielen lehrreichen Jahre, seine wertvollen wissenschaftlichen Anregungen sowie seine stetige Motivation, die meinen akademischen Werdegang in besonderem Maße geprägt haben, spreche ich ihm meinen herzlichen Dank aus.

Herrn Prof. Dr. Horst-Werner Korf danke ich für seine kontinuierliche Förderung und wohlwollende Unterstützung während meiner gesamten Studien- und Promotionszeit. Sein Vertrauen, seine fachliche Expertise und seine beständige Begleitung stellten für mich zu jeder Zeit eine wertvolle Orientierung und Antriebskraft dar.

Ebenso herzlich bedanken möchte ich mich bei Andrea Paas und Robert Kubitza für die engagierte und zuverlässige Unterstützung im Labor.

Gleiches gilt für Sabine Wittschonke und das gesamte Präparatoren-Team für die tatkräftige Unterstützung im Bereich des Körperspendewesens.

Frau Christine Opfermann-Rüngeler danke ich herzlich für die professionelle und ansprechende Erstellung der Grafiken.

Für die technische Unterstützung bedanke ich mich bei Stephan Schmidt und Patrick Brzoska.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, ohne deren uneingeschränkte Unterstützung, Geduld und Rückhalt die Fertigstellung dieser Arbeit nicht denkbar gewesen wäre.

Rebecca Krieg