

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Eulert

**Korpuskuläre und enkapsulierte Nervenendigungen  
im Bereich der Fußsohle des Menschen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von  
Florian Schneider  
aus Würzburg

Würzburg, Mai 2006

**Referent:** Priv.-Doz. Dr. med. Markus Walther  
**Korreferent:** Prof. Dr. med. Jochen Eulert  
**Dekan:** Prof. Dr. med. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 2006

Der Promovend ist Arzt

*meinem Opa und meiner Familie*

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>4</b>
2.1	Materialgewinnung.....	4
2.2	Materialaufarbeitung .....	5
2.3	Herstellung der Puffer- und Antikörperlösungen sowie weitere vorbereitende Arbeiten.....	6
2.4	Hämatoxylin–Eosin Färbung.....	8
2.5	Immunperoxidase mit S-100 als Primärantikörper .....	9
2.6	Negativkontrolle.....	10
2.7	Mikroskopische Auswertung .....	10
2.8	Erstellen der Rezeptorlandkarten.....	11
2.9	Berechnung der Rezeptordichte .....	12
2.10	3D – Rekonstruktion von benachbarten Vater-Pacini Korpuskeln.....	12
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1</b>	<b>Klassifikation der Mechanorezeptoren.....</b>	<b>14</b>
3.1.1	Einteilung der cutanen Mechanorezeptoren .....	14
3.1.2	Einteilung der periartikulären Mechanorezeptoren .....	17
<b>3.2</b>	<b>Morphologie der Nervenrezeptoren.....</b>	<b>18</b>
3.2.1	Aufbau des Integumentum commune .....	19
3.2.2	Morphologie der ruffiniformen Korpuskeln.....	21
3.2.3	Morphologie der Meissner–Korpuskeln .....	22
3.2.4	Morphologie der paciniformen Korpuskeln .....	23
3.2.5	Morphologie der golgiformen Korpuskeln.....	25
<b>3.3</b>	<b>Verteilungsmuster der Nervenrezeptoren.....</b>	<b>26</b>
3.3.1	Verteilungsmuster der ruffiniformen Korpuskeln .....	26
3.3.2	Verteilungsmuster der Meissner–Korpuskeln .....	27
3.3.2.1	Mikroskopisches Verteilungsmuster und Färbeverhalten der Meissner-Korpuskeln.....	27
3.3.2.2	Makroskopisches Verteilungsmuster der Meissner-Korpuskeln.....	29
3.3.2.3	Bestimmung der Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln.....	30
3.3.3	Verteilungsmuster der paciniformen Korpuskeln.....	35

3.3.3.1	Mikroskopisches Verteilungsmuster und Färbeverhalten der paciniformen Korpuskeln.....	35
3.3.3.2	Makroskopisches Verteilungsmuster der paciniformen Korpuskeln.....	40
3.3.3.3	Bestimmung der Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln .....	44
3.3.4	Verteilungsmuster der golgiformen Korpuskeln .....	48
<b>3.4</b>	<b>3D – Rekonstruktion von benachbarten Vater-Pacini Korpuskeln.....</b>	<b>48</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>50</b>
<b>4.1</b>	<b>Grundlagen der Mechano- und Propriozeption .....</b>	<b>50</b>
4.1.1	Mechano- und Propriozeption .....	50
4.1.2	Funktionsweise und Rezeptoreigenschaften der Mechanorezeptoren.....	51
4.1.3	Funktionelle Anatomie des somatosensorischen Systems der unteren Extremität .....	56
<b>4.2</b>	<b>Verteilungsmuster der Mechanorezeptoren im Bereich der menschlichen Fußsohle in physiologischen Untersuchungen .....</b>	<b>59</b>
<b>4.3</b>	<b>Verteilungsmuster der Mechanorezeptoren in der histologischen Untersuchung der menschlichen Fußsohle.....</b>	<b>62</b>
<b>4.4</b>	<b>Somatosensorische Funktion der Fußsohle bei der Steuerung der Körperhaltung und Bewegungssteuerung .....</b>	<b>66</b>
<b>4.5</b>	<b>Auswirkungen pathologischer Veränderungen der somatosensorischen Informationen der Fußsohle .....</b>	<b>70</b>
<b>4.6</b>	<b>Klinische Relevanz.....</b>	<b>72</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>83</b>

## 1 Einleitung

Nach heutigen Erkenntnissen wird der vor circa 2,5 Millionen Jahren aufgetretene *Homo habilis* an den Anfang der menschlichen Entwicklungslinie gestellt. Die Entwicklungsstadien zum heutigen Menschen sind im einzelnen noch strittig, „kein Zweifel besteht jedoch daran, dass zuerst die zweibeinige Körperhaltung und Fortbewegungsweise erworben wurden; erst danach erfolgte die Entfaltung des Gehirns weit über das bei höheren Affen erreichte Maß hinaus.“. Auf den *Homo habilis* folgte vor ca. 1,5 Millionen Jahren der *Homo erectus* als Vorstufe des *Homo sapiens*, der schon weitgehend die Körpergestalt des heutigen Menschen hatte (Strzysch und Weiß, 2002).

Seit dem Beginn der aufrechten Körperhaltung stellt der Fuß das mechanische Bindeglied zwischen dem Menschen und seiner Umgebung dar. Der aus 26 Knochen bestehende Fuß ermöglicht mit seiner filigran aufeinander abgestimmten agonistischen und antagonistischen Muskulatur ein sehr breites Leistungsspektrum, von der rein mechanischen Funktion der aufrechten menschlichen Fortbewegung und alltäglichen Laufbelastung bis hin zu sportlichen Höchstleistungen.

Es gilt ferner als erwiesen, dass der menschliche Fuß mit seinen muskulären, periartikulären und cutanen Mechanorezeptoren maßgeblich an der Steuerung der Körperhaltung und Bewegungssteuerung beteiligt ist (Inglis et al., 2002; Kavounoudias et al., 1998; Kavounoudias et al., 2001; Meyer et al., 2004; Roll et al., 2002). Die Informationen der Mechanorezeptoren über die aktuelle Stellung, die Bewegung und den Untergrund werden in zahlreichen neurophysiologischen Regelkreisen verarbeitet und in die aktive Bewegungssteuerung integriert (Walther, 2001). Dies wird bei einem Wegfall der aktiven muskulären Steuerung am Fuß im besonderen Maße deutlich. Wenn die muskuläre Bewegungssteuerung ermüdungsbedingt versagt, führt dies zu einer objektiv messbaren Veränderung der mechanischen Winkelwerte unter Belastung (Gollhofer und Lohrer, 2000).

Jeder Bodenkontakt des Fußes erzeugt ein Signal, das an das zentrale Nervensystem übertragen wird, um eine Signalreaktion hervorzurufen (Nigg et al., 1999). Es liegt nahe, dass hierbei vor allem den Mechanorezeptoren im Bereich der

Bodenkontaktfläche des Fußes eine wesentliche Aufgabe zukommt. Die menschliche Fußsohle und die Mechanorezeptoren werden sensibel durch die aus dem Nervus tibialis entspringenden Nervi plantaris medialis und lateralis innerviert (Putz und Pabst, 1993; Rohen und Yokochi, 1993). Bereits im Rahmen der embryonalen Entwicklung erlangt die Haut mit ihrer sensorischen Innervation als erstes Sinnesorgan ihre Funktionsfähigkeit (Schmidt und Thews, 1997). Untersuchungen von Nurse et al. stützen die These, dass der Fuß ein Filtersystem verwendet, um äußere Reize aufnehmen zu können, um sie daraufhin zur Bewegungsplanung einzusetzen (Nigg et al., 1999). Den entscheidenden Teil dieses Filtersystems stellen die hochsensiblen Mechanorezeptoren dar, welche die Aufgaben der Reizaufnahme und Reizkonvertierung wahrnehmen.

Als erster Mechanorezeptor konnte das paciniforme Korpuskel bereits im Jahre 1741 durch Vater und im Jahre 1835 durch Pacini lichtmikroskopisch beschrieben werden. Das Meissner-Korpuskel wurde nur wenig später von Wagner und Meissner im Jahre 1852 erstbeschrieben (Iggo und Andres, 1982).

Diesen Erstbeschreibungen folgten neben licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen zur Morphologie der Rezeptoren auch Studien über die Innervation und somatosensorische Funktion von humanen Gelenken und gelenkbildenden Strukturen. So existieren heute detaillierte Untersuchungen über das Kniegelenk (Polacek, 1966), das vordere und hintere Kreuzband (Del Valle et al., 1998; Halata und Haus, 1989; Haus et al., 1992; Schultz et al., 1984; Schutte et al., 1987), die Menisken (Assimakopoulos et al., 1992; Zimny et al., 1988), das Corpus adiposum infrapatellare (Krenn et al., 1990), das Labrum acetabulare (Kim und Azuma, 1995), das obere Sprunggelenk (Michelson und Hutchins, 1995), die Hand (Stark et al., 1998) sowie das Schultergelenk (Gohlke et al., 1998).

Histologische Untersuchungen zum Vorhandensein einzelner Mechanorezeptoren und zur Erstellung eines Verteilungsmusters der unterschiedlichen Mechanorezeptortypen im Bereich der gesamten menschlichen Fußsohle fehlen jedoch bis zum heutigen Zeitpunkt. Kennedy und Inglis (Kennedy und Inglis, 2002) haben den Versuch unternommen, ein Verteilungsmuster der unterschiedlichen Mechanorezeptoren der humanen Fußsohle anhand mikroneurographisch abgeleiteter Aktionspotentiale der Rezeptoren auf cutane Druck- und Vibrationsreize zu erstellen. Ein rein

mikroneurographischer Versuchsansatz zur Bestimmung eines Verteilungsmusters der unterschiedlichen Rezeptortypen ist jedoch durchaus kritisch zu beurteilen.

Um die Bedeutung der Mechanorezeptoren der humanen Fußsohle im Hinblick auf ihre somatosensorische Funktion beurteilen zu können, ist eine exakte Kenntnis der vorhandenen Rezeptortypen sowie deren Verteilung über die gesamte Fußsohle notwendig. Verlässliche Informationen hinsichtlich der Rezeptorverteilung können aber nur über eine histologische Aufarbeitung der gesamten Fußsohle erlangt werden.

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist daher die Erstellung eines Verteilungsmusters der korpuskulären und enkapsulierten Mechanorezeptoren der menschlichen Fußsohle. Eine histologische Untersuchung mit einem immunhistochemischen Färbeverfahren soll Aufschluss über die mikro- und makroskopische Verteilung der Einzelrezeptoren geben. Über das Verteilungsmuster und die Berechnung der Rezeptordichten in den einzelnen Abschnitten der untersuchten humanen Fußsohlen können so möglicherweise Rückschlüsse auf die somatosensorische Funktion und die Relevanz der einzelnen Fußareale gezogen werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Materialgewinnung

Das Untersuchungsmaterial stammt von zwei Personen (Patient 1: männlich, 71 Jahre; Patient 2: weiblich, 16 Jahre) denen aufgrund einer malignen Erkrankung der Unterschenkel im proximalen Bereich amputiert werden musste. Präoperativ wurde bei Patient 2 eine neoadjuvante Chemotherapie verabreicht. Die Resektate wurden sofort mittels Formalin nach Lille fixiert und zur pathologischen Begutachtung versandt. Diese ergab bei Patient 1 ein malignes Schwannom des Nervus suralis, bei Patient 2 ein periostal gelegenes Osteosarkom der proximalen Tibia. Da beide Füße nicht von Tumorgewebe infiltriert waren, wurden sie von der pathologischen Abteilung freigegeben und konnten so der histologischen Aufarbeitung zugeführt werden.

Die Präparation sowie die Aufteilung der Fußsohlen in 39 Blöcke sind mittels Skizzen dokumentiert worden. Um später eine genaue Zuordnung der korpuskulären Rezeptoren bezüglich ihrer Lage zu knöchernen Strukturen und den umgebenden Weichteilen zu ermöglichen, werden in die Trennschnitte zwischen den einzelnen Blöcken dünne Metalldrähte eingebracht und anschließend Röntgenbilder in verschiedenen Ebenen (s. Abb. 1) angefertigt.

Durch den sich abzeichnenden Weichteilschatten kann die Flächenberechnung der Fußsohle mittels digitaler Bildverarbeitung (Image Pro Plus Ver. 4.1 / Media Cybernetics L.P.) erfolgen.



Abbildung 1a



Abbildung 1b

**Abbildung 1: 1a: Fußsohle von Patient 2 mit in die Trennschnitte eingebrachten Metalldrähten / 1b: Röntgenbild (a.p. / Patient 2) mit eingebrachten Metalldrähten**

## 2.2 Materialaufarbeitung

Die Entwässerung der Gewebeblöcke erfolgt in einer aufsteigenden Alkoholreihe mit anschließender Infiltration durch verflüssigtes Paraffin. Zum Schneiden werden diese erneut mit verflüssigtem Paraffin zu einem Block gegossen. Bei der Aufarbeitung wird stets auf die richtige Orientierung der Gewebstücke geachtet.

Die Gewebeblöcke werden mit einem Schlittenmikrotom (Fa. Leitz) wie folgt geschnitten. In einem Abstand von einem Millimeter werden jeweils drei Schnitte mit einer Dicke von drei Mikrometern entnommen und auf silanisierte Objektträger aufgezogen. Die erste der drei so erhaltenen Schnittserien wird mit Hämatoxylin und Eosin (HE-Färbung) eingefärbt. Die zweite Schnittserie wird für ein immunhistochemisches Färbeverfahren mit Antikörpern gegen das S-100 Protein (Fa. Novocastra Laboratories, Art. NCL-S100p) verwendet. Das homo- bzw. heterodimer

aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketten zusammengesetzte S-100 Protein (Albuerne et al., 1998; Nakakura-Ohshima et al., 1998) wird vor allem in den Schwann-Zellen des peripheren Nervensystems exprimiert (Iwanaga et al., 1982; Nakakura-Ohshima et al., 1998).

Bei dem hier verwendeten Antikörper handelt es sich um einen polyklonalen Kaninchen-Antikörper. Neben der Reaktion mit S-100 Proteinen des Rindes zeigt der Antikörper eine starke Kreuzreaktion mit humanen S-100 Proteinen sowohl der  $\alpha$ - als auch der  $\beta$ -Kette. Die nahezu selektive Anfärbung der Schwann-Zellen ermöglicht eine detaillierte Darstellung der nervalen Strukturen im Integumentum der Fußsohle. Neben den Schwann-Zellen werden auch cutane Melanozyten und Langerhanszellen angefärbt. Um eine spezifische Anfärbung des in den Schwann-Zellen exprimierten S-100 Proteins sicherzustellen, wird bei jedem neuen Färbeansatz zusätzlich eine Negativkontrolle durchgeführt.

Die dritte Schnittserie wird als Reserve aufbewahrt.

### **2.3 Herstellung der Puffer- und Antikörperlösungen sowie weitere vorbereitende Arbeiten**

#### *Beschichtung der Objektträger*

Zur besseren Haftung der Schnitte auf dem Objektträger werden diese vorher wie folgt mit 3-Aminopropyltriethoxysilane (APES, Fa. Sigma, Art. A 3648) beschichtet. Zur Reinigung werden die Objektträger zunächst in einem Acetonbad für 10 Minuten gereinigt, mit Leitungswasser abgespült, um dann weitere 5 Minuten in Aceton inkubiert zu werden. Hierauf folgt die Inkubation in 2% APES Lösung (Verdünnung mit Aceton) für wiederum 5 Minuten. Anschließend werden die Objektträger 2x kurz mit Aqua dest. gewaschen und dann bei Raumtemperatur luftgetrocknet.

#### *Herstellung der Pufferlösungen*

Zur Spülung der Objektträger sowie zur Verdünnung der Antikörperlösungen wird zum einen Tris NaCl Puffer mit einem pH-Wert von 7,4 und zum anderen PBS Puffer

(phosphat buffered saline, Fa. Biochrom, Art. L182-50), ebenfalls mit einem pH-Wert von 7,4, verwendet. Zur Herstellung der Tris NaCl Pufferlösung werden pro 1000ml destilliertem Wasser 0,9g NaCl (Fa. Merck, Art. 1.06404.1000) sowie 3,02g Tris Trockensubstanz (Tris-hydroxymethylaminomethan, Fa. Merck, Art. 1.08382.1000) zur Lösung gebracht. Bei der PBS Pufferlösung wird die Trockensubstanz nach Anleitung des Herstellers gelöst. Bis zur eigentlichen Verwendung werden die Lösungen in luftdichten Kanistern bei Raumtemperatur gelagert.

### *Herstellung der BSA Lösung (bovines Serum Albumin)*

Die BSA Lösung wird zur Verdünnung des Primärantikörpers eingesetzt. Von der Trockensubstanz (Fa. Amersham, Art. RPN412) werden 0,5g in 100ml PBS Puffer zur Lösung gebracht. Die BSA Lösung wird vor jedem Gebrauch frisch hergestellt und nicht gelagert.

### *Herstellung der Farblösungen für die Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung*

Zur Herstellung der Hämatoxylin Lösung wird zunächst 1g Hämatoxylin (Fa. Chroma, Art. 5B535) in 1000ml dest. Wasser unter leichtem Erhitzen aufgelöst. Anschließend werden 0,2g Natriumjodat (Fa. Merck, Art. 6525) und 50g chemisch reines Kaliumaluminiumsulfat (Kalialaun, Fa. Merck, Art. 1047) zugegeben, die durch Umschütteln gelöst werden. Daraufhin Zugabe von 50g Chloralhydrat (Fa. Merck, Art. 2425) und 1g kristalliner Zitronensäure (Fa. Merck, Art. 8.18707.1000).

Die Eosin Lösung wird durch Auflösen von 0,1g Eosin (Certistain®, Fa. Merck, Art. 15935) in 100ml dest. Wasser angemischt.

Nach abschließender Filtration beider Färbelösungen werden diese bis zur Verwendung in luftdichten Gefäßen aufbewahrt.

### *Herstellung der Antikörperlösungen*

Der Primärantikörper (Fa. Novocastra Laboratories, Art. NCL-S100p) wird in lyophilisierter Form geliefert. Das Lyophilisat wird in 1ml dest. Wasser gelöst und zu

Portionen von je 20 µl in Eppendorf Cups pipettiert. Bis zur weiteren Verwendung werden die Antikörperlösungen bei -20°C aufbewahrt. Zur immunhistochemischen Verwendung erfolgt eine weitere Verdünnung mit 0,5% BSA Lösung bis zu einer Endverdünnung von 1:80.

Beim 2. Antikörper handelt es sich um einen Peroxidase konjugierten, monoklonalen IgG Ziegenantikörper gegen Kaninchenproteine (Fa. Caltag, Art. L42007). Der Antikörper wird in gelöster Form geliefert und bei 4°C gelagert. Zum Gebrauch erfolgt eine Verdünnung von 1:50 mit einem Gemisch aus Plasma der Blutgruppe AB (30%) sowie PBS Puffer mit einem pH Wert von 7,4 (70%).

Der 3. Antikörper, ein Peroxidase konjugierter monoklonaler IgG Kaninchenantikörper gegen Ziegenproteine (Fa. Dako, Art. p0449), wird ebenfalls in gelöster Form geliefert und bei 4°C gelagert. Die Verdünnung erfolgt nach gleichem Schema wie beim 2. Antikörper.

#### *Herstellung der Entwicklerlösung für die DAB (Diaminobenzidintem) Reaktion*

Hierfür wird ein Entwicklungskit (Fa. Sigma, Art. d4168) verwendet. Die Tabletten werden unmittelbar vor Verbrauch nach Anleitung des Herstellers gelöst.

## **2.4 Hämatoxylin–Eosin Färbung**

Zum Entparaffinieren werden die Objektträger zunächst für zweimal fünf Minuten in ein Xylol-Bad gestellt. Nach Durchlaufen der absteigenden Alkoholreihe bis zum dest. Wasser werden die Schnitte für zehn Minuten in ein Färbepad mit Hämatoxylinlösung gestellt. Um die Blaufärbung der Präparate zu erzielen werden die Objektträger nach kurzem Spülen mit dest. Wasser für insgesamt zehn Minuten unter fließendem Leitungswasser gespült (sog. „Bläuen“). Hierauf werden die Objektträger, nach erneutem kurzen Spülen mit dest. Wasser, für zehn Minuten in ein Färbepad mit Eosinlösung gestellt, worauf wiederum kurz mit dest. Wasser gespült wird. Nach zweiminütigem Bad in reinem Alkohol werden die Objektträger abschließend für fünf

Minuten in ein Xylol-Bad gestellt. Das Eindecken der eingefärbten Schnitte erfolgt mit Entellan.

## **2.5 Immunperoxidase mit S-100 als Primärantikörper**

Zum Entparaffinieren werden die Schnitte zunächst für zweimal fünf Minuten in ein Xylol Bad gestellt. Nach Durchlaufen einer absteigenden Alkoholreihe sowie dem nachfolgenden Hydratisieren erfolgt eine fünfminütige Vorbehandlung mit Trypsin zur Demaskierung der Antigene. Anschließend werden die Präparate dreimal mit Tris NaCl Puffer gewaschen. Zur Blockierung der endogenen Peroxidase wird noch eine Wasserstoffperoxid (60µl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in 12ml PBS Puffer) Vorbehandlung über 15 Minuten durchgeführt. Nach erneutem dreimaligen Waschen der Objektträger mit Tris NaCl Pufferlösung wird der Primärantikörper (S-100 AK) aufgetragen. Die Inkubation erfolgt in einer feuchten Kammer bei einer Temperatur von 4°C über Nacht.

Am nächsten Morgen werden die überschüssigen nichtgebundenen Antikörper durch dreimaliges Waschen in Tris NaCl Puffer gründlich entfernt. Nach Auftragen des 2. Antikörpers (Peroxidase konjugierter Ziegenantikörper gegen Kaninchenproteine) schließt sich eine Inkubationszeit von 30 Minuten bei Zimmertemperatur an. Vor Auftragen des 3. Antikörpers (Peroxidase konjugierter Kaninchenantikörper gegen Ziegenproteine) wird mit Tris NaCl Puffer dreimal gründlich gewaschen. Es schließt sich eine Inkubationszeit von 30 Minuten bei 4°C an. Nach weiterem dreimaligen Waschen mit Tris NaCl Puffer werden die Objektträger in ein PBS Pufferbad gestellt, um ein Eintrocknen der Präparate zu verhindern. Nach Auftragen der DAB Entwicklungslösung und einer Inkubationsdauer von 2 Minuten werden die Objektträger in den PBS Puffer zurückgestellt und anschließend dreimal gründlich mit destilliertem Wasser gewaschen. Zur Darstellung der Zellkerne erfolgt eine Gegenfärbung mit Hämatoxylin für fünf Minuten. Nach Wässern der Objektträger für 10 Minuten unter fließendem Wasser werden die gefärbten Präparate in destilliertes Wasser gestellt. Die Eindeckelung erfolgt mit auf 60°C erwärmter Glyceringelatine.

## 2.6 Negativkontrolle

Zur Überprüfung der Spezifität der immunhistochemischen Färbemethode wird bei jedem Färbeansatz eine Negativkontrolle an repräsentativen Schnitten der jeweiligen Schnittserie durchgeführt. Hierfür durchlaufen die Präparate den identischen Färbeprozess (s. Kap. 2.5) unter Auslassung des Primärantikörpers. Bei der so durchgeführten Negativkontrolle wird ein vollständiges Ausbleiben der Färbereaktion beobachtet.

Durch Präabsorption des polyklonalen Primärantikörpers mit spezifischen Antigenen gegen das S-100 $\alpha$ - und das S-100 $\beta$  Protein konnte in ähnlichen Untersuchungen ebenfalls ein Ausbleiben der Färbereaktion beobachtet werden. Hingegen führte eine Präabsorption des polyklonalen Antikörpers mit spezifischen S-100 $\alpha$ - oder S-100 $\beta$  Antigenen lediglich zu einer Abschwächung der Färbereaktion (Albuerne et al., 1998). Auch eine unspezifische Anfärbung der histologischen Präparate durch den 2. Antikörper (Peroxidase konjugierter Ziegenantikörper gegen Kaninchenproteine) wie auch durch den 3. Antikörper (Peroxidase konjugierter Kaninchenantikörper gegen Ziegenproteine) kann auf diese Weise ebenfalls ausgeschlossen werden.

## 2.7 Mikroskopische Auswertung

Die Auswertung der angefertigten Färbeserien erfolgt am Mikroskop (Fa. Zeiss, Axioskop) mit allen gängigen Objektivvergrößerungen. Dokumentiert werden Art und Anzahl sowie die Lokalisation der vorgefundenen korpuskulären Rezeptoren. Bei der Lokalisation der korpuskulären Strukturen werden zum einen die makroskopische Lage, das heißt der Ort der Rezeptorstruktur auf der Fläche der Fußsohle, sowie auch die mikroskopische Lage im Bezug zum umgebenden Gewebe untersucht und dokumentiert.

Die mikroskopisch identifizierten Nervenendigungen werden auf dem Deckglas markiert, gezählt und anschließend in die vorgefertigte Rezeptorlandkarte (siehe Kap. 2.8) übertragen. Eventuelle Doppelzählungen werden durch ständiges Vergleichen der Folgeschnitte ausgeschlossen.

Die aufgefundenen korpuskulären Rezeptoren werden durch die am Mikroskop angebrachte Farb-CCD Kamera (Fa. Media Cybernetics) und Personal Computer direkt digitalisiert. Auf diese Weise können die Größenmessung der Strukturen, die Ausschnittsvergrößerungen und die Archivierung computerunterstützt erfolgen (Fa. Media Cybernetics, Image Pro Plus Ver. 4.1 und CoolSnap-Pro Ver. 4.0).

## **2.8 Erstellen der Rezeptorlandkarten**

Die Rezeptorlandkarten werden anhand der a.p. Röntgenaufnahme des Fußes durch maßstabsgetreues Abpausen erstellt. Die Trennung zwischen Rück-, Mittel- und Vorfuß erfolgt nach üblichen knöchernen anatomischen Strukturen. So wird der Rückfuß aus dem Talus und dem Calcaneus und der Mittelfuß aus dem Os naviculare, dem Os cuboideum sowie den Ossa cuneiforme gebildet. Die Ossa metatarsi und die Ossa digitorum bilden den Vorfuß. Die computergestützte Flächenberechnung der plantaren Hautoberfläche der einzelnen Fußabschnitte erfolgt anhand der im Röntgenbild projizierten Knochen- und Weichteilgrenzen.

Die mikroskopisch identifizierten korpuskulären Nervenendigungen werden schrittweise in die vorgefertigte Rezeptorlandkarte übertragen. Hierbei ermöglichen die im Röntgenbild sichtbaren Verschattungen der in das Fußpräparat eingebrachten Metalldrähte sowie die weiteren radiologischen Strukturmerkmale eine exakte Positionierung der Rezeptoren.

Um eine übersichtlichere Darstellung der Rezeptorverteilung zu erreichen, werden für den Bereich der Zehen sowie für die übrige Fußsohle getrennte Rezeptorlandkarten erstellt. Weiter werden die Digiti I, III und V sowie die Digiti II und IV aus Gründen einer überlagerungsfreien Darstellung getrennt zur Abbildung gebracht. Die auf der Rezeptorlandkarte der Zehen sichtbare gestrichelte und quer verlaufende Linie soll die distale Grenze des Fußballens andeuten. Die schraffierten Flächen stehen für den jeweils nicht relevanten Teil der jeweiligen Abbildung. Die streng maßstabsgetreu erstellten Rezeptorlandkarten sind im Ergebnisteil teilweise vergrößert abgebildet. Die Druckgröße der dargestellten Abbildungen entspricht daher nicht exakt der Originalgröße der Fußsohle bzw. der entsprechenden Rezeptorlandkarte.

## **2.9 Berechnung der Rezeptordichte**

Zur Bestimmung und Analyse der unterschiedlichen Rezeptordichten (RD) der Fußsohle wird der Quotient aus der Anzahl der vorgefundenen Mechanorezeptoren (MRZ) und der Fläche des korrespondierenden Fußsohlenabschnittes (in  $\text{cm}^2$ ) gebildet. Die Ergebnisse ( $\text{MRZ}/\text{cm}^2$ ) werden auf eine Dezimalstelle hinter dem Komma gerundet dargestellt. Die Berechnung der RD ermöglicht eine exakte Darstellung der unterschiedlichen Innervationsdichten der einzelnen Fußabschnitte. Die Kenntnis der verschiedenen RD der Areale der Fußsohle erlaubt Rückschlüsse darüber, in welchen Bereichen, bedingt durch eine hohe RD, ein besonders hohes Maß an somatosensorischen Informationen akquiriert werden kann.

## **2.10 3D – Rekonstruktion von benachbarten Vater-Pacini Korpuskeln**

Zur dreidimensionalen Darstellung der aufgefundenen Vater-Pacini Rezeptoren werden zusätzliche Schnittserien mit einem Schnittabstand von  $100\ \mu\text{m}$  angefertigt. Hierfür werden vom Fuß des 2. Patienten (weiblich, 16 Jahre) zusätzliche Hautpräparate entnommen und aufgearbeitet. Die Entnahmestellen sind zum einen der mediale Rand des Digitus primus und zum anderen der laterale Rand des Digitus quintus. Die Präparate werden nach dem Standardverfahren von Mayer für die HE-Färbung eingefärbt. Die Auswertung erfolgt mikroskopisch, die Dokumentation und Archivierung werden mittels der angebrachten Farb-CCD Kamera vorgenommen. Hierbei wird besonders auf die richtige Orientierung des Präparates sowie auf die Einhaltung der richtigen Reihenfolge der einzelnen Schnitte geachtet. Zur späteren maßstabsgetreuen Rekonstruktion wird mit Hilfe der Bildbearbeitungssoftware (Fa. Media Cybernetics, Image Pro Plus Ver. 4.1) ein geeichter Messbalken mit einer Länge von  $200\ \mu\text{m}$  in die vorhandene Grafik integriert.

Von den aufgefundenen Rezeptoren werden mit einem zweiten Bildbearbeitungsprogramm (Fa. Adobe, Photoshop Ver. 6.0) streng maßstabsgetreue Ausschnittsvergrößerungen angefertigt. Diese werden als einzelne Bilddateien auf dem Computer gespeichert und mit einem Laserdrucker ausgedruckt.

Die so bearbeiteten Schnittbilder werden nun mittels des HISTOL Programms (Fa. List electronics) zur dreidimensionalen Rekonstruktion in einen Olivetti M24 Computer eingelesen. Die x- und y- Koordinaten werden über ein Digitalisierungstablett eingelesen, die z- Koordinaten sind bereits durch den Abstand der Schnittserien von 100  $\mu\text{m}$  festgelegt. Aus den gewonnenen Daten errechnet der Computer ein dreidimensionales Bild der Rezeptorstruktur, welches anschließend beliebig um die drei Koordinatenachsen gedreht werden kann. Auf diese Weise kann problemlos der optimale Blickwinkel auf die Rezeptorstruktur bestimmt werden. Die Ausgabe der Schnittbildstapel erfolgt über einen Plotter. Die Aufarbeitung dieser Schnittbildstapel bis zur fertigen Grafik erfolgt zeichnerisch per Hand.

## **3 Ergebnisse**

Bei der Aufarbeitung und Auswertung der verschiedenen Schnittserien hat sich gezeigt, dass die gewonnenen histologischen Präparate des zweiten Patienten (weiblich, 16 Jahre) insgesamt von einer besseren Qualität sind als die des ersten Patienten (männlich, 71 Jahre). Aus diesem Grund werden die erzielten Ergebnisse im folgenden exemplarisch anhand der Ergebnisse der histologischen Präparate des zweiten Patienten dargestellt. Die Ergebnisse des zweiten Patienten werden jedoch in vollem Umfang durch die Ergebnisse des ersten Patienten bestätigt. Sowohl in den mikro- als auch in den makroskopischen Verteilungsmustern konnten keine bedeutenden Unterschiede zwischen den zwei untersuchten Fußsohlen festgestellt werden.

### **3.1 Klassifikation der Mechanorezeptoren**

#### **3.1.1 Einteilung der cutanen Mechanorezeptoren**

In zahlreichen neurophysiologischen Experimenten konnten in der unbehaarten Haut des Menschen unterschiedliche Typen von Mechanorezeptoren (MRZ) nachgewiesen werden (Schmidt und Thews, 1997). Basierend auf diesen mikroneurographischen Untersuchungen erfolgte eine neurophysiologische Einteilung der Rezeptoren anhand ihres charakteristischen Reiz-Antwort-Verhaltens und der Eigenschaften ihrer rezeptiven Felder. Auf diese Weise können vier unterschiedliche Typen von MRZ klassifiziert werden. Neben den langsam adaptierenden („slowly adapting, SA) MRZ Typ I und II können weiterhin der schnell adaptierende MRZ („rapidly adapting“, RA bzw. „fast adapting“, FA) und das „Pacini Korpuskel“ (PC) unterschieden werden. Diesen MRZ können die psychophysikalischen Qualitäten Druck, Berührung und Vibration zugeordnet werden (Schmidt und Thews, 1997).

Die histomorphologische Einteilung der MRZ basiert auf den Ergebnissen von licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen zur Morphologie und Lage der Rezeptoren im Integumentum commune. In Zusammenschau der neurophysiologischen und histologischen Untersuchungsergebnisse konnte der neurophysiologischen

Rezeptorklassifikation ein histomorphologisches Korrelat zugeordnet werden und umgekehrt (Schiebler, 1996; Boyd, 1954).

Die folgende Tabelle soll den Zusammenhang zwischen den spezifischen physiologischen Rezeptoreigenschaften und dem jeweiligen histologischen Korrelat verdeutlichen.

<b>Histologische Rezeptorstruktur</b>	<b>Physiologische Klassifikation</b>	<b>Lage des MRZ im Integumentum</b>	<b>Reizqualität</b>
<b>Merkel – Nervenendigung</b>	SA I Rezeptor	Stratum basale der Epidermis	Intensität der Hautdeformation (Druck senkrecht zur Hautoberfl.)
<b>Ruffiniforme Korpuskeln</b>	SA II Rezeptor	Stratum reticulare der Dermis	Intensität der Hautdeformation (Dehnung der Haut)
<b>Meissner-Korpuskeln</b>	RA Rezeptor	Stratum papillare der Dermis	Geschwindigkeit der Hautdeformation
<b>Paciniforme Korpuskeln</b>	PC Rezeptor	Tiefe Dermissschichten und Tela subcutanea	Beschleunigung der Hautdeformation

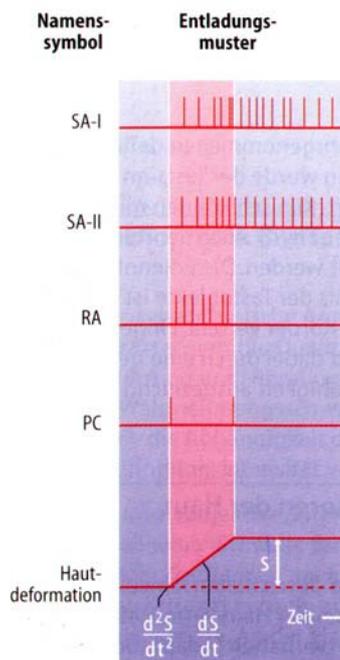
**Tabelle 1: Physiologische Klassifikation, Lage und Reizqualitäten der korpuskulären Mechanorezeptoren**

Bei der Merkel-Nervenendigung handelt es sich um eine korpuskuläre, jedoch nicht enkapsulierte Nervenendigung (Iggo, 1977). Eine Merkel-Nervenendigung, häufig auch als Merkel-Tastscheibe bezeichnet, wird von einer spezialisierten Epidermiszelle (Merkel-Zelle) und einem Nervendiskus (afferente Nervenfasern) gebildet (Benninghoff und Drenckhahn, 2004; Schiebler, 1996). Aus Gründen der Vollständigkeit ist der SA I MRZ trotzdem in Tabelle 1 aufgeführt.

Aus physiologischer Sicht handelt es sich bei den SA-Rezeptoren um Intensitätsrezeptoren, das heißt, es erfolgt eine Kodierung der Reizamplitude. Mit zunehmendem Maß der Hautdeformation steigt die Entladungsfrequenz dieser MRZ an, die Entladungsdauer geht über die Dauer des erfolgten Hautreizes hinaus. Die RA-

Rezeptoren kodieren die Reizgeschwindigkeit, es handelt sich somit um Geschwindigkeitsrezeptoren. Die Entladungsfrequenz dieser MRZ steigt abhängig von der Geschwindigkeit der Reizbewegung an. Die Entladungsdauer der RA-Rezeptoren entspricht dem Zeitraum, in welchem der Hautreiz mit einer konstanten Geschwindigkeit auf die Hautoberfläche einwirkt. Eine Kodierung der Reizbeschleunigung erfolgt durch die PC-Rezeptoren, daher werden sie auch als Beschleunigungsrezeptoren bezeichnet. Diese MRZ zeigen nur dann eine Entladung, wenn bei erfolgtem Hautreiz eine Beschleunigungskomponente zu verzeichnen ist. Bei einem genormten und rampenförmigen Hautreiz ist dies zu Beginn und Ende des einwirkenden Reizes der Fall (Schmidt und Thews, 1997).

Die folgende Abbildung zeigt das Entladungsmuster der verschiedenen MRZ in Abhängigkeit eines genormten und rampenförmigen äußeren Hautreizes.



**Abbildung 2: Reiz-Antwort-Verhalten der cutanen MRZ (Schmidt und Thews, 1997)**

Die cutanen MRZ werden überwiegend mit afferenten Nervenfasern des A $\alpha$  und des A $\beta$ -Fasertyps versorgt. Die Afferenzen des A $\alpha$  und des A $\beta$ -Typs sind myelinisiert, weisen einen durchschnittlichen Durchmesser von 15 bzw. 8 $\mu$ m auf, wodurch eine

Leitungsgeschwindigkeit von 30-120 m/s ermöglicht wird (Schmidt und Thews, 1997; Silbernagel und Despopoulos, 1991).

### 3.1.2 Einteilung der periartikulären Mechanorezeptoren

In histologisch-anatomischen Untersuchungen zur Innervation der Kniegelenke von Katzen konnten Freeman und Wyke bereits 1967 verschiedene periartikuläre MRZ nachweisen und klassifizieren. Diese heute noch überwiegend angewandte Klassifikation (Freeman und Wyke, 1967) unterscheidet vier verschiedene periartikuläre MRZ. Den cutanen MRZ entsprechend können auch den periartikulären MRZ verschiedene psychophysikalische Qualitäten zugeordnet werden (vgl. Tabelle 2). Bei dem Rezeptortyp IV handelt es sich nicht um eine enkapsulierte bzw. korpuskuläre Nervenendigung (Benninghoff und Drenckhahn, 2004; Iggo, 1977). Aus Gründen der Vollständigkeit sind die freien Nervenendigungen trotzdem aufgeführt.

Rezeptortyp	Histologische Rezeptorstruktur	Lage des Rezeptors	Funktion
Typ I	ruffiniformer Korpuskel	Fibröser Anteil der Gelenkkapsel	SA I MRZ
Typ II	paciniformer Korpuskel	Tiefe Anteile der fibrösen Gelenkkapsel	PC MRZ
Typ III	golgiformer Korpuskel	Ligamentäre und tendinöse Strukturen	SA MRZ
Typ IV	freie Nervenendigung	Gelenkkapsel, ligamentäre und tendinöse Strukturen, Integumentum commune	Schmerzrezeptor

**Tabelle 2: Klassifikation der periartikulären Rezeptortypen modifiziert nach Freeman und Wyke**

Die periartikulären Rezeptortypen I, II und III bei der Katze werden überwiegend mit myelinisierten afferenten Nervenfasern unterschiedlicher Dicke versorgt. Der durchschnittliche Durchmesser der afferenten Nervenfasern beträgt beim Typ I Rezeptor 5-8 µm, beim Typ II Rezeptor 8-12 µm und 13-17 µm beim Typ III Rezeptor (Freeman und Wyke, 1967). Vergleicht man die durchschnittlichen Axondurchmesser bei der Katze mit denen des Menschen, so können die Afferenzen der periartikulären

MRZ der Katze den menschlichen Fasertypen A $\alpha$ , A $\beta$  und A $\gamma$  des Menschen zugeordnet werden (Silbernagel und Despopoulos, 1991). Aufgrund der nachgewiesenen Axondurchmesser ist auch bei der Katze von Nervenleitgeschwindigkeiten zwischen 30 und 120 m/s auszugehen.

Bedingt durch die an der Fußsohle knapp unter der Dermis gelegenen kapsulären und ossären Strukturen kann am Fuß zwischen der Subcutis und dem periartikulären Bindegewebe nicht immer exakt unterschieden werden. Daher ist es nicht immer sicher möglich, zwischen den cutanen MRZ und den von Freeman und Wyke klassifizierten periartikulären MRZ definitiv zu unterscheiden. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Arbeit, soweit möglich, die cutanen wie auch die periartikulären MRZ berücksichtigt.

Die cutanen und periartikulären MRZ unterscheiden sich geringfügig in ihrer Morphologie, nicht jedoch im Hinblick auf ihre Funktion im Sinne der Mechano- und Propriozeption. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass die verschiedenen Rezeptoren in einem komplexen System von Regelkreisen der Mechano- und Propriozeption interagieren (Gollhofer und Lohrer, 2000; Schiebler, 1996).

### **3.2 Morphologie der Nervenrezeptoren**

In einer Vielzahl von Studien ist die Morphologie der Nervenrezeptoren licht- und elektronenmikroskopisch untersucht worden. Hierbei sind neben älteren histologischen Standardfärbeverfahren auch zahlreiche neue immunhistochemische Färbetechniken an den unterschiedlichsten menschlichen und tierischen Gewebepreparaten zum Einsatz gekommen. Durch die hochauflösenden Darstellungsmöglichkeiten der Elektronenmikroskopie ist es gelungen, die Morphologie der enkapsulierten und korpuskulären cutanen sowie periartikulären MRZ detailliert darzustellen (Halata, 1977; Halata und Munger, 1985; Halata und Grim, 1993; Jayawardena et al., 2002; Kannari, 1990; Loo und Halata, 1991; Maeda et al., 1990; Maeda und Byers, 1996; Munger und Ide, 1988; Ramieri et al., 1992; Schenk et al., 1996; Strasmann et al., 1987; Strasmann et al., 1990; Weiss, 1988; Zimny, 1988).

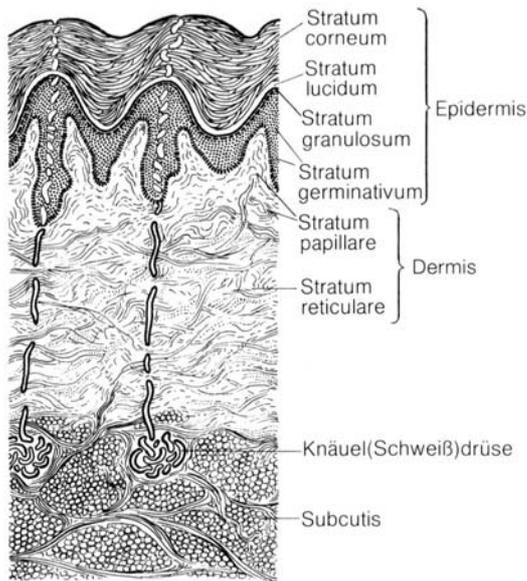
Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher nicht die Untersuchung der schon hinreichend geklärten Morphologie der aufgefundenen MRZ, sondern vielmehr die Erstellung eines Verteilungsmusters der MRZ auf der Fußsohle des Menschen. Bereits der gewählte Schnittabstand von 1mm zwischen den einzelnen Schnittserien erlaubt keine ernsthafte Untersuchung der komplexen histologischen Morphologie der aufgefundenen MRZ.

Zum besseren Gesamtverständnis erfolgt nun eine kurze Darstellung des Aufbaues des Integumentum commune sowie der morphologischen Merkmale der relevanten MRZ.

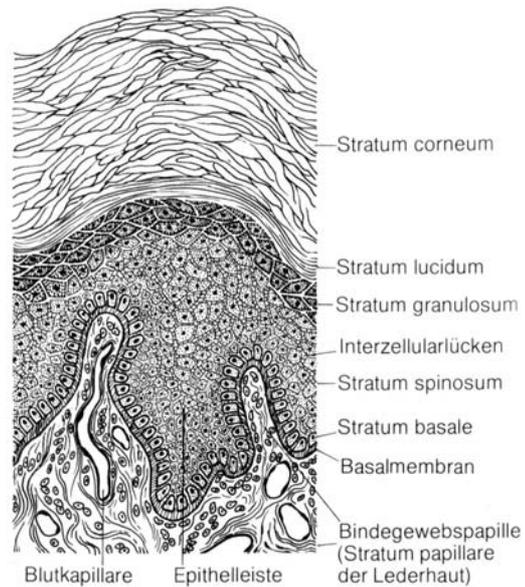
### **3.2.1 Aufbau des Integumentum commune**

Das Integumentum commune (Hautdecke) setzt sich aus der Cutis (Haut), bestehend aus Epidermis (Oberhaut) und Dermis (Lederhaut) sowie der Tela subcutanea (Unterhaut) zusammen. Die einzelnen Hautschichten der unbehaarten menschlichen Haut weisen einen charakteristischen anatomisch-histologischen Aufbau auf, der in Abhängigkeit von der mechanischen Beanspruchbarkeit variieren kann.

Der detaillierte Aufbau der jeweiligen Hautschichten ist aus den Abbildungen 3a und 3b ersichtlich.



**Abbildung 3a**



**Abbildung 3b**

**Abbildung 3: 3a: Schnitt durch die Haut und Unterhaut des Menschen  
3b: Schnitt durch die Epidermis und das Stratum papillare der Dermis ,beide  
Abbildungen aus (Schiebler et al., 1997)**

Die Epidermis besteht aus einem mehrschichtigen verhornten Plattenepithel und hat im Bereich der Fußsohle eine ungefähre Dicke von einem Millimeter. Aufgrund vermehrter Beanspruchung kann es zu einer Verdickung der Epidermis und einer Schwielenbildung von zwei Millimetern und mehr kommen. Im einzelnen setzt sich die Epidermis aus einer Basalmembran, dem ihr aufsitzenden Stratum basale, dem Stratum spinosum, dem Stratum granulosum, dem Stratum lucidum und dem Stratum corneum zusammen. In der Literatur werden das Stratum basale und spinosum häufig zusammen als Stratum germinativum bezeichnet. Funktionell dient das Stratum germinativum der Zellregeneration. Dieser Regenerationsschicht schließt sich die Hornbildungsschicht, bestehend aus dem Stratum granulosum und dem Stratum lucidum, an. Das Stratum lucidum ist nur in Bereichen mit einer sehr dicken Epidermis (Fußsohle, Handfläche) vorhanden. Das Stratum corneum bildet mit seiner Hornschicht den Abschluss zur Hautoberfläche.

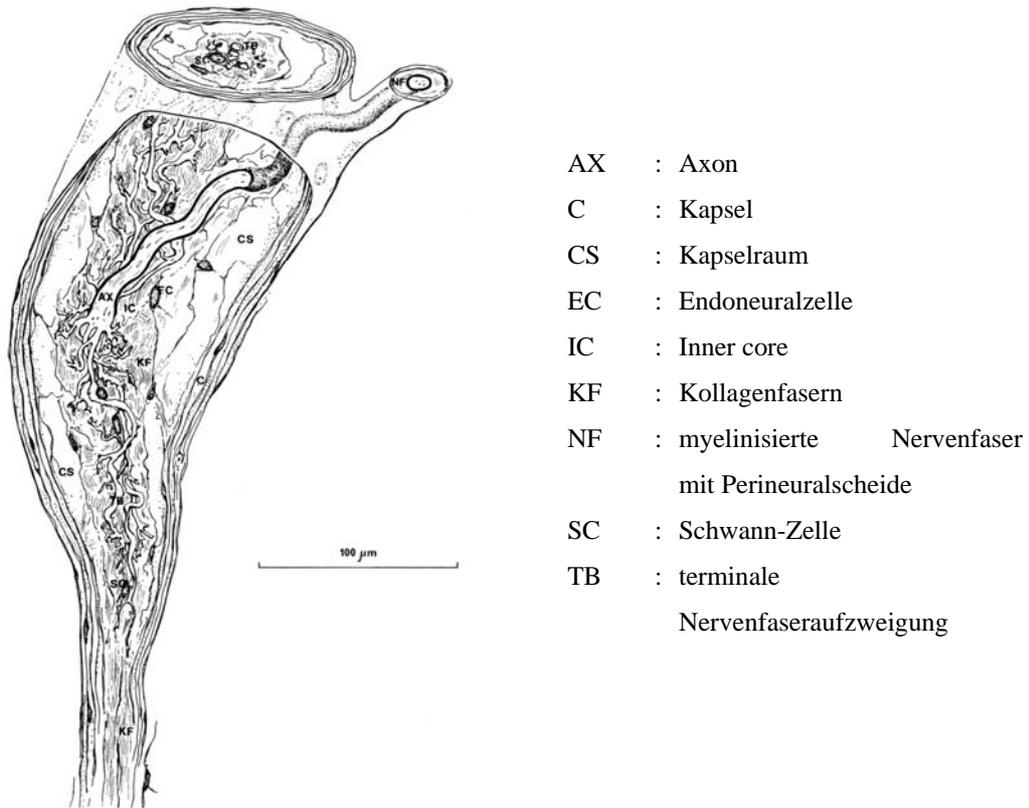
Der Basalmembran schließt sich unmittelbar die Dermis, bestehend aus dem Stratum papillare (Papillarschicht) und dem Stratum reticulare (Geflechschicht), an. Die Papillarschicht hat in erster Linie die Ernährung der Epidermis zur Aufgabe, während die Geflechschicht mit ihren kräftigen Kollagenfaserbündeln für die hohe Zerreißfestigkeit der Haut verantwortlich ist.

Die lockere Bindegewebsschicht der Tela subcutanea verbindet die Cutis durch Retacula verschieblich mit den unter ihr liegenden Strukturen. Das Fettgewebe der Unterhaut ist im Bereich der Fußsohle besonders stark ausgeprägt. Das sogenannte Baufett im Bereich der Fußsohle dämpft insbesondere im Fersenbereich die hohen Aufschlagkräfte beim Aufsetzen des Fußes auf den Boden (Leonhardt, 1985; Schiebler et al., 1997).

### **3.2.2 Morphologie der ruffiniformen Korpuskeln**

Das zylinder- bis kugelförmige, im Stratum reticulare der Dermis der unbehaarten Haut gelegene Ruffini Korpuskel ist typischerweise von einer perineuralen Kapsel umgeben und hat eine Größe von 0,5-2 mm (Schiebler, 1996). Durch den an den Schmalseiten geöffneten Zylinder treten Bündel kollagener Fasern in den MRZ ein und auf der Gegenseite wieder aus. Diese Faserbündel sind eng mit dem umgebenden Gewebe verflochten (Zimny, 1988). Häufig bilden mehrere dieser Zylinder eine Einheit, welche von einem gemeinsamen afferenten Hauptaxon versorgt wird. Die afferente Nervenfasern eines Zylinders ist myelinisiert und weist einen durchschnittlichen Durchmesser von 5-10µm auf (Benninghoff und Drenckhahn, 2004; Freeman und Wyke, 1967). Nach Eintritt in den Rezeptor verliert das Axon seine Myelinscheide und bildet spiralförmige, von Schwann-Zellen umschichtete Verzweigungen zwischen den Kollagenfaserbündeln (Strasman et al., 1987; Kühnel, 2002).

Die im Stratum fibrosum der Gelenkkapsel gelegenen Ruffini Korpuskeln weisen prinzipiell eine entsprechende Morphologie auf. Hier kann jedoch zusätzlich zwischen Rezeptoren mit unvollständiger und fehlender perineuraler Kapsel unterschieden werden.

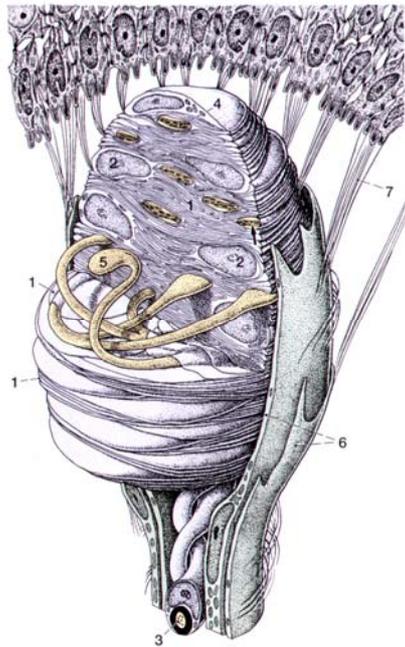


**Abbildung 4: Aus Serienschritten angefertigte Rekonstruktion eines Ruffini-Korpuskels der behaarten Katzenhaut, modifiziert nach (Andres und Düring, 1973)**

### 3.2.3 Morphologie der Meissner-Korpuskeln

Die Meissner-Korpuskeln liegen im Stratum papillare der unbehaarten Haut und weisen eine durchschnittliche Größe von 20-60  $\mu\text{m}$  in der Breite und 30-140 $\mu\text{m}$  in der Länge auf, die Längsachse der Korpuskeln zeigt stets eine vertikale Ausrichtung (Guinard et al., 2000). Das Körperchen ist von einer unvollständigen perineuralen Kapsel umgeben. Es besteht aus bis zu zehn keilförmig übereinander liegenden Zellen, die von den Schwann-Zellen abgeleitet werden können. Zwischen diesen Zellen verlaufen die unmyelinisierten Nervenendigungen der afferenten Axone. An den Rezeptor können bis zu sieben afferente Axone herantreten (Kühnel, 2002; Schiebler, 1996), welche kurz nach Eintritt in das Körperchen ihre Myelinscheide verlieren (Guinard et al., 2000). Der durchschnittliche Durchmesser der myelinisierten Axone beträgt 7-10 $\mu\text{m}$  (Benninghoff und Drenckhahn, 2004). Hauptverantwortlich für die Funktion der Meissner-

Korpuskeln zeigen sich vor allem Kollagenfibrillen, die zunächst im Rezeptor zwischen den Schwann-Zellen verlaufen, um dann kontinuierlich in Bindegewebsfasern des Stratum papillare überzugehen (Benninghoff und Drenckhahn, 2004; Kühnel, 2002).



- 1: von Schwann-Zellen gebildete Lamellen
- 2: Zellkerne der Schwann-Zellen
- 3: myelinisierte Nervenfasern
- 4 u. 5: Verdickungen der terminalen Verzweigungen des afferenten Axons
- 6: Kapsel aus perineuralen Neutrothelzellen
- 7: kollagene Fibrillen

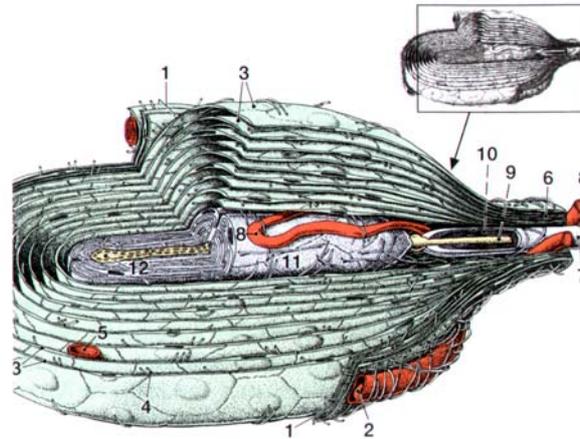
**Abbildung 5: Dreidimensionale Darstellung eines Meissner-Körperchens aus der Fingerhaut des Menschen, modifiziert nach (Benninghoff und Drenckhahn, 2004)**

### 3.2.4 Morphologie der paciniformen Korpuskeln

Die klassischen cutanen Vater-Pacini-Körperchen liegen überwiegend im Stratum reticulare der Dermis und in der Tela subcutanea. Sie weisen eine länglich-ovale Form auf und können eine maximale Größe von bis zu 2mm in der Breite und 4mm in der Länge erreichen. Das myelinisierte afferente Axon mit einem Durchmesser von 6-10  $\mu\text{m}$  verliert bei Eintritt in den Rezeptor seine Myelinscheide, bleibt aber weiterhin von Schwann-Zellen umschichtet. Das Axon bildet mit seiner Hülle aus Schwann-Zellen den Bulbus internus (Innenkolben). Der Bulbus externus (Außenkolben) besteht aus 40-70 zwiebelschalartig angelegten Perineurallamellen. Der Außenkolben ist zusätzlich von einer straffen Bindegewebskapsel umgeben (Benninghoff und Drenckhahn, 2004).

Für die periartikulären paciniformen Korpuskeln existieren zahlreiche, synonym verwendete Bezeichnungen: Krause Endkolben, Dogiel-Körperchen, Golgi-Mazzoni-Körperchen, kleine Vater-Pacini-Körperchen und paciniforme Körperchen (Benninghoff und Drenckhahn, 2004). Im Gegensatz zum klassischen cutanen Vater-Pacini-Körperchen handelt es sich hier um einfach eingekapselte Rezeptoren mit einem von Schwann-Zellen ummantelten Innenkolben und einer perineuralen Kapsel. Das zunächst myelinisierte afferente Axon misst durchschnittlich 3-6  $\mu\text{m}$ . Die periartikulären paciniformen Korpuskeln liegen in den tiefen Schichten des Stratum fibrosum der Gelenkkapseln sowie in den artikulären Fettpolstern (Zimny, 1988). Mit einer maximalen Länge von 500  $\mu\text{m}$  und einem Durchmesser von 10-200  $\mu\text{m}$  sind sie deutlich kleiner als die klassischen cutanen Vater-Pacini-Körperchen (Benninghoff und Drenckhahn, 2004).

Im folgenden werden sowohl die cutanen wie auch periartikulären Rezeptoren unter dem Oberbegriff des paciniformen Korpuskels (PK) zusammengefasst, da aufgrund des gewählten Schnittabstandes von 1mm eine exakte Aussage über die Morphologie der Einzelrezeptoren nur bedingt möglich ist.

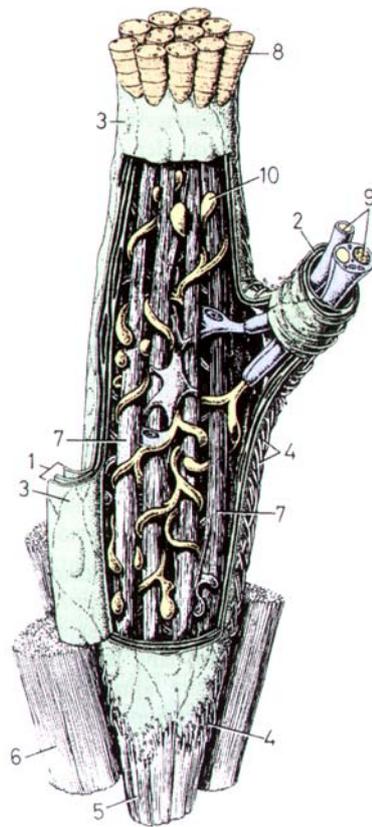


**Abbildung 6: Dreidimensionale Darstellung eines Vater-Pacini Körperchens, modifiziert nach (Benninghoff und Drenckhahn, 2004)**

1 u. 3: Schichten der Kapsel aus perineuralen Neurothelzellen; 2, 5 u. 8: Blutgefäße außer- und innerhalb des Körperchens; 4: Kollagenfibrillen zwischen den Kapselschichten; 6: Perineurium; 7: myelinisierte afferente Nervenfasern; 9: Axon; 10: Myelinscheide; 11: Schwann-Zellen des Innenkolbens; 12: terminales Axon

### 3.2.5 Morphologie der golgiformen Korpuskeln

Die von einer perineuralen Kapsel umgebenen, spindelförmigen Golgi–Sehnen Organe weisen eine maximale Länge von 1600µm und einen maximalen Durchmesser von 120µm auf. Ihre überwiegende Anzahl befindet sich am Übergang der Sehne zum Muskelbauch. Die in Längsrichtung zum Muskel orientierten MRZ bestehen überwiegend aus Kollagenfaserbündeln, zwischen denen sich rezeptive Nervenfasereindigungen aufzweigen. Die an die Sehnen spindle herantretenden myelinisierten afferenten Ib Nervenfasern haben einen durchschnittlichen Durchmesser von 10-20µm. Bei Eintritt in den MRZ verlieren die Nervenfasern ihre Myelinscheide und bilden axonale Nerventerminalen zwischen den Kollagenfaserbündeln aus. Diese terminalen Axonaufzweigungen weisen weiterhin eine Umscheidung von Schwann-Zellen auf (Benninghoff und Drenckhahn, 2004).



- 1 u. 3: Kapsel aus perineuralem Neurothel
- 2: Perineurium des peripheren Nervs
- 4: kollagene Fibrillen des Endomysiums
- 5,6 u. 7: Sehnenfaserbündel
- 8: Muskelfasern
- 9: dicke myelinisierte Nervenfasern
- 10: terminale Verdickung des Axon

**Abbildung 7: Dreidimensionale Rekonstruktion eines Golgi-Sehnen-Organs, modifiziert nach (Benninghoff und Drenckhahn, 2004)**

### **3.3 Verteilungsmuster der Nervenrezeptoren**

#### **3.3.1 Verteilungsmuster der ruffiniformen Korpuskeln**

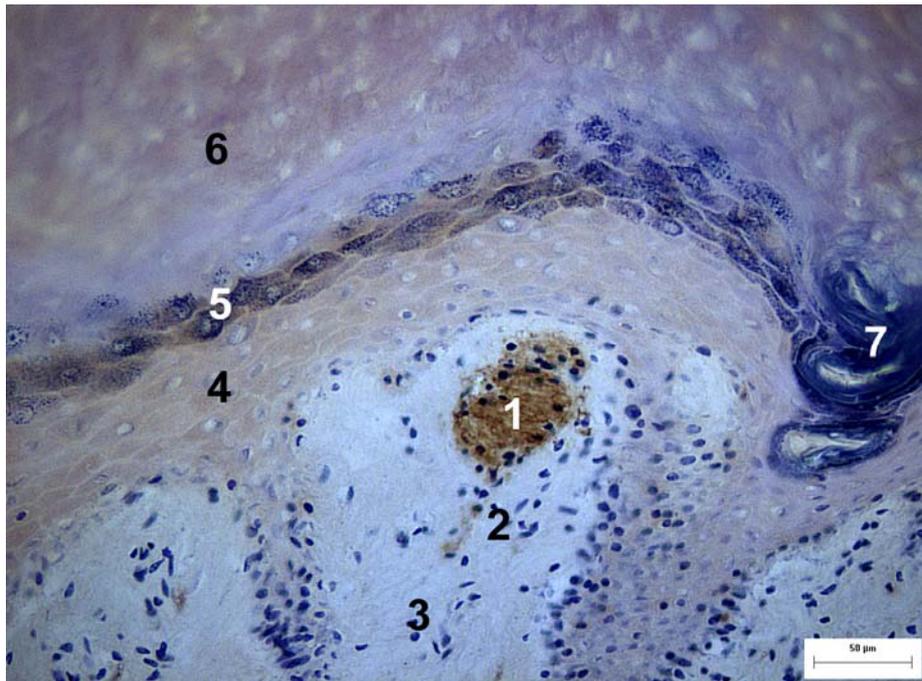
Im gesamten Bereich der untersuchten menschlichen Fußsohlen konnten keine Nervenrezeptoren nachgewiesen werden, welche die morphologischen Eigenschaften eines ruffiniformen Korpuskels aufweisen.

### **3.3.2 Verteilungsmuster der Meissner–Korpuskeln**

#### **3.3.2.1 Mikroskopisches Verteilungsmuster und Färbeverhalten der Meissner-Korpuskeln**

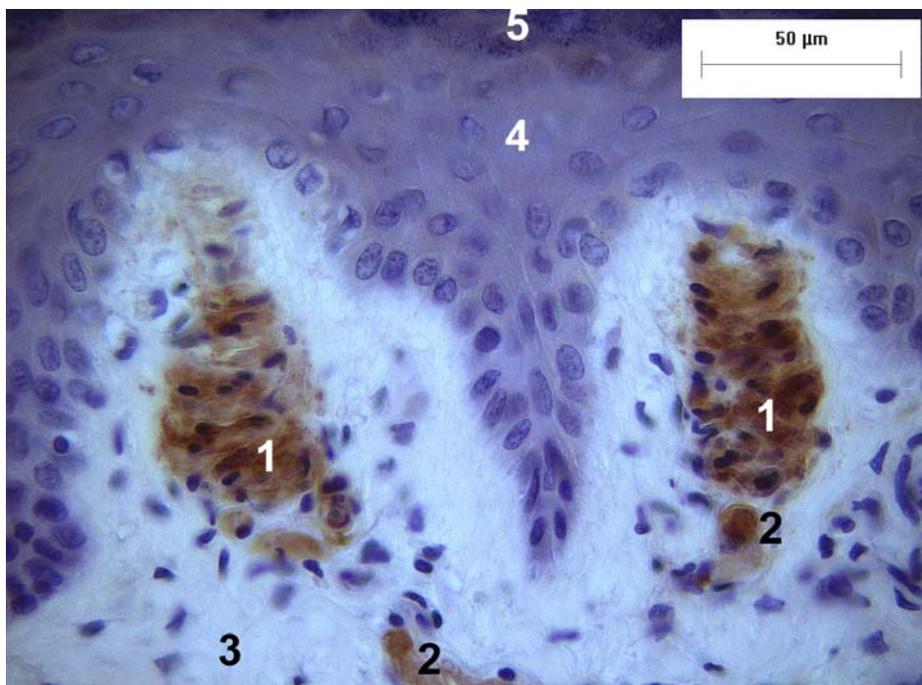
In den untersuchten mikroskopischen Präparaten beider Fußsohlen können Meissner–Korpuskeln (MK) in den dermalen Papillen des Stratum papillare der Dermis (vgl. Abb. 8) nachgewiesen werden. Die Längsachse der Korpuskeln ist stets vertikal zur Hautoberfläche orientiert. In benachbarten dermalen Papillen zeigen sich bis zu vier benachbart liegende MK (vgl. Abb. 9). Die aufgefundenen MK weisen eine durchschnittliche Größe von 70 µm in der Länge und 33 µm in der Breite auf. Ihre durchschnittliche Größe liegt somit im mittleren Bereich der in der Literatur beschriebenen Durchschnittsgröße (vgl. Kapitel 3.2.3).

Durch die angewendete Hämatoxylin–Eosin Färbung ist eine exakte Differenzierung der MK nur bedingt möglich, da keine selektive Anfärbung von neuralen Strukturen erfolgt. Im immunhistochemischen Färbeverfahren mit S-100 als Primärantikörper zeigt sich eine intensive Anfärbung der Schwann-Zellen des MK sowie der keilförmig übereinander liegenden Zellen, welche wiederum von den Schwann-Zellen abgeleitet werden können. Das zentrale Axon zeigt innerhalb des MK keine Färbeantwort auf das immunhistochemische Färbeverfahren mit S-100 als Primärantikörper (Albuerne et al., 1998; Guinard et al., 2000; Iwanaga et al., 1982).



**Abbildung 8: Meissner-Korpuskel (S-100 Antikörper Färbung, Vergrößerung 200x)**

- 1: Meissner-Korpuskel, 2: afferentes Axon, 3: dermale Papille des Stratum papillare,
- 4: Stratum germinativum, 5: Stratum granulosum, 6: Stratum corneum,
- 7: Ausführungsgang einer Schweißdrüse



**Abbildung 9: Zwei benachbarte Meissner-Korpuskeln (S-100 Antikörper Färbung, Vergrößerung 400x)**

- 1: Meissner-Korpuskel, 2: afferentes Axon, 3: dermale Papille des Stratum papillare,
- 4: Stratum germinativum, 5: Stratum granulosum

### 3.3.2.2 Makroskopisches Verteilungsmuster der Meissner-Korpuskeln

In der gesamten Fußsohle des zweiten Patienten, mit einer Gesamtfläche von 172,3 cm<sup>2</sup>, können insgesamt 1171 Meissner-Korpuskeln (MK) identifiziert und gezählt werden. Unterzieht man den Rück-, Mittel- und Vorfuß einer differenzierten Betrachtung, so ergibt sich die folgende Verteilung der MK.

<b>Fußabschnitt</b>	<b>Fläche des Fußabschnittes</b>	<b>Anzahl der MK</b>
<b>Gesamter Fuß</b>	172,3 cm <sup>2</sup>	1171
<b>Rückfuß</b>	44,1 cm <sup>2</sup>	198
<b>Mittelfuß</b>	26,4 cm <sup>2</sup>	159
<b>Vorfuß gesamt</b>	101,8 cm <sup>2</sup>	814

**Tabelle 3: Verteilung der Meissner-Korpuskeln über den Rück-, Mittel- und gesamten Vorfuß**

Der gesamte Vorfußbereich kann zusätzlich in einen gesonderten Ballen- und Zehenbereich untergliedert werden. Das Ergebnis dieser Unterteilung ist in Tabelle 4 ersichtlich.

<b>Fußabschnitt</b>	<b>Fläche des Fußabschnittes</b>	<b>Anzahl der MK</b>
<b>Vorfuß gesamt</b>	101,8 cm <sup>2</sup>	814
<b>Vorfuß ohne Zehen</b>	71,5 cm <sup>2</sup>	483
<b>Digit I - V</b>	30,3 cm <sup>2</sup>	331

**Tabelle 4: Verteilung der Meissner-Korpuskeln bei Unterteilung des gesamten Vorfußes in einen Ballen- und Zehenbereich**

Unterzieht man nun noch die Digiti I-V einer Einzelbetrachtung, so stellt sich folgende Rezeptorverteilung dar.

<b>Fußabschnitt</b>	<b>Fläche des Fußabschnittes</b>	<b>Anzahl der MK</b>
<b>Digiti I - V</b>	30,3 cm <sup>2</sup>	331
<b>Digitus I</b>	11,4 cm <sup>2</sup>	30
<b>Digitus II</b>	6,8 cm <sup>2</sup>	130
<b>Digitus III</b>	4,0 cm <sup>2</sup>	79
<b>Digitus IV</b>	3,9 cm <sup>2</sup>	48
<b>Digitus V</b>	4,2 cm <sup>2</sup>	44

**Tabelle 5: Verteilung der Meissner-Korpuskeln bei Einzelbetrachtung der Digiti I-V**

Insgesamt zeigt sich eine deutliche Zunahme der Rezeptoranzahl vom Rück-, über den Mittel- bis zum Vorfußbereich.

Auf eine graphische Darstellung der makroskopischen Lage der einzelnen MK wurde wegen der sehr hohen Zahl an Einzelrezeptoren verzichtet. Eine graphische Aufarbeitung der Verteilung der MK erfolgt im Rahmen der Darstellung der unterschiedlichen Rezeptordichten der einzelnen Fußabschnitte.

### **3.3.2.3 Bestimmung der Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln**

#### Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln im Bereich des Rück-, Mittel- und Vorfußes

Die Berechnung der Rezeptordichte (RD) der MK im Bereich des Rück-, Mittel- und Vorfußes ergibt die in Tabelle 6 aufgeführten Ergebnisse. Zum Vergleich ist zusätzlich die durchschnittliche RD der gesamten Fußsohle angegeben.

<b>Fußabschnitt</b>	<b>Anzahl der MK</b>	<b>Fläche des Fußabschnittes</b>	<b>Rezeptordichte</b>
<b>Gesamter Fuß</b>	1171	172,3 cm <sup>2</sup>	6,8 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Rückfuß</b>	198	44,1 cm <sup>2</sup>	4,5 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Mittelfuß</b>	159	26,4 cm <sup>2</sup>	6,0 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Vorfuß gesamt</b>	814	101,8 cm <sup>2</sup>	8,0 MK/cm <sup>2</sup>

**Tabelle 6: Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln im Rück-, Mittel- und Vorfußbereich**

Bei einer durchschnittlichen RD von 6,8 MK/cm<sup>2</sup> über die gesamte Fußsohle zeigt sich eine stetige Zunahme der RD vom Rück-, über den Mittel- bis zum Vorfußbereich, wobei die RD im Vorfußbereich annähernd doppelt so hoch ausfällt wie im Rückfußbereich. Die RD im Mittelfußbereich liegt mit 6,0 MK/cm<sup>2</sup> noch unter der durchschnittlichen RD der gesamten Fußsohle mit 6,8 MK/cm<sup>2</sup>.

Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln im Bereich des Vorfußes

Bei einer Untergliederung der gesamten Vorfußfläche, mit einer RD von 8,0 MK/cm<sup>2</sup>, ergeben sich für den Ballen- bzw. Zehenbereich die in Tabelle 7 ersichtlichen Ergebnisse.

Fußabschnitt	Anzahl der MK	Fläche des Fußabschnittes	Rezeptordichte
<b>Vorfuß gesamt</b>	814	101,8 cm <sup>2</sup>	8,0 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Vorfuß ohne Zehen</b>	483	71,5 cm <sup>2</sup>	6,8 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Digit I - V</b>	331	30,3 cm <sup>2</sup>	10,9 MK/cm <sup>2</sup>

**Tabelle 7: Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln bei gesonderter Betrachtung des Ballen- und Zehenbereiches**

Die durchschnittliche RD des gesamten Vorfußes liegt mit 8,0 MK/cm<sup>2</sup> über der durchschnittlichen RD der gesamten Fußsohle. Weiter zeigt sich, dass der Fußballenbereich (Vorfuß ohne Zehen) mit 6,8 MK/cm<sup>2</sup> die gleiche RD aufweist wie der Durchschnittswert der gesamten Fußsohle, die RD im Vergleich zum Zehenbereich (10,9 MK/cm<sup>2</sup>) jedoch deutlich darunter liegt. Für die durchschnittliche RD des Zehenbereiches errechnet sich somit die höchste RD der einzelnen Fußabschnitte.

Vergleich der Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln im Bereich des medialen und lateralen Mittelfußes

Bei der Auswertung der Schnittserien fällt auf, dass im lateralen Fußsohlenbereich des Mittel- und Vorfußes mehr MK nachgewiesen werden können als medial. Aus diesem Grund erfolgt für diese Fußabschnitte zusätzlich eine gesonderte Berechnung der RD für den jeweiligen medialen und lateralen Fußsohlenanteil.

Fußabschnitt	Anzahl der MK	Fläche des Fußabschnittes	Rezeptordichte
<b>Mittelfuß gesamt</b>	159	26,4 cm <sup>2</sup>	6,0 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Mittelfuß lateral</b>	71	9,3 cm <sup>2</sup>	7,6 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Mittelfuß medial</b>	88	17,1 cm <sup>2</sup>	5,1 MK/cm <sup>2</sup>

**Tabelle 8: Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln bei gesonderter Betrachtung des lateralen und medialen Mittelfußbereiches**

Aus der Tabelle 8 ist ersichtlich, dass die RD im lateralen Mittelfußbereich (7,6 MK/cm<sup>2</sup>) deutlich höher liegt als im medialen Mittelfußbereich (5,1 MK/cm<sup>2</sup>). Weiterhin liegt der Wert der RD für den lateralen Mittelfußbereich über der durchschnittlichen RD des gesamten Fußes (6,8 MK/cm<sup>2</sup>).

Vergleich der Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln im Bereich des medialen und lateralen Vorfußes

Ähnlich den Ergebnissen im Mittelfußbereich kann auch im lateralen Vorfußbereich eine höhere RD (7,8 MK/cm<sup>2</sup>) als medial (5,6 MK/cm<sup>2</sup>) beobachtet werden. Auch hier liegt die RD des lateralseitigen Vorfußbereiches höher als die durchschnittliche RD der gesamten Fußsohle.

Fußabschnitt	Anzahl der MK	Fläche des Fußabschnittes	Rezeptordichte
<b>Vorfuß ohne Zehen</b>	483	71,5 cm <sup>2</sup>	6,8 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Vorfuß ohne Zehen lateral</b>	283	36,1 cm <sup>2</sup>	7,8 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Vorfuß ohne Zehen medial</b>	200	35,4 cm <sup>2</sup>	5,6 MK/cm <sup>2</sup>

**Tabelle 9: Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln bei gesonderter Betrachtung des lateralen und medialen Vorfußbereiches ohne Zehen**

Für den jeweils lateralen Mittel- und Vorfußanteil der Fußsohle ergibt sich somit, im Vergleich zum korrespondierenden mediallyseitigen Fußbereich, ein deutlicher Anstieg der RD. Der Wert der berechneten lateralseitigen RD liegt in beiden Fällen deutlich über der durchschnittlichen RD der gesamten Fußsohle. Die RD der mediallyseitigen

Fußbereiche liegt in beiden Fällen deutlich unter der durchschnittlichen RD der gesamten Fußsohle.

Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln im Bereich der Zehen

Der Zehenbereich ist mit einer durchschnittlichen RD von 10,9 MK/cm<sup>2</sup> der Fußabschnitt mit der höchsten RD, bezogen auf die ganze Fußsohle. Die Berechnung der RD der einzelnen Digiti ergibt die in Tabelle 10 aufgeführten Ergebnisse.

Fußabschnitt	Anzahl der MK	Fläche des Fußabschnittes	Rezeptordichte
<b>Digiti I - V</b>	331	30,3 cm <sup>2</sup>	10,9 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Digitus I</b>	30	11,4 cm <sup>2</sup>	2,6 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Digitus II</b>	130	6,8 cm <sup>2</sup>	19,1 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Digitus III</b>	79	4,0 cm <sup>2</sup>	19,8 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Digitus IV</b>	48	3,9 cm <sup>2</sup>	12,3 MK/cm <sup>2</sup>
<b>Digitus V</b>	44	4,2 cm <sup>2</sup>	10,5 MK/cm <sup>2</sup>

**Tabelle 10: Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln bei Einzelbetrachtung der Digiti I-V**

Die durchschnittliche RD der Digiti I-V liegt mit 10,9 MK/cm<sup>2</sup> weit über der durchschnittlichen RD des Gesamtfußes (6,8 MK/cm<sup>2</sup>). Der Digitus I weist mit Abstand den niedrigsten Wert aller Digiti auf. Er liegt ca. um den Faktor 4 niedriger als die durchschnittliche RD des Zehenbereiches und zeigt somit die niedrigste RD der gesamten Fußsohle. Dagegen weisen die Digiti II und III, im Vergleich zum gesamten Zehenbereich, eine nahezu doppelt so hohe RD (19,1 bzw. 19,8 MK/cm<sup>2</sup>) auf. Im Bereich von Digitus IV und V zeigt sich wiederum ein deutlicher Rückgang der berechneten RD, wobei Digitus IV knapp über und Digitus V knapp unter der durchschnittlichen RD des Zehenbereiches liegt.

Eine graphische Darstellung der Rezeptordichteverteilung der MK über die Fußsohle zeigt Abbildung 10. Die Rezeptordichte der einzelnen Fußabschnitte wurde exakt anhand der computergestützt ermittelten Fläche berechnet. Zum Zwecke einer optimierten graphischen Darstellung erfolgt die graphische Umsetzung in einer schematisierten und somit nicht streng maßstabsgetreuen Abbildung.

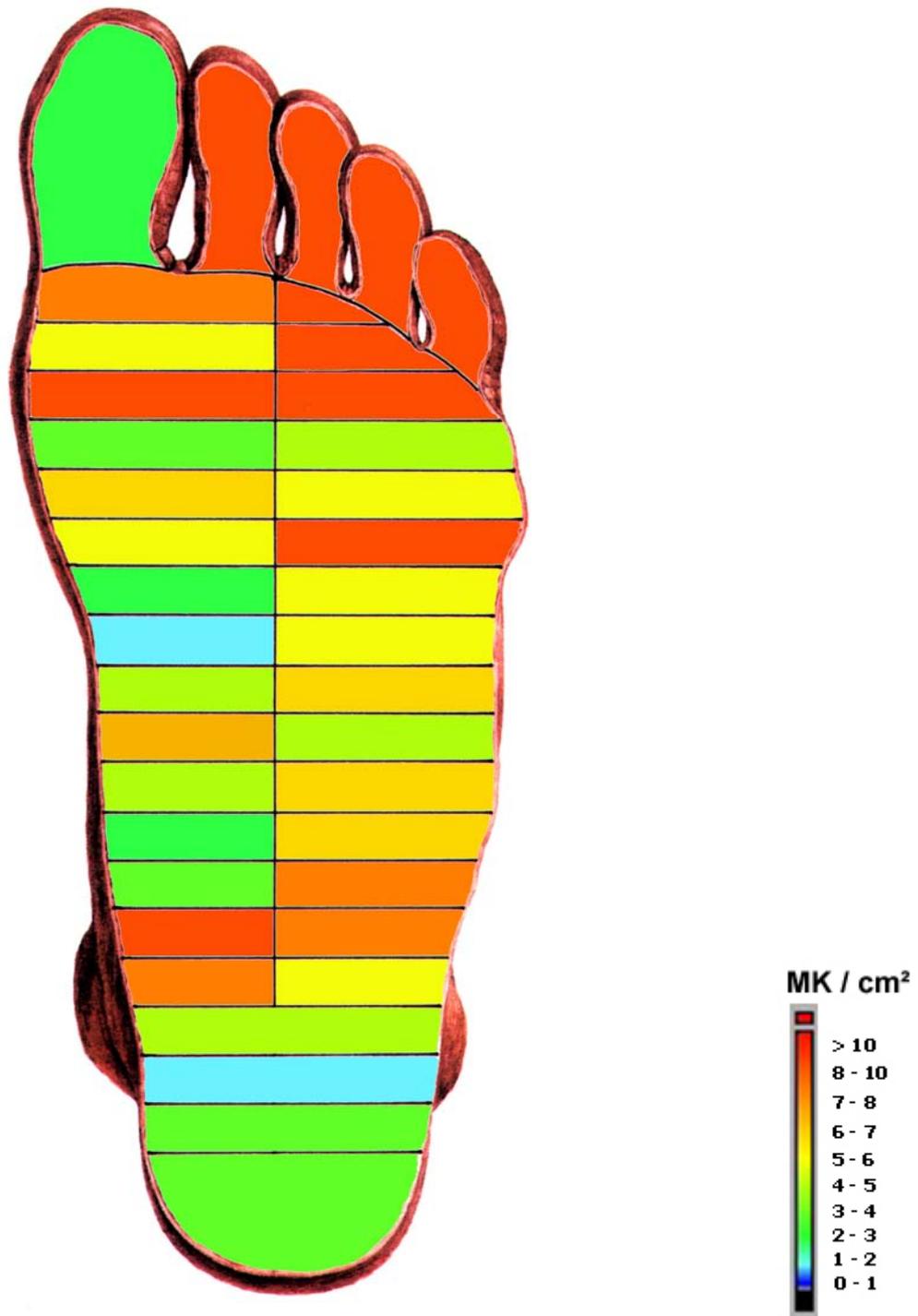


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Rezeptordichteverteilung der Meissner-Korpuskeln im Bereich der gesamten Fußsohle

### **3.3.3 Verteilungsmuster der paciniformen Korpuskeln**

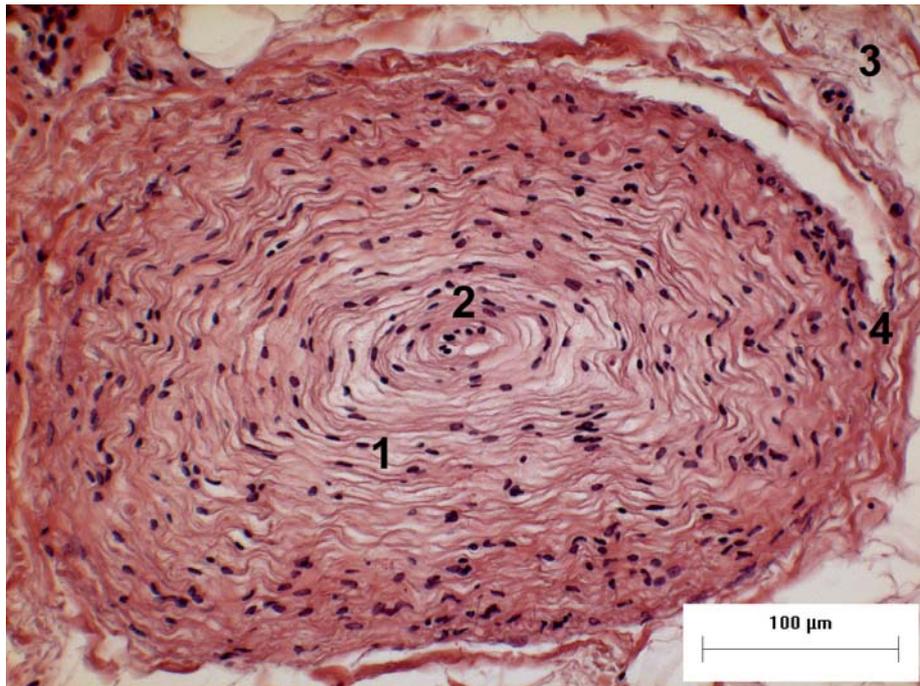
#### **3.3.3.1 Mikroskopisches Verteilungsmuster und Färbeverhalten der paciniformen Korpuskeln**

In den untersuchten mikroskopischen Präparaten beider Fußsohlen können einzeln und gruppiert liegende paciniforme Korpuskeln (PK) im Stratum reticulare und der Tela subcutanea nachgewiesen werden. Neben der Lokalisation im Bindegewebe zeigen sich PK in unmittelbarer Nachbarschaft zur Plantarfascie, Blutgefäßen und Nervenbündeln. In einigen Fällen können PK beobachtet werden, die innerhalb des Epi-, des Peri- bzw. des Endoneuriums des benachbarten Nerven eingebettet sind (vgl. Abbildungen 11 bis 18).

Aufgrund der Größe der PK und des gewählten Schnittabstandes von 1mm ist eine Längenbestimmung der quer angeschnittenen Mechanorezeptoren nur eingeschränkt möglich. Weiterhin zeigen die Korpuskeln im Querschnitt teilweise eine ovoide Form, so dass bei den Größenangaben jeweils der kleinere sowie der größere Querdurchmesser angegeben sind. Die einzeln aufgefundenen PK weisen durchschnittlich einen kleinen Querdurchmesser von 284 µm und einen großen Querdurchmesser von 452 µm auf.

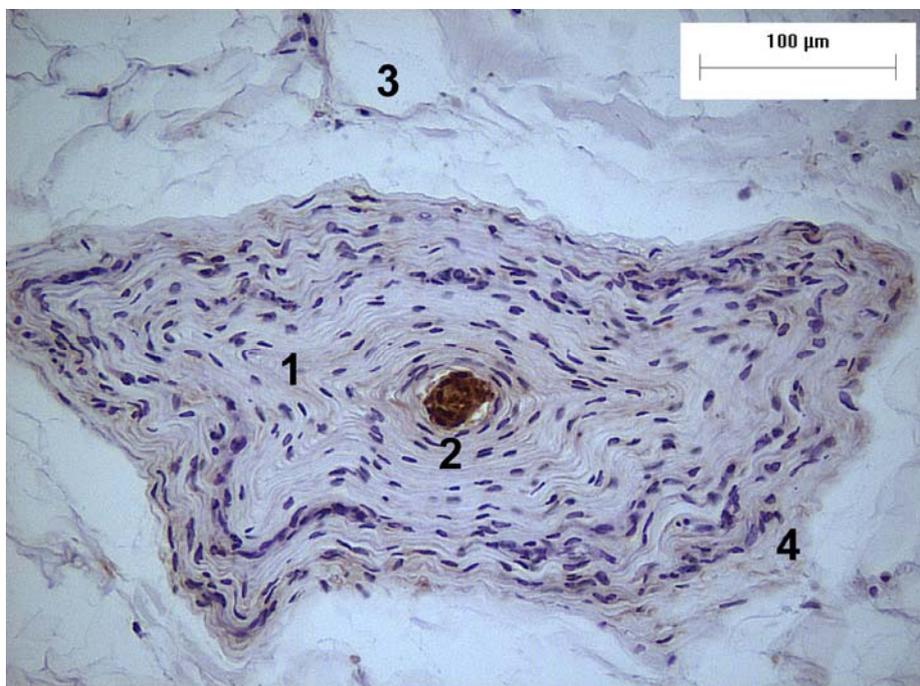
Die gruppiert angeordneten PK liegen mit einem durchschnittlichen kleinen Durchmesser von 114 µm und einem durchschnittlichen großen Durchmesser von 220 µm wie zu erwarten deutlich unter der mittleren Größe eines klassischen cutanen Vater-Pacini-Körperchens.

Bereits in der angewendeten Hämatoxylin–Eosin Standardfärbung sind die PK aufgrund ihrer Größe und der typischen Morphologie problemlos zu identifizieren. Im immunhistochemischen Färbeverfahren mit S-100 als Primärantikörper zeigt sich eine intensive Anfärbung der Schwann-Zellen des Bulbus internus, wohingegen der Bulbus externus mit seinen typischen zwiebelschalartigen Perineurallamellen keine Färbereaktion zeigt. Das terminale Axon innerhalb des Bulbus internus zeigt keine Färbereaktion auf den S-100 Antikörper (Albuerne et al., 1998; Iwanaga et al., 1982).



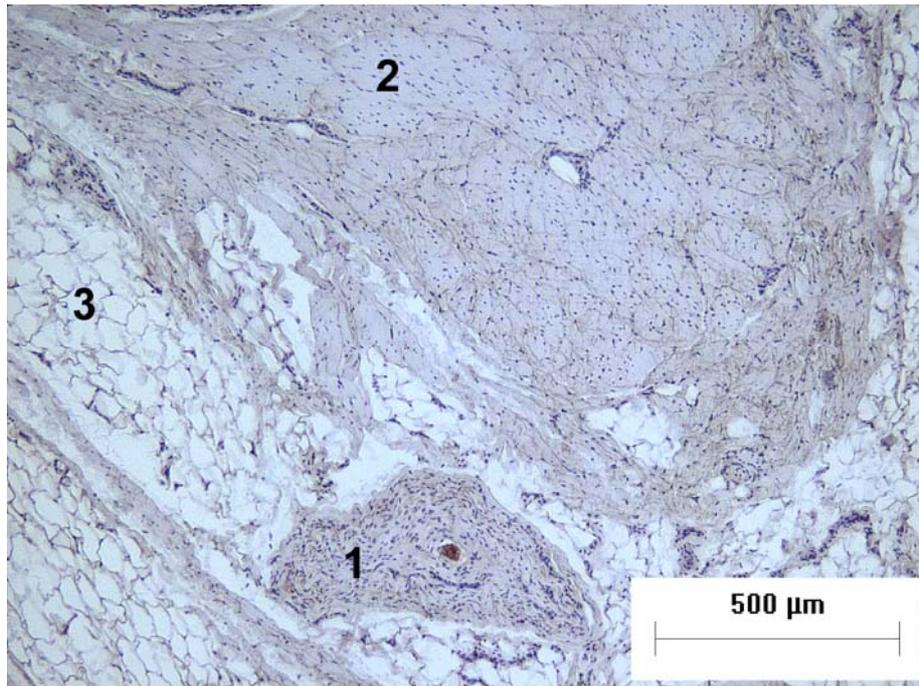
**Abbildung 11: Paciniformer Korpuskel (Hämatoxylin-Eosin Färbung, Vergrößerung 200x)**

1: Perineurallamellen des Bulbus externus, 2: Bulbus internus, 3: plantares Bindegewebe, 4: bindegewebige Kapsel



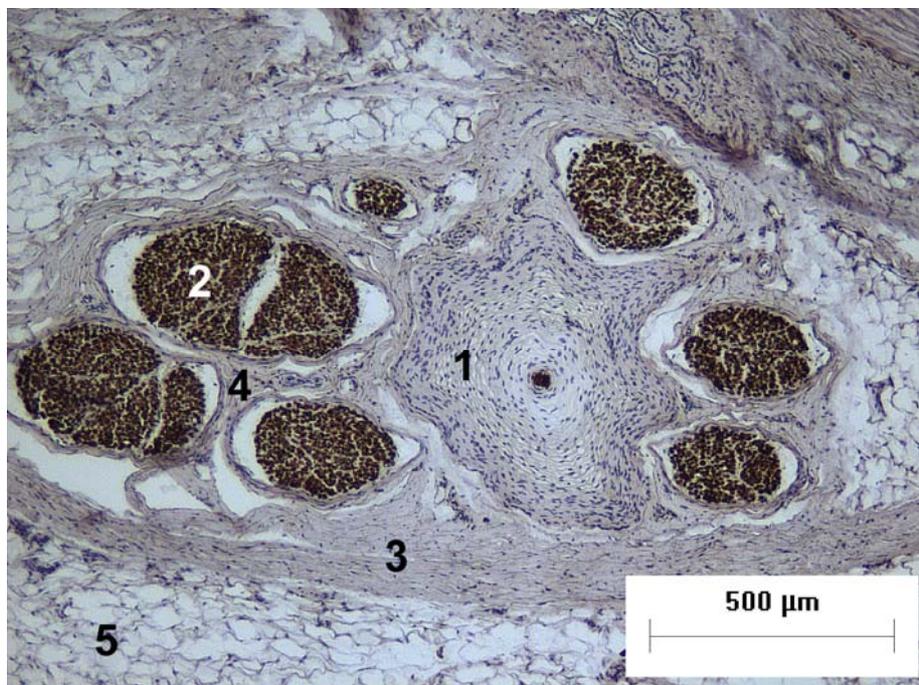
**Abbildung 12: Paciniformer Korpuskel (S-100 Antikörper Färbung, Vergrößerung 200x)**

1: Perineurallamellen des Bulbus externus, 2: S-100 positive Schwann-Zellen des Bulbus internus, 3: plantares Bindegewebe, 4: bindegewebige Kapsel



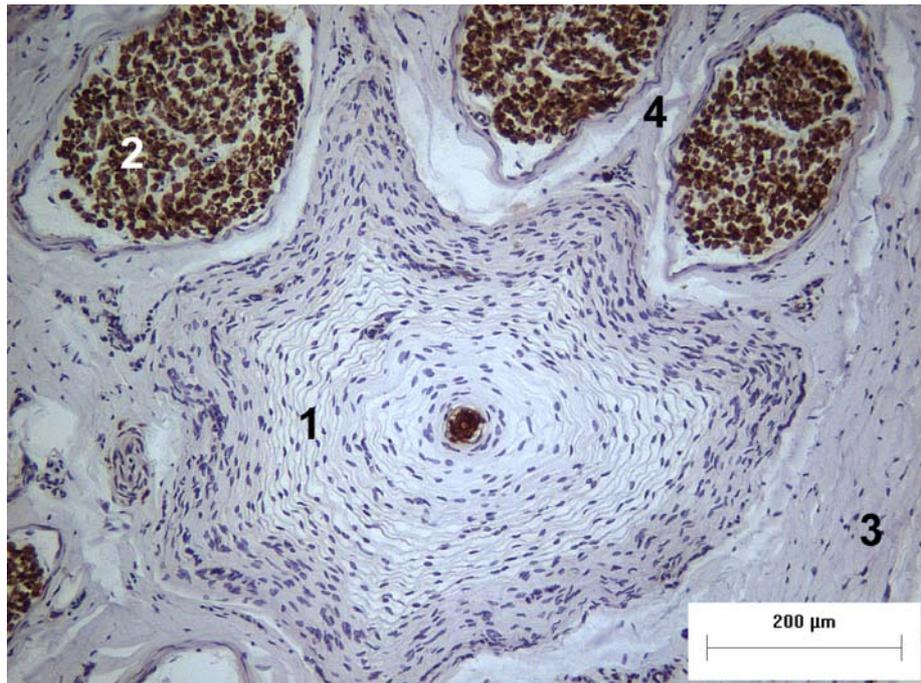
**Abbildung 13: Paciniformer Korpuskel in direkter Nachbarschaft zur Plantarfascie (S-100 Antikörper Färbung, Vergrößerung 50x)**

1: paciniformer Korpuskel, 2: Platarfascie, 3: plantares Fettpolster



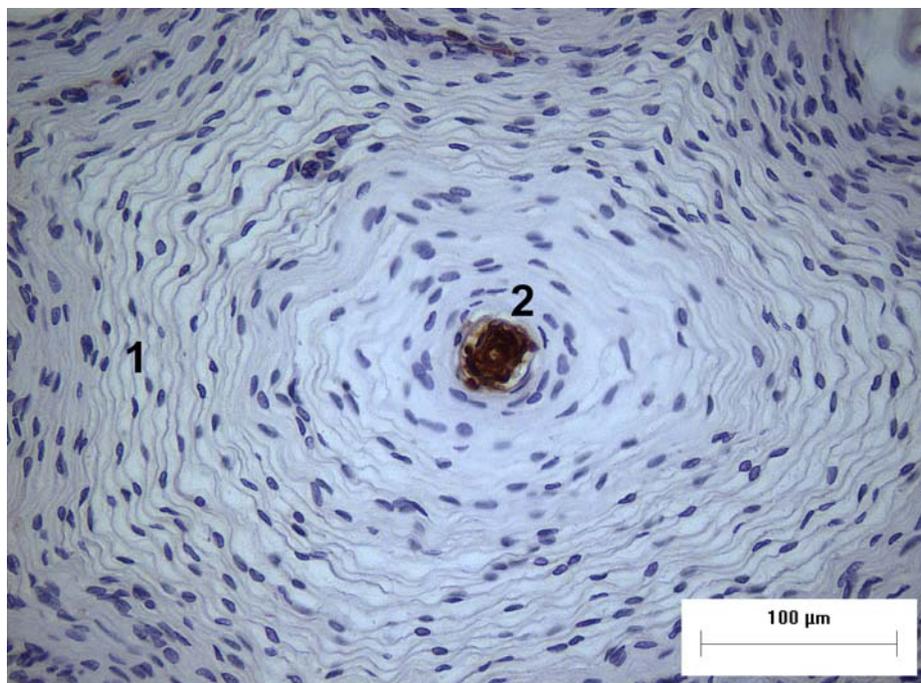
**Abbildung 14: Innerhalb des Epineurium gelegner paciniformer Korpuskel (S-100 Antikörperfärbung, Vergrößerung 50x)**

1: paciniformer Korpuskel, 2: S-100 positives Nervenfaserbündel, 3: Epineurium, 4: Perineurium, 5: plantares Bindegewebe



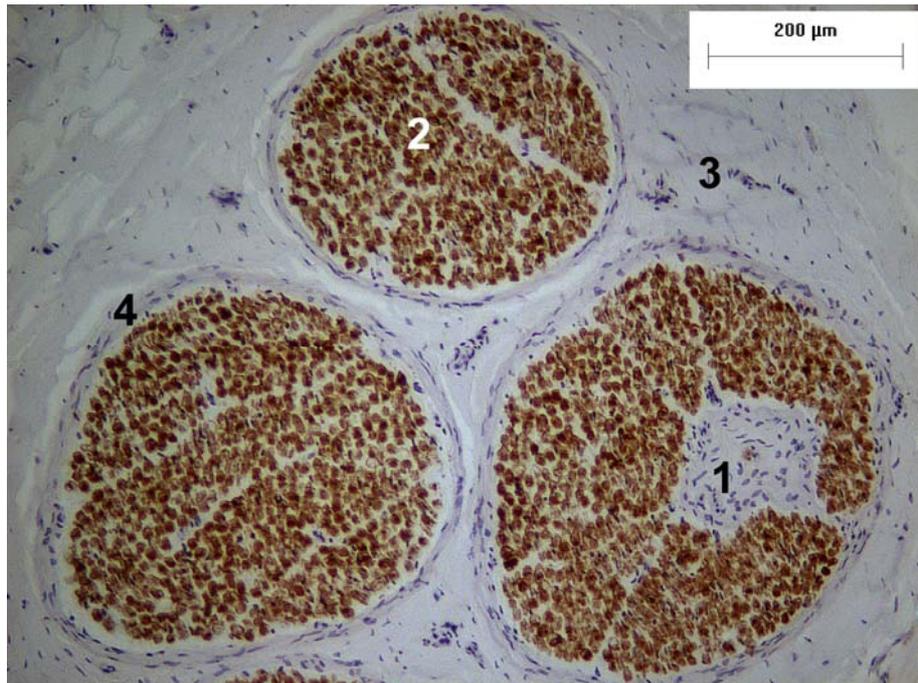
**Abbildung 15: Detailaufnahme aus Abbildung 14 (S-100 Antikörper Färbung, Vergrößerung 100x)**

1: Paciniformer Korpuskel, 2: S-100 positives Nervenfaserbündel, 3: Epineurium, 4: Perineurium



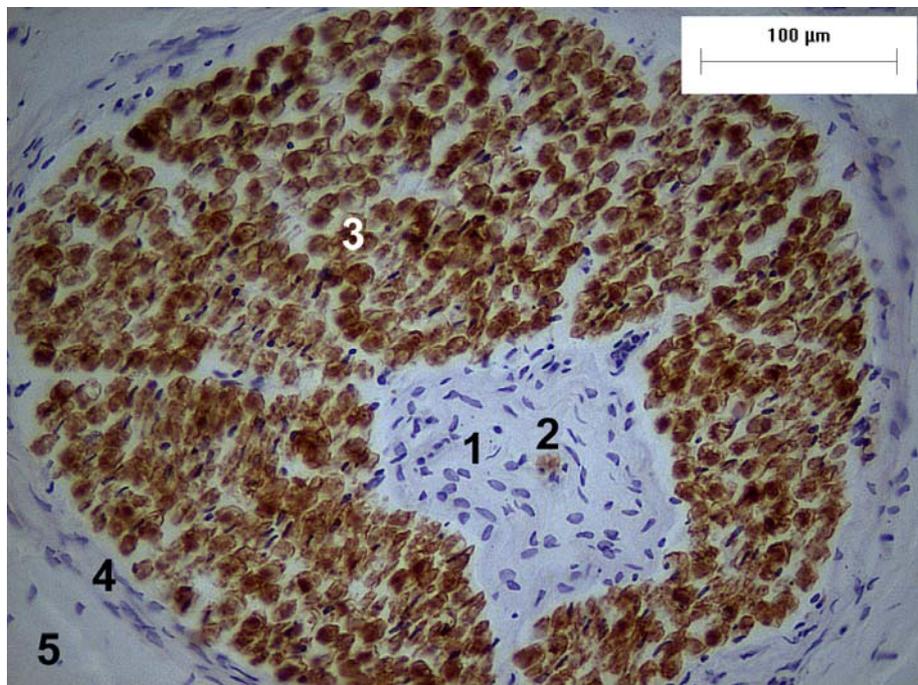
**Abbildung 16: Detailaufnahme aus Abbildung 15 (S-100 Antikörperfärbung, Vergrößerung 200x)**

1: Perineurallamellen des Außenkolben, 2: S-100 positive Schwann-Zellen des Innenkolben



**Abbildung 17: Innerhalb des Endoneuriums eines Nervenfaserbündels gelegener paciniformer Korpuskel (S-100 Antikörperfärbung, Vergrößerung 100x)**

1: paciniformer Korpuskel, 2: S-100 positives Nervenfaserbündel, 3: Epineurium, 4: Perineurium



**Abbildung 18: Detailaufnahme aus Abbildung 17 (S-100 Antikörperfärbung, Vergrößerung 200x)**

1: innerhalb des Endoneuriums gelegener paciniformes Korpuskel, 2: S-100 positive Schwann-Zellen des Innenkolben, 3: S-100 positives Nervenfaserbündel, 4: Perineurium, 5: Epineurium

### 3.3.3.2 Makroskopisches Verteilungsmuster der paciniformen Korpuskeln

In der gesamten Fußsohle des zweiten Patienten, mit einer Gesamtfläche von 172,3cm<sup>2</sup>, können insgesamt 393 paciniforme Korpuskeln (PK) identifiziert und gezählt werden. Bereits hier wird ersichtlich, dass die absolute Rezeptoranzahl der PK deutlich unter der Gesamtanzahl der MK liegt. Bei der noch folgenden Bestimmung der verschiedenen RD der einzelnen Fußabschnitte wird dies in besonderem Maße augenscheinlich.

Wie bereits bei der makroskopischen Verteilung der MK erfolgt eine differenzierte Betrachtung der Verteilung der PK über die Fußsohle. Für die Bereiche des Rück-, Mittel- und Vorfußes ergibt sich daraus die folgende Rezeptorverteilung.

<b>Fußabschnitt</b>	<b>Fläche des Fußabschnittes</b>	<b>Anzahl der PK</b>
<b>Gesamter Fuß</b>	172,3 cm <sup>2</sup>	393
<b>Rückfuß</b>	44,1 cm <sup>2</sup>	31
<b>Mittelfuß</b>	26,4 cm <sup>2</sup>	42
<b>Vorfuß gesamt</b>	101,8 cm <sup>2</sup>	320

Tabelle 11: Verteilung der paciniformen Korpuskeln über den Rück-, Mittel- und gesamten Vorfuß

Bei zusätzlicher Untergliederung des gesamten Vorfußes in einen gesonderten Ballen- und in einen gesonderten Zehenbereich, erhält man das in Tabelle 12 ersichtliche Verteilungsmuster.

<b>Fußabschnitt</b>	<b>Fläche des Fußabschnittes</b>	<b>Anzahl der PK</b>
<b>Vorfuß gesamt</b>	101,8 cm <sup>2</sup>	320
<b>Vorfuß ohne Zehen</b>	71,5 cm <sup>2</sup>	253
<b>Digit I - V</b>	30,3 cm <sup>2</sup>	67

Tabelle 12: Verteilung der paciniformen Korpuskeln bei Unterteilung des gesamten Vorfußes in einen Ballen- und Zehenbereich

Bei einer Einzelbetrachtung der Digiti I-V, stellt sich die Rezeptorverteilung wie folgt dar.

<b>Fußabschnitt</b>	<b>Fläche des Fußabschnittes</b>	<b>Anzahl der PK</b>
<b>Digitus I - V</b>	30,3 cm <sup>2</sup>	67
<b>Digitus I</b>	11,4 cm <sup>2</sup>	25
<b>Digitus II</b>	6,8 cm <sup>2</sup>	17
<b>Digitus III</b>	4,0 cm <sup>2</sup>	11
<b>Digitus IV</b>	3,9 cm <sup>2</sup>	8
<b>Digitus V</b>	4,2 cm <sup>2</sup>	6

**Tabelle 13: Verteilung der paciniformen Korpuskeln bei Einzelbetrachtung der Digiti I-V**

Insgesamt ist auch bei der Verteilung der PK eine deutliche Zunahme der Rezeptoranzahl vom Rück-, über den Mittel- bis zum Vorfuß zu beobachten.

Eine graphische Darstellung der Rezeptorverteilung bzw. -lokalisierung der PK zeigen die Rezeptorlandkarten in den Abbildungen 19, 20 und 21.

In einer Vielzahl von Fällen können in den Präparaten gruppiert liegende PK beobachtet werden. Aus Gründen der graphischen Übersichtlichkeit werden daher gruppiert liegende PK in Abhängigkeit ihrer Anzahl mit Hilfe von verschiedenen Symbolen in die Rezeptorlandkarte übertragen. Die Bedeutung der verwendeten Symbole ist aus der Legende ersichtlich.

Die streng maßstabsgetreu erstellten Rezeptorlandkarten sind im folgenden teilweise in veränderter Größe abgebildet. Sie entsprechen daher nicht der Originalgröße der Fußsohle bzw. der ursprünglichen Rezeptorlandkarte.

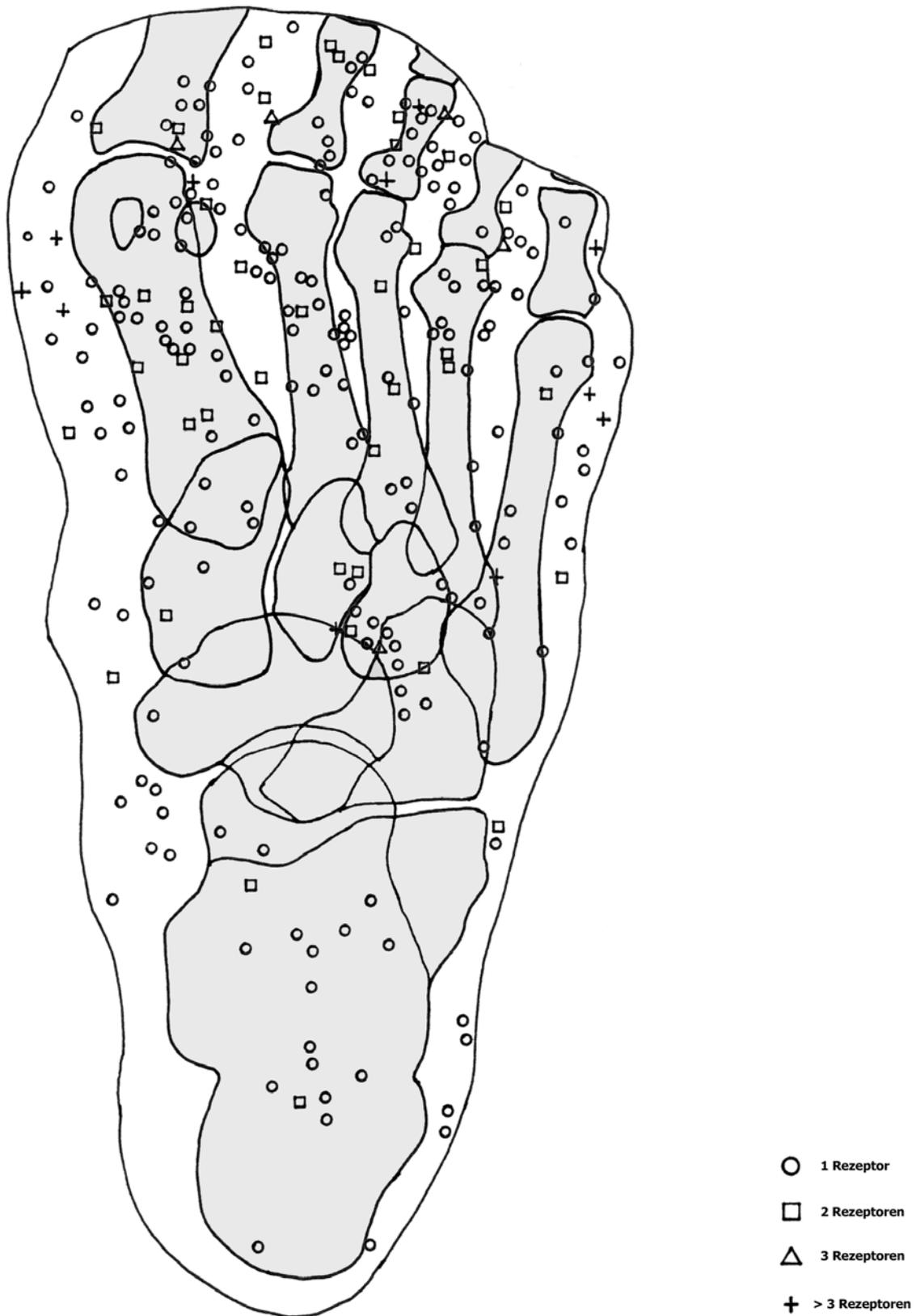
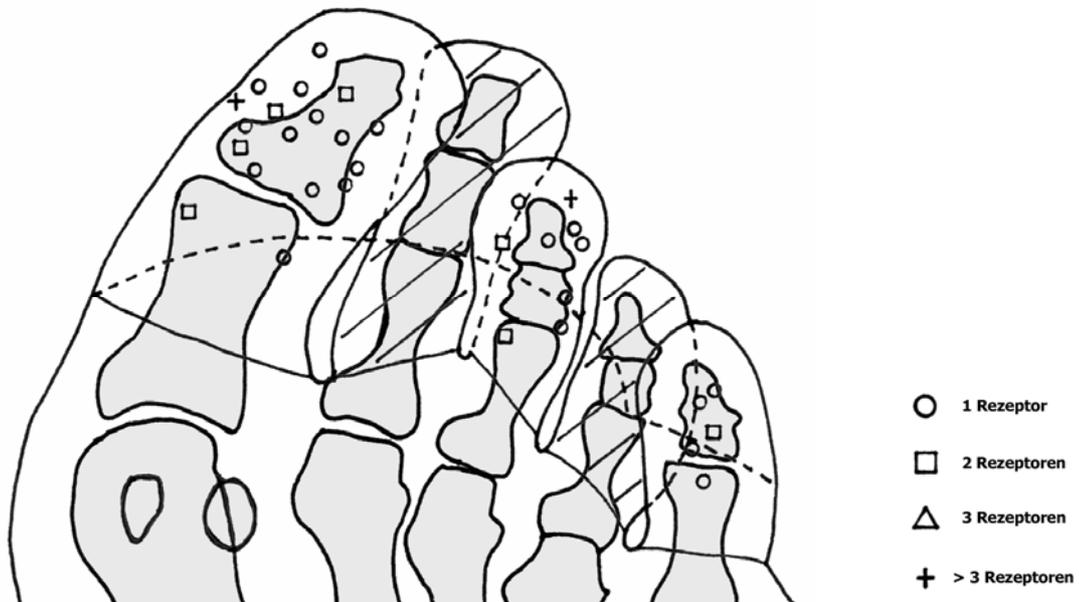


Abbildung 19: Makroskopische Verteilung der paciniformen Korpuskeln über der Fußsohle

Bei der makroskopischen Rezeptorverteilung fällt eine lokale Rezeptorhäufung an verschiedenen Punkten der Fußsohle auf. Neben dem Ansatzbereich der Plantarfaszie ist auch im Ansatzbereich des Musculus tibialis posterior und des Musculus fibularis longus eine punktuelle Häufung von PK zu verzeichnen. Auch über den Ossa metatarsalia der Digiti I und II, dem Verlaufsbereich der Sehne Musculus flexor hallucis longus sowie den Muskelbäuchen des Musculus flexor hallucis brevis und den Grundphalangen der Digiti I bis III ist eine erhöhte Anzahl an paciniformen MRZ zu erkennen. Im Bereich der Zehen (vgl. Abb. 20 und 21) liegen nahezu sämtliche PK unter den ossären Strukturen.



**Abbildung 20: Makroskopische Verteilung der paciniformen Korpuskeln an den Digiti I, III und V**

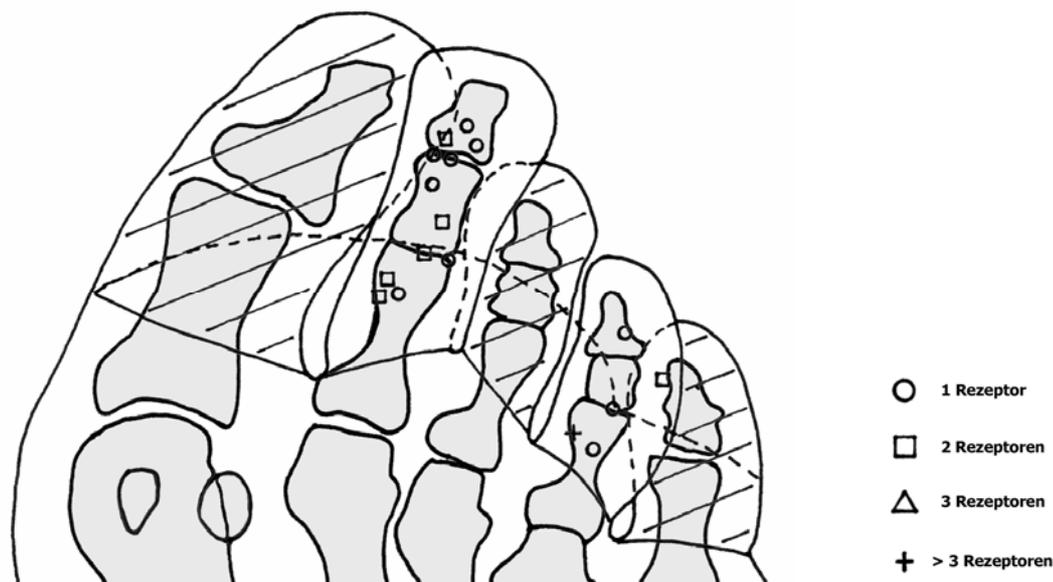


Abbildung 21: Makroskopische Verteilung der paciniformen Korpuskeln an den Digi II und IV

### 3.3.3.3 Bestimmung der Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln

#### Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln im Bereich des Rück-, Mittel- und Vorfußes

Die Berechnung der RD der PK ergibt für den Rück-, Mittel- und gesamten Vorfußbereich die in Tabelle 14 ersichtlichen Ergebnisse.

Fußabschnitt	Anzahl der PK	Fläche des Fußabschnittes	Rezeptordichte
<b>Gesamter Fuß</b>	393	172,3 cm <sup>2</sup>	2,3 PK/cm <sup>2</sup>
<b>Rückfuß</b>	31	44,1 cm <sup>2</sup>	0,7 PK/cm <sup>2</sup>
<b>Mittelfuß</b>	42	26,4 cm <sup>2</sup>	1,6 PK/cm <sup>2</sup>
<b>Vorfuß gesamt</b>	320	101,8 cm <sup>2</sup>	3,1 PK/cm <sup>2</sup>

Tabelle 14: Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln im Rück-, Mittel- und Vorfußbereich

Wie bei der RD Bestimmung der MK zeigt sich auch hier eine stetige Zunahme der RD vom Rück-, über den Mittel- bis hin zum Vorfußbereich. Die RD des Rückfußbereiches liegt, bei einer durchschnittlichen RD des gesamten Fußes von 2,3 PK/cm<sup>2</sup>, um mehr als den Faktor 3 niedriger. Auch die RD des Mittelfußabschnittes liegt mit 1,6 PK/cm<sup>2</sup> noch deutlich unter dem Durchschnittswert. Der gesamte Vorfußbereich weist mit einer RD

von 3,1 PK/cm<sup>2</sup> mit Abstand die höchste RD auf. Sie liegt um ca. den Faktor 2 über der RD des Mittelfußes und um mehr als den Faktor 4 über der RD im Rückfußanteil.

Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln im Bereich des Vorfußes

Bei zusätzlicher Untergliederung des gesamten Vorfußabschnittes in einen gesonderten Ballen- und einen gesonderten Zehenbereich ergeben sich die in Tabelle 15 ersichtlichen RD.

Fußabschnitt	Anzahl der PK	Fläche des Fußabschnittes	Rezeptordichte
<b>Vorfuß gesamt</b>	320	101,8 cm <sup>2</sup>	3,1 PK/cm <sup>2</sup>
<b>Vorfuß ohne Zehen</b>	253	71,5 cm <sup>2</sup>	3,5 PK/cm <sup>2</sup>
<b>Digit I - V</b>	67	30,3 cm <sup>2</sup>	2,2 PK/cm <sup>2</sup>

**Tabelle 15: Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln bei gesonderter Betrachtung des Ballen- und Zehenbereiches**

Der Vorfußbereich ohne Zehen weist mit 3,5 PK/cm<sup>2</sup> die höchste RD der gesamten Fußsohle auf. Sie liegt knapp über der RD des gesamten Vorfußes (3,1 PK/cm<sup>2</sup>), jedoch deutlich über der RD des Zehenbereiches (2,2 PK/cm<sup>2</sup>) und der durchschnittlichen RD des Gesamtfußes (2,3 PK/cm<sup>2</sup>).

Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln im Bereich der Zehen

Die Ergebnisse der RD Berechnung bei Einzelbetrachtung der Digits I-V zeigt Tabelle 16.

Fußabschnitt	Anzahl der PK	Fläche des Fußabschnittes	Rezeptordichte
<b>Digit I - V</b>	67	30,3 cm <sup>2</sup>	2,2 PK/cm <sup>2</sup>
<b>Digitus I</b>	25	11,4 cm <sup>2</sup>	2,2 PK/cm <sup>2</sup>
<b>Digitus II</b>	17	6,8 cm <sup>2</sup>	2,5 PK/cm <sup>2</sup>
<b>Digitus III</b>	11	4,0 cm <sup>2</sup>	2,8 PK/cm <sup>2</sup>
<b>Digitus IV</b>	8	3,9 cm <sup>2</sup>	2,1 PK/cm <sup>2</sup>
<b>Digitus V</b>	6	4,2 cm <sup>2</sup>	1,4 PK/cm <sup>2</sup>

**Tabelle 16: Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln bei Einzelbetrachtung der Digits I-V**

Bei der RD Verteilung der PK im Bereich der Digni I-V zeigt sich eine nahezu gleichmäßige Verteilung der Rezeptorhäufigkeiten. Die durchschnittliche RD des Zehenbereiches liegt mit 2,2 PK/cm<sup>2</sup> knapp unter der durchschnittlichen RD der gesamten Fußsohle. Die RD im Dignus I entspricht der durchschnittlichen RD des Zehenbereiches (2,2 PK/cm<sup>2</sup>). Die Digni II und III liegen mit 2,5 PK/cm<sup>2</sup> bzw. 2,8 PK/cm<sup>2</sup> knapp über, der Dignus IV mit 2,1 PK/cm<sup>2</sup> knapp unter und der Dignus V mit 1,4 PK/cm<sup>2</sup> deutlich unter der durchschnittlichen RD des Zehenabschnittes.

Im Unterschied zu den MK konnte bei den PK kein signifikanter Unterschied in der RD zwischen den medialen bzw. lateralen Mittel- und Vorfußabschnitten festgestellt werden.

Eine graphische Darstellung der Rezeptordichte Verteilung der paciniformen MRZ zeigt die Abbildung 22. Die Rezeptordichte der einzelnen Fußabschnitte wurde exakt anhand der computergestützt ermittelten Fläche berechnet. Zum Zwecke einer optimierten graphischen Darstellung erfolgt hier die graphische Umsetzung ebenfalls in einer schematisierten und somit nicht streng maßstabsgetreuen Abbildung.

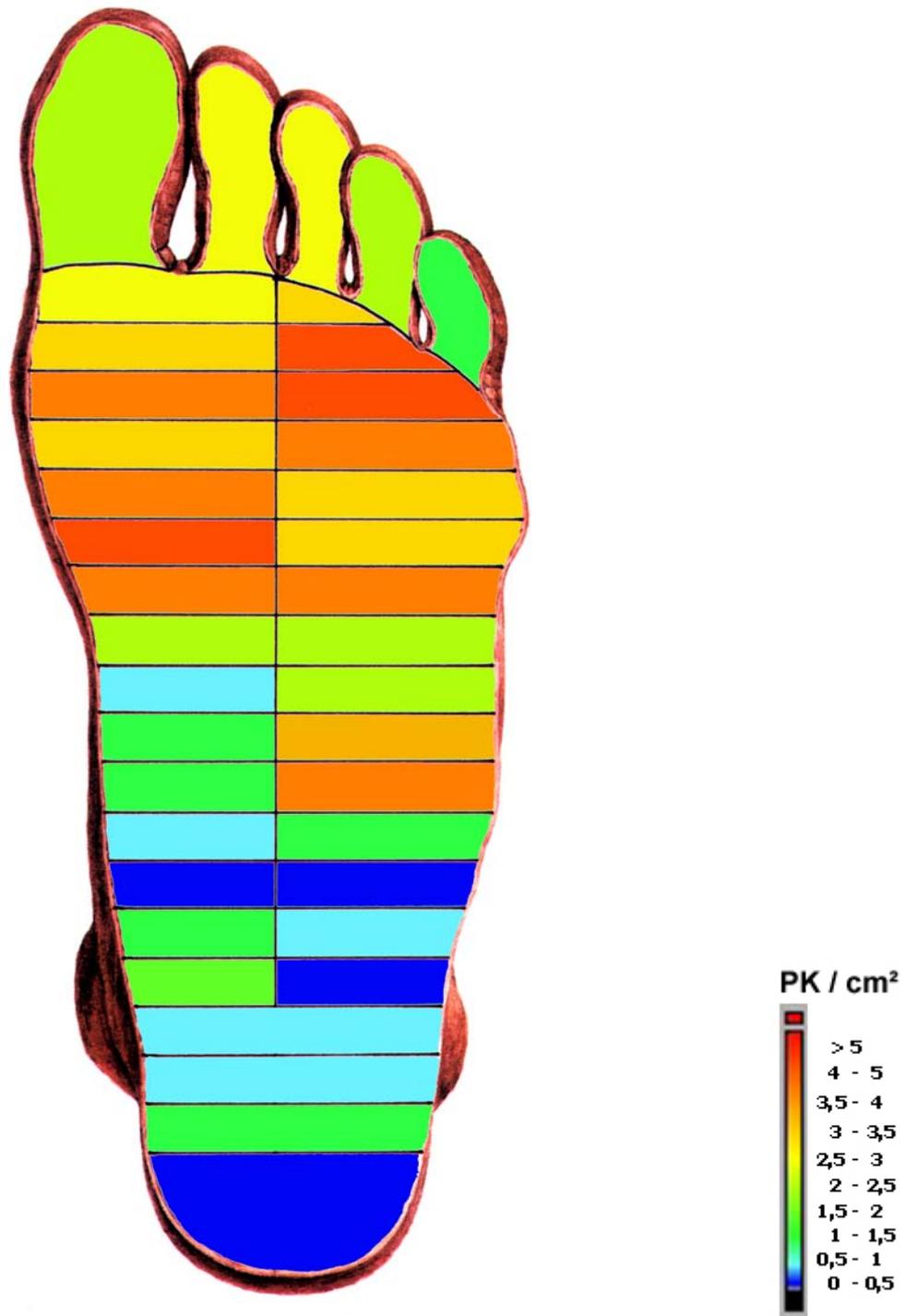


Abbildung 22: Graphische Darstellung der Rezeptordichteverteilung der paciniformen Korpuskeln im Bereich der gesamten Fußsohle

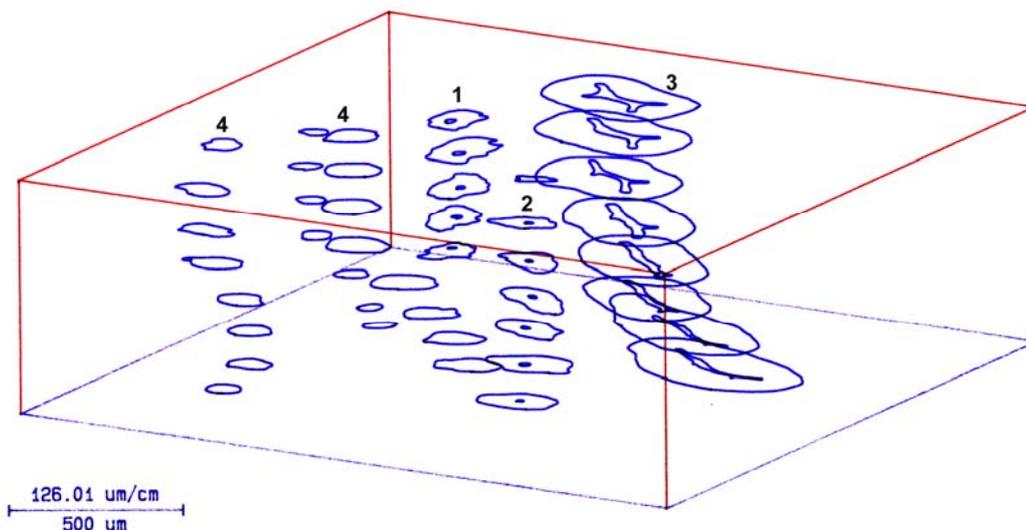
### 3.3.4 Verteilungsmuster der golgiformen Korpuskeln

Im gesamten Bereich der untersuchten menschlichen Fußsohlen konnten keine Nervenrezeptoren nachgewiesen werden, welche die morphologischen Eigenschaften eines golgiformen Korpuskels aufweisen.

## 3.4 3D – Rekonstruktion von benachbarten Vater-Pacini Korpuskeln

Zur computergestützten dreidimensionalen Rekonstruktion eines Vater-Pacini-Korpuskels werden zusätzliche Schnittserien mit einem Schnittabstand von 100  $\mu\text{m}$  aus dem Bereich des Digitus primus und Digitus quintus des zweiten Patienten (weiblich, 16 Jahre) angefertigt. Nach histologischer Aufarbeitung, lichtmikroskopischer Auswertung und graphischer Bearbeitung werden die Schnittbilder mittels eines Digitalisierungstabletts in den Computer eingelesen. Das vom Computer berechnete dreidimensionale Bild der Rezeptorstruktur wird mit einem Plotter ausgedruckt (vgl. Kapitel 2.10).

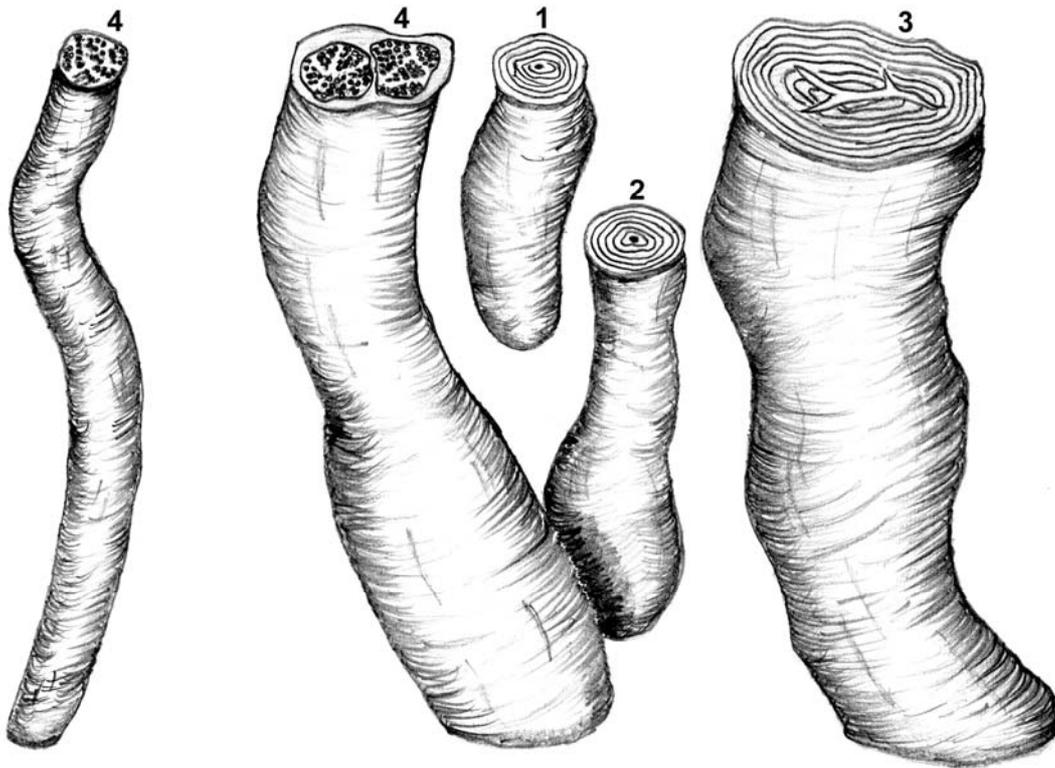
Die Abbildung 23 zeigt den vom Computer erstellten Schnittbildstapel von zwei benachbarten Vater-Pacini Korpuskeln die neben mehreren Nervenfaserbündeln und einem großem Blutgefäß liegen.



**Abbildung 23: Dreidimensionaler Schnittbildstapel von zwei benachbart liegenden Vater-Pacini Korpuskeln**

1 u. 2: Vater-Pacini Korpuskeln, 3: Blutgefäß, 4: Nervenfaserbündel

In Abbildung 24 ist eine zeichnerische Aufarbeitung des computergenerierten Schnittbildstapels zu einer fertigen Grafik dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde das umgebende Bindegewebe zeichnerisch nicht dargestellt.



**Abbildung 24: Dreidimensionale Zeichnung von zwei benachbart liegenden Vater-Pacini Korpuskeln**

1 u. 2: Vater-Pacini Korpuskeln, 3: Blutgefäß, 4: Nervenfaserbündel

## **4 Diskussion**

### **4.1 Grundlagen der Mechano- und Propriozeption**

Um die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung richtig beurteilen, bewerten und einordnen zu können, ist die Kenntnis der Funktionsweise des somatosensorischen Systems hilfreich. In den folgenden Kapiteln werden daher die Grundlagen zur Mechano- und Propriozeption, die Funktionsweise und Rezeptoreigenschaften der MRZ sowie die funktionelle Anatomie des somatosensorischen Systems kurz dargestellt und erläutert.

#### **4.1.1 Mechano- und Propriozeption**

Um eine suffiziente Steuerung und Koordination von einfachen und komplexen Bewegungsabläufen zu gewährleisten, benötigt das zentrale Nervensystem kontinuierlich Informationen über die Orientierung des Körpers im Raum, die aktuelle Stellung einzelner Gelenke sowie über den Zustand der Arbeits- und Stützmuskulatur. Nur durch diese ununterbrochene Informationsakquirierung ist der Körper in der Lage, auf möglicherweise schädigende Belastungen oder Reize schnell und adäquat zu reagieren.

Neben dem optischen Apparat und den Vestibularorganen liefert das somatosensorische System mit seinen cutanen und gelenknahen MRZ dem Gehirn entscheidende Informationen zur Bewegungssteuerung sowie zur Steuerung und Aufrechterhaltung des Gleichgewichts im Stand sowie in Bewegung. Die einzelnen Systeme mit ihren jeweiligen Einzelrezeptoren interagieren in einem sehr komplexen System, welches in seiner Gesamtheit heute immer noch nicht vollständig erforscht ist. Eine Quantifizierung und Messung des gesamten propriozeptiven Systems ist nicht möglich, da eine Messung der interagierenden Einzelsysteme bei motorischen Handlungen des Menschen nicht möglich ist (Gollhofer et al., 2000).

Neben zentraler Informationsverarbeitung und -steuerung (vgl. Kapitel 4.1.3) erfolgt bereits eine Verarbeitung auf spinaler Ebene. Diese mono- bzw. polysynaptische Verschaltung zur Reflexauslösung ermöglicht durch eine Abstimmung der

agonistischen und antagonistischen Muskulatur einen schnellen und direkten Eingriff in die Koordination von Bewegungsabläufen. Diese reflektorische Verschaltung spielt bei der bewegungsadäquaten Abstimmung von Extensoren und Flexoren sowie bei der gegengleichen Abstimmung der ipsi- bzw. kontralateralen Bewegungsführung eine entscheidende Rolle (Gollhofer et al., 2000).

Beim System der Mechano- und Propriozeption handelt es sich um eine sehr komplizierte Interaktion der einzelnen Untersysteme, die der ständigen cerebralen Kontrolle und Steuerung unterliegen. Die immensen Datenmengen, welche zur Kontrolle des Stellungs-, Bewegungs- und Kraftsinns durch das somatosensorische System sowie den optischen Apparat und die Vestibularorgane bereitgestellt werden, unterliegen einer cerebralen Filterung, wodurch eine schnelle und zielgerichtete Steuerung der Körperhaltung und Bewegung gewährleistet wird. „Erst der globale Einfluss, den alle Propriozeptoren in ihrer Abgestimmtheit von erregenden und hemmenden Rückmeldungen produzieren, wird dann an die motorischen Nervenzellen weitergeleitet.“ (Gollhofer et al., 2000).

### **4.1.2 Funktionsweise und Rezeptoreigenschaften der Mechanorezeptoren**

Prinzipiell zeigen alle sensorischen Nervenendigungen den gleichen Grundaufbau. Eine Spezialisierung auf die unterschiedlichen Reizmodalitäten wird durch Modifikation der einzelnen Rezeptorbestandteile erreicht. Die rezeptiven Eigenschaften der korpuskulären Rezeptoren werden im wesentlichen durch ihre spezialisierten Hüllzellen bestimmt. So zeigen die Vater-Pacini-Körperchen (PC-Rezeptor, PK) eine schnelle Adaptation auf einen externen Reiz, nach Entfernung der Perineuralzellen zeigt sich das zentrale Axon jedoch langsam adaptierend (Benninghoff und Drenckhahn, 2004).

Die Umsetzung der Reizenergie in ein Membranpotenzial des rezeptiven Membranteils wird als Reiztransduktion bezeichnet. Überschreitet dieses Rezeptorpotenzial eine bestimmte Schwelle, so wird im Bereich der regenerativen Rezeptormembran ein Aktionspotenzial ausgelöst. Die Umwandlung eines Rezeptorpotenziales in ein Aktionspotenzial wird als Reiztransformation bezeichnet (Benninghoff und Drenckhahn, 2004).

Wie bereits im Kapitel 3.1.1 beschrieben, erfolgt durch die SA-Rezeptoren eine Kodierung der Reizamplitude, durch die RA-Rezeptoren eine Kodierung der Reizgeschwindigkeit und durch die PC-Rezeptoren (PK) eine Kodierung der Reizbeschleunigung. Die unterschiedlichen Rezeptortypen sind außerdem durch die Eigenschaften ihrer rezeptiven Felder, ihre Schwellenreizstärke und ihre frequenzabhängige Empfindlichkeit charakterisiert.

Mittels perkutaner Mikroneurographie des Nervus medianus und anhand von Tastaaren nach von Frey konnte gezeigt werden, dass die rezeptiven Felder der SAI und RA MRZ (= MK) im Bereich der unbehaarten Haut der menschlichen Hand mit durchschnittlich 11 mm<sup>2</sup> bzw. 12,6 mm<sup>2</sup> am kleinsten sind. Die rezeptiven Felder der SAI und PC MRZ (= PK) sind im Vergleich hierzu um den Faktor 5 bzw. 10 größer. Für die RA MRZ (= MK) zeigte sich weiterhin eine Verkleinerung der rezeptiven Felder von proximal nach distal (Johansson und Vallbo, 1980).

Die Größen der rezeptiven Felder im Bereich der menschlichen Fußsohle werden in der Literatur teilweise unterschiedlich angegeben. Kennedy und Inglis konnten in mikroneurographischen Untersuchungen des N. tibialis unter Reizung der menschlichen Fußsohle mit Nylon Monofilamenten im Vergleich zur Hand einen deutlichen Größenunterschied für die rezeptiven Felder der einzelnen MRZ feststellen. Im Durchschnitt maßen die rezeptiven Felder eines SAI MRZ 70,9 mm<sup>2</sup>, eines SAI MRZ 127,4 mm<sup>2</sup>, eines RA MRZ (= MK) 38,0 mm<sup>2</sup> und eines PC MRZ (= PK) 284,2 mm<sup>2</sup>. Die rezeptiven Felder zeigten, anders als an der Hand, eine zufällige Anordnung über der Fußsohle, eine Verkleinerung der rezeptiven Felder in proximodistaler Richtung konnte nicht beobachtet werden (Kennedy und Inglis, 2002). Die von Fallon et al. durchgeführten mikroneurographischen Untersuchungen ergaben durchschnittliche Größen für die rezeptiven Felder von 55,4 mm<sup>2</sup> für SAI MRZ, 117,8 mm<sup>2</sup> für SAI MRZ, 86,4 mm<sup>2</sup> für RA MRZ (= MK) und 2434 mm<sup>2</sup> für PC MRZ (= PK) (Fallon et al., 2005). Trulsson beschreibt in seinen mikroneurographischen Untersuchungen an der humanen Fußsohle ebenfalls, dass die rezeptiven Felder der SAI MRZ und RA MRZ (= MK) im Vergleich zur unbehaarten Haut der Hand ungefähr die doppelte Größe aufweisen (Trulsson, 2001).

Die rezeptiven Felder der RA (=MK) und SAI MRZ weisen mehrere Zonen mit maximaler Empfindlichkeit auf, die sich über ein rund-ovales Areal von 5-10 dermalen

Papillen erstrecken. Außerhalb dieser Zonen maximaler Empfindlichkeit zeigt sich ein starker Abfall der Sensibilität. Im Gegensatz zu den RA (= MK) und SAI MRZ zeigen die rezeptiven Felder der SAII und PC MRZ (= PK) lediglich ein Areal mit maximaler Empfindlichkeit sowie einen diskreten Empfindlichkeitsabfall außerhalb des Sensibilitätszentrums. Die Größe und Form der rezeptiven Felder kann sich jedoch in Abhängigkeit der applizierten Reizintensität und Reizform verändern. Den SAI und RA MRZ (= MK) wird ein hohes Maß an räumlicher Empfindlichkeit und Darstellungsvermögen zugeschrieben. Dies wird hauptsächlich auf ihre teilweise überlappenden und scharf begrenzten rezeptiven Felder zurückgeführt (Johansson, 1978; Johansson und Vallbo, 1979; Johansson und Vallbo, 1980). Am Beispiel der Braille Schrift konnte gezeigt werden, dass ein zu tastendes Objekt eine Höhe von 4-20  $\mu\text{m}$  aufweisen muss, um einen überschwelligem Reiz zu erzeugen. Bei den RA MRZ (= MK) ist bereits eine Höhendifferenz von 4  $\mu\text{m}$  ausreichend, um eine Rezeptorantwort hervorzurufen (Sathian, 1989). Für die SA MRZ haben mikroneurographische Untersuchungen am menschlichen Fuß gezeigt, dass die Größe ihrer rezeptiven Felder im Bereich der Zehen am kleinsten ist (Vedel und Roll, 1982).

Die PC (= PK) und SAII MRZ finden ihre Aufgabe weniger in der räumlichen Darstellung eines Oberflächenreizes, sondern vielmehr in der Verarbeitung der Vibrations- und Spannungsreize der Haut sowie des umgebenden Bindegewebes (Johansson, 1978).

Ein weiteres Charakteristikum zur Beschreibung der unterschiedlichen MRZ ist ihre unterschiedliche Reizschwelle. Für die MRZ der unbehaarten Haut der Hand werden die durchschnittlichen Reizschwellen für den SAI MRZ mit 1,3 mN, für den SAII MRZ mit 7,5 mN, für den RA MRZ (= MK) mit 0,58 mN und für den PC MRZ (= PK) mit 0,54 mN angegeben (Johansson et al., 1980). Die Reizschwellen des MRZ der unbehaarten Haut der Hand liegen im Vergleich zu denen der Fußsohle deutlich niedriger, was auf die deutlich dickeren epi- und subdermalen Hautschichten an der Fußsohle zurückgeführt wird (Kennedy und Inglis, 2002; Trulsson, 2001).

Wie zur Größe der rezeptiven Felder werden auch für die Reizschwellen der unterschiedlichen MRZ der menschlichen Fußsohle in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse genannt. Fallon et al. beschreiben in ihrer Untersuchung der MRZ an der humanen Fußsohle, außer für den PC MRZ (= PK), deutlich niedrigere Reizschwellen

(SAI: 4,08 mN, SAI: 4,53 mN, RA (= MK): 3,84 mN, PC (=PK): 3,84 mN) (Fallon et al., 2005) als Kennedy und Inglis in ihrer Studie (SAI: 35,6 mN, SAI: 115,3 mN, RA (= MK) 11,8 mN, PC (= PK) 4,0 mN). Die Reizschwellen werden jedoch insgesamt als sehr variabel eingestuft, einige RA MRZ (= MK) zeigten bereits bei 0,5 mN Entladungen, wohingegen bei einzelnen SA MRZ erst bei 3000 mN ein Rezeptorpotential beobachtet werden konnte. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Rezeptorlage auf der Fußsohle und der Reizschwelle konnte nicht festgestellt werden (Kennedy und Inglis, 2002).

Auch für die Reizfrequenzen, bei denen eine maximale Empfindlichkeit der MRZ beobachtet werden kann, finden sich teilweise unterschiedliche Angaben in der Literatur. Für die RA MRZ (= MK) wird eine maximale Empfindlichkeit für Vibrationsreize zwischen 20 und 50 Hz (Benninghoff und Drenckhahn, 2004) bzw. 30 und 40 Hz (Toma und Nakajima, 1995) beschrieben. Im Bereich der Hand liegt der Bereich der maximalen Empfindlichkeit zwischen 8 und 64 Hz (Johansson und Vallbo, 1983). Nach Toma und Nakajima kann beim RA MRZ (= MK) zwischen 10 und 80 Hz pro adäquatem Hautreiz ein Aktionspotential beobachtet werden, bei kleineren bzw. höheren Frequenzen muss der Druck auf die Hautoberfläche erhöht werden (Toma und Nakajima, 1995). Die RA MRZ (= MK) setzen den Messbereich des PC MRZ (= PK) nach unten fort, der zwischen 200 und 400 Hz seine maximale Empfindlichkeit zeigt. Die mit visköser Flüssigkeit gefüllten Lamellen des Außenkolbens fungieren als Stoßdämpfer (Benninghoff und Drenckhahn, 2004). Nach Schmidt und Thews liegt die maximale Empfindlichkeit bei ca. 200 Hz, ebenso wird mit 0,8  $\mu\text{m}$  die kleinste Schwellenreizstärke benötigt (Schmidt und Thews, 1997). Auch Talbot et al. beschreiben die maximale Empfindlichkeit der PC MRZ (= PK) in der unbehaarten Affenhaut bei einer Frequenz von 250 Hz (Talbot et al., 1968). In der unbehaarten Haut der menschlichen Hand werden über die PC MRZ (= PK) Frequenzen größer als 64 Hz vermittelt (Johansson und Vallbo, 1983). Eine stark ansteigende Sensibilität wird von Toma und Nakajima über 60-100 Hz angegeben, in darunter liegenden Frequenzbereichen ist für ein 1:1 Antwortverhalten des Rezeptors die Ausübung eines höheren Drucks auf die Hautoberfläche notwendig (Toma und Nakajima, 1995). Kekoni et al. konnten in ihrer Untersuchung zur Sensibilität der humanen Fußsohle auf Vibrationsreize feststellen, dass die Reizschwellen bei 240 Hz am niedrigsten sind,

außer im Bereich der untersuchten Zehen, in denen die höchsten Reizschwellen beobachtet werden konnten. Trotz einer hohen interindividuellen Variabilität der Reizschwellen kamen die Untersucher zu dem Ergebnis, dass die Mechanismen der Informationsübertragung der Fußsohle für niedrige Vibrationsfrequenzen denen an der Hand prinzipiell ähnlich sind. Zu dieser Untersuchung muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass die Reizapplikation mit einem Reizstempel von 2 bzw. 8 mm Durchmesser erfolgte. Unter Kenntnis der RD am Fuß erscheint eine selektive Reizung eines MRZ mit einem Reizstempel von 8 mm Durchmesser nur schwer realisierbar (Kekoni et al., 1989).

Im Gegensatz zu den vorgenannten Ergebnissen beschreiben Ribot-Ciscar et al. einen abrupten Stopp der Rezeptorentladungen der MK und PK im Bereich des menschlichen Fußes und Beines ab einer Frequenz des Vibrationsstimulus von über 200 Hz. Außer der Angabe, dass der Vibrationsstimulus im Zentrum des rezeptiven Feldes appliziert wurde, erfolgt jedoch keine spezifizierte Angabe über den exakten Ort der Reizapplikation (Ribot-Ciscar et al., 1989). Im deutlichen Unterschied zu den Untersuchungen von Ribot-Ciscar et al. wird den PK von Junqueira und Carneiro eine Vibrationssensibilität bis über 1000 Hz zugeschrieben (Schiebler, 1996).

Für die SA MRZ wird ebenfalls eine Empfindlichkeit auf Vibrationsreize beschrieben. Bei zentraler Vibrationsreizung des rezeptiven Feldes eines SA MRZ konnte mikroneurographisch ein 1:1 Antwortverhalten des Rezeptors bis zu einer Frequenz von 200 Hz abgeleitet werden. Beim Überschreiten dieser Frequenz zeigten die SA MRZ vom Stimulus unabhängige und inkonstante Aktionspotentiale (Ribot-Ciscar et al., 1989; Vedel und Roll, 1982). Auch Toma und Nakajima beschreiben eine Vibrationsempfindlichkeit der SA MRZ bis zu einer Frequenz von 15 Hz. Bei höheren Frequenzen ist zusätzlich eine lineare Druckausübung notwendig, um ein 1:1 Antwortverhalten des Rezeptors zu erhalten (Toma und Nakajima, 1995).

Für sämtliche MRZ im Bereich der humanen Fußsohle konnte gezeigt werden, dass die MRZ in einer entspannten und unbelasteten Position des Fußes keinerlei Hintergrundaktivität zeigen (Kennedy und Inglis, 2002). Daraus kann gefolgert werden, dass jeder adäquate Reiz an der Fußsohle eine relevante sensomotorische Information erzeugt, die an das zentrale Nervensystem zur Verarbeitung weitergeleitet wird.

Insgesamt zeigen sich für die Größe der rezeptiven Felder, die Schwellenreizstärken und die frequenzabhängige Empfindlichkeit der MRZ teilweise deutlich unterschiedliche Ergebnisse in den einzelnen Untersuchungen. Dies könnte möglicherweise auf eine teilweise inadäquate Reizung der rezeptiven Felder mit zu großen Reizstempeln (bis 8mm Durchmesser), auf nicht immer vergleichbare und definierte Reizorte und große interindividuelle Unterschiede bei den Probanden zurückgeführt werden. Des Weiteren sollten auch eine Untersucherabhängigkeit der Ergebnisse sowie mögliche Störanfälligkeiten bei der reproduzierbaren Platzierung der Mikroelektroden im afferenten Nerv und beim exakten Auffinden des Zentrums des rezeptiven Feldes bedacht werden.

#### **4.1.3 Funktionelle Anatomie des somatosensorischen Systems der unteren Extremität**

Nach erfolgter Reiztransduktion und Reiztransformation werden die Informationen der MRZ über das mediale Lemniscussystem (Hinterstrangsystem) an das zentrale Nervensystem weitergeleitet.

Die dendritischen Axone der in den Spinalganglien gelegenen pseudounipolaren Nervenzellen nehmen die Reizinformationen der MRZ auf und erreichen das Rückenmark über die Hinterhörner. Die zentralen Axone der pseudounipolaren Nervenzellen der unteren Extremität bilden den Fasciculus gracilis, welcher im medialen Anteil des Tractus spinobulbaris des medialen Lemniscussystems verläuft. Bereits auf der Ebene des Hinterstrangsystems lässt sich eine starke somatotope Gliederung der Leitungsbahnen nachweisen. Die synaptische Umschaltung auf das 2. Neuron erfolgt im Nucleus gracilis, im kaudalen Bereich der Medulla oblongata. Die Axone des Nucleus gracilis bilden den Tractus bulbothalamicus, der auf Höhe der Medulla oblongata die Seite kreuzt, um dann im Lemniscus medialis vom Hirnstamm bis zum Thalamus zu verlaufen. Die synaptische Verschaltung auf den Tractus thalamocorticalis (3. Neuron) erfolgt im Nucleus ventralis posterolateralis des Thalamus. Die Fasern des Tractus thalamocorticalis erreichen dann den Gyrus postcentralis als primäres somatosensorisches Cortexareal. Der aus den Anteilen S1 und S2 des Lobus parietalis bestehende Gyrus postcentralis weist eine sehr ausgeprägte

somatotope Gliederung auf (Schiebler et al., 1997). Im Gegensatz zur kontralateral auf S1 projizierten sensorischen Innervation der Körperoberfläche zeigt das Gebiet S2 des Lobus parietalis eine teilweise bilaterale somatotope Gliederung, welche im Vergleich zu S1 jedoch deutlich schwächer ausgeprägt ist. Bei der Verarbeitung und Weiterleitung der somatosensorischen Reizinformationen im Hinterstrangsystem ist stets eine hohe Sicherheit der Reizübertragung gewährleistet, das heißt, dass auch einzelne afferente Impulse zu einer postsynaptischen Impulsauslösung führen können. Eine rezeptorspezifische Reizweiterleitung ist dadurch gesichert, dass nur Afferenzen derselben Rezeptorart unter Beibehaltung von kleinen rezeptiven Feldern konvergieren. Weiterhin kann durch deszendierende Hemmungssysteme und die Möglichkeit der prä- und postsynaptischen Hemmung die somatosensorische Informationsübertragung moduliert werden (Schmidt und Thews, 1997).

In aktuellen funktionellen kernspintomographischen Untersuchungen des Gehirns konnte eine Aktivitätssteigerung bestimmter Hirnareale auf eine vibrotactile Reizung der Fußsohle nachgewiesen werden. Auf eine Vibrationsreizung der rechten Fußsohle mit einer Frequenz von 50 Hz und einer Amplitude von 1mm ergab sich ein ausgeprägter Aktivitätsanstieg des kontralateralen sensomotorischen Cortex S1 (Golaszewski et al., 2006).

In weiteren Studien konnte eine spezifische Aktivierung des nach Brodmann in die Areale 1, 2, 3a und 3b unterteilbaren S1 durch unterschiedliche Mechanorezeptortypen gezeigt werden. Mountcastle et al. gelangen an wachen Affen der Nachweis, dass Reizinformationen, die über Meissner-Korpuskeln aufgenommen werden, primär auf das kontralaterale Brodmann Areal (BA) 1 und 3b projizieren (Mountcastle et al., 1969). Die Reizinformationen der Pacini-Korpuskeln projizieren hingegen eher diffus auf das kontralaterale BA 2 und 3a sowie bilateral auf S2 und das BA 40 (Ferrington und Rowe, 1980).

Neben den ausgeprägten Aktivitätssteigerungen des kontralateralen sensomotorischen Cortex S1 nach vibratorischer Reizung einer Fußsohle beschreiben Golaszewski et al. weitere Aktivitätssteigerungen im kontralateralen Nucleus lentiformis und im Bereich des primären motorischen Cortex. Bilateral wird eine Aktivitätszunahme im sekundären somatosensorischen Cortex S2, in der superioren und inferioren Temporalregion, in der inferioren Parietalregion, im anterioren und posterioren Gyrus cinguli sowie im

Thalamus beobachtet. Die kontralaterale Beteiligung des Nucleus lentiformis und die bilaterale Beteiligung des Nucleus caudatus lässt auf eine Beteiligung der Basalganglien an der subcorticalen Verarbeitung von somatosensorischen Reizen schließen. Der nachgewiesene Aktivitätsanstieg im anterioren und posterioren Lobus cerebelli wird durch eine Projektion der Tractus spinocerebellaris hervorgerufen. Im Bereich des bilateral aktivierten posterioren parietalen Cortex (BA 5 und 7) findet neben einer Integration von taktilen Informationen der cutanen MRZ mit propriozeptiven Informationen der gelenknahen und muskulären MRZ (BA 5) eine Zusammenführung von visuellen und somatosensorischen Informationen (BA 7) statt. Der posteriore parietale Cortex weist Verbindungen zu den motorischen Arealen des Frontallappens auf und spielt somit eine wichtige Rolle in der sensorischen Bewegungseinleitung und –steuerung (Golaszewski et al., 2006).

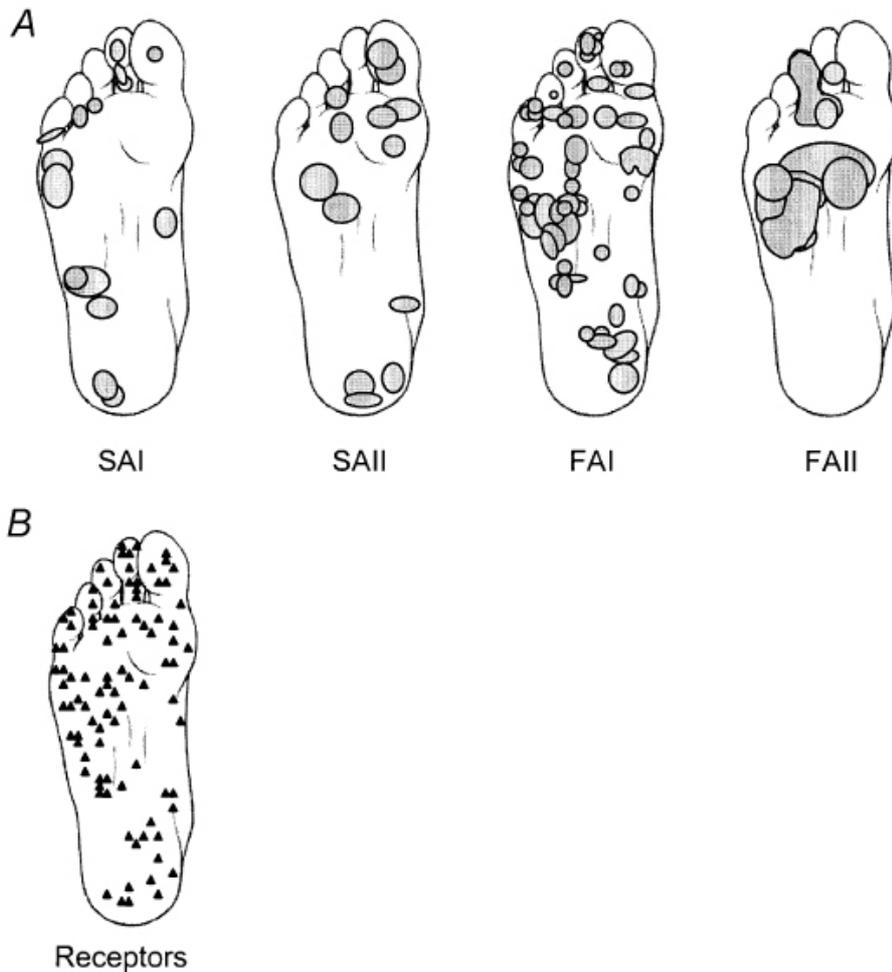
Fallon et al. konnten in einer Untersuchung zeigen, dass zwischen den MRZ der unbehaarten Haut des menschlichen Fußes und den spinalen Motoneuronen eine synaptische Verschaltung besteht. Mittels mikroneurographischer Potentialableitung des Nervus tibialis in der Fossa poplitea konnten sie signifikante Veränderungen in der abgeleiteten Elektromyographie der Musculi tibialis anterior, gastrocnemius medialis und lateralis sowie des Musculus soleus nach Reizung der taktilen Afferenzen nachweisen. Die stabilsten Reflexmodulationen konnten nach Reizung der MK, gefolgt von den SAI MRZ beobachtet werden. Dieser synaptischen Verschaltung wird eine wichtige Rolle in der Kontrolle des Gangs und der Körperhaltung zugeschrieben (Fallon et al., 2005).

## **4.2 Verteilungsmuster der Mechanorezeptoren im Bereich der menschlichen Fußsohle in physiologischen Untersuchungen**

Teilweise wurde der Versuch unternommen, die über die Rezeptorverteilung in anderen Körperregionen gewonnenen Ergebnisse auf die menschliche Fußsohle zu übertragen. Dies ist jedoch nicht ohne weiteres möglich, da bereits deutliche anatomische Unterschiede zwischen der behaarten und unbehaarten Haut sowie der Haut an der Hand und am Fuß beachtet werden müssen. Vallbo et al. konnten nachweisen, dass zwischen den unterschiedlichen Körperregionen ausgeprägte Unterschiede in der Rezeptorverteilung vorhanden sind (Vallbo et al., 1995).

In physiologischen Untersuchungen wurde der Versuch unternommen, mittels plantarer Vibrations- und Druckreizung sowie mikroneurographischer Ableitung der hervorgerufenen Aktionspotentiale an den afferenten Nervenleitungsbahnen ein Verteilungsmuster der verschiedenen MRZ im Bereich der Fußsohle zu erstellen. Kennedy und Inglis waren die ersten, die auf diese Weise den Versuch unternahmen, ein Verteilungsmuster der unterschiedlichen MRZ über die gesamte Fußsohle zu erstellen. Anhand der Reizantworten der cutanen MRZ konnten 104 MRZ im Bereich der Fußsohlen von 13 Probanden identifiziert werden, die sich in 15 SAI MRZ, 16 SAI MRZ, 59 MK und 14 PK untergliedern lassen. Die MRZ zeigten eine unregelmäßige Verteilung ohne Hinweis auf eine Rezeptorkumulation in den Zehen bzw. einen proximodistalen Rezeptorgradienten wie er für die Hand beschrieben wurde. Von den 104 nachgewiesenen MRZ waren 73 (70%) schnelladaptierend, lediglich 30% der Rezeptoren konnten SAI bzw. SAI MRZ zugeordnet werden, wodurch nach Meinung der Autoren die Bedeutung der MK und PK zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes unterstrichen wird (Kennedy und Inglis, 2002). Im Vergleich zur Hand zeigt sich somit an der Fußsohle eine deutlich geringere Anzahl an langsamadaptierenden Rezeptoren als die von Vallbo et al. für die Hand beschriebenen 44% (Vallbo et al., 1979).

Das von Kennedy und Inglis erstellte Verteilungsmuster der rezeptiven Felder der einzelnen Rezeptortypen ist aus Abbildung 25 ersichtlich.



**Abbildung 25: Verteilungsmuster cutaner Mechanorezeptoren in der menschlichen Fußsohle, modifiziert nach (Kennedy und Inglis, 2002)**

Auffallend ist die Häufung der SAI MRZ am lateralen Fußrand und an DII sowie die nahezu vollständige Abwesenheit in den übrigen Anteilen der Fußsohle. Die SAI MRZ zeigen sich überwiegend im Bereich der Ferse, über dem Köpfchen des Ossa metatarsalia I und III sowie an DI. Im Bereich des Längsgewölbes finden sich nahezu keine Rezeptoren. Für die MK (= FAI) ergibt sich eine Rezeptorhäufung am lateralen Fußrand, dem medialen Fersenbereich, über den Köpfchen der Ossa metatarsalia und an Digiti I, II und V. Auch die Verteilung der MK (=FA I) zeigt also, dass sich am medialen Fußrand deutlich weniger rezeptive Felder befinden als lateral. Die PK (= FAII) sind ausschließlich retrokapital, über den Köpfchen der Ossa metatarsalia II und

III sowie an DII und III nachweisbar. Im Bereich des Rück- und Mittelfußes konnten keine PK nachgewiesen werden (Kennedy und Inglis, 2002).

Die Erstellung eines Verteilungsmusters der unterschiedlichen MRZ mittels mikroneurographischer Ableitung provozierter Aktionspotentiale ist jedoch durchaus kritisch zu betrachten. Bei einer Reizung des plantaren Vorfußbereiches mit einem Reizstempel von 5 (Vedel und Roll, 1982) bzw. 8 mm Durchmesser (Kekoni et al., 1989) wird aufgrund der sehr hohen Rezeptordichte sicherlich an mehr als nur einem Einzelrezeptor bzw. an einem Rezeptortyp eine Entladung hervorgerufen. Unter Kenntnis des mikro- und makroskopischen Verteilungsmusters erscheint es daher nicht sichergestellt, dass durch einen cutanen Hautreiz die selektive Reizung eines einzelnen MRZ bzw. Rezeptortyps gewährleistet ist. Ferner muss auch bedacht werden, dass durch cutan applizierte Vibrationsreize mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht nur die oberflächlicher gelegenen MK, sondern, bedingt durch das straffe Subcutangewebe, auch an den tiefer gelegenen PK Entladungen hervorgerufen werden können. Die selektive Reizung eines einzelnen Rezeptors bzw. einer Mechanorezeptorklasse ist in physiologischen Versuchen daher nur sehr schwer realisierbar, zur Erstellung eines Verteilungsmusters der unterschiedlichen Mechanorezeptortypen aber eine unabdingbare Voraussetzung.

Die histologische Aufarbeitung der Fußsohlen hat bereits bei einem Schnittabstand von 1mm eine Gesamtanzahl von 1171 MK ergeben. Im Vergleich zu den 59 von Kennedy und Inglis nachgewiesenen MK (=FAI MRZ) wird deutlich, dass die Erfassung aller MRZ durch eine mikroneurographische Ableitung nahezu nicht möglich ist.

### **4.3 Verteilungsmuster der Mechanorezeptoren in der histologischen Untersuchung der menschlichen Fußsohle**

In der vorliegenden Arbeit wird erstmals versucht, auf der Basis von histologischen Schnittserien ein Verteilungsmuster der verschiedenen MRZ im Bereich der gesamten menschlichen Fußsohle zu erstellen. Zielsetzung der Arbeit ist nicht die morphologische Untersuchung der einzelnen Mechanorezeptortypen, da der histomorphologische Aufbau der Nervenrezeptoren bereits detailliert durch eine Vielzahl von licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen beschrieben wurde (vgl. Kapitel 3.2). Auch der gewählte Abstand von 1mm zwischen den untersuchten histologischen Schnitten ermöglicht keine exakte morphologische Beschreibung der Gesamtstruktur der MRZ.

Ziel dieser Arbeit ist vielmehr herauszufinden, welche periartikulären bzw. cutanen Mechanorezeptortypen sich im Bereich der menschlichen Fußsohle nachweisen lassen und ob sich für die aufgefundenen MRZ eine unterschiedliche RD im Rück-, Mittel- und Vorfußbereich feststellen lässt.

Bereits in der angewendeten Hämatoxylin-Eosin Übersichtsfärbung können die PK aufgrund ihrer Morphologie und Größe zweifelsfrei dargestellt werden. Zur präzisen Darstellung und Identifizierung der übrigen relevanten MRZ wird weiterhin ein immunhistochemisches Färbeverfahren mit polyklonalen Primärantikörpern gegen das S-100 Protein durchgeführt. Da das S-100 Protein relativ spezifisch in den axonumgebenden Schwann-Zellen exprimiert wird, ermöglicht diese Färbemethode eine selektive Darstellung von nervalem Gewebe.

Trotz dieses selektiven immunhistochemischen Färbeverfahrens können im gesamten Bereich der untersuchten menschlichen Fußsohlen keine ruffiniformen Korpuskeln (RK) nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis erscheint zunächst verwunderlich, da in der Literatur das Vorkommen von RK in der unbehaarten Haut sowie in der menschlichen Fußsohle beschrieben wird (Benninghoff und Drenckhahn, 2004; Kennedy und Inglis, 2002; Schiebler, 1996; Schiebler et al., 1997).

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Hilfe von mono- bzw. polyklonalen S-100 Antikörpern eine zuverlässige Anfärbung der RK gewährleistet ist (Atsumi et al., 1999; Del Valle et al., 1998; Hayashi et al., 2000; Kim und Azuma, 1995; Maeda et al.,

1990; Maeda et al., 1999; Nakakura-Ohshima et al., 1998). Eine ausbleibende Anfärbung der RK durch das angewandte immunhistochemische Färbeverfahren als Erklärung für das Fehlen dieses Rezeptortyps heranzuziehen, ist somit auszuschließen. Auch die Möglichkeit, das Fehlen der RK über möglicherweise neurotoxische Wirkungen der applizierten Chemotherapie zu erklären, scheidet aus, da sich das nervale Gewebe sowie die übrigen MRZ in der S-100 Färbung deutlich positiv darstellen. Eine selektive Schädigung der RK durch die Applikation einer Chemotherapie vor der Präparatgewinnung ist somit als sehr unwahrscheinlich einzustufen.

Bestätigt werden unsere Ergebnisse jedoch durch Untersuchungen der neueren Zeit. Parè et al. untersuchten die distale Phalanx des menschlichen Zeigefingers auf das Vorhandensein von RK. Als Färbemethode wurde ebenfalls ein immunhistochemisches Verfahren eingesetzt. Die Verwendung von Protein-Gene-Product 9.5 (PGP 9.5) und Neurofilament (200-kDa) Antikörpern ermöglicht eine direkte Darstellung des Axons und somit auch der terminalen Axonaufzweigungen. In den drei untersuchten Fingerbeeren des menschlichen Zeigefingers konnte lediglich in einer Probe ein mutmaßlicher enkapsulierter RK identifiziert werden, die übrigen zahlreichen und spindelförmigen, „ruffini-verwandten“ Strukturen stellten sich bei genauerer Betrachtung als Anschnitte innervierte Blutgefäße heraus. Das Vorkommen von RK ist in älteren Arbeiten (Halata, 1977; Polacek, 1966) in der Nähe von kleinen Blutgefäßen und deren versorgenden Nervengeflechten beschrieben. Parè et al. vermuten daher eine Fehlinterpretation der Blutgefäßinnervation als RK in älteren Untersuchungen, da mit den früher verwendeten, unspezifischen Silber- und Goldfärbemethoden eine exaktere Differenzierung nur schwer möglich gewesen ist. Auch eine altersbedingte bzw. auf die applizierte Chemotherapie zurückzuführende Degeneration der RK wird als unwahrscheinlich betrachtet, da mit den verwendeten Färbemethoden problemlos zahlreiche MK, PK und Merkel-Nervenendigungen (= SAI MRZ) identifiziert und nachgewiesen werden konnten (Pare et al., 2003).

Auch in der unbehaarten Haut der Fingerbeere von Affen konnten Parè und seine Mitarbeiter in einer weiteren Untersuchung keine RK nachweisen. In den immunhistochemischen Färbungen mit PGP 9.5, Neurofilament (200-Kda), calcitonin gene-related peptide, S-100 und Myelin Basic Protein Antikörpern in verschiedenen

Kombinationen konnten neben zahlreichen MK, PK und Merkel-Nervenendigungen (= SAI MRZ) ruffiniforme Auftreibungen nur im Bindegewebe an der Basis des Fingernagels nachgewiesen werden (Pare et al., 2002).

Ebenso konnten in der unbehaarten Haut der Vorderpfote des Waschbären auch mit aufwendigsten immunhistochemischen Färbetechniken (Calcitonin gene-related Peptide, Myelin Basic Protein, Neurofilament (200 KDa), Protein Gene Product 9.5, Neuropeptid Y, Somastostatin, Substanz P und Tyrosin Hydroxylase als Primärantikörper) keine cutanen RK gefunden werden (Rice und Rasmusson, 2000).

Nach unseren Untersuchungen können in den untersuchten menschlichen Fußsohlen keine golgiformen MRZ (GK) identifiziert und nachgewiesen werden. Die GK lassen sich neben dem Übergangsbereich von Muskulatur und Sehne auch in tendinösen Strukturen nachweisen (Benninghoff und Drenckhahn, 2004). Der muskulotendinöse Übergangsbereich sowie das Sehnengewebe gehören jedoch nicht zum Anteil des untersuchten Gewebes der humanen Fußsohle, so dass der fehlende Nachweis dieses Rezeptortyps daher nicht verwunderlich ist.

Unter den korpuskulären und enkapsulierten MRZ können an der menschlichen Fußsohle MK und PK histologisch nachgewiesen werden.

In der gesamten Fußsohle des zweiten Patienten sind 1171 MK identifiziert und gezählt worden. Vom Rück-, über den Mittel- bis zum Vorfuß zeigt sich eine deutliche Zunahme der Rezeptoranzahl. Eine exakte Betrachtung der unterschiedlichen Rezeptorhäufigkeiten der Fußsohle ermöglicht die Berechnung der RD der einzelnen Fußabschnitte. Für die MK zeigt sich eine starke Zunahme der RD vom Rück- bis hin zum Vorfuß, mit der höchsten RD in den Zehen. Interessanterweise liegt die RD im lateralen Mittel- und Vorfußbereich deutlich über der RD der medialen Fußabschnitte, wobei die lateralen Anteile deutlich über der durchschnittlichen RD der gesamten Fußsohle, die korrespondierenden medialen Anteile deutlich darunter liegen. Für Digitus I wird erstaunlicherweise die niedrigste RD der gesamten Fußsohle berechnet, die absolut höchste RD zeigt sich wiederum an den Digiti II und III (vgl. Abbildung 10).

Auch für die 393 nachgewiesenen PK zeigt sich eine steigende Rezeptoranzahl vom Rück-, über den Mittel- bis zum Vorfuß, die jedoch in ihrer Gesamtsumme deutlich unter der Anzahl der MK liegt. In der makroskopischen Verteilung der PK fällt eine

Rezeptorhäufung an verschiedenen Punkten der Fußsohle auf. Neben den Ansatzbereichen des Musculus tibialis posterior, des Musculus fibularis longus und der Plantarfascie zeigt sich eine punktuelle Häufung von PK über den Ossa metatarsalia I und II, den Grundphalangen der Digiti I-III, dem Verlaufsbereich der Sehne des Musculus flexor hallucis longus sowie den Muskelbäuchen des Musculus flexor hallucis brevis. Eine Rezeptorhäufung an diesen Punkten deutet möglicherweise auf eine aktive Erfassung der Fußkinematik hin, wodurch essentielle Informationen über statische und dynamische Belastungsveränderungen des Fußes im Stand und während des Gehens und Laufens abgeleitet werden können. Bei der Berechnung der RD der PK ergibt sich wie bei den MK eine stetige Zunahme vom Rück- bis zum Vorfuß. Anders als bei den MK weist hier der Vorfußbereich eine höhere RD als der Zehenbereich und somit die höchste RD der Fußsohle auf. Im Gegensatz zu den MK ist die RD über den Digiti gleichmäßig verteilt. Ein Unterschied zwischen den medialen und lateralen Fußanteilen ist nicht feststellbar. Die RD der PK ist jedoch insgesamt deutlich geringer als die der MK (vgl. Abbildung 22).

Die aufgefundene Rezeptorverteilung der MK und PK in der humanen Fußsohle sowie die Abwesenheit der RK spricht für eine Hauptrolle der schnelladaptierenden MRZ in der Mechano- und Propriozeption. Auch Kennedy und Inglis sprechen einer hohen dynamischen Sensitivität, welche durch die MK und PK vermittelt wird, eine große Bedeutung in der Kontrolle des Gleichgewichtes zu. In ihren physiologischen Versuchen waren 70% der nachgewiesenen MRZ schnelladaptierende MK bzw. PK (Kennedy und Inglis, 2002). Gerade der Vorfußbereich mit der jeweils höchsten RD für die MK und PK scheint entscheidende somatosensorische Informationen zur Steuerung der Körperhaltung, des Gleichgewichtes und des Gangzyklus zu liefern. Die höchsten RD-Werte finden sich in erster Linie in den Arealen der Fußsohle, die hohe und aktiv gesteuerte Belastungsänderungen aufweisen. Geht man von einem physiologischen Abrollvorgang des Fußes aus, mit einem Aufsetzen auf der Ferse, dem Abrollen über den lateralen Fußanteil auf den Vorfuß und dem maßgeblichen Abdruckvorgang über den ersten Strahl (Niethard und Pfeil, 1992), so darf angenommen werden, dass die entscheidenden Informationen zur aktiven Kontrolle und Steuerung des Gangbildes in den Bereichen der Fußareale akquiriert werden müssen, die eine hohe RD aufweisen. In der histologischen Untersuchung haben sich gerade die lateralen Fußabschnitte, der

Vorfuß und der Zehenbereich als die Areale herausgestellt, die für die MK und PK die höchsten RD aufwiesen. Dies wird im besonderen Maße deutlich, wenn man die minimale RD im Areal der Ferse, dem Aufschlagorgan des Fußes, betrachtet.

Man kann daher davon ausgehen, dass Änderungen dieser essentiellen somatosensorischen Informationen der MRZ, auf welche Weise auch immer, direkte Auswirkungen auf die neuromuskuläre Koordination des Bewegungsapparates haben.

#### **4.4 Somatosensorische Funktion der Fußsohle bei der Steuerung der Körperhaltung und Bewegungssteuerung**

Neben dem optischen Apparat und dem Vestibularorgan wird den Propriozeptoren und den cutanen MRZ im Bereich der Fußsohle eine maßgebliche Rolle bei der Steuerung der Körperhaltung und Bewegungssteuerung zugemessen (Inglis et al., 2002; Kavounoudias et al., 1998; Kavounoudias et al., 2001; Meyer et al., 2004; Roll et al., 2002).

Den MRZ im Bereich der Fußsohle muss hierbei eine besondere Bedeutung zukommen, da der Fuß gewöhnlich das einzige Körperteil darstellt, welches durch den direkten Bodenkontakt über seine MRZ eine sensorische Rückkopplung geben kann. Diese MRZ stellen dem zentralen Nervensystem kontinuierlich Informationen über die Belastung, die Gelenkinematik und die plantare Druckverteilung zur Verfügung. Das zentrale Nervensystem verwendet die somatosensorischen Informationen der muskulären und cutanen MRZ der unteren Extremität zur Erstellung von effektiven Haltungs- und Bewegungsmustern (Nurse und Nigg, 2001). Die taktilen und propriozeptiven Informationen werden hierbei vermutlich im Sinne einer Vektoraddition verarbeitet und ergänzen sich somit bei der Steuerung der aufrechten Körperhaltung (Kavounoudias et al., 2001).

Roll et al. konnten in ihren Versuchen zeigen, dass eine Vibrationsreizung im Bereich der Fußsohle mit einer Frequenz von 0 bis 100 Hertz bei den an Schultern und Hüften fixierten Probanden die illusorische Wahrnehmung einer Körperschräglage hervorruft. Die Richtung dieser Haltungssillusion war abhängig vom jeweiligen gereizten Areal der Fußsohle, war jedoch stets orthogonal und ipsilateral zur Vibrationsreizung orientiert.

So verspürten die Probanden z.B. eine Vorwärtsneigung des Körpers bei gleichzeitiger Vibrationsreizung beider Vorfüße, eine Reizung der rechten Fußsohle hatte die illusorische Wahrnehmung einer Neigung des Körpers nach rechts zur Folge. Eine gleichzeitige und vollständige Reizung beider Fußsohlen führte hingegen zu keiner empfundenen Veränderung der Körperlage (Roll et al., 2002).

In einer älteren Untersuchung von Kavounoudias et al. konnten die Untersucher an unfixierten Probanden zeigen, dass eine Vibrationsreizung bestimmter Areale der Fußsohle eine Neigung des Körpers in die entgegengesetzte Richtung zur Folge hatte. Bei einer Vibrationsreizung der rechten Fußsohle neigte sich der Körper nach links, bei einer gleichzeitigen Reizung beider Vorfüße ergab sich eine Neigung des Körpers nach hinten. Die zeitgleiche Reizung beider kompletter Fußsohlen ergab auch in dieser Untersuchung keine relevante Neigung des Körpers (Kavounoudias et al., 1998). Die Stärke der hervorgerufenen Körperneigung ist abhängig von der Frequenz des applizierten Vibrationsreizes. Der schnellste und ausgeprägteste Effekt war nach einer Vibrationsreizung mit 100 Hertz zu beobachten, mit abnehmender Stimulusfrequenz (60 und 20 Hertz) zeigte sich eine abnehmende und langsamere Auswirkung auf die Körperhaltung (Kavounoudias et al., 1999).

Diese scheinbar unterschiedlichen Ergebnisse sind durchaus erklärbar. Einer Störung des Körpergleichgewichts durch einen Vibrationsreiz an der Fußsohle versucht ein unfixierter Proband durch eine Ausgleichsbewegung entgegenzuwirken, um einen Sturz zu vermeiden. Ist die untersuchte Person jedoch so fixiert, dass ein Sturz nicht möglich ist, so wird eine illusorische Neigung des Körpers in die orthogonale und ipsilaterale Richtung wahrgenommen.

Auch Nurse et al. kommen aufgrund ihrer Untersuchungen zu der Schlussfolgerung, dass die cutanen MRZ der Fußsohle eine wichtige Rolle bei der Regulierung und Steuerung des Gangbildes einnehmen. Nach einer bilateralen Eisexposition, entweder der Rück- bzw. Vorfüße oder der gesamten Fußsohlen, zeigte sich eine deutliche Zunahme der Reizschwellen für Vibrationsreize zwischen 10 und 250 Hertz. Eine dynamische Messung der plantaren Druckverteilung während des Gehens ergab ein signifikant höheres Integral aus Druck und Zeit sowie signifikant höhere Spitzenbelastungen in den nicht gekühlten Hautbereichen. Das Belastungszentrum des Fußes verschob sich beim Gehversuch nach Eisapplikation im Rückfußbereich in den

ersten 15% des Schrittes nach ventral, bei Eisapplikation im Vorfußbereich konnte in den letzten 15% des Schrittes eine Verschiebung nach dorsal beobachtet werden. Auch in der abgeleiteten Elektromyographie konnten nach erfolgter Kühlung der plantaren Cutis signifikante Veränderungen in den Muskelpotentialen nachgewiesen werden (Nurse und Nigg, 2001).

Perry et al. haben die Rolle der plantaren cutanen MRZ im Bezug auf die Kontrolle von ausgleichenden Schrittbewegungen untersucht, die durch unvorhersehbare und multidirektionale Störungen des Gleichgewichts provoziert wurden. Nach hypothermischer Anästhesie der Fußsohlen konnten bei den Kraftplattenmessungen auf einer freibeweglichen Plattform signifikante Unterschiede bei den ausgleichenden Schrittbewegungen auf unerwartete Störungen des Gleichgewichts festgestellt werden. Diese Unterschiede waren bei den Probanden mit verbundenen Augen teilweise stärker ausgeprägt, jedoch konnte auch bei den Versuchspersonen ohne verbundene Augen in allen Fällen ein entsprechender Trend nachgewiesen werden. Dies unterstreicht die Bedeutung der plantaren cutanen MRZ in der Kontrolle der Körperhaltung und Bewegungssteuerung, da die Informationen der MRZ nicht durch die visuellen Zusatzinformationen kompensiert werden konnten (Perry et al., 2000).

Darüber hinaus konnte in biomechanischen Untersuchungen eine signifikant negative Korrelation zwischen den Vibrationsreizschwellen und den Spitzenkräften an der Fußsohle beim Gehen und schnellen Laufen gezeigt werden. Die Experimente von Nurse und Nigg erbrachten eine signifikant negative Korrelation zwischen den Vibrationsreizschwellen bei 125 Hertz an der Großzehe sowie den beim Gehen und Laufen auftretenden Spitzenkräften. Ähnliche Trends wurden für den Bereich der Ferse, das laterale Längsgewölbe und das Köpfchen des Os metatarsale I beobachtet. Die Probanden, welche eine höhere Sensibilität für Vibrationsreize aufwiesen, zeigten bei der dynamischen Druckmessung höhere Spitzenkräfte unter der Großzehe. Dies könnte darauf hinweisen, dass bei Personen mit einer höheren plantaren Empfindlichkeit die Großzehe eine wichtigere funktionelle und stabilisierende Rolle während des Gangzyklus einnimmt als bei Personen mit geringerer plantarer Empfindlichkeit. Eine weitere Interpretationsmöglichkeit wäre, dass der menschliche Körper das Hauptbelastungsareal der Fußsohle aktiv in den Bereich der maximalen Sensibilität verlegen kann. Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse wird vermutet, dass der

menschliche Körper kleine externe biomechanische Veränderungen wahrnehmen kann und daraufhin in der Lage ist, die Bewegungssteuerung entsprechend anzupassen. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die somatosensorischen Rückmeldungen der Fußsohlen eine wesentliche und modifizierende Rolle in der Bewegungssteuerung spielen (Nurse und Nigg, 1999).

Nurse und Nigg beschreiben den Zusammenhang zwischen Vibrationsempfindlichkeit und den auftretenden Spitzenbelastungen der Fußsohle, mit Ausnahme der Ferse, interessanterweise genau für die plantaren Areale, für die in der vorliegenden Untersuchung histologisch eine hohe RD für MK und PK nachgewiesen werden konnte. Im Gegensatz zu Nurse et al. kommen Maurer et al. zu dem Ergebnis, dass die cutanen MRZ der Fußsohle hauptsächlich für exeroceptive Aufgaben, wie die Ermittlung der Struktur und Qualität der Auflageoberfläche, verantwortlich sind. Einen Einfluss auf die Kontrolle und Steuerung der Körperhaltung hätten lediglich die tiefer im Bindegewebe gelegenen MRZ, welche die proprioceptiven Aufgaben wahrnehmen (Maurer et al., 2000; Maurer et al., 2001).

Bedingt durch die an der Fußsohle knapp unter der Dermis gelegenen kapsulären und ossären Strukturen kann am Fuß zwischen der Subcutis und dem periartikulären Bindegewebe nicht immer exakt unterschieden werden. Es ist daher nicht immer sicher möglich, zwischen den cutanen MRZ und den tiefer gelegenen periartikulären MRZ exakt zu unterscheiden. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint eine strikte funktionelle Trennung der plantaren sowie periartikulären MRZ in der humanen Fußsohle nicht sinnvoll.

Auch die Untersuchungsergebnisse von Roll et al. sprechen für eine Beteiligung der cutanen MRZ der Fußsohle an der Steuerung der Körperhaltung. Die Schlussfolgerungen von Maurer et al. werden von Roll et al. durchaus kritisch gesehen. Maurer et al. konnten trotz gleichzeitiger taktiler Stimulation der Fußsohlen keinen Unterschied zwischen den Reaktionen von gesunden Probanden und Probanden mit beidseitigem Verlust des Gleichgewichtssinns auf Kippbewegungen einer Plattform feststellen. Auf der anderen Seite beschreiben Maurer et al. zwar geringe, jedoch eindeutige Reaktionen auf eine identische plantare Reizung bei gesunden Probanden ohne zeitgleiche Testung auf einer kippbaren Plattform. Roll et al. gehen davon aus, dass der Effekt einer zusätzlichen Reizung der cutanen plantaren MRZ in der

verwendeten Versuchsanordnung unter Umständen zu vernachlässigen sei (Roll et al., 2002).

#### **4.5 Auswirkungen pathologischer Veränderungen der somatosensorischen Informationen der Fußsohle**

Den afferenten Signalen der MRZ in der humanen Fußsohle wird in zahlreichen Untersuchungen eine wesentliche Rolle bei der Steuerung der Körperhaltung und Bewegungssteuerung zugemessen (vgl. Kapitel 4.4). Es liegt daher der Schluss nahe, dass ein Verlust dieser wichtigen somatosensorischen Informationen zu einer Störung der Körperhaltung und Bewegungssteuerung führen müsste. Eine pathologische Veränderung der somatosensorischen Information wäre auf den Ebenen der Informationsakquirierung, Informationsweiterleitung und Informationsverarbeitung denkbar.

Vergleichsuntersuchungen zwischen jüngeren und älteren Probanden konnten einen Anstieg der Reizschwellen für Vibrationsreize zeigen (Bruce, 1980; Inglis et al., 2002; Kenshalo, 1986). Die Untersuchungen von Perry haben eine Unempfindlichkeit von älteren Probanden für Vibrationsreize von 25 und 100 Hertz im Vergleich zur jüngeren Kontrollgruppe ergeben. Zu Beginn der 7. Lebensdekade wiesen die Versuchsteilnehmer eine doppelt so hohe Vibrationsreizschwelle auf wie die Kontrollgruppe der 65-70 jährigen (Perry, 2006). Wells et al. konnten zeigen, dass es bei älteren Probanden in Bereich der Ferse und des lateralen Fußanteiles sogar zu einer Zunahme der Vibrationsreizschwelle um 700% gekommen ist. Die Reizschwelle der MK war in dieser Untersuchung jedoch nicht erhöht (Wells et al., 2003). Diese Veränderungen werden weniger auf die mechanischen Hauteigenschaften zurückgeführt, sondern sind vielmehr durch Veränderungen in der Geschwindigkeit, Quantität und Qualität der Informationsverarbeitung im zentralen Nervensystem begründet (Woodward, 1993), wozu sicherlich auch die Informationsaufnahme durch die MRZ selbst zu zählen ist. Bei einer altersbedingten Demyelinisierung der afferenten Nervenfasern wird weiterhin die daraus resultierende verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit als Ursache für Fehlfunktion des Vibrationssinns

verantwortlich gemacht (Kenshalo, 1986). Mit zunehmendem Alter wird auch ein Rückgang der Rezeptoranzahl beschrieben (Benninghoff und Drenckhahn, 2004; Bruce, 1980; Iwasaki et al., 2003; Schiebler, 1996). Zusätzlich muss bedacht werden, dass der histologische Nachweis eines MRZ keinerlei Rückschlüsse hinsichtlich seiner verbleibenden Funktionsfähigkeit zulässt.

Bei einer beeinträchtigten somatosensorischen Funktion der Fußsohle aufgrund erhöhter Rezeptorreizschwellen, abnehmender Rezeptoranzahl, mangelhafter Rezeptorfunktion und verminderter Nervenleitgeschwindigkeit ist daher mit Störungen bei der Steuerung der Körperhaltung bzw. bei der Bewegungssteuerung zu rechnen. Dies wiederum kann ein unphysiologisches Gangbild sowie Mehr- bzw. Fehlbelastungen an den Köpfchen der Ossa Metatarsalia zur Folge haben (Nurse und Nigg, 2001).

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einer beeinträchtigten propriozeptiven Funktion der unteren Extremität und fehlenden Muskeleigenreflexen mit einer höheren Inzidenz für zufällige oder wiederkehrende Stürze assoziiert sind (Nevitt et al., 1989; Sorock und Labiner, 1992). Patienten, die eine periphere Polyneuropathie aufweisen, zeigen gehäuft Gleichgewichtsprobleme und haben ebenfalls ein erhöhtes Sturzrisiko (Koski et al., 1998; Lord et al., 1993; Richardson et al., 1992; Richardson et al., 1996). Dies könnte auch an den bei polyneuropatischen Patienten veränderten Rezeptoreigenschaften liegen. Die Untersuchungen von Mizobuchi et al. ergaben einen Anstieg der Rezeptorreizschwellen, jedoch keine Verlängerung der Transduktionszeit (Mizobuchi et al., 2002). Elektromyographische Untersuchungen belegen eine Verlängerung der Reflexlatenzzeiten bei Patienten mit einer diabetischen Polyneuropathie um 20-30 ms (Inglis et al., 1994). Weiterhin wiesen Patienten mit einer diabetischen Polyneuropathie bei Gleichgewichtsuntersuchungen ein stärkeres und schnelleres Körperschwanken auf als die Kontrollgruppe. Zwischen der Schwere der Polyneuropathie und der Ausprägung der Gleichgewichtsstörungen besteht ein direkter Zusammenhang (Boucher et al., 1995). Das verstärkte Schwanken konnte auch nicht durch die anderen sensorischen Systeme kompensiert werden (Cavanagh et al., 1993) und war bei zusätzlicher Abwesenheit der visuellen und vestibulären Informationen am stärksten ausgeprägt (Simoneau et al., 1994).

Auch bei Patienten, die an einem M. Parkinson leiden, ist ein pathologisches Gangmuster und eine gestörte Kontrolle des Gleichgewichts bekannt. Neben der

Degeneration der dopaminergen melaninhaltigen Zellen in der Substantia nigra (Poeck und Hacke, 1998) ist sicherlich auch hier ein Anstieg der Rezeptorreizschwellen um mindestens das Zweifache im Vergleich zur Kontrollgruppe als ursächlich anzusehen. Zwischen der Ausprägung der motorischen Defizite und den Vibrationsreizschwellen konnte ein direkter Zusammenhang festgestellt werden. Je stärker die motorischen Defizite ausgeprägt waren, umso höher zeigten sich die bei den Patienten nachgewiesenen Reizschwellen (Pratorius et al., 2003).

Unter dem Gesichtspunkt, dass die cutanen MRZ der Fußsohle einen wesentlichen Beitrag zur Propriozeption leisten (Schmidt und Thews, 1997), kann davon ausgegangen werden, dass eine Minderung oder sogar ein Wegfall dieser essentiellen somatosensorischen Informationen, z.B. durch eine periphere Polyneuropathie, zu einer starken Beeinträchtigung des Gleichgewichts und zur Ausbildung eines pathologischen Gangbilds führen können.

### **4.6 Klinische Relevanz**

Das histologisch nachgewiesene Verteilungsmuster der MK und PK sowie die Abwesenheit der ruffiniformen und golgiformen Korpuskeln spricht für eine besondere Bedeutung der schnelladaptierenden MRZ bei der Mechano- und Propriozeption. Die Mechanorezeptoren in der menschlichen Fußsohle liefern essentielle somatosensorische Informationen zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts und zur Bewegungssteuerung. Gerade dem Vorfußbereich mit seiner hohen RD an schnelladaptierenden MRZ kommt hier eine wesentliche Bedeutung zu. Im Rahmen der Mechano- und Propriozeption interagieren eine Vielzahl komplizierter Systeme, die aufgrund ihrer Komplexität heute immer noch nicht vollständig verstanden werden.

Zahlreiche Untersuchungen (vgl. Kapitel 4.5) konnten zeigen, dass pathologische Veränderungen dieses Informationsinputs zu gravierenden Störungen bei der Kontrolle der Körperhaltung, des Gleichgewichts und der Bewegungssteuerung führen. Es liegt somit nahe, dass auch eine Manipulation oder Verfälschung dieser afferenten Informationen durch äußere Faktoren Konsequenzen für die neuromuskuläre Koordination des Bewegungsapparates haben können. Zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht

sicher erwiesen, welche somatosensorische Effekte durch verschiedene Schuhkonstruktionen mit einer harten oder weichen Fußbettung bzw. guten und mäßigen Dämpfungseigenschaften ausgelöst werden. Auch die genaue Funktionsweise von propriozeptiven Einlagen ist heute noch nicht vollständig geklärt.

Untersuchungen haben gezeigt, dass Veränderungen des Materials sowie der Oberflächenbeschaffenheit der Kontaktfläche der Fußsohle zu Veränderungen der somatosensorischen Informationen (Nurse et al., 2005; Wu und Chiang, 1996) und infolgedessen zu Veränderungen der efferenten motorischen Signale führen (Chiang und Wu, 1997). In letzter Konsequenz könnte dies bedeuten, dass man durch eine gezielte Manipulation der afferenten somatosensorischen Informationen, beispielsweise über Veränderungen an der Schuhkonstruktion oder über eine spezifische Einlagenversorgung, möglicherweise pathologische Gangmuster therapieren könnte (Nurse und Nigg, 2001). Andere Autoren sehen sogar die Möglichkeit, durch eine speziell gefertigte Einlagenversorgung das Sturzrisiko und Gleichgewichtsstörungen bei älteren Patienten zu verringern (Maki et al., 1999). Nigg et al. vermuten, dass Veränderungen der Materialeigenschaften von Schuheinlagen eine Veränderung der somatosensorischen Information hervorrufen, welche wiederum eine veränderte muskuläre Antwort des Bewegungssystems zur Folge hat (Nigg et al., 1999). Eine vergleichende Untersuchung zwischen Barfußlauf, konventionellen Schuheinlegesohlen und speziell gefertigten strukturierten Einlegesohlen bei einer Gruppe von Profifußballerinnen hat sogar eine Verschlechterung des Bewegungsmusters beim Tragen der konventionellen Einlagen im Fußballschuh ergeben. Durch die Verwendung der speziell strukturierten Einlegesohle konnte ein zum Barfußlauf vergleichbares Bewegungsmuster wiederhergestellt werden (Waddington und Adams, 2003).

Nicht zuletzt muss auch in Betracht gezogen werden, dass durch die aus plantaren Operationszugängen entstehenden Vernarbungen das somatosensorische System dauerhaft empfindlich in seiner Funktion gestört werden könnte, was wiederum negative Auswirkungen für die neuromuskuläre Koordination des Bewegungsapparates bedeuten würde.

Das komplexe System der Proprio- und Mechanozeption im Bereich der menschlichen Fußsohle ist heute immer noch nicht vollständig erforscht. Es existieren gravierende interindividuelle Unterschiede in der Reaktion der Probanden auf eine Einlagen- bzw.

Orthesenversorgung, die mit dem heutigen Wissenstand nicht zufriedenstellend erklärt werden kann. Den sensorischen Informationen der cutanen MRZ wird eine wichtige Rolle in der Steuerung und Modifikation des Gangmusters zugeschrieben. Es erscheint daher unerlässlich, dass die somatosensorischen Informationen der plantaren MRZ in jedes Modell zur Darstellung von Bewegungsabläufen integriert werden müssen (Nurse und Nigg, 2001).

## 5 Zusammenfassung

Die Fußsohlen von zwei Patienten, denen aufgrund einer malignen Erkrankung der Unterschenkel amputiert werden musste, werden unmittelbar nach erfolgter Operation in Formalin fixiert. Es erfolgt eine Unterteilung der Fußsohlen in jeweils 39 Gewebeblöcke, aus denen drei Schnittserien mit einem Schnittabstand von einem Millimeter angefertigt werden. Die Präparate werden mit einer Hämatoxylin-Eosin Übersichtsfärbung und einem immunhistochemischen Färbeverfahren mit polyklonalen Antikörpern gegen das S-100 Protein gefärbt. Die histologischen Präparate werden lichtmikroskopisch auf das Vorhandensein und das Verteilungsmuster von korpuskulären und enkapsulierten Mechanorezeptoren untersucht. Art und Anzahl sowie mikro- und makroskopische Verteilung der Mechanorezeptoren in der menschlichen Fußsohle werden schriftlich sowie photographisch dokumentiert. Weiterhin erfolgt eine Berechnung der Rezeptordichte der unterschiedlichen Mechanorezeptoren in den einzelnen Fußabschnitten. Anhand von zusätzlichen Schnittserien erfolgt eine computergestützte dreidimensionale Rekonstruktion ausgewählter Rezeptorstrukturen.

In den untersuchten humanen Fußsohlen können Meissner- und paciniforme Korpuskeln mit jeweils unterschiedlichen Verteilungsmustern aufgefunden werden. Im gesamten Bereich beider Fußsohlen können keine ruffini- bzw. golgiformen Mechanorezeptoren nachgewiesen werden. In den dermalen Papillen des Stratum papillare zeigen sich bis zu vier benachbart liegende Meissner-Korpuskeln. Die paciniformen Korpuskeln können einzeln und gruppiert im Stratum reticulare und der Tela subcutanea nachgewiesen werden. Neben der Lokalisation im Bindegewebe zeigen sich paciniforme Korpuskeln in unmittelbarer Nachbarschaft zur Plantarfascie, Blutgefäßen und Nervenbündeln. In einigen Fällen können paciniforme Korpuskeln beobachtet werden, die innerhalb des Epi- bzw. des Perineuriums des benachbarten Nervs eingebettet sind.

Für die aufgefundenen Meissner- und paciniformen Korpuskeln ergibt sich eine steigende Rezeptordichte vom Rück-, über den Mittel-, bis zum Vorfuß. Die höchste Rezeptordichte ergibt sich für die Meissner-Korpuskeln im Zehenbereich, für die paciniformen Korpuskeln im Bereich des Fußballens. Bei den Meissner-Korpuskeln lässt sich weiterhin im lateralen Mittel- und Vorfußbereich eine höhere Rezeptordichte nachweisen als in den korrespondierenden medialen Fußabschnitten. Die

Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln liegt insgesamt deutlich niedriger als die der Meissner-Korpuskeln.

Die aufgefundene Rezeptorverteilung spricht für eine Hauptrolle der schnell-adaptierenden Mechanorezeptoren bei der Mechano- und Propriozeption. Vor allem die Fußabschnitte mit hohen und aktiv gesteuerten Belastungsänderungen weisen eine hohe Rezeptordichte auf. Gerade der Vorfußbereich mit seiner hohen Dichte an schnell adaptierenden Mechanorezeptoren scheint entscheidende somatosensorische Informationen zu liefern.

Unter Einbeziehung bisheriger klinischer und experimenteller Untersuchungen weisen die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass Änderungen dieser somatosensorischen Informationen der Fußsohle direkte Auswirkungen auf die neuromuskuläre Steuerung und Koordination des Bewegungsapparates haben können.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
APES	3-Aminopropyltriethoxysilane
a. p.	anterior-posterior
Art.	Artikel
BA	Brodmann Areal
BSA	bovines Serum Albumin
bzw.	beziehungsweise
CCD	Charge-coupled Device (lichtempfindlicher Halbleiterdetektor)
cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
DAB	Diaminobenzidintem
dest.	destilliert
FA	fast adapting
Fa.	Firma
g	Gramm
GK	golgiformes Korpuskel
HE	Hämatoxylin-Eosin
Hz	Hertz
IgG	Immunglobulin der Klasse IgG
MK	Meissner-Korpuskel
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mN	Milli-Newton
MRZ	Mechanorezeptor / Mechanorezeptoren
ms	Millisekunde
m/s	Meter pro Sekunde
NaCl	Natriumchlorid
PBS	phosphat buffered saline
PC	Pacinian corpuscle

PK	paciniformes Korpuskel
RA	rapidly adapting
RD	Rezeptordichte
RK	ruffiniformes Korpuskel
s.	siehe
SA	slowly adapting
Tab.	Tabelle
Tris	Tris-hydroxymethylaminomethan
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
Ver.	Version
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

## 7 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: 1a: Fußsohle von Patient 2 mit in die Trennschnitte eingebrachten Metalldrähten / 1b: Röntgenbild (a.p. / Patient 2) mit eingebrachten Metalldrähten .....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildung 2: Reiz-Antwort-Verhalten der cutanen MRZ (Schmidt und Thews, 1997).....</b>	<b>16</b>
<b>Abbildung 3: 3a: Schnitt durch die Haut und Unterhaut des Menschen 3b: Schnitt durch die Epidermis und das Stratum papillare der Dermis ,beide Abbildungen aus (Schiebler et al., 1997) .....</b>	<b>20</b>
<b>Abbildung 4: Aus Serienschnitten angefertigte Rekonstruktion eines Ruffini-Korpuskels der behaarten Katzenhaut, modifiziert nach (Andres und Düring, 1973).....</b>	<b>22</b>
<b>Abbildung 5: Dreidimensionale Darstellung eines Meissner-Körperchens aus der Fingerhaut des Menschen, modifiziert nach (Benninghoff und Drenckhahn, 2004).....</b>	<b>23</b>
<b>Abbildung 6: Dreidimensionale Darstellung eines Vater-Pacini Körperchens, modifiziert nach (Benninghoff und Drenckhahn, 2004) .....</b>	<b>25</b>
<b>Abbildung 7: Dreidimensionale Rekonstruktion eines Golgi-Sehnen-Organs, modifiziert nach (Benninghoff und Drenckhahn, 2004) .....</b>	<b>26</b>
<b>Abbildung 8: Meissner-Korpuskel (S-100 Antikörper Färbung, Vergrößerung 200x).....</b>	<b>28</b>
<b>Abbildung 9: Zwei benachbarte Meissner-Korpuskeln (S-100 Antikörper Färbung, Vergrößerung 400x) .....</b>	<b>28</b>
<b>Abbildung 10: Graphische Darstellung der Rezeptordichteverteilung der Meissner-Korpuskeln im Bereich der gesamten Fußsohle .....</b>	<b>34</b>
<b>Abbildung 11: Paciniformer Korpuskel (Hämatoxylin-Eosin Färbung, Vergrößerung 200x) .....</b>	<b>36</b>
<b>Abbildung 12: Paciniformer Korpuskel (S-100 Antikörper Färbung, Vergrößerung 200x) .....</b>	<b>36</b>
<b>Abbildung 13: Paciniformer Korpuskel in direkter Nachbarschaft zur Plantarfascie (S-100 Antikörper Färbung, Vergrößerung 50x).....</b>	<b>37</b>

<b>Abbildung 14: Innerhalb des Epineurium gelegener paciniformer Korpuskel (S-100 Antikörperfärbung, Vergrößerung 50x) .....</b>	<b>37</b>
<b>Abbildung 15: Detailaufnahme aus Abbildung 14 (S-100 Antikörper Färbung, Vergrößerung 100x) .....</b>	<b>38</b>
<b>Abbildung 16: Detailaufnahme aus Abbildung 15 (S-100 Antikörperfärbung, Vergrößerung 200x) .....</b>	<b>38</b>
<b>Abbildung 17: Innerhalb des Endoneuriums eines Nervenfaserbündels gelegener paciniformer Korpuskel (S-100 Antikörperfärbung, Vergrößerung 100x)....</b>	<b>39</b>
<b>Abbildung 18: Detailaufnahme aus Abbildung 17 (S-100 Antikörperfärbung, Vergrößerung 200x) .....</b>	<b>39</b>
<b>Abbildung 19: Makroskopische Verteilung der paciniformen Korpuskeln über der Fußsohle.....</b>	<b>42</b>
<b>Abbildung 20: Makroskopische Verteilung der paciniformen Korpuskeln an den Digni I, III und V .....</b>	<b>43</b>
<b>Abbildung 21: Makroskopische Verteilung der paciniformen Korpuskeln an den Digni II und IV .....</b>	<b>44</b>
<b>Abbildung 22: Graphische Darstellung der Rezeptordichtevertelung der paciniformen Korpuskeln im Bereich der gesamten Fußsohle .....</b>	<b>47</b>
<b>Abbildung 23: Dreidimensionaler Schnittbildstapel von zwei benachbart liegenden Vater-Pacini Korpuskeln .....</b>	<b>48</b>
<b>Abbildung 24: Dreidimensionale Zeichnung von zwei benachbart liegenden Vater-Pacini Korpuskeln .....</b>	<b>49</b>
<b>Abbildung 25: Verteilungsmuster cutaner Mechanorezeptoren in der menschlichen Fußsohle, modifiziert nach (Kennedy und Inglis, 2002) .....</b>	<b>60</b>

## 8 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: Physiologische Klassifikation, Lage und Reizqualitäten der korpuskulären Mechanorezeptoren.....</b>	<b>15</b>
<b>Tabelle 2: Klassifikation der periartikulären Rezeptortypen modifiziert nach Freeman und Wyke .....</b>	<b>17</b>
<b>Tabelle 3: Verteilung der Meissner-Korpuskeln über den Rück-, Mittel- und gesamten Vorfuß.....</b>	<b>29</b>
<b>Tabelle 4: Verteilung der Meissner-Korpuskeln bei Unterteilung des gesamten Vorfußes in einen Ballen- und Zehenbereich.....</b>	<b>29</b>
<b>Tabelle 5: Verteilung der Meissner-Korpuskeln bei Einzelbetrachtung der Digni I-V .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabelle 6: Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln im Rück-, Mittel- und Vorfußbereich .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabelle 7: Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln bei gesonderter Betrachtung des Ballen- und Zehenbereiches .....</b>	<b>31</b>
<b>Tabelle 8: Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln bei gesonderter Betrachtung des lateralen und medialen Mittelfußbereiches .....</b>	<b>32</b>
<b>Tabelle 9: Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln bei gesonderter Betrachtung des lateralen und medialen Vorfußbereiches ohne Zehen.....</b>	<b>32</b>
<b>Tabelle 10: Rezeptordichte der Meissner-Korpuskeln bei Einzelbetrachtung der Digni I-V.....</b>	<b>33</b>
<b>Tabelle 11: Verteilung der paciniformen Korpuskeln über den Rück-, Mittel- und gesamten Vorfuß.....</b>	<b>40</b>
<b>Tabelle 12: Verteilung der paciniformen Korpuskeln bei Unterteilung des gesamten Vorfußes in einen Ballen- und Zehenbereich.....</b>	<b>40</b>
<b>Tabelle 13: Verteilung der paciniformen Korpuskeln bei Einzelbetrachtung der Digni I-V .....</b>	<b>41</b>
<b>Tabelle 14: Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln im Rück-, Mittel- und Vorfußbereich .....</b>	<b>44</b>
<b>Tabelle 15: Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln bei gesonderter Betrachtung des Ballen- und Zehenbereiches.....</b>	<b>45</b>

**Tabelle 16: Rezeptordichte der paciniformen Korpuskeln bei Einzelbetrachtung  
der Digiti I-V ..... 45**

## 9 Literaturverzeichnis

1. **Albuerne M, Lopez S, Naves FJ, Martinez-Almagro A, et al.**, S100alpha and S100beta proteins in human cutaneous sensory corpuscles: effects of nerve and spinal cord injury, *Anat.Rec.*, 1998, 251: 3, 351-359
2. **Andres KH, Düring M**, Morphology of Cutaneous Receptors, in: Iggo A.: *Handbook of Sensory Physiology: Principles of Sensory Physiology*, Springer-Verlag, Berlin, 1973
3. **Assimakopoulos AP, Katonis PG, Agapitos MV, Exarchou EI**, The innervation of the human meniscus, *Clin.Orthop.Relat Res.*, 1992, 275, 232-236
4. **Atsumi Y, Matsumoto K, Sakuda M, Maeda T, et al.**, Altered distribution of Schwann cells in the periodontal ligament of the rat incisor following resection of the inferior alveolar nerve: an immunohistochemical study on S-100 proteins, *Brain Res.*, 1999, 849: 1-2, 187-195
5. **Benninghoff A, Drenckhahn D**, *Anatomie - makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*, Elsevier GmbH - Urban & Fischer Verlag, München, 2004
6. **Boucher P, Teasdale N, Courtemanche R, Bard C, et al.**, Postural stability in diabetic polyneuropathy, *Diabetes Care*, 1995, 18: 5, 638-645
7. **Boyd IA**, The histological structure of the receptors in the knee-joint of the cat correlated with their physiological response, *J.Physiol*, 1954, 124: 3, 476-488
8. **Bruce MF**, The relation of tactile thresholds to histology in the fingers of elderly people, *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 1980, 43: 8, 730-734
9. **Cavanagh PR, Simoneau GG, Ulbrecht JS**, Ulceration, unsteadiness, and uncertainty: the biomechanical consequences of diabetes mellitus, *J.Biomech.*, 1993, 26 Suppl 1: 23-40
10. **Chiang JH, Wu G**, The influence of foam surfaces on biomechanical variables contributing to postural control, *Gait & Posture*, 1997, 5: 3, 239-245
11. **Del Valle ME, Harwin SF, Maestro A, Murcia A, et al.**, Immunohistochemical analysis of mechanoreceptors in the human posterior cruciate ligament: a demonstration of its proprioceptive role and clinical relevance, *J.Arthroplasty*, 1998, 13: 8, 916-922

12. **Fallon JB, Bent LR, McNulty PA, Macefield VG**, Evidence for strong synaptic coupling between single tactile afferents from the sole of the foot and motoneurons supplying leg muscles, *J.Neurophysiol.*, 2005, 94: 6, 3795-3804
13. **Ferrington DG, Rowe M**, Differential contributions to coding of cutaneous vibratory information by cortical somatosensory areas I and II, *J.Neurophysiol.*, 1980, 43: 2, 310-331
14. **Freeman MA, Wyke B**, The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat, *J.Anat.*, 1967, 101: Pt 3, 505-532
15. **Gohlke F, Janssen E, Leidel J, Heppelmann B, et al.**, Histopathological findings in the proprioception of the shoulder joint, *Orthopäde*, 1998, 27: 8, 510-517
16. **Golaszewski SM, Siedentopf CM, Koppelstaetter F, Fend M, et al.**, Human brain structures related to plantar vibrotactile stimulation: a functional magnetic resonance imaging study, *Neuroimage.*, 2006, 29: 3, 923-929
17. **Gollhofer A, Lohrer H**, Interview "Der Fuß ist ein sensibles Organ" geführt durch Best W., *Orthopädieschuhtechnik - Sonderheft Propriozeption*, Bundesinnungsverband für Orthopädieschuhtechnik, Hannover, 2000
18. **Gollhofer A, Lohrer H, Alt W**, Propriozeption - Grundlegende Überlegungen zur sensomotorischen Steuerung, *Orthopädieschuhtechnik - Sonderheft Propriozeption*, Bundesinnungsverband für Orthopädieschuhtechnik, Hannover, 2000
19. **Guinard D, Usson Y, Guillermet C, Saxod R**, PS-100 and NF 70-200 double immunolabeling for human digital skin meissner corpuscle 3D imaging, *J.Histochem.Cytochem.*, 2000, 48: 2, 295-302
20. **Halata Z**, The ultrastructure of the sensory nerve endings in the articular capsule of the knee joint of the domestic cat (Ruffini corpuscles and Pacinian corpuscles), *J.Anat.*, 1977, 124: Pt 3, 717-729
21. **Halata Z, Grim M**, Sensory nerve endings in the beak skin of Japanese quail, *Anat.Embryol.(Berl)*, 1993, 187: 2, 131-138
22. **Halata Z, Haus J**, The ultrastructure of sensory nerve endings in human anterior cruciate ligament, *Anat.Embryol.(Berl)*, 1989, 179: 5, 415-421
23. **Halata Z, Munger BL**, The terminal myelin segments of afferent axons to cutaneous mechanoreceptors, *Brain Res.*, 1985, 347: 1, 177-182
24. **Haus J, Halata Z, Refior HJ**, Proprioception in the anterior cruciate ligament of the human knee joint--morphological bases. A light, scanning and transmission electron microscopy study, *Z.Orthop.Ihre Grenzgeb.*, 1992, 130: 6, 484-494

25. **Hayashi S, Nakakura-Ohshima K, Ohshima H, Noda T, et al.**, The development of terminal Schwann cells associated with periodontal Ruffini endings in the rat incisor ligament, *Brain Res.*, 2000, 858: 1, 167-171
26. **Iggo A**, Cutaneous and subcutaneous sense organs, *Br.Med Bull.*, 1977, 33: 2, 97-102
27. **Iggo A, Andres KH**, Morphology of cutaneous receptors, *Annu.Rev.Neurosci.*, 1982, 5: 1-31
28. **Inglis JT, Horak FB, Shupert CL, Jones-Rycewicz C**, The importance of somatosensory information in triggering and scaling automatic postural responses in humans, *Exp.Brain Res.*, 1994, 101: 1, 159-164
29. **Inglis JT, Kennedy PM, Wells C, Chua R**, The role of cutaneous receptors in the foot, *Adv.Exp.Med Biol.*, 2002, 508: 111-117
30. **Iwanaga T, Fujita T, Takahashi Y, Nakajima T**, Meissner's and Pacinian corpuscles as studied by immunohistochemistry for S-100 protein, neuron-specific enolase and neurofilament protein, *Neurosci.Lett.*, 1982, 31: 2, 117-121
31. **Iwasaki T, Goto N, Goto J, Ezure H, et al.**, The aging of human Meissner's corpuscles as evidenced by parallel sectioning, *Okajimas Folia Anat.Jpn.*, 2003, 79: 6, 185-189
32. **Jayawardena CK, Takahashi N, Takano Y**, A unique localization of mechanoreceptors in the periodontal tissue of guinea pig teeth, *Arch.Histol.Cytol.*, 2002, 65: 3, 233-244
33. **Johansson RS**, Tactile sensibility in the human hand: receptive field characteristics of mechanoreceptive units in the glabrous skin area, *J.Physiol*, 1978, 281: 101-125
34. **Johansson RS, Vallbo AB**, Spatial properties of the population of mechanoreceptive units in the glabrous skin of the human hand, *Brain Res.*, 1980, 184: 2, 353-366
35. **Johansson RS, Vallbo AB**, Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand, *Trends Neurosci.*, 1983, 6: 27-32
36. **Johansson RS, Vallbo AB**, Tactile sensibility in the human hand: relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin, *J.Physiol*, 1979, 286: 283-300
37. **Johansson RS, Vallbo AB, Westling G**, Thresholds of mechanosensitive afferents in the human hand as measured with von Frey hairs, *Brain Res.*, 1980, 184: 2, 343-351

38. **Kannari K**, Sensory receptors in the periodontal ligament of hamster incisors with special reference to the distribution, ultrastructure and three-dimensional reconstruction of Ruffini endings, *Arch.Histol.Cytol.*, 1990, 53: 5, 559-573
39. **Kavounoudias A, Roll R, Roll JP**, The plantar sole is a 'dynamometric map' for human balance control, *Neuroreport*, 1998, 9: 14, 3247-3252
40. **Kavounoudias A, Roll R, Roll JP**, Specific whole-body shifts induced by frequency-modulated vibrations of human plantar soles, *Neurosci.Lett.*, 1999, 266: 3, 181-184
41. **Kavounoudias A, Roll R, Roll JP**, Foot sole and ankle muscle inputs contribute jointly to human erect posture regulation, *J.Physiol*, 2001, 532: Pt 3, 869-878
42. **Kekoni J, Hamalainen H, Rautio J, Tukeva T**, Mechanical sensibility of the sole of the foot determined with vibratory stimuli of varying frequency, *Exp.Brain Res.*, 1989, 78: 2, 419-424
43. **Kennedy PM, Inglis JT**, Distribution and behaviour of glabrous cutaneous receptors in the human foot sole, *J.Physiol*, 2002, 538: Pt 3, 995-1002
44. **Kenshalo DR, Sr.**, Somesthetic sensitivity in young and elderly humans, *J.Gerontol.*, 1986, 41: 6, 732-742
45. **Kim YT, Azuma H**, The nerve endings of the acetabular labrum, *Clin.Orthop.Relat Res.*, 1995, 320, 176-181
46. **Koski K, Luukinen H, Laippala P, Kivela SL**, Risk factors for major injurious falls among the home-dwelling elderly by functional abilities. A prospective population-based study, *Gerontology*, 1998, 44: 4, 232-238
47. **Krenn V, Hofmann S, Engel A**, First description of mechanoreceptors in the corpus adiposum infrapatellare of man, *Acta Anat.(Basel)*, 1990, 137: 2, 187-188
48. **Kühnel W**, Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 2002
49. **Leonhardt H**, Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1985
50. **Loo SK, Halata Z**, Innervation of hairs in the facial skin of marsupial mammals, *J.Anat.*, 1991, 174: 207-219
51. **Lord SR, Caplan GA, Colagiuri R, Colagiuri S, et al.**, Sensori-motor function in older persons with diabetes, *Diabet.Med*, 1993, 10: 7, 614-618

52. **Maeda T, Byers MR**, Different localizations of growth-associated protein (GAP-43) in mechanoreceptors and free nerve endings of adult rat periodontal ligament, dental pulp and skin, *Arch.Histol.Cytol.*, 1996, 59: 3, 291-304
53. **Maeda T, Kannari K, Sato O, Iwanaga T**, Nerve terminals in human periodontal ligament as demonstrated by immunohistochemistry for neurofilament protein (NFP) and S-100 protein, *Arch.Histol.Cytol.*, 1990, 53: 3, 259-265
54. **Maeda T, Ochi K, Nakakura-Ohshima K, Youn SH, et al.**, The Ruffini ending as the primary mechanoreceptor in the periodontal ligament: its morphology, cytochemical features, regeneration, and development, *Crit Rev.Oral Biol.Med.*, 1999, 10: 3, 307-327
55. **Maki BE, Perry SD, Norrie RG, McIlroy WE**, Effect of facilitation of sensation from plantar foot-surface boundaries on postural stabilization in young and older adults, *J.Gerontol.A Biol.Sci.Med Sci.*, 1999, 54: 6, M281-M287
56. **Maurer C, Mergner T, Bolha B, Hlavacka F**, Human balance control during cutaneous stimulation of the plantar soles, *Neurosci.Lett.*, 2001, 302: 1, 45-48
57. **Maurer C, Mergner T, Bolha B, Hlavacka F**, Vestibular, visual, and somatosensory contributions to human control of upright stance, *Neurosci.Lett.*, 2000, 281: 2-3, 99-102
58. **Meyer PF, Oddsson LI, De Luca CJ**, Reduced plantar sensitivity alters postural responses to lateral perturbations of balance, *Exp.Brain Res.*, 2004, 157: 4, 526-536
59. **Michelson JD, Hutchins C**, Mechanoreceptors in human ankle ligaments, *J.Bone Joint Surg.Br.*, 1995, 77: 2, 219-224
60. **Mizobuchi K, Kuwabara S, Toma S, Nakajima Y, et al.**, Properties of human skin mechanoreceptors in peripheral neuropathy, *Clin.Neurophysiol.*, 2002, 113: 2, 310-315
61. **Mountcastle VB, Talbot WH, Sakata H, Hyvarinen J**, Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied in unanesthetized monkeys. Neuronal periodicity and frequency discrimination, *J.Neurophysiol.*, 1969, 32: 3, 452-484
62. **Munger BL, Ide C**, The structure and function of cutaneous sensory receptors, *Arch.Histol.Cytol.*, 1988, 51: 1, 1-34
63. **Nakakura-Ohshima K, Hayashi S, Atsumi Y, Wakisaka S, et al.**, Immunocytochemical detection of S-100beta in the periodontal Ruffini endings in the rat incisor, *Neurosci.Lett.*, 1998, 258: 3, 163-166

64. **Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D**, Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study, *JAMA*, 1989, 261: 18, 2663-2668
65. **Niethard FU, Pfeil J**, Orthopädie, Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 1992
66. **Nigg BM, Nurse MA, Stefanyshyn DJ**, Shoe inserts and orthotics for sport and physical activities, *Med.Sci.Sports Exerc.*, 1999, 31: 7 Suppl, S421-S428
67. **Nurse MA, Hulliger M, Wakeling JM, Nigg BM, et al.**, Changing the texture of footwear can alter gait patterns, *J.Electromyogr.Kinesiol.*, 2005, 15: 5, 496-506
68. **Nurse MA, Nigg BM**, Quantifying a relationship between tactile and vibration sensitivity of the human foot with plantar pressure distributions during gait, *Clin.Biomech.(Bristol., Avon.)*, 1999, 14: 9, 667-672
69. **Nurse MA, Nigg BM**, The effect of changes in foot sensation on plantar pressure and muscle activity, *Clin.Biomech.(Bristol., Avon.)*, 2001, 16: 9, 719-727
70. **Pare M, Behets C, Cornu O**, Paucity of presumptive ruffini corpuscles in the index finger pad of humans, *J.Comp Neurol.*, 2003, 456: 3, 260-266
71. **Pare M, Smith AM, Rice FL**, Distribution and terminal arborizations of cutaneous mechanoreceptors in the glabrous finger pads of the monkey, *J.Comp Neurol.*, 2002, 445: 4, 347-359
72. **Perry SD**, Evaluation of age-related plantar-surface insensitivity and onset age of advanced insensitivity in older adults using vibratory and touch sensation tests, *Neurosci.Lett.*, 2006, 392: 1-2, 62-67
73. **Perry SD, McIlroy WE, Maki BE**, The role of plantar cutaneous mechanoreceptors in the control of compensatory stepping reactions evoked by unpredictable, multi-directional perturbation, *Brain Res.*, 2000, 877: 2, 401-406
74. **Poeck K, Hacke W**, Neurologie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1998
75. **Polacek P**, Receptors of the joints - their structure, variability and classification, *Acta Facultat Med Univ Brun*, 1966, 23, 1-107
76. **Pratorius B, Kimmeskamp S, Milani TL**, The sensitivity of the sole of the foot in patients with Morbus Parkinson, *Neurosci.Lett.*, 2003, 346: 3, 173-176
77. **Putz R, Pabst R**, Sobotta - Atlas der Anatomie des Menschen, Band 2, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1993

78. **Ramieri G, Stella M, Calcagni M, Teich-Alasia S, et al.**, Morphology of corpuscular receptors in hairy and nonhairy human skin as visualized by an antiserum to protein gene product 9.5 compared to anti-neuron-specific enolase and anti-S-100 protein, *Acta Anat.(Basel)*, 1992, 144: 4, 343-347
79. **Ribot-Ciscar E, Vedel JP, Roll JP**, Vibration sensitivity of slowly and rapidly adapting cutaneous mechanoreceptors in the human foot and leg, *Neurosci.Lett.*, 1989, 104: 1-2, 130-135
80. **Rice FL, Rasmusson DD**, Innervation of the digit on the forepaw of the raccoon, *J.Comp Neurol.*, 2000, 417: 4, 467-490
81. **Richardson JK, Ching C, Hurvitz EA**, The relationship between electromyographically documented peripheral neuropathy and falls, *J.Am.Geriatr.Soc.*, 1992, 40: 10, 1008-1012
82. **Richardson JK, Ashton-Miller JA, Lee SG, Jacobs K**, Moderate peripheral neuropathy impairs weight transfer and unipedal balance in the elderly, *Arch.Phys.Med Rehabil.*, 1996, 77: 11, 1152-1156
83. **Rohen JW, Yokochi C**, *Anatomie des Menschen*, Schattauer, Stuttgart-New York, 1993
84. **Roll R, Kavounoudias A, Roll JP**, Cutaneous afferents from human plantar sole contribute to body posture awareness, *Neuroreport*, 2002, 13: 15, 1957-1961
85. **Sathian K**, Tactile sensing of surface features, *Trends Neurosci.*, 1989, 12: 12, 513-519
86. **Schenk I, Spaethe A, Halata Z**, The structure of sensory nerve endings in the knee joint capsule of the dog, *Ann.Anat.*, 1996, 178: 6, 515-521
87. **Schiebler TH, (Junqueira LC, Carneiro J)** *Histologie - Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1996
88. **Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K**, *Anatomie - Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1997
89. **Schmidt RF, Thews G**, *Physiologie des Menschen*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1997
90. **Schultz RA, Miller DC, Kerr CS, Micheli L**, Mechanoreceptors in human cruciate ligaments. A histological study, *J.Bone Joint Surg.Am.*, 1984, 66: 7, 1072-1076

91. **Schutte MJ, Dabezies EJ, Zimny ML, Happel LT**, Neural anatomy of the human anterior cruciate ligament, *J.Bone Joint Surg.Am.*, 1987, 69: 2, 243-247
92. **Silbernagel S, Despopoulos A**, Taschenatlas der Physiologie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1991
93. **Simoneau GG, Ulbrecht JS, Derr JA, Becker MB, et al.**, Postural instability in patients with diabetic sensory neuropathy, *Diabetes Care*, 1994, 17: 12, 1411-1421
94. **Sorock GS, Labiner DM**, Peripheral neuromuscular dysfunction and falls in an elderly cohort, *Am.J.Epidemiol.*, 1992, 136: 5, 584-591
95. **Stark B, Carlstedt T, Hallin RG, Risling M**, Distribution of human Pacinian corpuscles in the hand. A cadaver study, *J.Hand Surg.[Br.]*, 1998, 23: 3, 370-372
96. **Strasman T, Halata Z, Loo SK**, Topography and ultrastructure of sensory nerve endings in the joint capsules of the Kowari (*Dasyuroides byrnei*), an Australian marsupial, *Anat.Embryol.(Berl)*, 1987, 176: 1, 1-12
97. **Strasman T, van der Wal JC, Halata Z, Drukker J**, Functional topography and ultrastructure of periarticular mechanoreceptors in the lateral elbow region of the rat, *Acta Anat.(Basel)*, 1990, 138: 1, 1-14
98. **Strzysch M, Weiß J**, Der Brockhaus in fünfzehn Bänden, Band 9, Brockhaus F.A. GmbH, Leipzig-Mannheim, 2002
99. **Talbot WH, rian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB**, The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand, *J.Neurophysiol.*, 1968, 31: 2, 301-334
100. **Toma S, Nakajima Y**, Response characteristics of cutaneous mechanoreceptors to vibratory stimuli in human glabrous skin, *Neurosci.Lett.*, 1995, 195: 1, 61-63
101. **Trulsson M**, Mechanoreceptive afferents in the human sural nerve, *Exp.Brain Res.*, 2001, 137: 1, 111-116
102. **Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG**, Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves, *Physiol Rev.*, 1979, 59: 4, 919-957
103. **Vallbo AB, Olausson H, Wessberg J, Kakuda N**, Receptive field characteristics of tactile units with myelinated afferents in hairy skin of human subjects, *J.Physiol*, 1995, 483 ( Pt 3): 783-795

104. **Vedel JP, Roll JP**, Response to pressure and vibration of slowly adapting cutaneous mechanoreceptors in the human foot, *Neurosci.Lett.*, 1982, 34: 3, 289-294
105. **Waddington G, Adams R**, Football boot insoles and sensitivity to extent of ankle inversion movement, *Br.J.Sports Med*, 2003, 37: 2, 170-174
106. **Walther M**, Zusammenhänge zwischen der subjektiven Beurteilung von Laufschuhen, den Materialdaten, sowie kinetischen und kinematischen Parametern des Gangzyklus, Habilitationsschrift, Würzburg, 2001
107. **Weiss L**, *Cell and Tissue Biology - A Textbook of Histology*, Urban & Schwarzenberg, Baltimore, 1988
108. **Wells C, Ward LM, Chua R, Inglis JT**, Regional variation and changes with ageing in vibrotactile sensitivity in the human footsole, *J.Gerontol.A Biol.Sci.Med Sci.*, 2003, 58: 8, 680-686
109. **Woodward KL**, The relationship between skin compliance, age, gender, and tactile discriminative thresholds in humans, *Somatosens.Mot.Res.*, 1993, 10: 1, 63-67
110. **Wu G, Chiang JH**, The effects of surface compliance on foot pressure in stance, *Gait & Posture*, 1996, 4: 2, 122-129
111. **Zimny ML**, Mechanoreceptors in articular tissues, *Am.J.Anat.*, 1988, 182: 1, 16-32
112. **Zimny ML, Albright DJ, Dabezies E**, Mechanoreceptors in the human medial meniscus, *Acta Anat.(Basel)*, 1988, 133: 1, 35-40

---

## **Danksagung**

Es ist mir ein Anliegen, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Walther für die Themenstellung, die Übernahme des Referates und die verständnisvolle Betreuung der Dissertationsarbeit sehr herzlich zu danken. Während der gesamten Dauer der Arbeit stand er mir bei allen auftretenden Fragen und Schwierigkeiten mit seinem Rat zur Seite. Herzlich danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. J. Eulert für die Übernahme des Korreferates.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. V. Krenn und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. V. Hans für die Unterstützung bei histologischen Fragen und Problemen. Frau J. Schneiderei sei für die Unterstützung bei der Anfertigung und Einfärbung der Schnittserien sehr herzlich gedankt. Für die grafische Aufarbeitung der computergestützten 3D-Rekonstruktion möchte ich mich bei Frau U. Scheidler sehr herzlich bedanken.

Nicht zuletzt gebührt meiner Frau und meinen Eltern ganz besonderer Dank, da sie wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

---

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name Florian Dierk Schneider  
Geburtsdatum 11. September 1975  
Geburtsort Würzburg  
Konfession evangelisch

## Schulbildung

1982 – 1986 Volksschule Gerbrunn  
1986 – 1995 Röntgen-Gymnasium Würzburg  
Juni 1995 Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

## Zivildienst

09/1995 – 09/1996 Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Würzburg, Allgemeine Krankenpflegestation

## Hochschulausbildung

10/1996 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians- Universität in Würzburg  
09/1998 Ärztliche Vorprüfung  
08/1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04/2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
06/2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**Arzt im Praktikum** 01. Oktober 2003 – 30. September .2004, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Lehrstuhl für Orthopädie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

**Approbation** 01. Oktober 2004, Regierung von Unterfranken

**Assistenzarzt** seit dem 01. Oktober 2004 in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus, Lehrstuhl für Orthopädie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Höchberg, den 16.05.2006

---

(Florian Schneider)