

**Immunfluoreszenzanalyse von sensorischen Nervenendigungen
im periartikulären Gewebe des menschlichen Ellenbogengelenks**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Von	Paul Lühmann
Geboren am	18.01.1995 in Haldensleben
Betreuerin	apl. Prof. Dr. med. Susanne Rein, MBA
Gutachter	PD Dr. med. Achim Biewener, Dresden PD Dr. vet. med. Marcin Nowicki, Leipzig
	05.07.2022
	15.12.2022

Referat

Die *Articulatio cubiti* trägt mit ihren drei Teilgelenken in zwei Bewegungsachsen zur Positionierung der Hand im Raum bei. Die statische Stabilität wird durch ossäre und ligamentäre Integrität gewährleistet. Für eine fein differenzierte Abstimmung der Bewegung ist jedoch eine dynamische Stabilisierung unerlässlich. Dazu werden propriozeptive Informationen über die Position, Bewegung und Kraft im Gelenk von sensorischen Nervenendigungen in der Muskulatur, der Haut, der Kapsel und in den Bändern über das Zentralnervensystem an die ausführende Muskulatur weitergeleitet. Zum periartikulären Gewebe der *Articulatio cubiti* zählen die *Capsula articularis* mit ihren *partes anterior* und *posterior*, das *Ligamentum collaterale ulnare* mit seinen *partes anterior*, *posterior* und *transversa*, das *Ligamentum collaterale radiale* und das *Ligamentum anulare radii*. Die in den genannten Bändern und der Gelenkkapsel lokalisierten sensorischen Nervenendigungen wurden mit immunfluoreszierenden Markern der neuronalen Antigene S100B-Protein, p75-Neurotrophinrezeptor und Proteingenprodukt 9,5 untersucht und mit den Antigenen Cholinacetyltransferase und Carboanhydrase II weiter differenziert. Die Lokalisation, Verteilung und Korrelation wurden erfasst und statistisch ausgewertet. Freie Nervenendigungen waren der prädominante Rezeptortyp (jeweils $p < 0,00001$), gefolgt von den Ruffini-Endigungen, die signifikant häufiger zu finden waren als die Pacini-Korpuskeln und die Golgi-ähnlichen Endigungen (jeweils $p < 0,0001$), und nichtklassifizierbaren Korpuskeln, welche signifikant dichter auftraten als die Pacini-Korpuskeln ($p < 0,005$). In der *Capsula articularis* und im medialen Bandkomplex wurden freie Nervenendigungen signifikant häufiger gefunden als lateral (jeweils $p < 0,003$). Golgi-ähnliche Endigungen erschienen im lateralen Bandkomplex signifikant häufiger als im medialen ($p < 0,014$). Die freien Nervenendigungen waren zudem in der *Capsula articularis pars anterior* signifikant dichter vertreten als im *Ligamentum collaterale radiale* ($p < 0,00002$). Zwischen der Dichte der Ruffini-Endigungen, der Golgi-ähnlichen Endigungen und der freien Nervenendigungen bestanden signifikant positive Korrelationen (jeweils $p < 0,005$), ebenso zwischen den Golgi-ähnlichen Endigungen und den nichtklassifizierbaren Korpuskeln ($p < 0,002$). Die Carboanhydrase II war in den analysierten sensorischen Nervenendigungen signifikant häufiger positiv immunoreaktiv als die Cholinacetyltransferase ($p < 0,00001$), so waren 49% der sensorischen Nervenendigungen signifikant häufiger sensibel innerviert als motorisch, gemischt innerviert oder nicht differenzierbar. Die Nozizeption ist demzufolge die führende propriozeptive Qualität des Ellenbogengelenks. Zweitrangig folgt der Gelenkpositionssinn, während die Wahrnehmung der Gelenkakzeleration und -dezeleration nachgeordnet ist. Die dynamische Gelenkstabilisierung wird somit in allen periartikulären Strukturen der humanen *Articulatio cubiti* in Kombination umgesetzt, während der mediale Bandkomplex und die *Capsula articularis* histologisch herausragend dynamisch stabilisierende Eigenschaften aufweisen.

Lühmann, Paul: Immunfluoreszenzanalyse von sensorischen Nervenendigungen im periartikulären Gewebe des menschlichen Ellenbogengelenks, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2022

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole
Abbildungsverzeichnis.....
Tabellenverzeichnis.....
1 Einleitung.....	1
1.1 Anatomie des Ellenbogengelenks	2
1.1.1 Knochen	2
1.1.2 Capsula articularis und Ligamenta.....	2
1.1.3 Muskulatur	4
1.1.4 Innervation	5
1.2 Biomechanik	7
1.3 Propriozeption.....	9
1.3.1 Definition	9
1.3.2 Qualitäten.....	9
1.3.3 Sensomotorischer Verschaltungskreislauf	10
1.3.4 Sensorische Nervenendigungen	11
1.4 Antigene	13
1.4.1 S100B-Protein.....	13
1.4.2 Proteingenprodukt 9,5.....	13
1.4.3 p75-Neurotrophinrezeptor.....	14
1.4.4 Glattmuskuläres Aktin	15
1.4.5 Cholinacetyltransferase	15
1.4.6 Carboanhydrase.....	15
1.5 Bisherige Innervationsstudien am Ellenbogengelenk	16
2 Zielstellung.....	17
3 Material und Methoden.....	18
3.1 Material	18
3.1.1 Instrumente.....	18
3.1.2 Stoffe und Lösungen	18
3.1.3 Antikörper	18
3.1.4 Software	19
3.1.5 Präparate.....	19
3.2 Methoden	20
3.2.1 Dissektion.....	20
3.2.2 Immunfluoreszenz.....	23
3.2.3 Sensorische Nervenendigungen	26
3.2.4 Statistik.....	28

4	Ergebnisse	29
4.1	Immunfluoreszenz.....	29
4.1.1	Ruffini-Endigungen.....	29
4.1.2	Pacini-Korpuskeln.....	30
4.1.3	Golgi-ähnliche Endigungen	31
4.1.4	Freie Nervenendigungen	32
4.1.5	Vergleich der vier Rezeptortypen	33
4.1.6	Nichtklassifizierbare Korpuskeln.....	34
4.1.7	Blutgefäße	35
4.2	Lokalisation.....	36
4.3	Gesamtverteilung	37
4.4	Anatomische Komplexe	38
4.5	Strukturen.....	39
4.5.1	Interstrukturelle Verteilung.....	39
4.5.2	Intrastrukturelle Verteilung.....	40
4.6	Korrelationen	40
4.7	Differenzierung	41
4.7.1	Gesamtverteilung	41
4.7.2	Rezeptoren	42
5	Diskussion	49
5.1	Generelle Betrachtungen.....	49
5.1.1	Immunfluoreszenz.....	49
5.1.2	Lokalisation.....	51
5.1.3	Gesamtverteilung	52
5.1.4	Anatomische Komplexe	54
5.1.5	Interstrukturelle Verteilung.....	54
5.1.6	Korrelation	55
5.1.7	Differenzierung und Innervation.....	57
5.2	Klinische Implikationen.....	59
5.2.1	Akute Verletzungen	59
5.2.2	Chronische Erkrankungen.....	61
5.2.3	Rehabilitation.....	64
5.3	Limitationen.....	66
5.4	Ausblick	66
6	Zusammenfassung	69
7	Literaturverzeichnis	70
8	Thesen	80

Anhang
Erklärungen.....
Danksagung

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
AJC	englisch: anterior joint capsule, deutsch: Capsula articularis, pars anterior
AL	englisch: anular ligament, deutsch: Ligamentum anulare radii
AUCL	englisch: anterior band of the ulnar collateral ligament, deutsch: Ligamentum collaterale ulnare, pars anterior
Art.	Articulatio
CA	Carboanhydrase II
CA+ChAT-	Positiv immunoreaktiv für die Carboanhydrase II und negativ immunoreaktiv für die Cholinacetyltransferase
CA-ChAT+	Positiv immunoreaktiv für die Cholinacetyltransferase und negativ immunoreaktiv für die Carboanhydrase II
CA+ChAT+	Positiv immunoreaktiv sowohl für die Carboanhydrase II als auch für die Cholinacetyltransferase
CA-ChAT-	Negativ immunoreaktiv sowohl für die Carboanhydrase II als auch für die Cholinacetyltransferase
ChAT	Cholinacetyltransferase
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
Em.	Emission
Ex.	Exzitation
IgG	Immunglobulin G
Lig., Ligg.	Ligamentum, Ligamenta
M., Mm.	Musculus, Musculi
N., Nn.	Nervus, Nervi
NKK	Nichtklassifizierbare Korpuskeln
p75	Neurotrophinrezeptor p75
PBS	englisch: phosphat-buffered saline, deutsch: Phosphat-Salz-Pufferlösung
PGP 9,5	Proteingenprodukt 9,5; Synonym: Ubiquitin-Carboxyterminale Hydrolase L1
PJC	englisch: posterior joint capsule, deutsch: Capsula articularis, pars posterior
PUCL	englisch: posterior band of the ulnar collateral ligament, deutsch: Ligamentum collaterale ulnare, pars posterior
RCL	englisch: radial collateral ligament, deutsch: Ligamentum collaterale radiale
S100	S100B-Protein
SmA	englisch: smooth muscle actin, deutsch: glattmuskuläres Aktin
Tab.	Tabelle
TUCL	englisch: transverse band of the ulnar collateral ligament, deutsch: Ligamentum collaterale ulnare, pars transversa

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dissektion der Capsula articularis.....	21
Abbildung 2: Dissektion des medialen Bandkomplexes.....	22
Abbildung 3: Dissektion des lateralen Bandkomplexes.....	22
Abbildung 4: Ruffini-Endigung.....	29
Abbildung 5: Pacini-Korpuskel.....	30
Abbildung 6: Golgi-ähnliche Endigung.....	31
Abbildung 7: Freie Nervenendigung.....	32
Abbildung 8: Simultanpräsentation der vier Rezeptortypen.....	33
Abbildung 9: Nichtklassifizierbares Korpuskel.....	34
Abbildung 10: Blutgefäß.....	35
Abbildung 11: Lokalisation.....	36
Abbildung 12: Gesamtverteilung der Korpuskeln.....	37
Abbildung 13: Verteilung der freien Nervenendigungen zwischen den Komplexen.....	38
Abbildung 14: Verteilung der Korpuskeln zwischen den anatomischen Komplexen.....	39
Abbildung 15: Interstrukturelle Verteilung der freien Nervenendigungen.....	39
Abbildung 16: Intrastrukturelle Verteilung der Korpuskeln.....	40
Abbildung 17: Korrelationen.....	41
Abbildung 18: Sensibel-motorische Gesamtverteilung.....	42
Abbildung 19: Sensibel-motorische Differenzierung.....	43
Abbildung 20: Innervation Ruffini-Endigung.....	43
Abbildung 21: Innervation Pacini-Korpuskel.....	44
Abbildung 22: Innervation Golgi-ähnlichen Endigung.....	45
Abbildung 23: Sensible freie Nervenendigung.....	46
Abbildung 24: Motorische freie Nervenendigung.....	46
Abbildung 25: Gemischte freie Nervenendigung.....	47
Abbildung 26: Nicht-differenzierbare freie Nervenendigung.....	47
Abbildung 27: Differenzierte freie Nervenendigungen.....	48
Abbildung 28: Sensible Innervation nichtklassifizierbares Korpuskel.....	XII
Abbildung 29: Gemischte Innervation nichtklassifizierbares Korpuskel.....	XII

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Innervation des Ellenbogengelenks	7
Tabelle 2: Primärantikörper	18
Tabelle 3: Sekundärantikörper	19
Tabelle 4: Schnittebenen	23
Tabelle 5: Relative Verhältnisse zwischen den sensorischen Nervenendigungen	37
Tabelle 6: Dissektion	VII
Tabelle 7: Paraffinschnitttherstellung	VII
Tabelle 8: Lösungsherstellung	VII
Tabelle 9: Färbung	VIII
Tabelle 10: Histologische Analyse.....	IX
Tabelle 11: Chemikalien	IX
Tabelle 12: Lösungen	X
Tabelle 13: Software	XI

1 Einleitung

Die Innervation von Gelenken war jahrhundertlang ein wenig beachtetes Kapitel der Anatomie, obwohl die Denervation der von Inflammation und chronischen Schmerzen betroffenen Gelenke heutzutage eine etablierte chirurgische Therapieoption darstellt (Dellon 2019). Bereits 1857 erkannte der deutsche Anatom Nikolaus Rüdinger in seiner Dissertation „Gelenknerven des menschlichen Körpers“ (Rüdinger 1857) folgendes:

"In der die Bänder zunächst bedeckenden lockern Schichte von formlosem Bindegewebe erkennt man [...] unter dem Mikroskop Nervenfasern [...], welche gewiss nicht dem Bindegewebe selbst angehören, sondern durch dasselbe hindurch zur fibrösen Kapsel und der Synovialmembran verlaufen. [...] Da man an diesen ein allmähliges Schmälerwerden beobachten kann, so ist es wahrscheinlich, dass diese spärlich vorkommende Fasern der Bindegewebsschicht selbst angehören, obwohl mir die Endigungsweise derselben fraglich blieb."

Die Bedeutung von Nervenendigungen in stabilisierenden Gelenkstrukturen wurde fünfzig Jahre später im physiologischen Konzept der Propriozeption erfasst, welches 1906 von Sir Charles Scott Sherrington postuliert (Sherrington 1906) und deren Existenz in der Folge durch Experimente und anatomische Studien nachgewiesen wurde (Levine 2007). Die Rezeptortypen von sensorischen Nervenendigungen an Gelenken wurden weitere fünfzig Jahre später von dem britischen Orthopäden Michael Alexander Reykers Freeman und dem britischen Neurologen Barry Wyke klassifiziert (Freeman und Wyke 1967).

Dies war der Ausgangspunkt für weitere Studien zu periartikulären Nervenendigungen. Die sensorischen Nervenendigungen in der Muskulatur, in der Haut und im periartikulären Gewebe bewirken durch propriozeptive Kontrolle die dynamische Stabilisierung und neuromuskuläre Kontrolle der Extremitäten (Proske und Gandevia 2012). Die Propriozeption des Ellenbogens, welcher als Gelenk den Ober- und Unterarm verbindet, bildet die Basis für eine präzise und fein abgestimmte Positionierung der Hand im Raum (Soubeyrand et al. 2017). Das klinische Verständnis der propriozeptiven Eigenschaften des Ellenbogengelenks ist von fundamentaler Bedeutung, da diese durch Arthroplastiken (Lubiatowski et al. 2014; Siqueira et al. 2017), periphere Anästhesieverfahren (Ettinger et al. 2017), durch Lähmungen des Plexus brachialis (Brown et al. 2013) oder Entwicklungsstörungen (Li et al. 2015) alteriert werden. Daraus folgen Defizite für Koordinationsbewegungen der oberen Extremität (Sainburg et al. 1993; Tunik et al. 2003). Die genaue Kenntnis der Innervation des periartikulären Gewebes wird damit das Verständnis für die propriozeptive Funktionsweise des Ellenbogengelenks erweitern und als Ausgangspunkt für propriozeptiv ausgerichtete Therapie- und Rehabilitationsprogramme nach akuten und chronischen Ellenbogenpathologien dienen.

1.1 Anatomie des Ellenbogengelenks

1.1.1 Knochen

Der Ellenbogen, die *Articulatio (Art.) cubiti* des Menschen, besteht aus drei Teilgelenken. Seine knöchernen Anteile sind der Humerus, der Radius und die Ulna (Martin und Sanchez 2013). In der *Art. humeroulnaris* bewegen sich die sanduhrförmige *Trochlea humeri* und die dazu zangenartig passende *Incisura trochlearis ulnae* als Scharniergelenk in Flexion und Extension miteinander (Tillmann 2010). Die Gelenkachse verläuft transversal durch das *Capitulum* zur *Trochlea humeri*, nahezu parallel zur Frontalebene (Wurzinger 2017), distal der *Epicondylus medialis et lateralis* (Drenckhahn und Eckstein 2008).

Die *Art. radioulnaris proximalis* ist ein Drehgelenk zwischen der *Circumferentia articularis* des *Caput radii*, der *Incisura radialis ulnae* und dem stabilisierenden *Ligamentum (Lig.) anulare radii*, englisch: *anular ligament (AL)*; (Weiss und Hastings 1992; Schiebler und Korf 2007). Sie ermöglicht im Zusammenspiel mit der *Art. radioulnaris proximalis* die Pro- und Supinationsbewegungen des Unterarms um eine Achse, welche die *Membrana interossea antebrachii* von der *Fovea articularis radii* zum distal gelegenen *Processus styloideus ulnae* kreuzt (Hagert 1992).

Das *Capitulum humeri* und die *Fovea articularis radii* artikulieren als Kugelgelenk in der *Art. humeroradialis* miteinander, dessen Freiheitsgrade durch das AL sowie durch die *Membrana interossea antebrachii* so eingeschränkt werden, dass Seitbewegungen nicht möglich sind (Drenckhahn und Eckstein 2008). Dieses Teilgelenk übt die Bewegungsachsen der Flexion und Extension sowie der Pro- und Supination aus (Spindler und Waschke 2019). Die Bewegungsachsen reichen wie in den anderen beiden Teilgelenken in der Sagittalebene durch das *Capitulum humeri* distal der *Epicondylus medialis et lateralis* und in der Transversalebene quer durch die *Membrana interossea antebrachii* (Wurzinger 2017). Die *Art. cubiti* ist demzufolge funktionell ein zusammengesetztes Drehscharniergelenk mit Freiheiten der Bewegung in Flexion, Extension, Supination und Pronation (Spindler und Waschke 2019).

1.1.2 Capsula articularis und Ligamenta

In der vorliegenden Dissertation wurden die englischsprachigen Abkürzungen für die Namen der Bänder und Gelenkkapsel gewählt, um den Vergleich der erhobenen Daten zur internationalen Literatur leicht zu gestalten.

Die *Ligamenta (Ligg.)* des Ellenbogens werden in einen medialen und einen lateralen Komplex unterteilt. Den medialen Komplex bildet das *Lig. collaterale ulnare*. Der laterale Komplex enthält das AL und das *Lig. collaterale radiale*, englisch: *radial collateral ligament (RCL)*, zusammen mit dem posterioren Anteil des RCL, dem *Lig. collaterale ulnare laterale* (Karbach und Elfar 2017). Die *Capsula articularis* wird als separater anatomischer Komplex betrachtet und in den Analysen den medialen und lateralen Bandkomplexen gegenübergestellt (Safran und Baillargeon 2005).

Die Capsula articularis umschließt die Art. cubiti mit den drei Teilgelenken vollständig und reicht von den Epicondylus humeri lateralis et medialis, die extrakapsulär liegen, bis distal des AL (Tillmann 2010; Reichel und Morales 2013; Spindler und Waschke 2019). Sie enthält eine Membrana fibrosa, die sich über dem AL zum Recessus sacciformis verjüngt, um die Rotation von Radius und Ulna zu ermöglichen (Tsuji et al. 2008; Thiel 2009). In der Capsula articularis wird die pars anterior, englisch: anterior joint capsule (AJC), von der pars posterior, englisch: posterior joint capsule (PJC), differenziert. Zwischen dem Stratum fibrosum und dem Stratum synoviale befinden sich die Corpora adiposa am Olecranon, am Processus coronoideus und in der Fossa radii, die bei Flexion und Extension die korrekten Bewegungen der beteiligten Knochen gewährleisten, eine Pufferfunktion ausüben und zudem eine mögliche Ursache von chronischen Schmerzen sind (Biedert und Sanchis-Alfonso 2002; Falcon et al. 2011; Rein et al. 2014; Aquilina und Grazette 2017).

Medial wird die Art. humeroulnaris durch das dreiteilige Lig. collaterale ulnare stabilisiert, welches sich zwischen Epicondylus medialis humeri, Processus coronoideus und Olecranon aufspannt (Wegmann et al. 2016). Es setzt sich aus den oblique verlaufenden partes anterior, englisch: anterior ulnar collateral ligament (AUCL), und posterior, englisch: posterior ulnar collateral ligament (PUCL), auch bekannt als Bardinets Ligament (Fuss 1991), sowie der pars transversa, englisch: transverse ulnar collateral ligament (TUCL), zusammen (Floris et al. 1998). Als Synonym für das TUCL wird in der Literatur die Bezeichnung Cooper-Streifen verwendet (Fuss 1991; Cohen und Bruno 2001). Das AUCL entspringt distal des Epicondylus medialis humeri und setzt am Processus coronoideus an (O'Driscoll et al. 1992b), das PUCL spannt sich dreieckig zwischen Epicondylus medialis humeri und Olecranon auf (Cinque et al. 2020). Das TUCL verbindet das AUCL und das PUCL an den Ansätzen miteinander (Hariri und Safran 2010; Karbach und Elfar 2017), wobei eine anatomische Studie die Verbindung zum distalen AUCL in 44 von 60 Fällen, seltener zum gesamten Band gezeigt hat (Kimata et al. 2019).

Das RCL stabilisiert die Art. cubiti lateralis. Es entspringt vom Epicondylus lateralis humeri und strahlt einerseits fächerförmig in das AL aus, ist andererseits aber auch mit den Ursprungssehnen des Musculus (M.) extensor carpi ulnaris, M. extensor digitorum und M. supinator sowie der Crista supinatoris verwachsen (Thiel 2009). An der Facies posterior des Epicondylus lateralis humeri entspringen Faserzüge, die entsprechend ihrer Struktur und ihrem Verlauf auch als Lig. collaterale ulnare laterale bezeichnet werden (Morrey und An 1985). Diese Faserzüge sind mit dem RCL verwachsen und makroskopisch nicht zu trennen (Hackl et al. 2016a). Sie ziehen über das AL (Barnes et al. 2018), mit dem sie fest verbunden sind (Hannouche und Bégué 1999) und setzen gemeinsam oder durch Fettgewebe getrennt mit dem AL auf der Crista supinatoris ulnae an (Olsen et al. 1996b; Cohen und Hastings 1997). Zusätzlich beschrieben ist eine breit gefächerte Ansatzform auf der Crista supinatoris ulnae (Takigawa et al. 2005; Hackl et al. 2016a). Da die Trennung der Ligaments anhand der Ursprungs- und Ansatzflächen nachvollzogen wurde, wird

diese Struktur auch als eigenständiges Band betrachtet (Camp et al. 2019). Es finden sich jedoch Ansichten, die das Lig. collaterale ulnare laterale als die posterioren Anteile des RCL und das RCL als Teil des capsuloligamentären Komplexes sehen, der den Ellenbogen lateral stabilisiert (O'Driscoll et al. 1992a; Imatani et al. 1999; Seki et al. 2002; Hackl et al. 2016a). In einem deutschsprachigen Anatomielehrbuch wird das RCL als ein „*Seitenband der Ulna*“ benannt, das in „*vordere und hintere Schenkel*“ getrennt „*zur Ulna zieht*“ und vom AL „*der Quere nach verbunden*“ ist (Benninghoff und Goerttler 1954). Diesem Zitat und der Diskussion aktueller anatomischer Forschung folgend wird in dieser Analyse das Lig. collaterale ulnare laterale als im RCL enthalten benannt. Damit gilt im Folgenden der Begriff RCL auch für dessen posterioren Anteil, der in der Literatur als Lig. collaterale ulnare laterale bezeichnet wird (Morrey und An 1985; O'Driscoll et al. 1992a).

Schließlich wird das Caput radii vom AL umfasst, welches von der Margo anterior zur Margo posterior der Crista supinatoris ulnae zieht (Bozkurt et al. 2005; Wurzinger 2017). Zusätzlich ist mit dem Lig. quadratum ein kurzes Band zwischen dem Collum radii und der Incisura radialis ulnae nahe der Gelenkkapsel beschrieben, welches vor allem bei Supination stabilisiert (Spinner und Kaplan 1970). In der Literatur wird als Synonym Denucé-Band verwendet (Spinner und Kaplan 1970; Tubbs et al. 2006). In einer anatomischen Studie mit Leichenpräparaten wurde es in allen 60 Proben gefunden (Tubbs et al. 2006), in anderen wurde jedoch die Existenz des Bandes in keinem Fall bestätigt (Martin 1958). Aufgrund der äußerst variablen Existenz wurde das Lig. quadratum nicht in der vorliegenden Arbeit analysiert.

1.1.3 Muskulatur

Der Ellenbogen wird von den anliegenden Muskeln nicht nur bewegt, sondern auch unter neuromuskulärer Kontrolle dynamisch stabilisiert (Wilps et al. 2020). Am anterioren Oberarm lokalisierte Muskeln führen Flexionsbewegungen am Ellenbogengelenk aus. Dazu gehören der M. biceps brachii, der vom Tuberculum supraglenoidale und dem Processus coracoideus scapulae zur Tuberositas radii zieht (Tillmann 2010), der M. brachialis, der von der distalen Facies anterior humeri und dem Septum intermusculare brachii mediale kommend an der Tuberositas ulnae inseriert (Lippert 2006) sowie der M. brachioradialis, der von der Margo lateralis humeri und dem Septum intermusculare brachii laterale ausgeht und proximal des Processus styloideus radii ansetzt (Drenckhahn und Eckstein 2008). Die Extension der Art. cubiti wird durch posterior lokalisierte Muskeln erreicht. Die drei Köpfe des M. triceps brachii entspringen am Tuberculum infraglenoidale scapulae sowie proximal und distal des Sulcus nervi radialis am Corpus humeri und inserieren gemeinsam am Olecranon (Wurzinger 2017). Dorsal davon zieht der M. anconeus vom Epicondylus lateralis humeri und RCL zur Facies dorsalis ulnae und setzt am Caput mediale des M. triceps brachii an (Platzer 1991). Zur Supination trägt neben dem M. biceps brachii auch der M. supinator bei, der vom Epicondylus lateralis humeri kommend an den Dorsalaponeurosen

des zweiten bis fünften Fingers ansetzt (Schiebler und Korf 2007; Spindler und Waschke 2019). Sowohl der *M. pronator teres* am proximalen Unterarm als auch der *M. pronator quadratus* am distalen Unterarm fungieren als Pronatoren im Ellenbogengelenk (Tillmann 2010; Spindler und Waschke 2019). Die Extensoren und Flexoren des Handgelenks, die gemeinsam jeweils an den *Epicondylus lateralis et medialis humeri* entspringen, sind ebenso an den Bewegungen und der Stabilisierung im Ellenbogengelenk beteiligt (Drenckhahn und Eckstein 2008).

1.1.4 Innervation

Die sensible und motorische Innervation der *Ligg.* und der *Capsula articularis* der *Art. cubiti* erfolgt durch Nerven aus dem *Plexus brachialis*. Der *Plexus brachialis* setzt sich aus den *Rami ventrales* der Spinalnerven C5 bis Th1 zusammen, unter Beteiligung kleinerer Nervenbündel aus C4 und Th2 (Schiebler und Korf 2007). Die *Rami ventrales* formieren sich zwischen den *Musculi (Mm.) scaleni anterior et posterior* zum *Truncus superior*, *Truncus medius* und *Truncus inferior* (Putz und Pabst 2006). Die *Trunci* erhalten postganglionäre sympathische Nervenfasern der Segmente Th1 bis Th5 (Tillmann 2010). Anatomisch wird der *Plexus brachialis* nach seinem topografischen Bezug zur *Clavicula* eingeteilt (Wurzinger 2017). Während aus der *pars supraclavicularis* Nerven zur Innervation von Thoraxwand- und Schultermuskulatur hervorgehen, formieren sich in der *pars infraclavicularis* die Nerven, welche unter anderem das Ellenbogengelenk innervieren (Kahle 1991). Dort bildet sich der *Fasciculus lateralis* aus den *Divisiones anteriores* der *Trunci superior et medius*, dem der *Nervus (N.) musculocutaneus* sowie ein Anteil des *N. medianus* entspringen. Mit Nervenfasern aus den *Divisiones posteriores* aller drei *Trunci* ist der *Fasciculus posterior* Ursprung des *N. axillaris*, des *N. radialis* und des *N. thoracodorsalis*. Die *Divisio anterior* des *Truncus inferior* geht in den *Fasciculus medialis* über, welcher Ausgang der *Nervi (Nn.) cutanei brachii medialis et antebrachii medialis*, des *N. ulnaris* sowie eines weiteren Anteils vom *N. medianus* ist, der damit Einflüsse aus den *Fasciculi lateralis et medialis* erhält (Leinberry und Wehbé 2004; Lippert 2006). Obwohl in der Literatur eine Vielzahl von unterschiedlichen anatomischen Nervenverläufen des *Plexus brachialis* bekannt ist, wird auf ein ausführliches Erläutern dieser Variabilitäten verzichtet, da die Nerven am Ellenbogengelenk konstant vorliegen (Bonnel 1984; Uysal et al. 2003).

Nerven werden nach motorischen, sensiblen und gemischten Qualitäten differenziert. Die *Nn. cutanei brachii medialis et antebrachii medialis* sind rein sensible periphere Nerven (Spindler und Waschke 2019). Da der *N. musculocutaneus*, der *N. radialis*, der *N. ulnaris* und der *N. medianus* sowohl Muskeln motorisch als auch Hautareale sensibel innervieren, sind diese Nerven von gemischter Qualität (Kahle 1991). Im Gegensatz dazu sind sensorische Nervenendigungen in der Lage, einen Stimulus aufzunehmen, beispielsweise die Änderung einer Gelenkposition, in nervale Erregung zu transformieren, deren Informationen zum *Cornu posterius medullae spinalis* weitergeleitet werden (Meßlinger 2014).

Der N. musculocutaneus verläuft durch den M. coracobrachialis zwischen dem M. biceps brachii und dem M. brachialis zur Fossa cubiti und innerviert beide Muskeln. Sein sensibler Endast, der N. cutaneus antebrachii lateralis, innerviert den lateralen Unterarm (Kahle 1991). Der N. radialis innerviert die Extensoren und Supinatoren des Unterarms. Er läuft entlang der Facies dorsalis humeri und gibt den sensiblen N. cutaneus brachii posterior zur Rückseite des Oberarms ab. Nach Passage des Sulcus nervi radialis und des Septum intermusculare brachii laterale innerviert er den M. brachioradialis, den M. extensor carpi radialis longus sowie variabel den M. extensor carpi radialis brevis und den M. brachialis. Dazu teilt er sich in seine sensiblen Endäste, den N. cutaneus brachii lateralis inferior und den N. cutaneus antebrachii posterior (Kahle 1991). Der N. radialis teilt sich in einen motorischen Ramus profundus, der den M. supinator und die tiefer liegenden Extensoren der Hand versorgt, und einen sensiblen Ramus superficialis (Tillmann 2010). Die Nn. medianus et ulnaris verlaufen von den Fasciculi medialis et lateralis bis zur Art. cubiti, ohne Äste abzugeben. Der N. medianus innerviert den M. pronator teres und distal die anteriore Unterarmmuskulatur, der N. ulnaris den M. flexor carpi ulnaris und den M. flexor digitorum profundus (Kahle 1991; Spindler und Waschke 2019). Die Nn. cutanei brachii medialis et antebrachii medialis innervieren als rein sensible Nerven des Fasciculus medialis die anteriore und mediale Regionen des Ober- und Unterarms (Spindler und Waschke 2019).

Die anatomische Innervation der Capsula articularis und der Ligg. des Ellenbogengelenks ist nicht eindeutig geklärt. Alle aus dem Plexus brachialis entspringenden Nerven, die am Ellenbogengelenk entlanglaufen, sind auch an dessen sensibler Innervation beteiligt (Spindler und Waschke 2019). Dies entspricht einem nach dem britischen Chirurgen John Hilton benannten anatomischen Gesetz aus den Jahren 1860 bis 1863, welches besagt, dass die Nerven zur motorischen Versorgung der das Gelenk bewegenden Muskeln auch die Haut über sowie die Rezeptoren im Gelenk sensorisch innervieren (Hébert-Blouin et al. 2014).

An der lateralen Seite verläuft der N. radialis, medial der N. ulnaris, tief gelegen in der Fossa cubitalis der N. medianus und oberflächlich der N. musculocutaneus mit seinem sensiblen Endast, dem N. cutaneus antebrachii lateralis (Tillmann 2010). Zwischen dem Epicondylus medialis humeri und dem Abgang des Ramus muscularis flexoris digitorum profundus aus dem N. ulnaris gibt der N. ulnaris Äste an die mediale AJC und PJC sowie zum Lig. collaterale ulnare ab (Gardner 1948; Wilhelm 1958). Der N. medianus gibt vor dem Erreichen des M. pronator teres Äste zur medialen AJC ab. Von den Rami musculares flexores digitorum des N. medianus zweigen ebenfalls Äste zum Lig. collaterale ulnare ab (Wilhelm 1958). Die Beteiligung an der medialen AJC ist variabel zwischen N. ulnaris und N. medianus aufgeteilt (Bekler et al. 2008). Dazu kommt der N. musculocutaneus, der mit Ästen aus seinem Verlauf zwischen dem M. biceps brachii und dem M. brachialis die AJC medial und lateral innerviert (De Kesel et al. 2012). Der N. musculocutaneus gilt als der am konstantesten an der Innervation der Capsula articularis beteiligte Nerv (Gardner 1948).

Der N. radialis ist in verschiedenen Studien an der lateralen und medialen Innervation der AJC und PJC beteiligt (Gardner 1948; Bekler et al. 2008; Dellon 2009). Äste des N. radialis versorgen die AJC und das RCL, die dem M. brachioradialis und den Extensoren des Handgelenks entspringen (De Kesel et al. 2012; Nourbakhsh et al. 2016). Beteiligt sind Abzweigungen aus dem M. anconeus, die einen Großteil der lateralen PJC innervieren, und aus dem M. supinator, die in das AL eingehen (Wilhelm 1958). Der N. cutaneus antebrachii medialis innerviert die mediale PJC (Wilhelm 1958; De Kesel et al. 2012).

Tabelle (Tab.) 1 fasst die Ergebnisse einer Übersichtsarbeit zur Innervation der Capsula articularis mit Studienergebnissen zu den Ligg. collateralia zusammen (Wilhelm 1958; Laumonerie et al. 2020). Die Capsula articularis verfügt über eine multiple Innervation und der mediale Bandkomplex über eine duale (Wilhelm 1958; De Kesel et al. 2012), während der laterale Bandkomplex singularär vom N. radialis innerviert wird (Wilhelm 1958).

Tabelle 1: Innervation des Ellenbogengelenks (nach Laumonerie et al. 2020; ergänzt um Wilhelm 1958)

	Lateral			Medial		
	RCL, AL	PJC	AJC	AJC	PJC	AUCL, PUCL, TUCL
Anterior			N. musculocutaneus			
			N. medianus		N. medianus	
			N. ulnaris			
	N. radialis					
Posterior				N. cutaneus antebrachii medialis		

1.2 Biomechanik

Bei Bewegungen des Arms und der Hand wirken Kräfte auf den Ellenbogen ein, welche eine Stabilisierung des Gelenks erfordern (Thomsen et al. 2001). Dabei werden statische und dynamische Komponenten unterschieden, deren feine Interaktion essentiell für die Gelenkstabilität sind (Wilps et al. 2020). Zur statischen Stabilität der Art. cubiti tragen die Ligg. und die Capsula articularis bei, welche die anatomische Kongruenz der Gelenkflächen des Humerus, des Radius und der Ulna gewährleisten (Solomonow und Krogsgaard 2001; Kummer 2005). Der Processus coronoideus ulnae liefert den größten Beitrag zur statischen Stabilität (Morrey und An 2005), seine Höhe ist entscheidend für die Stabilisierung gegen Varusstress und bei Krafteinwirkung nach posterior (Closkey et al. 2000; Fern et al. 2009). Das Olecranon zählt ebenfalls zu den wichtigen knöchernen Stabilisatoren (Morrey et al. 1991; Aquilina und Grazette 2017), wobei es in der Stabilisierung gegen Valgusstress vom proximalen Radius unterstützt wird (Hotchkiss und Weiland 1987; Loftice et al. 2004).

Die Bänder des Ellenbogengelenks vereinen aber nicht nur statische, sondern auch dynamische Funktionen, da sie durch ihre ossären Insertionen statisch und über periartikuläre propriozeptive Afferenzen dynamisch stabilisieren (Krogsgaard und Solomonow 2002; Solomonow 2006). Der dynamischen Stabilisierung liegt das Konzept der „*tensegrity*“ zugrunde, welches sich aus der Architektur und Kunst heraus entwickelt hat und den zellulären Zusammenhalt durch das Weiterleiten von Spannung beschreibt (Ingber 1997). Die „*tensegrity*“ beinhaltet das stabilisierende Zusammenwirken von Spannung im Band und gleichzeitiger Kompression des Gelenks (Hagert und Hagert 2010). Propriozeptive Afferenzen der Ligamente interagieren dabei im Rückenmarkssegment mit den muskulären Efferenzen (Sojka et al. 1989; Johansson 1991; Johansson et al. 1991; Sjölander et al. 2002). Zusätzlich erhält die Muskulatur neben ligamentären Afferenzen auch propriozeptive Informationen aus den Muskelspindeln und den Golgi-Sehnenorganen (Proske und Gandevia 2009, 2018). Diese neuromuskuläre Kontrolle stellt sicher, dass die ausführenden Muskeln in der Folge das Gelenk durch ihren Verlauf über die Bewegungsachsen der Art. cubiti hinweg (Funk et al. 1987; Wilps et al. 2020), vor allem durch die Kompression des Gelenks, stabilisieren (Bryce und Armstrong 2008). Der sensomotorische Verschaltungskreislauf wird ausführlich im Kapitel 1.3.3 erläutert.

Das AUCL ist der wichtigste Stabilisator der Art. cubiti gegen Valgusstress (Schwab et al. 1980; Morrey und An 1983; Hotchkiss und Weiland 1987; Sjøbjerg et al. 1987b; Morrey et al. 1991) und wird bei Beanspruchung von den Mm. pronatores et flexores des Unterarms (Werner et al. 1993; Davidson et al. 1995; Park und Ahmad 2004; Lin et al. 2007; Otoshi et al. 2014) sowie vom M. biceps brachii (Buchanan et al. 1989; Seiber et al. 2009) unterstützt. Das PUCL stabilisiert das Ellenbogengelenk insbesondere in Flexionsstellung (Regan et al. 1991; Floris et al. 1998). Das TUCL leistet einen geringeren Beitrag zur statischen Stabilität (Morrey und An 1985; Fuss 1991; Callaway et al. 1997), obgleich es an seiner ligamentären Insertion das AUCL indirekt stabilisiert (Berg und DeHoll 1997; Camp et al. 2018; Kimata et al. 2019).

Der ligamentäre Stabilisator gegen Varusstress und bei Rotationsbewegungen ist das RCL (O'Driscoll et al. 1991). Das AL hält das Caput radii an der Ulna frei zur Rotation und stabilisiert gegen Abduktion, ist aber nur gering an der Gesamtstabilität des Gelenks beteiligt (Brüggemann 2016). Die Funktion des RCL und des AL wird zunehmend zusammenhängend betrachtet (Olsen et al. 1996a; Olsen et al. 1996b; Dunning et al. 2001; Seki et al. 2002). Anatomisch beschreiben das RCL und das AL eine konsistente Y-förmige Struktur zwischen Epicondylus lateralis humeri, Caput radii und Crista supinatoris ulnae (Seki et al. 2002). Biomechanisch wirken bei Ruptur eines singulären Ligaments des lateralen Komplexes die intakt verbleibenden Bänder stabilitäts-erhaltend (Olsen et al. 1996a; Olsen et al. 1996b; Dunning et al. 2001). Die posterolaterale Stabilisierung des RCL wird durch Faserstränge der PJC (Edwards et al. 2018), von den Mm. extensores des Unterarms sowie in Rotation vom M. supinator dynamisch konsolidiert (Cohen und Hastings 1997).

Der anatomische Bewegungsumfang des Ellenbogengelenks in Flexion beträgt 145°-150° und, in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und von der Größe des Olecranon (Kummer 2005), in Extension 10°-15° (Morrey und Chao 1976; Tillmann 2010; Wurzinger 2017). In Supination und Pronation betragen die passiven Bewegungsgrade jeweils 85°-90° und 75°-90° (Morrey und Chao 1976; Tillmann 2010; Wurzinger 2017; Smith et al. 2018).

1.3 Propriozeption

1.3.1 Definition

Der Begriff Propriozeption stammt aus dem Lateinischen und setzt sich aus den Begriffen „(ausschließlich) *eigen*“, lateinisch *proprius*, und „*wahrnehmen*“, lateinisch *percipere* (Menge 2012), zusammen und wird mit „*Eigenwahrnehmung*“ übersetzt (Hillier et al. 2015). Die Wahrnehmung der Position, Bewegung und Kraft der Extremitäten wurde 1833 vom schottischen Anatomen und Physiologen Sir Charles Bell als „*sechster Sinn*“ beschrieben (McCloskey 1978). Als Propriozeption benannte der Nobelpreisträger für Physiologie oder Medizin (1932) Sir Charles Scott Sherrington 1906 die Eigenwahrnehmung der Skelettmuskulatur, wodurch grundlegendes Wissen für das Verständnis der Bewegungskontrolle und Reflexkreise in der Neurophysiologie eröffnet wurde (Burke 2007). Während der Gleichgewichtssinn zunächst noch inkludiert wurde, zählte dieser bei späteren Betrachtungen der Propriozeption nicht mehr zur Definition der Eigenwahrnehmung (McCloskey 1978), ebenso wenig wie die visuelle Kontrolle (Hagert 2010). In der aktuellen Taxonomie werden nur sensorische Informationen aus Muskeln, Haut und Gelenken als Anteile der Propriozeption subsummiert (Riemann und Lephart 2002).

1.3.2 Qualitäten

Die Propriozeption gliedert sich in bewusste, welche neben der oberflächlichen Berührungswahrnehmung, dem Temperatur- und Schmerzempfinden Teil der Somatosensorik sind, und unbewusste Qualitäten auf. Letztere regeln als Teil der neuromuskulären Kontrolle die Haltung, Gelenkstabilität und „*feedforward*“-Kontrolle auf spinaler Ebene und im Cerebellum (Hagert 2010). Unter „*feedforward*“-Kontrolle ist das antizipatorische Stabilisieren vor der bewussten Wahrnehmung eines destabilisierenden Einflusses zu verstehen, die auf erlernten und erwarteten Bewegungen beruht (Riemann und Lephart 2002). Die bewusste Propriozeption beinhaltet den Gelenkpositionssinn, die Kinästhesie und den Kraftsinn (Riemann und Lephart 2002). Der Gelenkpositionssinn befähigt dazu, die Stellung eines Gelenks zu reproduzieren und ist abhängig von der willkürlichen Bewegungssteuerung sowie vom Training (Gandevia et al. 2006; Smith et al. 2009; Hagert 2010). Die Kinästhesie ist die bewusste Wahrnehmung der Gelenkwinkeländerung bezogen auf die Zeit und wird in Gradänderung pro Sekunde gemessen (Higashiyama und Koga 2009). Die Wahrnehmung der Muskelspindeln wird von visuellen und taktilen Reizen ergänzt (Proske und Gandevia 2018). Der Kraftsinn, der auch als Anstrengungs-

Druck-, Schwere-, Spannungs- oder Widerstandssinn bezeichnet wird (Weber 1905; Riemann und Lephart 2002; Hagert 2010; Proske und Allen 2019), ist nach dem deutschen Anatom und Physiologen Ernst Heinrich Weber die Wahrnehmung der eigenen Kraft und der „*uns Widerstand leistenden Kräfte der Körper*“ (Weber 1905), welche durch Golgi-Sehnenorgane am tendomuskulären Übergang detektiert werden (Proske und Gandevia 2012). Bei einem kongenitalen Fehlen von Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorganen bleibt jedoch der Gelenkpositionssinn erhalten (Smith et al. 2020), was die Bedeutung der nicht-muskulären Propriozeption, wie die der periartikulären Rezeptortypen, unterstreicht (Proske 2020).

1.3.3 Sensomotorischer Verschaltungskreislauf

Dünn myelinisierte Nervenfasern der Gruppe A β entsprechend der Klassifikation nach Joseph Erlanger und Herbert Gasser (1941), beziehungsweise der Gruppe II nach Charlton Hunt und David Lloyd (1943), leiten die Informationen der Ruffini-Endigungen, Pacini-Korpuskeln und Golgi-ähnlichen Endigungen (Halata 1977). Nach Freeman und Wyke (1967) werden freie Nervenendigungen in IVa-Endigungen, die durch unmyelinisierte, langsam leitende C-Fasern nach Erlanger und Gasser (1941), beziehungsweise durch Gruppe-IV-Fasern nach Hunt und Lloyd (1943) innerviert sind, und schwach myelinisierte, schneller leitende IVb-Endigungen mit A δ -Fasern nach Erlanger und Gasser (1941), beziehungsweise mit Gruppe-III-Fasern nach Hunt und Lloyd (1943), eingeteilt. Die Empfindungen der Propriozeption werden über die Nerven in das Cornu posterius medullae spinalis weitergegeben, der Zellkern der Nervenzelle liegt dabei im Spinalganglion (Bear et al. 2018). In der ersten, spinalen Ebene werden die propriozeptiven Informationen in einem direkten ligamentomuskulären Reflexkreis in efferente Motorik umgesetzt (MacKinnon 2018), unter dem modulierenden Einfluss des descendierenden Tractus corticospinalis (Riemann und Lephart 2002). Die ligamentomuskulären Reflexe wurden in den großen Gelenken des menschlichen Körpers untersucht (Solomonow 2006), so im Schultergelenk (Diederichsen et al. 2004), im Handgelenk (Hagert et al. 2009), im Daumensattelgelenk (Mobargha et al. 2019; Rein et al. 2022), im Kniegelenk (Dyhre-Poulsen und Krogsgaard 2000) und im Sprunggelenk (Rein et al. 2021). Am Ellenbogengelenk wurden sie an artikulären Nervenästen im Katzenmodell nachgewiesen (Phillips et al. 1997). Die Reflexe unterstützen die Stabilität des Gelenks, so wirken propriozeptive Afferenzen der Gelenke efferent über Interneurone inhibitorisch auf destabilisierende Muskulatur oder über Vorderhornzellen des Rückenmarks und α -Motoneurone in Nerven exzitatorisch und synergistisch auf die jeweiligen Agonisten und Antagonisten (Solomonow 2004). In der zweiten, höheren zentralnervösen Ebene gelangen die propriozeptiven Informationen über die Tractus spinoreticularis, spinothalamicus et spinocerebellaris in die Integrationsszentren der Medulla oblongata, des Diencephalons sowie des Cerebellums und erreichen letztendlich den somatosensorischen Cortex (Riemann und Lephart 2002). Die propriozeptive Empfindung erreicht damit das Bewusstsein (Sjölander et al. 2002).

Während im Cerebellum vor allem Informationen der unbewussten Propriozeption zur Bewegungsplanung und Koordination verschaltet werden (Gandevia et al. 2002), erfolgt im primären somatosensorischen Cortex die Integration des Gelenkpositionssinns, der Kinästhesie und des Kraftsinns (Naito 2004; Proske 2006). Durch die Verschaltung mit dem primären somatomotorischen Cortex werden die sensorischen Signale zur stabilisierenden motorischen Kontrolle genutzt (Riemann und Lephart 2002; Hagert 2010).

1.3.4 Sensorische Nervenendigungen

Die Propriozeption geht von spezialisierten sensorischen Nervenendigungen aus, die in freier oder korpuskulärer Form verschiedenen adäquaten Reizen ausgesetzt sind. Im periartikulären Gewebe finden sich vier definierte Typen von Rezeptoren (Solomonow 2006), entsprechend der Klassifikation nach Freeman und Wyke (1967). Der Typ I sind Ruffini-Endigungen, der Typ II Pacini-Korpuskeln, der Typ III Golgi-ähnliche Endigungen und der Typ IV freie Nervenendigungen (Freeman und Wyke 1967; Burgess und Clark 1969). Sensorische Nervenendigungen, die histologisch keinem der genannten vier Typen zuzuordnen sind, werden als nichtklassifizierbare Korpuskeln, Typ V nach Hagert et al. (2005), eingeordnet. Alle vier Rezeptortypen wurden im periartikulären Gewebe des menschlichen Ellenbogengelenks nachgewiesen (Petrie et al. 1998; Kholinne et al. 2018a; Kholinne et al. 2018b; Kholinne et al. 2019). Wohlwissend um die sensorischen Nervenendigungen des Innenohrs, der Muskulatur, der Blutgefäße und der Haut, die eine mitunter ähnliche Morphologie und Funktion zeigen (Halata 1975), sind nur die ligamentären Korpuskeln Gegenstand der nachfolgenden Ausführungen.

Ruffini-Endigungen sind dem englischen Pseudonym *spray endings* nach sich verzweigende Nervenendigungen innerhalb einer bindegewebigen Kapsel (Halata und Munger 1980). Mehrere Zylinder innerhalb der Kapsel werden durch ein gemeinsames Zentralaxon innerviert (Freeman und Wyke 1967). Das Axon und die terminalen Nervenendigungen werden von Schwann-Zellen und Kollagenfibrillen umgeben (Halata 1977). Sie gehören zu den langsam adaptierenden Nervenendigungen (Boyd 1954). Das physiologische Sensorverhalten ist deshalb proportional (Grigg und Hoffman 1996). Adäquate Reize für Ruffini-Endigungen sind Dehnung und ebener Druck auf das Gelenk, nicht jedoch Kompression (Grigg und Hoffman 1982, 1996). Stellungsänderungen der Gelenke werden durch Ruffini-Endigungen exakt wahrgenommen, da sie in jeder Gelenkposition aktiv sind, auch bei fehlender Bewegung (Eklund und Skoglund 1960; Grigg und Hoffman 1984). Demzufolge dienen Ruffini-Endigungen der Detektion des Gelenkpositionssinns (Hagert 2010).

Die Pacini-Korpuskeln werden auch als Vater-Pacini-Körperchen oder *Corpuscula lamellosa* bezeichnet (Freeman und Wyke 1967; Olry und Haines 2000; Yeo et al. 2016). Das Axon des sensiblen Nervs beginnt in einem von vielen Lagen bindegewebiger Hüllen umgebenen Konus, die als Lamellen bezeichnet werden (Skoglund 1956). Fingerförmige Nervenfortsätze werden

zwischen die Lamellenschichten vom zentralen Axon der Pacini-Korpuskeln abgegeben (Halata 1977). Das Axon ist myelinisiert, mehrere Pacini-Korpuskeln werden gemeinsam von einem Nerv innerviert (Boyd 1954). Im Gegensatz zu Ruffini-Endigungen sind bei Pacini-Korpuskeln Kompressionskräfte adäquate Reize, nicht jedoch Dehnung oder ebener Druck (Grigg et al. 1982). Sie zählen zu den schnell adaptierenden sensorischen Nervenendigungen, da sie eine hohe Reizschwelle besitzen. Sie registrieren Bewegungsänderungen, Akzeleration und Dezeleration sowie Vibration (Petrie et al. 1998; Macefield 2005). Unabhängig von ihrem Vorkommen im periartikulären Gewebe wurden sie auch in der menschlichen Haut (Halata 1975; Cobo et al. 2021), in der Harnblase (Landon und Wiseman 2001), im Pankreas (Standop et al. 2001), in den Labien (Malinovský et al. 1975) und in Lymphknoten gefunden (Feito et al. 2017; Kummer und Welsch 2018).

Golgi-ähnliche Endigungen sind dem Aufbau und der Funktionsweise nach mit den Ruffini-Endigungen verwandt, so werden sie auch als gruppierte Ruffini-Endigungen (Hagert et al. 2012), Golgi-Mazzoni-Endigungen (Olry und Haines 2000; Yeo et al. 2016) oder Typ-III-Endigungen bezeichnet (Freeman und Wyke 1967). Zweige terminaler Nerven entspringen einem Zentralaxon und bilden plaque-artige, gruppiert nebeneinanderliegende Endigungen (Boyd 1954). Das zuführende Axon sowie die Golgi-ähnliche Endigung selbst sind jedoch deutlich größer als Ruffini-Endigungen (Skoglund 1956). Die sich baumartig verzweigenden Nervenendigungen werden von einer dünnen Kapsel umgeben. Die Golgi-ähnlichen Endigungen liegen im Faserverlauf des kollagenen Gewebes von Bändern und Kapseln (Freeman und Wyke 1967). Morphologisch ähneln sie den Golgi-Sehnenorganen, welche im tendomuskulären Übergang lokalisiert sind und ebenfalls an der Propriozeption beteiligt sind. Im Gegensatz zu den Golgi-Sehnenorganen werden Golgi-ähnlichen Endigungen nicht den Nervenfasern der Klasse Ib nach Hunt und Lloyd (1943) zugeordnet, sondern den weniger myelinisierten Nervenfasern der Gruppe II (Zimny 1988). Die Golgi-ähnlichen Endigungen im periartikulären Gewebe zeigen zudem stärkere Reaktionen auf Spannungsänderungen als die Sehnenorgane (Boyd 1954). Sie sind, wie Ruffini-Endigungen, langsam adaptierende Rezeptoren, ihr adäquater Reiz ist seitlicher Druck auf das Gelenk (Burgess und Clark 1969). Sie haben eine hohe Reizschwelle und registrieren die exakte Stellung und Bewegungsrichtung des Gelenks (Petrie et al. 1998), besonders in Extrempositionen (Newton 1982).

Freie Nervenendigungen sind sensorische Endorgane ohne Kapsel und fungieren als Nozizeptoren (Petrie et al. 1998). Sie sind häufig in der Nähe von Blutgefäßen lokalisiert (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2014; Rein et al. 2015a). Die Axone freier Nervenendigungen messen wenige Mikrometer, ihre Verläufe sind parallel oder verflochten (Lima et al. 2019). Adäquate Reize umfassen chemische, mechanische und inflammatorische Reize. Diese werden durch Kalium wahrgenommen, welches beim Zelluntergang freigesetzt wird, sowie durch Mediatoren der Entzündungsreaktion, wie Serotonin, Bradykinine oder Prostaglandine (Treede et al. 2019).

Die Morphologie der nichtklassifizierbaren Korpuskeln ist variabel. Die Größenbeschreibung reicht von 50 µm (Ludwig et al. 2015) bis zu 400 µm (Morisawa 1998). Die Formen werden von rund oder oval (Ludwig et al. 2015) über rund oder länglich (Mataliotakis et al. 2009) bis lamelliert oder zylindrisch (Morisawa 1998) angegeben. Die Kapsel wurde teilweise als unvollständig in der Immunoreaktivität für den Neurotrophinrezeptor p75 erfasst (Rein et al. 2013a). Die Funktionen und neurophysiologischen Eigenschaften von nichtklassifizierbaren Korpuskeln, Typ V, sind ungeklärt (Hagert et al. 2004; Rein et al. 2013a).

1.4 Antigene

1.4.1 S100B-Protein

Das Calcium-bindende Antigen S100B ist das erste gefundene Protein der S100-Gruppe, reguliert als Elongationsfaktor die Zellproliferation und dient als Marker für neuronale Strukturen (Donato 2001; Wu et al. 2017). Die Proteine der S100-Gruppe wurden bei Erstbeschreibung nach ihrer Löslichkeit in einer gesättigten Ammoniumsulfatlösung benannt (Moore 1965). Es existieren 25 Untergruppen mit einer großen strukturellen Homogenität, sich jedoch im physiologischen und krankheitsassoziierten Vorkommen sowie in intra- und extrazellulären Funktionen unterscheiden (Gonzalez et al. 2020). Klinisch werden S100-Proteine in der Diagnostik von Krebserkrankungen genutzt (Bresnick et al. 2015). Das S100B-Protein kontrolliert in Nervenzellen die Proliferation, Inflammation und Apoptose (Donato et al. 2013). Im peripheren Nervensystem ist S100 in Schwann-Zellen, in Schwann-ähnlichen Zellen von sensorischen Nervenendigungen sowie in peripheren Neuronen lokalisiert (Gonzalez-Martinez et al. 2003). Schwann-Zellen enthalten das S100B-Protein zu 85% (Liu et al. 2015). Dies erlaubt sensorische Nervenendigungen mit der Markierung des S100B-Proteins zu analysieren. Daneben erscheint es auch in anderen Geweben, so in Melanozyten, Chondrozyten, Adipozyten, in der Skelettmuskulatur, in dendritischen Zellen und Lymphozyten (Donato et al. 2009; Gonzalez et al. 2020). Verwendet wurde S100 bereits zur Analyse sensorischer Nervenendigungen in der Immunfluoreszenz an der Membrana interossea antebrachii (Rein et al. 2020a) sowie mit immunhistochemischen Methoden am Handgelenk (Hagert et al. 2004; Rein et al. 2015b), an der Palmaraponeurose (Stecco et al. 2018), an der Schulter (Kim und Azuma 1995), am Hüftgelenk (Sarban et al. 2007; Kiter et al. 2010), am Kniegelenk (Çabuk und Çabuk 2016; Rebmann et al. 2020), am Sprunggelenk (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2014), im Nasopharynx (Salburgo et al. 2016) sowie im Uterus (Tingaker et al. 2006).

1.4.2 Proteingenprodukt 9,5

Das Proteingenprodukt 9,5 (PGP 9,5) ist das Enzym Ubiquitin-Carboxyterminale Hydrolase L1 und wird klinisch als Antigen in der Diagnostik von Erkrankungen kleiner Nervenfasern mit Immunfluoreszenzmethoden eingesetzt (Lauria et al. 2005). Den Namen und die Nummer erhielt das PGP 9,5 nach Experimenten, in denen elektrophoretisch aufgetrennte Moleküle bestimmt und

entsprechend deren Migrationsdistanz in Zentimetern nummeriert wurden (Anderson und Anderson 1979; Jackson und Thompson 1981). Funktionen des PGP 9,5 in Nervenzellen sind das Binden von Ubiquitin, das Ligieren von α -Synuclein, das Prozessieren von Polyubiquitin und die Hydrolyse von Ubiquitin-Peptid-Konjugaten (Day und Thompson 2010). Das PGP 9,5 liegt gleichmäßig verteilt im Zellplasma von Neuronen und Nervenfasern im zentralen und peripheren Nervensystem vor. Außerdem wurde es in neuroendokrinen Zellen, in renalen Tubuluszellen, im Corpus luteum, in Spermato gonien und in Leydig-Zellen lokalisiert (Wilson et al. 1988). Analysen von Nervenendigungen mithilfe des PGP 9,5 sind vielfältig und am Menschen für den Pharynx (Carlos et al. 2013), die Pleura (Pintelon et al. 2007), das Myometrium (Sun et al. 2014), das Lig. longitudinale auf Höhe der Halswirbel (Stegmann et al. 2020), lumbale und sakrale Wirbelkörper (Bailey et al. 2011; Degmetich et al. 2016), die Bänder der Art. carpometacarpalis I (Mobargha et al. 2014; Ludwig et al. 2015), des Handgelenks (Hagert et al. 2004; Rein et al. 2015b), des Sprunggelenkes (Rein et al. 2013a) sowie der Membrana interossea antebrachii vorhanden (Rein et al. 2020a).

1.4.3 p75-Neurotrophinrezeptor

Der Neurotrophinrezeptor p75 wird der Gruppe der Tumornekrosefaktoren zugeordnet (Liu et al. 2015; Vilar 2017), welche sowohl an der Apoptose- und Zellzykluskontrolle als auch an der synaptischen Übertragung beteiligt sind (Dechant und Barde 2002). Neurotrophine sind Proteine, die extrazellulär als Faktoren das Überleben von Nervenzellen und die Elongation der Axone signalisieren (Reichardt 2006). Es existieren vier humane Neurotrophine, nämlich der Nervenwachstumsfaktor, der hirnessoziierte Nervenwachstumsfaktor sowie die Neurotrophine 3 und 4/5. Alle Neurotrophine binden sowohl an Tropomyosin-Rezeptorkinasen als auch am Neurotrophinrezeptor p75 (Chao 1994). Die Bindungsstärke der Neurotrophine an p75 ist gering, deshalb ist p75 als niedrig-affiner Neurotrophinrezeptor charakterisiert (Rodriguez-Tebar et al. 1990). Der Neurotrophinrezeptor p75 wurde zuerst als β -Nervenwachstumsfaktorrezeptor determiniert (Herrup und Shooter 1973). Seine Bezeichnung p75 trägt er aufgrund der pan-neurotrophinen Affinität (Aurikko et al. 2005) sowie seinem Molekulargewicht von 75 Kilodalton (Johnson et al. 1986). Er ist in den Axonen des zentralen und peripheren Nervensystems lokalisiert (Underwood und Coulson 2008), präziser in den Membranen der Neurone, mit einer extra- und einer intrazellulären Proteindomäne (Hasegawa et al. 2004). In ligamentär lokalisierten sensorischen Nervenendigungen dient p75 zur Differenzierung der korpuskulären Anteile (Rein et al. 2013a). Positive Immunoreaktivität für p75 wurde in der lamellaren Hüllstruktur der Pacini-Korpuskeln (Hagert et al. 2005), in den gruppiert liegenden Nervenendigungen der Golgi-ähnlichen Endigung (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2020a), in den Faszikeln der freien Nervenendigungen (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2015b) sowie in der Hülle nichtklassifizierbarer Korpuskeln nachgewiesen (Hagert et al. 2005; Rein et al. 2013a).

1.4.4 Glattmuskuläres Aktin

Die Tunica muscularis der Blutgefäßwand enthält glatte Muskulatur (Lüllmann-Rauch und Asan 2019), welche für die Regulation des Blutdrucks vor allem in den Arteriolen unabdingbar ist (Meßlinger 2014). Neben anderen Formen des Aktins enthält die glatte Muskulatur im menschlichen Körper eine hohe Konzentration des glattmuskulären α -Aktins (Fatigati und Murphy 1984), englisch: smooth-muscle actin (SmA), was ausschließlich in der glatten Muskulatur vorkommt und sich somit als histologischer Marker für Blutgefäße eignet (Vandekerckhove und Weber 1978). Histologische Untersuchungen zur Verteilung von Blutgefäßen wurden mit SmA am Sprunggelenk (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2013b), am Handgelenk (Mataliotakis et al. 2009; Rein et al. 2015b), am Daumensattelgelenk (Rein et al. 2019) sowie in den Atemwegen durchgeführt (West et al. 2015).

1.4.5 Cholinacetyltransferase

Das Enzym Cholinacetyltransferase (ChAT) katalysiert die Acetylierung von Cholin (Currier und Mautner 1974). Dabei entsteht Acetylcholin, der Transmitter des cholinergen Nervensystems (Bear et al. 2018). Neben der vorwiegenden Funktion als Botenstoff in den Synapsen des peripheren Nervensystems fungiert Acetylcholin auch als Neuromodulator des zentralen Nervensystems (Picciotto et al. 2012) und beeinflusst Immunität, Inflammation und Kanzerogenese (Cox et al. 2020). Die Immunoreaktivität gelang für die ChAT besser als für Acetylcholin (McGeer et al. 1984), so etablierte sich die ChAT zum immunoreaktiven Marker für cholinerge Neurone (Wu und Hersh 1994). Die ChAT ist in den Axonen der Neurone intrazellulär lokalisiert und wird axonal transportiert (Rossier 1977). Im Menschen existieren zwei Spleiß-Varianten der ChAT, eine findet sich vorwiegend im zentralen, die andere im peripheren Nervensystem, welche im Gegensatz zur zentralen ChAT intrazellulär auch in die Nuclei transportierfähig ist (Matsuo et al. 2005). Die ChAT eignet sich zur Detektion cholinergischer Neurone innerhalb von Nerven (Bellier und Kimura 2011). Die histologische Unterscheidung zwischen sensiblen und motorischen Faszikeln wurde mit der Immunfluoreszenz an Nerven des menschlichen Arms durchgeführt (Houser et al. 1983; Gesslbauer et al. 2017). Differenzierungen von Nervenendigungen mit Immunoreaktivität gegen die ChAT liegen zur Augenmuskulatur (Konakci et al. 2005; Zimmermann et al. 2011), zum respiratorischen Epithel (Katahashi et al. 1997), zum Endokard (Shenton et al. 2021) sowie zum Dickdarm vor (Humenick et al. 2019).

1.4.6 Carboanhydrase

Die Carboanhydrase (CA) katalysiert die Hydrierung von Kohlenstoffdioxid zu Hydrogencarbonat und einem Proton (Sly und Hu 1995; Lindskog 1997). Sie ist ein Metalloenzym, bestehend aus 259 Aminosäuren (Henderson et al. 1973; Lin und Deutsch 1974), mit einem Zinkion im aktiven Zentrum (Liljas et al. 1972). Es gibt 15 Unterformen der humanen

CA, wobei in neuronalen Strukturen die CA II, VII, VIII, X und XI vorkommen, welche alle im axonalen Zytosol vorliegen (Alterio et al. 2012). Die CA II ist das am schnellsten umsetzende Enzym des Menschen und eignet sich zur Differenzierung von afferenten und efferenten Neuronen (Carson und Terzis 1985; Riley et al. 1988; Tashian 1992). Die CA II ist im axonalen Zytoplasma von sensiblen Nerven immunhistochemisch deutlich häufiger nachzuweisen als in motorischen Nerven (Riley und Lang 1984; Wong et al. 1987). Außer in neuronalem Gewebe existiert die CA II auch in Erythrozyten (Meldrum und Roughton 1933; Nyman 1961), im Auge (Wistrand 1951), in Speicheldrüsen (Parkkila et al. 1990), im Epithel der Lunge, der Niere und des Gastrointestinaltrakts (Spicer et al. 1982; Kim et al. 1990), in Osteoklasten (Väänänen 1984) sowie in Spermatozoen (Parkkila et al. 1991). Histologische Studien, welche Nervenendigungen mit der Immunoreaktivität für die CA darstellen, existieren für Ruffini-Endigungen (Ochi et al. 1998), Pacini-Korpuskeln (Tohyama und Ide 1987), Muskelafferenzen (Szabolcs et al. 1989; Sanger et al. 1991) sowie Chemorezeptoren (Wang et al. 1994).

1.5 Bisherige Innervationsstudien am Ellenbogengelenk

Es liegen umfassende elektrophysiologische und histologische Arbeiten, sowohl im Tiermodell als auch an humanen Präparaten, zur propriozeptiven Innervation von Gelenken vor. Aufgrund einer Vielzahl an Untersuchungen werden nachfolgend nur die Untersuchungen zur Art. cubiti dargelegt. Die Ligg. des Ellenbogengelenks, lateral das RCL und das AL sowie medial das AUCL, das PUCL und das TUCL, wurden in modifizierter Goldchlorid-Imprägnierung bereits histologisch auf sensorische Nervenendigungen untersucht (Petrie et al. 1998). Kürzlich wurden das AL, das RCL mit dem Lig. collaterale ulnare laterale sowie das AUCL, das PUCL und das TUCL jeweils zusammengefasst nach anatomischen Regionen unterschieden und hinsichtlich der Typen der Mechanorezeptoren, der Dichte sowie der Lokalisation im Bandkomplex in der Goldchlorid-Imprägnierung untersucht (Kholinne et al. 2018a; Kholinne et al. 2018b). Mit dieser histochemischen Methode wurde in der Folge auch die Capsula articularis erstmals auf sensorische Nervenendigungen analysiert (Kholinne et al. 2019).

Zudem liegen Studien zur sensorischen Innervation der Capsula articularis cubiti der Katze (Halata und Groth 1976) und des Straußes vor (Palmieri et al. 2005). Artikuläre Nervenäste des N. musculocutaneus an der Art. cubiti der Katze wurden zudem anatomisch auf sensorische Nervenendigungen untersucht (Andersen et al. 1967), elektrophysiologisch stimuliert und in verschiedenen Winkelpositionen des Ellenbogengelenks analysiert (Baxendale und Ferrell 1983). Schließlich wurde der ligamentomuskuläre Reflexkreis durch Stimulation von Nervenästen des N. medianus am Lig. collaterale ulnare im Katzenmodell nachgewiesen (Phillips et al. 1997).

2 Zielstellung

Sensorische Nervenendigungen wurden nach Studien im periartikulären Gewebe des Knies der Katze in vier Typen klassifiziert (Freeman und Wyke 1967). Auch in den Bändern des humanen Ellenbogengelenks wurden diese mit der Imprägnierung von Goldchlorid in einer Studie an sechs humanen Leichenpräparaten beschrieben und deren interstrukturelle Verteilung erforscht (Petrie et al. 1998). In Untersuchungen an acht humanen Ellenbogenpräparaten wurde die Verteilung der Ruffini-Endigungen, Pacini-Korpuskeln und Golgi-ähnlichen Endigungen mit der gleichen Färbemethode hinzugefügt (Kholinne et al. 2018a; Kholinne et al. 2018b). Alle vier Rezeptortypen wurden auch in der Capsula articularis des Ellenbogengelenks nachgewiesen (Kholinne et al. 2019). Goldchlorid markiert jedoch nicht nur neurale Elemente, sondern auch Blutgefäße und retikuläre Fasern (Soule 1962; Koch et al. 1995; Gómez-Barrena et al. 1999), weshalb neuronales Gewebe nicht selektiv dargestellt wird. Zusätzlich hängt das Ausmaß der Imprägnierung mit Goldchlorid von der Dauer der Einwirkzeit ab (Raunest et al. 1998).

Eine spezifische Markierung neuronaler Strukturen mit immunhistochemischen Methoden und den Zielantigenen S100, p75 und PGP 9,5 wurde erfolgreich angewendet (Albuerne et al. 2000; Hagert et al. 2004; Tingaker et al. 2006; Pederiva et al. 2008; Rein et al. 2013a; Rein et al. 2015b). Die singuläre Färbemöglichkeit eines Antikörpers pro Schnitt in der Immunhistochemie erschwert jedoch die Auswertungen, da für die vergleichende Analyse zwischen den Antikörpern die jeweiligen Schnitte gewechselt und die Korpuskeln neu lokalisiert werden müssen (Rein et al. 2013a). Die Darstellung und das Studium der Morphologie von sensorischen Nervenendigungen lassen sich mit Methoden der Immunfluoreszenz präzisieren, welche durch simultanes Anfärben das vergleichende Untersuchen mehrerer neuronaler Marker erleichtert (Lee et al. 2012; Rein et al. 2020a). Am periartikulären Gewebe des menschlichen Ellenbogengelenks fehlen Studien mit diesen spezifischen Untersuchungsmethoden. Zudem ist ungeklärt, ob ligamentäre Rezeptoren sensibel, motorisch oder gemischt innerviert sind. Diese Unterscheidung ist mit der Immunfluoreszenz realisierbar (Gesslbauer et al. 2017).

Zusammenfassend ergeben sich für die vorliegende Arbeit die folgenden Fragen:

Welche Typen von Mechanorezeptoren sind in den periartikulären Strukturen des menschlichen Ellenbogengelenks zu finden?

Wo sind die sensorischen Nervenendigungen lokalisiert?

Wie hoch ist die Dichte der sensorischen Nervenendigungen in der Gesamtverteilung, in den anatomischen Komplexen und interstrukturell?

Korreliert das Vorhandensein verschiedener sensorischer Rezeptortypen untereinander?

Liegen sensibel, motorisch oder gemischt innervierte sensorische Nervenendigungen vor?

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Instrumente

Es wurden die genutzten Materialien im Anhang zusammengestellt und entsprechend den Arbeitsschritten für die Dissektion (Tab. 6), für das Herstellen der Paraffinschnitte (Tab. 7), der Lösungen (Tab. 8), der Färbungen (Tab. 9) und für die histologische Analyse (Tab. 10) geordnet.

3.1.2 Stoffe und Lösungen

Die verwendeten Stoffe und Lösungen wurden in der Reihenfolge ihres Gebrauchs im Anhang aufgelistet, zuerst die Chemikalien (Tab. 11) und anschließend die Lösungen (Tab. 12).

3.1.3 Antikörper

Die Primärantikörper mit den jeweils verwendeten Konzentrationen sind in Tab. 2 angegeben, für die Sekundärantikörper und 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI) wurde in Tab. 3 zusätzlich die Wellenlänge des Lichtes zur Exzitation (Ex.) und Emission (Em.) aufgeführt.

Tabelle 2: Primärantikörper

Target	Eigenschaften	Hersteller	Konzentration
S100	Monoklonales Immunglobulin G (IgG) gegen das humane Calciumbindeprotein S100B, Kaninchen	NBP2-53188, Novus Biologicals, Bio-Techne GmbH, Wiesbaden, Deutschland	1:250
p75	Monoklonales IgG gegen den humanen niedrigaffinen Neurotrophinrezeptor p75, Maus	P08138, Abgent, Antibodies-Online GmbH, Aachen, Deutschland	1:250
PGP 9,5	Polyklonales IgG gegen die Ubiquitin-Carboxyterminale Hydrolase L1, Proteingenprodukt 9,5, Meerschweinchen	NB100-1640, Novus Biologicals, Bio-Techne GmbH, Wiesbaden, Deutschland	1:1000
SmA	Polyklonales IgG gegen das humane glattmuskuläre Aktin, Ziege	R33746-100UG, Biomol GmbH, Hamburg, Deutschland	1:250
ChAT	Polyklonales IgG gegen die humane ChAT, Ziege	AB144P, Merck Millipore/ Chemicon International, Temecula, Kanada	1:200
CA	Polyklonales IgG gegen die humane CA II, Schaf	AHP206, Bio Rad AbD Serotec Ltd., Oxford, Vereinigtes Königreich	1:600

Tabelle 3: Sekundärantikörper

Protein	Tier	Informationen	Ex.	Em.	Konzentration
S100	Kaninchen	711-165-152, Monoklonales IgG aus dem Esel gegen das Kaninchen, konjugiert mit dem Fluorophor Cy TM 3, Dianova GmbH, Hamburg	550	570	1:800
		711-485-152, Monoklonales IgG aus dem Esel gegen das Kaninchen, konjugiert mit dem Fluorophor DyLight TM 488, Dianova GmbH, Hamburg	493	518	1:800
p75	Maus	715-545-151, Monoklonales IgG aus dem Esel gegen die Maus, konjugiert mit dem Fluorophor AlexaFluor®488, Dianova GmbH, Hamburg	493	519	1:800
			nm	nm	
PGP 9,5	Meerschwein	706-605-148, Monoklonales IgG aus dem Esel gegen das Meerschwein, konjugiert mit dem Fluorophor AlexaFluor®647, Dianova GmbH, Hamburg	651	667	1:1000
			nm	nm	
SmA ChAT	Ziege	705-505-147, Monoklonales IgG aus dem Esel gegen die Ziege, konjugiert mit dem Fluorophor DyLight TM 549, Dianova GmbH, Hamburg	555	568	1:800
			nm	nm	
CA	Schaf	ABIN611859, Monoklonales IgG aus dem Esel gegen das Schaf, konjugiert mit dem Fluorophor DyLight TM 650, antibodies-online GmbH, Aachen, Deutschland	652	672	1:400
			nm	nm	
DAPI		Fluoreszenzmarkierung der Desoxyribonukleinsäure, Artikelnummer: 6335.1, Carl Roth GmbH+Co. KG, Karlsruhe, Deutschland	359	461	1:1000
			nm	nm	

3.1.4 Software

Im Anhang ist die bei der Recherche, Datenerhebung, Auswertung und Ergebnispräsentation angewendete Software in Tab. 13 aufgeführt.

3.1.5 Präparate

Es standen elf transhumeral abgetrennte Armpräparate von Körperspendern des anatomischen Instituts der Universität Barcelona zur Verfügung, wobei es sich um fünf linke und sechs rechte Arme handelte. Die Präparate entstammten in neun Fällen weiblichen, in zwei Fällen männlichen

Geschlechts. Das Alter bei Todeseintritt betrug im Median 72 Jahre (Minimum: 67 – Maximum: 75 Jahre). Die Todesursachen umfassten Lungenembolie, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Multiorganversagen nach viszeralkirurgischem Eingriff.

3.2 Methoden

Die Dissektion der Gelenke fand im Institut für Anatomie der Universität Barcelona in Kooperation mit Dr. Manuel Llusá Pérez und Dr. Marc Garcia-Elias vom Kaplan Hand Institut in Barcelona, Spanien, statt. Die histologische Aufarbeitung und Auswertung der Proben wurde im Sächsischen Inkubator für Klinische Translation der Universität Leipzig durchgeführt, wobei die Proben in den Laborräumen der Abteilung für Entwicklungsbiologie am Institut für Biologie der Universität Leipzig gefärbt wurden. Die Proben wurden dann an konfokalen Mikroskopen der Bioimaging Core Facility der Universität Leipzig histologisch ausgewertet.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission unter der Prüfnummer 33/17 genehmigt. Dabei lag eine finanzielle Unterstützung von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung mit der Fördernummer FR-0272 und der Bauerfeind AG unter der Fördernummer 8344 vor. Zu keiner Zeit bestand ein direkter oder indirekter Einfluss der geldgebenden Organisationen auf die Planung, Auswertung oder Veröffentlichung der Studie.

3.2.1 Dissektion

Nach dem transhumeralen Absetzen am proximalen Humerusschaft wurden elf humane Leichenarmpräparate im anatomischen Institut der Universität Barcelona bei -20°C tiefgefroren und am Tag vor der Dissektion zum Auftauen über Nacht bei 4°C gelagert. Die Dissektion wurde mit 2,5-facher Lupenbrillenvergrößerung durchgeführt. Zunächst wurden makroskopisch pathologische Veränderungen an allen Präparaten, wie Verletzungen, Knochen- oder Bandläsionen, Entzündungen oder post-traumatische Veränderungen ausgeschlossen. Mit dem Bildwandler wurde die Art. cubiti aller Präparate in der antero-posterioren und in der lateralen Ebene zum Ausschluss knöcherner Läsionen untersucht.

Die zu analysierenden Strukturen des Ellenbogengelenks wurden nach Entfernen der Haut und des subkutanen Fettgewebes schonend mit anatomischen Pinzetten präpariert und freigelegt. Einzeln präpariert wurden so die AJC und die PJC (Abbildung (Abb.) 1). Die AJC wurde proximal halbkreisförmig von der Fossa coronoidea am Humerus zwischen den Epicondylus medialis et lateralis abgesetzt. Die distale Dissektionslinie der AJC verlief über das Collum radii und distal des Processus coronoideus über die Ulna, auf einer Linie zwischen dem AL und dem Lig. collaterale ulnare. Die PJC wurde proximal der Fossa olecrani am Humerus abgesetzt und distal des Olecranon. An den Seiten verlief die Dissektion der PJC medial der Epicondylus medialis et lateralis.

Zwischen dem Epicondylus medialis humeri, dem Processus coronoideus und dem Olecranon spannte sich das Lig. collaterale ulnare auf, dessen drei Anteile, das AUCL, das PUCL und das TUCL, disseziert wurden (Abb. 2). Das AUCL wurde proximal des Epicondylus medialis disseziert, verlief an der Oberfläche der medialen AJC nach distal und wurde dort am Processus coronoideus, dorsal von dessen Spitze, abgesetzt. Weiter dorsal am Processus coronoideus entsprang das PUCL, welches fächerförmig zum Olecranon zog und in der Fossa semilunaris ulnae inserierte, wo das PUCL abgesetzt wurde. Das TUCL verband die Ansatzstellen von AUCL und PUCL, verlief zwischen dem Epicondylus medialis und dem Olecranon, wo es an den knöchernen Insertionen abgesetzt wurde.

Das RCL wurde am Epicondylus lateralis abgelöst, in seinem Verlauf über das laterale Segment des Caput radii verfolgt und an der Insertion am AL reseziert. Das AL lief um das Caput radii und wurde an den Margines anterior et posterior der Incisura radialis ulnae abgetrennt (Abb. 3). Bei der Entnahme wurden die distalen radialen Ansätze der Bänder und der Gelenkkapsel mit einer Einzelknopfnahse eines 4-0 Prolene Fadens markiert. In 4%igem Paraformaldehyd wurden die Proben transportiert und weiterverarbeitet (Llusá Pérez et al. 2009).

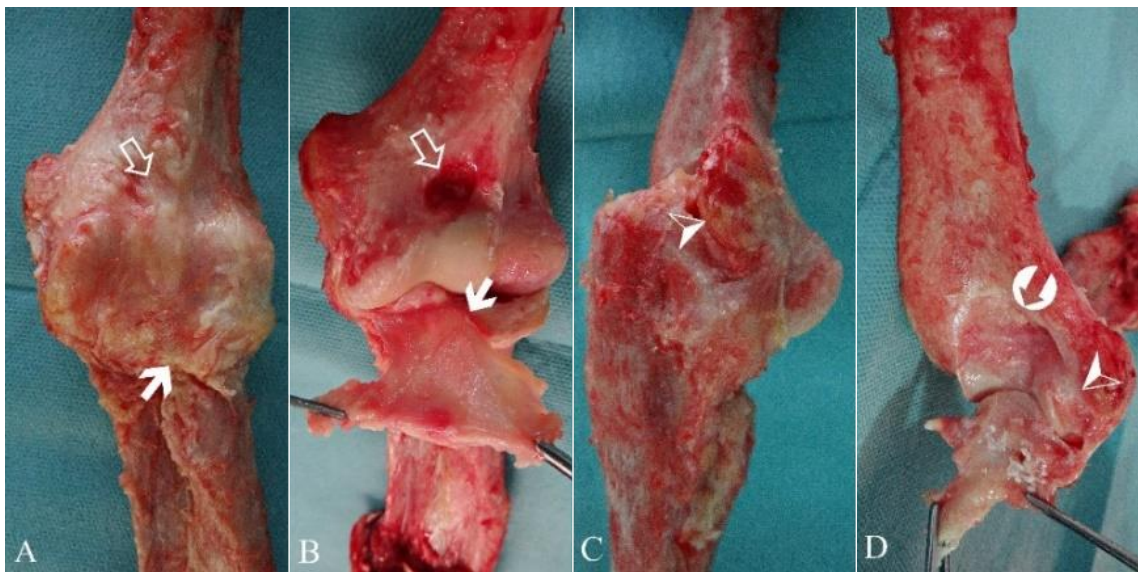


Abbildung 1: Dissektion der Capsula articularis. Zu sehen ist das Ellenbogengelenk in der anterioren (A und B) und posterioren Ansicht (C und D). Die AJC wurde proximal am Rande der Fossa semilunaris abgesetzt (Pfeilrahmen in A und B) sowie distal über dem Caput radii (Pfeil in A und B). Die PJC wurde am lateralen und medialen Epicondylus humeri (Pfeilspitze in C und D) disseziert sowie distal am Olecranon und proximal an der Fossa olecrani humeri (Kreispeil in D).

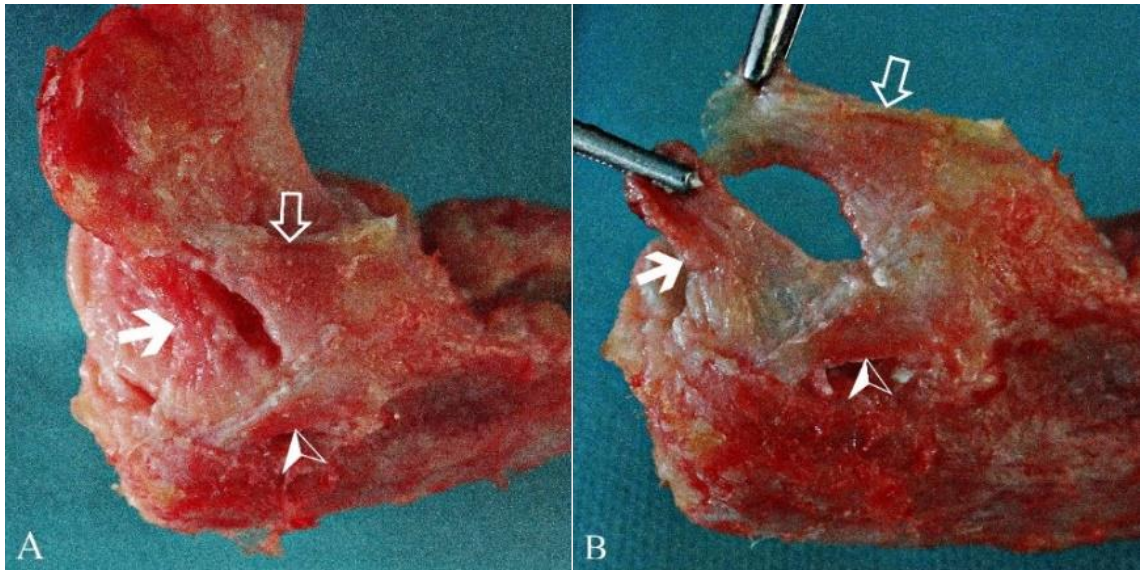


Abbildung 2: Dissektion des medialen Bandkomplexes. Die Art. cubiti ist vor (A) und nach der Dissektion der humeralen Insertionen des AUCL und PUCL sowie nach Exartikulation des Humerus von medial gezeigt (B). Das Lig. collaterale ulnare setzt sich aus drei Anteilen zusammen, dem AUCL (Pfeilrahmen in A und B) zwischen dem Epicondylus medialis humeri und dem Processus coronoideus ulnae, dem PUCL (Pfeil in A und B) zwischen dem Epicondylus medialis humeri und dem Olecranon sowie dem TUCL (Pfeilspitze in A und B) zwischen dem Olecranon und dem Processus coronoideus ulnae.

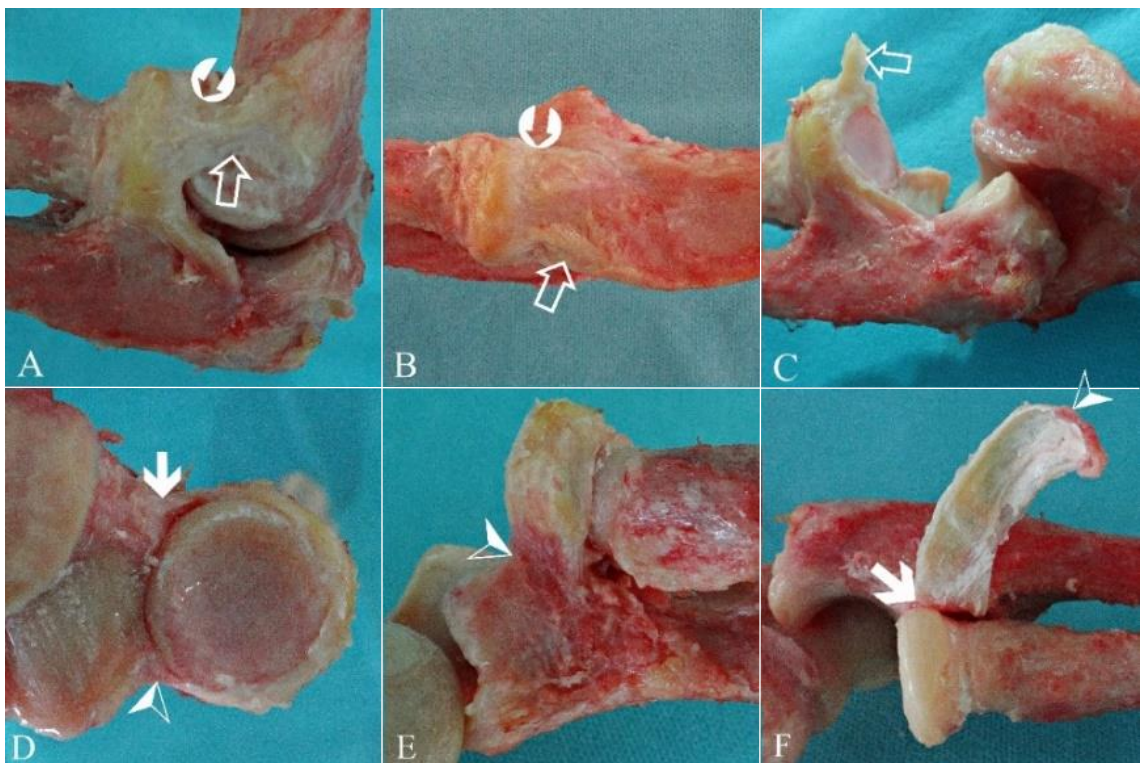


Abbildung 3: Dissektion des lateralen Bandkomplexes. Das Ellenbogengelenk ist von lateral in Flexion (A), Extension (B), nach Dissektion des RCL (C, D und E) sowie nach Dissektion des AL (F) dargestellt. Das RCL (Pfeilrahmen in A, B und C) wurde an dessen humeralen Ursprung und an der Insertion in das AL disseziert (Kreis Pfeil in A und B). Das AL lag fest um das Collum radii und inserierte anterior (Pfeil in D und F) und posterior (Pfeilspitze in D, E und F) davon an der Ulna, wo es ebenfalls disseziert wurde.

3.2.2 Immunfluoreszenz

Von den in Paraformaldehyd fixierten Gewebeproben wurde zuerst der Faden gelöst und an der radial distalen Ansatzstelle ein Farbpunkt zur späteren anatomischen Orientierung mit der Markierungsfarbe gesetzt. Anschließend wurden die Proben im Gewebeeinfiltrationsautomaten in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert. Ausgehend vom Bad der Präparate in einer 100%igen Formalinlösung für eine Stunde wurde zunächst in Ethanol in aufsteigender Konzentration entwässert, und zwar 40 Minuten in 70%igem Ethanol, 40 Minuten in 95%igem Ethanol, 35 Minuten in 100%igem Ethanol, zweimal 40 Minuten in 100%igem Ethanol und abschließend 60 Minuten in 100%igem Ethanol. Dreimal wurden die Proben in 100%igem Xylol zu jeweils einmal 45, 60 und 75 Minuten belassen. Die Temperatur wurde dann von 37°C auf 62°C erhöht, wobei die Proben dreimal für jeweils 60 Minuten in flüssiges Paraffin eingetaucht wurden. Nun wurden die Proben in die Paraffinausgießstation übertragen. Dort wurden sie im flüssigen Paraffin in passende Gewebekästen gegossen. Auf der Paraffinausgießstation mit 2°C Oberflächentemperatur härteten die Paraffinblöcke aus.

Am Mikrotom wurden von den Gewebeproben in den Paraffinblöcken 4 µm dicke Schnitte für die histologischen Färbungen sowie Reserveschnitte angefertigt, wobei insgesamt zwei Ebenen zur Analyse mit einem Abstand von 50 µm hergestellt wurden (Tab. 4). Die Paraffinschnitte wurden kurz nacheinander schwimmend in zwei Wasserbäder bei zunächst Raumtemperatur und darauffolgend bei 40°C gegeben, um eine möglicherweise auftretende Gewebezerrung durch das Schneiden am Mikrotom zu korrigieren. Die auf silanebeschichteten Objektträgern aufgezogenen Paraffingewebeschnitte wurden bis zur Färbung bei Raumtemperatur lichtgeschützt gelagert.

Tabelle 4: Schnittebenen

Schnitt	Dicke	Färbung	Funktion	
1	4 µm	S100, p75, PGP 9,5	Ebene 1 Analyse der Korpuskeln	
2	4 µm	S100, SmA		Analyse der Blutgefäße
3	4 µm	ChAT, CA		Differenzierung sensible und motorische Innervation
4-6	4 µm	-	Reserve	
7-11	10 µm	-	Erreichen der 2. Analyseebene	
12	4 µm	S100, p75, PGP 9,5	Ebene 2 Analyse der Korpuskeln	
13	4 µm	S100, SmA		Analyse der Blutgefäße
14	4 µm	ChAT, CA		Differenzierung sensible und motorische Innervation
15-17	4 µm	-	Reserve	
18-20	4 µm	Primärantikörper	Negativkontrolle der Biolumineszenz	
21-23	4 µm	Sekundärantikörper	Negativkontrolle der Hintergrundfärbung	

Die 4 µm starken Paraffinschnitte auf den Objektträgern wurden vor dem Färben entparaffiniert. Das geschah für zweimal zehn Minuten in 100%igem Xylol, darauf wurde eine Rehydrierung des Gewebes in einer absteigenden Ethanolreihe durchgeführt. Nach zweimaligen zweiminütigem Baden der Objektträger in 100%igem Ethanol folgten jeweils ein Gang für je zwei Minuten in 96%iger, 90%iger, 80%iger, 70%iger und 50%iger Ethanollösung, um abschließend für zweimal zwei und einmal drei Minuten in destilliertem Wasser rehydriert zu werden. Die paraffinfreien Gewebeschnitte wurden vorsichtig mit Zellstoffpapier vom destillierten Wasser des letzten Entparaffinierungsschrittes getrocknet und das Gewebe auf dem Objektträger mit einem wasserabweisenden Stift umrandet, um die später applizierten Lösungen auf der Zielstruktur zu halten. Auf die Präparate wurden nun 10µl einer 1%igen Trypsinlösung gegeben. Die damit vollständig bedeckten Gewebeschnitte wurden in einer Feuchtkammer, bestehend aus einem Plastikgehäuse und durchfeuchtetem Filterpapier, im Trocknungsöfen auf 37°C erhitzt und für zehn Minuten inkubiert. Dadurch wurden die durch Fomalinfixierung blockierten Epitope mit der Peptidase Trypsin für die Antikörperfärbung gelöst (Key 2003). Anschließend wurden die Objektträger viermal für je drei Minuten bei Raumtemperatur in destilliertem Wasser gewaschen. Nachfolgend wurde der Image iTTM FX Signalverstärker für 30 Minuten auf die Präparate gegeben, um die unspezifische Hintergrundfärbung später hinzugegebener Sekundärantikörper zu eliminieren. Um unspezifische Bindungsstellen der Primärantikörper zu blockieren, folgte darauf für drei Stunden bei Raumtemperatur in der Feuchtkammer die Inkubation mit einer Blockierlösung, die 10%iges Eselserum, 1%iges bovines Serumalbumin und 0,1%iges Triton-X-100 in einer 1%igen Phosphat-Salz-Pufferlösung, englisch: phosphat-buffered saline (PBS), enthielt. Diese wurde analog zum Trypsin auf die vorher gereinigten Gewebeschnitte pipettiert. Nun wurden die Primärantikörper auf die Präparate gegeben. Die Primärantikörper wurden zuvor am Reagenzglasschüttler durchmischt, bei 4°C und 12000 Umdrehungen pro Minute für 20 Minuten zentrifugiert, dann mit der PBS-Lösung auf ihre spezifische Konzentration verdünnt und mit den anderen Primärantikörpern der jeweiligen Gewebeschnittfärbung in 2 ml fassenden Eppendorfgefäßen zusammengegeben.

Die erste Primärantikörpermischung enthielt die Antikörper gegen S100, p75 und PGP 9,5 für den ersten Immunfluoreszenzschnitt. Die Mischung der Primärantikörper für den zweiten Immunfluoreszenzschnitt je analysierte Ebene beinhaltete ebenfalls den Antikörper gegen S100 sowie den Antikörper gegen das SmA. Für den dritten Schnitt je Ebene gab es zwei Primärantikörperlösungen, die nacheinander aufgetragen wurden. Zuerst wurde der Antikörper gegen ChAT, einen Tag später der Antikörper gegen CA aufgetragen. Vor der Applikation wurden alle Primärantikörpermischungen am Reagenzglasschüttler durchmischt und bei 4°C und 12000 Umdrehungen pro Minute für 20 Minuten zentrifugiert. Nach dem Inkubieren der Blockierungssubstanz für drei Stunden wurde diese von den Gewebeschnitten vorsichtig mit Papier aufgesaugt und somit entfernt. Dann wurden die vorbereiteten Primärantikörperlösungen

auf die jeweiligen Immunfluoreszenzschnitte gegeben, auf den ersten Schnitt Antikörper gegen S100, p75 und PGP 9,5, auf den zweiten gegen S100 und SmA, und auf den dritten zunächst gegen ChAT. Die Schnitte wurden bei 4°C für 24 Stunden mit den Primärantikörpern inkubiert. Am Folgetag wurden die zugehörigen Sekundärantikörper sowie der zweite Primärantikörper für den dritten Immunfluoreszenzschnitt vorbereitet: In PBS-Lösung wurden die Sekundärantikörper für die zu färbenden Schnitte gegeben. Für den ersten Immunfluoreszenzschnitt waren das Cyanine3, AlexaFluor649, AlexaFluor488 und DAPI für die Primärantikörper S100, p75 und PGP 9,5. Für den zweiten Schnitt wurden AlexaFluor549 und AlexaFluor488 für SmA und S100 vorbereitet, für den dritten der Primärantikörper gegen die CA. Die Objektträger wurden nach der 24-stündigen Inkubationszeit mit dem Primärantikörper in PBS-Lösung für zwei Minuten gewaschen. Auf dem Objektträger mit dem dritten Immunfluoreszenzschnitt wurde für eine Stunde die Blockierungssubstanz appliziert, um anschließend mit der Primärantikörperlösung gegen die CA für 24 Stunden bei 4°C inkubiert zu werden. Nach Zugabe des Primärantikörpers gegen die ChAT war das Blockieren unspezifischer Bindungsstellen auf dem dritten Immunfluoreszenzschnitt noch einmal notwendig, damit die beiden Primärantikörper nicht auf dem Präparat interagierten. So wurden unspezifische Parallelfärbungen durch beide Primärantikörper verhindert und die spezifischen Immunreaktionen der Primärantikörper sichergestellt. Die Objektträger des ersten und zweiten Immunfluoreszenzschnittes wurden ebenfalls für zwei Minuten in der PBS-Lösung gewaschen. Dann wurden die vorbereiteten Sekundärantikörperlösungen aufgetragen. Diese verblieben so für 30 Minuten in der Feuchtkammer bei Raumtemperatur und unter Lichtschutz. Im Folgenden wurden die Objektträger in einer 1%igen PBS-Lösung gewaschen, die Objektträger der ersten Färbenebene für fünf mal fünf Minuten, die der zweiten Färbenebene für drei mal fünf Minuten, und abschließend beide für einmal fünf Minuten in Reinstwasser. Die Proben auf den Objektträgern wurden mit Zellstoff vom Wasser weitestgehend befreit und erhielten Antifade Glass Mountant als Schutzlösung für die Immunfluoreszenzfarben. Danach wurden die Proben eingedeckelt und lichtgeschützt im Kühlschrank bei 4°C gelagert. Innerhalb einer Woche nach Beenden des Färbeprozesses wurden die Proben mikroskopiert. Durch die zeitnahe histologische Analyse wurden Artefakte durch Verblässen der Sekundärantikörper ausgeschlossen. Die Objektträger der dritten Färbenebene wurden am dritten Tag nach der Inkubation des Primärantikörpers gegen CA gewaschen, für 30 Minuten mit den Antikörperlösungen gegen Ziege und Schaf inkubiert und abschließend für fünf mal fünf Minuten in der PBS-Lösung und einmal fünf Minuten in Reinstwasser gewaschen, bevor sie mit Antifade Glass Mountant und einem Deckglas im Kühlschrank geschützt gelagert wurden. Die Spezifität der verwendeten Antikörper wurde durch den Western Blot des Herstellers bestätigt. Positivkontrollen der Antikörperfärbungen wurden durchgeführt an Gewebe, welches mikroanatomisch das gesuchte Antigen enthält. Das waren Nervenpräparate, Schnitte des humanen N. medianus und des humanen N. ulnaris mit der

angrenzenden A. ulnaris. Am N. medianus wurden die Antigene S100, p75 und PGP 9,5 bestätigt, am N. ulnaris und der A. ulnaris die Antigene S100, SmA, CA und ChAT. Der N. ulnaris enthält als gemischter Nerv die CA und die ChAT, die A. ulnaris SmA in der Tunica muscularis. Negativkontrollen des Primärantikörpers wurden durchgeführt, indem die Antikörper im Färbeprotokoll durch die PBS-Lösung ersetzt wurden. Dabei fiel eine schwache Biolumineszenz des kollagenen Gewebes auf, von der sich die nach Protokoll gefärbten Nervenendigungen in der Analyse deutlich unterschieden. Hierfür wurden Präparate vom periartikulären Bindegewebe des humanen Ellenbogengelenks verwendet. Zusätzlich ging Gewebe in die Kontrollanalyse mit ein, welches keine neuronalen Strukturen als Angriffspunkte der Antikörper gegen S100, p75, PGP 9,5 enthielt, weder sensibel noch motorisch war, als Angriffspunkte der Antikörper gegen die CA und die ChAT, und keine Blutgefäße enthielt, um eine Immunreaktivität für SmA auszuschließen. So wurden Fettgewebepreparate in gleicher Weise wie die analysierten Gewebeschnitte gefärbt. Die Färbung des Fettgewebes ohne Angriffsstellen der Primärantikörper visualisierte die unspezifische Hintergrundfärbung des Sekundärantikörpers (Hewitt et al. 2014).

3.2.3 Sensorische Nervenendigungen

Die Präparate wurden numerisch pseudonymisiert. Die nachfolgenden mikroskopischen Untersuchungen wurden geblindet durchgeführt. Die morphologische Analyse erfolgte durch zwei unabhängige Untersuchende, Paul Lühmann und apl. Prof. Dr. med. Susanne Rein, MBA. Durch die fluoreszenzmikroskopische Analyse der einzelnen Präparate wurden die verschiedenen Korpuskeln gezählt und deren Werte auf die Fläche des einzelnen Präparates adjustiert, woraus sich die Dichte der Korpuskeln berechnen ließ. Im mikroskopischen Scan wurde der Umriss des gesamten Präparates eingezeichnet und so die Fläche erfasst.

Ruffini-Endigungen sind als eiförmige, von einer dünnen Bindegewebskapsel umgebene, circa 80µm-100µm große Nervenendigungen beschrieben, die terminale Nervenendigungen und ein Zentralaxon enthalten. Das zuführende Axon misst 6–10µm (Freeman und Wyke 1967). Periartikulär kommen Ruffini-Endigungen mit und ohne charakteristische zylinderförmige, perineuriumsähnliche umgebende Kapsel vor. Das sensible Axon tritt in die Ruffini-Endigung ein und verzweigt sich im Inneren (Halata und Munger 1980). Immunoreaktiv zeigen sich Ruffini-Endigungen für S100 in den terminalen Aufzweigungen, für p75 vor allem in der Kapsel und für PGP 9,5 in den terminalen Nerven aufzweigungen und im Zentralaxon (Hagert et al. 2004).

Pacini-Korpuskeln messen als Lamellenkörperchen im Durchmesser bis zu zwei Millimeter. Typische Größen sind jedoch 200–300µm (Freeman und Wyke 1967). Im Zentrum eines Pacini-Korpuskels liegt die unmyelinisierte sensible Nervenfasern, darum der aus Lamellen bestehende Innenkolben und eine umfassende äußere Lamellenschicht, welche von einer bindegewebigen Kapsel mit versorgenden Blutgefäßen umgeben wird (Bell et al. 1994). Zudem liegen Pacini-Korpuskeln oft gruppiert dicht beieinander (Freeman und Wyke 1967).

Golgi-ähnliche Endigungen wurden in verschiedenen artikulären Geweben gefunden (Macefield 2005; Rein et al. 2013a; Rein et al. 2020a). Sie zeichnen sich durch eine spindelförmige oder helikale Form aus (Morisawa 1998). Die Größe von Golgi-ähnlichen Endigungen ist variabel, jedoch stellt sie den größten der vier Rezeptortypen nach Freeman und Wyke (1967) dar (Hagert et al. 2012; Rein et al. 2013a; Yeo et al. 2016; Rein et al. 2020a). Das zuführende Axon misst bis zu 17 µm, die gruppierten, fusiformen Nervenendigungen unter einer dünnen Bindegewebskapsel bis zu 500µm x 150µm (Freeman und Wyke 1967).

Freie Nervenendigungen sind im gesamten menschlichen Körper zu finden und stellen die Endabschnitte sensibler Fasern dar. Sie sind nur noch unvollständig von Schwann-Zellen bedeckt (Deller und Welsch 2018). Die Axone sind immunoreaktiv für PGP 9,5, während die Schwann-ähnlichen Zellen für S100 immunoreaktiv sind. Das Perineurium zeigt sich hingegen positiv immunoreaktiv für p75 (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2015b; Rein et al. 2020a).

Neuronale Korpuskeln in der Immunfluoreszenz, die morphologisch keiner der aufgeführten etablierten Mechanorezeptortypen zuzuordnen sind, wurden als nichtklassifizierbare Korpuskeln gewertet und anhand ihrer Form wiederum in drei Kategorien eingeteilt, entweder als bulbäre, dendritische oder lamellare nichtklassifizierbare Korpuskeln. Dendritische Korpuskeln sind den Ruffini-Endigungen oder Golgi-ähnlichen Endigungen ähnlich, aber erfüllen deren morphologische Kriterien nicht. Lamellare Körperchen ähneln den Pacini-Korpuskeln, und bulbären Körperchen fehlt die Struktur, um einem Rezeptortyp im Speziellen zu entsprechen.

Die Tunica adventitia der Blutgefäße ist innerviert und enthält Nervenfasern, die immunoreaktiv für die verwendeten Antikörper S100 und PGP 9,5 sind. Die Tunica intima ist wiederum immunoreaktiv für p75. Je nach histologischem Anschnitt sind Blutgefäße gelegentlich nicht eindeutig von sensorischen Nervenendigungen morphologisch zu unterscheiden. Zur eindeutigen Identifikation wurden im zweiten Immunfluoreszenzschnitt die Antikörper gegen S100 und SmA verwendet (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2014). Die Tunica muscularis der Blutgefäße enthält SmA und wird damit markiert, wodurch Blutgefäße eindeutig identifiziert wurden (Vandekerckhove und Weber 1978). Mit S100 wurde die Lokalisation der Nervenendigung aus der Simultanfärbung mit S100, p75 und PGP 9,5 in Relation zum Blutgefäß hergestellt.

Um die Qualität der Innervation der Nervenendigungen zu differenzieren, wurde der dritte Immunfluoreszenzschnitt je Ebene mit Antikörpern gegen die CA und die ChAT gefärbt. Je nach Immunreaktion auf die Enzyme waren die Endigungen positiv für die CA und negativ für die ChAT (CA+ChAT-), positiv für die ChAT und negativ für die CA (CA-ChAT+), positiv sowohl für die CA als auch für die ChAT (CA+ChAT+), oder ohne Immunreaktion für beide Enzyme, weder für die CA noch für die ChAT (CA-ChAT-). Die Nervenendigungen, deren Lokalisation im dritten Immunfluoreszenzschnitt nicht reproduzierbar war, gingen in die Analyse als nicht immunoreaktiv für beide Enzyme ein (CA-ChAT-).

3.2.4 Statistik

Vor Beginn der vorliegenden Studie wurde eine Fallzahlplanung anhand der Studie mit Leichenpräparaten von Rein et al. (2013a) durchgeführt, welche mit immunhistochemischen Methoden die Innervation der Bänder des Sprunggelenks untersuchte. Dabei zeigten sich signifikant mehr Ruffini-Endigungen im Lig. tibiofibulare anterius ($1,25 \pm 0,8$ Ruffini-Endigungen) als im medialen Bandkomplex des Sprunggelenks ($0,5 \pm 0,5$ Ruffini-Endigungen; $p=0,005$). Daraus ergab sich eine gepoolte Varianz der Mittelwerte von 0,445 und eine gepoolte Standardabweichung von 0,6671. Aufgrund der in dieser Studie zu vergleichenden sieben Gruppen wird eine erhöhte Variabilität der Daten angenommen, weshalb die Varianz der Mittelwerte mit 0,5 und die gepoolte Standardabweichung mit 0,75 kalkuliert wurden. Die Effektstärke betrug dabei 1,12. Mit einer Power von 80% und einem $\alpha=0,05$ wurde eine Fallzahl von $n=11$ pro Gruppe errechnet. Zur Fallzahlplanung wurde das Programm G*Power verwendet, zur Datenerhebung und Diagrammerstellung Microsoft Excel und zur Berechnung der Statistik SPSS, deren Bezugsquellen in Tab. 13 im Anhang angegeben sind.

Die Deskription der Ergebnisse erfolgte mit dem Median sowie Minimum und Maximum. Bei signifikanten Ergebnissen wurde die Wahrscheinlichkeit des Fehlers 1. Art der Teststatistik als p-Wert und bei Korrelationsanalysen zusätzlich der Regressionskoeffizient r angegeben. Die Lokalisation in den jeweiligen Ebenen und die Innervation der Korpuskeln nach CA und ChAT wurden jeweils als kategoriale Häufigkeiten mit dem zweiseitigen exakten Test nach Fisher in Kontingenztafeln untersucht. Für die Verteilung der Nervenendigungen und deren Innervation wurden die Daten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung analysiert. Da eine Normalverteilung der erhobenen Werte nicht vorlag, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test für die Dichte der Korpuskeln ausgeführt. Die Korrelationen zwischen den Dichten der einzelnen Rezeptortypen wurde mit dem Spearman-Rangkorrelationskoeffizient bestimmt. Obwohl bekannt ist, dass die Dichte der sensorischen Nervenendigungen mit dem Alter abnimmt (Rein et al., 2013a), wurde eine Korrelationsanalyse zum Alter nicht durchgeführt, da alle Präparate der Untersuchung ein hohes Lebensalter mit einer geringen Spannweite aufwiesen. Der Fehler 1. Art wurde auf $\alpha=0,05$ festgesetzt und für die nicht-parametrischen Tests nach Bonferroni (1936) adjustiert, das heißt durch die Anzahl der Vergleiche dividiert. Bei der Analyse der fünf Rezeptortypen in der Gesamtverteilung, in der Verteilung in den Komplexen, in der interstrukturellen Verteilung und in der Korrelation ergaben sich somit zehn mögliche Vergleiche mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,005$. In der Verteilung zwischen den drei Komplexen waren drei Vergleiche möglich, sodass das Signifikanzniveau bei $\alpha=0,017$ lag. Interstrukturell waren es 21 mögliche Vergleiche mit einem finalen Signifikanzwert von $\alpha=0,0024$. Die statistische Beratung übernahm Herr Prof. Dr. rer. nat. Andreas Wienke vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die Berechnungen wurden von Paul Lühmann durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Immunfluoreszenz

In den 154 untersuchten Analyseebenen wurden insgesamt 2575 sensorische Nervenendigungen erfasst. In jeweils einer Ebene der PJC, in drei Ebenen des AL und in sieben analysierten Ebenen des TUCL fanden sich keine sensorischen Nervenendigungen.

4.1.1 Ruffini-Endigungen

Ruffini-Endigungen erschienen in der Immunfluoreszenzfärbung als rundliche bis ovaläre Korpuskeln von 40 μm bis 100 μm Durchmesser. Die Kapsel war immunreaktiv für p75, während die dendritischen terminalen Nervenendigungen im Inneren keine Immunreaktivität für p75 aufwiesen. Diese waren positiv für S100 und PGP 9,5. Das Zentralaxon am Rand der Ruffini-Endigung zeigte eine deutlich positive Immunreaktivität für PGP 9,5 (Abb. 4). In 35 der untersuchten 77 Präparate wurden insgesamt 118 Ruffini-Endigungen identifiziert.

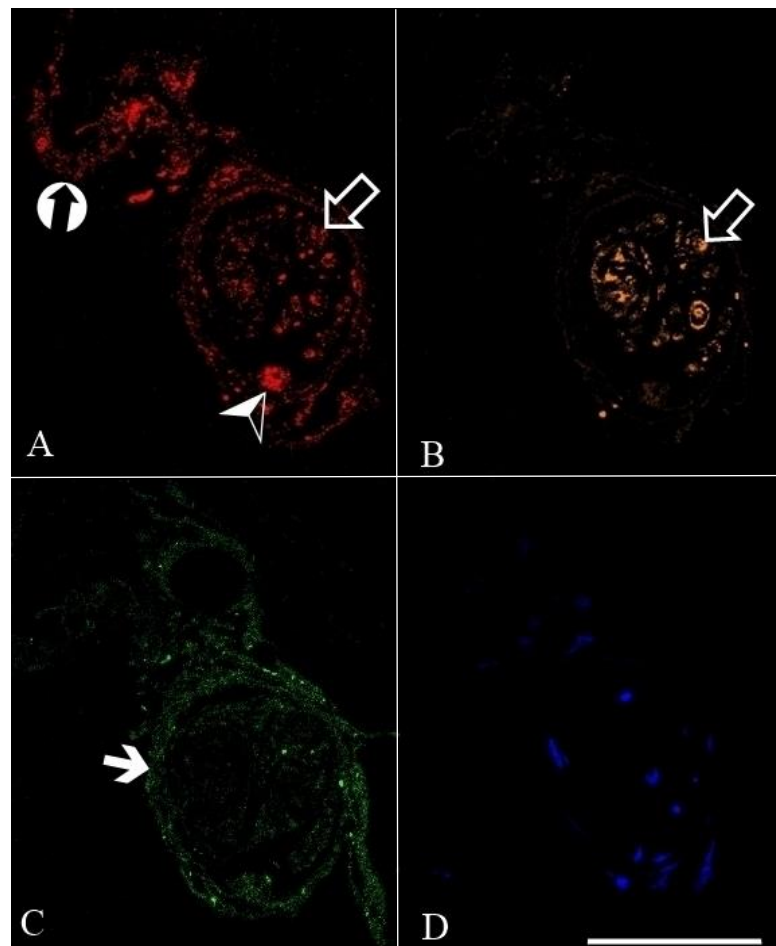


Abbildung 4: Ruffini-Endigung in der PJC. Die Immunreaktivitäten sind für PGP 9,5 (A), für S100 (B), für p75 (C) sowie für DAPI (D) abgebildet. Das Zentralaxon der Ruffini-Endigung (Pfeilspitze in A) wies eine spezifische Immunreaktivität für PGP 9,5 auf, für p75 (C) war das Zentralaxon nicht immunreaktiv. Die terminalen Endigungen waren positiv immunreaktiv für PGP 9,5 und S100 (Pfeilrahmen in A und B), nicht jedoch für p75 (C). Die Kapsel der Ruffini Endigung zeigte eine positive Immunreaktivität für p75 (Pfeil in C). Ein zuführendes Axon war für PGP 9,5 positiv immunreaktiv (Kreispeil in A). Die Zellkerne waren immunreaktiv für DAPI und lagen in den Bereichen des Zentralaxons und der terminalen Endigungen innerhalb der Kapsel (D). Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 μm .

4.1.2 Pacini-Korpuskeln

Die Pacini-Korpuskeln lagen als runde bis länglich-ovale lamelläre Strukturen einzeln oder paarig vor. Sie maßen von 25 x 35 µm bis 145 x 230 µm, im Mittel 70 µm x 105 µm. Das Zentralaxon der Pacini-Korpuskeln wies eine deutlich positive Immunreaktivität für S100, die innersten Lamellen um das Zentralaxon herum für PGP 9,5, nicht jedoch für p75 auf. Die umgebenden Lamellen waren positiv immunoreaktiv für p75, nicht für S100 und PGP 9,5. In den Lamellen zeigten sich einzelne Axone positiv immunoreaktiv für S100 und PGP 9,5 (Abb. 5). Insgesamt wurden 25 Pacini-Korpuskeln in 15 der analysierten 77 Präparate gefunden.

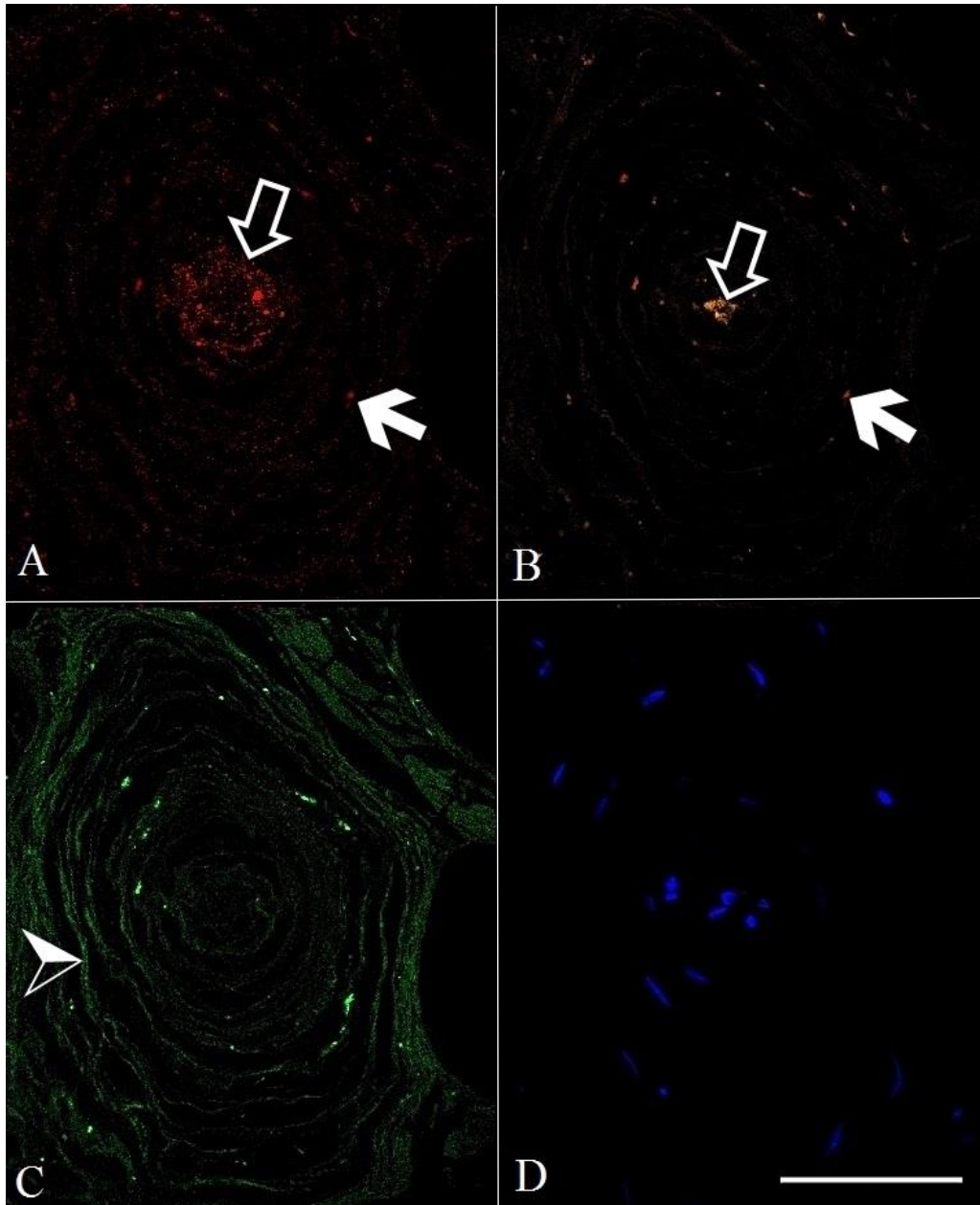


Abbildung 5: Pacini-Korpuskel im PUCL. Zu sehen sind die für PGP 9,5 (A), für S100 (B), für p75 (C) sowie für DAPI (D) immunreaktiven Anteile. Das Zentralaxon (Pfeilrahmen in A und B) und die Nervenendigungen innerhalb der Kapsel (Pfeil in A und B) wiesen eine positive Immunreaktivität für PGP 9,5 (A) und S100 (B) auf. Die Lamellen der Pacini-Korpuskeln waren positiv immunreaktiv für p75 (Pfeilspitze in C). Die Zellkerne zeigten sich durch eine positive Immunreaktivität zu DAPI, sie lagen um das Zentralaxon und innerhalb der Lamellen (D). Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 µm.

4.1.3 Golgi-ähnliche Endigungen

Die Golgi-ähnlichen Endigungen stellen den größten Rezeptortypen dar und maßen zwischen 65 x 100 µm und 145 x 220 µm, im Mittel betrug die Abmessungen 85 x 155 µm. Zu den Golgi-ähnlichen Endigungen führte ein Axon, das eine positive Immunreaktivität für PGP 9,5 aufwies. Die mitunter unvollständige Kapsel der Golgi-ähnlichen Endigung und das Epineurium des zuführenden Axons waren für p75 positiv immunoreaktiv. Die Endigung selbst war von variabler Form und enthielt mehrere kleine und gruppiert liegende terminale Korpuskeln mit positiver Immunreaktion für S100 und PGP 9,5, nicht jedoch für p75 (Abb. 6). In 16 der analysierten 77 Präparate fanden sich insgesamt 26 Golgi-ähnliche Endigungen.

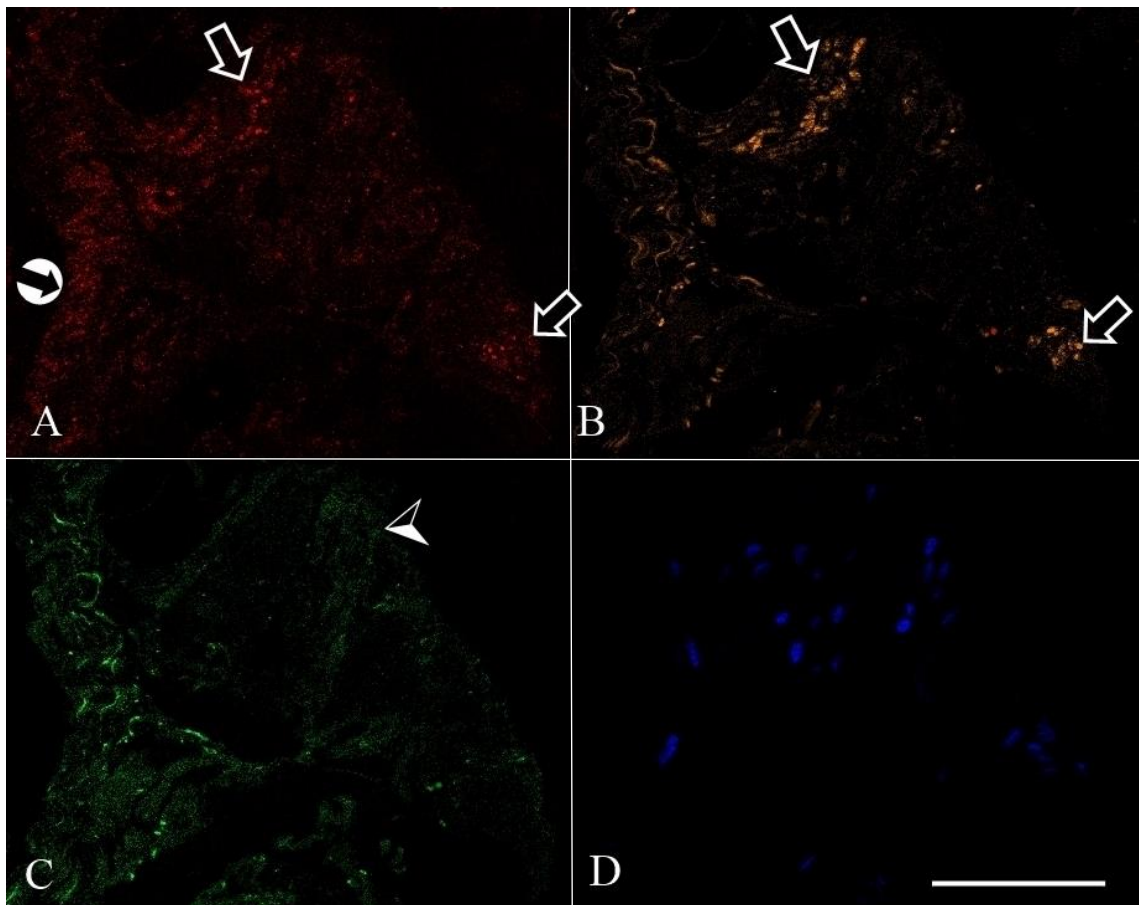


Abbildung 6: Golgi-ähnliche Endigung in der PJC. Für PGP 9,5 (A), für S100 (B), für p75 (C) sowie für DAPI (D) sind jeweils die Immunreaktivitäten zu sehen. Ein zuführendes Axon war immunoreaktiv für PGP 9,5 (Kreispeil in A). Die gruppiert liegenden terminalen Nervenendigungen (Pfeilrahmen in A und B) zeigten eine positive Immunreaktivität für PGP 9,5 (A) und S100 (B). Die Kapsel war nur unvollständig erkennbar, dabei war sie selektiv positiv immunoreaktiv für p75 (Pfeilspitze in C). Die für DAPI positiv immunoreaktiven Zellkerne fanden sich gruppiert in den terminalen Nervenendigungen (D). Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 µm.

4.1.4 Freie Nervenendigungen

Freie Nervenendigungen waren von variabler Form, Größe und Gruppierung. Es lagen einzelne große Anschnitte vor, aber auch kleinere nebeneinander, oder mehrere in einer Reihe liegend. Das Perineurium der freien Nervenendigung zeigte eine positive Immunreaktivität für p75, während das innenliegende Axon eine Positivität für PGP 9,5 aufwies. Die Schwann-ähnlichen Zellen der freien Nervenendigung waren deutlich positiv für S100 (Abb. 7). In 72 der untersuchten 77 Präparate wurden insgesamt 2344 freie Nervenendigungen gezählt.

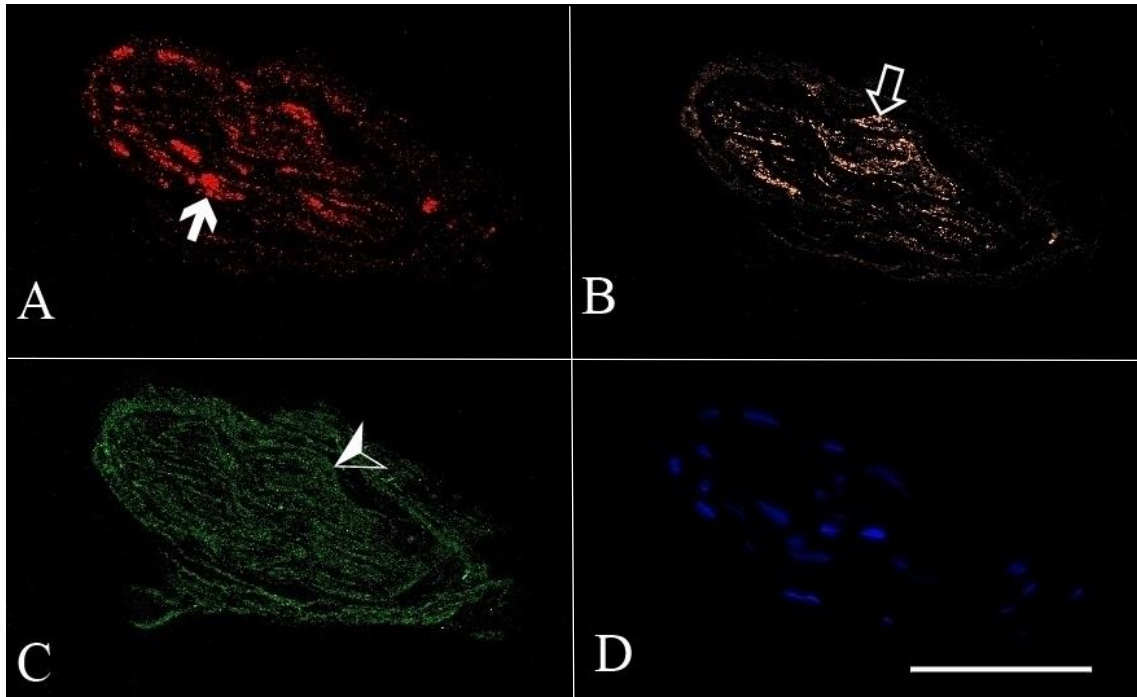


Abbildung 7: Freie Nervenendigung im AL. Gezeigt sind die für PGP 9,5 (A), für S100 (B), für p75 (C) sowie für DAPI (D) immunreaktiven Areale. Die Axone zeigten eine spezifische positive Immunreaktivität für PGP 9,5 (Pfeil in A), die Schwann-ähnlichen Zellen für S100 (Pfeilrahmen in B). Das Perineurium der freien Nervenendigungen war positiv immunoreaktiv für p75 (Pfeilspitze in C). Zellkerne waren durch ihre Immunoreaktivität zu DAPI erkennbar und innerhalb der freien Nervenendigung verteilt (D). Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 µm.

4.1.5 Vergleich der vier Rezeptortypen

Den vier Rezeptortypen gemein waren die positive Immunoreaktivität der terminalen Nervenendigungen und Schwann-ähnlichen Zellen für S100, des Zentralaxons sowie der terminalen Nervenendigungen für PGP 9,5, der Kapsel und des Perineuriums für p75 und der Zellkerne für DAPI (Abb. 8).

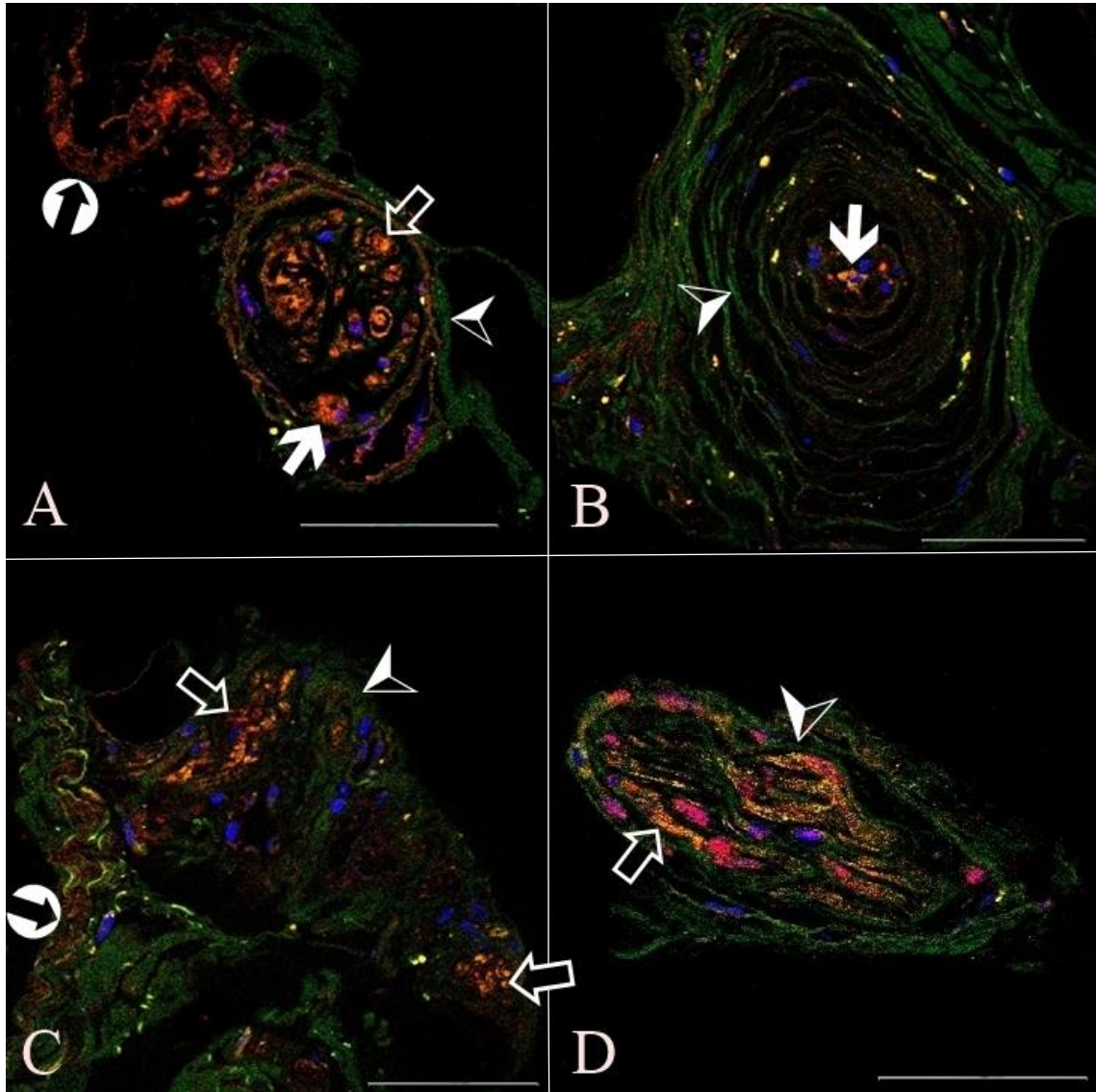


Abbildung 8: Simultanpräsentation der vier Rezeptortypen. Es wird die Simultanpräsentation aller Rezeptortypen für PGP 9,5, S100, p75 und DAPI dargestellt. Die Ruffini-Endigung fällt durch die ovale Form mit einer schmalen Kapsel (Pfeilspitze in A) und sich verzweigende terminale Nervenendigungen (Pfeilrahmen in A) um ein Zentralaxon (Pfeil in A) auf, während eine breite lamelläre Kapsel (Pfeilspitze in B) mit vereinzelt Nervenenden im größeren Pacini-Korpuskel das singuläre Zentralaxon (Pfeil in B) umhüllt. Mehrere gruppierte terminale Nervenendigungen (Pfeilrahmen in C) liegen in der Golgi-ähnlichen Endigung innerhalb einer gemeinsamen, zum Teil unvollständigen Kapsel (Pfeilspitze in C), welche größer ist als die der Ruffini-Endigungen und Pacini-Korpuskeln. Die freie Nervenendigung stellt innerhalb einer dünnen Kapsel (Pfeilspitze in D) Anschnitte von Schwann-ähnlichen Zellen und parallelen Nervenendigungen dar (Pfeilrahmen in D), ohne ein Zentralaxon aufzuweisen. Pacini-Korpuskeln (B) und freie Nervenendigungen (D) weisen im Gegensatz zu Ruffini-Endigungen (A) und Golgi-ähnlichen Endigungen (C) kein zuführendes Axon auf (Kreispfeil in A und C). Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 µm.

4.1.6 Nichtklassifizierbare Korpuskeln

Nichtklassifizierbare Korpuskeln ließen sich morphologisch nicht den vier Rezeptortypen der Klassifikation nach Freeman und Wyke (1967) zuordnen. Am ehesten entsprachen sie der Form nach lamellären (n=19), dendritischen (n=27) oder bulbären (n=14) Korpuskeln. In den nichtklassifizierbaren Korpuskeln traten umschriebene positive Immunreaktivitäten für S100 von neuronalen Strukturelementen auf, die jedoch wiederum keine Immunreaktivität für p75 zeigten, während die teilweise unvollständige Kapsel eine positive Reaktion für p75, nicht jedoch für S100 aufwies. Mehrere gruppierte positive Immunreaktionen für PGP 9,5 traten intrakapsulär auf (Abb. 9). Insgesamt fanden sich 60 nichtklassifizierbare Korpuskeln in 31 der insgesamt 77 Präparate.

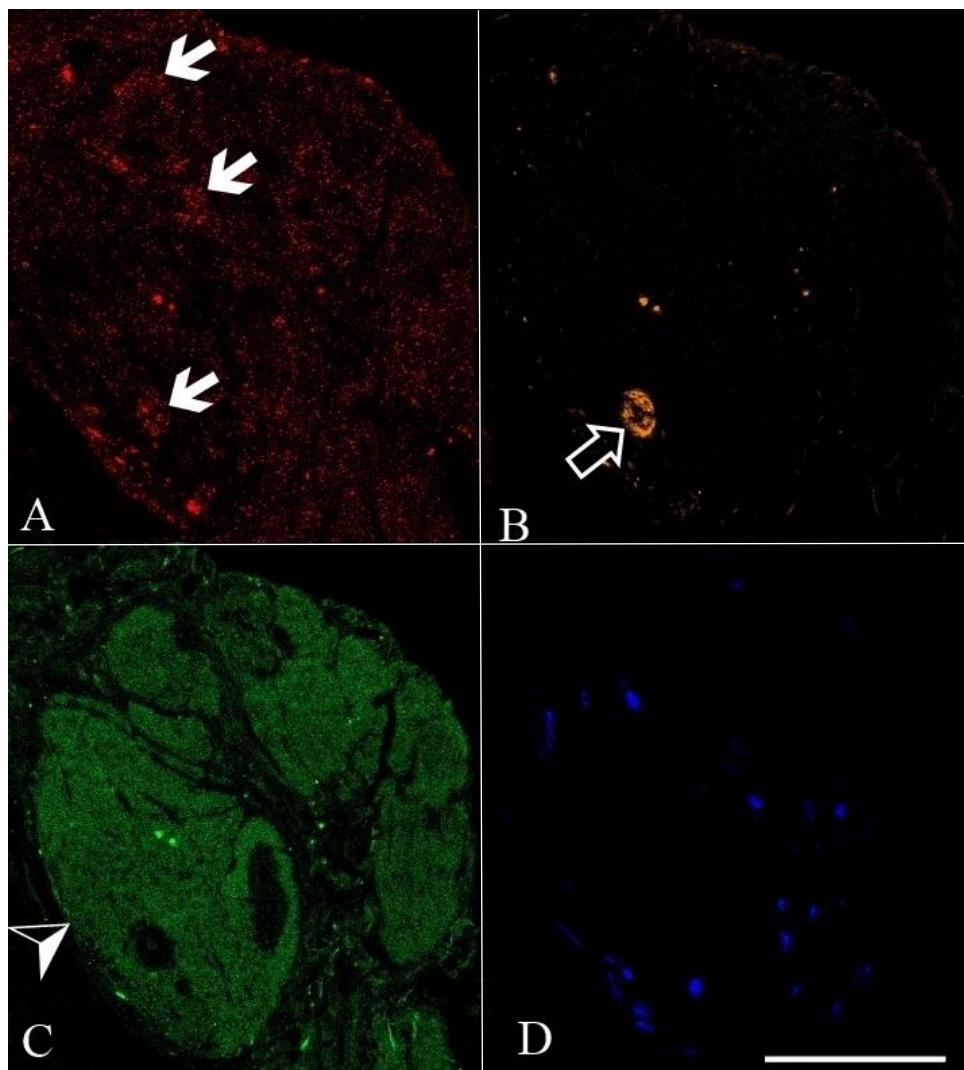


Abbildung 9: Nichtklassifizierbares Korpuskel im AUCL. Die Immunreaktivitäten sind für PGP 9,5 (A), für S100 (B), für p75 (C) sowie für DAPI (D) demonstriert. Gruppierte, für PGP 9,5 positiv immunreaktive Endigungen zeigten sich innerhalb des nichtklassifizierbaren Korpuskels (Pfeile in A), dazu war eine Endigung selektiv positiv immunreaktiv für S100 (Pfeilrahmen in B). Die Kapsel stellte eine deutlich positive Immunreaktivität für p75 dar (Pfeilspitze in C). Zellkerne waren immunreaktiv für DAPI und fanden sich zentral und peripher (D). Die typischen Merkmale der Ruffini-Endigungen, wie die terminalen Nervenendigungen und das Zentralaxon, der Pacini-Korpuskeln, wie das Zentralaxon und die lamelläre Kapsel, sowie der Golgi-ähnlichen Endigungen, wie die gruppiert liegenden Nervenendigungen, ergaben sich nicht für die nichtklassifizierbaren Korpuskeln. Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 μ m.

4.1.7 Blutgefäße

Die Tunica muscularis der Blutgefäße wies eine spezifische Immunreaktivität für SmA auf, was die Blutgefäße eindeutig von neuronalen Strukturen differenzierte. Zudem zeigte sich eine schwach positive Immunreaktivität für S100 und p75 in der Tunica intima (Abb. 10).

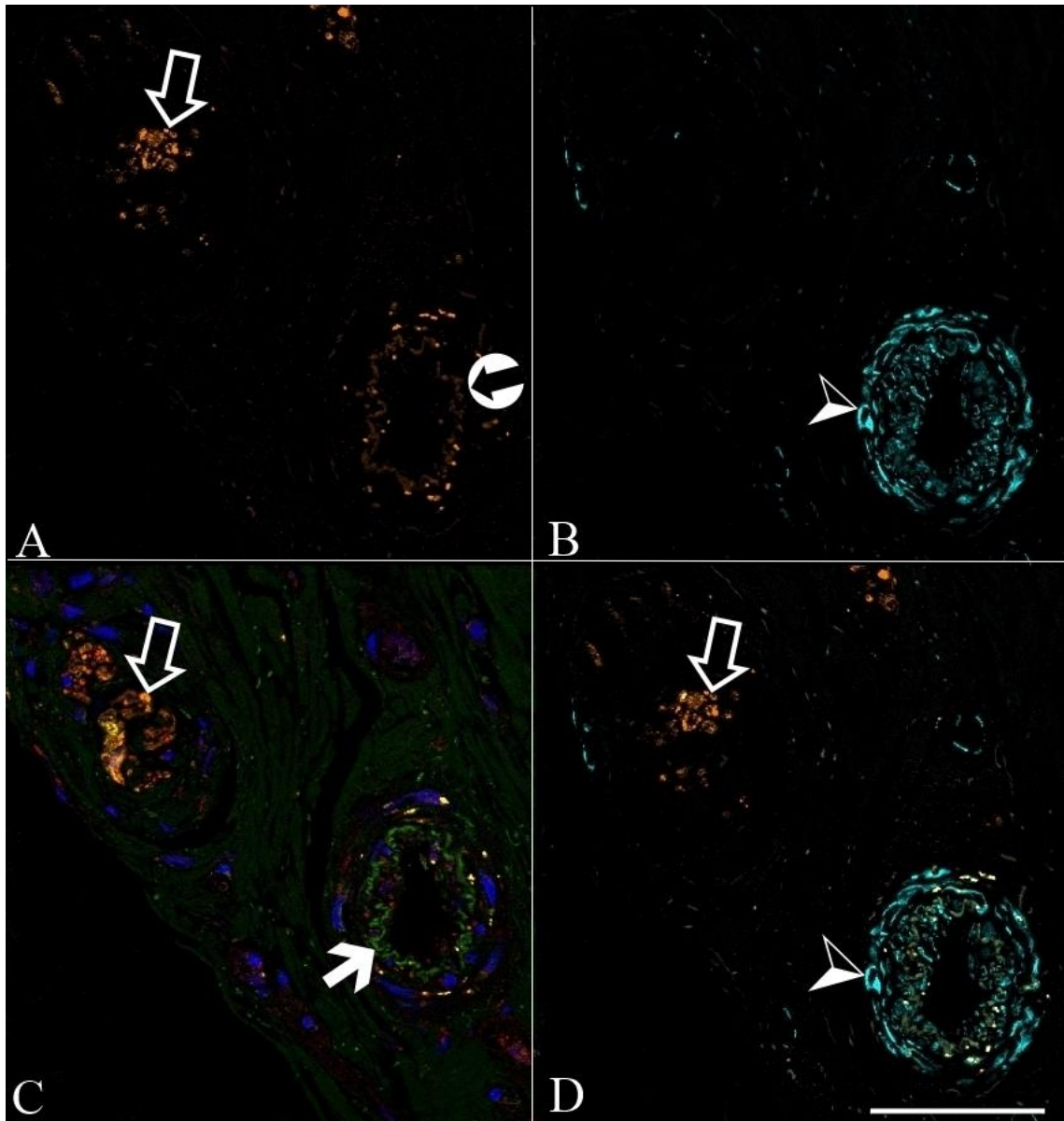


Abbildung 10: Blutgefäß im RCL. Gezeigt sind die immunoreaktiven Anteile für S100 (A), für SmA (B), für PGP 9,5, S100, p75 und DAPI simultan (C) sowie für S100 und SmA simultan (D). Die Tunica muscularis des Blutgefäßes zeigte eine spezifische positive Immunreaktivität für SmA (Pfeilspitze in B und D). Die Tunica intima des Blutgefäßes war für S100 (Kreispfeil in A) und p75 (Pfeil in C) immunoreaktiv. Eine freie Nervenendigung ist daneben durch die spezifische Immunreaktivität für S100 (Pfeilrahmen in A, C und D) in den Schwann-ähnlichen Zellen, aber eine fehlende Immunreaktivität für SmA (B) zu differenzieren. Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 µm.

4.2 Lokalisation

Die analysierten Nervenendigungen waren signifikant häufiger epifaszikulär (PJC n=15; PUCL n=16; AL n=17; TUCL n=10) als zentral lokalisiert (PJC n=0; PUCL n=0; AL n=0; TUCL n=0) oder gleichmäßig (PJC n=6; PUCL n=6; AL n=2; TUCL n=5) in der PJC ($p < 0,00002$), im PUCL ($p < 0,00002$), AL ($p < 0,006$) und TUCL ($p < 0,0004$) verteilt (Abb. 11). Zudem waren die Korpuskeln signifikant häufiger epifaszikulär lokalisiert (RCL n=16; AUCL n=14) als gleichmäßig (RCL n=5; AUCL n=7) im RCL ($p < 0,0003$) und AUCL ($p < 0,00005$) verteilt. Darüber hinaus wurde eine gleichmäßige Verteilung (PJC n=6; AL n=2; PUCL n=6; TUCL n=5) signifikant häufiger in der PJC, im AL, PUCL und TUCL beobachtet als eine zentrale Lokalisation (PJC n=0; AL n=0; PUCL n=0; TUCL n=0; jeweils $p < 0,000001$). Die sensorischen Nervenendigungen in der AJC waren dagegen signifikant häufiger gleichmäßig verteilt (n=14) als epifaszikulär lokalisiert (n=7; $p < 0,00005$; Abb. 11).

In der Lokalisation von proximal nach distal zeigten sich die sensorischen Nervenendigungen im AL signifikant seltener zentral lokalisiert (n=0) als in den übrigen Strukturen (AJC n=7; PJC n=6; RCL n=8; AUCL n=4; PUCL n=2; TUCL n=1; jeweils $p < 0,000001$). Außerdem wurde die zentrale Lokalisation (n=0) signifikant seltener als die proximale (n=9), distale (n=4) oder gleichmäßige (n=6) innerhalb des AL ($p < 0,000001$) bestimmt. Schließlich waren die Korpuskeln signifikant häufiger proximal lokalisiert (n=9) als gleichmäßig im AL verteilt (n=6; $p < 0,01$; Abb. 11). Dagegen wiesen das PUCL ($p < 0,03$) und TUCL ($p < 0,05$) signifikant häufiger eine gleichmäßige (PUCL n= 8; TUCL n= 6) als eine proximale Verteilung (PUCL n= 7; TUCL n=5) auf. In der PJC zeigten sich die sensorischen Nervenendigungen signifikant häufiger gleichmäßig (n= 8) als zentral verteilt (n= 6; $p < 0,05$; Abb. 11).

Weitere Vergleiche der Lokalisation der Korpuskeln blieben ohne signifikante Ergebnisse.

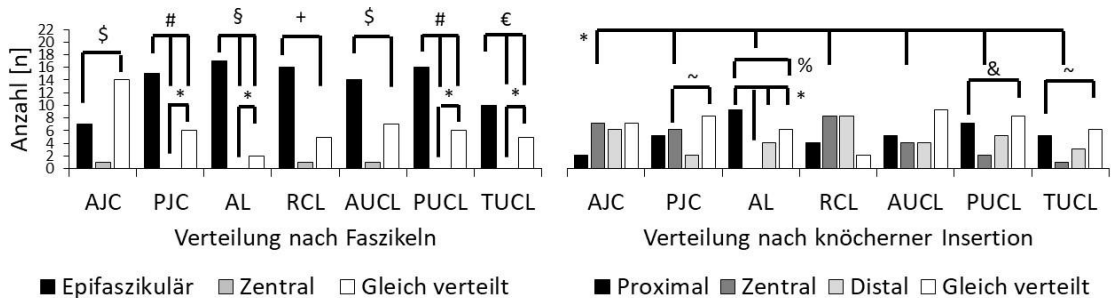


Abbildung 11: Lokalisation. Es sind die Lokalisationen der Nervenendigungen in den Analyseebenen der anatomischen Strukturen dargestellt. Im linken Diagramm wird zwischen epifaszikulärer, zentraler und gleichmäßiger Verteilung, im rechten zwischen proximaler, zentraler, distaler Häufung und gleichmäßiger Verteilung differenziert. Die Korpuskeln waren signifikant häufiger epifaszikulär lokalisiert als zentral oder gleich verteilt in der PJC ($\#p < 0,00002$), im AL ($\$p < 0,00006$), PUCL ($\#p < 0,00002$) und TUCL ($\epsilon p < 0,00004$) sowie häufiger gleich verteilt als zentral lokalisiert in diesen Strukturen (* jeweils $p < 0,00001$). Im RCL ($+p < 0,0003$) und AUCL ($\$p < 0,00005$) lagen die Korpuskeln signifikant häufiger epifaszikulär als gleich verteilt, in der AJC zeigten sie sich entgegengesetzt verteilt ($\$p < 0,00005$). Im AL fanden sich die Nervenendigungen signifikant häufiger proximal als gleich verteilt ($\%p < 0,01$) sowie seltener zentral als proximal, distal oder gleich verteilt und als zentral in allen anderen Strukturen lokalisiert (*jeweils $p < 0,00001$). Die Korpuskeln lagen in der PJC signifikant häufiger gleich verteilt als zentral ($\sim p < 0,05$) sowie im PUCL ($\&p < 0,03$) und TUCL ($\sim p < 0,05$) signifikant häufiger gleich verteilt als proximal.

4.3 Gesamtverteilung

Freie Nervenendigungen (7,61; 0-84,72/cm²) waren der prädominante Rezeptortyp, welche signifikant häufiger waren als Ruffini-Endigungen (0; 0-5,13/cm²), Pacini-Korpuskeln (0; 0-2,56/cm²), Golgi-ähnliche Endigungen (0; 0-3,13/cm²) und nichtklassifizierbare Korpuskeln (0; 0-7,25/cm²; jeweils $p < 0,00001$; Abb. 12). Zudem waren die Ruffini-Endigungen signifikant häufiger als die Pacini-Korpuskeln und die Golgi-ähnliche Endigungen vertreten (jeweils $p < 0,0001$; Abb. 12). Auch die nichtklassifizierbaren Korpuskeln kamen signifikant häufiger vor als die Pacini-Korpuskeln ($p < 0,005$; Abb. 12). Vergleiche zwischen Pacini-Korpuskeln und Golgi-ähnlichen Endigungen sowie zwischen Ruffini-Endigungen und nichtklassifizierbaren Korpuskeln zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Verhältnisse der Korpuskelverteilung sind auf Basis der Mittelwerte der 77 Strukturen in Tab. 5 angegeben.

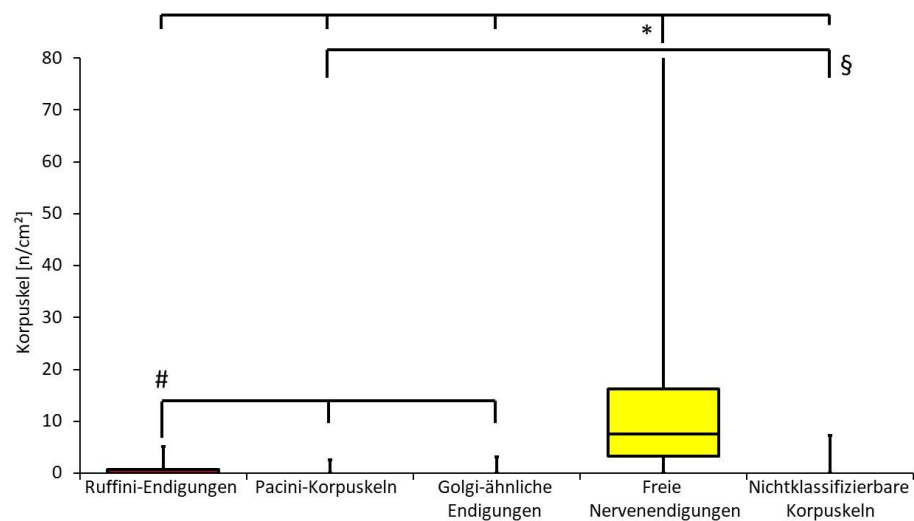


Abbildung 12: Gesamtverteilung der Korpuskeln. Die Grafik stellt die Gesamtverteilung aller Korpuskeln als Boxplot dar. Freie Nervenendigungen waren signifikant dichter vertreten als alle anderen Korpuskeln (*jeweils $p < 0,00001$). Die Ruffini-Endigungen zeigten sich signifikant häufiger als die Pacini-Korpuskeln und die Golgi-ähnlichen Endigungen (#jeweils $p < 0,00001$). Außerdem waren die nichtklassifizierbaren Korpuskeln signifikant dichter vorhanden als die Pacini-Korpuskeln (§ $p < 0,005$).

Tabelle 5: Relative Verhältnisse zwischen den sensorischen Nervenendigungen

sensorische Nervenendigungen		Verhältnis
Freie Nervenendigungen	: Pacini-Korpuskeln	106,7 : 1
Freie Nervenendigungen	: Golgi-ähnliche Endigungen	57,2 : 1
Freie Nervenendigungen	: Nichtklassifizierbare Korpuskeln	31,4 : 1
Freie Nervenendigungen	: Ruffini-Endigungen	19,7 : 1
Ruffini-Endigungen	: Pacini-Korpuskeln	5,4 : 1
Nichtklassifizierbare Korpuskeln	: Pacini-Korpuskeln	3,4 : 1
Ruffini-Endigungen	: Golgi-ähnliche Endigungen	2,9 : 1
Golgi-ähnliche Endigungen	: Pacini-Korpuskeln	1,9 : 1
Nichtklassifizierbare Korpuskeln	: Golgi-ähnliche Endigungen	1,8 : 1
Ruffini-Endigungen	: Nichtklassifizierbare Korpuskeln	1,6 : 1

4.4 Anatomische Komplexe

Die freien Nervenendigungen waren in der Capsula articularis (10,16; 0-84,72/cm²) und im medialen Komplex (9,79; 0-71,88/cm²) signifikant häufiger als im lateralen (4,67; 0-53,62/cm²; jeweils $p < 0,003$; Abb. 13) lokalisiert. Golgi-ähnliche Endigungen waren lateral (0; 0-2,9/cm²) signifikant häufiger vorhanden als medial (0; 0-3,13/cm²; $p < 0,014$; Abb. 14). Die Dichte der Ruffini-Endigungen, der Pacini-Korpuskeln sowie der nichtklassifizierbaren Korpuskeln unterschied sich nicht signifikant zwischen den Komplexen.

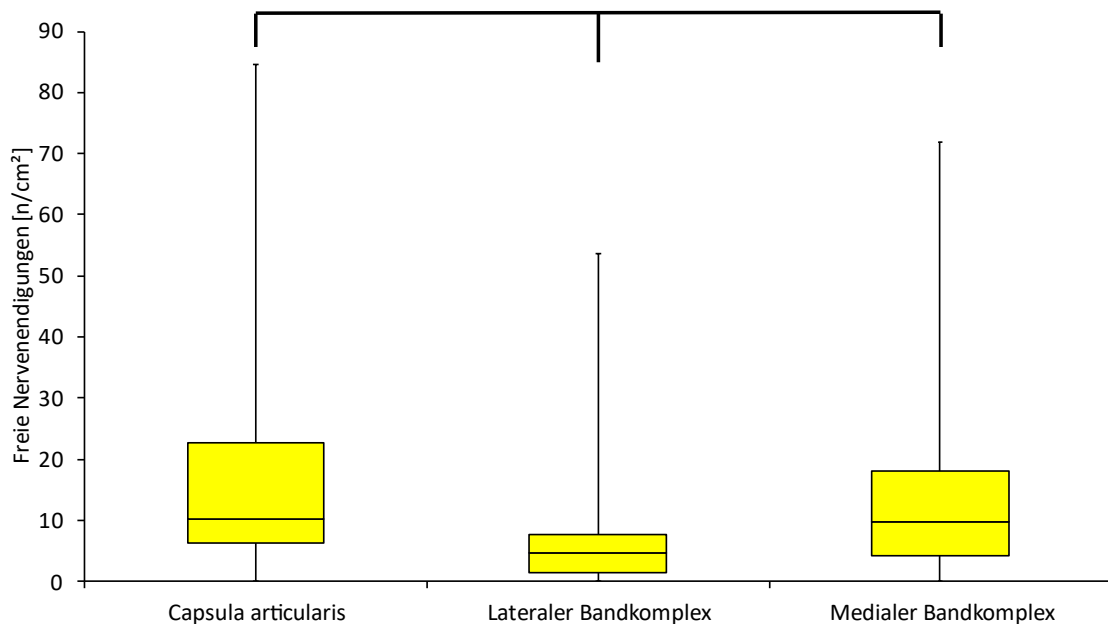


Abbildung 13: Verteilung der freien Nervenendigungen zwischen den anatomischen Komplexen. Dargestellt werden die freien Nervenendigungen in den drei anatomischen Komplexen in einem Boxplot-Diagramm. In der Capsula articularis und im medialen Bandkomplex waren signifikant häufiger freie Nervenendigungen zu finden als im lateralen Bandkomplex (jeweils $p < 0,003$).

Innerhalb des medialen (9,79; 0-71,88/cm²) und des lateralen Bandkomplexes (4,67; 0-53,62/cm²) sowie innerhalb der Capsula articularis (10,16; 0-84,72/cm²) war die Dichte der freien Nervenendigungen signifikant höher als die der Ruffini-Endigungen (medial 0; 0-5,13/cm²; lateral 0; 0-4,35/cm²; Kapsel 0; 0-4,26/cm²), Pacini-Korpuskeln (medial 0; 0-2,56/cm²; lateral 0; 0-0,88/cm²; Kapsel 0; 0-1,47/cm²), Golgi-ähnlichen Endigungen (medial 0; 0-3,13/cm²; lateral 0; 0-2,9/cm²; Kapsel 0; 0-2,13/cm²) und nichtklassifizierbaren Korpuskeln (medial 0; 0-4/cm²; lateral 0; 0-7,25/cm²; Kapsel 0; 0-7,14/cm²; jeweils $p < 0,00001$). Zudem war in der Capsula articularis die Dichte der Ruffini-Endigungen signifikant höher als die der Pacini-Korpuskeln ($p < 0,0007$; Abb. 14). Im medialen Komplex war die Dichte der Ruffini-Endigungen signifikant höher als die Dichte der Golgi-ähnlichen Endigungen ($p < 0,0003$; Abb. 14). Im lateralen Komplex zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Auftreten von Ruffini-Endigungen und Pacini-Korpuskeln, von Golgi-ähnlichen Endigungen und nichtklassifizierbaren Korpuskeln.

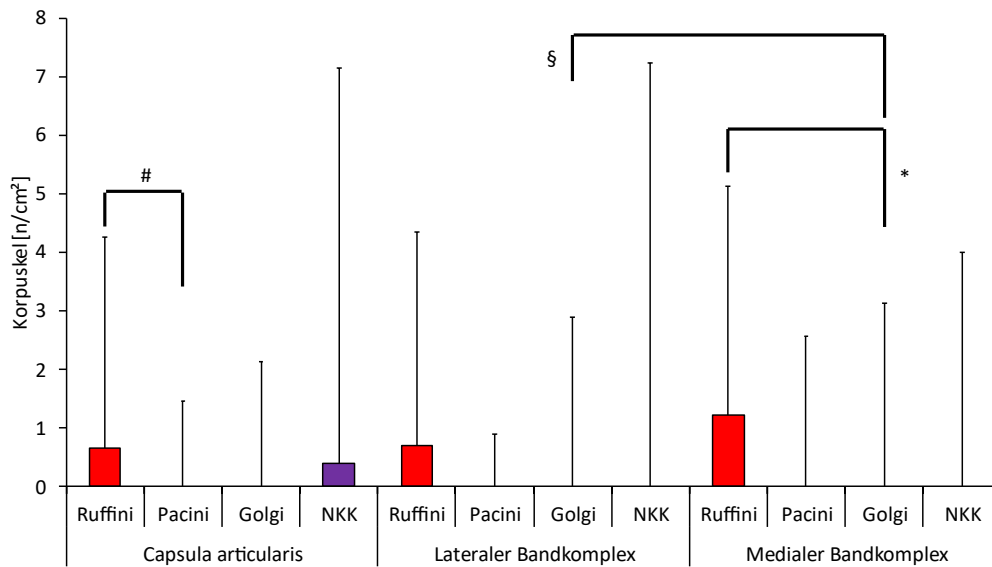


Abbildung 14: Verteilung der Korpuskeln zwischen den anatomischen Komplexen. Als Boxplot sind die Dichtewerte der einzelnen Korpuskeln in den anatomischen Komplexen dargestellt. Die Ruffini-Endigungen zeigten sich in der Capsula articularis signifikant dichter vertreten als die Pacini-Korpuskeln ($^{\#}p < 0,0007$) und im medialen Bandkomplex signifikant dichter als die Golgi-ähnlichen Endigungen ($^*p < 0,0003$). Die Golgi-ähnlichen Endigungen waren signifikant häufiger im lateralen Bandkomplex lokalisiert als im medialen ($^{\S}p < 0,014$).

4.5 Strukturen

4.5.1 Interstrukturelle Verteilung

Freie Nervenendigungen waren signifikant häufiger in der AJC ($10,41; 0-51,79/\text{cm}^2$) als im RCL ($2,54; 0-53,62/\text{cm}^2$; $p < 0,00002$; Abb. 15) zu finden. Vergleiche in Bezug auf freie Nervenendigungen zwischen PJC, AL, AUCL, PUCL und TUCL blieben ohne signifikante Unterschiede, ebenso interstrukturell hinsichtlich der Ruffini-Endigungen, Pacini-Korpuskeln, Golgi-ähnlichen Endigungen und nichtklassifizierbaren Korpuskeln.

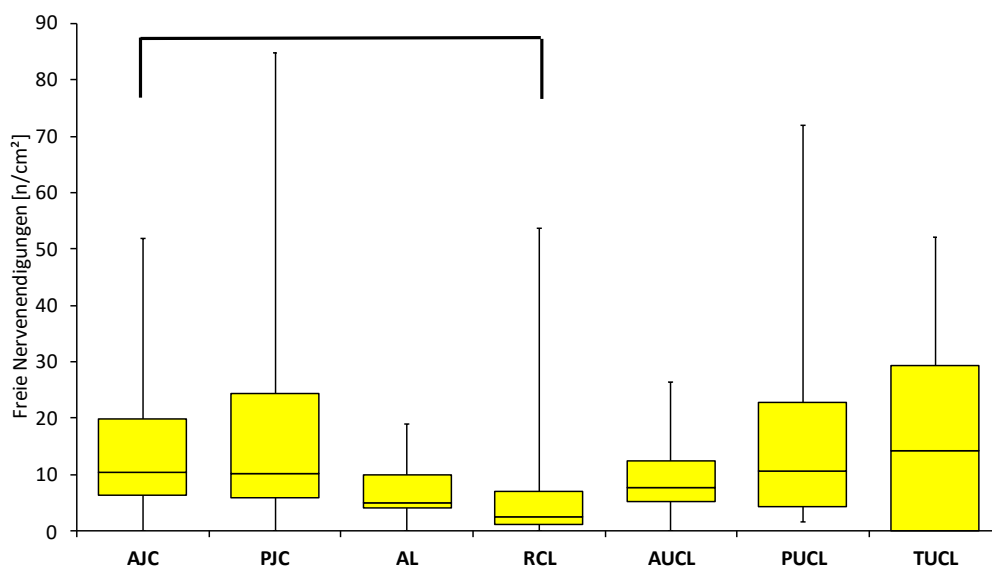


Abbildung 15: Interstrukturelle Verteilung der freien Nervenendigungen. Die Dichtewerte der freien Nervenendigungen sind als Boxplot für die anatomischen Strukturen aufgetragen wiedergegeben. Die freien Nervenendigungen kamen in der AJC signifikant dichter vor als im RCL ($p < 0,00002$).

4.5.2 Intrastrukturelle Verteilung

Die Dichte der freien Nervenendigungen (AJC 10,41; 0-51,79/cm²; PJC 10,16; 0-84,72/cm²; AL 4,91; 0-19,08/cm²; RCL 2,54; 0-53,62/cm²; AUCL 7,61; 0-26,47/cm²; PUCL 10,69; 1,59-71,88/cm²; TUCL 14,14; 0-52/cm²) war in allen sieben Strukturen signifikant höher als die der Ruffini-Endigungen (AJC 0; 0-4,26/cm²; PJC 0; 0-3,93/cm²; AL 0; 0-2,65/cm²; RCL 0; 0-4,35/cm²; AUCL 0; 0-4,4/cm²; PUCL 0; 0-5,13/cm²; TUCL 0; 0-1,75/cm²; jeweils $p < 0,0009$), Pacini-Korpuskeln (AJC 0; 0-0,68/cm²; PJC 0; 0-1,47/cm²; AL 0; 0-0,88/cm²; RCL 0; 0-0/cm²; AUCL 0; 0-2,56/cm²; PUCL 0; 0-1,82/cm²; TUCL 0; 0-1,35/cm²; jeweils $p < 0,0001$), Golgi-ähnlichen Endigungen (AJC 0; 0-2,13/cm²; PJC 0; 0-0,78/cm²; AL 0; 0-1,18/cm²; RCL 0; 0-2,9/cm²; AUCL 0; 0-1,26/cm²; PUCL 0; 0-3,13/cm²; TUCL 0; 0-0/cm²; jeweils $p < 0,002$) und nichtklassifizierbaren Korpuskeln (AJC 0; 0-7,14/cm²; PJC 0; 0-1,56/cm²; AL 0; 0-1,7/cm²; RCL 0; 0-7,25/cm²; AUCL 0; 0-3,92/cm²; PUCL 0; 0-3,57/cm²; TUCL 0; 0-4/cm²; jeweils $p < 0,0006$). In der PJC war zudem die Dichte der Ruffini-Endigungen höher als die der Golgi-ähnlichen Endigungen ($p < 0,005$; Abb. 16) und im RCL die Dichte der Ruffini-Endigungen signifikant höher als die der Pacini-Korpuskeln ($p < 0,005$). In der AJC, im AL, AUCL, PUCL und TUCL fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen der Ruffini-Endigungen, der Pacini-Korpuskeln, der Golgi-ähnlichen Endigungen und der nichtklassifizierbaren Korpuskeln.

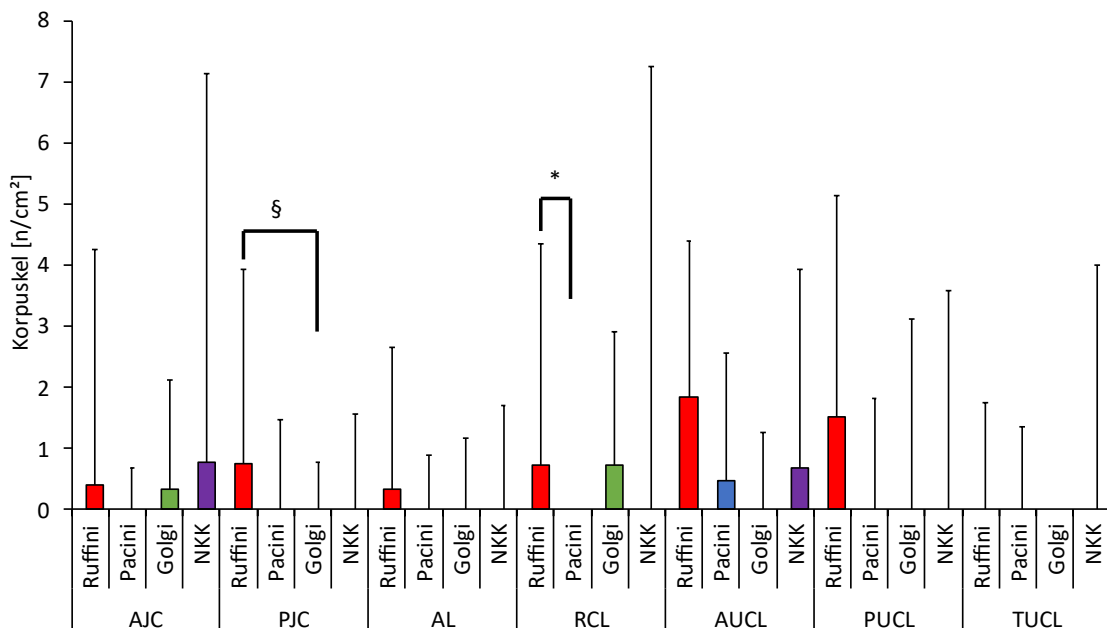


Abbildung 16: Intrastrukturelle Verteilung der Korpuskeln. Dargestellt werden die Rezeptortypen als Boxplot in den sieben anatomischen Strukturen. Die Ruffini-Endigungen zeigten sich in der PJC signifikant häufiger als die Golgi-ähnlichen Endigungen (§ $p < 0,005$) und im RCL signifikant dichter als die Pacini-Korpuskeln (* $p < 0,005$).

4.6 Korrelationen

Über die eigentliche Fragestellung hinaus bot sich die gruppenunabhängige Berechnung der Korrelation an, um Abhängigkeiten im Auftreten sensorischer Nervenendigungen darzustellen.

Signifikante Ergebnisse für positive Korrelationen bestanden für das Vorkommen von Ruffini- und Golgi-ähnlichen Endigungen ($p < 0,0001$; $r = 0,31$), von Ruffini-Endigungen und freien Nervenendigungen ($p < 0,001$; $r = 0,26$), von Golgi-ähnlichen Endigungen und freien Nervenendigungen ($p < 0,005$; $r = 0,23$) sowie von Golgi-ähnlichen Endigungen und nichtklassifizierbaren Korpuskeln ($p < 0,002$; $r = 0,26$; jeweils Abb. 17). Alle weiteren Vergleiche zwischen den einzelnen Rezeptortypen waren nicht signifikant.

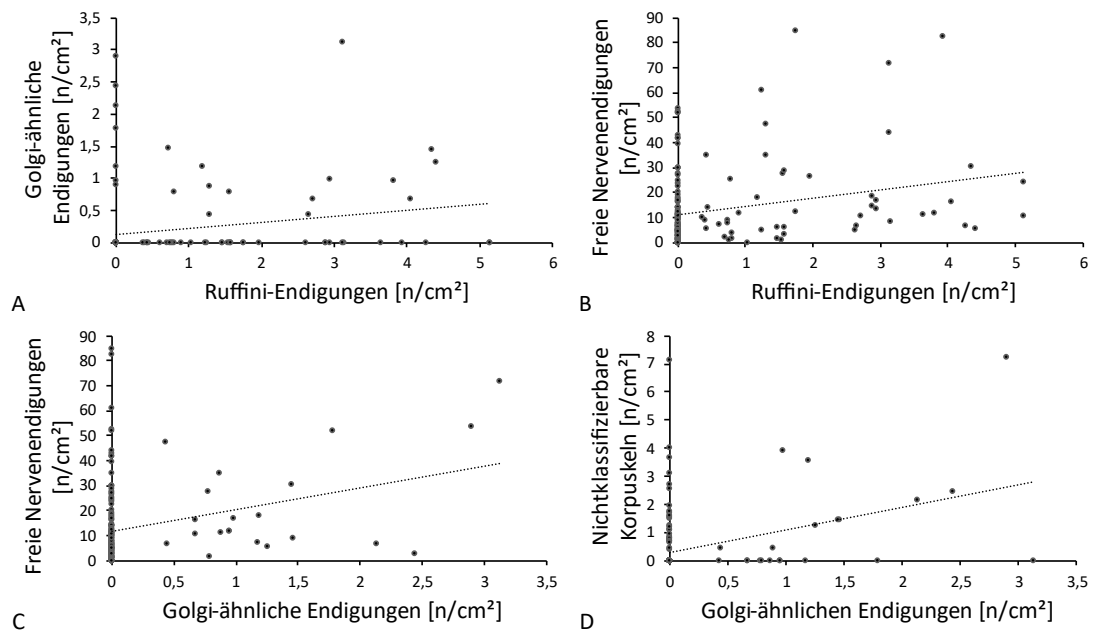


Abbildung 17: Korrelationen. In jedem der vier Diagramme sind die Wertepaare der Dichtewerte der Rezeptortypen gegeneinander aufgetragen. Eingezeichnet ist jeweils eine Trendlinie. Ruffini-Endigungen korrelierten signifikant positiv mit Golgi-ähnlichen Endigungen (A; $r = 0,31$; $p < 0,0001$) und freien Nervenendigungen (B; $r = 0,26$; $p < 0,001$) sowie Golgi-ähnliche Endigungen mit freien Nervenendigungen (C; $r = 0,23$; $p < 0,005$). Zudem zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Golgi-ähnlichen Endigungen und nichtklassifizierbaren Korpuskeln (D; $r = 0,26$; $p < 0,002$).

4.7 Differenzierung

4.7.1 Gesamtverteilung

Die CA+ChAT- (3,55; 0-88,37/cm²) traten in der Gesamtverteilung signifikant häufiger als die CA-ChAT+ (0; 0-3,9/cm²), die CA+ChAT+ (1,07; 0-30,36/cm²) und die CA-ChAT- (1,31; 0-21,03/cm²) auf (jeweils $p < 0,00001$; Abb. 18). Zudem waren die CA+ChAT+ und die CA-ChAT- signifikant häufiger vertreten als die CA-ChAT+ (jeweils $p < 0,00001$). Zwischen den CA+ChAT+ und den CA-ChAT- fand sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtverteilung. Für die freien Nervenendigungen zeigte sich das gleiche Ergebnis, nämlich dass die CA+ChAT- (3,7; 0-53,13/cm²) signifikant häufiger auftraten als die CA-ChAT+ (0; 0-8,3/cm²), die CA+ChAT+ (1,28; 0-37,12/cm²) und die CA-ChAT- (1,41; 0-20,6/cm²; jeweils $p < 0,00001$), sowie dass die CA+ChAT+ und die CA-ChAT- sich nicht signifikant voneinander unterschieden, jedoch signifikant häufiger vorkamen als die CA-ChAT+ (jeweils $p < 0,00001$).

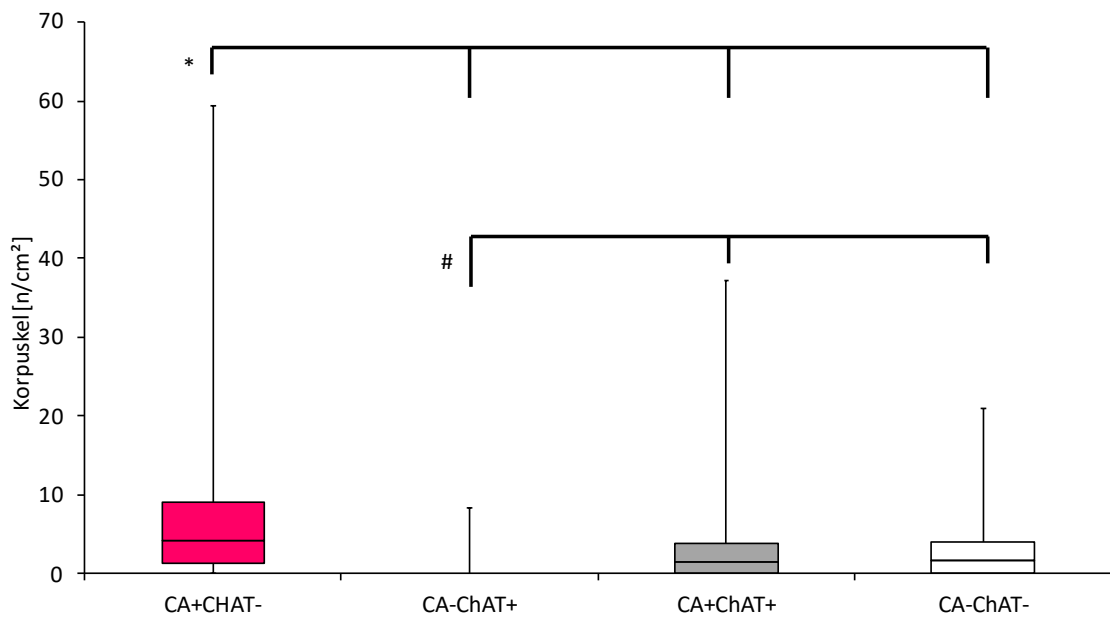


Abbildung 18: Sensibel-motorische Gesamtverteilung. Das Boxplot-Diagramm stellt die Dichtewerte der vier Innervationstypen der sensorischen Nervenendigungen unter Zusammenfassung aller anatomischen Strukturen dar. Die sensorischen Nervenendigungen wurden signifikant häufiger mit CA+ChAT- differenziert als mit CA-ChAT+, mit CA+ChAT+ oder mit CA-ChAT- (*jeweils $p < 0,00001$). Die CA+ChAT+ und die CA-ChAT- zeigten sich signifikant dichter als die CA-ChAT+ (#jeweils $p < 0,00001$).

4.7.2 Rezeptoren

Die Differenzierung der einzelnen Rezeptortypen für die Immunreaktivitäten für die CA und die ChAT spiegeln die Ergebnisse der Gesamtverteilung wider. Im Gesamten zeigten sich 1272 der 2573 Nervenendigungen (49,4%) immunoreaktiv für die CA, nicht jedoch für die ChAT, während 86 der 2573 Nervenendigungen (3,3%) eine Immunreaktivität für die ChAT, nicht jedoch für die CA aufwiesen. 604 Nervenendigungen waren immunoreaktiv für beide Enzyme (23,5%), 611 für keines der beiden Antigene (23,7%).

Die CA+ChAT- waren signifikant häufiger als die CA-ChAT+, CA+ChAT+ und CA-ChAT in den Ruffini-Endigungen ($p < 0,00001$) Golgi-ähnlichen Endigungen ($p < 0,02$) und freien Nervenendigungen ($p < 0,00001$), bei denen ebenfalls die CA-ChAT+ signifikant seltener waren als die CA+ChAT+ und CA-ChAT- (jeweils $p < 0,00001$). Unter den Pacini-Korpuskeln waren die CA+ChAT- signifikant häufiger als die CA+ChAT+ ($p < 0,002$), unter den nichtklassifizierbaren Korpuskeln häufiger als die CA+ChAT+ und CA-ChAT- ($p < 0,0005$). Zudem zeigten sich die CA-ChAT- signifikant häufiger als die CA+ChAT+ unter den Ruffini-Endigungen ($p < 0,002$) und nichtklassifizierbaren Korpuskeln ($p < 0,003$), während das Verhältnis unter den freien Nervenendigungen entgegengesetzt war ($p < 0,00001$; Abb. 19).

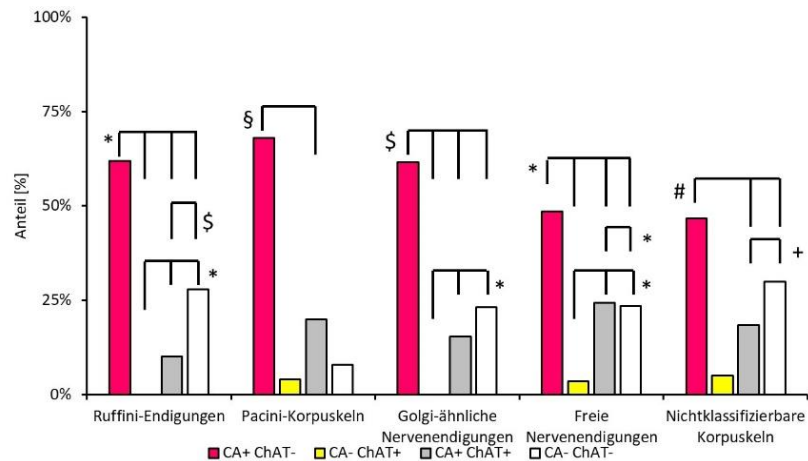


Abbildung 19: Sensibel-motorische Differenzierung. Das Balkendiagramm stellt die relativen Häufigkeiten der Differenzierung in der Immunreaktivität zur CA und ChAT für die fünf verschiedenen Rezeptortypen dar. CA+ChAT- war bei den Ruffini-Endigungen (* $p < 0,00001$), Golgi-ähnlichen Endigungen (§ $p < 0,02$) und freien Nervenendigungen (* $p < 0,00001$) signifikant häufiger als CA-ChAT+, CA+ChAT+ und CA-ChAT-. Die CA-ChAT+ waren signifikant seltener als CA+ChAT+ und CA-ChAT- bei diesen Strukturen (* $p < 0,00001$). Bei den Pacini-Korpuskeln waren die CA+ChAT- signifikant häufiger als CA+ChAT+ (§ $p < 0,002$), bei den nichtklassifizierbaren Korpuskeln als CA+ChAT+ und CA-ChAT- (# $p < 0,0005$). Die CA-ChAT- waren signifikant häufiger als die CA+ChAT+ bei den Ruffini-Endigungen (§ $p < 0,002$) und nichtklassifizierbaren Korpuskeln (* $p < 0,003$), während sich dies bei den freien Nervenendigungen entgegengesetzt verhielt (* $p < 0,00001$).

Die Immunreaktivität der Ruffini-Endigungen für die CA war stark positiv im Zentralaxon, aber weniger intensiv in den terminalen Nervenendigungen innerhalb der Kapsel. Letztere stellte sich ebenfalls schwach positiv immunoreaktiv für die CA dar. Die Immunreaktivität für die ChAT fiel deutlich schwächer und seltener aus, und wenn vorhanden, erschien sie in den terminalen Nervenendigungen, nicht im Zentralaxon oder in der Kapsel (Abb. 20).

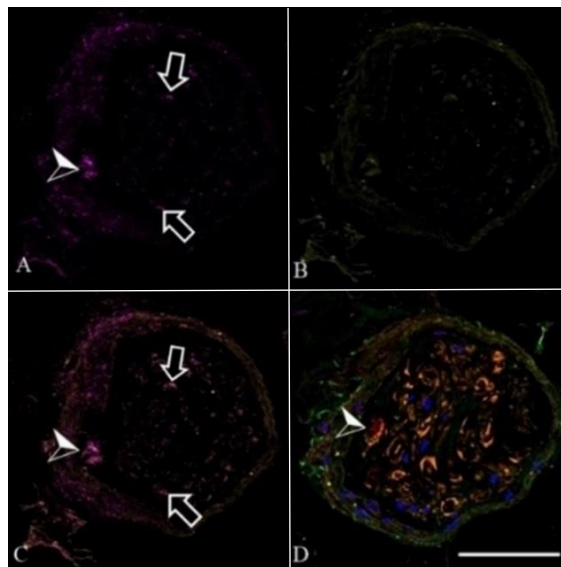


Abbildung 20: Innervation Ruffini-Endigung in der AJC. Die Immunreaktivitäten sind für die CA (A), die ChAT (B), die CA und die ChAT simultan (C) sowie für S100, p75, PGP 9,5 und DAPI simultan (D) dargestellt. Die Ruffini-Endigung ist durch eine umschriebene positive Immunreaktivität für PGP 9,5 im Zentralaxon gekennzeichnet (Pfeilspitze in D). In der Differenzierung zeigte sich eine positive Immunreaktivität für die CA im Zentralaxon (Pfeilspitze in A und C). Die sich verzweigenden terminalen Nervenendigungen innerhalb der Kapsel der Ruffini-Endigung waren schwach positiv immunoreaktiv für CA (Pfeilrahmen in A und C), nicht für die ChAT (B). Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 μm .

Für die Pacini-Korpuskeln zeigte sich ebenfalls eine deutlich positive Immunoreaktivität im Zentralaxon für die CA, während diese in den Lamellen nicht auftrat. Einzelne Nervenendigungen der äußeren Lamellenschichten waren positiv immunoreaktiv für die ChAT, für die ansonsten keine Immunoreaktivität in den Pacini-Korpuskeln auffiel (Abb. 21).

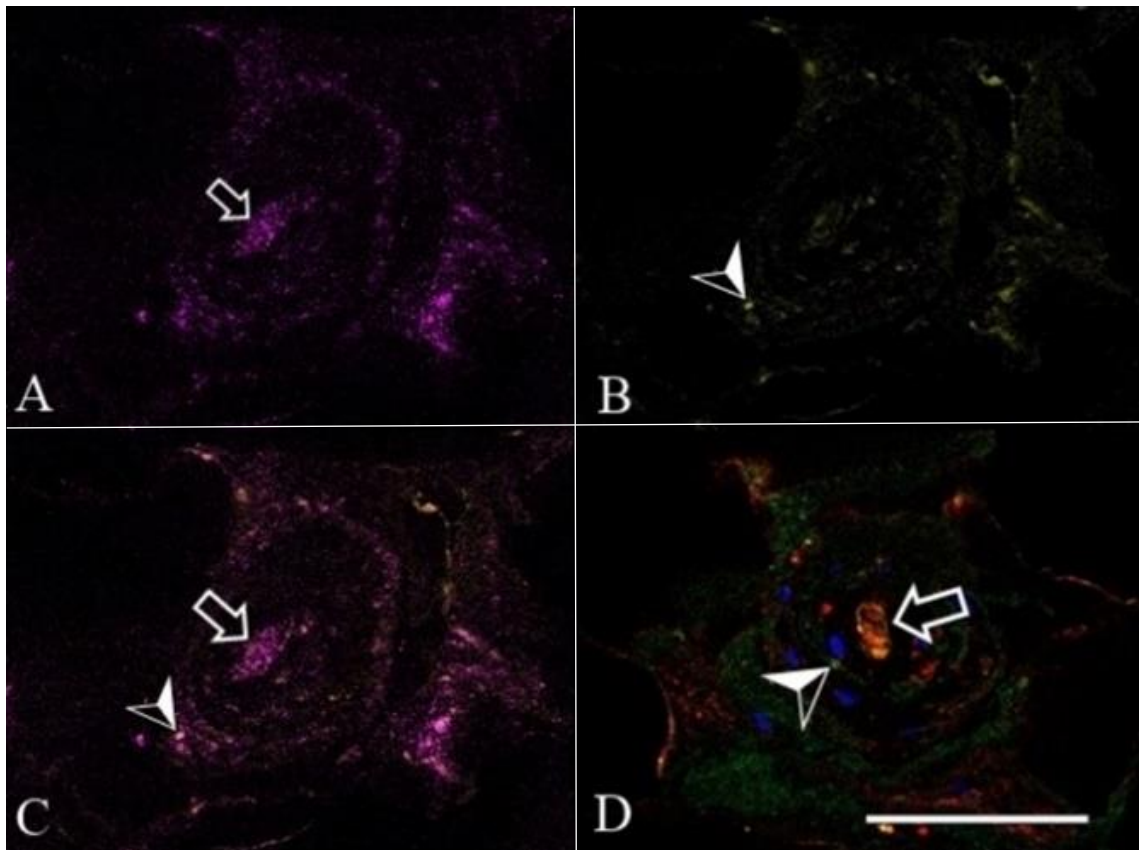


Abbildung 21: Innervation Pacini-Korpuskel im AL. Die Untersuchungsergebnisse der Immunoreaktivität für die CA (A), die ChAT (B), die CA und die ChAT simultan (C) sowie für S100, p75, PGP 9,5 und DAPI simultan (D) sind zusammengestellt. Das Zentralaxon fiel durch eine positive Immunoreaktivität für S100 auf (Pfeilrahmen in D) sowie für die CA (Pfeilrahmen in A und C). Einzelne Nervenendigungen der äußeren Lamellenschichten der Pacini-Korpuskeln zeigten sich positiv immunoreaktiv für die ChAT (Pfeilspitze in B und C). Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 μ m.

Die terminalen Korpuskeln der Golgi-ähnlichen Endigungen wiesen eine deutlich positive Immunoreaktivität für die CA auf, während die Kapsel nicht immunoreaktiv für die CA war. Eine Immunoreaktion für die ChAT war selten in den terminalen Endigungen zu sehen, die in keinem Fall stärker als die zur CA im Korpuskel ausfiel (Abb. 22).

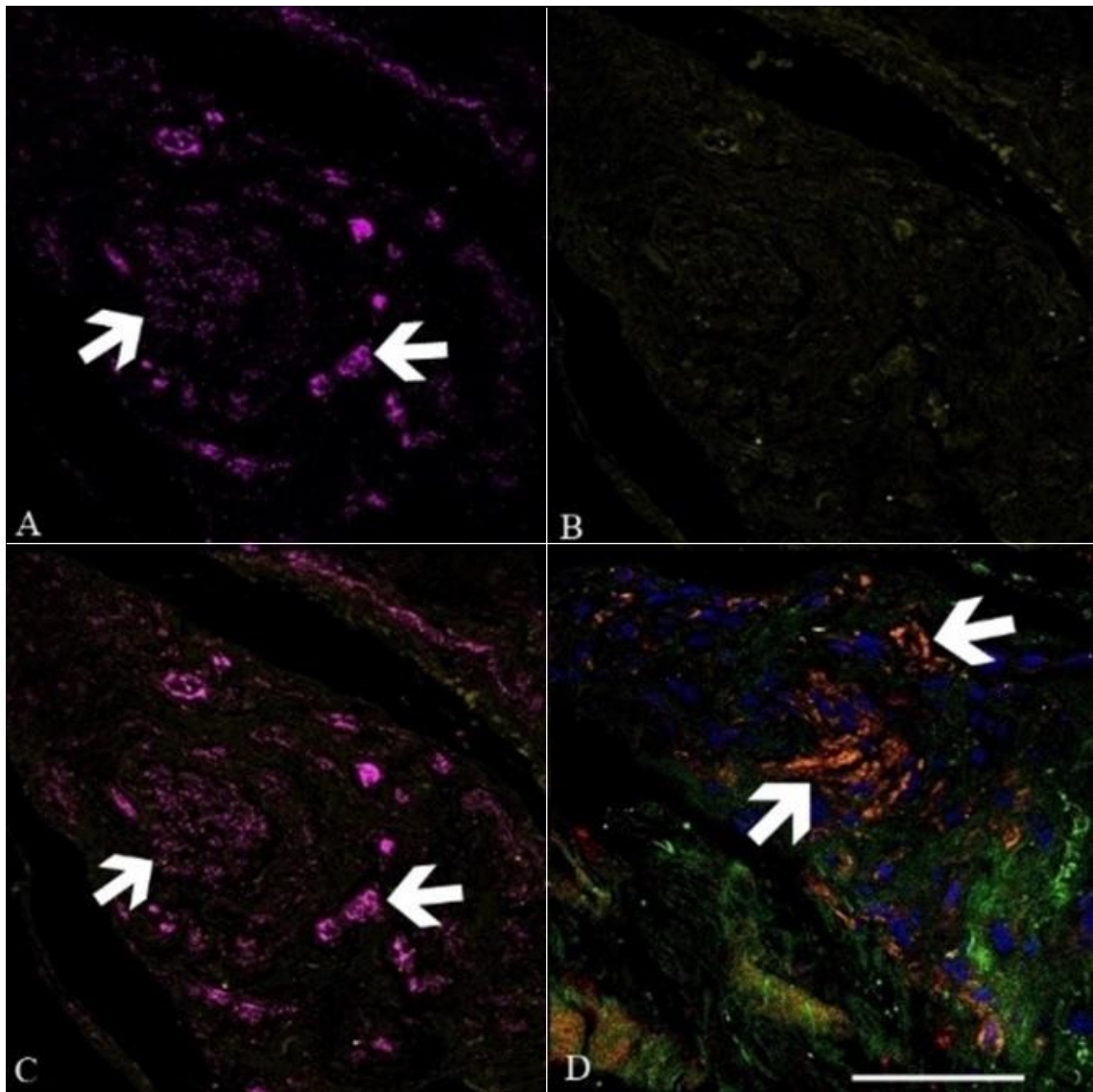


Abbildung 22: Innervation Golgi-ähnlicher Endigung im RCL. Für die CA (A), die ChAT (B), die CA und die ChAT simultan (C) sowie für S100, p75, PGP 9,5 und DAPI simultan (D) sind die positiven Immunreaktivität abgebildet. Die gruppiert liegenden terminalen Nervenendigungen innerhalb der Kapsel der Golgi-ähnlicher Endigung wiesen eine positive Immunreaktivität für S100 auf (Pfeile in D), zudem zeigten sie eine deutliche positive Immunreaktivität für die CA (Pfeile in A und C), aber nicht für die ChAT (B). Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 μm .

Die Immunreaktivität der freien Nervenendigungen für die CA erschien in den Axonen der CA+ChAT-, der CA+ChAT+ und in deren Kapsel als positives immunreaktives Signal in der Fluoreszenzmikroskopie. Eine positive Immunreaktion zur ChAT wiesen die Axone von CA-ChAT+ und CA+ChAT+ auf, während das Perineurium keine Positivität zur ChAT zeigte. Es sind Beispiele von freien Nervenendigungen dargestellt, welche folgende Immunreaktivitäten aufwiesen: CA+ChAT- (n=1138; Abb. 23), CA-ChAT+ (n=82; Abb. 24), CA+ChAT+ (n= 572; Abb. 25) und CA-ChAT- (n=552; Abb. 26). Abschließend sind die vier Differenzierungen der freien Nervenendigungen übersichtlich dargestellt (Abb. 27).

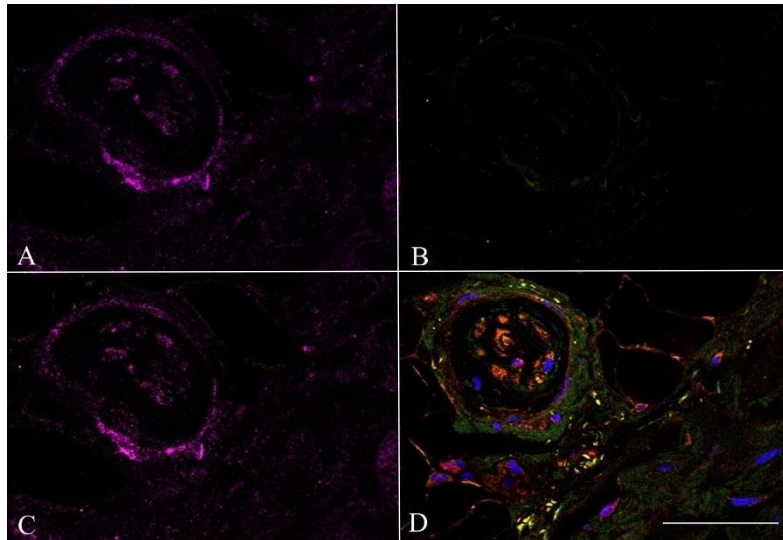


Abbildung 23: Sensible freie Nervenendigung im AL. Die Immunreaktivitäten sind abgebildet für die CA (A), die ChAT (B), simultan für die CA und die ChAT (C) sowie simultan für S100, p75, PGP 9,5 und DAPI (D). Die Immunreaktivität der Axone für die CA war positiv (Pfeil in A und C) und für die ChAT negativ (B). Durch Immunreaktivität zu PGP 9,5, S100 und p75 war sie als freie Nervenendigung klassifizierbar (D). Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 μm .

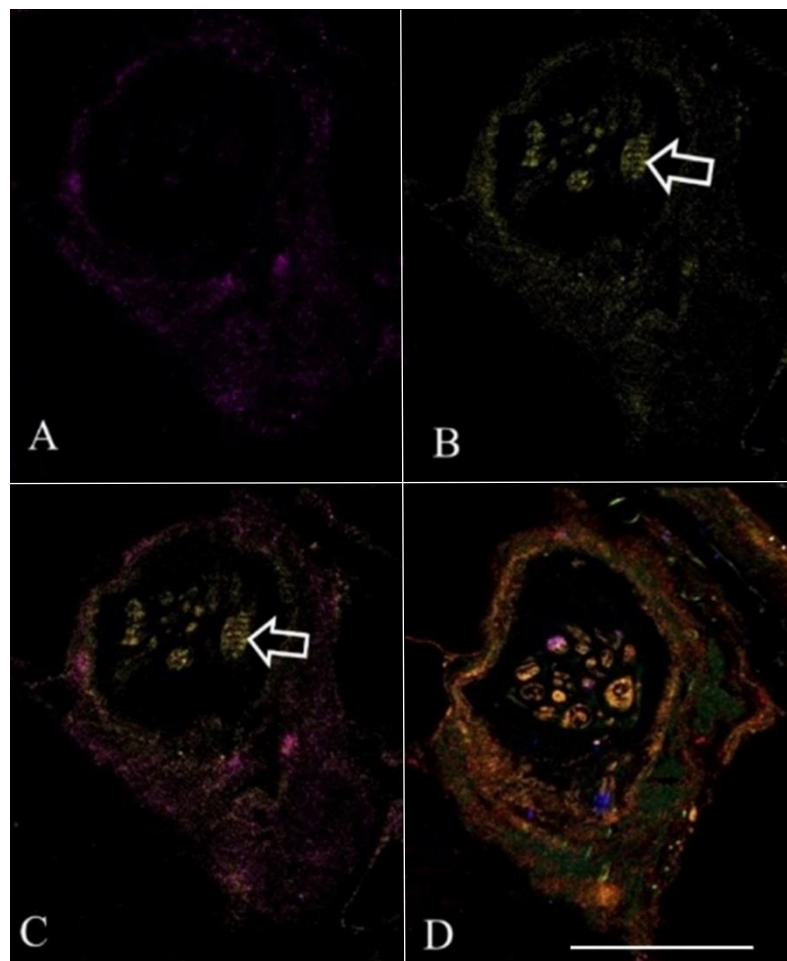


Abbildung 24: Motorische freie Nervenendigung im AL. Für die CA (A), die ChAT (B), die CA und die ChAT simultan (C) sowie für S100, p75, PGP 9,5 und DAPI sind die Immunreaktivitäten simultan (D) dargestellt. Die Immunreaktivität der Axone für die ChAT war positiv (Pfeil in B und C), für die CA negativ (A). Durch Immunreaktivität zu PGP 9,5, S100 und p75 ließ sie sich als freie Nervenendigung klassifizieren (D). Originalvergrößerung 400-fach, Maßstabsbalken 50 μm .



Abbildung 25: Gemischte freie Nervenendigung in der AJC. Die Immunoreaktivitäten für die CA (A), die ChAT (B), die CA und die ChAT simultan (C) sowie für S100, p75, PGP 9,5 und DAPI simultan (D) sind zusammengestellt. Die Immunoreaktivität der Axone war für die CA (Pfeil in A und C) und für die ChAT (Pfeil in B und C) positiv. Durch Immunoreaktivität zu PGP 9,5, S100 und p75 war sie als freie Nervenendigung klassifizierbar (D). Originalvergrößerung 400-fach, Maßstabsbalken 50 μ m.

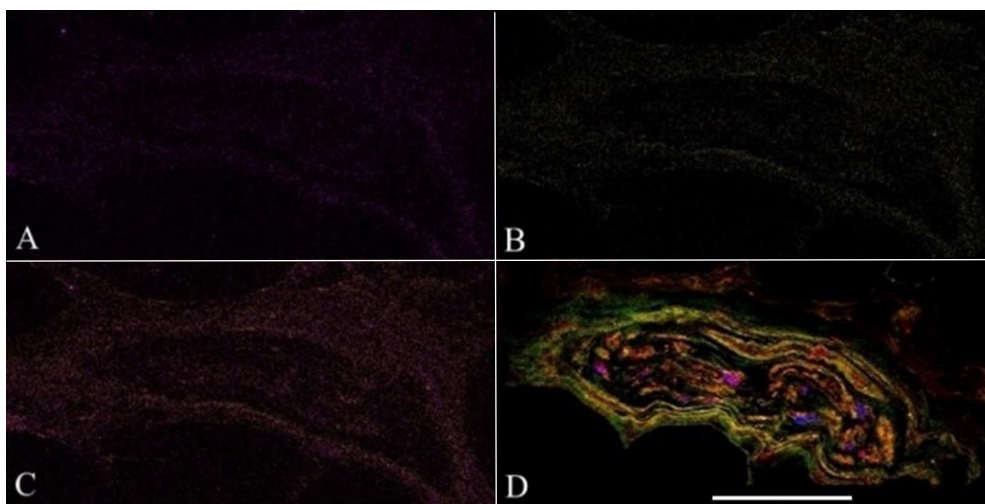


Abbildung 26: Nicht-differenzierbare freie Nervenendigung im AUCL. Die Immunoreaktivitäten sind für die CA (A), die ChAT (B), die CA und die ChAT simultan (C) sowie für S100, p75, PGP 9,5 und DAPI simultan (D) dargestellt. Die Immunoreaktivität zur CA (A und C) und zur ChAT (B und C) war negativ. Die freie Nervenendigung wurde entsprechend ihrer positiven Immunoreaktivität für PGP 9,5, S100 und p75 klassifiziert. Originalvergrößerung 400-fach, Maßstabsbalken 50 μ m.

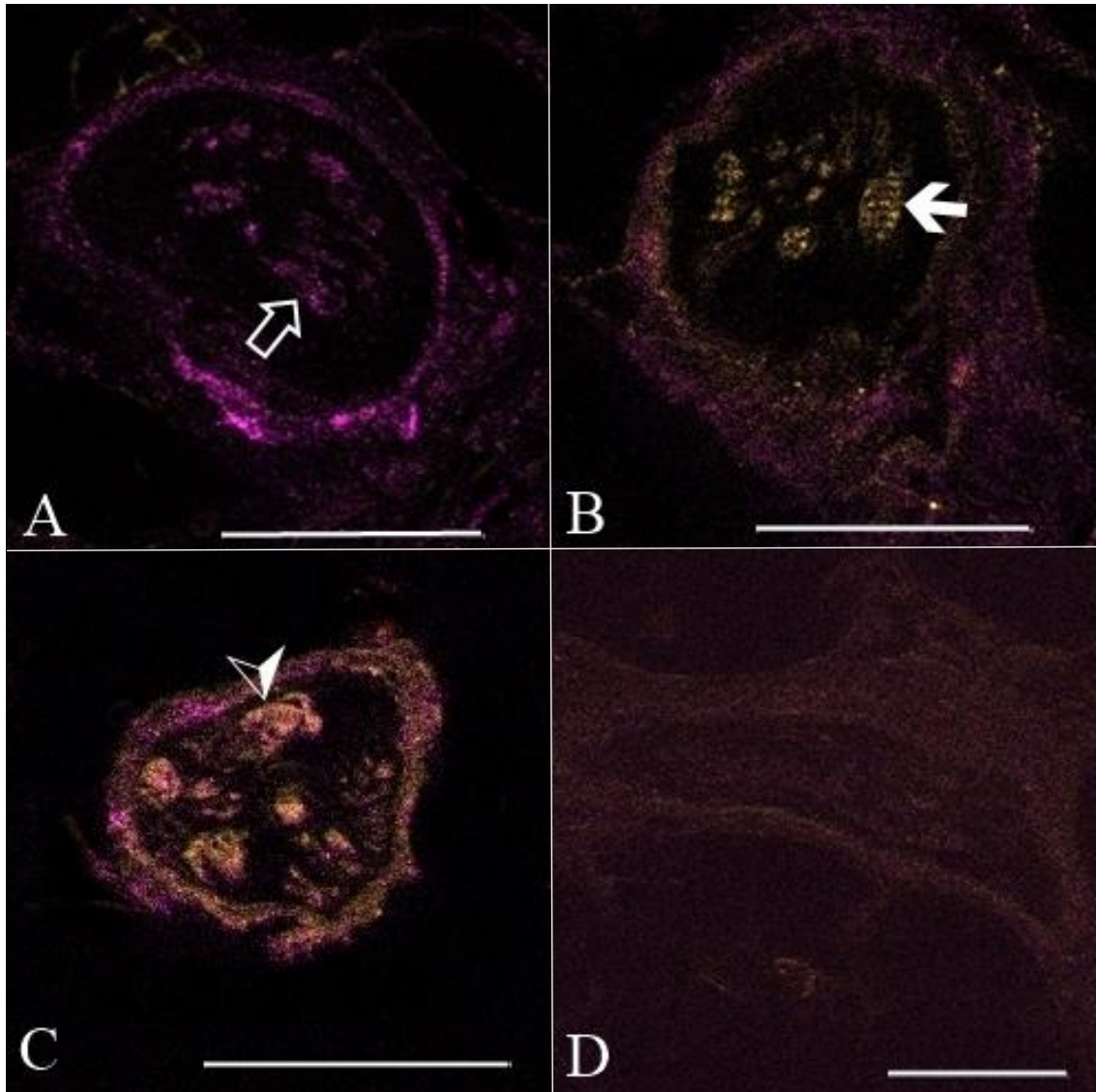


Abbildung 27: Differenzierte freie Nervenendigungen. Gegenübergestellt werden die Simultanfärbungen für die vier unterschiedlichen Typen von freien Nervenendigungen in der Differenzierung für die CA und die ChAT. Die CA-positiv, aber ChAT-negativ immunreaktiven Axone kennzeichnen sensibel innervierte Nervenendigungen (Pfeilrahmen in A), währenddessen die ChAT-positiv, aber CA-negativ immunreaktiven Nervenendigungen motorisch innerviert sind (Pfeil in B). Die gemischt innervierten Nervenendigungen waren positiv immunreaktiv für die CA und die ChAT (Pfeilspitze in C). Ein geringer Anteil von freien Nervenendigungen wies weder eine Immunreaktivität für die CA noch für die ChAT auf (D). Originalvergrößerung 400-fach, Maßstabsbalken 50 μm .

Bei den insgesamt 60 nichtklassifizierbaren Korpuskeln waren zwei unterschiedliche Typen von Immunreaktivitäten für die CA und die ChAT differenzierbar. Es traten 28 nichtklassifizierbare Korpuskeln auf, deren terminale Nervenendigungen positiv immunreaktiv für die CA und negativ immunreaktiv für die ChAT waren, während die Kapsel keine Immunreaktivität aufwies (Abb. 28 im Anhang). In 14 Fällen war die Kapsel stark immunreaktiv für die CA, während die terminalen Nervenendigungen positiv immunreaktiv für die CA und ChAT waren (Abb. 29 im Anhang), davon in drei Fällen stärker für die ChAT als die für die CA. Achtzehn nichtklassifizierbare Korpuskeln waren in dieser Untersuchung nicht differenzierbar, da sich weder für die CA noch für die ChAT eine Immunreaktion zeigte.

5 Diskussion

5.1 Generelle Betrachtungen

5.1.1 Immunfluoreszenz

Die Immunfluoreszenz eignet sich zur simultanen Darstellung neuronaler Antigene im Gewebe. Dies erleichtert und präzisiert die morphologische Analyse von sensorischen Nervenendigungen. In immunhistochemischen Methoden muss dagegen die Immunreaktivität mehrerer selektiver Antikörper für neuronale und perineuronale Strukturen, bedingt durch singuläres Färben eines Markers pro Schnitt, verglichen werden (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2015b).

In der Untersuchung der Ruffini-Endigungen zeigte sich das Zentralaxon immunreaktiv für PGP 9,5, während die terminalen Nervenendigungen Immunreaktionen für S100 und PGP 9,5 aufwiesen und die Kapsel immunreaktiv für p75 war. Diese Charakterisierung der Ruffini-Endigungen ist in Übereinstimmung mit Untersuchungsergebnissen in der Immunhistochemie der Ligg. des Carpus (Hagert et al. 2004) und in der Immunfluoreszenz von den einzelnen Strukturen der Membrana interossea antebrachii (Rein et al. 2020a). Eine positive Immunreaktion für p75 in den dendritischen Nervenendigungen von Ruffini-Endigungen wurde in Untersuchungen am Handgelenk (Hagert et al. 2005; Rein et al. 2015b; Hagert et al. 2016), am Sprunggelenk (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2014) und an der Art. carpometacarpalis I (Hagert et al. 2012; Lee et al. 2012) beschrieben, was hier nicht reproduziert wurde. Die spezifische Immunreaktion der Kapsel der Ruffini-Endigungen liegt in der Lokalisation von p75 begründet, welches als membranständiger Rezeptor in den Nervenendigungen peripher statt zentral lokalisiert ist (Hasegawa et al. 2004; Underwood und Coulson 2008). Die entsprechend gleichen morphologischen Kriterien für Ruffini-Endigungen wurden in Immunfluoreszenz-Untersuchungen der Membrana interossea antebrachii beschrieben (Rein et al. 2020a).

Das Zentralaxon der Pacini-Korpuskeln zeigte sich positiv immunreaktiv für S100 und PGP 9,5, die äußere lamelläre Kapsel für p75, in der vereinzelte Immunreaktionen für PGP 9,5 und S100 an terminalen Nervenendigungen auftraten. Dies entspricht Untersuchungsergebnissen von Strukturen der Membrana interossea antebrachii (Rein et al. 2020a), der Art. carpometacarpalis I (Hagert et al. 2012; Lee et al. 2012), der Art. carpi (Hagert et al. 2004; Rein et al. 2015b; Hagert et al. 2016) sowie der Art. talocruralis (Rein et al. 2013a). Hierbei fällt vor allem die positive Immunreaktion für PGP 9,5 in den innersten Lamellen der Pacini-Korpuskeln auf (Rein et al. 2013a), die in der vorliegenden Untersuchung besonders deutlich wurde. Die in den inneren Lamellen der Pacini-Korpuskeln lokalisierten neuronalen Schwann-Zellen begründen die positive Immunreaktivität für PGP 9,5, welche in den äußeren Lamellen ohne Schwann-Zellen nicht vorliegt (Halata et al. 1985; Zimny 1988).

Die gruppierten Nervenendigungen innerhalb der Golgi-ähnlichen Endigungen fielen in vorangegangenen Untersuchungen durch ihre positive Immunreaktivität für p75 auf, so an der Art. carpometacarpalis pollicis (Hagert et al. 2012) und am Carpus (Rein et al. 2015b; Hagert et

al. 2016). Zusätzlich bestand eine positive Immunreaktion der terminalen Nervenendigungen für S100 in Strukturen der Membrana interossea antebrachii (Rein et al. 2020a) sowie für S100 und PGP 9,5 der Ligg. der Art. talocruralis (Rein et al. 2013a). Die an der Art. cubiti gefundene Immunreaktivität entsprach den beiden letztgenannten Vorarbeiten, wobei die Immunreaktion für p75 in den einzelnen Nervenendigungen innerhalb der Golgi-ähnlichen Endigung in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt wurde. Hier beschränkte sich die Reaktion für p75 auf die Kapsel des Mechanorezeptor, parallel zur beschriebenen Charakterisierung der Ruffini-Endigungen und der Pacini-Korpuskeln, da p75 als membranständiges Protein in der Peripherie, nicht im Zentrum der Neurone lokalisiert ist (Hasegawa et al. 2004; Underwood und Coulson 2008). Die Immunfluoreszenz stellt durch die simultane Beurteilung der immunoreagiblen Areale einen unmittelbaren Vergleich dar, was eine präzise Lokalisation der einzelnen Immunreaktionen ermöglicht. Dadurch sind in der vorliegenden Arbeit die gruppierten Nervenendigungen der Golgi-ähnlichen Endigungen in ihrer Immunreaktivität zu S100, PGP 9,5 und p75 eindeutiger als in den immunhistochemischen Analysen der Art. talocruralis unterscheidbar (Rein et al. 2013a).

Entgegen immunhistochemischen Beobachtungen bei freien Nervenendigungen, dass eine Immunreaktivität für p75 in der gesamten Struktur vorliegt, nämlich in Untersuchungen am triangulären fibroartilaginären Komplex (Rein et al. 2015b), am Handgelenk (Hagert et al. 2016) und am Sprunggelenk (Rein et al. 2013a), markierte p75 in dieser Untersuchung nur das Perineurium der freien Nervenendigung, was identisch zur Analyse der einzelnen Strukturen der Membrana interossea antebrachii ist (Rein et al. 2020a). PGP 9,5 war axonal immunoreaktiv (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2020a). Die Immunreaktivität für S100 zeigte sich schon deutlich in den Schwann-ähnlichen Zellen der freien Nervenendigung, sowohl immunhistochemisch (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2014) als auch in der Immunfluoreszenz (Rein et al. 2020a).

Eine morphologische Analyse der Immunreaktion für S100, p75 und PGP 9,5 bei nichtklassifizierbaren Korpuskeln ist schwierig, da sie in Form und Färbeverhalten sehr variabel waren. Genannt sind eine zentrale Immunreaktion für S100 (Mataliotakis et al. 2009), für p75 in einer inkompletten Kapsel (Rein et al. 2013a) sowie für PGP 9,5 und p75 variabel in der Kapsel (Ludwig et al. 2015), entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Analyse. Eine Kapsel wiesen alle gefundenen nichtklassifizierbaren Korpuskeln auf, im Gegensatz zu einer Untersuchung am rupturierten Lig. cruciatum anterius, bei der nichtklassifizierbare Korpuskeln sowohl mit als auch ohne Kapsel vorgewunden wurden (Sha et al. 2017). Die Frage, ob nichtklassifizierbare Korpuskeln in periartikulären Strukturen morphologisch variabel oder homogen sind, ist noch zu beantworten. Eine vergleichende morphologische Analyse nichtklassifizierbarer Korpuskeln mit den Antikörpern S100, p75 und PGP 9,5 präzisiert die Charakterisierung der nichtklassifizierbaren Korpuskeln und erlaubt über deren Verteilung Rückschlüsse auf die Funktion. Die Analyse der nichtklassifizierbaren Korpuskeln wurde in

dieser Arbeit mit dem Bestimmen der Immunreaktivität für die CA und die ChAT vertieft. In 31 der untersuchten 77 Präparate traten nichtklassifizierbare Korpuskeln auf, was einem Anteil von 40% an den Präparaten entspricht. Die Analyse von sensorischen Nervenendigungen in Strukturen der Membrana interossea antebrachii mit den gleichen immunfluoreszierenden Antikörpern ergab einen Anteil nichtklassifizierbarer Korpuskeln von 21% (Rein et al. 2020a). Im Gegensatz dazu lag der Anteil von nichtklassifizierbaren Korpuskeln bei gleicher Antikörperauswahl aber immunhistochemischer Untersuchungsmethodik der Art. talocruralis bei 68% (Rein et al. 2013a). Die Immunfluoreszenz ermöglicht durch das simultane Darstellen der neuronalen Antigene eine bessere Differenzierung der sensorischen Nervenendigungen, wodurch sich konsekutiv die Anzahl der nichtklassifizierbaren Korpuskeln im Vergleich zur Immunhistochemie verringert (Rein et al. 2013a). Die positive Immunreaktivität der Blutgefäße für SmA erlaubte die präzise Unterscheidung von neuronalen und vaskulären Strukturen, wobei diese Untersuchungsmethodik bereits am Sprunggelenk (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2013b), am Handgelenk (Mataliotakis et al. 2009; Rein et al. 2015b) und am Daumensattelgelenk angewendet wurde (Rein et al. 2019). Eine Limitation stellen dabei kleine Venolen dar, die nicht mit SmA nachgewiesen werden (Herman und D'Amore 1985). Da Venolen jedoch auch morphologisch anhand der negativen Immunreaktivität für die neuronalen Antigene und das zentrale zellfreie Lumen von sensorischen Nervenendigungen klar zu differenzieren sind, impliziert das Vorkommen von kleinen Venolen keine Unsicherheit der vorliegenden Ergebnisse.

5.1.2 Lokalisation

In dieser Untersuchung überwog die epifaszikuläre Lokalisation sensorischer Nervenendigungen intrastrukturell, gefolgt von einer gleichmäßigen Verteilung, gegenüber einer zentralen Häufung. Im AL zeigte sich eine ulnare Konzentration, während in der AJC und im RCL die zentrale Verteilung dominierte und die Nervenendigungen in der PJC sowie im AUCL, PUCL und TUCL gleichmäßig zwischen den knöchernen Insertionen verteilt lokalisiert waren.

Die epifaszikuläre Verdichtung von sensorischen Nervenendigungen entspricht Untersuchungen am Kniegelenk (Schultz et al. 1984), am Handgelenk (Hagert et al. 2007) und an der Membrana interossea antebrachii (Rein et al. 2020a). Diese Ergebnisse folgen der Erkenntnis, dass epifaszikulär die neurovaskuläre Versorgung des Bandes sichergestellt wird (Chowdhury et al. 1991). In einer ersten vergleichenden Analyse der Ligg. des Ellenbogens traten sensorische Nervenendigungen im RCL gehäuft distal auf, im AUCL und PUCL distal und proximal sowie im TUCL und im AL gleichmäßig verteilt (Petrie et al. 1998), was den erhobenen Ergebnissen für das RCL und TUCL entspricht. Bei Betrachtung der Nervenendigungen in der Capsula articularis fielen bereits eine höhere Dichte zentral in der AJC sowie distal und proximal in der PJC auf (Kholinne et al. 2019), was in dieser Untersuchung für die AJC bestätigt wurde. Kürzlich durchgeführte Untersuchungen der Ligg. collateralia cubiti wiesen ebenfalls eine nicht-signifikant

höhere Dichte der Nervenendigungen epifaszikulär auf, sowohl im medialen (Kholinne et al. 2018a) als auch im lateralen Bandkomplex (Kholinne et al. 2018b). Freie Nervenendigungen gingen in die letztgenannten Analysen nicht mit ein, was in Anbetracht der Dominanz der freien Nervenendigungen in der vorliegenden Untersuchung einen Vergleich mit der existierenden Literatur erschwert. Da an den proximalen und distalen Bandinsertionen die Bewegungsamplitude der Ligg. am größten ist, reagieren die dort lokalisierten Mechanorezeptoren eher als in den zentralen Bandanteilen (Burgess und Clark 1969).

In der Betrachtung der Lokalisation nach der knöchernen Insertion zeigte sich in dieser Studie die Betonung der gleichmäßigen Verteilung in der PJC, im AUCL, PUCL und TUCL sowie das Fehlen zentral lokalisierter Nervenendigungen im AL. Dies entspricht einer ebenmäßigen Verteilung propriozeptiver Funktionen am Ellenbogengelenk. Das stimmt mit den biomechanischen Funktionen der Strukturen überein, die in verschiedenen Positionen unterschiedliche Spannungen aufweisen. So stabilisiert das AUCL longitudinal gegen Valgusstress und transversal gegen interne Rotationsinstabilität (Bryce und Armstrong 2008). Das fächerförmige PUCL ist gespannt bei mittlerer Flexion, die maximale Spannung gegen Varus- und Valgusstress ist aber proximal erst in einem größeren Winkel erreicht als distal (Regan et al. 1991). Die sensorischen Nervenendigungen waren auch im TUCL proximal, distal und äquivalent verteilt. Das spricht für eine homogene sensorische Funktion des TUCL, was der diskutablen statisch stabilisierenden Bedeutung des TUCL eine wichtige dynamische Komponente hinzufügt (Kimata et al. 2019). Die Konzentration der Mechanorezeptoren zentral und distal im RCL sowie proximal im AL spiegelt die funktionale Aufteilung der Strukturen zur anatomischen Stabilisierung wider (Dunning et al. 2001). Auch die Verteilung der Korpuskeln in der Capsula articularis unterstützt deren stabilisierende Funktion sowohl in Extension und Flexion (Safran und Baillargeon 2005) als auch in Rotation (Edwards et al. 2018). Im Gegensatz zur gleichmäßigen Lokalisation wurde eine polare Verteilung der sensorischen Nervenendigungen am Sprunggelenk (Rein et al. 2013a) und im Kniegelenk nachgewiesen (Sha et al. 2017), was einen partiellen Erhalt der Propriozeption bei zentraler Ruptur der Ligg. cruciata begünstigt. Da Rupturen der Bänder des Ellenbogengelenks medial und lateral sowohl an den knöchernen Insertionen als auch zentral im Band auftreten (O'Driscoll et al. 1991; Jensen et al. 2020), sichert eine gleichmäßig verteilte Lokalisation der sensorischen Nervenendigungen den partiellen Erhalt des Gelenkpositionssinns, der Kinästhesie und des Kraftsinns nach einer Bandruptur.

5.1.3 Gesamtverteilung

Der vorherrschende Mechanorezeptor im periartikulären Gewebe des menschlichen Ellenbogengelenks war die freie Nervenendigung. Am menschlichen Kniegelenk (Halata et al. 1985), Sprunggelenk (Rein et al. 2013a), am triangulären fibroartilaginären Komplex des Handgelenks (Rein et al. 2015b) sowie in der Membrana interossea antebrachii (Rein et al. 2020a)

zeigte sich ebenfalls die Dominanz dieses Rezeptortyps. Die Nozizeption, verursacht durch mechanische Läsionen, chemische Noxen und Inflammation, spielt somit eine wichtige Rolle in der Propriozeption des Ellenbogengelenks. Das Vorkommen der Ruffini-Endigungen als zweithäufigster Rezeptor lässt auf die Bedeutung des Gelenkpositionssinns am Ellenbogen schließen. Die genaue Wahrnehmung auch in der ruhenden Position wird bei der Positionierung der Hand durch die langsam adaptierenden Ruffini-Endigungen gewährleistet. Die nichtklassifizierbaren Korpuskeln waren am dritthäufigsten vertreten. Ein ebenfalls signifikant höheres Aufkommen dieses Rezeptortyps als der nach Freeman und Wyke (1967) klassifizierten Endigungen fand sich beim Menschen auch am Sprunggelenk (Rein et al. 2013a), in den verschiedenen Komponenten des triangulären fibrocartilaginären Komplexes (Rein et al. 2015b) und in den Strukturen der Membrana interossea antebrachii (Rein et al. 2020a). Da die Physiologie der nichtklassifizierbaren Korpuskeln unbekannt ist (Rein et al. 2013a), sind Schlüsse auf deren propriozeptive Funktionen am Ellenbogen nicht möglich, was die Aussagekraft zur propriozeptiven Funktion der analysierten sensorischen Nervenendigungen limitiert. Die geringe Dichte der Pacini-Korpuskeln und Golgi-ähnlichen Endigungen ist vergleichbar mit dem Ergebnis einer Studie am menschlichen Sprunggelenk, so ist auch am Ellenbogengelenk die Eigenwahrnehmung der Vibration, Beschleunigung, Bewegungsänderung und der Extrempositionen des Gelenks von geringerer Bedeutung als die der Nozizeption und des Positionssinns (Rein et al. 2013a).

Anhand ihres Verhältnisses zu den freien Nervenendigungen wird die Dichte der Ruffini-Endigungen, nichtklassifizierbaren Korpuskeln, Golgi-ähnlichen Endigungen, und Pacini-Korpuskeln in absteigender Reihenfolge deutlich. Die errechneten Verhältnisse der freien Nervenendigungen zu den übrigen Korpuskeln sind allerdings jeweils um die Faktoren fünf bis 32 geringer ausgeprägt als in Untersuchungen zu den Sprunggelenksbändern (Rein et al. 2013a) und dem triangulären fibrocartilaginären Komplexes (Rein et al. 2015b), was auf eine gleichmäßigere Verteilung der propriozeptiven Rezeptortypen am Ellenbogengelenk hindeutet. Das Verhältnis der Golgi-ähnlichen Endigungen zu den Pacini-Korpuskeln betrug in der Analyse der Sprunggelenksbänder 1:3 (Rein et al. 2013a), während sich in dieser Untersuchung ein umgekehrtes Verhältnis von 2:1 errechnen ließ. Die Wahrnehmung von schnellen Bewegungsänderungen über Pacini-Korpuskeln erscheint damit am Ellenbogen von geringerer Bedeutung als am Sprunggelenk, was mit einer notwendig schnellen Reaktion des Fußes bei den Bewegungsänderungen während des Laufes einhergeht. Zudem erscheint die Wahrnehmung der Extrempositionen durch die Golgi-ähnlichen Endigungen im Ellenbogengelenk wichtiger, da der Bewegungsradius mit 180° Pronosupination und 140° Flexion (Bryce und Armstrong 2008) entscheidend größer ist als mit 70° Pronosupination, 70° Ab- und Adduktion und 35° Innen- und Außenrotation im Sprunggelenk (Nigg et al. 1992). Periartikulär imponiert somit die Dominanz der Nozizeption, gefolgt von der Bedeutung des Gelenkpositionssinnes am Ellenbogen.

5.1.4 Anatomische Komplexe

Die Analyse der Komplexverteilung ergab freie Nervenendigungen als vorherrschenden Mechanorezeptor in allen drei Komplexen, gefolgt von Ruffini-Endigungen in der Capsula articularis und im medialen Bandkomplex, was mit der Literatur übereinstimmt (Kholinne et al. 2018a; Kholinne et al. 2019). Das bekräftigt die bestimmende Rolle der Nozizeption in der Eigenwahrnehmung am Ellenbogengelenk. Am menschlichen Schultergelenk wurden hingegen Ruffini-Endigungen häufiger als freie Nervenendigungen gefunden (Kholinne et al. 2021). Die deutlich höhere Mobilität der Schulter in drei Bewegungsachsen mit einem Bewegungsumfang von 220° Ab- und Adduktion, 200° Ante- und Retroversion sowie 145° Innen- und Außenrotation (Tillmann 2010) erfordert einen ausgeprägten Gelenkpositionssinn, der durch die Ruffini-Endigungen wahrgenommen wird. Am medialen und lateralen Bandkomplex wurden die Ruffini-Endigungen als die am dichtesten verteilten Mechanorezeptoren beschrieben, wobei freie Nervenendigungen nicht untersucht wurden (Kholinne et al. 2018a; Kholinne et al. 2018b). Dies deckt sich mit der Feststellung der Ruffini-Endigung als zweitdichtestem Rezeptortyp in den Komplexen und der Wichtigkeit des Gelenkpositionssinns am Ellenbogengelenk. Der laterale Bandkomplex zeigte sich geringer von freien Nervenendigungen innerviert als der mediale und die Capsula articularis, jedoch signifikant dichter mit Golgi-ähnlichen Endigungen als der mediale Bandkomplex. Dies lässt auf eine Differenzierung der Funktion der Komplexe schließen. Die höhere Dichte an freien Nervenendigungen in der Capsula articularis und im medialen Bandkomplex legt die herausragende Stellung dieser Strukturen in der Nozizeption dar, während der laterale Bandkomplex demgegenüber von nachrangiger Bedeutung ist. Unterdessen trägt die Eigenwahrnehmung der Extrempositionen im Gelenk lateral eine größere Rolle als im medialen Komplex. Da bei Flexion des Ellenbogengelenks der mediale und laterale Bandkomplex gleich beansprucht werden (Morrey und An 1985; Cohen und Bruno 2001), spricht für die erhöhte laterale Beweglichkeit nur die Bewegung des Radius bei Pronosupination, zu dem das RCL allerdings nur über Insertion am AL verbunden ist. Jedoch rupturiert bei Verletzungen der periartikulären Strukturen des Ellenbogengelenks zuerst der posteriore Anteil des lateralen Bandkomplexes, anschließend die übrigen lateralen ligamentären Strukturen sowie die lateralen Anteile der AJC und PJC, und erst danach die Ligg. des medialen Bandkomplexes (O'Driscoll et al. 1992c). Diese Abstufung erklärt die betonte Sensorik des lateralen Ellenbogens gegenüber extremen Gelenkpositionen mit der erhöhten Gefahr einer Ruptur im Vergleich zur medialen Seite. Da weitere signifikante Unterschiede ausblieben, ist insgesamt von einem Zusammenspiel aller Mechanorezeptoren zwischen den Komplexen auszugehen.

5.1.5 Interstrukturelle Verteilung

Freie Nervenendigungen waren der dominante Rezeptortyp in allen Strukturen, deren Dichte in der AJC signifikant höher war als im RCL. Ruffini-Endigungen und nichtklassifizierbare

Korpuskeln traten in allen Strukturen auf, Pacini-Korpuskeln in allen Strukturen bis auf im RCL und Golgi-ähnliche Endigungen in allen Strukturen außer im TUCL. Signifikante interstrukturelle Unterschiede fanden sich dabei nicht. Das Überwiegen der freien Nervenendigungen in der Capsula articularis bestätigt die Literatur (Kholinne et al. 2019). Im Gegensatz dazu wurden jedoch Golgi-ähnliche Endigungen auch in der AJC und in der PJC gefunden (Kholinne et al. 2019), nur das signifikant häufigere Vorkommen der Ruffini-Endigungen im Vergleich zu den Golgi-ähnlichen Endigungen impliziert eine geringere Dichte dieses Rezeptortyps in der PJC. Auch in den Ligg. der Art. cubiti wurden freie Nervenendigungen als signifikant dichteste Rezeptoren festgestellt, in Übereinstimmung mit interstrukturellen Analysen an menschlichen Präparaten des Sprunggelenks (Rein et al. 2013a), des Sinus tarsi (Rein et al. 2014), des triangulären fibroartilaginären Komplexes (Rein et al. 2015b) sowie der Membrana interossea antebrachii (Rein et al. 2020a). Im TUCL wurden Golgi-ähnliche Endigungen gefunden (Petrie et al. 1998; Kholinne et al. 2018a), was in der vorliegenden Analyse nicht bestätigt wurde. Die ausschließliche Insertion des TUCL an der Ulna, die fehlende direkte Krafteinwirkung auf das Band bei Ellenbogenbewegungen und die Nichtbeteiligung des TUCL an Rupturen des Lig. collaterale ulnare entsprechen der ausbleibenden Notwendigkeit des TUCL, die artikulären Extrempositionen wahrzunehmen (Callaway et al. 1997; Camp et al. 2018; Jensen et al. 2020). Das Fehlen von Pacini-Korpuskeln für das RCL wurde bestätigt (Petrie et al. 1998). Gegenüber vorangegangenen Untersuchungen des lateralen Bandkomplexes wurde dieser Rezeptortyp im AL allerdings nachgewiesen (Kholinne et al. 2018b). Bewegungsänderungen werden damit durch das AL stärker wahrgenommen als durch das RCL (Bell et al. 1994). Durch die primär statisch stabilisierende Funktion des AL in der Art. radioulnaris proximalis ist es bei den Bewegungen der Pro- und Supination stärker beansprucht als das RCL, auf das vor allem bei Flexion Kraft wirkt (Søjbjerg et al. 1987a). Da die Pronosupination des Unterarms zur Bewegung der Hand häufiger verwendet wird als die Flexion des Ellenbogens, wird das Vorkommen der Pacini-Korpuskeln im AL im Gegensatz zum RCL dadurch begründet (Soubeyrand et al. 2017). Die geringere Dichte der freien Nervenendigungen im RCL kennzeichnet eine geringere nozizeptive Bedeutung im Vergleich zur AJC, deren Resektion bei Schmerzen durch eine Ellenbogensteife eine erfolgreiche Therapie darstellt (Ring et al. 2006).

5.1.6 Korrelation

Positive Korrelationen zeigten sich zwischen den Ruffini-Endigungen, freien Nervenendigungen und Golgi-ähnlichen Endigungen jeweils untereinander sowie zwischen Golgi-ähnlichen Endigungen und nichtklassifizierbaren Korpuskeln. Als jeweils am häufigsten vertretene Nervenendigungen fanden sich auch am Sprunggelenk und in der Membrana interossea antebrachii positive Korrelationen zwischen freien Nervenendigungen und Ruffini-Endigungen (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2020a). Die Korrelation, gemessen am Koeffizienten, ist in dieser

Analyse mit $r=0,26$ stärker ausgeprägt als am Sprunggelenk mit $r=0,23$ und in der Membrana interossea antebrachii mit $r=0,22$. Eine positive Korrelation zwischen Golgi-ähnlichen Endigungen und nichtklassifizierbaren Korpuskeln fand sich auch in der Membrana interossea antebrachii, hier betrug der Koeffizient mit $r=0,2$ ebenfalls weniger als mit $r=0,26$ in der vorliegenden Untersuchung (Rein et al. 2020a). Die wiederholte signifikante Korrelation zu Golgi-ähnlichen Endigungen gibt einen Anhaltspunkt für weiterführende Analysen der Morphologie und Funktion nichtklassifizierbarer Korpuskeln. Korrelationen von Golgi-ähnlichen Endigungen mit freien Nervenendigungen und Ruffini-Endigungen wurden, wie für die Art. cubiti gefunden, bisher nicht beschrieben. Da Golgi-ähnliche Endigungen und Ruffini-Endigungen als langsam adaptierende Rezeptoren ein ähnliches Wirkprinzip aufweisen, lässt sich die Korrelation aus deren vergleichbarer Funktion ableiten. Beide Rezeptortypen nehmen die genaue Stellung des Gelenks konstant wahr und sichern so diese propriozeptive Qualität mit verschiedenen Mechanorezeptoren in langsamer Adaptation. Die Korrelation zwischen Golgi-ähnlichen Endigungen und freien Nervenendigungen verdeutlicht das für alle Qualitäten der Propriozeption benötigte Zusammenspiel der Mechanorezeptoren. So wird eine komplexe sensomotorische Kontrolle gewährleistet, für die eine Vielzahl und Diversität der sensorischen Nervenendigungen im periartikulären Gewebe notwendig ist. Durch deren geringe Dichte fehlen Pacini-Korpuskeln in der Korrelationsanalyse, wenn sie auch in vergleichbaren Studien mit anderen Mechanorezeptoren korrelierten (Rein et al. 2013a; Rein et al. 2020a). Eine Erklärung dafür ist vorgefundene geringe Dichte an Pacini-Korpuskeln sowie die von anderen Rezeptoren differente Funktion als schnell adaptierender Mechanorezeptor, der Bewegungsänderungen unabhängig von anderen Rezeptoren wahrnimmt (Grigg et al. 1982; Macefield 2005).

Aufgrund des geringen Altersunterschieds der Präparate wurde keine Korrelationsanalyse zum Alter durchgeführt. Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund dieses hohen Alters von 67 bis 75 Jahren nicht auf jedes Alter übertragbar, weil bekannt ist, dass sensorische Nervenendigungen im Alter abnehmen (Ulfhake et al. 2002; Aydoğ et al. 2006; Rein et al. 2013a). Vorangegangene Untersuchungen zu sensorischen Nervenendigungen an menschlichen Ellenbogengelenken wiesen jedoch entweder keine Altersangaben zu den sechs untersuchten Präparaten auf (Petrie et al. 1998), oder hatten einen mit 69 Jahren ebenfalls hohen Altersdurchschnitt, bei einer Verteilung zwischen 56 und 79 Jahren mit vier (Kholinne et al. 2019) respektive acht untersuchten Präparaten (Kholinne et al. 2018a; Kholinne et al. 2018b). Untersuchungen an jüngeren Präparaten sind notwendig, da in dieser und in vorangegangenen Studien ausschließlich Daten aus der zweiten Lebenshälfte analysiert wurden. Dies stellt die Untersuchung allerdings vor logistische und ethische Probleme. Denkbar ist die mikroskopische Aufarbeitung von resezierten Ligg. nach Endoprothesenimplantation. Da diese Operation jedoch meist nach akuten oder chronischen Pathologien indiziert ist (Schoch et al. 2017; Cheung et al. 2019; Zhang und Chen 2019), beeinträchtigt es die Aussagekraft der Analysen zur Physiologie und Mikroanatomie.

5.1.7 Differenzierung und Innervation

Es wurde eine signifikante Dominanz der CA+ChAT- in der Gesamtverteilung und innerhalb der Korpuskeln gegenüber den CA-ChAT+, CA+ChAT+ und CA-ChAT- deutlich, während die CA-ChAT+ signifikant am wenigsten vorkamen. Nur die freien Nervenendigungen wiesen einen signifikant höheren Anteil an CA+ChAT+ als an CA-ChAT- auf. Da die CA überwiegend in sensorischen Neuronen zu finden ist (Riley und Lang 1984; Kazimierczak et al. 1986; Riley et al. 1988) und die ChAT in motorischen (Engel et al. 1980; Ganel et al. 1982; Houser et al. 1983; Hattori et al. 2000; Konakci et al. 2005), werden CA+ChAT- als sensibel, CA-ChAT+ als motorisch und CA+ChAT+ als gemischt innerviert betrachtet. Dieses Ergebnis begründet das Ziel der Arbeit, nämlich die Analyse sensorischer Nervenendigungen mit sensibler Innervation. Die Nn. radialis, ulnaris, medianus, musculocutaneus et cutaneus antebrachii medialis innervieren das Ellenbogengelenk (Laumonerie et al. 2020). In der Differenzierung der Faszikel zeigten die Nn. ulnaris, musculocutaneus, radialis et medianus einen motorischen Anteil von 13,1%-44% (Mioton et al. 2019), in einer weiteren Studie von 5,6%-6,8% (Gesslbauer et al. 2017), jeweils ohne motorische Faszikel im N. cutaneus antebrachii medialis. Der N. radialis wies auf Höhe des Ellenbogengelenks einen Anteil von 8,8% motorischer Faszikel auf, die Nn. ulnaris et medianus distal des Ellenbogens 3,9% beziehungsweise 1,3% (Gesslbauer et al. 2017). Diese Untersuchung hat offengelegt, dass geringe Anteile der Nervenendigungen periartikulär am Ellenbogengelenk positiv immunoreaktiv für die ChAT und damit, wie die versorgenden Nerven, von motorischer Qualität sind. Artikuläre Äste des N. suprascapularis (Ebraheim et al. 2011) und des N. medianus (Planitzer et al. 2014) wurden anatomisch in motorische und sensible Faszikel nach der Maßgabe differenziert, dass motorische Faszikel in die Muskel ziehen und sensible zur Capsula articularis. Die Hälfte muskulärer Nervenäste ist jedoch nicht motorisch. Sensible Anteile variieren zwischen 43% in muskulären Nervenästen des menschlichen Oberarms (He und Zhong 1988), 56% im Ramus profundus des N. ulnaris (Dykes und Terzis 1977) und 58% in den Ästen des N. medianus, die das Caput medialis des M. biceps brachii versorgen (Mioton et al. 2019). Ebenso variieren Angaben zum Anteil sensibler Nervenäste in Gelenken zwischen 55% am Knie (Hildebrand et al. 1991) und 76% am Schultergelenk der Ratte (Norlin et al. 1994). Dass die anatomische Trennung in sensible Fasern zur Capsula articularis und motorische Fasern zum Muskel nicht eindeutig ist, unterstützt auch die hier veranschaulichte gleichzeitige positive Immunreaktivität für die CA und ChAT in den Nervenendigungen als CA+ChAT+. Die freien Nervenendigungen zeigten sich 49% positiv immunoreaktiv zur CA und negativ zur ChAT und entsprechen damit sensiblen Nervenendigungen (Xianyu et al. 2016). Dies liegt im Bereich von 55% sensibler Nervenäste an der Art. genus der Ratte (Hildebrand et al. 1991). Da die freien Nervenendigungen im Gegensatz zu den Ruffini-Endigungen und nichtklassifizierbaren Korpuskeln signifikant häufig gemischt innerviert waren, ist von einer efferenten Komponente in der Innervation der freien Nervenendigungen auszugehen. Derartige Komponenten wurden schon in nicht myelinisierten

artikulären Nervenästen im Tiermodell nachgewiesen (Langford und Schmidt 1983) und sind an der Regulation der Nozizeption beteiligt (Heppelmann 1997). Die Immunfluoreszenz der Korpuskeln hat ergeben, dass das Zentralaxon der Ruffini-Endigungen und Pacini-Korpuskeln eine positive Immunreaktivität für die CA aufwies. Dies entspricht der Lokalisation der CA in größeren Axonen (Riley et al. 1988), wie in elektronenmikroskopischen Analysen von Ruffini-Endigungen bestätigt wurde (Ochi et al. 1998). Die Pacini-Korpuskeln wiesen in der Elektronenmikroskopie ebenfalls eine positive Immunreaktivität für die CA im Zentralaxon auf (Tohyama und Ide 1987), was die vorliegende Untersuchung demonstriert hat. Positive Immunreaktionen für die ChAT waren in den terminalen Endigungen der Ruffini-Endigungen, Golgi-ähnlichen Endigungen und nichtklassifizierbaren Korpuskeln sowie in den Lamellen der Pacini-Korpuskeln lokalisiert. Die ChAT befindet sich an den Membranen der Nervenendigungen (Rossier 1977), was diese Analysen herausstellen. Die zwei verschiedenen Immunreaktionen für die CA und die ChAT erscheinen als Kriterium zur Unterscheidung der nichtklassifizierbaren Korpuskeln. Während die positive Immunreaktion für die CA, nicht jedoch für die ChAT, in den terminalen Nervenendigungen für eine sensible Innervation der Korpuskeln spricht, deutet die gleichzeitige Immunreaktivität für die CA und die ChAT im zweiten Typ auf eine gemischte Innervation der Korpuskeln hin. Verglichen mit den Immunreaktionen der Mechanorezeptoren entspricht die erste Differenzierung mit sensibler Innervation der nichtklassifizierbaren Korpuskeln am ehesten den Golgi-ähnlichen Endigungen, während die zweite Differenzierung den Pacini-Korpuskeln und gemischt innervierten freien Nervenendigungen entspricht. Da sich die nichtklassifizierbaren Korpuskeln allerdings morphologisch eindeutig davon unterscheiden, lässt dies keinen direkten Schluss auf eine vergleichbare Funktionsweise zu. Wie bei den Mechanorezeptoren der Haut ergeben sich durch eine Erweiterung der applizierten Antikörper in der Immunfluoreszenz weitere Möglichkeiten zur Differenzierung der nichtklassifizierbaren Korpuskeln (Cobo et al. 2021), was im Kapitel 5.4 erläutert wird. Die CA-ChAT- kamen in allen Strukturen und Korpuskeln vor, was eine systematische Ursache wahrscheinlich macht. Trotz konstanter positiver und negativer Kontrollen der histologischen Färbung ist eine geringe Variabilität im Färbeverhalten nicht auszuschließen. Das signifikant häufigere Auftreten der CA-ChAT- als der CA-ChAT+ schränkt die Präzision der Ergebnisse ein. Da die Differenzierung afferenter und efferenter Faszikel anhand der CA und der ChAT zwar möglich ist (Xianyu et al. 2016), in der vorliegenden Untersuchung aber auch nicht-eindeutige Ergebnisse auftraten, sind weitere Analysen mit zusätzlichen Antikörpern, wie im Kapitel 5.4 erörtert wird, notwendig. Querschnitte artikulärer Nervenäste lassen die verschiedenen Innervationsqualitäten exakter lokalisieren. Mit Antikörpern gegen die ChAT und Neurofilament wurden eindeutige Ergebnisse für die Nerven der oberen Extremität proximal des Ellenbogens erzielt (Gesslbauer et al. 2017). Untersuchungen an anderen humanen Gelenken ermöglichen interartikuläre Vergleiche und tragen zur Differenzierung der artikulären Innervation im Kontext des Bewegungsapparates bei.

5.2 Klinische Implikationen

5.2.1 Akute Verletzungen

Frakturen des Ellenbogengelenks gehen oft mit einer Ruptur im medialen oder lateralen Bandkomplex einher, wodurch instabile Frakturen resultieren, die operativ zu versorgen sind (Midtgaard et al. 2020). Der mediale Bandkomplex, insbesondere das AUCL, stabilisiert gegen Valgusstress (Morrey und An 1983). Partielle und vollständige mediale Bandrupturen führen zu chronischer Instabilität im Ellenbogengelenk, wenn sie nicht chirurgisch refixiert werden (Kuroda und Sakamaki 1986). Solange die Ligg. intakt sind, bleibt die dynamische Stabilisierungsfunktion aufgrund des neuromuskulären Reflexkreises und der periartikulären Nervenendigungen erhalten. Vor allem in Sportarten mit Armbewegungen über Kopfhöhe, wie Volleyball, Tennis und Wurfisportarten, ist das Risiko für Verletzungen des medialen Bandkomplexes mit begleitender Neuritis nervi ulnaris erhöht, da die Hauptlast auf dem Lig. collaterale ulnare und auf den Mm. flexores et pronatores des Unterarms beruht (Hariri und Safran 2010). Die Operationstechniken für Rupturen des medialen Bandkomplexes gehen auf den US-amerikanischen Orthopäden Frank Jobe et al. (1986) zurück, dessen „Tommy-John“-Operation konsequent weiterentwickelt wurde (Jensen et al. 2020). Rekonstruiert werden dabei das AUCL und das PUCL mit einer knöchernen Refixation am Epicondylus medialis humeri durch Fadenanker (Burkhart und Hollinger 2016). Zudem sind Techniken mit resorbierbaren Schrauben an der Ulna und transossärer Refixationen am Epicondylus medialis humeri beschrieben (Bennett und Mehlhoff 2009; Chronister et al. 2014) sowie intraossäre Drahtnähte zur Stabilisierung nach medial und radial (Finkbone und O'Driscoll 2015). Die chirurgische Rekonstruktion des medialen Bandkomplexes wird vor allem jungen Sportlern empfohlen, um eine schnelle Rehabilitation und Rückkehr zur sportlichen Aktivität zu erlangen (Moore et al. 2019). Nach Rupturen fehlt den Ligg. cubiti die Vorspannung, wodurch die Mechanorezeptoren propriozeptive Stimuli nur reduziert wahrnehmen. Das beeinträchtigt die im AUCL und PUCL gleichmäßig verteilten Ruffini-Endigungen und damit den medialen Gelenkpositionssinn bei Bandruptur und führt zu einer verlangsamten Kinästhesie bei Affektion der Pacini-Korpuskeln im AUCL (Riemann und Lephart 2002). Dieses Defizit der medialen Stabilisierung geht über den chirurgisch adressierten statischen Stabilitätserhalt hinaus und bedingt eine langfristige dynamische Instabilität (Hagert 2010; Wilps et al. 2020).

Der laterale Bandkomplex ist Stabilisator gegen Varusstress am Ellenbogen (Cohen und Hastings 1997). Rupturen des RCL, typischerweise am humeralen Ursprung, treten bei Dislokationen oder iatrogen bei Eingriffen zur Therapie der Epicondylitis auf (Reichel et al. 2013), insbesondere bei Desinsertion des M. extensor carpi radialis brevis, M. anconeus oder des M. supinator (Wilhelm 2000), die das Ellenbogengelenk dynamisch stabilisieren (Wilps et al. 2020). Dies beeinträchtigt die neuromuskuläre Kontrolle der Art. cubiti nicht nur aufgrund der Neurotomie propriozeptiv wirksamer artikulärer Äste des N. radialis (Wilhelm 1958, 2000), sondern auch durch eine alterierte muskuläre Kontrolle der Gelenkstabilität. Ein Grund für häufige iatrogene Verletzungen

des RCL ist die anatomische Nähe beim lateralen Kocher-Zugang zur Art. cubiti, benannt nach dem schweizerischen Chirurgen Emil Theodor Kocher (Bellato et al. 2020). Die Folge ist eine posterolaterale Rotationsinstabilität des Gelenks (O'Driscoll et al. 1991), die durch eine kombinierten Instabilität mit Schädigung der dynamisch stabilisierenden Nervenendigungen im RCL und der statisch stabilisierenden straff parallelen kollagenen Fasern des RCL begründet ist (Lühmann et al. 2022). Bei Persistenz oder Rekurrenz wird eine chirurgische Rekonstruktion mit Sehneninterponaten des M. palmaris longus (Jones et al. 2012; Lin et al. 2012), des M. semitendinosus (Savoie et al. 2010) oder des M. triceps brachii (La Mora und Hausman 2002; Sanchez-Sotelo et al. 2005), oder mit Faszienanteilen des M. triceps surae (Olsen und Sjøbjerg 2003; Eygendaal 2004) respektive der Fascia lata durchgeführt (Rizio 2005).

Das AL hält das Caput radii fest an der Ulna, frei zur Pro- und Supination (Weiss und Hastings 1992). Häufige Luxationen des Caput radii gehen mit dem Risiko der Ruptur des AL einher (Kim et al. 2004). Ebenso treten Läsionen des AL als Begleitverletzung bei Monteggia-Frakturen auf (Tan et al. 2008), bei denen eine Dislokation des Caput radii kombiniert mit einer proximalen Schaftfraktur der Ulna vorliegt (Delpont et al. 2018). Behandelt wird die Läsion des AL mit der anatomischen Rekonstruktion unter Kürzung des Bandes, mit synthetischem Ersatz oder mit einem Sehnenanteil des M. biceps brachii (Hackl et al. 2017; Belani et al. 2020). Bei Rekonstruktionen des RCL und des AL mit Sehnentransplantaten handelt es sich um statische Funktionsverbesserungen, da die propriozeptive dynamische Stabilisierung nicht adressiert wird. Im Gegensatz zu den untersuchten Bändern des lateralen Ellenbogens befinden sich in Sehnen keine Mechanorezeptoren (Kim et al. 2012; Chun et al. 2020). Da in dieser Untersuchung die Golgi-ähnlichen Endigungen vor allem im lateralen Bandkomplex präsent waren, ist insbesondere eine eingeschränkte Wahrnehmung der Extrempositionen der Art. cubiti zu erwarten (Newton 1982). Außerdem elongieren Sehnentransplantate im zeitlichen Verlauf (Nasert und Barber 2016), da humane Sehnen kaum elastische Fasern enthalten (Kannus 2000). Hingegen wird die physiologische Funktion von elastischen Fasern im RCL und AL mit Sehnentransplantaten nicht adressiert (Lühmann et al. 2022). Bei Kindern tritt häufig eine Radiusköpfchensubluxation durch Zug am Arm bei gleichzeitiger Pronation auf, die als Chassaignac-Luxation oder Pronatio dolorosa bezeichnet wird (Ulrich und Marzi 2016). Es sind vor allem Kleinkinder im Alter bis zu vier Jahren und verstärkt Mädchen bei steigender Inzidenz betroffen, vor allem durch Sturz und Zug am Arm (Welch et al. 2017). Grund dafür ist die noch gering entwickelte muskuläre Stabilisierung des proximalen Radius innerhalb des AL im Kindesalter (Ulrich und Marzi 2016), die im Erwachsenenalter mit den freien Nervenendigungen als Nozizeptoren protektiv gegen die schmerzhaft Luxation wirkt. Aus propriozeptiver Sicht ist nach geschlossener Reposition des Caput radii ein gezieltes neuromuskuläres Training der lateralen Stabilisatoren entscheidend, um ein Rezidiv der Radiusköpfchensubluxation im Kindesalter zu verhindern. Dazu sind Übungen für die Mm. extensores des Unterarms geeignet, die durch Extension des Handgelenks trainiert

werden, sowie für den M. supinator in Unterarmsupination (Cohen und Hastings 1997). Bei komplexen Frakturen, wie Monteggia-Frakturen oder der Terrible Triad Injury, treten auch begleitende Verletzungen der Capsula articularis auf. Terrible Triad Injuries sind kombinierte Verletzungen mit einer Fraktur des Caput radii und des Processus coronoideus ulnae sowie einer posterioren Dislokation der Art. humeroulnaris, bei der die Ligg. des medialen und lateralen Bandkomplexes sowie die AJC mitbetroffen sind (Chen und Ring 2015). Sie haben eine persistente Instabilität, posttraumatische Arthrose, neuropathische Arthritis und Einschränkungen in Bewegung und Funktion zur Folge (Ring et al. 2002). Ebenso sind die Rami articulares, welche die beschriebenen Nervenendigungen der Art. cubiti innervieren, bei Luxationsfrakturen und Operationen einer Verletzungsgefahr ausgesetzt (Nelson et al. 1999). Die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene dichte Innervation der Capsula articularis mit nozizeptiven freien Nervenendigungen und Ruffini-Endigungen zur Wahrnehmung des Gelenkpositionssinnes bestimmen eine ausgeprägte propriozeptive Funktion der Capsula articularis, weshalb die anatomische Rekonstruktion auch bei komplexen Frakturen für die Perzeption der Gelenkposition, der Bewegung und des Schmerzes in der Art. cubiti bestimmend ist.

5.2.2 Chronische Erkrankungen

Chronische Erkrankungen des Ellenbogengelenks beeinträchtigen dessen Funktion, wie die chronische Instabilität, die Arthrose, die Epicondylitis und die Ellenbogensteife, welche in der Folge erläutert werden. Ursächlich für eine chronische Instabilität im Ellenbogengelenk sind stattgehabte Luxationen und Luxationsfrakturen (Stoneback et al. 2012), sowohl unbehandelt als auch nach konservativer und sogar operativer Therapie (Geyer et al. 2016). Des Weiteren führen repetitive Mikrotraumata im Sport, in Fehlstellung ausbehandelte Humerusfrakturen sowie operative Zugangswege zum Gelenk und Kortikoidapplikationen bei Epicondylitis zur chronischen Instabilität (Hackl et al. 2016b). Die häufigste Form ist die posterolaterale Instabilität durch Insuffizienz des RCL (O'Driscoll et al. 1991). Die chirurgische Revision der Instabilität erfolgt mit Sehnentransplantaten bei unilateraler und mit einer intraossären Drahtnaht bei bilateraler Instabilität (Finkbone und O'Driscoll 2015; Hackl et al. 2016b). Die laterale Instabilität rezidiert in 8% der Fälle (Anakwenze et al. 2014), bei medialer Instabilität tritt eine Neuritis nervi ulnaris in 6% der Fälle als unerwünschte Folgeerscheinung auf (Vitale und Ahmad 2008). In Analogie wurde am Sprunggelenk gezeigt, dass der Gelenkpositionssinn bei chronischer Instabilität (Yokoyama et al. 2008; Cho und Park 2019), sowohl bei konservativer (Kynsburg et al. 2006) als auch bei operativer Therapie (Halasi et al. 2005), gemindert ist. Der reduzierte Gelenkpositionssinn stellt ein Risiko für Verletzungen durch fehlende neuromuskuläre Kontrolle dar, was die chronische Instabilität aggraviert (Konradsen 2002). Trotz nicht vorliegender Studien über den Zusammenhang von Instabilität und defizitärer cubitaler Propriozeption begründen die gleichmäßig verteilte Innervation mit Ruffini-Endigungen und die damit verbundene

propriozeptive Bedeutung des Lig. collaterale ulnare eine anatomische Rekonstruktion des Bandes und eine propriozeptiv ausgerichtete Rehabilitation, welche analog bei der Instabilität des Sprunggelenks Goldstandard sind (Halasi et al. 2005; Kynsburg et al. 2006).

Die Arthrose im Ellenbogengelenk ist neben der Folge von Rekonstruktionschirurgie auch eine eigene Krankheitsentität (Nestor et al. 1992; Osbahr et al. 2014). Symptome umfassen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen, begleitend tritt eine Neuropathie des N. ulnaris auf (Gramstad und Galatz 2006). Die Innervation der medialen Art. cubiti durch den N. ulnaris indiziert aus propriozeptiver Sicht eine Therapie der Arthrose unter Schonung des Nervs. Die Cubitalarthrose tritt idiopathisch, nach Traumata und als Folge von Knochen- und Systemerkrankungen, wie Chondromatose, Osteochondrosis dissecans, Hämophilie, Hyperurikämie und Sepsis auf (Chammas 2014; Heijink et al. 2016). Die definitive Therapie ist die totale Gelenkersatzplastik (Schoch et al. 2017; Zhang und Chen 2019). Daraus folgen eine erhebliche Einschränkung der Beweglichkeit und eine verminderte propriozeptive Funktion des Gelenks, was mit der partiellen Denervation durch Resektion der dicht innervierten Capsula articularis und Ligg. zu begründen ist (Lubiatowski et al. 2014; Siqueira et al. 2017). Die analysierten freien Nervenendigungen der AJC schützen durch Nozizeption vor toxischen Einflüssen, bei Resektion der Kapsel werden diese Einflüsse verstärkt. Um die Arthrose weniger invasiv zu therapieren, wird die Abtragung von Osteophyten und freien intraartikulären Fragmenten arthroskopisch durchgeführt, welche den Erhalt der propriozeptiv bedeutsamen periartikulären Strukturen gewährleistet (Lee und Daluiski 2012; Kroonen et al. 2017). Erst bei Therapieresistenz erfolgt die Implantation einer totalen Ellenbogengelenksprothese, welche den Verlust des propriozeptiv wahrnehmenden periartikulären Gewebes erfordert. Zur zusätzlichen Reduktion der Schmerzen und der Funktionseinschränkung ist es dabei mitunter erforderlich, den N. ulnaris im Sulcus nervi ulnaris zu dekomprimieren, das Caput radii zu entfernen und das PUCL abzulösen (Desmoineaux et al. 2019), was eine defizitäre Gelenkposition und Nozizeption unter Affektion der gefundenen Ruffini-Endigungen und freien Nervenendigungen zur Folge hat. Studien zur Auswirkung der Arthrose auf die Propriozeption des Ellenbogengelenks liegen nicht vor. Allerdings ist bekannt, dass die propriozeptive Innervation am arthrotischen Handgelenk mit einer verminderten Anzahl an Ruffini-Endigungen einhergeht (Ludwig et al. 2015), was eine Beeinträchtigung des Gelenkpositionssinnes zur Folge hat. Ebenso wird die Arthrose als häufigste degenerative Erkrankung des Ellenbogengelenks von einer Synovialitis begleitet (Heijink et al. 2016; Hempfling und Krenn 2016), bei der die Dichte der freien Nervenendigungen ansteigt und die Nozizeption einen akzentuierten Fokus in der Propriozeption einnimmt (Rein et al. 2019).

Eine weitere und häufige Schmerzursache am Ellenbogengelenk ist die Epicondylitis (Bordachar 2019). Sie tritt lateral, auch als Tennisellenbogen bezeichnet, häufiger auf als medial, dort als Golferellenbogen bezeichnet (Shiri et al. 2006; Kane et al. 2014). Klinisch imponieren Schmerzen, vor allem bei Flexion der am jeweiligen Epicondylus ansetzenden Muskelgruppen,

welches lateral die extrinsischen Extensoren und medial die Flexoren des Handgelenks und der Finger sind (Ahmad et al. 2013; Pitzer et al. 2014). Nach physikalischen Therapiemaßnahmen und Kortikoidinjektionen ist die chirurgische Denervation der cubitalen Muskelansätze als eine seitenselektive Behandlungsoption beschrieben (Wilhelm und Gieseler 1963; Wilhelm 1996; Dellon 2009; Wilhelm 2010; Tosti et al. 2013; Schneider et al. 2017), wobei die Denervation der gesamten Art. cubiti aufgrund der Varianz in der anatomischen Innervation nicht vollständig umsetzbar ist (De Kesel et al. 2012). Unabhängig von der Schmerzreduktion bedingt durch die Denervation von freien Nervenendigungen werden bei diesem Verfahren jedoch auch die sensorischen Afferenzen der Muskelansätze beeinträchtigt, deren Funktionsverlust durch die gefundenen Mechanorezeptoren im capsuloligamentären Komplex der Art. cubiti ausgeglichen wird. Dieser Zusammenhang wurde analog bereits für das denervierte Handgelenk erörtert (Gay et al. 2011; Rein et al. 2020b).

Eine häufige Folge nach Traumata des Ellenbogens ist neben chronischer Instabilität die Ellenbogensteife (Cheung et al. 2019). Sie wird als eine Einschränkung im Bewegungsumfang definiert, welche nicht durch die angrenzenden Gelenke kompensierbar ist (King und Faber 2000). Bei Bewegungseinschränkung durch die Ellenbogensteife fehlen die Stimuli für die Mechanorezeptoren, was eine defizitäre Propriozeption zur Folge hat. Physiotherapeutische und chirurgische Verfahren zeigen gute Ergebnisse beim Rückgewinn der Funktion (Charalambous und Morrey 2012; Mellema et al. 2016; Sodhi et al. 2018; Holzer und Ozturk 2019), jedoch mit einer Traktionsneuropathie des N. ulnaris (Josten et al. 2002; Prommersberger et al. 2011). Da der N. ulnaris die mediale Art. cubiti innerviert (Wilhelm 1958; Laumonerie et al. 2020), ist dieser zum Erhalt der Propriozeption des Gelenks unbedingt zu schonen. Nach einem arthroskopischen Debridement der Ellenbogensteife bleibt der Gelenkpositionssinn unverändert (Unal et al. 2019), was aus propriozeptiver Sicht im Vordergrund steht. Die Kapsulektomie als Therapieoption ist aus propriozeptiver Sicht nicht zu präferieren, bei der die ossären Insertionen der Capsula articularis gelöst werden (Ring et al. 2006). Die gefundenen Mechanorezeptoren verlieren ohne die physiologische Vorspannung ihre Funktion. Propriozeptive Studien nach Kapsulektomie des Ellenbogengelenks wurden bisher nicht durchgeführt, jedoch wurde ein begründet vermutetes propriozeptives Defizit für die Kapsulektomie des Hüftgelenks nicht nachgewiesen (Nallegowda et al. 2003). Für das Ellenbogengelenk bedeutet dies, dass die Propriozeption bei Verlust der sensorischen Nervenendigungen aus der Capsula articularis durch propriozeptive Wahrnehmungen aus dem ligamentären Komplex ausgeglichen wird. Allerdings verzögert die Resektion der mit freien Nervenendigungen dicht innervierten AJC die nozizeptive Reaktion auf toxische Stimuli, was die inflammatorische Pathologie verstärkt. Die chirurgische Therapie der Ellenbogensteife ist trotz der guten Innervation der Capsula articularis dadurch begründet, dass die Ruffini-Endigungen und Pacini-Korpuskeln medial und die Golgi-ähnlichen Endigungen lateral erhalten bleiben.

5.2.3 Rehabilitation

Um nach akuten Verletzungen am Ellenbogengelenk die Kraft, Sicherheit, Kontrolle und den Bewegungsumfang wiederzuerlangen sowie chronischen Erkrankungen als Folge von Traumata vorzubeugen, erfolgt die Weiterbehandlung in einer strukturierten Rehabilitation (Blackburn 1987). Für das Ellenbogengelenk existieren keine spezifischen Rehabilitationsprotokolle zum Training der Propriozeption. Aufgrund der analysierten sensorischen Bedeutung der Ligg. für die Art. cubiti sind propriozeptiv orientierte Übungen jedoch notwendig für die Weiterbehandlung nach Bandrupturen, um die neuromuskuläre Stabilität postoperativ wiederzuerlangen. Ein ausführliches propriozeptiv ausgerichtetes Rehabilitationsprotokoll existiert für das Handgelenk, welches sechs Phasen beinhaltet und als Grundlage für die Entwicklung eines propriozeptiven Rehabilitationsprogramms des Ellenbogens dienen kann (Hagert 2010; Hagert et al. 2021).

In der ersten, basalen Rehabilitationsphase steht die Kontrolle von Schmerzen und Ödemen im Vordergrund, da diese zusammen mit der Ellenbogensteife den Rückgewinn der physiologischen Gelenkfunktion am stärksten einschränken (Chinchalkar und Szekeres 2004). Deshalb sind die patientenorientierte Schmerztherapie und die frühestmögliche Gelenkbewegung wesentliche Voraussetzungen für die Rehabilitation (Brach und Goitz 2006; Fusaro et al. 2014). Die dominant ausgeprägten freien Nervenendigungen der Art. cubiti werden hiermit als erstes adressiert.

In der zweiten Phase wird die propriozeptive Aufmerksamkeit durch kontrollierte Bewegungen vor dem Spiegel eingeübt. Auch taktile Reize, wie Wärme und Kälte, fördern dabei die bewusste Propriozeption (Hagert et al. 2021). Gerade durch die Dominanz der freien Nervenendigungen in der Art. cubiti, welche neben Schmerz- auch Temperatursensoren darstellen, eignen sich diese Verfahren besonders für das propriozeptiven Training (Preisinger und Quittan 1994). Der Erfolg der ersten und zweiten Rehabilitationsphase wird mit der visuellen Analog-Skala und dem passiven Bewegungsumfang des Gelenks geprüft (Hagert 2010).

Das Replizieren einer vorgegebenen Gelenkstellung ist das Ziel der dritten Phase, wodurch der Gelenkpositionssinn, vermittelt über Ruffini-Endigungen, trainiert wird. Diese sind gleichmäßig in den Ligg. und in der Capsula articularis verteilt, sodass der Gelenkpositionssinn in variablen Flexions-, Extensions-, Pro- und Supinationsbewegungen zu beüben ist. Die physiotherapeutische Supervision der Gelenkposition ist mithilfe von optischen Systemen und Kreiselgeräten etabliert (Luinge et al. 2007; Zhou et al. 2008) und gilt als zuverlässig im Kontrollieren der Gelenkposition (Jolles et al. 2011; Álvarez et al. 2016; Ertzgaard et al. 2016; Passon et al. 2020), was ebenso den Rehabilitationserfolg beurteilt (Hagert 2010). Auch Smartphone-Apps, vor allem für die Flexion im Ellenbogen, sind dafür einsetzbar (Gillespie et al. 2016; Ramos et al. 2019). Das Verwenden digitaler Systeme verbessert die Propriozeption nach Verletzungen (Babaei-Mobarakeh et al. 2018) und wirkt präventiv gegen rekurrente Verletzungen im Sport (Vellios et al. 2020). Zur Prävention der Verletzungsneigung älterer Menschen ist das apparativ unterstützende Training des Gelenkpositionssinnes gerade im höheren Alter indiziert (Izquierdo et al. 2008).

Kinästhetische Übungen in der vierten Phase bezwecken, die Bewegungen des Gelenks unter Ausschluss von audiovisuellen Einflüssen wahrzunehmen. Da die Innervation des Ellenbogens gleichmäßiger über die periartikulären Strukturen als am Handgelenk verteilt ist (Hagert et al. 2005), müssen bei Kinästhesie-Übungen in der Art. cubiti alle Ligg. gleichsam berücksichtigt werden. Eine Flexionsmaschine für die Rehabilitation von Sportlern ist beschrieben, die kurze und schnelle Flexionsbewegungen ausführt und durch die Winkelmessung bei der Wahrnehmung von Bewegung den Therapieerfolg misst (Caruso et al. 2010). Bewegungsänderungen werden so unter Akzeleration und Dezeleration induziert, welche die Pacini-Korpuskeln stimulieren. Diese liegen am dichtesten im AUCL, welches bei Valgusbewegungen in der gesamten Flexion beansprucht wird (Schwab et al. 1980; Hotchkiss und Weiland 1987). Die Beanspruchung ist als kinästhetisches Training in Phase vier unter physiotherapeutischer Anleitung bandschonend durchzuführen. In vollständiger Supination und Pronation ist die Belastung für das Lig. collaterale ulnare dabei am geringsten (Armstrong et al. 2000; Wilk und Arrigo 2020). Die Schonung des RCL bei auf dem Rücken liegend ausgeführten Übungen mit dem Unterarm über Kopf sowie in Pronation ermöglicht eine frühe Mobilisation unter Schmerzreduktion (Manocha et al. 2017). Spezifisches Muskeltraining fördert in der fünften Phase der propriozeptiven Rehabilitation die bewusste neuromuskuläre Kontrolle durch Stärkung der gelenkübergreifenden Muskulatur. Dies impliziert den Einbezug der gesamten oberen Extremität mit Rumpf, Schulter und Ellenbogen und wird durch Testung des Einzelkraftgrade evaluiert (Wilk et al. 1993; Reuter et al. 2016). Erst in der sechsten Phase werden plyometrische Übungen ausgeführt. Diese trainieren als eine Kombination aus exzentrischer Dehnung und konzentrischer Kontraktion die Wahrnehmung der Muskelspindeln der Oberarmmuskulatur unter elektromyographischer Überwachung (Wilk et al. 2002; Hagert 2010). Die letzte Phase trainiert damit die unbewusste neuromuskuläre Kontrolle. Die plyometrischen Übungen sind in der Rehabilitation nach Ruptur der Ligg. collateralia der Art. cubiti etabliert (Wilk et al. 1993; Wilk et al. 2002). Das Ziel nach Verletzung am lateralen Bandkomplex ist die Wiederherstellung der posterolateralen Stabilität (Szekeres et al. 2008). Da Golgi-ähnliche Endigungen vor allem im lateralen Bandkomplex gefunden wurden, sind nach vollständiger Ausheilung der Ligg. auch Dehnungsübungen unter Varusstress auszuführen, um die Wahrnehmung extremer Positionen zu trainieren (Newton 1982). Aufgrund des Fehlens von Pacini-Korpuskeln im RCL sind geschwindigkeitsintensive Übungen aus propriozeptiver Sicht von nachrangiger Bedeutung. Nach Ruptur des Lig. collaterale ulnare in Wurfsporarten wird die Rückkehr zur vorher ausgeübten Tätigkeit mit gleicher Kraft und Bewegungskontrolle wie im gesunden Arm angestrebt (Wilk et al. 1993; Wilk et al. 2004). Die Dehnung und Bewegungsänderung stimulieren die vor allem im AUCL und PUCL gefundenen Ruffini-Endigungen und Pacini-Korpuskeln (Fedorczyk und Whitten 2021). Auch kombinierte laterale und mediale Verletzungen führen zu Rehabilitationsergebnissen mit vollem Wiedergewinn der Funktion (Kim et al. 2020).

Der Progress der Rehabilitation richtet sich nach der Bandheilung und Knochenkonsolidierung und ist damit von der spezifischen Pathologie und der angewandten Therapie abhängig. Der Zeitplan richtet sich damit individuell nach der Schmerzfreiheit, Mobilität und Stabilität während der Rehabilitation (Eckenrode et al. 2021; Hagert et al. 2021).

5.3 Limitationen

Die auf elf begrenzte Anzahl der Präparate stellte eine Limitation der Untersuchung dar, welche jedoch durch eine vor Beginn der Studie durchgeführte Fallzahlplanung statistisch ermittelt wurde. Zudem ist die histologische Immunfluoreszenzanalyse eine aufwendige, zeit- und kostenintensive Untersuchung, deren Umfang exakt kalkuliert wurde. Weiterhin wurde durch die Zweidimensionalität der Untersuchung die Struktur der Korpuskeln nicht im Ganzen dargestellt, wodurch die Präparate der Capsula und der Ligg. nicht vollständig, sondern in zwei repräsentativen Analyseebenen erfasst wurden. Obwohl wenige Präparate auch mehr als zwei Analyseebenen zuließen, wurde sich zur statistischen Auswertung der Experimente für zwei Analyseebenen entschieden. Durch die Kombination der Antikörper wurde zwar die Anzahl von nichtklassifizierbaren Korpuskeln gesenkt, dennoch wurden 60 Korpuskeln nicht eindeutig charakterisiert. Eine dreidimensionale Darstellung des gesamten Präparats kann die sensorischen Nervenendigungen vollständig zeigen, die Charakterisierung der nichtklassifizierbaren Korpuskeln vertiefen und den Verlauf der zuführenden Axone im Gewebe darstellen. Des Weiteren ergab sich durch die Immunfluoreszenz für die CA und die ChAT keine vollumfängliche Differenzierung, da 24% der sensorischen Nervenendigungen keine positive Immunreaktivität für beide Antigene zuließen. Vertiefende Ausführungen dazu werden im Kapitel 5.4 erläutert.

5.4 Ausblick

Die histologischen Untersuchungsergebnisse sind Ansatzpunkt für weiterführende klinische und experimentelle Studien. Zum einen sind die propriozeptiven Qualitäten nach cubitaler Verletzung, Operation und Rehabilitation zu überprüfen. Der Gelenkpositionssinn wird getestet, indem die Winkel der Gelenkstellung in Flexion und Pronosupination mit elektronischen Körpersensoren gemessen werden und ohne visuelle Kontrolle zu reproduzieren sind (Proske und Gandevia 2012; Lubiato et al. 2014). Die Kinästhesie wird mit einer Messung des Widerstands bei passiver Armbewegung überprüft (Tsay et al. 2016; Proske und Gandevia 2018; Watkins et al. 2020). Der Kraftsinn ist mit Zug an einem Gewicht bei Flexion zu messen, während ein Arm die Kraft des anderen Referenzarms spiegelt und schließlich die tatsächliche Kraft gemessen wird (Brooks et al. 2013). Des Weiteren ist es möglich, bei der Flexion des Ellenbogens ein Elektromyogramm des M. biceps brachii abzuleiten und die Flexionskraft willkürlich an dieses Elektromyogramm adaptieren zu lassen, um so die neuromuskuläre Kontrolle über die Kraft während der Flexion im Ellenbogen zu überprüfen (Monjo et al. 2018; Proske und Allen 2019).

Da propriozeptive Übungen für die Rehabilitation von Erkrankungen des Ellenbogengelenks noch nicht systematisch beschrieben wurden, jedoch für das Handgelenk (Hagert et al. 2021) und das Sprunggelenk (Rammelt et al. 2011; McKeon und Wikstrom 2016; Rivera et al. 2017) etabliert sind, sind prospektive Studien angezeigt, welche die Bewegungsradien, den Gelenkpositionssinn, die Kinästhesie und den Kraftsinn nach Rehabilitation in Nachbeobachtungen vergleichen. Dies wird das Verständnis der Propriozeption des Ellenbogens erweitern und ermöglicht das Erstellen eines propriozeptiven Rehabilitationsplans für die Art. cubiti, durch den sich die neuromuskuläre Kontrolle verbessern und das Risiko für die chronische Instabilität minimieren lässt.

Zum anderen fehlen klinische Messungen der Propriozeption nach chronischen Erkrankungen des Ellenbogens. Die Neuritis nervi ulnaris bei der Cubitalarthrose (Gramstad und Galatz 2006) und der Ellenbogensteife (Prommersberger et al. 2011), die arthrotisch (Ludwig et al. 2015) und durch Epicondylitis gesteigerte Nozizeption (Ahmad et al. 2013) sowie die Bewegungseinschränkungen bei den genannten Pathologien bedingen eine Alteration der periartikulären Mechanorezeption und folglich der neuromuskulären Kontrolle, die in klinischen Studien zu überprüfen ist. Wie kürzlich für das Schultergelenk erörtert wurde, ist eine einseitige chronische Instabilität Ursache für eine beidseitige Einschränkung des Gelenkpositionssinns (Lubiatowski et al. 2019). Dieser Umstand ist mit Nachbeobachtungsstudien unter Kontrolle der propriozeptiven Wahrnehmung auch für das Ellenbogengelenk zu prüfen, damit die Rehabilitation der chronischen Instabilität auch propriozeptive Übungen für die nicht betroffene kontralaterale Art. cubiti berücksichtigt.

Es ist zudem bekannt, dass nach vollständiger Denervation des Handgelenks zur Behandlung chronischer Schmerzen alterierte ligamentomuskuläre Reflexe verbleiben, allerdings sind die Kinästhesie (Gay et al. 2011), der Gelenkpositionssinn und der Kraftsinn unbeeinträchtigt (Gay et al. 2011; Rein et al. 2020b). Das ist für die partielle Denervation des Ellenbogengelenks mit klinischen Studien zur Bestimmung der Gelenkposition, der Kinästhesie und des Kraftsinnes zu überprüfen, da die Dichte der freien Nervenendigungen die Nozizeption in der Propriozeption des Ellenbogens betont. Die partielle Denervation der Art. cubiti wird in Deutschland jedoch nur selten durchgeführt. So wurden für eine medizinische Promotion am Universitätsklinikum Münster in 13 Jahren Daten zu nur 157 Denervations-Operationen der lateralen Epicondylitis ausgewertet (Hoeltzenbein 2008), weshalb eine gute Organisation der durchführenden Zentren erforderlich ist. Ebenso ist der Gelenkpositionssinn nach Kapsulektomie am Ellenbogengelenk zu prüfen, was bisher ausschließlich am Hüftgelenk mit aktiver und passiver Reproduktion von vorgegebenen Referenzwinkeln im Gelenk durchgeführt wurde (Ometti et al. 2019).

Die Gewebetransplantation wird in der Unfallchirurgie weiterhin erforscht und findet im Tissue Engineering für die Bänder (Lim et al. 2019) und in der vaskularisierten Knochentransplantation für die obere Extremität Anwendung (Adani et al. 2008; Kaewpornasawan und Eamsobhana 2017; Petrella et al. 2021). Für den synthetischen Gewebeersatz durch das Tissue Engineering ist die Differenz in der propriozeptiven Wahrnehmung zwischen den weniger innervierten, eher statisch

stabilisierenden lateralen Ligg. (Lühmann et al. 2022) und den reich an Ruffini-Endigungen und Pacini-Korpuskeln innervierten AUCL und PUCL zu prüfen. Aufgrund der fehlenden Innervation des synthetischen Ersatzes ist eine defizitäre Propriozeption vor allem an der medialen Art. cubiti zu erwarten. Bei der vaskularisierten Knochentransplantation ist postoperativ für die Bestimmung Propriozeption dagegen ein gutes Ergebnis zu erwarten, da die ossäre Innervation bekannt (Calvo und Forteza-Vila 1969) und aktueller Forschungsgegenstand ist (Steверink et al. 2021; Wan et al. 2021). Der Einfluss der knöchernen Innervation auf die Propriozeption ist allerdings weniger gut beschrieben (Rowe et al. 2005) und sollte zum Verständnis der periartikulären Mechanorezeption mit postoperativen und histologischen Untersuchungen näher bestimmt werden.

Die Untersuchungsergebnisse eröffnen auch experimentellen Studien die detaillierte Analyse der propriozeptiven Innervation des Ellenbogengelenks. Die kürzlich vorgestellte dreidimensionale Immunfluoreszenz kompletter humaner Organe ermöglicht dazu die räumliche Auflösung der zu analysierenden Strukturen (Zhao et al. 2020). Mit molekular kleineren Detergenzien werden dabei bis zu 1,5 cm breite Gewebeschnitte in der Immunfluoreszenz von den Antikörpern erreicht (Zhao et al. 2020). Das Detergens wird dabei über die anatomisch versorgenden Gefäße appliziert, weshalb die Fertigung von Paraffinschnitten für zusätzliche Analysen, beispielsweise in konventioneller Histologie, nicht mehr möglich ist. Wirkt das von Zhao et al. (2020) beschriebene Detergens auch in der Applikation auf dissezierten kollagenen Präparaten ohne makroskopische Vaskularisation, sind mikroskopische Untersuchungen von ganzen Bandpräparaten mit den etablierten Antikörpern gegen S100, p75 und PGP 9,5 zur Klärung der sensorischen Innervation periartikulärer Strukturen, inklusive der zuführenden Axone, angezeigt.

Histologisch sind Antikörper zu implementieren, welche die sensorischen Nervenendigungen, vor allem nichtklassifizierbare Korpuskeln, genauer differenzieren. Artikuläre Nervenendigungen sind mit Antikörpern gegen Neurofilament im Zytoskelett der Axone, gegen neuronenspezifische Enolasen im Axon, wie sie im Lig. cruciatum posterius (Chun et al. 2020), im Lig. scapholunatum interosseum (Mataliotakis et al. 2009) und in der Art. temporomandibularis (Favia et al. 2013) verwendet wurden, sowie gegen Vimentin im Zytoskelett der Schwann-ähnlichen Zellen zu untersuchen (Feito et al. 2017; Cobo et al. 2021). Zusätzlich sind calciumbindende Proteine, wie Paralbumin, Neurocalcin und Calbindin, Wachstumsfaktorenrezeptoren, wie die Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen A und B, welche für sensorische Nervenendigungen im Rattenmodell (Stark et al. 2001), in humaner Haut (López et al. 1998) sowie am humanen Carpus (Hagert et al. 2005) angewendet wurden, kapsuläre Marker der Korpuskeln, wie CD34, sowie Antikörper gegen mechanosensitive Proteine, wie die acid sensing ion channels 1 und 2, einsetzbar (Carlos et al. 2013; Cobo et al. 2021). Da die Differenzierung der Innervation in der vorliegenden Studie nur eingeschränkt möglich war, sind weitere Antikörper zu testen, beispielsweise gegen Annexin V als Marker für sensible Nerven (Meng et al. 2011; Wang et al. 2011) und gegen die Acetylcholinesterase für motorische Nerven (Karnovsky und Roots 1964; Freilinger et al. 1978).

6 Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit war es, sensorische Nervenendigungen in den periartikulären Strukturen des menschlichen Ellenbogengelenks zu untersuchen. Die Capsula articularis mit ihren partes anterior et posterior, das Ligamentum collaterale ulnare mit seinen partes anterior, posterior et transversa, das Ligamentum collaterale radiale sowie das Ligamentum anulare radii wurden von elf menschlichen Ellenbogengelenken disseziert. Die sensorischen Nervenendigungen wurden mit Antikörpern gegen die neuronalen Antigene S100B-Protein, Neurotrophinrezeptor p75 und Proteingenprodukt 9,5 sowie zur Differenzierung der Qualität gegen die Carboanhydrase II und die Cholinacetyltransferase in der Immunfluoreszenz sichtbar sowie auf deren Morphologie, Lokalisation, Verteilung und Korrelation untersucht. Die sensorischen Nervenendigungen waren periartikulär am Ellenbogen überwiegend epifaszikulär lokalisiert ($p < 0,0006$), in der AJC waren sie signifikant häufiger gleichmäßig verteilt ($p < 0,00005$). Die signifikant am häufigsten auftretenden Rezeptortypen waren die freien Nervenendigungen ($p < 0,00001$), während Ruffini-Endigungen signifikant dichter als Golgi-ähnliche Endigungen und Pacini-Korpuskeln ($p < 0,0001$), und nichtklassifizierbare Korpuskeln signifikant dichter als Pacini-Korpuskeln auftraten ($p < 0,005$). Freie Nervenendigungen waren in der Capsula articularis und im medialen Bandkomplex signifikant dichter vorhanden als im lateralen ($p < 0,003$). Golgi-ähnliche Endigungen waren signifikant häufiger lateral als medial lokalisiert ($p < 0,014$). Zudem traten signifikant mehr freie Nervenendigungen in der Capsula articularis pars anterior als im Ligamentum collaterale radiale auf ($p < 0,00002$). Die Häufigkeit des Auftretens von Ruffini-Endigungen, Golgi-ähnlichen Endigungen und freien Nervenendigungen korrelierte signifikant positiv (jeweils $p < 0,005$), ebenso von Golgi-ähnlichen Endigungen und nichtklassifizierbaren Korpuskeln ($p < 0,002$). Sensibel innervierte Nervenendigungen traten signifikant dichter als motorisch, gemischt innervierte oder nicht zu differenzierende Nervenendigungen auf ($p < 0,00001$). So waren 49% der sensorischen Nervenendigungen signifikant häufiger sensibel innerviert als, in absteigender Häufigkeit, gemischt innerviert, nicht differenzierbar oder motorisch innerviert. Signifikant häufiger gemischt innerviert als nicht differenzierbar waren nur die freien Nervenendigungen ($p < 0,00001$). Dargelegt ist die Dominanz der Nozizeption in der Propriozeption des Ellenbogens, insbesondere in der Capsula articularis und im Ligamentum collaterale ulnare, gefolgt vom Gelenkpositionssinn medial und der Wahrnehmung extremer Gelenkpositionen lateral. Die Wahrnehmung der Gelenkakzeleration- und dezeleration ist von geringerer Bedeutung an der humanen Articulatio cubiti. Die Innervation der sensorischen Nervenendigungen ist maßgeblich sensibel. Das Ziel von chirurgischen Interventionen akuter Bandverletzungen ist deren anatomische Rekonstruktion, um die Detektion mechanischer Stimuli durch sensorische Nervenendigungen zu erhalten. Die frühzeitige und bandschonende Rehabilitation unter Einbezug der Propriozeption der dicht innervierten Ligamenta und Capsula ist dabei entscheidend, um die dynamische Stabilität des Ellenbogengelenks zu verbessern.

7 Literaturverzeichnis

- Adani, R; Delcroix, L; Tarallo, L; Bacarani, A; Innocenti, M (2008): Reconstruction of posttraumatic bone defects of the humerus with vascularized fibular graft. In: *J Shoulder Elbow Surg* 17 (4), S. 578–584. DOI: 10.1016/j.jse.2007.12.011.
- Ahmad, Z; Siddiqui, N; Malik, SS; Abdus-Samee, M; Tytherleigh-Strong, G; Rushton, N (2013): Lateral epicondylitis: a review of pathology and management. In: *Bone Joint J* 95-B (9), S. 1158–1164. DOI: 10.1302/0301-620X.95B9.29285.
- Albuerno, M; Lavallina, J de; Esteban, I; Naves, FJ; Silos-Santiago, I; Vega, JA (2000): Development of meissner-like and pacinian sensory corpuscles in the mouse demonstrated with specific markers for corpuscular constituents. In: *Anat Rec* 258 (3), S. 235–242. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(20000301)258:3<235::AID-AR2>3.0.CO;2-M.
- Alterio, V; Di Fiore, A; D'Ambrosio, K; Supuran, CT; Simone, G de (2012): Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: how to design specific drugs targeting 15 different isoforms? In: *Chem Rev* 112 (8), S. 4421–4468. DOI: 10.1021/cr200176r.
- Álvarez, D; Alvarez, JC; González, RC; López, AM (2016): Upper limb joint angle measurement in occupational health. In: *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 19 (2), S. 159–170. DOI: 10.1080/10255842.2014.997718.
- Anakwenze, OA; Kwon, D; O'Donnell, E; Levine, WN; Ahmad, CS (2014): Surgical treatment of posterolateral rotatory instability of the elbow. In: *Arthroscopy* 30 (7), S. 866–871. DOI: 10.1016/j.arthro.2014.02.029.
- Andersen, HT; Körner, L; Landgren, S; Silfvenius, H (1967): Fibre components and cortical projections of the elbow joint nerve in the cat. In: *Acta Physiol Scand* 69 (4), S. 373–382. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1967.tb03534.x.
- Anderson, NG; Anderson, NL (1979): Molecular anatomy. In: *Behring Inst Mitt* (63), S. 169–210.
- Aquilina, AL; Grazette, AJ (2017): Clinical anatomy and assessment of the elbow. In: *Open Orthop J* 11, S. 1347–1352. DOI: 10.2174/1874325001711011347.
- Armstrong, AD; Dunning, CE; Faber, KJ; Duck, TR; Johnson, JA; King, GJ (2000): Rehabilitation of the medial collateral ligament-deficient elbow: an in vitro biomechanical study. In: *J Hand Surg Am* 25 (6), S. 1051–1057. DOI: 10.1053/jhsu.2000.17819.
- Aurikko, JP; Ruotolo, BT; Grossmann, JG; Moncrieffe, MC; Stephens, E; Leppänen, V-M; Robinson, CV; Saarna, M; Bradshaw, RA; Blundell, TL (2005): Characterization of symmetric complexes of nerve growth factor and the ectodomain of the pan-neurotrophin receptor, p75NTR. In: *J Biol Chem* 280 (39), S. 33453–33460. DOI: 10.1074/jbc.M503189200.
- Aydoğ, ST; Korkusuz, P; Doral, MN; Tetik, O; Demirel, HA (2006): Decrease in the numbers of mechanoreceptors in rabbit ACL: the effects of ageing. In: *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 14 (4), S. 325–329. DOI: 10.1007/s00167-005-0673-2.
- Babaei-Mobarakeh, M; Letafatkar, A; Barati, AH; Khosrokiani, Z (2018): Effects of eight-week "gyroscopic device" mediated resistance training exercise on participants with impingement syndrome or tennis elbow. In: *J Bodyw Mov Ther* 22 (4), S. 1013–1021. DOI: 10.1016/j.jbmt.2017.12.002.
- Bailey, JF; Liebenberg, E; Degmetich, S; Lotz, JC (2011): Innervation patterns of PGP 9.5-positive nerve fibers within the human lumbar vertebra. In: *J Anat* 218 (3), S. 263–270. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2010.01332.x.
- Barnes, JW; Chouhan, VL; Egekeze, NC; Rinaldi, CE; Cil, A (2018): The annular ligament-revisited. In: *J Shoulder Elbow Surg* 27 (1), 16-19. DOI: 10.1016/j.jse.2017.07.031.
- Baxendale, RH; Ferrell, WR (1983): Discharge characteristics of the elbow joint nerve of the cat. In: *Brain Res* 261 (2), S. 195–203. DOI: 10.1016/0006-8993(83)90623-6.
- Bear, MF; Connors, BW; Paradiso, MA (2018): *Neurowissenschaften. Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-57263-4>.
- Bekler, H; Riansuwan, K; Vroemen, JC; Vroeman, JC; McKean, J; Wolfe, VM; Rosenwasser, MP (2008): Innervation of the elbow joint and surgical perspectives of denervation: a cadaveric anatomic study. In: *J Hand Surg Am* 33 (5), S. 740–745. DOI: 10.1016/j.jhsa.2008.01.029.
- Belani, LK; Abdullah, S; Harun, MH; Narin Singh, PSG; Sapuan, J (2020): Two-year outcome of synthetic annular ligament reconstruction in the elbow: a case report. In: *Cureus* 12 (11), 1-6. DOI: 10.7759/cureus.11564.
- Bell, J; Bolanowski, S; Holmes, MH (1994): The structure and function of pacinian corpuscles: a review. In: *Prog Neurobiol* 42 (1), S. 79–128. DOI: 10.1016/0301-0082(94)90022-1.
- Bellato, E; Castoldi, F; Marmotti, A; Greco, V; Pautasso, A; Blonna, D (2020): Relationship between the lateral collateral ligament of the elbow and the Kocher approach: a cadaver study. In: *J Hand Surg Am*, S. 1–7. DOI: 10.1016/j.jhsa.2020.09.013.
- Bellier, J-P; Kimura, H (2011): Peripheral type of choline acetyltransferase: biological and evolutionary implications for novel mechanisms in cholinergic system. In: *J Chem Neuroanat* 42 (4), S. 225–235. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2011.02.005.
- Bennett, JM; Mehlhoff, TL (2009): Reconstruction of the medial collateral ligament of the elbow. In: *J Hand Surg Am* 34 (9), S. 1729–1733. DOI: 10.1016/j.jhsa.2009.08.011.
- Benninghoff, A; Goertler, K (1954): *Allgemeine Anatomie und Bewegungsapparat*. 5. Aufl. 3 Bände. München, Berlin: Urban & Schwarzenberg (Lehrbuch der Anatomie des Menschen, 1).
- Berg, EE; DeHoll, D (1997): Radiography of the medial elbow ligaments. In: *J Shoulder Elbow Surg* 6 (6), S. 528–533. DOI: 10.1016/s1058-2746(97)90085-9.
- Biedert, RM; Sanchis-Alfonso, V (2002): Sources of anterior knee pain. In: *Clin Sports Med* 21 (3), S. 335–347. DOI: 10.1016/s0278-5919(02)00026-1.
- Blackburn, TA (1987): Rehabilitation of the shoulder and elbow after arthroscopy. In: *Clin Sports Med* 6 (3), S. 587–606.
- Bonferroni, CE (1936): *Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilità*. 1. Aufl. Firenze: Istituto Superiore di Scienze Economiche e Commerciali di Firenze.
- Bonnel, F (1984): Microscopic anatomy of the adult human brachial plexus: an anatomical and histological basis for microsurgery. In: *Microsurgery* 5 (3), S. 107–118. DOI: 10.1002/micr.1920050302.
- Bordachar, D (2019): Lateral epicondylalgia: a primary nervous system disorder. In: *Med Hypotheses* 123, S. 101–109. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.01.009.
- Boyd, IA (1954): The histological structure of the receptors in the knee-joint of the cat correlated with their physiological response. In: *J Physiol* 124 (3), S. 476–488. DOI: 10.1113/jphysiol.1954.sp005122.
- Bozkurt, M; Acar, HI; Apaydin, N; Leblebicioglu, G; Elhan, A; Tekdemir, I; Tonuk, E (2005): The annular ligament: an anatomical study. In: *Am J Sports Med* 33 (1), S. 114–118. DOI: 10.1177/0363546504266070.
- Brach, P; Goitz, RJ (2006): Elbow arthroscopy: surgical techniques and rehabilitation. In: *J Hand Ther* 19 (2), S. 228–236. DOI: 10.1197/j.jht.2006.02.013.
- Bresnick, AR; Weber, DJ; Zimmer, DB (2015): S100 proteins in cancer. In: *Nat Rev Cancer* 15 (2), S. 96–109. DOI: 10.1038/nrc3893.
- Brooks, J; Allen, T; Proske, U (2013): The senses of force and heaviness at the human elbow joint. In: *Exp Brain Res* 226 (4), S. 617–629. DOI: 10.1007/s00221-013-3476-6.
- Brown, SH; Noble, BC; Yang, LJ-S; Nelson, VS (2013): Deficits in elbow position sense in neonatal brachial plexus palsy. In: *Pediatr Neurol* 49 (5), S. 324–328. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.018.
- Brüggemann, G-P (2016): *Biomechanik*. In: Lars Peter Müller, Boris Hollinger und Klaus Burkhart (Hg.): *Ellenbogen*. Unter Mitarbeit von Bettina Baeßler. 1. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie), S. 40–54.
- Bryce, CD; Armstrong, AD (2008): Anatomy and biomechanics of the elbow. In: *Orthop Clin North Am* 39 (2), 141-154. DOI: 10.1016/j.ocl.2007.12.001.
- Buchanan, TS; Rovai, GP; Rymer, WZ (1989): Strategies for muscle activation during isometric torque generation at the human elbow. In: *J Neurophysiol* 62 (6), S. 1201–1212. DOI: 10.1152/jn.1989.62.6.1201.
- Burgess, PR; Clark, FJ (1969): Characteristics of knee joint receptors in the cat. In: *J Physiol* 203 (2), S. 317–335. DOI: 10.1113/jphysiol.1969.sp008866.
- Burke, RE (2007): Sir Charles Sherrington's the integrative action of the nervous system: a centenary appreciation. In: *Brain* 130 (Pt 4), S. 887–894. DOI: 10.1093/brain/awm022.
- Burkhart, KJ; Hollinger, B (2016): *Läsionen des medialen Kollateralbandes des Sportlerellenbogens*. In: Lars Peter Müller, Boris Hollinger und Klaus Burkhart (Hg.): *Ellenbogen*. Unter Mitarbeit von Bettina Baeßler. 1. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie), S. 359–370.
- Çabuk, H; Çabuk, FK (2016): Mechanoreceptors of the ligaments and tendons around the knee. In: *Clin Anat* 29 (6), S. 789–795. DOI: 10.1002/ca.22743.

- Callaway, GH; Field, LD; Deng, XH; Torzilli, PA; O'Brien, SJ; Altchek, DW; Warren, RF (1997): Biomechanical evaluation of the medial collateral ligament of the elbow. In: *J Bone Joint Surg Am* 79 (8), S. 1223–1231. DOI: 10.2106/00004623-199708000-00015.
- Calvo, W; Forteza-Vila, J (1969): On the development of bone marrow innervation in new-born rats as studied with silver impregnation and electron microscopy. In: *Am J Anat* 126 (3), S. 355–371. DOI: 10.1002/aja.1001260308.
- Camp, CL; Fu, M; Jahandar, H; Desai, VS; Sinatro, AM; Altchek, DW; Dines, JS (2019): The lateral collateral ligament complex of the elbow: quantitative anatomic analysis of the lateral ulnar collateral, radial collateral, and annular ligaments. In: *J Shoulder Elbow Surg* 28 (4), S. 665–670. DOI: 10.1016/j.jse.2018.09.019.
- Camp, CL; Jahandar, H; Sinatro, AM; Imhauser, CW; Altchek, DW; Dines, JS (2018): Quantitative anatomic analysis of the medial ulnar collateral ligament complex of the elbow. In: *Orthop J Sports Med* 6 (3), 1-9. DOI: 10.1177/2325967118762751.
- Carlos, F de; Cobo, J; Macías, E; Feito, J; Cobo, T; Calavia, MG; García-Suárez, O; Vega, JA (2013): The sensory innervation of the human pharynx: searching for mechanoreceptors. In: *Anat Rec* 296 (11), S. 1735–1746. DOI: 10.1002/ar.22792.
- Carson, KA; Terzis, JK (1985): Carbonic anhydrase histochemistry. A potential diagnostic method for peripheral nerve repair. In: *Clin Plast Surg* 12 (2), S. 227–232.
- Caruso, JF; Kucera, S; Hari, PK; Mc Lagan, JR; Olson, NM; Shepherd, CM; Marshall, MR (2010): Data reproducibility from an inertial kinetic exercise machine. In: *J Strength Cond Res* 24 (11), S. 3081–3087. DOI: 10.1519/JSC.0b013e3181bf0211.
- Chammas, M (2014): Post-traumatic osteoarthritis of the elbow. In: *Orthop Traumatol Surg Res* 100 (1 Suppl), 15-24. DOI: 10.1016/j.otsr.2013.11.004.
- Chao, MV (1994): The p75 neurotrophin receptor. In: *J Neurobiol* 25 (11), S. 1373–1385. DOI: 10.1002/neu.480251106.
- Charalambous, CP; Morrey, BF (2012): Posttraumatic elbow stiffness. In: *J Bone Joint Surg Am* 94 (15), S. 1428–1437. DOI: 10.2106/JBJS.K.00711.
- Chen, NC; Ring, D (2015): Terrible triad injuries of the elbow. In: *J Hand Surg Am* 40 (11), S. 2297–2303. DOI: 10.1016/j.jhsa.2015.04.039.
- Cheung, E; Nathani, A; Tashjian, R; Armstrong, A; Morrey, M (2019): Elbow trauma sequelae: instability, stiffness, non-arthroplasty, and arthroplasty options. In: *Instr Course Lect* 68, S. 117–140.
- Chinchalkar, SJ; Szekeres, M (2004): Rehabilitation of elbow trauma. In: *Hand Clin* 20 (4), S. 363–374. DOI: 10.1016/j.hcl.2004.06.004.
- Cho, B-K; Park, J-K (2019): Correlation between joint-position sense, peroneal strength, postural control, and functional performance ability in patients with chronic lateral ankle instability. In: *Foot Ankle Int* 40 (8), S. 961–968. DOI: 10.1177/1071100719846114.
- Chowdhury, P; Matyas, JR; Frank, CB (1991): The "epiligament" of the rabbit medial collateral ligament: a quantitative morphological study. In: *Connect Tissue Res* 27 (1), S. 33–50. DOI: 10.3109/03008209109006993.
- Chronister, JE; Morris, RP; Andersen, CR; Buford, WL; Bennett, JM; Mehlhoff, TL (2014): A biomechanical comparison of 2 hybrid techniques for elbow ulnar collateral ligament reconstruction. In: *J Hand Surg Am* 39 (10), S. 2033–2040. DOI: 10.1016/j.jhsa.2014.07.040.
- Chun, KC; Shin, CH; Kang, HT; Kwon, HY; Jo, HJ; Chun, CH (2020): Mechanoreceptors in remnant posterior cruciate ligament and achilles tendon allografts after remnant-preserving posterior cruciate ligament reconstruction: hematoxylin-eosin and immunohistochemical assessments. In: *Am J Sports Med* 48 (12), S. 3013–3020. DOI: 10.1177/0363546520950764.
- Cinque, ME; Schickendantz, M; Frangiamore, S (2020): Review of anatomy of the medial ulnar collateral ligament complex of the elbow. In: *Curr Rev Musculoskelet Med* 13 (1), S. 96–102. DOI: 10.1007/s12178-020-09609-z.
- Closkey, RF; Goode, JR; Kirschenbaum, D; Cody, RP (2000): The role of the coronoid process in elbow stability. A biomechanical analysis of axial loading. In: *J Bone Joint Surg Am* 82 (12), S. 1749–1753. DOI: 10.2106/00004623-200012000-00009.
- Cobo, R; García-Piqueras, J; Cobo, J; Vega, JA (2021): The human cutaneous sensory corpuscles: an update. In: *J Clin Med* 10 (2). DOI: 10.3390/jcm10020227.
- Cohen, MS; Bruno, RJ (2001): The collateral ligaments of the elbow: anatomy and clinical correlation. In: *Clin Orthop Relat Res* (383), S. 123–130. DOI: 10.1097/00003086-200102000-00014.
- Cohen, MS; Hastings, H (1997): Rotatory instability of the elbow. The anatomy and role of the lateral stabilizers. In: *J Bone Joint Surg Am* 79 (2), S. 225–233. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9052544/>.
- Cox, MA; Bassi, C; Saunders, ME; Nechanitzky, R; Morgado-Palacin, I; Zheng, C; Mak, TW (2020): Beyond neurotransmission: acetylcholine in immunity and inflammation. In: *J Intern Med* 287 (2), S. 120–133. DOI: 10.1111/joim.13006.
- Currier, SF; Mautner, HG (1974): On the mechanism of action of choline acetyltransferase. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 71 (9), S. 3355–3358. DOI: 10.1073/pnas.71.9.3355.
- Davidson, PA; Pink, M; Perry, J; Jobe, FW (1995): Functional anatomy of the flexor pronator muscle group in relation to the medial collateral ligament of the elbow. In: *Am J Sports Med* 23 (2), S. 245–250. DOI: 10.1177/036354659502300220.
- Day, INM; Thompson, RJ (2010): UCHL1 (PGP 9.5): neuronal biomarker and ubiquitin system protein. In: *Prog Neurobiol* 90 (3), S. 327–362. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.10.020.
- Dechant, G; Barde, Y-A (2002): The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. In: *Nat Neurosci* 5 (11), S. 1131–1136. DOI: 10.1038/nn1102-1131.
- Degmetich, S; Bailey, JF; Liebenberg, E; Lotz, JC (2016): Neural innervation patterns in the sacral vertebral body. In: *Eur Spine J* 25 (6), S. 1932–1938. DOI: 10.1007/s00586-015-4037-4.
- De Kesel, R; van Glabbeek, F; Mugenzi, D; Vos, J de; Vermeulen, K; van Renterghem, D; Bortier, H; Schuind, F (2012): Innervation of the elbow joint: Is total denervation possible? A cadaveric anatomic study. In: *Clin Anat* 25 (6), S. 746–754. DOI: 10.1002/ca.22026.
- Deller, T; Welsch, U (2018): Nervengewebe. In: Ulrich Welsch und Wolfgang Kummer (Hg.): *Histologie. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie*. Unter Mitarbeit von Stefan Elsberger. 5. Aufl. München: Elsevier, S. 170–218.
- Dellon, AL (2009): Partial joint denervation I: wrist, shoulder, and elbow. In: *Plast Reconstr Surg* 123 (1), S. 197–207. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31818cc23f.
- Dellon, AL (2019): *Joint Denervation. An Atlas of Surgical Techniques*. 1. Aufl. Berlin: Springer International Publishing.
- Delpont, M; Louahem, D; Cottalorda, J (2018): Monteggia injuries. In: *Orthop Traumatol Surg Res* 104 (1S), 113-120. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.04.014.
- Desmoineux, P; Carlier, Y; Mansat, P; Bleton, R; Rouleau, DM; Duparc, F (2019): Arthroscopic treatment of elbow osteoarthritis. In: *Orthop Traumatol Surg Res* 105 (8S), 235-240. DOI: 10.1016/j.otsr.2019.09.003.
- Diederichsen, LP; Nørregaard, J; Krogsgaard, M; Fischer-Rasmussen, T; Dyhre-Poulsen, P (2004): Reflexes in the shoulder muscles elicited from the human coracoacromial ligament. In: *J Orthop Res* 22 (5), S. 976–983. DOI: 10.1016/j.orthres.2003.12.019.
- Donato, R (2001): S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. In: *Int J Biochem Cell Biol* 33 (7), S. 637–668.
- Donato, R; Cannon, BR; Sorci, G; Riuzzi, F; Hsu, K; Weber, DJ; Geczy, CL (2013): Functions of S100 proteins. In: *Curr Mol Med* 13 (1), S. 24–57.
- Donato, R; Sorci, G; Riuzzi, F; Arcuri, C; Bianchi, R; Brozzi, F; Tubaro, C; Giambanco, I (2009): S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. In: *Biochim Biophys Acta* 1793 (6), S. 1008–1022. DOI: 10.1016/j.bbamer.2008.11.009.
- Drenckhahn, D; Eckstein, F (2008): *Obere Extremität*. In: Alfred Benninghoff, Detlev Drenckhahn, Jens Waschke und Esther Asan (Hg.): *Taschenbuch Anatomie*. 1. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, S. 25–69.
- Dunning, CE; Zarzour, ZD; Patterson, SD; Johnson, JA; King, GJ (2001): Ligamentous stabilizers against posterolateral rotatory instability of the elbow. In: *J Bone Joint Surg Am* 83 (12), S. 1823–1828. DOI: 10.2106/00004623-200112000-00009.
- Dyhre-Poulsen, P; Krogsgaard, MR (2000): Muscular reflexes elicited by electrical stimulation of the anterior cruciate ligament in humans. In: *J Appl Physiol* 89 (6), S. 2191–2195. DOI: 10.1152/jappl.2000.89.6.2191.
- Dykes, RW; Terzis, JK (1977): Functional anatomy of the deep motor branch of the ulnar nerve. In: *Clin Orthop Relat Res* (128), S. 167–179.
- Ebraheim, NA; Whitehead, JL; Alla, SR; Moral, MZ; Castillo, S; McCollough, AL; Yeasting, RA; Liu, J (2011): The suprascapular nerve and its articular branch to the acromioclavicular joint: an anatomic study. In: *J Shoulder Elbow Surg* 20 (2), 13-17. DOI: 10.1016/j.jse.2010.09.004.
- Eckenrode, B; Giordano, R; Glynn, S; Bastan, MT (2021): Elbow injuries in the throwing athlete. In: Terri M. Skirven, A. Lee Osterman, Jane M. Fedorczyk, Peter C. Amadio, Sheri B. Feldscher and Eon Kyu Shin (Hg.): *Rehabilitation of the hand and upper extremity*. 7. Aufl. Philadelphia: Elsevier, S. 964–976.
- Edwards, DS; Arshad, MS; Luokkala, T; Kedgley, AE; Watts, AC (2018): The contribution of the posterolateral capsule to elbow joint stability: a cadaveric biomechanical investigation. In: *J Shoulder Elbow Surg* 27 (7), S. 1178–1184. DOI: 10.1016/j.jse.2018.02.045.
- Eklund, G; Skoglund, S (1960): On the specificity of the ruffini like joint receptors. In: *Acta Physiol Scand* 49, S. 184–191. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1960.tb01942.x.

- Engel, J; Ganel, A; Melamed, R; Rimon, S; Farine, I (1980): Choline acetyltransferase for differentiation between human motor and sensory nerve fibers. In: *Ann Plast Surg* 4 (5), S. 376–380. DOI: 10.1097/0000637-198005000-00004.
- Ertzgaard, P; Öhberg, F; Gerdle, B; Grip, H (2016): A new way of assessing arm function in activity using kinematic exposure variation analysis and portable inertial sensors. In: *Man Ther* 21, S. 241–249. DOI: 10.1016/j.math.2015.09.004.
- Ettinger, LR; Shapiro, M; Karduna, A (2017): Subacromial anesthetics increase proprioceptive deficit in the shoulder and elbow in patients with subacromial impingement syndrome. In: *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord* 10, 1-7. DOI: 10.1177/1179544117713196.
- Eyendaal, D (2004): Ligamentous reconstruction around the elbow using triceps tendon. In: *Acta Orthop Scand* 75 (5), S. 516–523. DOI: 10.1080/00016470410001367.
- Falcon, I; Stahl, VA; Nichols, TR (2011): Evidence that popliteal fat provides damping during locomotion in the cat. In: *Cells Tissues Organs* 193 (5), S. 336–341. DOI: 10.1159/000323680.
- Fatigati, V; Murphy, RA (1984): Actin and tropomyosin variants in smooth muscles. Dependence on tissue type. In: *J Biol Chem* 259 (23), S. 14383–14388.
- Favia, G; Corsalini, M; Di Venere, D; Pettini, F; Favia, G; Capodiferro, S; Maiorano, E (2013): Immunohistochemical evaluation of neuroreceptors in healthy and pathological temporo-mandibular joint. In: *Int J Med Sci* 10 (12), S. 1698–1701. DOI: 10.7150/ijms.6315.
- Fedorczyk, JM; Whitten, M (2021): Therapeutic management of fractures, dislocations, and stiffness of the elbow. In: Terri M. Skirven, A. Lee Osterman, Jane M. Fedorczyk, Peter C. Amadio, Sheri B. Feldscher und Eon Kyu Shin (Hg.): *Rehabilitation of the hand and upper extremity*. 7. Aufl. Philadelphia: Elsevier, S. 928–948.
- Feito, J; Cobo, JL; Santos-Briz, A; Vega, JA (2017): Pacinian corpuscles in human lymph nodes. In: *Anat Rec* 300 (12), S. 2233–2238. DOI: 10.1002/ar.23679.
- Fern, SE; Owen, JR; Ordyna, NJ; Wayne, JS; Boardman, ND (2009): Complex varus elbow instability: a terrible triad model. In: *J Shoulder Elbow Surg* 18 (2), S. 269–274. DOI: 10.1016/j.jse.2008.10.022.
- Finkbone, PR; O'Driscoll, SW (2015): Box-loop ligament reconstruction of the elbow for medial and lateral instability. In: *J Shoulder Elbow Surg* 24 (4), S. 647–654. DOI: 10.1016/j.jse.2014.12.008.
- Floris, S; Olsen, BS; Dalstra, M; Søjbjerg, JO; Sneppen, O (1998): The medial collateral ligament of the elbow joint: Anatomy and kinematics. In: *J Shoulder Elbow Surg* 7 (4), S. 345–351. DOI: 10.1016/S1058-2746(98)90021-0.
- Freeman, MA; Wyke, B (1967): The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat. In: *J Anat* 101 (3), S. 505–532.
- Freilinger, G; Holle, J; Sulzgruber, SC (1978): Distribution of motor and sensory fibers in the intercostal nerves. Significance in reconstructive surgery. In: *Plast Reconstr Surg* 62 (2), S. 240–244. DOI: 10.1097/00006534-197808000-00013.
- Funk, DA; An, KN; Morrey, BF; Daube, JR (1987): Electromyographic analysis of muscles across the elbow joint. In: *J Orthop Res* 5 (4), S. 529–538. DOI: 10.1002/jor.1100050408.
- Fusaro, I; Orsini, S; Stignani Kantar, S; Sforza, T; Benedetti, MG; Bettelli, G; Rotini, R (2014): Elbow rehabilitation in traumatic pathology. In: *Musculoskelet Surg* 98 Suppl 1, S. 95–102. DOI: 10.1007/s12306-014-0328-x.
- Fuss, FK (1991): The ulnar collateral ligament of the human elbow joint. Anatomy, function and biomechanics. In: *J Anat* 175, S. 203–212.
- Gandevia, SC; Refshauge, KM; Collins, DF (2002): Proprioception: peripheral inputs and perceptual interactions. In: *Adv Exp Med Biol* 508, S. 61–68. DOI: 10.1007/978-1-4615-0713-0_8.
- Gandevia, SC; Smith, JL; Crawford, M; Proske, U; Taylor, JL (2006): Motor commands contribute to human position sense. In: *J Physiol* 571 (Pt 3), S. 703–710. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.103093.
- Ganel, A; Farine, I; Aharonson, Z; Horoszowski, H; Melamed, R; Rimon, S (1982): Intraoperative nerve fascicle identification using choline acetyltransferase: a preliminary report. In: *Clin Orthop Relat Res* (165), S. 228–232.
- Gardner, E (1948): The innervation of the elbow joint. In: *Anat Rec* 102 (2), S. 161–174. DOI: 10.1002/ar.1091020203.
- Gasser, HS (1941): The classification of nerve fibers. In: *Ohio J Sci* (41), S. 145–159.
- Gay, A; Harbst, K; Hansen, DK; Laskowski, ER; Berger, RA; Kaufman, KR (2011): Effect of partial wrist denervation on wrist kinesthesia: wrist denervation does not impair proprioception. In: *J Hand Surg Am* 36 (11), S. 1774–1779. DOI: 10.1016/j.jhsa.2011.07.027.
- Gesslbauer, B; Hruba, LA; Roche, AD; Farina, D; Blumer, R; Aszmann, OC (2017): Axonal components of nerves innervating the human arm. In: *Ann Neurol* 82 (3), S. 396–408. DOI: 10.1002/ana.25018.
- Geyer, M; Hollinger, B; Schoch, C (2016): Chronische Instabilität. In: Lars Peter Müller, Boris Hollinger und Klaus Burkhart (Hg.): *Ellenbogen*. Unter Mitarbeit von Bettina Baeßler. 1. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie), S. 274–289.
- Gillespie, E; Lin, Y-L; King, J; Karduna, A (2016): Joint position sense - there's an app for that. In: *J Biomech* 49 (14), S. 3529–3533. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2016.07.033.
- Gómez-Barrena, E; Martínez-Moreno, E; Ballesteros Massó, R; Martínez Pérez, D; Munuera Martínez, L (1999): Gold chloride technique to study articular innervation. A protocol validated through computer-assisted colorimetry. In: *Histol Histopathol* 14 (1), S. 69–79. DOI: 10.14670/HH-14.69.
- Gonzalez, LL; Garrie, K; Turner, MD (2020): Role of S100 proteins in health and disease. In: *Biochim Biophys Acta* 1867 (6), S. 118677. DOI: 10.1016/j.bbamer.2020.118677.
- Gonzalez-Martinez, T; Perez-Piñera, P; Díaz-Esnal, B; Vega, JA (2003): S-100 proteins in the human peripheral nervous system. In: *Microsc Res Tech* 60 (6), S. 633–638. DOI: 10.1002/jemt.10304.
- Gramstad, GD; Galatz, LM (2006): Management of elbow osteoarthritis. In: *J Bone Joint Surg Am* 88 (2), S. 421–430. DOI: 10.2106/JBJS.E.00568.
- Grigg, A; Hoffman, AH; Fogarty, KE (1982): Properties of Golgi-Mazzoni afferents in cat knee joint capsule, as revealed by mechanical studies of isolated joint capsule. In: *J Neurophysiol* 47 (1), S. 31–40. DOI: 10.1152/jn.1982.47.1.31.
- Grigg, P; Hoffman, AH (1982): Properties of Ruffini afferents revealed by stress analysis of isolated sections of cat knee capsule. In: *J Neurophysiol* 47 (1), S. 41–54. DOI: 10.1152/jn.1982.47.1.41.
- Grigg, P; Hoffman, AH (1984): Ruffini mechanoreceptors in isolated joint capsule: responses correlated with strain energy density. In: *Somatosens Res* 2 (2), S. 149–162. DOI: 10.1080/07367244.1984.11800555.
- Grigg, P; Hoffman, AH (1996): Stretch-sensitive afferent neurons in cat knee joint capsule: sensitivity to axial and compression stresses and strains. In: *J Neurophysiol* 75 (5), S. 1871–1877. DOI: 10.1152/jn.1996.75.5.1871.
- Hackl, M; Bercher, M; Wegmann, K; Müller, LP; Dargel, J (2016a): Functional anatomy of the lateral collateral ligament of the elbow. In: *Arch Orthop Trauma Surg* 136 (7), S. 1031–1037. DOI: 10.1007/s00402-016-2479-8.
- Hackl, M; Leschinger, T; Müller, LP; Wegmann, K (2016b): Chronische Bandinstabilitäten des Ellenbogengelenks. In: *Orthopädie* 45 (10), S. 809–821. DOI: 10.1007/s00132-016-3324-z.
- Hackl, M; Wegmann, K; Ries, C; Lappen, S; Scaal, M; Müller, LP (2017): Annular ligament reconstruction with the superficial head of the brachialis: surgical technique and biomechanical evaluation. In: *Surg Radiol Anat* 39 (6), S. 585–591. DOI: 10.1007/s00276-016-1774-y.
- Hagert, CG (1992): The distal radioulnar joint in relation to the whole forearm. In: *Clin Orthop Relat Res* (275), S. 56–64.
- Hagert, E (2010): Proprioception of the wrist joint: a review of current concepts and possible implications on the rehabilitation of the wrist. In: *J Hand Ther* 23 (1), S. 2–17. DOI: 10.1016/j.jht.2009.09.008.
- Hagert, E; Forsgren, S; Ljung, B-O (2005): Differences in the presence of mechanoreceptors and nerve structures between wrist ligaments may imply differential roles in wrist stabilization. In: *J Orthop Res* 23 (4), S. 757–763. DOI: 10.1016/j.orthres.2005.01.011.
- Hagert, E; Garcia-Elias, M; Forsgren, S; Ljung, B-O (2007): Immunohistochemical analysis of wrist ligament innervation in relation to their structural composition. In: *J Hand Surg Am* 32 (1), S. 30–36. DOI: 10.1016/j.jhsa.2006.10.005.
- Hagert, E; Hagert, C-G (2010): Understanding stability of the distal radioulnar joint through an understanding of its anatomy. In: *Hand Clin* 26 (4), S. 459–466. DOI: 10.1016/j.hcl.2010.05.002.
- Hagert, E; Karagiannopoulos, C; Rein, S (2021): Proprioception in hand rehabilitation. In: Terri M. Skirven, A. Lee Osterman, Jane M. Fedorczyk, Peter C. Amadio, Sheri B. Feldscher und Eon Kyu Shin (Hg.): *Rehabilitation of the hand and upper extremity*. 7. Aufl. Philadelphia: Elsevier, S. 1393–1409.
- Hagert, E; Lee, J; Ladd, AL (2012): Innervation patterns of thumb trapeziometacarpal joint ligaments. In: *J Hand Surg Am* 37 (4), 706-714. DOI: 10.1016/j.jhsa.2011.12.038.

- Hagert, E; Ljung, B-O; Forsgren, S (2004): General innervation pattern and sensory corpuscles in the scapholunate interosseous ligament. In: *Cells Tissues Organs* 177 (1), S. 47–54. DOI: 10.1159/000078427.
- Hagert, E; Lluch, A; Rein, S (2016): The role of proprioception and neuromuscular stability in carpal instabilities. In: *J Hand Surg Eur Vol* 41 (1), S. 94–101. DOI: 10.1177/1753193415590390.
- Hagert, E; Persson, JKE; Werner, M; Ljung, B-O (2009): Evidence of wrist proprioceptive reflexes elicited after stimulation of the scapholunate interosseous ligament. In: *J Hand Surg Am* 34 (4), S. 642–651. DOI: 10.1016/j.jhsa.2008.12.001.
- Halasi, T; Kynsburg, A; Tállay, A; Berkes, I (2005): Changes in joint position sense after surgically treated chronic lateral ankle instability. In: *Br J Sports Med* 39 (11), S. 818–824. DOI: 10.1136/bjism.2004.016527.
- Halata, Z (1975): The mechanoreceptors of the mammalian skin ultrastructure and morphological classification. In: *Adv Anat Embryol Cell Biol* 50 (5), S. 3–77. DOI: 10.1007/978-3-642-45465-3.
- Halata, Z (1977): The ultrastructure of the sensory nerve endings in the articular capsule of the knee joint of the domestic cat (Ruffini corpuscles and Pacinian corpuscles). In: *J Anat* 124 (Pt 3), S. 717–729.
- Halata, Z; Groth, HP (1976): Innervation of the synovial membrane of the cats joint capsule. In: *Cell Tissue Res* 169 (3), S. 415–418. DOI: 10.1007/BF00219612.
- Halata, Z; Munger, BL (1980): The ultrastructure of Ruffini and Herbst corpuscles in the articular capsule of domestic pigeon. In: *Anat Rec* 198 (4), S. 681–692. DOI: 10.1002/ar.1091980412.
- Halata, Z; Rettig, T; Schulze, W (1985): The ultrastructure of sensory nerve endings in the human knee joint capsule. In: *Anat Embryol (Berl)* 172 (3), S. 265–275. DOI: 10.1007/BF00318974.
- Hannouche, D; Bégué, T (1999): Functional anatomy of the lateral collateral ligament complex of the elbow. In: *Surg Radiol Anat* 21 (3), S. 187–191. DOI: 10.1007/BF01630899.
- Hariri, S; Safran, MR (2010): Ulnar collateral ligament injury in the overhead athlete. In: *Clin Sports Med* 29 (4), S. 619–644. DOI: 10.1016/j.csm.2010.06.007.
- Hasegawa, Y; Yamagishi, S; Fujitani, M; Yamashita, T (2004): p75 neurotrophin receptor signaling in the nervous system. In: M.Raafat El-Gewely (Hg.): *Biotechnology annual review*, Bd. 10. Amsterdam: Elsevier (Biotechnology Annual Review, 10), S. 123–149.
- Hattori, Y; Doi, K; Fukushima, S; Kaneko, K (2000): The diagnostic value of intraoperative measurement of choline acetyltransferase activity during brachial plexus surgery. In: *J Hand Surg Eur Vol* 25 (5), S. 509–511. DOI: 10.1054/jhsb.2000.0362.
- He, YS; Zhong, SZ (1988): Acetylcholinesterase: a histochemical identification of motor and sensory fascicles in human peripheral nerve and its use during operation. In: *Plast Reconstr Surg* 82 (1), S. 125–132.
- Hébert-Blouin, M-N; Tubbs, RS; Carmichael, SW; Spinner, RJ (2014): Hilton's law revisited. In: *Clin Anat* 27 (4), S. 548–555. DOI: 10.1002/ca.22348.
- Heijink, A; Vanhees, M; van den Ende, K; van den Bekerom, MP; van Riet, RP; van Dijk, CN; Eygendaal, D (2016): Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the elbow. In: *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 24 (7), S. 2313–2318. DOI: 10.1007/s00167-015-3518-7.
- Hempfling, H; Krenn, V (2016): *Gelenkinnenhaut*. In: Harald Hempfling und Veit Krenn (Hg.): *Schadenbeurteilung am Bewegungssystem*. Berlin, Boston: De Gruyter, S. 511–569.
- Henderson, LE; Henriksson, D; Nyman, PO (1973): Amino acid sequence of human erythrocyte carbonic anhydrase C. In: *Biochem Biophys Res Commun* 52 (4), S. 1388–1394. DOI: 10.1016/0006-291X(73)90655-4.
- Heppelmann, B (1997): Anatomy and histology of joint innervation. In: *J Peripher Nerv Syst* 2 (1), S. 5–16.
- Herman, IM; D'Amore, PA (1985): Microvascular pericytes contain muscle and nonmuscle actins. In: *J Cell Biol* 101 (1), S. 43–52. DOI: 10.1083/jcb.101.1.43.
- Herrup, K; Shooter, EM (1973): Properties of the beta nerve growth factor receptor of avian dorsal root ganglia. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 70 (12), S. 3884–3888. DOI: 10.1073/pnas.70.12.3884.
- Hewitt, SM; Baskin, DG; Frevort, CW; Stahl, WL; Rosa-Molinar, E (2014): Controls for immunohistochemistry: the histochemical society's standards of practice for validation of immunohistochemical assays. In: *J Histochem Cytochem* 62 (10), S. 693–697. DOI: 10.1369/0022155414545224.
- Higashiyama, A; Koga, K (2009): Perceived range, perceived velocity, and perceived duration of the body rotating in the frontal plane. In: *Atten Percept Psychophys* 71 (1), S. 104–115. DOI: 10.3758/APP.71.1.104.
- Hildebrand, C; Oqvist, G; Brax, L; Tuisku, F (1991): Anatomy of the rat knee joint and fibre composition of a major articular nerve. In: *Anat Rec* 229 (4), S. 545–555. DOI: 10.1002/ar.1092290415.
- Hillier, S; Immink, M; Thewlis, D (2015): Assessing proprioception: A systematic review of possibilities. In: *Neurorehabil Neural Repair* 29 (10), S. 933–949. DOI: 10.1177/1545968315573055.
- Hoeltzenbein, UME (2008): *Operatives Therapiekonzept und dessen Outcome bei chronischem lateralen Ellenbogenschmerz*. Dissertation. Universitätsklinikum Münster, Münster. Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie.
- Holzer, N; Ozturk, M (2019): Chirurgie arthroscopique de la raideur articulaire du coude. In: *Rev Med Suisse* 15 (675), S. 2284–2287.
- Hotchkiss, RN; Weiland, AJ (1987): Valgus stability of the elbow. In: *J Orthop Res* 5 (3), S. 372–377. DOI: 10.1002/jor.1100050309.
- Houser, CR; Crawford, GD; Barber, RP; Salvaterra, PM; Vaughn, JE (1983): Organization and morphological characteristics of cholinergic neurons: an immunocytochemical study with a monoclonal antibody to choline acetyltransferase. In: *Brain Res* 266 (1), S. 97–119. DOI: 10.1016/0006-8993(83)91312-4.
- Humenick, A; Chen, BN; Lauder, CIW; Wattochow, DA; Zagorodnyuk, VP; Dinning, PG; Spencer, NJ; Costa, M; Brookes, SJH (2019): Characterization of projections of longitudinal muscle motor neurons in human colon. In: *Neurogastroenterol Motil* 31 (10), e13685. DOI: 10.1111/nmo.13685.
- Imatani, J; Ogura, T; Morito, Y; Hashizume, H; Inoue, H (1999): Anatomic and histologic studies of lateral collateral ligament complex of the elbow joint. In: *J Shoulder Elbow Surg* 8 (6), S. 625–627. DOI: 10.1016/s1058-2746(99)90102-7.
- Ingber, DE (1997): Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. In: *Annu Rev Physiol* 59, S. 575–599. DOI: 10.1146/annurev.physiol.59.1.575.
- Izquierdo, M; Martínez-Ramírez, A; Larrión, JL; Irujo-Espinosa, M; Gómez, M (2008): Valoración de la capacidad funcional en el ámbito domiciliario y en la clínica. Nuevas posibilidades de aplicación de la acelerometría para la valoración de la marcha, equilibrio y potencia muscular en personas mayores. In: *An Sist Sanit Navar* 31 (2), S. 159–170. DOI: 10.4321/s1137-66272008000300006.
- Jackson, P; Thompson, RJ (1981): The demonstration of new human brain-specific proteins by high-resolution two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. In: *J Neuro Sci* 49 (3), S. 429–438. DOI: 10.1016/0022-510X(81)90032-0.
- Jensen, AR; LaPrade, MD; Turner, TW; Dines, JS; Camp, CL (2020): The history and evolution of elbow medial ulnar collateral ligament reconstruction: from Tommy John to 2020. In: *Curr Rev Musculoskelet Med* 13 (3), S. 349–360. DOI: 10.1007/s12178-020-09618-y.
- Jobe, FW; Stark, H; Lombardo, SJ (1986): Reconstruction of the ulnar collateral ligament in athletes. In: *J Bone Joint Surg Am* 68 (8), S. 1158–1163. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3771597/>.
- Johansson, H (1991): Role of knee ligaments in proprioception and regulation of muscle stiffness. In: *J Electromyogr Kinesiol* 1 (3), S. 158–179. DOI: 10.1016/1050-6411(91)90032-Z.
- Johansson, H; Sjölander, P; Sojka, P (1991): A sensory role for the cruciate ligaments. In: *Clin Orthop Relat Res* (268), S. 161–178.
- Johnson, D; Lanahan, A; Buck, C; Sehgal, A; Morgan, C; Mercer, E; Bothwell, M; Chao, M (1986): Expression and structure of the human NGF receptor. In: *Cell* 47 (4), S. 545–554. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90619-7.
- Jolles, BM; Duc, C; Coley, B; Aminian, K; Pichonnaz, C; Bassin, J-P; Farron, A (2011): Objective evaluation of shoulder function using body-fixed sensors: a new way to detect early treatment failures? In: *J Shoulder Elbow Surg* 20 (7), S. 1074–1081. DOI: 10.1016/j.jse.2011.05.026.
- Jones, KJ; Dodson, CC; Osbahr, DC; Parisien, RL; Weiland, AJ; Altchek, DW; Allen, AA (2012): The docking technique for lateral ulnar collateral ligament reconstruction: surgical technique and clinical outcomes. In: *J Shoulder Elbow Surg* 21 (3), S. 389–395. DOI: 10.1016/j.jse.2011.04.033.
- Josten, C; Korner, J; Lill, H (2002): *Posttraumatische Gelenksteife und Arthrolyse*. In: Christoph Josten und Helmut Lill (Hg.): *Ellenbogenverletzungen*. Biomechanik, Diagnose, Therapie. Darmstadt: Steinkopff, S. 189–199.
- Kaewpornsawan, K; Eamsobhana, P (2017): Free non-vascularized fibular graft for treatment of large bone defect around the elbow in pediatric patients. In: *Eur J Orthop Surg Traumatol* 27 (7), S. 895–900. DOI: 10.1007/s00590-017-1955-3.

- Kahle, W (1991): Taschenatlas der Anatomie. Für Studium und Praxis in 3 Bänden. Nervensystem und Sinnesorgane. 6. Aufl. München, Stuttgart, New York: Deutscher Taschenbuchverlag; Georg Thieme Verlag KG (Atlas der Anatomie, 3).
- Kane, SF; Lynch, JH; Taylor, JC (2014): Evaluation of elbow pain in adults. In: *Am Fam Physician* 89 (8), S. 649–657. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24784124/>.
- Kannus, P (2000): Structure of the tendon connective tissue. In: *Scand J Med Sci Sports* 10 (6), S. 312–320. DOI: 10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x.
- Karbach, LE; Elfar, J (2017): Elbow instability: Anatomy, biomechanics, diagnostic maneuvers, and testing. In: *J Hand Surg Am* 42 (2), S. 118–126. DOI: 10.1016/j.jhsa.2016.11.025.
- Karnovsky, MJ; Roots, L (1964): A "direct-coloring" thiocholine method for cholinesterases. In: *J Histochem Cytochem* 12, S. 219–221. DOI: 10.1177/12.3.219.
- Katahashi, T; Kanda, T; Konno, A (1997): Distribution of choline acetyltransferase (ChAT) immunoreactive nerve fibers in the nasal mucosa; especially in the respiratory epithelium. In: *Auris Nasus Larynx* 24 (3), S. 271–277. DOI: 10.1016/s0385-8146(96)00036-3.
- Kazimierzczak, J; Sommer, EW; Philippe, E; Droz, B (1986): Carbonic anhydrase activity in primary sensory neurons. Requirements for the cytochemical localization in the dorsal root ganglion of chicken and mouse by light and electron microscopy. In: *Cell Tissue Res* (245), S. 487–495.
- Key, M (2003): Antigendemaskierung. EpiTop-Retrieval. In: Thomas Boenisch und Christof Henne (Hg.): *Handbuch immunchemische Färbemethoden*. 3. Aufl. Hamburg, S. 30–33.
- Kholin, E; Kim, D; Kwak, J-M; Sun, Y; Kim, H; Koh, K-H; Jeon, I-H (2021): Topography of sensory receptors within the human glenohumeral joint capsule. In: *J Shoulder Elbow Surg* 30 (4), S. 779–786. DOI: 10.1016/j.jse.2020.07.006.
- Kholin, E; Lee, H-J; Deslivia, MF; Ga Yeong, K; Lee, S-J; Lim, S; Jeon, I-H (2019): Neuroanatomical distribution of sensory receptors in the human elbow joint capsule. In: *Shoulder Elbow* 11 (4), S. 300–304. DOI: 10.1177/1758573218760245.
- Kholin, E; Lee, H-J; Kim, G-Y; Deslivia, MF; Adikrishna, A; Bin, Z; Lee, S-J; Rhyu, I-J; Lim, S-J; Hong, H-P; Jeon, I-H (2018a): Mechanoreceptors distribution in the human medial collateral ligament of the elbow. In: *Orthop Traumatol Surg Res* 104 (2), S. 251–255. DOI: 10.1016/j.otsr.2018.01.005.
- Kholin, E; Lee, H-J; Lee, Y-M; Lee, S-J; Deslivia, MF; Kim, G-Y; Lim, S; Jeon, I-H (2018b): Mechanoreceptor profile of the lateral collateral ligament complex in the human elbow. In: *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol* 14, S. 17–21. DOI: 10.1016/j.asmart.2018.04.001.
- Kim, J; Tisher, CC; Linser, PJ; Madsen, KM (1990): Ultrastructural localization of carbonic anhydrase II in subpopulations of intercalated cells of the rat kidney. In: *J Am Soc Nephrol* 1 (3), S. 245–256.
- Kim, MC; Eckhardt, BP; Craig, C; Kuhns, LR (2004): Ultrasonography of the annular ligament partial tear and recurrent "pulled elbow". In: *Pediatr Radiol* 34 (12), S. 999–1004. DOI: 10.1007/s00247-004-1284-7.
- Kim, SE; Choi, YC; Lee, JY (2020): Early rehabilitation after surgical repair of medial and lateral collateral elbow ligaments: A report of three cases. In: *Int J Environ Res Public Health* 17 (17), S. 1–10. DOI: 10.3390/ijerph17176133.
- Kim, SH; Chun, CH; Chun, KC; Jo, HJ; Kim, KM (2012): Histological assessment of mechanoreceptors in Achilles allografts after anterior cruciate ligament reconstruction. In: *Am J Sports Med* 40 (9), S. 2061–2065. DOI: 10.1177/0363546512453303.
- Kim, YT; Azuma, H (1995): The nerve endings of the acetabular labrum. In: *Clin Orthop Relat Res* (320), S. 176–181.
- Kimata, K; Yasui, M; Yokota, H; Hirai, S; Naito, M; Nakano, T (2019): Transverse ligament of the elbow joint: an anatomic study of cadavers. In: *J Shoulder Elbow Surg* 28 (11), S. 2253–2258. DOI: 10.1016/j.jse.2019.04.048.
- King, GJ; Faber, KJ (2000): Posttraumatic elbow stiffness. In: *Orthop Clin North Am* 31 (1), S. 129–143. DOI: 10.1016/S0030-5898(05)70133-4.
- Kiter, E; Karaboyun, T; Tufan, AC; Acar, K (2010): Immunohistochemical demonstration of nerve endings in iliolumbar ligament. In: *Spine* 35 (4), 101–104. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181ae561d.
- Koch, B; Kurriger, G; Brand, RA (1995): Characterisation of the neurosensory elements of the feline cranial cruciate ligament. In: *J Anat* 187 (2), S. 353–359.
- Konakci, KZ; Streicher, J; Hoetzenecker, W; Blumer, MJF; Lukas, J-R; Blumer, R (2005): Molecular characteristics suggest an effector function of palisade endings in extraocular muscles. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 (1), S. 155–165. DOI: 10.1167/iovs.04-1087.
- Konraden, L (2002): Factors contributing to chronic ankle instability: Kinesthesia and joint position sense. In: *J Athl Train* 37 (4), S. 381–385. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12937559/>.
- Krogsgaard, M; Solomonow, M (2002): The sensory function of ligaments. In: *J Electromyogr Kinesiol* 12 (3), S. 165.
- Kroonen, LT; Piper, SL; Ghatan, AC (2017): Arthroscopic management of elbow osteoarthritis. In: *J Hand Surg Am* 42 (8), S. 640–650. DOI: 10.1016/j.jhsa.2017.05.023.
- Kummer, B (2005): *Biomechanik. Form und Funktion des Bewegungsapparates*. mit 3 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.
- Kummer, W; Welsch, U (2018): *Sinneskörperchen, freie Nervenendigungen*. In: Ulrich Welsch und Wolfgang Kummer (Hg.): *Histologie. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie*. Unter Mitarbeit von Stefan Elsberger. 5. Aufl. München: Elsevier, S. 630–640.
- Kuroda, S; Sakamaki, K (1986): Ulnar collateral ligament tears of the elbow joint. In: *Clin Orthop Relat Res* (208), S. 266–271.
- Kynsburg, A; Halasi, T; Tállay, A; Berkes, I (2006): Changes in joint position sense after conservatively treated chronic lateral ankle instability. In: *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 14 (12), S. 1299–1306. DOI: 10.1007/s00167-006-0106-x.
- La Mora, SN de; Hausman, M (2002): Lateral ulnar collateral ligament reconstruction using the lateral triceps fascia. In: *Orthopedics* 25 (9), S. 909–912.
- Landon, DN; Wiseman, OJ (2001): A Pacinian corpuscle in the human bladder lamina propria. In: *J Neurocytol* 30 (6), S. 457–464. DOI: 10.1023/a:1015624713894.
- Langford, LA; Schmidt, RF (1983): Afferent and efferent axons in the medial and posterior articular nerves of the cat. In: *Anat Rec* 206 (1), S. 71–78. DOI: 10.1002/ar.1092060109.
- Laumonerie, P; Tiercelin, J; Tibbo, ME; Robert, S; Sophie, V; Bertagnoli, C; Bonnevalie, N; Chaynes, P; Mansat, P (2020): Sensory innervation of the human elbow joint and surgical considerations. In: *Clin Anat*, S. 1062–1068. DOI: 10.1002/ca.23538.
- Lauria, G; Cornblath, DR; Johansson, O; McArthur, JC; Mellgren, SI; Nolano, M; Rosenberg, N; Sommer, C (2005): EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. In: *Eur J Neurol* 12 (10), S. 747–758. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01260.x.
- Lee, AT; Daluiski, A (2012): Osteoarthritis of the elbow. In: *J Hand Surg Am* 37 (1), S. 148–150. DOI: 10.1016/j.jhsa.2011.05.001.
- Lee, J; Ladd, A; Hagert, E (2012): Immunofluorescent triple-staining technique to identify sensory nerve endings in human thumb ligaments. In: *Cells Tissues Organs* 195 (5), S. 456–464. DOI: 10.1159/000327725.
- Leinberry, CF; Wehbe, MA (2004): Brachial plexus anatomy. In: *Hand Clin* 20 (1), S. 1–5. DOI: 10.1016/s0749-0712(03)00088-x.
- Levine, DN (2007): Sherrington's "The Integrative action of the nervous system": a centennial appraisal. In: *J Neuro Sci* 253 (1), S. 1–6. DOI: 10.1016/j.jns.2006.12.002.
- Li, K; Su, W; Fu, H; Pickett, KA (2015): Kinesthetic deficit in children with developmental coordination disorder. In: *Res Dev Disabil* 38, S. 125–133. DOI: 10.1016/j.ridd.2014.12.013.
- Liljas, A; Kannan, KK; Bergstén, PC; Waara, I; Fridborg, K; Strandberg, B; Carlbom, U; Järup, L; Lövgren, S; Petef, M (1972): Crystal structure of human carbonic anhydrase C. In: *Nat New Biol* 235 (57), S. 131–137. DOI: 10.1038/newbio235131a0.
- Lim, WL; Liau, LL; Ng, MH; Chowdhury, SR; Law, JX (2019): Current Progress in Tendon and Ligament Tissue Engineering. In: *Tissue Eng Regen Med* 16 (6), S. 549–571. DOI: 10.1007/s13770-019-00196-w.
- Lima, DA de; Helito, CP; Lima, LL de; Dias Leite, JA; Costa Cavalcante, ML (2019): Study of the nerve endings and mechanoreceptors of the anterolateral ligament of the knee. In: *Arthroscopy* 35 (10), S. 2918–2927. DOI: 10.1016/j.arthro.2019.05.023.
- Lin, F; Kohli, N; Perlmutter, S; Lim, D; Nuber, GW; Makhosous, M (2007): Muscle contribution to elbow joint valgus stability. In: *J Shoulder Elbow Surg* 16 (6), S. 795–802. DOI: 10.1016/j.jse.2007.03.024.
- Lin, KT; Deutsch, HF (1974): Human carbonic anhydrases. XII. The complete primary structure of the C isozyme. In: *J Biol Chem* 249 (8), S. 2329–2337.
- Lin, K-Y; Shen, P-H; Lee, C-H; Pan, R-Y; Lin, L-C; Shen, H-C (2012): Functional outcomes of surgical reconstruction for posterolateral rotatory instability of the elbow. In: *Injury* 43 (10), S. 1657–1661. DOI: 10.1016/j.injury.2012.04.023.
- Lindskog, S (1997): Structure and mechanism of carbonic anhydrase. In: *Pharmacol Ther* 74 (1), S. 1–20. DOI: 10.1016/S0163-7258(96)00198-2.
- Lippert, H (2006): *Lehrbuch Anatomie*. 184 Tabellen. 7. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. Online verfügbar unter http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=2837938&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.

- Liu, Z; Jin, Y-Q; Chen, L; Wang, Y; Yang, X; Cheng, J; Wu, W; Qi, Z; Shen, Z (2015): Specific marker expression and cell state of Schwann cells during culture in vitro. In: PLoS ONE 10 (4), 1-17. DOI: 10.1371/journal.pone.0123278.
- Lloyd, DP (1943): Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. In: J Neurophysiol (6), 293-315.
- Llusá Pérez, M; Ballestros Betancourt, JR; Forcada Calvet, P; Carrera Burgaya, A (2009): Atlas de Disección Anatómicoquirúrgica del Codo. Barcelona, Madrid: Elsevier Masson.
- Loftice, J; Fleisig, GS; Zheng, N; Andrews, JR (2004): Biomechanics of the elbow in sports. In: Clin Sports Med 23 (4), 519-530. DOI: 10.1016/j.csm.2004.06.003.
- López, SM; Pérez-Pérez, M; Márquez, JM; Naves, FJ; Represa, J; Vega, JA (1998): p75 and TrkA neurotrophin receptors in human skin after spinal cord and peripheral nerve injury, with special reference to sensory corpuscles. In: Anat Rec 251 (3), S. 371-383. DOI: 10.1002/(sici)1097-0185(199807)251:3<371::aid-ar13>3.0.co;2-l.
- Lubiatowski, P; Ogródowicz, P; Wojtaszek, M; Romanowski, L (2019): Bilateral shoulder proprioception deficit in unilateral anterior shoulder instability. In: J Shoulder Elbow Surg 28 (3), S. 561-569. DOI: 10.1016/j.jse.2018.08.034.
- Lubiatowski, P; Olczak, I; Lisiewicz, E; Ogródowicz, P; Bręborowicz, M; Romanowski, L (2014): Elbow joint position sense after total elbow arthroplasty. In: J Shoulder Elbow Surg 23 (5), S. 693-700. DOI: 10.1016/j.jse.2014.01.016.
- Ludwig, CA; Mobargha, N; Okogbaa, J; Hagert, E; Ladd, AL (2015): Altered innervation pattern in ligaments of patients with basal thumb arthritis. In: J Wrist Surg 4 (4), S. 284-291. DOI: 10.1055/s-0035-1564982.
- Lüthmann, P; Kremer, T; Siemers, F; Rein, S (2022): Comparative histomorphological analysis of elbow ligaments and capsule. In: Clin Anat. DOI: 10.1002/ca.23913.
- Luinge, HJ; Veltink, PH; Baten, CTM (2007): Ambulatory measurement of arm orientation. In: J Biomech 40 (1), S. 78-85. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2005.11.011.
- Lüllmann-Rauch, R; Asan, E (2019): Taschenlehrbuch Histologie. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Macefield, VG (2005): Physiological characteristics of low-threshold mechanoreceptors in joints, muscle and skin in human subjects. In: Clin Exp Pharmacol Physiol (32), S. 135-144.
- MacKinnon, CD (2018): Sensorimotor anatomy of gait, balance, and falls. In: Handb Clin Neurol 159, S. 3-26. DOI: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00001-X.
- Malinový, L; Sommerová, J; Martincík, J (1975): Quantitative evaluation of sensory nerve endings in hypertrophy of labia minora pudendi in women. In: Acta Anat 92 (1), S. 129-144.
- Manocha, RHK; Kusins, JR; Johnson, JA; King, GJW (2017): Optimizing the rehabilitation of elbow lateral collateral ligament injuries: a biomechanical study. In: J Shoulder Elbow Surg 26 (4), S. 596-603. DOI: 10.1016/j.jse.2016.09.038.
- Martin, BF (1958): The annular ligament of the superior radio-ulnar joint. In: J Anat 92 (3), S. 473-482.
- Martin, S; Sanchez, E (2013): Anatomy and biomechanics of the elbow joint. In: Semin Musculoskelet Radiol 17 (5), S. 429-436. DOI: 10.1055/s-0033-1361587.
- Mataliotakis, G; Doukas, M; Kostas, I; Lykissas, M; Batistatou, A; Beris, A (2009): Sensory innervation of the subregions of the scapholunate interosseous ligament in relation to their structural composition. In: J Hand Surg Am 34 (8), S. 1413-1421. DOI: 10.1016/j.jhna.2009.05.007.
- Matsuo, A; Bellier, J-P; Hisano, T; Aimi, Y; Yasuhara, O; Tooyama, I; Saito, N; Kimura, H (2005): Rat choline acetyltransferase of the peripheral type differs from that of the common type in intracellular translocation. In: Neurochem Int 46 (5), S. 423-433. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.11.006.
- McCloskey, DI (1978): Kinesthetic sensibility. In: Physiol Rev 58 (4), S. 763-820. DOI: 10.1152/physrev.1978.58.4.763.
- McGeer, PL; McGeer, EG; Peng, JH (1984): Choline acetyltransferase: Purification and immunohistochemical localization. In: Life Sci 34 (24), S. 2319-2338. DOI: 10.1016/0024-3205(84)90419-3.
- McKeon, PO; Wikstrom, EA (2016): Sensory-targeted ankle rehabilitation strategies for chronic ankle instability. In: Med Sci Sports Exerc 48 (5), S. 776-784. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000859.
- Meldrum, NU; Roughton, FJ (1933): Carbonic anhydrase. Its preparation and properties. In: J Physiol 80 (2), S. 113-142. DOI: 10.1113/jphysiol.1933.sp003077.
- Mellema, JJ; Lindenhovius, ALC; Jupiter, JB (2016): The posttraumatic stiff elbow: an update. In: Curr Rev Musculoskelet Med 9 (2), S. 190-198. DOI: 10.1007/s12178-016-9336-9.
- Meng, X; Lu, L; Wang, H; Liu, B (2011): Differentiation between the motor and sensory fascicles of the peripheral nerves from adult rats using annexin V-CdTe-conjugated polymer. In: Neurol India 59 (3), S. 333-338. DOI: 10.4103/0028-3886.82710.
- Menge, H (2012): Langenscheidt Taschenwörterbuch Latein. Lateinisch - Deutsch, Deutsch - Lateinisch. 1. Aufl. Stuttgart: Langenscheidt.
- Meßlinger, K (2014): Somatoviszzerale Sensibilität. In: Hans-Christian Pape, Rainer Klinke, Bernhard Brenner und Stefan Silbernagl (Hg.): Physiologie. 7. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG, S. 701-735.
- Midgaard, KS; Ruzbarsky, JJ; Hackett, TR; Viola, RW (2020): Elbow fractures. In: Clin Sports Med 39 (3), S. 623-636. DOI: 10.1016/j.csm.2020.03.002.
- Mioton, LM; Dumanian, GA; La Garza, M de; Ko, JH (2019): Histologic analysis of sensory and motor axons in branches of the human brachial plexus. In: Plast Reconstr Surg 144 (6), S. 1359-1368. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006278.
- Mobargha, N; Ludwig, C; Ladd, AL; Hagert, E (2014): Ultrastructure and innervation of thumb carpometacarpal ligaments in surgical patients with osteoarthritis. In: Clin Orthop Relat Res 472 (4), S. 1146-1154. DOI: 10.1007/s11999-013-3083-7.
- Mobargha, N; Rein, S; Hagert, E (2019): Ligamento-Muscular Reflex Patterns Following Stimulation of a Thumb Carpometacarpal Ligament: An Electromyographic Study. In: J Hand Surg Am 44 (3), 248.e1-248.e9. DOI: 10.1016/j.jhna.2018.06.011.
- Monjo, F; Shemmell, J; Forestier, N (2018): The sensory origin of the sense of effort is context-dependent. In: Exp Brain Res 236 (7), S. 1997-2008. DOI: 10.1007/s00221-018-5280-9.
- Moore, AR; Fleisig, GS; Dugas, JR (2019): Ulnar collateral ligament repair. In: Orthop Clin North Am 50 (3), S. 383-389. DOI: 10.1016/j.ocl.2019.03.005.
- Moore, BW (1965): A soluble protein characteristic of the nervous system. In: Biochem Biophys Res Commun 19 (6), S. 739-744. DOI: 10.1016/0006-291X(65)90320-7.
- Morisawa, Y (1998): Morphological study of mechanoreceptors on the coracoacromial ligament. In: J Orthop Sci 3 (2), S. 102-110.
- Morrey, BF; An, KN (1983): Articular and ligamentous contributions to the stability of the elbow joint. In: Am J Sports Med 11 (5), S. 315-319. DOI: 10.1177/036354658301100506.
- Morrey, BF; An, KN (1985): Functional anatomy of the ligaments of the elbow. In: Clin Orthop Relat Res (201), S. 84-90.
- Morrey, BF; An, K-N (2005): Stability of the elbow: osseous constraints. In: J Shoulder Elbow Surg 14 (1), 174-178. DOI: 10.1016/j.jse.2004.09.031.
- Morrey, BF; Chao, EY (1976): Passive motion of the elbow joint. In: J Bone Joint Surg Am 58 (4), S. 501-508.
- Morrey, BF; Tanaka, S; An, KN (1991): Valgus stability of the elbow. A definition of primary and secondary constraints. In: Clin Orthop Relat Res (265), S. 187-195.
- Naito, E (2004): Sensing limb movements in the motor cortex: how humans sense limb movement. In: Neuroscientist 10 (1), S. 73-82. DOI: 10.1177/1073858403259628.
- Nallegowda, M; Singh, U; Bhan, S; Wadhwa, S; Handa, G; Dwivedi, SN (2003): Balance and gait in total hip replacement: a pilot study. In: Am J Phys Med Rehabil 82 (9), S. 669-677. DOI: 10.1097/01.PHM.0000083664.30871.C8.
- Nasert, MA; Barber, FA (2016): Biomechanical strength and elongation of the T-block modification for bone-patella tendon-bone allografts. In: Arthroscopy 32 (10), S. 2066-2071. DOI: 10.1016/j.arthro.2016.02.014.
- Nelson, AJ; Izzi, JA; Green, A; Weiss, A-PC; Akelman, E (1999): Traumatic nerve injuries about the elbow. In: Orthop Clin North Am 30 (1), S. 91-94. DOI: 10.1016/S0030-5898(05)70063-8.
- Nestor, BJ; O'Driscoll, SW; Morrey, BF (1992): Ligamentous reconstruction for posterolateral rotatory instability of the elbow. In: J Bone Joint Surg Am 74 (8), S. 1235-1241.
- Newton, RA (1982): Joint receptor contributions to reflexive and kinesthetic responses. In: Phys Ther 62 (1), S. 22-29. DOI: 10.1093/ptj/62.1.22.
- Nigg, BM; Fisher, V; Allinger, TL; Ronsky, JR; Engsberg, JR (1992): Range of motion of the foot as a function of age. In: Foot Ankle Int 13 (6), S. 336-343. DOI: 10.1177/107110079201300608.

- Norlin, R; Hoe-Hansen, C; Oquist, G; Hildebrand, C (1994): Shoulder region of the rat: anatomy and fiber composition of some suprascapular nerve branches. In: *Anat Rec* 239 (3), S. 332–342. DOI: 10.1002/ar.1092390311.
- Nourbakhsh, A; Hirschfeld, AG; Schlatterer, DR; Kane, SM; Lourie, GM (2016): Innervation of the elbow joint: A cadaveric study. In: *J Hand Surg Am* 41 (1), S. 85–90. DOI: 10.1016/j.jhsa.2015.10.012.
- Nyman, PO (1961): Purification and properties of carbonic anhydrase from human erythrocytes. In: *Biochim Biophys Acta* 52 (1), S. 1–12. DOI: 10.1016/0006-3002(61)90898-8.
- Ochi, K; Wakisaka, S; Youn, SH; Hanada, K; Maeda, T (1998): Carbonic anhydrase isozyme II immunoreactivity in the mechanoreceptive Ruffini endings of the periodontal ligament in rat incisor. In: *Brain Res* 779 (1-2), S. 276–279. DOI: 10.1016/s0006-8993(97)01085-8.
- O'Driscoll, SW; Bell, DF; Morrey, BF (1991): Posterolateral rotatory instability of the elbow. In: *J Bone Joint Surg Am* 73 (3), S. 440–446. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2002081/>.
- O'Driscoll, SW; Horii, E; Morrey, BF; Carmichael, SW (1992a): Anatomy of the ulnar part of the lateral collateral ligament of the elbow. In: *Clin Anat* (5), S. 296–303.
- O'Driscoll, SW; Jalszynski, R; Morrey, BF; An, K-N (1992b): Origin of the medial ulnar collateral ligament. In: *J Hand Surg Am* 17 (1), S. 164–168. DOI: 10.1016/0363-5023(92)90135-C.
- O'Driscoll, SW; Morrey, BF; Korinek, S; An, KN (1992c): Elbow subluxation and dislocation. A spectrum of instability. In: *Clin Orthop Relat Res* (280), S. 186–197.
- Olry, R; Haines, DE (2000): Neurowords. Vater, Pacini, Wagner, Meissner, Golgi, Mazzoni, Ruffini, Merkel and Krause: were their nerves all on edge? In: *J Hist Neurosci* 9 (3), S. 311–313. DOI: 10.1076/0964-704x(200012)9:3:1-#:ft311.
- Olsen, BS; Søjbjerg, JO (2003): The treatment of recurrent posterolateral instability of the elbow. In: *J Bone Joint Surg Br* 85 (3), S. 342–346. DOI: 10.1302/0301-620x.85b3.13669.
- Olsen, BS; Søjbjerg, JO; Dalstra, M; Sneppen, O (1996a): Kinematics of the lateral ligamentous constraints of the elbow joint. In: *J Shoulder Elbow Surg* 5 (5), S. 333–341. DOI: 10.1016/S1058-2746(96)80063-2.
- Olsen, BS; Vlsel, MT; Søjbjerg, JO; Helmig, P; Sneppen, O (1996b): Lateral collateral ligament of the elbow joint: Anatomy and kinematics. In: *J Shoulder Elbow Surg* 5 (2), S. 103–112. DOI: 10.1016/S1058-2746(96)80004-8.
- Ometti, M; Brambilla, L; Gatti, R; Tettamanti, A; La Cava, T; Pironi, P; Frascini, G; Salini, V (2019): Capsulectomy vs capsulotomy in total hip arthroplasty. Clinical outcomes and proprioception evaluation. In: *J Orthop* 16 (6), S. 526–533. DOI: 10.1016/j.jor.2019.09.020.
- Osbahr, DC; Cain, EL; Raines, BT; Fortenbaugh, D; Dugas, JR; Andrews, JR (2014): Long-term outcomes after ulnar collateral ligament reconstruction in competitive baseball players: minimum 10-year follow-up. In: *Am J Sports Med* 42 (6), S. 1333–1342. DOI: 10.1177/0363546514528870.
- Otoshi, K; Kikuchi, S-I; Shishido, H; Konno, S-I (2014): The proximal origins of the flexor-pronator muscles and their role in the dynamic stabilization of the elbow joint: an anatomical study. In: *Surg Radiol Anat* 36 (3), S. 289–294. DOI: 10.1007/s00276-013-1168-3.
- Palmieri, G; Minelli, LB; Botti, M; Gazza, F; Desantis, S; Deflorio, M; Costa, G; Cappai, MG; Acone, F (2005): Autonomic and sensitive somatic innervation of the ostrich elbow and knee joints articular capsule. In: *Ital J Anat Embryol* 110 (2), S. 111–123.
- Park, MC; Ahmad, CS (2004): Dynamic contributions of the flexor-pronator mass to elbow valgus stability. In: *J Bone Joint Surg Am* 86 (10), S. 2268–2274. DOI: 10.2106/00004623-200410000-00020.
- Parkkila, S; Kaunisto, K; Kellokumpu, S; Rajaniemi, H (1991): A high activity carbonic anhydrase isoenzyme (CA II) is present in mammalian spermatozoa. In: *Histochemistry* 95 (5), S. 477–482. DOI: 10.1007/BF00315743.
- Parkkila, S; Kaunisto, K; Rajaniemi, L; Kumpulainen, T; Jokinen, K; Rajaniemi, H (1990): Immunohistochemical localization of carbonic anhydrase isoenzymes VI, II, and I in human parotid and submandibular glands. In: *J Histochem Cytochem* 38 (7), S. 941–947. DOI: 10.1177/38.7.2113069.
- Passon, A; Schauer, T; Seel, T (2020): Inertial-robotic motion tracking in end-effector-based rehabilitation robots. In: *Front Robot AI* 7, S. 554639. DOI: 10.3389/frobt.2020.554639.
- Pederiva, F; Aras Lopez, R; Martinez, L; Tovar, JA (2008): Abnormal development of tracheal innervation in rats with experimental diaphragmatic hernia. In: *Pediatr Surg Int* 24 (12), S. 1341–1346. DOI: 10.1007/s00383-008-2261-2.
- Petrella, G; Tosi, D; Pantaleoni, F; Adani, R (2021): Vascularized bone grafts for post-traumatic defects in the upper extremity. In: *Arch Plast Surg* 48 (01), S. 84–90. DOI: 10.5999/aps.2020.00969.
- Petrie, S; Collins, JG; Solomonow, M; Wink, C; Chuinard, R; D'Ambrosia, R (1998): Mechanoreceptors in the human elbow ligaments. In: *J Hand Surg Am* 23 (3), S. 512–518. DOI: 10.1016/S0363-5023(05)80470-8.
- Phillips, D; Petrie, S; Solomonow, M; Zhou, B-H; Guanche, C; D'Ambrosia, R (1997): Ligamentomuscular protective reflex in the elbow. In: *J Hand Surg Am* (22A), S. 473–478.
- Picciozzo, MR; Higley, MJ; Mineur, YS (2012): Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. In: *Neuron* 76 (1), S. 116–129. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.08.036.
- Pintelon, I; Brouns, I; Proost, I de; van Meir, F; Timmermans, J-P; Adriaensen, D (2007): Sensory receptors in the visceral pleura: neurochemical coding and live staining in whole mounts. In: *Am J Respir Cell Mol Biol* 36 (5), S. 541–551. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0256OC.
- Pitzer, ME; Seidenberg, PH; Bader, DA (2014): Elbow tendinopathy. In: *Med Clin North Am* 98 (4), 833–849. DOI: 10.1016/j.mcna.2014.04.002.
- Planitzer, U; Steinke, H; Meixensberger, J; Bechmann, I; Hammer, N; Winkler, D (2014): Median nerve fascicular anatomy as a basis for distal neural prostheses. In: *Ann Anat* 196 (2-3), S. 144–149. DOI: 10.1016/j.aanat.2013.11.002.
- Platzer, W (1991): *Taschenatlas der Anatomie. Für Studium und Praxis in 3 Bänden. Bewegungsapparat.* 6. Aufl. München, Stuttgart, New York: Deutscher Taschenbuchverlag; Georg Thieme Verlag KG (Atlas der Anatomie, 1).
- Preisinger, E; Quittan, M (1994): Thermo- und Hydrotherapie. In: *Wien Med Wochenschr* 144 (20-21), S. 520–526.
- Prommersberger, K-J; Mühldorfer, M; van Schoonhoven, J (2011): Neurologische Komplikationen bei Ellenbogensteife. In: *Orthopäde* 40 (4), S. 323–327. DOI: 10.1007/s00132-010-1667-4.
- Proske, U (2006): Kinesthesia: the role of muscle receptors. In: *Muscle Nerve* 34 (5), S. 545–558. DOI: 10.1002/mus.20627.
- Proske, U (2020): Where is my arm if I cannot see it? In: *J Physiol* 598 (16), S. 3317–3318. DOI: 10.1113/JP280230.
- Proske, U; Allen, T (2019): The neural basis of the senses of effort, force and heaviness. In: *Exp Brain Res* 237 (3), S. 589–599. DOI: 10.1007/s00221-018-5460-7.
- Proske, U; Gandevia, SC (2009): The kinaesthetic senses. In: *J Physiol* 587 (17), S. 4139–4146. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.175372.
- Proske, U; Gandevia, SC (2012): The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. In: *Physiol Rev* 92 (4), S. 1651–1697. DOI: 10.1152/physrev.00048.2011.
- Proske, U; Gandevia, SC (2018): Kinesthetic senses. In: *Compr Physiol* 8 (3), S. 1157–1183. DOI: 10.1002/cphy.c170036.
- Putz, R; Pabst, R (2006): *Sobotta. Atlas der Anatomie des Menschen. Kopf, Hals, obere Extremität.* 22. Aufl. 2 Bände. München: Urban & Fischer (1).
- Rammelt, S; Schneiders, W; Grass, R; Rein, S; Zwipp, H (2011): Bandverletzungen am oberen Sprunggelenk. In: *Z Orthop Unfall* 149 (5), 45–67. DOI: 10.1055/s-0031-1280258.
- Ramos, MM; Carnaz, L; Mattiello, SM; Karduna, AR; Zanca, GG (2019): Shoulder and elbow joint position sense assessment using a mobile app in subjects with and without shoulder pain - between-days reliability. In: *Phys Ther Sport* 37, S. 157–163. DOI: 10.1016/j.ptsp.2019.03.016.
- Raunest, J; Sager, M; Bürgener, E (1998): Proprioception of the cruciate ligaments: receptor mapping in an animal model. In: *Arch Orthop Trauma Surg* 118 (3), S. 159–163. DOI: 10.1007/s004020050338.
- Rebmann, D; Mayr, HO; Schmal, H; Hernandez Latorre, S; Bernstein, A (2020): Immunohistochemical analysis of sensory corpuscles in human transplants of the anterior cruciate ligament. In: *J Orthop Surg Res* 15 (1), S. 270–278. DOI: 10.1186/s13018-020-01785-5.
- Regan, WD; Korinek, SL; Morrey, BF; An, KN (1991): Biomechanical study of ligaments around the elbow joint. In: *Clin Orthop Relat Res* (271), S. 170–179.
- Reichardt, LF (2006): Neurotrophin-regulated signalling pathways. In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361 (1473), S. 1545–1564. DOI: 10.1098/rstb.2006.1894.
- Reichel, LM; Milam, GS; Sitton, SE; Curry, MC; Mehlhoff, TL (2013): Elbow lateral collateral ligament injuries. In: *J Hand Surg Am* 38 (1), 184–201. DOI: 10.1016/j.jhsa.2012.10.030.
- Reichel, LM; Morales, OA (2013): Gross anatomy of the elbow capsule: a cadaveric study. In: *J Hand Surg Am* 38 (1), S. 110–116. DOI: 10.1016/j.jhsa.2012.09.031.

- Rein, S; Esplugas, M; Garcia-Elias, M; Magin, TM; Randau, TM; Siemers, F; Philipps, HM (2020a): Immunofluorescence analysis of sensory nerve endings in the interosseous membrane of the forearm. In: *J Anat* 236 (5), S. 906–915. DOI: 10.1111/joa.13138.
- Rein, S; Graß, C; Hagert, E; Mobargha, N (2022): Alteration of Ligamento-Muscular Reflex Patterns After Cutaneous and Periarticular Desensitization of the Basal Thumb Joint: An Electromyographic Study. In: *J Hand Surg Am*. DOI: 10.1016/j.jhsa.2022.01.005.
- Rein, S; Hagert, E; Hanisch, U; Lwowski, S; Fieguth, A; Zwipp, H (2013a): Immunohistochemical analysis of sensory nerve endings in ankle ligaments: a cadaver study. In: *Cells Tissues Organs* 197 (1), S. 64–76. DOI: 10.1159/000339877.
- Rein, S; Hagert, E; Schneiders, W; Fieguth, A; Zwipp, H (2015a): Histological analysis of the structural composition of ankle ligaments. In: *Foot Ankle Int* 36 (2), S. 211–224. DOI: 10.1177/1071100714554003.
- Rein, S; Hagert, E; Sterling-Hauf, T (2021): Altered ligamento-muscular reflex pattern after stimulation of the anterior talofibular ligament in functional ankle instability. In: *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 29 (5), S. 1544–1553. DOI: 10.1007/s00167-020-06232-w.
- Rein, S; Hanisch, U; Zwipp, H; Fieguth, A; Lwowski, S; Hagert, E (2013b): Comparative analysis of inter- and intraligamentous distribution of sensory nerve endings in ankle ligaments: a cadaver study. In: *Foot Ankle Int* 34 (7), S. 1017–1024. DOI: 10.1177/1071100713480862.
- Rein, S; Manthey, S; Zwipp, H; Witt, A (2014): Distribution of sensory nerve endings around the human sinus tarsi: a cadaver study. In: *J Anat* 224 (4), S. 499–508. DOI: 10.1111/joa.12157.
- Rein, S; Okogbaa, J; Hagert, E; Manthey, S; Ladd, A (2019): Histopathological analysis of the synovium in trapeziometacarpal osteoarthritis. In: *J Hand Surg Eur Vol*, 1–10. DOI: 10.1177/1753193419848600.
- Rein, S; Semisch, M; Garcia-Elias, M; Lluch, A; Zwipp, H; Hagert, E (2015b): Immunohistochemical mapping of sensory nerve endings in the human triangular fibrocartilage complex. In: *Clin Orthop Relat Res* 473 (10), S. 3245–3253. DOI: 10.1007/s11999-015-4357-z.
- Rein, S; Winter, J; Kremer, T; Siemers, F; Range, U; Euchner, N (2020b): Evaluation of proprioception in denervated and healthy wrist joints. In: *J Hand Surg Eur Vol* 45 (4), S. 408–413. DOI: 10.1177/1753193419897192.
- Reuter, S; Schmidlein, O; Imhoff, AB; Lenich, A (2016): Rehabilitation ligamentärer Ellenbogeninstabilitäten beim Sportler. In: *Sportverletz Sportschaden* 30 (3), S. 157–162. DOI: 10.1055/s-0042-110011.
- Riemann, BL; Lephart, SM (2002): The sensorimotor system, part I: the physiologic basis of functional joint stability. In: *J Athl Train* 37 (1), S. 71–79. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16558670/>.
- Riley, DA; Lang, DH (1984): Carbonic anhydrase activity of human peripheral nerves: A possible histochemical aid to nerve repair. In: *J Hand Surg Am* 9 (1), S. 112–120. DOI: 10.1016/S0363-5023(84)80198-7.
- Riley, DA; Sanger, JR; Matloub, HS; Yousif, NJ; Bain, JL; Moore, GH (1988): Identifying motor and sensory myelinated axons in rabbit peripheral nerves by histochemical staining for carbonic anhydrase and cholinesterase activities. In: *Brain Res* 453 (1-2), S. 79–88. DOI: 10.1016/0006-8993(88)90145-x.
- Ring, D; Adey, L; Zurakowski, D; Jupiter, JB (2006): Elbow capsulectomy for posttraumatic elbow stiffness. In: *J Hand Surg Am* 31 (8), S. 1264–1271. DOI: 10.1016/j.jhsa.2006.06.009.
- Ring, D; Jupiter, JB; Zilberfarb, J (2002): Posterior dislocation of the elbow with fractures of the radial head and coronoid. In: *J Bone Joint Surg Am* 84 (4), S. 547–551. DOI: 10.2106/00004623-200204000-00006.
- Rivera, MJ; Winkelmann, ZK; Powden, CJ; Games, KE (2017): Proprioceptive training for the prevention of ankle sprains: An evidence-based review. In: *J Athl Train* 52 (11), S. 1065–1067. DOI: 10.4085/1062-6050-52.11.16.
- Rizio, L (2005): Lateral ulnar collateral ligament reconstruction in a skeletally immature patient. In: *Am J Sports Med* 33 (3), S. 439–442. DOI: 10.1177/0363546504267805.
- Rodriguez-Tebar, A; Dechant, G; Barde, Y-A (1990): Binding of brain-derived neurotrophic factor to the nerve growth factor receptor. In: *Neuron* 4 (4), S. 487–492. DOI: 10.1016/0896-6273(90)90107-Q.
- Rossier, J (1977): Choline acetyltransferase: a review with special reference to its cellular and subcellular localization. In: *Int Rev Neurobiol* 20, S. 283–337. DOI: 10.1016/s0074-7742(08)60656-x.
- Rowe, MJ; Tracey, DJ; Da Mahns; Sahai, V; Ivanusic, JJ (2005): Mechanosensory perception: Are there contributions from bone-associated receptors? In: *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32 (1-2), S. 100–108. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2005.04136.x.
- Rüdingen, N (1857): Die Gelenknerven des Menschlichen Körpers. Erlangen: Ferdinand Enke.
- Safran, MR; Baillargeon, D (2005): Soft-tissue stabilizers of the elbow. In: *J Shoulder Elbow Surg* 14 (1), 179–185. DOI: 10.1016/j.jse.2004.09.032.
- Sainburg, RL; Poizner, H; Ghez, C (1993): Loss of proprioception produces deficits in interjoint coordination. In: *J Neurophysiol* 70 (5), S. 2136–2147. DOI: 10.1152/jn.1993.70.5.2136.
- Salburgo, F; Garcia, S; Lagier, A; Estève, D; Lavieille, J-P; Montava, M (2016): Histological identification of nasopharyngeal mechanoreceptors. In: *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273 (12), S. 4127–4133. DOI: 10.1007/s00405-016-4069-3.
- Sanchez-Sotelo, J; Morrey, BF; O'Driscoll, SW (2005): Ligamentous repair and reconstruction for posterolateral rotatory instability of the elbow. In: *J Bone Joint Surg Br* 87 (1), S. 54–61.
- Sanger, JR; Riley, DA; Yousif, NJ; Matloub, HS; Bain, JL (1991): Histochemical staining of nerve endings as an aid to free muscle transplantation. In: *Microsurgery* 12 (5), S. 361–366. DOI: 10.1002/micr.1920120508.
- Sarban, S; Baba, F; Kocabey, Y; Cengiz, M; Isikan, UE (2007): Free nerve endings and morphological features of the ligamentum capitis femoris in developmental dysplasia of the hip. In: *J Pediatr Orthop B* 16 (5), S. 351–356. DOI: 10.1097/01.bpb.0000243830.99681.3e.
- Savoie, FH; O'Brien, MJ; Field, LD; Gurley, DJ (2010): Arthroscopic and open radial ulnohumeral ligament reconstruction for posterolateral rotatory instability of the elbow. In: *Clin Sports Med* 29 (4), S. 611–618. DOI: 10.1016/j.csm.2010.06.008.
- Schiebler, TH; Korf, H-W (2007): Anatomie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs. 10. Aufl. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Schneider, MM; Burkhart, KJ; Nietschke, R; Hollinger, B (2017): Ellenbogenbeschwerden: Tipps für den Hausarzt. In: *MMW Fortschr Med* 159 (10), S. 48–52. DOI: 10.1007/s15006-017-9708-0.
- Schoch, BS; Werthel, J-D; Sánchez-Sotelo, J; Morrey, BF; Morrey, M (2017): Total elbow arthroplasty for primary osteoarthritis. In: *J Shoulder Elbow Surg* 26 (8), S. 1355–1359. DOI: 10.1016/j.jse.2017.04.003.
- Schultz, RA; Miller, DC; Kerr, CS; Micheli, L (1984): Mechanoreceptors in human cruciate ligaments. A histological study. In: *J Bone Joint Surg Am* 66 (7), S. 1072–1076.
- Schwab, GH; Bennett, JB; Woods, GW; Tullos, HS (1980): Biomechanics of elbow instability: the role of the medial collateral ligament. In: *Clin Orthop Relat Res* (146), S. 42–52.
- Seiber, K; Gupta, R; McGarry, MH; Safran, MR; Lee, TQ (2009): The role of the elbow musculature, forearm rotation, and elbow flexion in elbow stability: an in vitro study. In: *J Shoulder Elbow Surg* 18 (2), S. 260–268. DOI: 10.1016/j.jse.2008.08.004.
- Seki, A; Olsen, BS; Jensen, SL; Eygendaal, D; Søjbjerg, JO (2002): Functional anatomy of the lateral collateral ligament complex of the elbow: configuration of Y and its role. In: *J Shoulder Elbow Surg* 11 (1), S. 53–59. DOI: 10.1067/mse.2002.119389.
- Sha, L; Xie, G; Zhao, S; Zhao, J (2017): A morphologic and quantitative comparison of mechanoreceptors in the tibial remnants of the ruptured human anterior cruciate ligament. In: *Medicine (Baltimore)* 96 (5), 1-5. DOI: 10.1097/MD.00000000000006081.
- Shenton, FC; Campbell, T; Jones, JFX; Pyner, S (2021): Distribution and morphology of sensory and autonomic fibres in the subendocardial plexus of the rat heart. In: *J Anat* 238 (1), S. 36–52. DOI: 10.1111/joa.13284.
- Sherrington, CS (1906): The integrative action of the nervous system. Yale: Yale University Press.
- Shiri, R; Viikari-Juntura, E; Varonen, H; Heliövaara, M (2006): Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. In: *Epidemiol Rev* 164 (11), S. 1065–1074. DOI: 10.1093/aje/kwj325.
- Siqueira, GSL; Amaral, MVG; Schiefer, M; Schlee, G; Schultz-Wenk, TF; Almeida, MN de; Nicoliche, EB; Cossich, VRA; Motta, G; Morrissey, D; Salles, JI (2017): Proprioceptive deficit after total elbow arthroplasty: an observational study. In: *J Shoulder Elbow Surg* 26 (11), S. 2017–2022. DOI: 10.1016/j.jse.2017.07.003.
- Sjölander, P; Johansson, H; Djupsjöbacka, M (2002): Spinal and supraspinal effects of activity in ligament afferents. In: *J Electromyogr Kinesiol* 12 (3), S. 167–176. DOI: 10.1016/S1050-6411(02)00017-2.
- Skoglund, S (1956): Anatomical and physiological studies of knee joint innervation in the cat. In: *Acta Physiol Scand* 36 (124), S. 1–101. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13326493/>.
- Sly, WS; Hu, PY (1995): Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. In: *Annu Rev Biochem* (64), S. 375–401.

- Smith, JL; Crawford, M; Proske, U; Taylor, JL; Gandevia, SC (2009): Signals of motor command bias joint position sense in the presence of feedback from proprioceptors. In: *J Appl Physiol* 106 (3), S. 950–958. DOI: 10.1152/jappphysiol.91365.2008.
- Smith, L; Norcliffe-Kaufmann, L; Palma, J-A; Kaufmann, H; Macefield, VG (2020): Elbow proprioception is normal in patients with a congenital absence of functional muscle spindles. In: *J Physiol* 598 (16), S. 3521–3529. DOI: 10.1113/JP279931.
- Smith, MV; Lamplot, JD; Wright, RW; Brophy, RH (2018): Comprehensive review of the elbow physical examination. In: *J Am Acad Orthop Surg* 26 (19), S. 678–687. DOI: 10.5435/JAAOS-D-16-00622.
- Sodhi, N; Khloupa, A; Vaughn, MD; George, J; Yakubek, G; Sultan, AA; Harwin, SF; Mont, MA (2018): Manufactured brace modalities for elbow stiffness. In: *Orthopedics* 41 (1), 127–135. DOI: 10.3928/01477447-20171102-02.
- Søbjerg, JO; Ovesen, J; Gundorf, CE (1987a): The stability of the elbow following excision of the radial head and transection of the annular ligament. An experimental study. In: *Arch Orthop Trauma Surg* 106 (4), S. 248–250. DOI: 10.1007/BF00450463.
- Søbjerg, JO; Ovesen, J; Nielsen, S (1987b): Experimental elbow instability after transection of the medial collateral ligament. In: *Clin Orthop Relat Res* (218), S. 186–190.
- Sojka, P; Johansson, H; Sjölander, P; Lorentzon, R; Djupsjöbacka, M (1989): Fusimotor neurones can be reflexy influenced by activity in receptor afferents from the posterior cruciate ligament. In: *Brain Res* 483 (1), S. 177–183. DOI: 10.1016/0006-8993(89)90051-6.
- Solomonow, M (2004): Ligaments: a source of work-related musculoskeletal disorders. In: *J Electromyogr Kinesiol* 14 (1), S. 49–60. DOI: 10.1016/j.jelekin.2003.09.011.
- Solomonow, M (2006): Sensory-motor control of ligaments and associated neuromuscular disorders. In: *J Electromyogr Kinesiol* 16 (6), S. 549–567. DOI: 10.1016/j.jelekin.2006.08.004.
- Solomonow, M; Krogsgaard, M (2001): Sensorimotor control of knee stability. A review. In: *Scand J Med Sci Sports* 11 (2), S. 64–80. DOI: 10.1034/j.1600-0838.2001.011002064.x.
- Soubeyrand, M; Assabah, B; Bégin, M; Laemmel, E; Dos Santos, A; Crézé, M (2017): Pronation and supination of the hand: Anatomy and biomechanics. In: *Hand Surg Rehabil* 36 (1), S. 2–11. DOI: 10.1016/j.hansur.2016.09.012.
- Soule, JD (1962): Direct staining of reticular fibers with gold chloride. In: *Stain Technol* 37, S. 31–34. DOI: 10.3109/10520296209114566.
- Spicer, SS; Sens, MA; Tashian, RE (1982): Immunocytochemical demonstration of carbonic anhydrase in human epithelial cells. In: *J Histochem Cytochem* 30 (9), S. 864–873. DOI: 10.1177/30.9.6813372.
- Spindler, V; Waschke, J (2019): Obere Extremität. In: Jens Waschke, Tobias M. Böckers und Friedrich Paulsen (Hg.): *Anatomie. Sobotta. Unter Mitarbeit von Stephan Winkler, Katja Dalkowski, Jörg Mair und Sonja Klebe*. 2. Aufl. München: Urban & Fischer, S. 149–206.
- Spinner, M; Kaplan, EB (1970): The quadrate ligament of the elbow-its relationship to the stability of the proximal radio-ulnar joint. In: *Acta Orthop Scand* 41 (6), S. 632–647. DOI: 10.3109/17453677008991554.
- Standop, J; Ulrich, A; Schneider, MB; Andrés-Sandberg, A; Pour, PM (2001): Pacinian corpuscle in the human pancreas. In: *Pancreas* 23 (1), S. 36–39. DOI: 10.1097/00006676-200107000-00005.
- Stark, B; Risling, M; Carlstedt, T (2001): Distribution of the neurotrophin receptors p75 and trkB in peripheral mechanoreceptors; observations on changes after injury. In: *Exp Brain Res* 136 (1), S. 101–107. DOI: 10.1007/s002210000565.
- Stecco, C; Macchi, V; Barbieri, A; Tiengo, C; Porzionato, A; Caro, R de (2018): Hand fasciae innervation: The palmar aponeurosis. In: *Clin Anat* 31 (5), S. 677–683. DOI: 10.1002/ca.23076.
- Stegmann, T; Steinke, H; Pieroh, P; Dehghani, F; Völker, A; Groll, MJ; Wolfskämpf, T; Werner, M; Kollan, J; Hinz, A; Leimert, M (2020): On the importance of the innervation of the human cervical longitudinal ligaments at vertebral level. In: *Surg Radiol Anat* 42 (2), S. 127–136. DOI: 10.1007/s00276-019-02316-6.
- Steverink, JG; Oostinga, D; van Tol, FR; van Rijen, MH; Mackaaij, C; Verlinde-Schellekens, SA; Oosterman, BJ; van Wijck, AJ; Roeling, TA; Verlaan, J-J (2021): Sensory Innervation of Human Bone: An Immunohistochemical Study to Further Understand Bone Pain. In: *J Pain* 22 (11), S. 1385–1395. DOI: 10.1016/j.jpain.2021.04.006.
- Stoneback, JW; Owens, BD; Sykes, J; Athwal, GS; Jontell, L; Wolf, JM (2012): Incidence of elbow dislocations in the United States population. In: *J Bone Joint Surg Am* 94 (3), S. 240–245. DOI: 10.2106/JBJS.J.01663.
- Sun, Y; Zhu, L; Huang, X; Zhou, C; Zhang, X (2014): Immunohistochemical localization of nerve fibers in the pseudocapsule of fibroids. In: *Eur J Histochem* 58 (2), S. 158–162. DOI: 10.4081/ejh.2014.2249.
- Szabolcs, MJ; Kopp, M; Schaden, GE (1989): Carbonic anhydrase activity in the peripheral nervous system of rat: the enzyme as a marker for muscle afferents. In: *Brain Res* 492 (1-2), S. 129–138. DOI: 10.1016/0006-8993(89)90895-0.
- Szekeress, M; Chinchalkar, SJ; King, GJW (2008): Optimizing elbow rehabilitation after instability. In: *Hand Clin* 24 (1), S. 27–38. DOI: 10.1016/j.hcl.2007.11.005.
- Takigawa, N; Ryu, J; Kish, VL; Kinoshita, M; Abe, M (2005): Functional anatomy of the lateral collateral ligament complex of the elbow: morphology and strain. In: *J Hand Surg Eur Vol* 30 (2), S. 143–147. DOI: 10.1016/j.jhsb.2004.09.016.
- Tan, JW; Mu, MZ; Liao, GJ; Li, JM (2008): Pathology of the annular ligament in paediatric Monteggia fractures. In: *Injury* 39 (4), S. 451–455. DOI: 10.1016/j.injury.2007.07.010.
- Tashian, RE (1992): Genetics of the mammalian carbonic anhydrases. In: *Adv Genet* 30, S. 321–356.
- Thiel, W (2009): *Photographischer Atlas der praktischen Anatomie. Mit allen chirurgischen Zugangswegen; mit exakten und detaillierten Darstellungen der Gelenke*. 2. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin. Online verfügbar unter http://deposit.dnb.de/cgi-bin/dokserv?id=2774908&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
- Thomsen, M; Loew, M; Nägerl, H (2001): Kinematik und Biomechanik des Ellenbogengelenks. In: *Orthopäde* 30 (9), S. 582–586. DOI: 10.1007/s001320170044.
- Tillmann, B (2010): Obere Extremität. In: Karl Zilles und Bernhard Tillmann (Hg.): *Anatomie. Mit 121 Tabellen*. 1. Aufl. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch), S. 183–240.
- Tingaker, BK; Ekman-Ordeberg, G; Forsgren, S (2006): Presence of sensory nerve corpuscles in the human corpus and cervix uteri during pregnancy and labor as revealed by immunohistochemistry. In: *Reprod Biol Endocrinol* 4, S. 45. DOI: 10.1186/1477-7827-4-45.
- Tohyama, K; Ide, C (1987): Carbonic anhydrase activity in axon terminals of sensory corpuscles. In: *Arch Histol Jpn* 50 (3), S. 325–333. DOI: 10.1679/aohc.50.325.
- Tosti, R; Jennings, J; Sowards, JM (2013): Lateral epicondylitis of the elbow. In: *Am J Med* 126 (4), 357–362. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.09.018.
- Treede, RD; Averbeck B.; Graf, P (2019): Nozizeption und Schmerz. In: Erwin-Josef Speckmann, Jürgen Hescheler und Rüdiger Köhling (Hg.): *Physiologie*. 7. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, S. 77–89.
- Tsay, AJ; Giummarra, MJ; Allen, TJ; Proske, U (2016): The sensory origins of human position sense. In: *J Physiol* 594 (4), S. 1037–1049. DOI: 10.1113/JP271498.
- Tsuji, H; Wada, T; Oda, T; Iba, K; Aoki, M; Murakami, G; Yamashita, T (2008): Arthroscopic, macroscopic, and microscopic anatomy of the synovial fold of the elbow joint in correlation with the common extensor origin. In: *Arthroscopy* 24 (1), S. 34–38. DOI: 10.1016/j.arthro.2007.07.020.
- Tubbs, RS; Shoja, MM; Khaki, AA; Lyerly, M; Loukas, M; O’neil, JT; Salter, EG; Oakes, WJ (2006): The morphology and function of the quadrate ligament. In: *Folia Morphol (Warsz)* 65 (3), S. 225–227.
- Tunik, E; Poizner, H; Levin, MF; Adamovich, SV; Messier, J; Lamarre, Y; Feldman, AG (2003): Arm-trunk coordination in the absence of proprioception. In: *Exp Brain Res* 153 (3), S. 343–355. DOI: 10.1007/s00221-003-1576-4.
- Ulfhake, B; Bergman, E; Fundin, B (2002): Impairment of peripheral sensory innervation in senescence. In: *Autonomic Neuroscience* 96 (1), S. 43–49. DOI: 10.1016/s1566-0702(01)00368-x.
- Ulrich, D; Marzi, I (2016): Frakturen und Luxationen. In: Lars Peter Müller, Boris Hollinger und Klaus Burkhart (Hg.): *Ellenbogen*. Unter Mitarbeit von Bettina Baeßler. 1. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie), S. 107–139.
- Unal, M; Budeyri, A; Ercan, S; Serbest, O; Dogan, O; Demir, HM; Cetin, C (2019): Arthroscopic chronic tennis elbow surgery preserves elbow proprioception. In: *Orthop Traumatol Surg Res* 105 (2), S. 329–334. DOI: 10.1016/j.otsr.2018.10.009.
- Underwood, CK; Coulson, EJ (2008): The p75 neurotrophin receptor. In: *Int J Biochem Cell Biol* 40 (9), S. 1664–1668. DOI: 10.1016/j.biocel.2007.06.010.
- Uysal, II; Seker, M; Karabulut, AK; Büyükmumcu, M; Ziyilan, T (2003): Brachial plexus variations in human fetuses. In: *Neurosurgery* 53 (3), 676–684. DOI: 10.1227/01.neu.0000079485.24016.70.

- Väänänen, HK (1984): Immunohistochemical localization of carbonic anhydrase isoenzymes I and II in human bone, cartilage and giant cell tumor. In: *Histochemistry* 81 (5), S. 485–487. DOI: 10.1007/BF00489754.
- Vandekerckhove, J; Weber, K (1978): At least six different actins are expressed in a higher mammal: an analysis based on the amino acid sequence of the amino-terminal tryptic peptide. In: *J Mol Biol* 126 (4), S. 783–802. DOI: 10.1016/0022-2836(78)90020-7.
- Vellios, EE; Pinnamaneni, S; Camp, CL; Dines, JS (2020): Technology used in the prevention and treatment of shoulder and elbow injuries in the overhead athlete. In: *Curr Rev Musculoskelet Med* 13 (4), S. 472–478. DOI: 10.1007/s12178-020-09645-9.
- Vilar, M (2017): Structural characterization of the p75 neurotrophin receptor: A stranger in the TNFR superfamily. In: *Vitam Horm* 104, S. 57–87. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.10.007.
- Vitale, MA; Ahmad, CS (2008): The outcome of elbow ulnar collateral ligament reconstruction in overhead athletes: a systematic review. In: *Am J Sports Med* 36 (6), S. 1193–1205. DOI: 10.1177/0363546508319053.
- Wan, Q-Q; Qin, W-P; Ma, Y-X; Shen, M-J; Li, J; Zhang, Z-B; Chen, J-H; Tay, FR; Niu, L-N; Jiao, K (2021): Crosstalk between Bone and Nerves within Bone. In: *Adv Sci (Weinh)* 8 (7), S. 2003390. DOI: 10.1002/advs.202003390.
- Wang, H; Ma, F; Wang, F; Liu, D; Li, X; Du, S (2011): Identification of motor and sensory fascicles in peripheral nerve trunk using immunohistochemistry and micro-Raman spectroscopy. In: *J Trauma* 71 (5), S. 1246–1251. DOI: 10.1097/TA.0b013e31822503a7.
- Wang, ZH; O'Regan, RG; Giles, JJ (1994): Histochemical demonstration of carbonic anhydrase in the larynx. In: *Adv Exp Med Biol* 360, S. 373–376. DOI: 10.1007/978-1-4615-2572-1_70.
- Watkins, M; Duncanson, E; Gartner, E; Paripovich, S; Taylor, C; Borstad, A (2020): A standardized method for measurement of elbow kinesthesia. In: *J Vis Exp* (164). DOI: 10.3791/61391.
- Weber, EH (1905): *Tastsinn und Gemeingefühl*. Leipzig: Wilhelm Engelmann.
- Wegmann, K; Burkhart, KJ; Müller, LP (2016): *Chirurgische Anatomie*. In: Lars Peter Müller, Boris Hollinger und Klaus Burkhart (Hg.): *Ellenbogen. Unter Mitarbeit von Bettina Baeßler*. 1. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie), S. 16–39.
- Weiss, A-PC; Hastings, H (1992): The anatomy of the proximal radioulnar joint. In: *J Shoulder Elbow Surg* 1 (4), S. 193–199. DOI: 10.1016/1058-2746(92)90013-S.
- Welch, R; Chounthirath, T; Smith, GA (2017): Radial head subluxation among young children in the United States associated with consumer products and recreational activities. In: *Clin Pediatr (Phila)* 56 (8), S. 707–715. DOI: 10.1177/0009922816672451.
- Werner, SL; Fleisig, GS; Dillman, CJ; Andrews, JR (1993): Biomechanics of the elbow during baseball pitching. In: *J Orthop Sports Phys Ther* 17 (6), S. 274–278. DOI: 10.2519/jospt.1993.17.6.274.
- West, PW; Canning, BJ; Merlo-Pich, E; Woodcock, AA; Smith, JA (2015): Morphologic characterization of nerves in whole-mount airway biopsies. In: *Am J Respir Crit Care Med* 192 (1), S. 30–39. DOI: 10.1164/rccm.201412-2293OC.
- Wilhelm, AW (1958): Zur Innervation der Gelenke der oberen Extremität. In: *Z Anat Entwicklungsgesch* 120 (5), S. 331–371.
- Wilhelm, AW (1996): Tennis elbow: Treatment of resistant cases by denervation. In: *J Hand Surg Eur Vol* 21 (4), S. 523–533. DOI: 10.1016/s0266-7681(96)80059-3.
- Wilhelm, AW (2000): Die Denervation zur Behandlung der therapieresistenten Epicondylitis humeri lateralis. In: *Operative Orthopädie und Traumatologie* 12 (2), S. 95–108. DOI: 10.1007/s000640050002.
- Wilhelm, AW (2010): Partial joint denervation: wrist, shoulder, and elbow. In: *Plast Reconstr Surg* 126 (1), S. 345–347. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181dab5f3.
- Wilhelm, AW; Gieseler, H (1963): Treatment of epicondylitis humeri ulnaris by denervation. In: *Chirurg* 34, S. 80–83.
- Wilk, KE; Arrigo, C; Andrews, JR (1993): Rehabilitation of the elbow in the throwing athlete. In: *J Orthop Sports Phys Ther* 17 (6), S. 305–317. DOI: 10.2519/jospt.1993.17.6.305.
- Wilk, KE; Arrigo, CA (2020): Rehabilitation of elbow injuries: Nonoperative and operative. In: *Clin Sports Med* 39 (3), S. 687–715. DOI: 10.1016/j.csm.2020.02.010.
- Wilk, KE; Meister, K; Andrews, JR (2002): Current concepts in the rehabilitation of the overhead throwing athlete. In: *Am J Sports Med* 30 (1), S. 136–151. DOI: 10.1177/03635465020300011201.
- Wilk, KE; Reinold, MM; Andrews, JR (2004): Rehabilitation of the thrower's elbow. In: *Clin Sports Med* 23 (4), 765–801. DOI: 10.1016/j.csm.2004.06.006.
- Wilps, T; Kaufmann, RA; Yamakawa, S; Fowler, JR (2020): Elbow biomechanics: Bony and dynamic stabilizers. In: *J Hand Surg Am* 45 (6), S. 528–535. DOI: 10.1016/j.jhsa.2020.01.016.
- Wilson, PO; Barber, PC; Hamid, QA; Power, BF; Dhillon, AP; Rode, J; Day, IN; Thompson, RJ; Polak, JM (1988): The immunolocalization of protein gene product 9.5 using rabbit polyclonal and mouse monoclonal antibodies. In: *Br J Exp Pathol* 69 (1), S. 91–104.
- Wistrand, PJ (1951): Carbonic anhydrase in the anterior uvea of the rabbit. In: *Acta Physiol Scand* 24 (2-3), S. 145–148. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1951.tb00833.x.
- Wong, V; Barrett, CP; Donati, EJ; Guth, L (1987): Distribution of carbonic anhydrase activity in neurons of the rat. In: *J Comp Neurol* 257 (1), S. 122–129. DOI: 10.1002/cne.902570109.
- Wu, D; Hersh, LB (1994): Choline acetyltransferase: celebrating its fiftieth year. In: *J Neurochem* 62 (5), S. 1653–1663. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1994.62051653.x.
- Wu, L; Zhou, X; Xiao, Z; Gao, X; Liu, Z; Zhang, Z; Wang, K; Zhu, Y; Ren, H; Wang, T (2017): Functional expression, characterization, and application of human S100B. In: *Oncol Rep* 38 (4), S. 2309–2316. DOI: 10.3892/or.2017.5922.
- Wurzinger, L (2017): *Schulter, Oberarm und Ellenbogen*. In: Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Giovanni Maio, Artur Mayerhofer et al. (Hg.): *Anatomie*. 4. Aufl. Stuttgart, New York, Delhi: Georg Thieme Verlag (Thieme Electronic Book Library), S. 437–476.
- Xianyu, M; Zhenggang, B; Laijin, L (2016): Identification of the sensory and motor fascicles in the peripheral nerve: A historical review and recent progress. In: *Neurol India* 64 (5), S. 880–885. DOI: 10.4103/0028-3886.190241.
- Yeo, ED; Im Rhyu, J; Kim, HJ; Da Kim, S; Ahn, J-H; Lee, YK (2016): Can Bassett's ligament be removed? In: *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 24 (4), S. 1236–1242. DOI: 10.1007/s00167-015-3903-2.
- Yokoyama, S; Matsusaka, N; Gamada, K; Ozaki, M; Shindo, H (2008): Position-specific deficit of joint position sense in ankles with chronic functional instability. In: *J Sports Sci Med* 7 (4), S. 480–485.
- Zhang, D; Chen, N (2019): Total elbow arthroplasty. In: *J Hand Surg Am* 44 (6), S. 487–495. DOI: 10.1016/j.jhsa.2018.11.005.
- Zhao, S; Todorov, MI; Cai, R; -Maskari, RA; Steinke, H; Kemter, E; Mai, H; Rong, Z; Warmer, M; Stanic, K; Schoppe, O; Paetzold, JC; Gesierich, B; Wong, MN; Huber, TB; Duering, M; Bruns, OT; Menze, B; Lipfert, J; Puelles, VG; Wolf, E; Bechmann, I; Ertürk, A (2020): Cellular and molecular probing of intact human organs. In: *Cell* 180 (4), 796–812.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.030.
- Zhou, H; Stone, T; Hu, H; Harris, N (2008): Use of multiple wearable inertial sensors in upper limb motion tracking. In: *Med Eng Phys* 30 (1), S. 123–133. DOI: 10.1016/j.medengphy.2006.11.010.
- Zimmermann, L; May, PJ; Pastor, AM; Streicher, J; Blumer, R (2011): Evidence that the extraocular motor nuclei innervate monkey palisade endings. In: *Neurosci Lett* 489 (2), S. 89–93. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.11.072.
- Zimny, ML (1988): Mechanoreceptors in articular tissues. In: *Am J Anat* 182 (1), S. 16–32. DOI: 10.1002/aja.1001820103.

8 Thesen

1. Die Antikörper-Kombination aus dem S100B-Protein, dem Neurotrophinrezeptor p75 und dem Proteingenprodukt 9,5 eignet sich zur Detektion von sensorischen Nervenendigungen. Die Abgrenzung von Blutgefäßen gestattet das glattmuskuläre α -Aktin. Eine Differenzierung in sensible und motorisch innervierte Komponenten ist mit der Carboanhydrase II und der Cholinacetyltransferase möglich.
2. Die sensorischen Nervenendigungen der humanen Articulatio cubiti sind intrastrukturell überwiegend epifaszikulär lokalisiert und zwischen proximaler und distaler Insertion gleichmäßig verteilt.
3. Freie Nervenendigungen sind der prädominante Rezeptortyp im periartikulären Gewebe des menschlichen Ellenbogengelenks.
4. Die dichteste Innervation ist in der Capsula articularis cubiti und im Ligamentum collaterale ulnare lokalisiert, die lateralen Bänder sind geringer innerviert.
5. Ruffini-Endigungen sind interstrukturell gleichmäßig verteilt, jedoch am häufigsten im Ligamentum collaterale ulnare pars anterior lokalisiert, wo sie den Gelenkpositionssinn detektieren.
6. Pacini-Korpuskeln sind am häufigsten im Ligamentum collaterale ulnare pars anterior lokalisiert, liegen interstrukturell gleich verteilt vor und wurden im Ligamentum collaterale radiale nicht nachgewiesen. Als der am wenigsten vorkommende Rezeptortyp nehmen sie die Gelenkakzeleration und -dezeleration wahr.
7. Golgi-ähnliche Endigungen treten am häufigsten im Ligamentum collaterale radiale auf und reagieren dort auf extreme Gelenkpositionen.
8. Die Dichte von Ruffini-Endigungen, Golgi-ähnlichen Endigungen und freien Nervenendigungen korreliert jeweils positiv untereinander. Zudem bestehen positive Korrelationen zwischen Golgi-ähnlichen Endigungen und nichtklassifizierbaren Korpuskeln.
9. Die sensorischen Nervenendigungen zeigen sich zu 49% sensibel innerviert, zu 3% motorisch innerviert, zu 24% gemischt innerviert und in 24% der Fälle nicht differenzierbar.
10. Die Capsula articularis und das Ligamentum collaterale ulnare verleihen der Articulatio cubiti dynamische Stabilität, während das Ellenbogengelenk vom Ligamentum collaterale radiale und vom Ligamentum anulare radii betont statisch stabilisiert wird.

Anhang

Tabelle 6: Dissektion

Name	Informationen	Anwendung
Schere	De Bakey Präparierschere BC629R, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland	Dissektion der Bänder
Pinzette	Anatomische Pinzetten BD081R und BD210R, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland	
Skalpellgriff	Skalpellgriff BB073R, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland	
Skalpellklingen	Skalpellklingen BB513, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland	
Faden	Surgipro Monofilament Polypropylene 4-0, 75 cm, VP-813-X, Covidien, Dublin, Irland	Markierung der Proben

Tabelle 7: Paraffinschnittherstellung

Name	Informationen	Anwendung
Gewebeinfiltrationsautomat	Leica ASP200S, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland	Entwässerung der Gewebeprobe
Paraffinausgießstation	Leica EG1160, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland	Paraffineinbettung der Gewebeprobe
Mikrotom	Leica RM2255, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland	Herstellung von Paraffinschnitten
Mikrotom-Klingen	Microtome Blade Carbon Steele C35, pfm AG, Köln, Deutschland	
Wasserbad	Leica HI1210, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland	Glätten der Paraffinschnitte
Objektträger	Menzel-Gläser Superfrost Plus, Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland	Aufnahme der Gewebeschnitte

Tabelle 8: Lösungsherstellung

Name	Informationen	Anwendung
Waage (grob)	Präzisionswaage Kern 440-47N, Kern & Sohn GmbH, Balingen, Deutschland	Abwiegen von Chemikalien
Waage (fein)	Präzisionswaage LA120S, Sartorius AG Germany, Göttingen, Deutschland	
Magnetrührer	Ikamag® Reo, Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen, Deutschland	Mischen von Lösungen
pH-Meter	Labor-pH-Meter 766, Knick Elektronische Messgeräte GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland	Messen des pH-Wertes von Lösungen

Tabelle 9: Färbung

Name	Informationen	Anwendung
Markierungsfarbe	Katalognummer: 22-050-456; Richard-Allan Scientific Mark-It Tissue Marking Dyes, Thermo Fischer Scientific, Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland	Markierung zur anatomischen Orientierung der Proben
Objektträger-Färbeset	Tissue-Tek Slide Staining Set, Sakura Europe, Alphen aan den Rijn, Niederlande	Bewässerung der Paraffinschnitte
Tischabzug	Tischabzug 7146, Hohenloher, Öhringen, Deutschland	Arbeitsschutz
Reinstwasserautomat	Diamond Life Sciences NANOpure, APS Water Services Corporation, Lake Balboa, Kalifornien, USA	Herstellung von Reinstwasser
Pipette	Finnpipette F1 (2 µl -20 µl, 20 µl -200 µl, 100 µl -1000 µl), Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland	Pipettieren der Lösungen und Antikörperlösungen
Petrischalen	Petrischalen ohne Belüftungsnocken, 90 x 14 mm, Bestellnummer TA19.1, Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland	Feuchtkammerinkubation
Filterpapier	Papierfilter, rund, Grade 50, 90 mm, Artikelnummer: WH1450-090, Whatman CLS, Cytiva Europe GmbH, Freiburg, Deutschland	
wasserabweisender Stift (PAP-Pen)	Dako Pen S2002, Dako Denmark, Glostrup, Dänemark	Fixierung von Lösungen auf dem Objektträger
Objektträger-Trocknungsöfen	Objektträger-Schnelltrockner Medite TDO 66, Medite GmbH, Dietikon, Schweiz	Trocknen der Schnitte bei 37°C mit Trypsin zur Epitopdemaskierung
Reagenzglasschüttler	Vortex Genie 2, 444-5900P, VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland	Mischen der Antikörperlösungen
Zentrifuge	Eppendorf Centrifuge 5417R, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	Sedimentabsetzen in Antikörperlösungen
Kühlschränke für 4°C, -20°C, -80°C	Kühl- und Gefrierschränke, Liebherr, Bulle, Schweiz	Aufbewahren von Antikörpern und Lösungen
Einmalhandschuhe	Carl Roth Rotiprotect Latex Powder-Free, Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland	Arbeitsschutz, Hygiene
Deckgläser	Carl Roth Deckgläser 24x40mm (1870.2) und 24x60mm (H878.2), Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland	Schutz der gefärbten Gewebeschnitte

Tabelle 10: Histologische Analyse

Name	Informationen	Anwendung
Apotom	ApoTome.2, Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Göttingen, Deutschland	Auswertung der Immunfluoreszenzfärbung
Objektive	Plan-Apochromat (5-fach mit Apertur 0,16; 10-fach mit Apertur 0,45), LCI-Plan-Apochromat Ölobjektive (25-fach mit Apertur 0,8; 40-fach mit Apertur 1,4), Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Deutschland	
Kamera	Axiocam 506 Color, Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Deutschland	
Lichtquelle	ZEISS Beleuchtungseinrichtung HXP 120 C, Carl Zeiss Microscopy GmbH, Göttingen, Deutschland	
COLIBRI	Colibri.2 Beleuchtungssystem 423052-9501-000, Carl Zeiss Microscopy GmbH, Göttingen, Deutschland	

Tabelle 11: Chemikalien

Stoffe	Informationen	Anwendung
Paraformaldehyd	Bestellnummer: P6148-1KG; Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland	Fixierung der Proben nach Dissektion
Tris Pufferan®	≥99,3%iges Tris Pufferan®, AE15.2, Buffer Grade, Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland	Herstellung der Phosphatpufferlösung zum Reinigen der Gewebeschnitte
Tween® 20	Tween® 20 for molecular biology, 200 018 3, AppliChem, Darmstadt, Deutschland	Herstellung des Sekundärantikörperpuffers
Natriumacid	Natriumacid Reinst, Code: A1430.0050, AppliChem, Darmstadt, Deutschland	
NaH₂PO₄	99%iges Natriumdihydrogenphosphat x 2 H ₂ O, 12132, für analytische Zwecke, AppliChem, Darmstadt, Deutschland	
NaCl	Natriumchlorid; 99,5% für analytische Zwecke, 12122, AppliChem, Darmstadt, Deutschland	
NaOH	Natriumhydroxid; 0,5M Titripur, Bestellnummer 109138, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland	Adjustieren des pH-Wertes bei der Herstellung von Lösungen
HCl	Salzsäure; 0,1M Titripur, Bestellnummer 109060, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland	Adjustieren des pH-Wertes bei der Herstellung von Lösungen

Albumin Fraktion V	≥95%ige Albumin Fraktion V, proteasefrei, für die Molekularbiologie, T844.3, Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland	Herstellung der Lösung mit bovinem Serumalbumin zum Blockieren unspezifischer Bindungen
Esenserum	Bestellnummer: ab7475, Abcam, Berlin, Deutschland	Blockieren von unspezifischen Bindungsstellen
Triton™ X-100	Octylphenoxypolyethoxyethanol, MDL Nummer: MFCD00128254; Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland	

Tabelle 12: Lösungen

Lösungen	Informationen	Anwendung
4%iges Paraformaldehyd	Hergestellt aus 4g Paraformaldehyd; 85ml Reinstwasser; 35µl 0,5M NaOH und 10ml 10%iger Phosphat-Pufferlösung, adjustiert auf pH=7,5	Fixieren der Gewebeproben
100%iges Xylol	Artikelnummer: 9713.1, Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland	Entparaffinieren
100%iges, 96%iges; 90%iges, 80%iges, 70%iges und 50%iges Ethanol	100%iges Ethanol, Artikelnummer: K928.4, Carl Roth GmbH+Co. KG, Karlsruhe, Deutschland; verdünnt in entionisiertem Wasser zu den benötigten Konzentrationen	Bewässern (aufsteigend), Entwässern (absteigend)
entionisiertes Wasser	Wasseranlage des Labors, Sächsischer Inkubator für klinische Translation, Leipzig, Deutschland	Waschen der Gewebeschnitte
Reinstwasser	Diamond Life Sciences NANOpure, APS Water Services Corporation, Lake Balboa, Kalifornien, USA	
1%iger Phosphat-Puffer-Salzlösung (PBS)	100 ml einer 10%igen Phosphat-Pufferlösung werden in 900 ml destilliertem Wasser gelöst und mittels pH-Wert-Messgerät und nach Bedarf durch Zugabe von NaOH oder HCl auf pH=7,4 eingestellt	
1%iges Trypsin	Hergestellt aus Artikelnummer 2193.2, Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland, in entionisiertem Wasser	Epitopdemaskierung

1%iges Bovines Serumalbumin	Hergestellt als 1%ige Lösung der Albumin Fraktion V, T844.3, Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland, in entionisiertem Wasser	Blockierung von unspezifischen Bindungsstellen
Blockierungslösung	10% Eseserum, ab7475 1% Bovines Serumalbumin, T844.3 0,1% Triton™ X-100, MFCD00128254 Gelöst in 1% PBS	
Sekundärantikörperpuffer	10 mM NaH ₂ PO ₄ ; 150 mM NaCl; dann pH-Wert auf 7,2 einstellen; dazu 1%iges bovines Serumalbumin und 0,05%iges Natrumazid geben	Lösen der Sekundärantikörper
Image-iT™ FX signal enhancer	Katalognummer: I36933, Thermo Fischer Scientific, Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland	Reduktion der Hintergrundfärbung bei Sekundärantikörpern
Invitrogen ProLong™ Glass Antifade Mountant	Katalognummer: P36980, Thermo Fischer Scientific, Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland	Lichtschutz der Gewebeschnitte in den Immunfluoreszenzfärbungen
Immersionöl	Immersol™ 518F, Brechungsindex: 1,518; Carl Zeiss Jena GmbH, Oberkochen, Deutschland	Mikroskopie mit Ölobjektiven

Tabelle 13: Software

Programm	Hersteller	Anwendung	Version
Word	Microsoft, Redmond, Washington, USA	Textverarbeitung	2016
Excel	Microsoft, Redmond, Washington, USA	Statistik, Grafikerstellung	2016
PowerPoint	Microsoft, Redmond, Washington, USA	Grafikbearbeitung	2016
SPSS	IBM, Armonk, New York, USA	Statistik	2020
G*Power	Prof. Dr. Axel Buchner, Prof. Dr. Edgar Erdfelder, PD Dr. Franz Faul, Dr. Albert Lang, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland	Fallzahlplanung	3.1.9.7
PhotoScape	MOOII Tech, Seoul, Südkorea	Bildverarbeitung	3.7
Paint	Microsoft, Redmond, Washington, USA	Bildverarbeitung	2013
Citavi	Swiss Academic Software, Wädenswil, Schweiz	Referenzmanager	6.10
Firefox	Mozilla, Mountain View, Kalifornien, USA	Internetrecherche	84.0
ZEN Blue	Zeiss, Oberkochen, Deutschland	Fluoreszenzmikroskopie	2.0

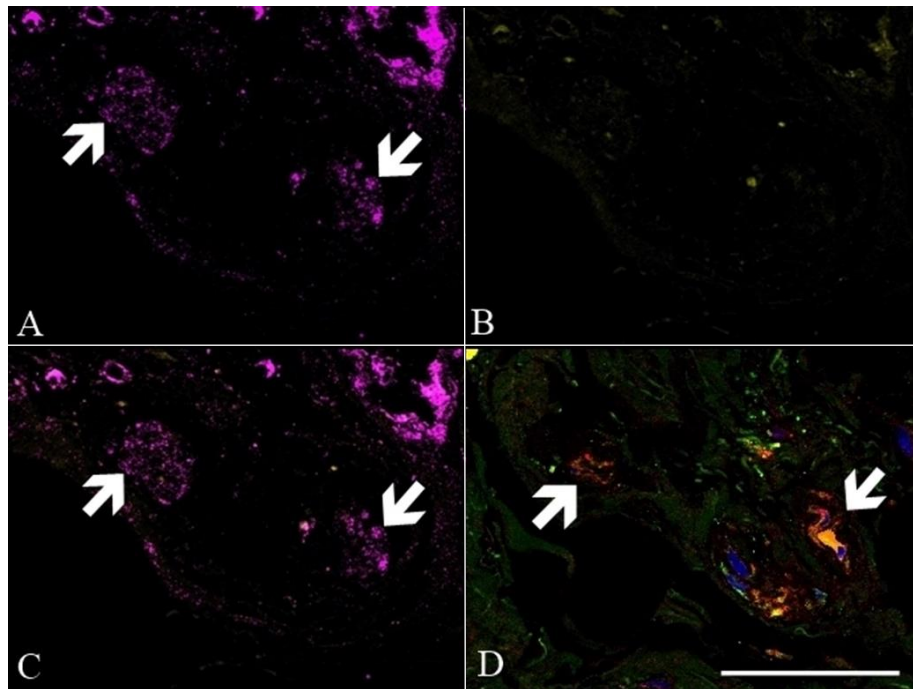


Abbildung 28: Sensible Innervation nichtklassifizierbares Korpuskel im TUCL. Die Immunoreaktivitäten sind abgebildet für die CA (A), die ChAT (B), die CA und die ChAT simultan (C) sowie für S100, p75, PGP 9,5 und DAPI simultan (D). Die sensorische Endigung war durch eine positive Immunoreaktivität für S100 erkennbar (Pfeile in D), die sich mit einer ebenso positiven Immunoreaktivität für CA zeigte (Pfeile in A und C). Eine positive Immunoreaktivität für die ChAT lag nicht vor (B). Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 μ m.

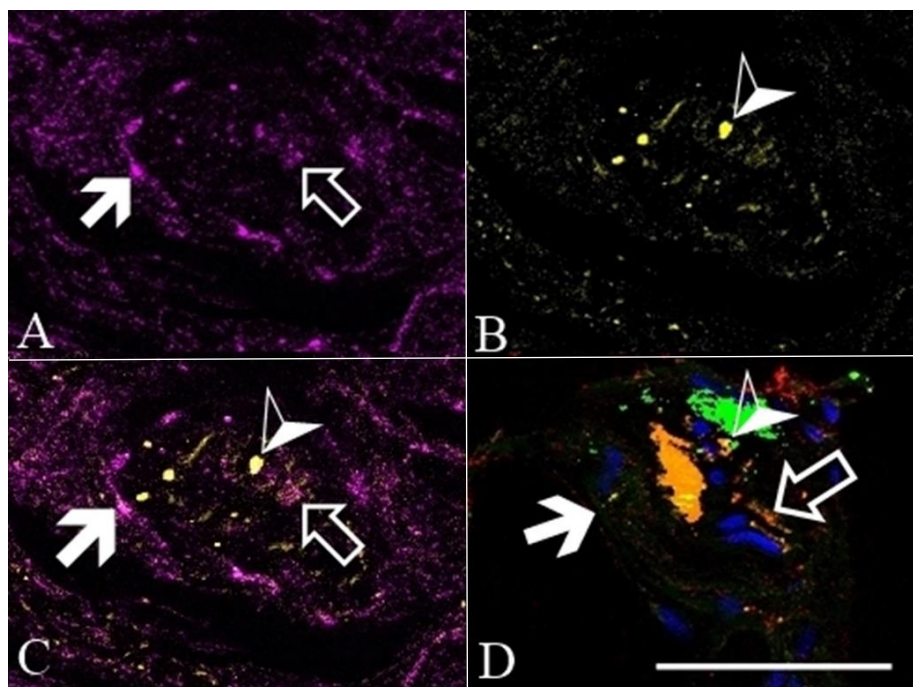


Abbildung 29: Gemischte Innervation nichtklassifizierbares Korpuskel in der PJC. Die Immunoreaktivitäten sind für die CA (A), die ChAT (B), die CA und die ChAT simultan (C) sowie für S100, p75, PGP 9,5 und DAPI simultan (D) dargestellt. Das nichtklassifizierbare Korpuskel zeigte innerhalb der Kapsel (Pfeil in D) positive Immunreaktionen für S100 (Pfeilrahmen und Pfeilspitze in D). Die weiterführende Differenzierung zeigte jedoch, dass sowohl CA-positiv immunoreaktive (Pfeilrahmen in A und C) als auch ChAT-positiv immunoreaktive Axone (Pfeilspitze in B und C) des Korpuskels vorlagen. Die Kapsel war positiv immunoreaktiv für die CA (Pfeil in A und C). Originalvergrößerung x400, Maßstabsbalken 50 μ m.

Erklärungen

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen beziehungsweise eine Promotion begonnen habe.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Halle (Saale), den 30.12.2022

Danksagung

Ich möchte mich bei Frau apl. Prof. Dr. med. Susanne Rein, MBA, aus der Klinik für Plastische und Handchirurgie mit Schwerbrandverletzententrum des Klinikums St. Georg Leipzig und von der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle (Saale) für die Überlassung des Themas, das entgegengebrachte Vertrauen, die kontinuierliche Unterstützung in allen Belangen der Arbeit und ihre konstruktive Kritik in der Entstehung der Dissertation herzlich bedanken.

Ich danke Frau Anja Doering für die Einarbeitung und Hilfestellung beim Anfertigen der histologischen Färbungen im Labor des Sächsischen Inkubators für Klinische Translation sowie Herrn PD Dr. rer. nat. Matthias Behr für Einarbeitung an den mikroskopischen Geräten der Bioimaging Core Facility der Universität Leipzig.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Thomas Magin vom Institut für Zell- und Entwicklungsbiologie der Universität Leipzig danke ich für die Verfügung über die Räumlichkeiten und die Laborgeräte. Herrn Manuel Llusá Pérez, MD, PhD, vom Institut für Anatomie und Embryologie der Universität Barcelona sowie Frau Mireia Esplugas, MD, PhD, und Herrn Marc Garcia-Elias, MD, PhD, vom Kaplan Hand Institut Barcelona danke ich für die Bereitstellung der Präparate.

Fernerhin danke ich Herrn Hubertus Philipps, Herrn Rami Al Meklef und Frau Lisa Richtscheid für praktische Hinweise in der Labortätigkeit und kurze Kommunikationswege.

Abschließend möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken für offene Ohren, Hilfe bei großen Entscheidungen, Ablenkung und Konzentration zur richtigen Zeit.

