

Propioceptores articulares y musculares*

JOSÉ A. VEGA

Departamento de Morfología y Biología Celular
Universidad de Oviedo, Oviedo

Resumen

La función de los mecanorreceptores de las articulaciones y músculos se considera asociada a la propiocepción. Sin embargo, existen evidencias de que la propiocepción no sólo depende del morfotipo de mecanorreceptor presente en dichos tejidos sino también de las propiedades de las neuronas sensitivas primarias y las fibras sensitivas asociadas a ellos, así como de su proyección sobre el asta posterior de la médula espinal. Este artículo resume las bases morfológicas de la propiocepción a nivel del sistema nervioso periférico, analizando: a) las neuronas sensitivas primarias propioceptivas; b) los tipos de fibras nerviosas sensitivas que llegan a los propioceptores; c) la inervación sensitiva de articulaciones y músculos; d) los morfotipos de mecanorreceptores asociados a la propiocepción; e) los datos recientes obtenidos a partir de animales deficientes en factores clave para el desarrollo del sistema propioceptor.

Palabras clave: propiocepcion, mecanorreceptores, ganglios sensitivos, fibras nerviosas sensitivas

Summary

The function of mechanoreceptors associated with joints and muscles are hypothesized to signal primarily proprioception. However, increasing evidences suggest that proprioception depends not only on the morphotype of mechanoreceptors, but also the type of primary sensory neuron and nerve fibre, as well as the synapsis in the dorsal horn of the spinal cord. This article summarizes the morphological basis for proprioception in the peripheral nervous system analyzing: a) the proprioceptive primary sensory neurons; b) the types of sensory nerve fibres supplying proprioceptors; c) the sensory innervation of joints and muscles; d) the morphotypes of mechanoreceptors which subserves to proprioception; e) the recent data obtained form animals deficient in key factors for normal development of the prorioceptive systme.

Key words: proprioception, mechanoreceptors, sensory ganglia, sensory nerve fibres.

Introducción

La patología articular, tanto del cartílago como de la cápsula, es una de las más frecuentes en la clínica diaria. Las lesiones traumáticas y las afecciones degenerativas e inflamatorias alteran la función de las articulaciones si bien, en la mayoría de los casos, el único síntoma clínico es

hiperalgesia y dolor en la articulación afectada. Los mecanismos nerviosos y humorales de estos procesos han sido revisados recientemente (105).

Pero además, en la cápsula articular, los tendones y músculos periarticulares se originan estímulos propioceptivos responsables, en última instancia, del tono muscular y postural y, por tanto,

* Conferencia incluida en la Mesa Redonda "Propiocepción". XII Symposium de la Sociedad Ibérica de Biomecánica, Madrid, 27-28 de Noviembre de 1998.

Correspondencia:

Departamento de Morfología y Biología Celular, Facultad de Medicina,
C/ Julián Clavería, s/n. 33006-OVIEDO E-mail: javega@sci.cpd.uniovi.es

de la posición y movimiento del cuerpo. Clásicamente se ha venido manteniendo que la movilización extrema de las articulaciones activa mecanorreceptores presentes en la cápsula que desencadenan un reflejo espinal capaz de activar los músculos antagonistas al movimiento efectuado (1,33). Es decir, existiría un reflejo cápsulo-ligamentoso-muscular que se desencadena por estimulación directa de las motoneuronas para evitar lesiones articulares. Estos conceptos, sin embargo, han cambiado substancialmente en los últimos años. Los estudios fisiológicos han puesto de manifiesto que los mecanorreceptores articulares (propioceptores articulares) no ejercen ningún efecto reflejo importante sobre las motoneuronas espinales para controlar los músculos periarticulares y es muy escasa su acción sobre las fibras aferentes de los husos neuromusculares (57,58,61,99). Una excepción a esta regla parece ser el ligamento cruzado anterior de la articulación de la rodilla (57,58,64).

Por otro lado, los datos aportados por la clínica son difíciles de interpretar y en muchos casos son contradictorios. Casi nunca se puede explorar la propiocepción articular independientemente de la de los músculos periarticulares y la mayoría de los autores consideran que ambas deben explorarse y valorarse en conjunto. Los trabajos de Mattheus (82) y Proske y Cols. (100) demuestran claramente que los mecanorreceptores articulares son capaces de captar movimientos pero no intervienen en el sentido de la posición.

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que el estudio de las bases morfológicas de la propiocepción a nivel periférico puede arrojar nueva luz sobre este importante tema de la fisiología y patología articular y muscular. Recientemente Heppelmann (44), Hogervorst y Brandt (49) y McCathy (84) han revisado algunos aspectos de la inervación de las articulaciones, pero ninguno de ellos hace un análisis detallado de las neuronas sensitivas propioceptivas ni de los mecanorreceptores articulares. Para los interesados en estos dos últimos aspectos recomendamos la revisión de Zimny (138) y la monografía de Zelena (134) sobre mecanorreceptores articulares y corpúsculos sensitivos en general, respectivamente, y la monografía editada por Scott (111) sobre las neuronas sensitivas.

Este artículo revisa la anatomía del sistema nervioso periférico implicado en la propiocepción, centrándose en los siguientes aspectos: a) las

neuronas propioceptivas periféricas, describiendo sus características morfológicas y neuroquímicas y se analizan las conexiones centrales y las terminaciones periféricas de sus axones; b) tipos de fibras nerviosas (definidas de acuerdo a sus características morfológicas y fisiológicas) que inervan los propioceptores de las articulaciones y los músculos; c) inervación sensitiva de las articulaciones y músculos; d) características estructurales, ultraestructurales e inmunohistoquímicas de los principales tipos de mecanorreceptores articulares y musculares implicados en la propiocepción; e) los efectos de la denervación sobre los propioceptores, así como las posibilidades de reinervación de los mismos tras reparaciones de la cápsula articular o los tendones periarticulares; f) finalmente, se exponen los datos obtenidos a partir de animales transgénicos o deficientes en factores de supervivencia específicos para las neuronas propioceptivas;

Neuronas propioceptivas periféricas

Las neuronas sensitivas de los ganglios raquídeos forman poblaciones celulares heterogéneas que se diferencian morfológicamente por su tamaño y características ultraestructurales (4, 67,71,101). Pero además, existen entre ellas diferencias moleculares y bioquímicas muy amplias que incluyen aspectos como: 1) las proteínas del citoesqueleto, especialmente los neurofilamentos (68, 91,130); 2) el contenido en neuropéptidos y en las enzimas relacionadas con la síntesis de neurotransmisores (125,126; ver 52,67); c) la expresión de receptores para diversos factores de crecimiento (50,131).

Las neuronas de los ganglios raquídeos, con sus prolongaciones central y periférica, actúan como transductores y transmisores de información y representan la *unidad aferente*. En general, los diferentes tipos de unidades aferentes o sensitivas suelen tipificarse en base a la naturaleza de los estímulos más efectivos en su activación dentro del tejido en que se localiza su terminación receptora (extremo terminal o dendrítico de la prolongación periférica del axón). Sin embargo, esta apreciación clásica es arbitraria ya que el inicio del impulso nervioso se produce por despolarización de transmembrana secundaria a movimientos iónicos a través de la membrana plasmática, independientemente del tipo de tejido donde se encuentre el receptor.

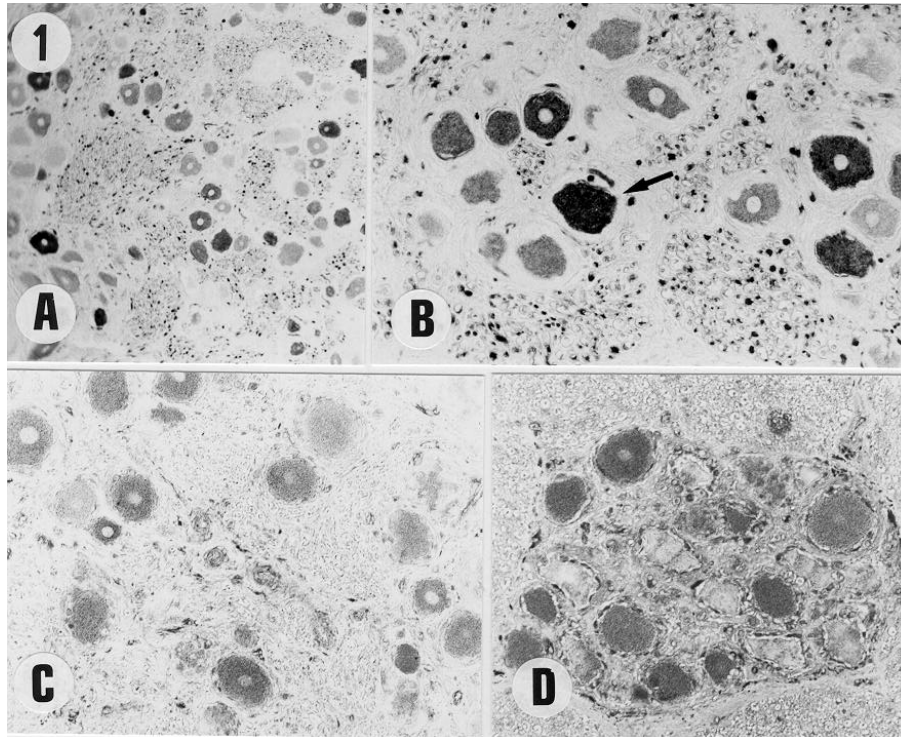


Figura 1. Ganglio raquídeo humano. Localización inmunohistoquímica de los neurofilamentos fosforilados (A,B), el receptor para el factor del crecimiento epidérmico (C) y el TrkA (D)

Características morfológicas y neuroquímicas

Con carácter general se considera que las neuronas sensitivas propioceptivas de los ganglios raquídeos son neuronas L (large, light) o de tipo A (4,22,71). Se trata de células de citoplasmas claros debido a que la sustancia de Nissl (acúmulos de ribosomas y de retículo endoplasmático rugoso) se interpone entre las regiones que contienen el citoesqueleto.

En la rata, las neuronas L contienen grandes cantidades de neurofilamentos fosforilados (subunidad de 200 kDa; 68). Sin embargo, esta característica sólo se cumple parcialmente en el hombre (91,130). Por otro lado, el contenido en neurofilamentos se correlaciona positivamente con el tamaño neuronal y el calibre de sus axones; en general, las neuronas L tienen fibras A (68; ver más adelante).

Respecto a las características neuroquímicas de las neuronas propioceptivas, aunque los estudios son muy abundantes (67), se dispone de pocos datos definitivos (ver tabla 1). Además, en la mayoría de los casos, las sustancias que se encuentran en ellas no son exclusivas y están presentes en otros tipos neuronales. De cualquier forma, si parece demostrado que las neuronas propioceptivas son ricas en neurofilamentos y tienen una elevada actividad anhidrasa carbónica

(119,120).

Tabla 1.- Características de las neuronas propioceptivas de los ganglios raquídeos

Morfológicas: neuronas L (67)
Citoesqueleto: ricas en neurofilamentos (200 kDa fosforilado, 68,91,96,130).
Neuropéptidos: substancia P, CGRP, somatostatina, VIP (93)
Carbohidratos de superficie: 2C5, SSEA3 (93)
Enzimas: tiamina monofosfatasa (93), fosfatasa ácida fluoruro resistente (89,125), anhidrasa carbónica (11,54), citocromo oxidasa (11)
Proteínas ligantes de Ca²⁺: parvalbumina (11,54), calcineurina (55), proteína S100 α y S100 β (3,126), calbindina D28k (97) y calretinina (en una subpoblación; 17)
Receptores: receptores TrkC para NT-3 (rev. 25)

Otra de las características de las neuronas propioceptivas de los vertebrados es su capacidad para responder a la NT-3 actuando, principalmente, sobre TrkC y en menor medida sobre otros receptores Trk. Un estudio *in vitro* llevado a cabo por Friedel y Cols. (27) ha demostrado que las neuronas de ganglios raquídeos en cultivo que responden a NT-3 expresan genes diferentes a los de las neuronas que responden a NGF. Ello consentirá en un futuro próximo utilizar estas

propiedades para diferenciar las neuronas propioceptivas *in vivo*.

Conexiones centrales

Las fibras mielínicas aferentes de los músculos (fibras de tipo I y II) terminan en las láminas VI, VII y IX de la médula espinal y, ocasionalmente, pueden finalizar en las láminas III a la V. Dentro de la raíz posterior de los nervios raquídeos, las fibras propioceptivas tienden a situarse en la parte medial y a terminar en las capas más profundas (ver para ref. 32).

Las proyecciones medulares de las fibras aferentes de los grupos I y II que inervan los husos neuromusculares y los órganos tendinosos de Golgi han sido descritas detalladamente por numerosos autores (ver para ref. 32). Las fibras Ia de los husos se ramifican en las láminas V-VII y en la lámina IX, las Ib de los órganos tendinosos de Golgi terminan en las láminas V y VI, y las fibras del grupo II de las terminaciones secundarias de los husos neuromusculares acaban en las láminas III-VII y IX. Además, las fibras musculares aferentes procedentes de las extremidades inferiores también tienen importantes proyecciones a la columna de Stilling-Clarke de los niveles lumbares altos.

Por lo que se refiere a las terminaciones musculares nociceptivas de las fascias, tendones, ligamentos y cápsula articular, que dependen de fibras de los grupo II y III, terminan fundamentalmente en la lámina I y, en menor medida, en las láminas IV y V (86).

Las neuronas del asta posterior de la médula pueden clasificarse en varios tipos de acuerdo con su fisiología (35) y la expresión de receptores para diferentes neurotransmisores (ver 13). Sin embargo, hasta la fecha, no se ha establecido una correlación perfecta entre los tipos funcionales de neuronas y los neurotransmisores que contienen con su distribución en el asta posterior de la médula.

Terminación de la proyección periférica

En más de una ocasión se ha tratado de poner en relación los subtipos de neuronas sensitivas, definidas por su contenido en marcadores específicos, con morfotipos de receptores concretos en la periferia. Sin embargo, dada la gran heterogeneidad en la expresión y proyección, los datos no son concluyentes.

Las prolongaciones sensitivas de las neuronas periféricas terminan en los órganos que inervan formando diferentes morfotipos de receptores (ver 38,74,75). En el caso de las neuronas propioceptivas, a nivel articular y de los ligamentos,

se trata de corpúsculos de Ruffini, de Pacini y Pacini-like, algunos tipos de corpúsculos glomerulares (tipo Golgi-Mazzoni) y, en menor medida, terminaciones nerviosas libres. En los músculos forman órganos tendinosos de Golgi e inervan las fibras intrafusales de los husos neuromusculares (ver más adelante).

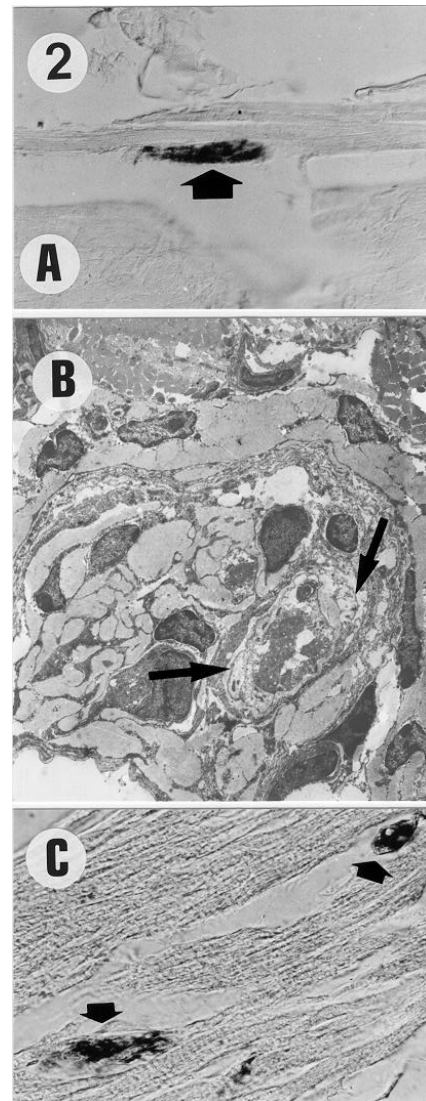


Figura 2. Corpúsculos de Ruffini (A,B) y órganos tendinosos de Golgi (C) de ratón (flechas). Las flechas en B indican los axones del corpúsculo.

Con la excepción de los husos neuromusculares, el resto de los morfotipos de propioceptores tienen la misma estructura básica: un axón central, células de Schwann diferenciadas periaxónicas y dispuestas de varias maneras, y una cápsula de tejido conectivo más o menos desarrollada. Es decir, en la formación de los corpúsculos sensitivos participan los mismos elementos que integran la

fibra nerviosa de la que dependen.

Tipos de fibras nerviosas que suplen las articulaciones y músculos

Las fibras nerviosas sensitivas representan la prolongación periférica del axón pseudounipolar de las neuronas sensitivas. Dichas fibras, se clasifican de acuerdo con sus características estructurales (especialmente diámetro y contenido en proteínas del citoesqueleto) y la velocidad de conducción. Las de velocidad de conducción más rápida se denominan A, son mielínicas y se subdividen en α , β y δ , de mayor a menor velocidad de conducción.

Las de conducción más lenta y menor calibre son las fibras C que, por lo general, son amielínicas. Finalmente, las fibras B corresponden a las simpáticas preganglionares mielínicas, si bien las de algunas neuronas sensitivas tienen propiedades fisiológicas semejantes. No obstante, tanto el espectro de diámetros de las fibras nerviosas periféricas como su la velocidad de conducción varía entre las especies (en general, las velocidades de conducción de todos los tipos de fibras suelen ser menores en los pequeños roedores que en el hombre) y de un nervio a otro. Las fibras mielínicas gruesas son las que se asocian con la propiocepción y la capacidad táctil discriminativa.

Por otro lado, los valores modales de los diámetros de las fibras aferentes periféricas de los nervios musculares difieren bastante de los de los nervios cutáneos. En base a ello Lloyd y Chang establecieron una clasificación y nomenclatura diferentes para las fibras nerviosas aferentes musculares denominándolas I, II, III y IV, de mayor a menor diámetro y velocidad de conducción. Esta terminología para las fibras aferentes musculares, sin embargo, a veces se ha utilizado mezclada o asimilada con la de Gasser y Erlinger. Por ejemplo, en el gato y el mono la velocidad de conducción de las fibras tipo I se sobrepone a con la de $A\alpha$, la de las fibras tipo II con $A\beta$, la de las de tipo III con $A\delta$ y la de las de tipo IV con la de las fibras C.

Sin embargo, las unidades sensitivas se diferencian, sobre todo, por cuáles son los estímulos más efectivos en ellas por lo que la velocidad de conducción no puede ser considerada como el indicador adecuado de la categoría funcional de las fibras sensitivas. Por ello se ha propuesto una nueva clasificación de las fibras nerviosas aferentes en base a la velocidad de conducción de la fibra aferente primaria y no a la velocidad de conducción de un tipo de fibras. Se reconocen así cuatro categorías: a) todas las fibras

$A\alpha$ -grupo I son mecanorreceptores de bajo umbral, e incluye unidades aferentes tanto musculares como cutáneas; b) las $A\beta$ -grupo II son mecanorreceptores que captan estímulos cutáneos de posición y la velocidad, detectan la posición de los músculos y articulaciones y algunos estímulos nociceptivos mecánicos; c) las $A\delta$ -grupo III se sobrepone parcialmente y está compuesto por mecanorreceptores no nociceptivos cutáneos, nociceptores mecánicos y térmicos, y termorreceptores cutáneos; d) las C y las del grupo IV están ligadas a la nocicepción y al dolor.

Por otro lado, la respuesta selectiva de las diferentes unidades sensoriales se debe a una combinación de factores, entre los que se incluyen las características del tejido donde se encuentran los terminales nerviosos, la localización del receptor dentro del tejido y el tipo de uniones que se establecen entre ellos. Además, pueden ser determinantes las propias características ultraestructurales y moleculares del receptor.

Inervación sensitiva de las articulaciones y músculos

La composición fibrilar de los nervios que suplen las articulaciones es muy variable pero todos los autores coinciden en que la proporción de fibras amielínicas es muy superior a la de mielínicas (ver para refs. 48). En general, las fibras que se activan por movimientos articulares normales son muy escasas (10% aproximadamente), corresponden al tipo II y terminan formando corpúsculos sensitivos de Ruffini, órganos tendinosos de Golgi y corpúsculos de Pacini o Pacini-like. Aproximadamente, el 30-40% son fibras de los tipos III y IV y presentan un umbral mecánico bajo durante los movimientos pasivos de las articulaciones (21,106). El 50-60% restante responde sólo a movimientos extremos y dañinos, o no se activan por ningún tipo de movimiento mecánico, lo que indica que se trata de unidades nociceptivas. Sin embargo, la mecanosensibilidad cambia dramáticamente durante la inflamación (105).

Prácticamente en todas las articulaciones y especies animales estudiadas se ha encontrado inervación sensitiva representada por corpúsculos sensitivos o por terminaciones nerviosas libres (ver para una revisión 49). Respecto a los primeros, se trata, en todos los casos, de mecanosensores articulares que informan acerca de la posición articular y de la tensión que los músculos periarticulares ejercen sobre ella. Existen

numerosos estudios de microscopía óptica (19,98) y electrónica (43) centrados en el análisis de los corpúsculos sensitivos articulares, pero persisten aún discrepancias sobre si hay o no mecanorreceptores especializados en las articulaciones. Así, en el ligamento cruzado anterior, Kennedy y Cols. (59,60) y Rovere y Adair (103) han encontrado fibras nerviosas perivasculares pero no receptores especializados, mientras que Schutz y Cols. (109) encontraron mecanorreceptores del tipo de los órganos tendinosos de Golgi. La presencia de estas formaciones y de terminaciones nerviosas libres, corpúsculos de Ruffini y de Pacini ha sido también demostrada a nivel ultraestructural (43). Por su lado, Zimny y Cols. (139) observaron que en el ligamento cruzado anterior existen dos tipos de mecanorreceptores.

Aunque con menor profundidad también se ha estudiado la presencia de corpúsculos sensitivos en los meniscos articulares. Algunos autores no encuentran fibras nerviosas (59,60) mientras que otros sí y refieren que son más abundantes en los cuernos que en otras zonas, habiéndose localizado, incluso, receptores laminares (83). Por su lado Zimny y St. Onge (140) encontraron terminaciones nerviosas libres, corpúsculos de Ruffini, de Pacini y órganos tendinosos de Golgi.

La proporción de fibras sensitivas de los músculos es semejante a la apuntada para las articulaciones aunque existen grandes variaciones en función del nervio y la especie. Las fibras Ia y II terminan dentro de los músculos formando diferentes tipos de terminaciones sensitivas o asociadas a husos neuromusculares y órganos tendinosos. Además, en relación con algunos músculos esqueléticos se ha descrito la existencia de terminaciones sensitivas asociadas a fibras de tipo III y IV denominadas “en emplazada”, “compactas” y “complejas” que, si bien son esencialmente nociceptoras, posiblemente también pueden participar en la propiocepción (ver para refs. 10). Desde hace tiempo se conoce que los nervios que llegan a los músculos esqueléticos de los vertebrados tienen, al menos, dos tipos de unidades sensoriales en respuesta a la elongación muscular, denominadas tipos A y B. Las primeras están en relación con los husos neuromusculares y las segundas con los órganos tendinosos de Golgi.

Morfotipos de receptores articulares y musculares

A pesar de que clásicamente se describen diferentes morfotipos de receptores sensitivos articulares, algunos autores consideran que todos ellos son, en realidad, un *continuum*, dependiendo su morfología de la adaptación o las condiciones locales (ver para ref. 39,123). En este sentido se ha llegado a afirmar que los corpúsculos de Ruffini que se encuentran en las articulaciones son prácticamente idénticos a los órganos tendinosos (40,41,43). En los párrafos siguientes se describen los detalles morfológicos más importantes y característicos de los diferentes morfotipos de mecanorreceptores presentes en las articulaciones, músculos y tendones de los vertebrados.

Corpúsculos de Pacini (40,53,74,75,77,78,129). Son mecanorreceptores distribuidos por el tejido conectivo de todo el organismo que se estimulan por desplazamientos mecánicos transitorios y vibraciones. Están formados por un axón grueso que termina por una dilatación denominada zona dendrítica. A lo largo de todo el axón se encuentran las denominadas espinas axónicas que representan las zonas en las que se produce la transducción. El axón está rodeado por una serie de células periaxónicas que se agrupan para formar el núcleo interno (células de Schwann diferenciadas que en algunas zonas se disponen formando dos mitades simétricas), el núcleo externo y la cápsula (ambos derivados del perineuro). Algunos autores consideran la existencia de una capa intermedia, entre los núcleos interno y externo, formada por fibroblastos derivados del endoneuro. En la cápsula existen capilares que posiblemente, en los corpúsculos de Pacini situados en las proximidades de los vasos sanguíneos, tengan una función reguladora del flujo (ver 76).

A nivel de las articulaciones se han localizado corpúsculos de Pacini o Pacini-like en la parte más externa de la cápsula fibrosa, ligamentos y meniscos, en la grasa articular y en el periostio adyacente a los puntos de inserciones capsulares (138). En la rodilla humana, Halata y Cols. (43) han encontrado corpúsculos de Pacini pequeños de cápsula poco desarrollada, y corpúsculos grandes con una cápsula formada por numerosas capas.

Las características neuroquímicas de los axones de los corpúsculos de Pacini son aun poco conocidas si bien se ha demostrado que expresan receptores para los receptores de las neurotrofinas (19,128,131) y contienen algunas proteínas ligantes del calcio como la parvalbúmina y la calbindina D-28k (20).

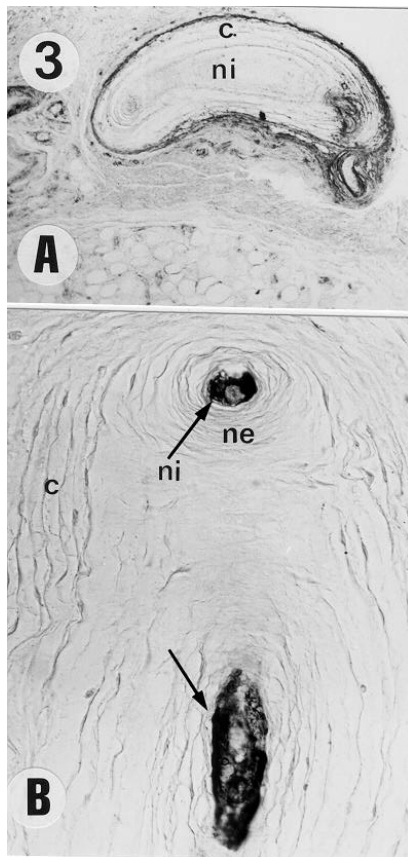


Figura 3. Corpúsculos de Pacini humanos localizados en el perimisio; c: cápsula; ne: núcleo externo; ni: núcleo interno. La reacción en la parte más externa del corpúsculo de la figura A corresponde al TrkA, y en la figura B a la proteína S100

Corpúsculos de Ruffini y Ruffini-like (39-43,77,108) - Son mecanorreceptores que se encuentran distribuidos por el tejido conectivo de todo el cuerpo y se estimulan, en el caso de las articulaciones, por estiramiento (87, 36,37). Están formados por un axón central, tejido conectivo perineural (fibrillas de colágeno y fibroblastos) y una cápsula incompleta unida al tejido adyacente por uniones más o menos fuertes. Los corpúsculos de Ruffini que se encuentran en las articulaciones son muy semejantes a los órganos tendinosos.

En las articulaciones se encuentran en la cápsula fibrosa, ligamentos, meniscos y periostio adyacente (138) y, aunque están presentes en todas las regiones de la cápsula, suelen ser más abundantes en las zonas de mayor requerimiento mecánico. Halata y Cols. (43) establecen tres tipos de corpúsculos de Ruffini en la cápsula articular de la rodilla humana: corpúsculos pequeños acapsulares, corpúsculos pequeños capsulados y corpúsculos grandes con cápsula incompleta.

Organos tendinosos de Golgi (56,92,136). - Se trata de receptores musculares de forma fusiforme conectados en serie con grupos de fibras musculares, aunque también se han encontrado en los ligamentos y los meniscos (138). Su número varía según el músculo y la especie.

Están formados por axones mielínicos de tipo Ib que llegan a uno o dos órganos. Habitualmente el axón sensitivo principal es acompañado por un par de fibras amielínicas de supuesta naturaleza vasomotora (ver 117). La fibra principal puede ramificarse antes o después de entrar en el órgano y una vez en el interior los axones se apoyan sobre un cuerpo central de fibras colágenas y tratan de ganar los polos. Por lo que respecta a la cápsula, esta formada por una serie de láminas (hasta 20) de tejido conectivo, normalmente dividida en cápsula interna y externa, entre las que se disponen fibras colágenas y algunos vasos sanguíneos. A nivel del polo muscular el corpúsculo se conecta con grupos de fibras musculares mientras que en el polo tendinoso termina como un pedúnculo que abandona la cápsula y se inserta en la aponeurosis o en un tendón intramuscular y, en ocasiones, se dispone adyacente a ellos (116).

Husos neuromusculares (51,134) - Son receptores de estiramiento distribuidos por los músculos esqueléticos de los vertebrados que informan al sistema nervioso acerca de la posición y movimientos del cuerpo y de sus diferentes partes. Están formados por fibras musculares especializadas rodeadas por un espacio periaxial que contiene un fluido y, por fuera, por una cápsula de tipo fusiforme. Por este motivo las fibras musculares se denominan intrafusales y a su inervación motriz como fusimotora.

La estructura básica de los husos neuromusculares de los mamíferos consiste en un eje axial de fibras musculares intrafusales, inervadas por fibras sensitivas y motrices, rodeadas por una cápsula interna y otra externa. Las fibras intrafusales son de dos tipos: en cadena (Ch: chain) y en saco nuclear (b: bag). Normalmente, cada huso contiene una fibra b2, una fibra b1 y dos Ch. Sin embargo, este dato varía muchísimo de una especie a otra y en el hombre puede haber hasta 15 fibras por huso. A lo largo de su eje longitudinal en las fibras intrafusales se distinguen diferentes partes denominadas ecuatorial, yuxtaecuatorial y polar. En la terminología actual las dos primeras forman la zona A, la zona B es la polar intracapsular y la zona C la polar extracapsular (5). Cada uno de los tipos

de fibras y/ó su porciones posee características estructurales, histoquímicas e inmunohistoquímicas diferentes (ver para referencias 134).

La inervación sensitiva de los husos neuromusculares corre a cargo de dos tipos de fibras, denominadas primarias gruesas (tipo Ia) y secundarias finas (tipo II). Además, suele haber fibras amielínicas que se distribuyen por la cápsula (30). Como regla general, cada huso neuromuscular recibe una fibra Ia que se ramifica e inerva por separado a cada una de las fibras intrafusales formando terminaciones anuloespirales a nivel del ecuador. Por su parte, las fibras secundarias de tipo II terminan a nivel de la región yuxtaecuatorial por anillos incompletos y terminaciones “en pétalos de flor”.

En consonancia con lo señalado para las neuronas propioceptivas de las que se origina, las fibras nerviosas sensitivas de los husos neuromusculares contienen anhidrasa carbónica (120), calretinina (16,17), calbindina D28k (47) y neurofilamentos (95,96); las fibras amielínicas expresan sustancia P y CGRP (30). Además, los elementos no nerviosos de los husos neuromusculares expresan receptores para las neurotrofinas (18).

Terminaciones nerviosas libres y no capsuladas.- Este tipo de terminaciones son las más frecuentes en las articulaciones y, en general, funcionan como nociceptores. Sin embargo, no puede descartarse un papel propioceptor para algunas, ya que pueden comportarse como mecanorreceptores de alto umbral (14,107,110).

Su distribución es muy amplia y han sido localizadas en la cápsula fibrosa, el tejido adiposo, ligamentos, meniscos y el periostio (26,41-43,45,98), mientras que su presencia a nivel de la sinovial es controvertida (79,80,85).

Denervación y reinervación de los propioceptores articulares y musculares

Un aspecto de indudable trascendencia clínica es qué sucede con los mecanorreceptores que actúan como propioceptores tras la sección del nervio que los supe y si pueden reinervarse. En este segundo aspecto está la base para la recuperación de la propiocepción tras manipulaciones quirúrgicas de las articulaciones y los músculos periarticulares. Los datos que se exponen a continuación no son exclusivos para las

articulaciones, pero no existe ninguna indicación que haga suponer que los mecanorreceptores articulares y musculares se comporten de una manera diversa a como lo hacen en otras localizaciones. En la especie humana algunos autores han observado reinervación tras reconstrucción del ligamento cruzado anterior (9), pero sólo existe documentación de tal regeneración para las terminaciones nerviosas libres (121). Además, se ha sugerido que algunos mecanorreceptores se reinervan, pero no recuperan la función (8,15). Por otro lado, los datos experimentales tampoco son concluyentes. Así en aloinjertos de ligamento cruzado anterior en conejo se consigue una reinervación completa sin mecanorreceptores (28,29). Por el contrario, un estudio realizado en perros utilizando el tendón patelar como autoinjerto en la reconstrucción del ligamento cruzado anterior ha puesto de manifiesto que, además de reinervarse, ocasionalmente se encuentran en él mecanorreceptores funcionantes (9)

Los corpúsculos de Pacini sobreviven a la denervación durante meses sin que se observen en ellos grandes modificaciones estructurales, aunque la denervación es muy larga puede degenerar el núcleo interno (2,73,81). La reinervación se produce bien si el núcleo interno y la cápsula no están muy alterados y en los corpúsculos de Pacini de la rata y del gato la reinervación se caracteriza por la neoformación de nuevos núcleos internos o la reinervación de las estructuras preservadas (135,137).

Los órganos tendinosos maduros tampoco cambian su estructura tras la denervación aunque el axón central degenera y es eliminado. Otro tanto sucede en los corpúsculos de Ruffini (104). La reinervación de los órganos tendinosos tiene lugar entre la 4ª y 5ª semana después de la denervación y muchas veces se produce por múltiples axones (6), siendo la recuperación funcional muy buena (7). En los corpúsculos de Ruffini la inervación acontece un poco antes y se completa hacia el día 30 (104).

La denervación en los husos neuromusculares adultos trae como consecuencia, únicamente, la desaparición de las fibras nerviosas mientras que el resto de sus componentes se mantienen, aunque experimentan una serie de cambios degenerativos. En general, los axones comienzan a degenerar pocas horas después de la lesión y desaparecen por completo a los pocos días. En los elementos musculares las alteraciones más evidentes consisten

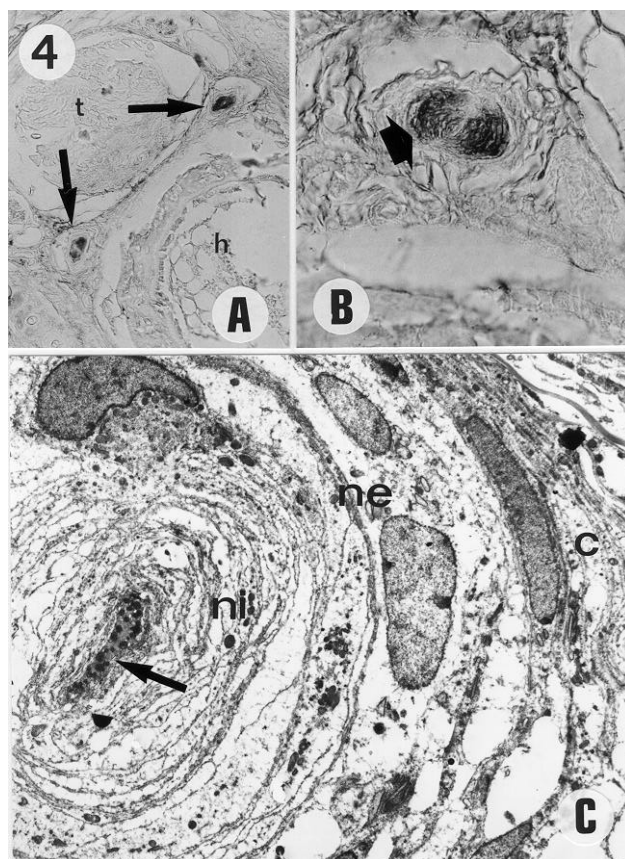


Figura 4. Corpúsculos de Pacini situados en la vaina fibrosa del tendón flexor de ratón (flechas en A), procesados para la demostración de la proteína S100 (A,B) y a nivel ultraestructural (C). La flecha en A indica el axón central; c: cápsula; ne: núcleo externo; ni: núcleo interno.

en disminución de la nucleación de las fibras, sobre todo a nivel ecuatorial, atrofia de las regiones polares, cambios histoquímicos y generación de fibras intrafusales adicionales. Cuando los nervios se reconstruyen los axones crecen por los tubos endoneuronales originales y reinervan los husos neuromusculares tras un tiempo relativamente corto si la denervación se ha producido recientemente. Si, por el contrario, el tiempo de denervación ha sido prolongado la reinervación es más lenta e irregular. En cualquier caso la recuperación funcional nunca es completa (ver para referencias 134).

Lo que nos están enseñando los animales transgénicos

Las técnicas de mutación génica dirigida son las más específicas para determinar la función *in vivo* de una proteína. La generación de ratones portadores de mutaciones en los genes que codifican para las neurotrofinas y sus receptores Trk han brindado una oportunidad única para estudiar el papel de estas moléculas en el desarrollo

de las neuronas sensitivas y sus órganos diana, incluidos los corpúsculos de sensitivos (ver para una revisión 12,31,118). Así se ha logrado determinar qué tipo o tipos de neuronas de los ganglios raquídeos intervienen en la formación de cada uno de los morfotipos de corpúsculos sensitivos. Se sabe desde hace tiempo que las neuronas sensitivas de los ganglios raquídeos derivadas de la cresta neural están bajo el control de las neurotrofinas para su desarrollo (69; ver para revisión 25,114) y mantenimiento durante la vida adulta (72,132). Cada subtipo morfológico o neuroquímico de neuronas sensitivas (67) es controlado por una neurotrofina diferente (25,62,72,113-115). Las neuronas dependientes del complejo TrkA-NGF intervienen, fundamentalmente, en la nocicepción (112). Por su lado, las neuronas dependientes de TrkC-NT-3 son propioceptivas, al menos en el territorio de los nervios raquídeos (23,24,63,65,94,102,122,133) ya que no parece ser el caso en el territorio del trigémino (66). Finalmente, las neuronas pertenecientes a los

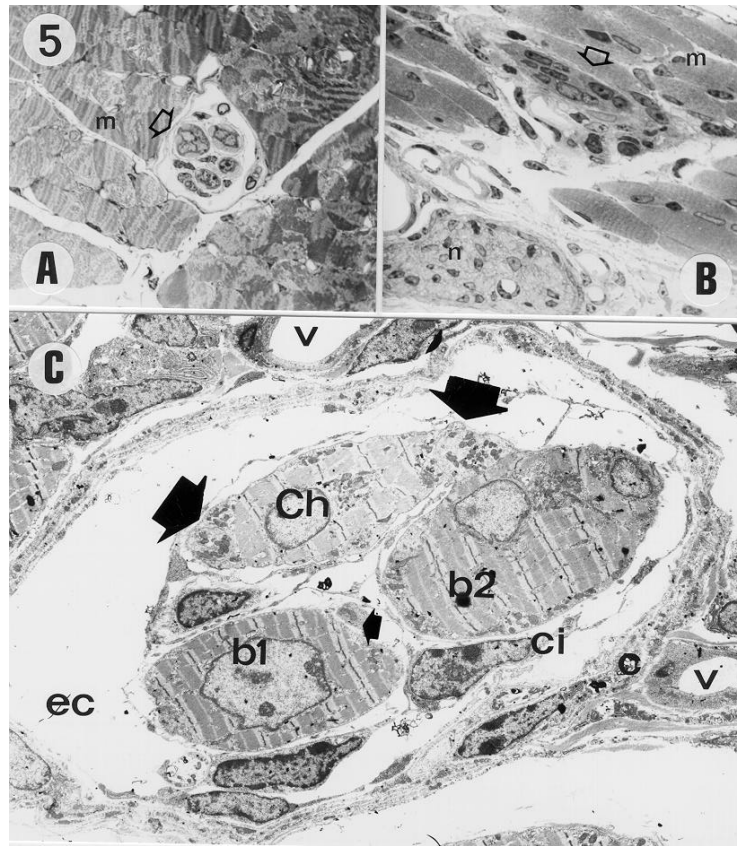


Figura 5. Husos neuromusculares de ratón. Las figuras A y B corresponden a cortes semifinos teñidos con azul de toluidina en sección transversal (A) y longitudinal (B). A nivel ultraestructural (C) se observan los diferentes tipos de fibras intrafusaes (Ch, b1, b2) y su innervación sensitiva (flechas); c: cápsula; ci: cápsula interna; ec: espacio intracapsular; v: vasos sanguíneos.

sistemas TrkB-BDNF y TrkB-NT-4/5 podrían estar en relación con los mecanorreceptores cutáneos de tipo Meissner y con los corpúsculos de Pacini, respectivamente (12,34,124; Vega y Cols., datos no publicados). No obstante, dado que las poblaciones de neuronas sensitivas que forman cada tipo de corpúsculos sensitivos son muy heterogéneas, estos datos deben ser tomados con precaución, sobre todo si se tiene en cuenta que las neuronas sensitivas pueden depender de más de una neurotrofina (70,88,112).

La relación entre las neuronas propioceptivas y la neurotrofina-3 (NT-3) y su receptor TrkC es, posiblemente, la mejor conocida. Así, se ha demostrado que los animales deficientes en TrkC (63) o en NT-3 (23,24) carecen de neuronas propioceptivas, fibras aferentes Ia y de husos neuromusculares y de órganos tendinosos de Golgi. Por el contrario, la sobreexpresión de NT-3 en el músculo conlleva un aumento del número de

neuronas propioceptivas así como de sus proyecciones centrales y periféricas, lo que determina mayor proporción de fibras Ia en la médula espinal y de más husos neuromusculares (133). Por otro lado, la denervación produce una disminución en los niveles de NT-3 en los husos neuromusculares mientras que la reinervación restaura su expresión (16).

Conclusiones

Las estructuras del sistema nervioso periférico que intervienen en la propiocepción, neuronas sensitivas, fibras sensitivas y mecanorreceptores, forman unidades funciones que deben ser estudiadas conjuntamente. Los datos que esta aportando en los últimos años los animales transgénicos, y los que se puedan generar en el futuro, han contribuido a establecer la unidad funcional del sistema nervioso periférico propioceptivo.

Bibliografía

1. Abbot L, Sunders JBD, Bost F, Anderson CE Injuries to ligaments of the knee joint. *J Bone Joint Surg* 1994; 26: 503-521.
2. Albuerne M, Lopez S, Naves FJ, Martínez-Almagro A, Represa J, Vega JA S100 α and S100 β proteins in human cutaneous sensory corpuscles: effects of nerve and spinal cord injury. *Anat Rec* 1998; 251: 351-359.
3. Albuerne M, Mammola CL, Naves FJ, Levanti B, Germana G, Vega JA Immunohistochemical localization of S100 proteins in dorsal root, sympathetic and enteric ganglia of several mammalian species, including man. *J Periph Nerv Syst* 1998; 3: 243-253.
4. Andres KH Untersuchungen den Feinbau von Spinal Ganglien. *Z Zellforsch mikorsk Anat* 1961; 55: 1-48.
5. Barker D, Banks RW The muscle spindle. En: *Myology*, AG Engel y BQ Banker Eds., McGraw-Hill, New York, 1986, pp. 309-341.
6. Barker D, Boddy A Reinnervation of stretch receptors in cat muscle after nerve crush. En: *Ontogenesis and functional mechanisms of peripheral synapses*. J Taxi Ed, Elsevier, New York-Amsterdam, 1980, pp. 251-270.
7. Barker D, Scott JJA, Sacey MJ Reinnervation and recovery of cat muscle receptors after long-term denervation. *Exp Neurol* 1986; 4: 184-202.
8. Barker D, Berry RB, Scott JJ The sensory reinnervation of muscles following immediate and delayed nerve repair in the cat. *Brithis J Plast Surg* 1990; 43: 107-111.
9. Barrack RL, Lund PJ, Munn BG, Wink C, Happel L Evidence of reinnervation of free patellar tendon autograft used for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 1997; 25: 196-202.
10. Billig I, Buisseret Delmas C, Buisseret P Identification of nerve endings in cat extraocular muscles. *Anat Rec* 1997; 248: 566-575.
11. Carr PA, Yamamoto T, Karmy G, Baimbridge KG, Nagy JI Analysis of parvalbumin and calbindin D28 immunoreactive neurons in dorsal root ganglia of rat in relation to their cytochrome oxidase and carbonic anhydrase content. *Neuroscience* 1989; 33: 363-371.
12. Carrol P, Lewin GR, Koltzenburg M, Toyka K, Thoenen H A role for BDNF in mechanosensation. *Nat Neurosci* 1998; 1: 42-46.
13. Cogeshal RE, Carlton SM Receptor localization in the mammalian dorsal horn and primary afferent neurons. *Brain Res Rev* 1997; 24: 28-66.
14. Cogeshal RE, Hong KA, Langford LA, Schaible HG, Schmidt RF Discharge characteristics of fine medial articular afferents at rest and during passive movements of inflamed knee joints. *Brain Res* 1983; 272: 185-188.
15. Collins WF, Mendell LM, Munson JB On the specificity of sensory innervation of cat skeletal muscle. *J Physiol* 1986; 375: 587-609.
16. Copray JC, Brouwer N Neurotrophin-3 mRNA expression in rat intrafusal muscle fibers after denervation and reinnervation. *Neurosci Lett* 1997; 236: 41-44.
17. Copary JCVM, Martingh-Otter IJ, Brouwer N Expresison of calcium-binding proteins in the neurotrophin-3-dependent subpopulation of rat embryonic dorsal root ganglion cells in culture. *Dev Brain Res* 1994; 81: 57-65.
18. Del Valle ME, Calzada B, Suarez-Garnacho S, Vega JA Nerve growth factor receptor (NGFR) immunoreactivity in skeletal muscles of the rat. *Cell Mol Biol* 1992; 38: 443-448.
19. Del Valle ME, Maestro A, Murcia A, Harwin SF, Vega JA Immunohistochemical analysis of mechanoreceptors in the human posterior cruciate ligament. *Eur J Anat* 1997; 1: 97-103.
20. Del Valle ME, Vazquez E, Naves FJ, Represa J, Malinovsky L, Vega JA Immunohistochemical localization of calcium-binding proteins in human cutaneous sensory corpuscles. *Neurosci Lett* 1994; 168: 247-250.
21. Dorn T, Schaible H-G, Schmidt RF Response properties of thick myelinated group II afferents in the medial articular nerve of normal and inflamed knee joints of the cat. *Somatosens Mot Res* 1991; 8: 127-136.
22. Duce IR, Keen P An ultrastructural classification of the neuronal cell bodies of the rat dorsal root ganglion using zinc iodide-osmium impregnation. *Cell Tissue Res* 1977; 185: 2263-277.
23. Ernfors P, Lee KF, Kucera J, Jaenisch R Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous system and loss of limb proprioceptive afferents. *Cell* 1994; 77: 503-512.
24. Fariñas I, Jones KR, Backus C, Reichardt LF Severe sensory and sympathetic deficits in mice lacking neurotrophin-3. *Nature* 1994; 369: 658-661.
25. Fariñas I, Reichardt LF Neurotrophic factors and their receptors: implicatio of genetic studies. *Sem Neurosci* 1996; 8: 133-143.
26. Freeman MAR, Wyke B The innervation of the knee joint: and anatomical and histological study in the cat. *J Anat* 1967; 101: 505-532.
27. Friedel RH, Schnurch H, Stubbusch J, Barde YA Identification of genes differentially expressed by nerve growth factor- and neurotrophin-3-dependent sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12670-12675.
28. Fromm B, Kummer W Nerve supply of anterior cruciate ligaments and of cryopreserved anterior cruciate ligament allografts: a new method for the differentiation of the nervous tissues. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1994; 2: 118-122.
29. From B, Schafer B, Parschh D, Kummer W

- Reconstruction of the anterior cruciate ligament with a cryopreserved ACL allograft. A microangiographic and immunohistochemical study in rabbits. *Int Orthop* 1996; 20: 378-382.
30. Frogren S, Bergh A, Carlsson E, Thornell L-E Studies on the distribution of calcitonin gene-related peptide-like and substance P-like immunoreactivities in rat hind limb muscles. *Histochem J* 1992; 24: 345-353.
 31. Fundin BT, Silos-Santiago I, Ernfrors P, Fagan AM, Aldskogius H, DeChiara TM, y Cols. Differential dependency of cutaneous mechanoreceptors on neurotrophins, trk receptors, and p75 LNGFR. *Dev Biol* 1997; 190: 94-116.
 32. Fyffe REW Laminar organization of primary afferent terminations in the mammalian spinal cord. En: Sensory neurons. Diversity, development, and plasticity. SA Scott (Ed.) Oxford University Press, New York, 1992, pp. 131-139.
 33. Gardner E Reflex muscular responses to stimulation of articular nerves in cat. *Am J Physiol* 1950; 161: 133-141.
 34. Germana A, Catania S, Albuerno M, Esteban I, Fariñas I, Silos-Santiago I, Ciriaco E, Germana G, Vega JA Muscle spindles are normally arranged and innervated in mice carrying a mutation in genes encoding for TrkB or BDNF. Proceeding of 8th National Meeting of GINS, Rome, 1998, p 39
 35. Garrison DW, Foreman RD Classification of dorsal horn neurons based on somatic receptive fields in cats with intact and transected spinal cords: neuronal plasticity. *Brain Res* 1997; 762: 228-230.
 36. Grigg P, Hoffman AH Properties of Ruffini afferents revealed by stress analysis of isolated sensation of cat knee capsule. *J Neurophysiol* 1982; 47: 41-54.
 37. Grigg P, Hoffman AH Stretch-sensitive afferent neurons in cat knee joint capsule: sensitivity to axial and compression stress and strains. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1871-1877.
 38. Grigg P, Hofmann AH, Fogarty KE Properties of Golgi-Mazzoni afferents in cat knee joint capsule, as revealed by mechanical studies of isolated joint capsule. *J Neurophysiol* 1982; 47: 31-40.
 39. Halata Z (1989) Ruffini corpuscle - a stretch receptor in the connective tissue of the skin and locomotion apparatus. *Prog Brain Res* 74: 221-229.
 40. Halata Z Die Sinnesorgane der Haut und der Tiefensensibilität. En: *Handbuch der Zoologie*, Vol VII. H Schliemann, J Niethammer, D Starck Eds., de Gruyter, Berlin, 1993, pp. 1-88.
 41. Halata Z, Badalamene MA, Dee R, Popper M Ultrastructure of sensory nerve endings in the monkey (*Macaca fascicularis*) knee joint capsule. *J Orthop Res* 1984; 2: 169-176.
 42. Halata Z, Groth Innervation of the synovial membrane of cat knee joint capsule. *Cell Tissue Res* 1976; 169: 415-418.
 43. Halata Z, Rettig T, Schulze W (1985) The ultrastructure of sensory nerve endings in the human knee joint capsule. *Anat Embryol* 1985; 172: 265-275.
 44. Heppelmann B (1997) Anatomy and histology of joint innervation. *J Periph Nerv Syst* 2: 5-16.
 45. Heppelmann B, Messlinger K, Neiss WF, Schmidt RF Fine sensory innervation of the knee joint capsule by group III and group IV nerve fibers in the cat. *J Comp Neurol* 1995; 35: 415-428.
 46. Heppelmann B, Shahbazian Z, Hanesch U Quantitative examination of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity nerve fibres in the cat knee joint capsule. *Anat Embryol* 1997; 195: 525-530.
 47. Hietanen-Peltola M, Pelto-Huikko M, Rechartd L, Emson P, Hokfelt T Calbindin D-28k-immunoreactivity in rat muscle spindle; a light and electron microscopic study. *Brain Res* 1992; 579: 327-332.
 48. Hines AE, Birn H, Teglbjaerg PS, Sinkjaer T Fiber type composition of articular branches of the tibial nerve at the knee joint in man. *Anat Rec* 1996; 246: 573-578.
 49. Hogervorst T, Brand RA Mechanoreceptors in joint function. *J Bone Joint Surg* 1998; 80: 1365-1378.
 50. Huerta JJ, Diaz-Terlles R, Naves FJ, Llamas MM, Del Valle ME, Vega JA Epidermal growth factor receptor in adult human dorsal root ganglia. *Anat Embryol* 1996; 194: 253-257.
 51. Hunt CC Mammalian muscle spindles: peripheral mechanisms. *Physiol Rev* 1990; 70: 643-663.
 52. Hunt SP, Mantyh PW, Priestley JV The organization of biochemically characterized sensory neurons. In: Sensory neurons. Diversity, development, and plasticity. SA Scott (Ed.) Oxford University Press, New York, 1992, pp. 60-76.
 53. Ide C, Yoshida Y, Hayashi S, Takashio M, Munger BL A re-evaluation of the cytology of cat Pacinian corpuscles. II. The extreme tip of the axon. *Cell Tissue Res* 1988; 253: 95-103.
 54. Ichikawa H, Deguchi T, Nakago T, Jacobowitz DM, Sugimoto T Parvalbumin, calretinin and carbonic anhydrase in the trigeminal and spinal primary neurons of the rat. *Brain Res* 1994; 655: 241-245.
 55. Iino S, Kabayashi S, Hidaka H Neurocalcin-immunopositive nerve terminals in the muscle spindle, Golgi tendon organ and motor endplate. *Brain Res* 1998; 808: 294-299.
 56. Jami L Golgi tendon organs in mammalian skeletal muscle: functional properties and central actions. *Physiol Rev* 1992; 72: 623-666.
 57. Johansson H, Sjolander P, Sojka P Receptors in the knee joint ligaments and the role in the biomechanics of the joint. *Crit Rev Biomed Eng* 1991; 18: 341-368.
 58. Johansson, Sjolander P, Sojka P A sensory role for cruciate ligaments. *Clin Orthop* 1991; 268: 161-178.

59. Kennedy JC, Alexander IJ, Hayes KC Nerve supply of the human knee and its functional importance. *Am J Sport Med* 1982; 10: 329-335.
60. Kennedy JC, Weinberger HW, Wilson AS Anatomy and function of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg* 1982; 56A: 223-235.
61. Khalsa PS, Grigg P Responses of mechanoreceptor neurons in the cat knee joint capsule before and after anterior cruciate ligament transection. *J Orthop Res* 1996; 14: 114-122.
62. Klein R Role of neurotrophins in mouse neuronal development. *FASEB J* 1994; 8: 738-744.
63. Klein R, Silos-Santiago I, Smeyne RJ, Lira SA, Brambilla R, Bryant S, Zhang L, Snider WD, Barbacid M Disruption of the neurotrophin receptor *trkC* eliminates Ia muscle afferents and results in abnormal movements. *Nature* 1994; 468: 249-251.
64. Krause R, Schmidt M, Schaible H-G Sensory innervation of the anterior cruciate ligament. An electrophysiological study of the response properties of single identified mechanoreceptors in the cat. *J Bone Joint Surg* 1992; 74-A: 390-397.
65. Kucera J, Fan G, Jaenisch R, Linnarsson S, Ernfors P Dependence of developing group of Ia afferents on neurotrophin-3. *J Comp Neurol* 1995; 363: 307-320.
66. Kucera J, Fan G, Walro J, Copray S, Tessarollo L, Jaenisch R Neurotrophin-3 and *trkC* in muscle are non-essential for the development of mouse muscle spindles. *Neuroreport* 1998; 9: 905-909.
67. Lawson SN Morphological and biochemical cell types of sensory neurons. In: Sensory neurons. Diversity, development, and plasticity. SA Scott (Ed.) Oxford University Press, New York, 1992, pp. 27-59.
68. Lawson SN, Weddell PJ Soma neurofilament immunoreactivity is related to cell size and fibre conduction velocity in rat primary sensory neurons. *J Physiol Lond* 1991; 435: 41-63.
69. Levi-Montalcini R The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987; 237: 1154-1162.
70. Liebl DJ, Tessarollo L, Palko ME, Parada LF Absence of sensory neurons before target innervation in brain derived neurotrophic factor-, neurotrophin 3-, and *TrkC*-deficient embryonic mice. *J Neurosci* 1997; 17: 9113-9121.
71. Lieberman AR Sensory ganglia. En: The peripheral nerve. DN Landon (Ed.) Chapman and Hall, London, 1976, pp. 188-278.
72. Lindsay RM Role of neurotrophins and *trk* receptors in the development and maintenance of sensory neurons: an overview. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351: 365-373.
73. Lopez SM, Perez-Perez M, Marquez JM, Naves FJ, Represa J, Vega JA *p75* and *TrkA* neurotrophin receptors in human skin after spinal cord and peripheral nerve injury, with special reference to sensory corpuscles. *Anat Rec* 1998; 251: 371-383.
74. Malinovsky L Mechanoreceptors and free nerve endings. En: Biology of the integument. Vol 2. Vertebrates. J Bereiter-Hahn, AG Matoltsy y KS Richards (Eds.), Springer, Berlin-Heidelberg, 1986, pp. 535-560.
75. Malinovsky L Sensory nerve formations in the skin and their classification. *Microsc Res Tech* 1996; 34: 283-301.
76. Malinovsky L, Cavallotti C, Malinowska I, Tranquilli Leali F, D'Andrea V, Vega JA Desarrollo, topografía y significación funcional de los capilares en los corpusculos de Pacini. *Arch Esp Morfol* 1997; 2: 39-43, 1997.
77. Malinovsky L, Pac L Morphology of sensory corpuscles in mammals. *Acta Fac Med Univ Brunensis* 1982; 79: 5-219.
78. Malinovsky, L, Pac L, Vega JA, Bazilow W (1990) The capsule structure of pacinian corpuscles from the cat mesentery. *Z mikrosk-anat Forsch* 1990; 104: 193-201.
79. Marinozzi G, Ferrante F, Gaudio E, Geppetti P, Amenta F The noradrenergic innervation of the rat knee joint articular capsule and ligaments. *Acta Histochem Cytochem* 1988; 21: 383-387.
80. Marinozzi G, Ferrante F, Gaudio E, Ricci A, Amenta F Intrinsic innervation of the rat knee joint articular capsule and ligaments. *Acta Anat* 1988; 141: 8-14.
81. Marquez JM, Perez-Perez M, Naves FJ, Vega JA Effect of human cord and peripheral nerve injury on human cutaneous sensory corpuscles. An immunohistochemical study. *J Periph Nerv Syst* 1997; 2: 49-59.
82. Matthews PB Where does Sherrington's "muscle sense" originate? Muscle, joints, corollary discharges? *Annu Rev Neurosci* 1982; 5: 189-218.
83. MacKenzie WG, Shim Ssm Day B, Leung G The blood and nerve supply of the knee meniscus in man. *Anat Rec* 1985; 211: 115A-116A.
84. McCarthy PW Innervation of lumbar intervertebral disks - A review. *J Periph Nerv Syst* 1998; 4: 233-242.
85. McDougall JJ, Bray RC, Sharkey KA Morphological and immunohistochemical examination of nerves in normal and injured collateral ligaments of rat, rabbit, and human knee joints. *Anat Rec* 1997; 248: 29-39.
86. Mense S, Prabhakar NR Spinal termination of nociceptive afferent fibres from deep tissues in the cat. *Neurosci Lett* 1986; 66: 169-174.
87. Messlinger K, Pawlak M, Steibach H, Trost B, Schmidt RF A new combination of methods for the localization, identification, and three-dimensional reconstruction of sensory nerve endings of articular afferents characterized by electrophysiology. *Cell Tissue Res* 1995; 281: 283-294.
88. Minichello L, Piehl F, Vazquez E, Schimmang T, Hokfelt T, Represa J, Klein R Differential effects of combined *trk* receptor mutations on dorsal root

- ganglion and inner ear sensory neurons. *Development* 1995; 121: 4067-4075.
89. Molander C, Ygge Y, Dalsgard J-C Substance P-, somatostatin- and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity and fluoride resistant acid phosphatase activity in relation to retrogradely labeled cutaneous, muscular and visceral primary sensory neurons in the rat. *Neurosci Lett* 1987; 74: 37-42.
 90. Munger BL, Yoshida Y, Hayashi S, Osawa T, Ide C A re-evaluation of the cytology of cat pacinian corpuscles. I. The inner core and the clefts. *Cell Tissue Res* 1988; 253: 83-93.
 91. Naves FJ, Huerta JJ, Garcia-Suarez O, Urdangaray N, Esteban I, del Valle ME, Vega JA Distribution of immunoreactivity for cytoskeletal (microtubule, microtubule associated, and neurofilament) proteins in adult human dorsal root ganglia. *Anat Rec* 1996; 244: 246-256.
 92. Nitatori L The fine structure of human Golgi tendon organs as studied by three-dimensional ultrastructure. *J Neurocytol* 1988; 17: 27-41.
 93. O'Brien C, Woolf CJ, Fitzgerald M, Lindsay R, Molander C Differences in the chemical expression of rat primary afferent neurons which innervate, muscle or joint. *Neuroscience* 1989; 32: 493-502.
 94. Oakley RA, Lefcort FB, Clary DO, Reichardt LF, Prevette D, Oppenheim RW, Frank E Neurotrophin-3 promotes de differentiation of muscle spindle afferents in the absence of peripheral targets. *J Neurosci* 1997; 17: 4262-4274.
 95. Pedrosa F, Thornell LE Expression of myosin heavy chain isoforms in developing rat muscle spindles. *Histochemistry* 1990; 94: 213-244.
 96. Perry MJ, Lawson SN, Robertson J Neurofilament immunoreactivity in population sof rat primary afferent neurons: a quantitative study of phosphorylated and non-phosphorylated subunits. *J Neurocytol* 1991; 20: 746-758.
 97. Philippe E, Droz B Calbindin-immunoreactive sensory neurons of dorsal root ganglion project to skeletal muscle in the chick. *J Comp Neurol* 1989; 283: 153-160.
 98. Polacek P Receptors of joints. Their structure, variability and classification. *Acta Fac Med Univ Brunenesis* 1966; 23: 1-107.
 99. Pope DF, Cole KJ, Brand RA Physiologic loading of the anterior cruciate ligament does not activate quadriceps or hamstring in the athesthesized cat. *Am J Sport Med* 1990; 18: 595-599.
 100. Proske U, Schaible HG, Schmidt RF Joint receptor and kinaesthesia. *Exp Brain Res* 1988; 72: 219-224.
 101. Rambuorg A, Clermont Y, Beaudet A Ultrastructural features of six types of neurons in rat dorsal roor ganglia. *J Neurocytol* 1983; 12: 47-66.
 102. Ringstedt T, Kucera J, Lendahll U, Ernfors P, Ibañez CF Limb proprioceptive deficits without neuronal loss in transgenic mice overexpressing neurotrophin-3 in the developing nervous system. *Development* 1997; 124: 2603-2613.
 103. Rovere GD, Adir DM Anterior cruciate-deficient knees: A review of the literature. *Am J Sport Med* 1983; 11: 412-419.
 104. Sasamura T Degeneration and regeneration of of Ruffini corpuscles in the joint capsule. *J Jap Orthop Ass* 1986; 60: 1057-1066.
 105. Schaible H-G, Grubb BD Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 1993; 55: 5-54.
 106. Schaible HG, Schmidt RF Responses of ine medial articular nerve afferents to passive movements of knee joints. *J Neurophysiol* 1983; 49: 1118-1126.
 107. Schaible HG, Schmidt RF Excitation and sensitization of fine articular afferents from cat's knee joint by prostaglandin E2. *J Physiol* 1988; 403: 91-104.
 108. Schenk Y, Spaethe A, Halata Z The structure of sensory nerve endings in the knee joint capsule of the dog. *Anat Anz* 1996; 178: 515-521.
 109. Schutz RA, Mille DC, Kerr CS, Micheli L Mechanoreceptor in human cruciate ligaments. *J Bone Joint Surg* 1984; 66A: 1072-1076.
 110. Schwab W, Bilgicyildirim A, Funk RH Microtopography of the autonomic nerves in the rat knee: a fluoescence microscopic study. *Anat Rec* 1997; 247: 109-118.
 111. Scott SA Sensory neurons. Diversity, development, and plasticity. Oxford University Press, New York, 1992.
 112. Silos-Santiago I, Molliver DC, Ozaki S, Smeyne RJ, Fagan AM, Barbacid M, Snider WD Non-trkA-expressing small DRG neurons are loss in trkA deficient mice. *J Neurosci* 1995; 15: 5929-5942.
 113. Snider WD Functions of the neurotrophins during nervous system development: What the knockouts are teaching us. *Cell* 1994; 77: 627-638.
 114. Snider WD, Silos-Santiago I Dorsal root ganglion neurons require functional neurotrophin receptors for survival during development. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351: 395-403.
 115. Snider WD, Wright DE Neurotrophins casue a new sensation. *Neuron* 1996; 16: 229-232.
 116. Spielman JM, Stauffer EK Morphological observations of motor unit connected in-series to Golgi tendon organs. *J Neurophysiol* 1986; 55: 147-162.
 117. Strassman T T, van der Wal, Halata Z, Drukker J Functional topography and ultrastructure of periarticular mechanoreceptors in the lateral elbow region of the cat. *Aca Anat* 1990; 138: 1-14.
 118. Stucky CL, DeChiara T, Lindsay RM, Ynacopoulos GD, Koltzenburg M Neurotrophin 4 is required for the survival of a subclass of hair follicle receptors. *J Neurosci* 1998; 18: 7040-7046.
 119. Sugimoto T, Takemura M, Ichikawa H, Akai M Carbonic anhydrase activity in the trigeminal primary afferent neuronal cell bodies with peripheral axons innervating the mandibular molar tooth pulps of the rat. *Brain Res* 1989; 505: 354-

- 357.
120. Szabolcs MJ, Koop M, Schaden GE Carbonic anhydrase activity in the peripheral nervous system of rat: the enzyme as a marker for muscle afferents. *Brain Res* 1989; 942: 129-138.
 121. Terenghi G Peripheral nerve injury and regeneration. *Histol Histopathol* 1995; 10: 709-718.
 122. Tessarollo L, Vogel KS, Palko ME, Reid SW, Parada LF Targeted mutation in the neurotrophin-3 gene results in loss of muscle sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 11844-11848.
 123. Vega JA Cutaneous sensory nerve formations: An overview. *Microsc Res Tech* 1996; 34: 281-282.
 124. Vega JA, Catania S, Naves FJ, Albuerne M, Abbate F, Germana G Neurotrophins are involved in the development of different types of mechanoreceptors. XXII Congress of EAVA, Naples, Abstracts Book, 1998, pp. 28
 125. Vega JA, Rodriguez C, Medina M, Martinez A, Bengoechea ME, Perez A Acetyl-cholinesterase and fluoride resistant acid phosphatase activities in dorsal root ganglia in the rat. *Cell Mol Biol* 1989; 35:39-46.
 126. Vega JA, Amenta F, Hernandez LC, Del Valle ME Presence of catecholamine related enzymes in a subpopulation of primary sensory neurons in dorsal root ganglia of the rat. *Cell Mol Biol* 1991; 37: 519-530.
 127. Vega JA, Del Valle ME, Calzada B, Alvarez-Mendez JC Immunohistochemical localization of S100 protein subunits (alfa and beta) in dorsal root ganglia of the rat. *Cell Mol Biol* 1991; 37: 173-181.
 128. Vega JA, Del Valle ME, Haro JJ, Calzada B, Suarez-Garnacho S, Malinovsky L Nerve growth factor receptor immunoreactivity in Meissner and Pacinian corpuscles of the human digital skin. *Anat Rec* 1993; 236: 730-736.
 129. Vega JA, Haro JJ, Del Valle ME Immunohistochemistry of human cutaneous Meissner and Pacinian corpuscles. *Microsc Res Tech* 1996; 34: 351-361.
 130. Vega JA, Humana J, Naves FJ, Esteba I., Del Valle ME Immunoreactivity for phosphorylated 200 kDa neurofilament subunit is heterogeneously expressed in human sympathetic and primary sensory neurons. *Anat Embryol* 1994; 190: 453-459.
 131. Vega JA, Vazquez E, Naves FJ, Del Valle ME, Calzada B, Represa JJ Immunohistochemical localization of the high-affinity NGF receptor (gp140-trkA) in adult dorsal root and sympathetic ganglia, and in nerves and sensory corpuscles supplying digital skin. *Anat Rec* 1994; 240: 579-588.
 132. Verge VM, Richardson PM, Wiesenfeld-Hallin Z, Hokfelt T Differential influence of nerve growth factor on neuropeptide expression in vivo: a novel role in peptide suppression in adult sensory neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 2081-2096.
 133. Wright DE, Zhou L, Kucera J, Snider WD Induction of neurotrophin-3 transgene into muscle selectively rescues proprioceptive neurons in mice lacking endogenous neurotrophin-3. *Neuron* 1997; 19: 503-517.
 134. Zelena J Nerves and mechanoreceptors. Chapman & Hall, London, 1994.
 135. Zelena J, Jirmanova I Reinnervation of rat Pacinian corpuscles after nerve crush during the postcritical period of development. *J Neurocytol* 1995; 24: 955-964.
 136. Zelena J, Soukup T The in-series and in-parallel components in rat hindlimb tendon organs. *Neuroscience* 1983; 9: 899-910.
 137. Zelena J, Zacharova G Reinnervation of cat Pacinian corpuscles after nerve crush. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 93: 285-293.
 138. Zimny ML Mechanoreceptors in articular tissues. *Am J Anat* 1988; 182: 16-32.
 139. Zimny ML, Schutte M, Debezies E Mechanoreceptors in the anterior cruciate ligament. *Anat Rec* 1986; 60: 305-306.
 140. Zimny ML, St. Onge M Mechanoreceptors in the temporomandibular articular disk. *J Dent Res* 1987; 66: 237.