

사람의 슬관절 전방십자인대에서 감각신경의 조직학적 분포

초당대학교 간호학과¹, 원광대학교 의과대학 정형외과학교실², 원광의과학연구소³

김광미¹ · 전철홍^{2,3} · 김봉규²

The Histologic Mapping of Sensory Innervation in the Human Anterior Cruciate Ligament

Kwang Mee Kim, PhD¹, Churl Hong Chun, MD^{2,3}, Bong Gyu Kim, MD²

¹Department of Nursing School, Chodang University, Muan, ²Department of Orthopaedic Surgery, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, ³Institute of Wonkwang Medical Science, Iksan, Korea

Recently, rising curiosity on remnant preservation technique of anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction, there is much interested in being and distribution of the mechanoreceptor of ACL. So, we performed histologic analyzing and mapping of sensory nerve fiber of the human ACL in this study. Total of 20 anterior cruciate ligaments were obtained from total knee replacement. Each ACL samples was divided into seven specimens; tibial insertion site, mid transitional site, femoral insertion site, and in between the sites, and total of 140 tissue samples were stained with hematoxylin-eosin and immunohistochemical, and observed with light microscope. Five hundred thirty-four fine neuroparticle structures, Ruffini corpuscles, and free nerve endings were observed in 20 ACL samples. The mean of fibers observed were 1.88, 1.71, 1.15, 1.08, 1.15, 1.55, and 1.82, respectively from tibial insertional site to femoral insertional site. With immunohistochemical stain, S-100 protein was strong positive at nerve cells, but was weak positive or negative at neurofilament. Mapping of sensory nerve distribution were done based on the results. We identified the mechanoreceptor of the human ACL using optical and immunohistochemical methods and mapped the histologic distribution of that.

Key Words: Anterior cruciate ligament, Proprioception, Histological mapping, Mechanoreceptor

서 론

슬관절의 전방십자인대 손상은 진행성의 슬관절 불안정성과 무력감을 초래하게 되는데, 근래 진단 및 수술 방법 등의 발전에 힘입어 술 후 만족할 만한 결과를 보이고 있다. Chun 등¹⁾은 동종건을 이용한 전방십자인대 재건술 12개월 후 광학 현미경상 정상 전방십자인대와 조직학적으로 유사한 소견을 보인다고 보고하였다. 그러나 전방십자인대 재건술을 통해 전방십자인대의 기계적 안정성을 복원하였음에도 불구하고, 실제 스포츠 활동 등의 기능적 결과와는 일치하지 않는 경우들을 경험하게 된다. Hogervorst와 Brand²⁾는 전방십자인대의 기

Received: August 14, 2012 Revised: October 10, 2012

Accepted: November 14, 2012

Correspondence: Churl Hong Chun

Department of Orthopaedic Surgery, Wonkwang University School of Medicine, 859 Muwang-ro, Iksan 570-711, Korea
Tel: +82-63-850-1254, Fax: +82-63-852-9329

E-mail: cch@wonkwang.ac.kr

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

계적 수용기(mechanoreceptor)에 의한 고유수용감각(proprioception)기능이 슬관절 기능과 많은 관련이 있을 것이라고 하였다. 최근 이런 고유수용감각의 보존을 통해 술 후 재활치료의 효과를 증진시키기 위해 여러 저자들에 의해 잔류조직 보존술식을 이용한 전방십자인대 재건술이 많이 보고되고 있다³⁻⁵⁾.

동물을 이용한 십자 인대의 감각신경섬유에 대한 동물적 연구는 종종 보고되고 있으나⁶⁻¹⁰⁾, 인체의 전방십자인대의 감각신경섬유에 대한 연구는 전방 십자인대 조직의 습득이 어렵기 때문에 드물다^{11,12)}. 그리고, 보고된 결과를 살펴 보면, Zimmy 등¹³⁾은 경골 부착부에 감각신경 수용체가 주로 분포되어 있다고 보고한 반면, Schultz 등¹¹⁾은 대퇴 부착부에 감각신경 수용체의 주된 분포를 보고하여 아직 이견이 많이 있다.

최근 잔류 보존술을 이용한 전방십자인대 재건술의 관심이 높아지면서 전방십자인대에서 기계적 수용기의 존재 및 분포에 대한 관심 역시 높아지고 있다. 이에 저자들은 전방십자인대에서 기계적 수용기의 존재 및 분포 범위에 대한 조직학적 확인 후 이를 지도화(histologic mapping)하기 위해 연구를 시행하였다.

연구 방법

1. 연구 재료

2008년 1월 19일부터 2008년 12월 16일까지 슬관절 퇴행성 관절염에 대해 슬관절전 치환술을 시행 받은 환자 중 육안적으로 건강한 전방십자인대를 가지고 있는 20명의 환자에서 수술 중 경골 및 대퇴골 부착부의 골을 포함하여 20개의 전방십자인대를 채취하였다. 보관 중 전방십자인대의 해부학적 방향의 착오를 없애기 위해, 채취하면서 대퇴 부착부의 내측에 실을

이용하여 매듭을 만들었다(Fig. 1). 채취된 전방십자인대의 평균 길이는 40.9 cm (범위, 36-48 cm)였으며, 평균 두께는 18.4 cm (범위, 15-21 cm)였다. 환자의 평균 연령은 60.9세(범위, 51-66세)였으며, 남자는 3명이었으며, 여자는 17명이었다 (Table 1).

2. 연구 방법

신경 조직을 관찰하기 위하여 핵과 주변 단백을 각각 염색하여 관찰하는 hematoxylin & eosin (H&E)염색법과 항원항체결합을 이용하여 S-100 단백에 대한 면역조직화학염색법을 통해 관찰하였다. 환자로 부터 채취된 조직을 20% formaldehyde가 함유된 마스크폼 2A (DanaKorea, Seoul, Korea)에 24시간 고정하였고, 이 때 뼈 조직이 포함된 조직에 대하여는 탈회를 시행하였으며, 각각의 조직을 경골 부착부(tibial insertion, TI), 중간 이행부(segment, S2-6), 대퇴골 부착부(femoral insertion, FI) 및 그 사이 범위에서 각각 2개 군으로 구분하여 7개씩, 총 140개의 조직을 얻었다(Fig. 1). 이 후 자동침투기를 이용하여 탈수, 투명, 침투과정을 거친 다음에 파라핀으로 포매하여 4 μm 두께의 연속절편을 제작하고 유리 슬라이드에 부착해서 H&E 염색을, ProbeOn Plus Microscope-slide (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA, USA)에 부착하여 면역조직화학염색을 시행하였다.

1) H&E 염색

조직이 부착된 유리슬라이드를 dry oven (58°C)에서 1시간 이상 가열 처리한 후에 실온에서 식힌 후 탈파라핀 및 저농도의 알코올 과정을 거쳐 흡수한다. 이후 hematoxylin 용액(5분), 분별 및 청색화 과정을 거쳐 eosin 염색(1분)을 한 다음 탈수, 투명과정을 거쳐 봉입하였다.

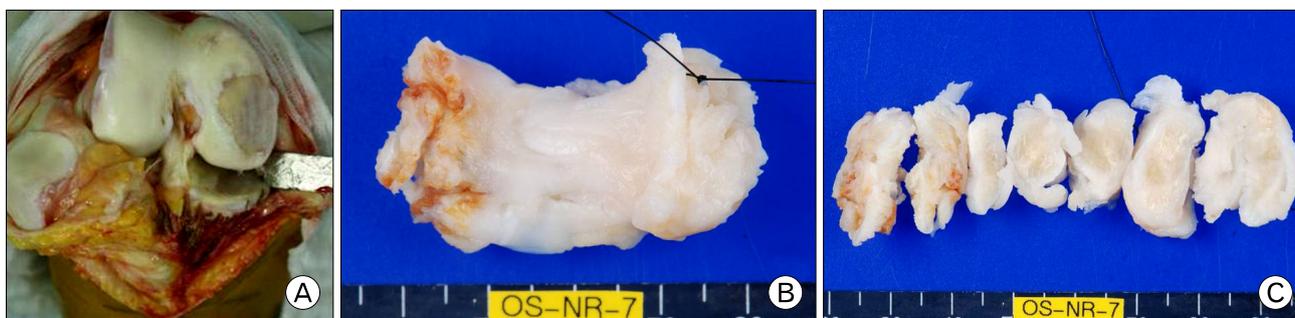


Fig. 1. (A) Intraoperative photograph showed gross finding of healthy anterior cruciate ligaments. (B) The anterior cruciate ligament was completely excised with attached bone blocks and was tagged at femoral attachment site. (C) The specimens was respectively cross-sectioned by 7 groups.

Table 1. Patient analysis data

Pt	Age/sex	Side	Diagnosis	Operation date	ACL gross finding
1	63/F	Left	DO	2008.11.8.	Normal
2	61/M	Right	DO	2008.9.11	Normal
3	62/F	Left	DO	2008.3.14	Normal
4	59/M	Right	DO	2008.6.24.	Normal
5	63/F	Left	DO	2008.10.7.	Normal
6	61/M	Right	DO	2008.1.19.	Normal
7	63/F	Left	DO	2008.2.25.	Normal
8	51/F	Right	DO	2008.12.16.	Normal
9	66/F	Left	DO	2007.12.15.	Normal
10	63/F	Right	DO	2008.11.8.	Normal
11	61/F	Left	DO	2008.9.25	Normal
12	62/F	Left	DO	2008.3.07	Normal
13	59/F	Right	DO	2008.6.11.	Normal
14	63/F	Left	DO	2008.10.19.	Normal
15	61/F	Left	DO	2008.1.26.	Normal
16	63/F	Left	DO	2008.2.20.	Normal
17	51/F	Right	DO	2008.12.06.	Normal
18	66/F	Left	DO	2007.12.25.	Normal
19	65/F	Left	DO	2008.7.09.	Normal
20	55/F	Right	DO	2008.7.19.	Normal

Pt: patient, ACL: anterior cruciate ligament, DO: degenerative osteoarthritis.

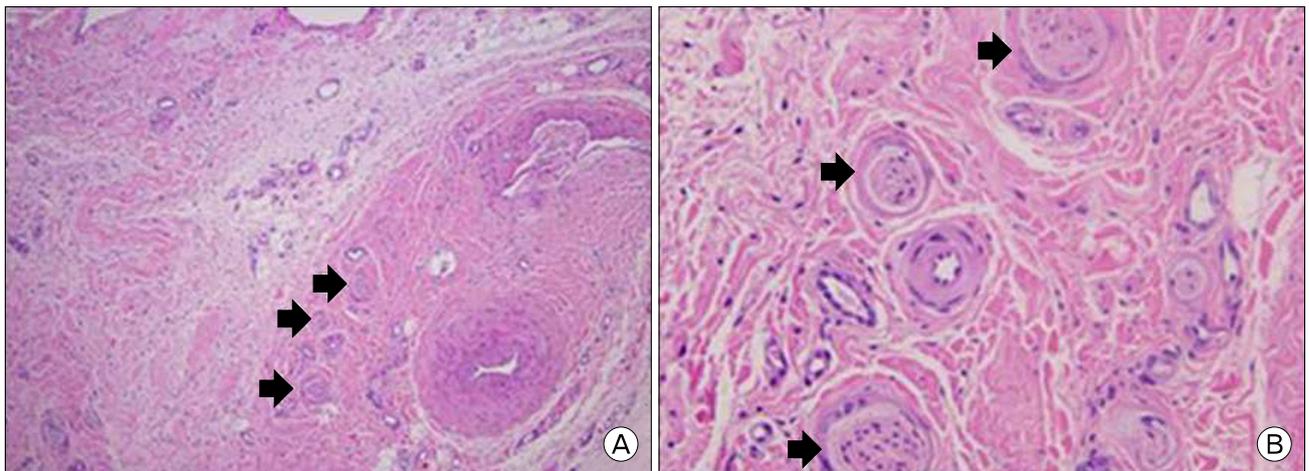


Fig. 2. (A) Ruffini's corpuscles and bundle with perineurium are observed (H&E, ×100). (B) Nerve bundles with perineurium are seen in the loose and dense connective tissues (H&E, ×400) (black arrow).

2) 면역조직화학염색

조직이 부착된 ProbeOn Plus Microscope slide를 dry oven (58°C)에서 1시간 이상 가열 처리한 후에 실온에서 식힌 후 탈파라핀 및 수세과정을 거친 후 내인성 과산화 효소 억제 방법으로 Hydrogen Peroxide Block (Lab Vision, Fremont, CA, USA) 용액을 사용하여 45°C에서 5분간 반응시킨 후 Tris 완충액으로 4회 세정하였다. 비특이적 반응을 줄이기 위하여 Ultra V Block (Lab Vision)용액으로 45°C에서 3분간 반응시킨 후

Tris 완충액에 4회 세정하였다. 일차항체인 S-100 단백(Lab Vision, USA; 1:200)을 45°C에서 30분 반응시키고 Tris 완충액에 4회 세정한 후 일차 항체의 역가를 증가 시켜주고 Polymer-HRP (Lab Vision)가 일차항체에 잘 침투할 수 있도록 Primary Antibody Enhancer (Lab Vision)용액을 45°C에서 10분간 반응시킨 후 Tris 완충액에 4회 세정하였다. 이차 항체반응으로 F(AB) 2 fragment에 horseradish peroxidase가 표지되어 있는 mouse immunoglobulin G (IgG)와 rabbit IgG 항체를 검출 할 수는 Polymer-HRP (Lab Vision) 용액을 이용하여 45°C에서

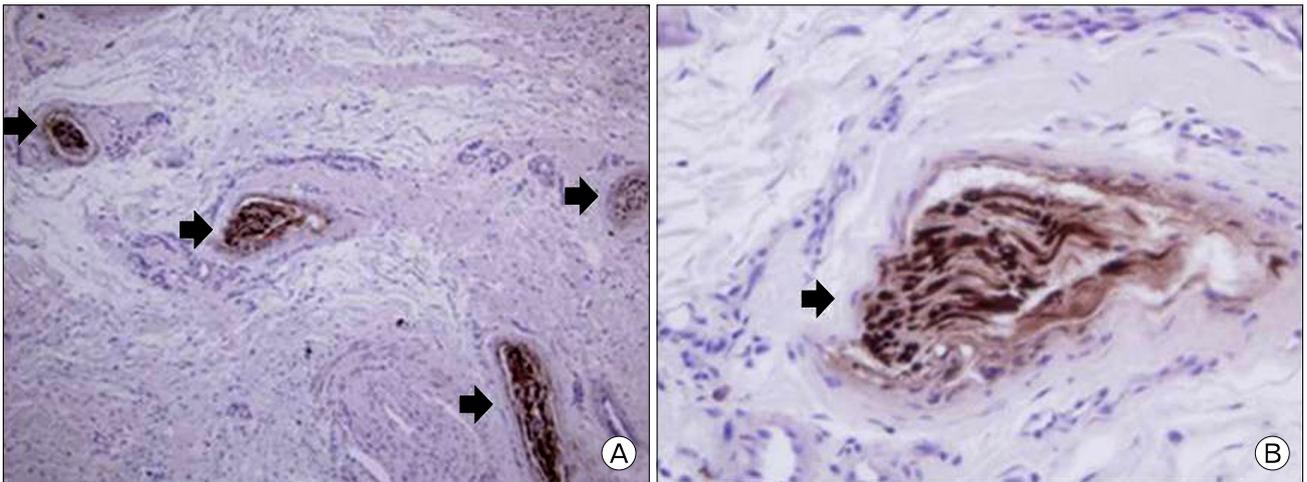


Fig. 3. (A) S-100 protein positive nerve cells are presented by immunohistochemical staining for S-100 protein (×100). (B) S-100 protein positive nerve cells are presented by immunohistochemical staining for S-100 protein (×400) (black arrow).

Table 2. Morphological classification of mechanoreceptors according to Freeman and Wyke⁸⁾

Type	Eponyms	Average size (μm)	Morphology
I	Ruffini	100×40	Globular or ovoid corpuscle with thin capsule
II	Pacini	280×120	Cylindrical or corpuscle with thick, lamellate capsule
III	Golgi	600×100	Fusiform corpuscle with thin capsule
IV	Free nerve endings	0.5–1.5	Unmyelinated free nerve endings

15분 반응시킨 후 Tris 완충액으로 4회 세정한 다음 diaminobenzidine (Lab Vision) 용액으로 실온에서 10분 정도 발색시킨 후 Tris 완충액으로 4회 세정하고 Gill's hematoxylin 으로 1분간 대조 염색하여 봉입 후 광학현미경하에서 관찰하였고, 갈색으로 발현된 신경 조직 섬유를 관찰하였다.

3) 염색 결과 판독

결과 판독은 단일 신경병리 학자가 관찰하여 각 슬라이드마다 neurofilament 항체에 염색되어 과립상으로 적갈색 염색이 되는 경우를 신경섬유나 기계적 수용기에 대한 양성으로 판정하였으며, 이렇게 염색된 신경섬유와 자유신경종말의 형태를 보고 조직학적으로 분류하였다. 먼저 H&E 슬라이드에서 광학현미경 저배율(×100)과 고배율(×400)로 신경조직 관찰 및 형태를 확인하였다(Fig. 2). 또한, S-100 단백질면역조직화학염색을 통하여 저배율(×100)에서 갈색으로 발현된 신경 조직의 수를 측정하였고, 고배율(×400)에서 신경 조직의 형태를 관찰하였다(Fig. 3). 관찰된 신경조직의 형태적 평가는 Freeman과 Wyke⁸⁾의 분류를 인용하여, 1형 Ruffini 소체, 2형 Pacini 소체 그리고 3형 골지의 신경인대 말단(neurotendinous endings of Golgi)의 피막이 있는 3가지 기계적 수용체와 피막이 없는

무수초의 자유신경종말로 분류하여 관찰하였다(Table 2).

4) 통계 처리

경골 및 대퇴골 부착부 골과 함께 절제된 전방십자인대를 7개의 조각으로 나누어 경골 부착부, 대퇴골 부착부 및 5개의 중간 이행부로 분류하여 총 7개의 그룹에서 140개의 조직을 관찰하였으며, 각각의 그룹에서 관찰된 총 신경수를 비교하였으며, 통계학적 의미는 Unpaired Student t-test를 통해 검증하였다.

결 과

1. 광학 현미경적 관찰 소견

20개의 전방십자인대를 140개의 조직으로 나누어 광학 현미경으로 관찰하였을 때, 지방 변성 등의 퇴행성 변화를 보이는 조직은 없었으며, 총 534개의 기계적 수용기가 관찰되었다. 이들을 조직학적 형태에 따라 분류하면, 원형 또는 타원형의 얇은 피막에 싸인 Ruffini 소체와 무수초(unmyelinated)의 자유신경종말은 형태학적으로 어떠한 신경 소체로 분류하기 힘든

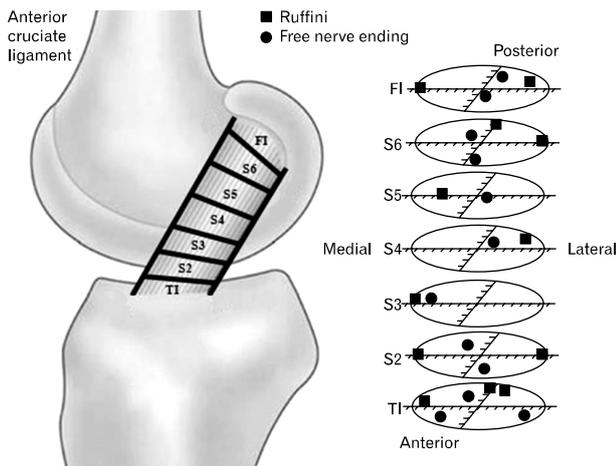


Fig. 4. Typical mapping of an anterior cruciate ligament specimen representing the frequency and distribution of neural structures. TI: tibial insertion, FI: femoral insertion, S: segment.

구조물로 간주하여 관찰하였다. 원뿔형의 두꺼운 피막에 싸인 Pacini 소체는 관찰되지 않았다. 이렇게 관찰되어진 소견을 토대로 각각의 기계적 수용기의 위치를 지도화(mapping)하였다(Fig. 4).

2. 면역세포화학 검사 소견

면역세포화학 검사상 S-100 protein에 대해서는 강한 양성 발현을 보였으나, neurofilament에 대해서는 약한 양성 발현이나 음성을 보여준 경우가 많았다. 골부착부와 활액막으로 이행하는 부위에서 양성인 신경조직이 많이 분포하고 있었고, 주로 경골과 대퇴골 부착부 인대를 둘러싸는 활막하층(subsynovial)과 섬유 속 사이(interfascicular) 기질 내에 산재하였고 특히 혈관 주위에 많았다.

전방십자인대에서 각 부위별로 관찰된 평균 신경수는 경골 부착부에서 대퇴골 부착부 순으로 1.88개, 1.71개, 1.15개, 1.08개, 1.15개, 1.55개, 1.82개였다(Fig. 5). 각 부위에서 관찰된 신경수를 토대로 경골(TI) 또는 대퇴골 부착부(FI)와 중간 이행부의 중앙 조직(S4)의 평균 신경수의 차이에 대한 분석에서 중간 이행부보다 통계학적 의의가 있는 증가를 보였으나 ($p=0.038$), 대퇴골 부착부에서는 중간 이행부보다 다소는 증가하였으나 통계학적 의의는 없었다($p=0.057$).

고 찰

저자들은 사람의 전방십자인대를 채취한 후 이들의 기계적 수용기를 조직학적으로 확인하였으며 이를 바탕으로 전체

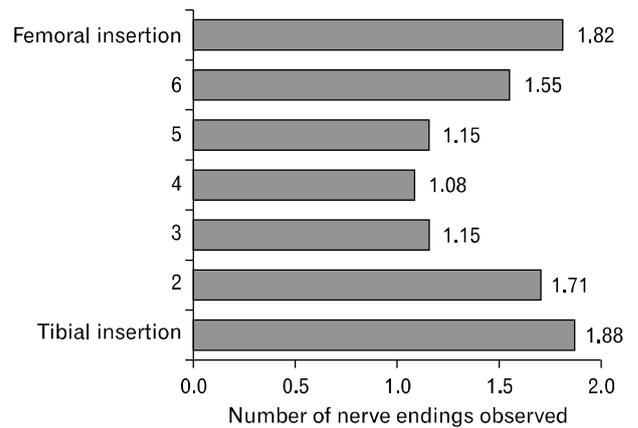


Fig. 5. Site dependent difference of nerve cell numbers.

전방십자인대에서의 기계적 수용기를 지도화하여 표시하였다. 기계적 수용기는 체내의 모든 관절 주위 조직 및 인대 내에서 발견되며, 그 기능은 생리적 자극을 중추 신경계로 전달하여 관절의 운동 범위와 관절낭의 긴장도를 조절하며, 관절의 퇴행성 변화 및 불안정성을 방지하는 근육반사에 중요한 역할을 한다¹⁴⁾.

Zimny 등¹³⁾은 전방십자인대의 기계적 수용기로 자유신경 종말 외에 Ruffini 소체와 Pacini 소체를 관찰하였고, 이 중 크기가 큰 Ruffini 소체는 Golgi 소체와 유사하다고 하였으며 이를 Ruffini 소체의 변형으로 간주하였다. Chun과 Lee¹⁵⁾는 동종건의 이식 후에 대한 조직학적 연구에서, 수술 후 12개월째 다량의 Golgi 소체 및 내핵질 세망이 관찰되었다고 보고하였다. 여러 연구에서 전방십자인대의 기계적 수용기는 주로 Ruffini 소체와 자유신경종말이며, Ruffini 소체가 가장 흔한 것으로 기술되고 있다^{2,13,16)}. 본 연구에서는 기계적 수용기의 신경종말인 자유신경종말, Ruffini 소체와 Pacini 소체 가운데 Ruffini 소체와 자유신경종말이 관찰되었고, Pacini 소체는 주로 관절낭에 존재하므로 관절강내의 인대 내에서는 관찰되지 않았던 것으로 생각된다. 또한 Golgi tendon organ-like 구조의 신경인대말단은 주로 근육과 인접한 부위에서 관찰되므로 역시 관절강 내 인대에서는 관찰되지 않았던 것으로 생각된다. 또한 여러 임상 연구에서 고령 및 관절염의 진행에 따라 고유수용감각의 저하가 나타난다고 하였다¹⁷⁻¹⁹⁾. 본 연구에 사용되어진 전방십자인대가 고령의 것이기 때문에 관찰되지 않는 기계적 수용기의 숫자 및 형태학적 분류가 있을 수 있다고 생각되어진다.

각 기계적 수용기의 기능 중 자유신경종말은 염증과 통증 자극에 반응하는 통각수용체(nociceptor)이며, Pacini 소체는 압박(compression)자극에 주로 활성화되는 반면, Ruffini 소체는

신연(stretch)자극에 반응하는 것으로 알려져 있다^{20,22)}. Clark와 Burgess²³⁾는 기계적 수용기를 반응속도에 따라 Pacini 소체처럼 빠른 순응을 보이는 것은 관절운동의 감각을 매개하고, Ruffini 소체와 Golgi tendon organ-like 구조는 느린 순응을 보이는 것들로 관절의 위치 감각을 매개한다고 보고하였다. 전방십자인대에 Ruffini 소체가 많이 발견되는 것은 슬관절에서 전방십자인대가 신연 자극과 위치 감각에 있어 주된 기능을 하는 것과 관련이 있을 것으로 생각된다.

전방십자인대는 슬관절의 고유수용감각에 중요한 구조물이다. Schultz 등¹¹⁾은 사람의 전방십자인대에서 기계적 수용기의 존재 및 슬관절의 고유수용감각 역할에 있어 전방십자인대의 역할 대해서 보고하였고, Ochi 등²⁴⁾도 전방십자인대의 고유수용감각 기능과 기계적 기능에 대해 기술하였으며, Schutte 등²⁵⁾도 역시 사람의 전방십자인대는 자유 신경 말단과 같은 기계적 수용기에 의해 신경 지배를 받고 있다고 하였다. 저자들 역시, 사람의 전방십자인대를 H&E 염색과 S-100 protein에 대한 면역조직화학을 통해 전방십자인대에서 기계적 수용기의 존재 및 분포를 확인 하였으며, 이런 기계적 수용기가 슬관절에서 고유수용감각 기능에 있어서 중요한 기능을 수행할 것이라 생각한다.

Zimny 등¹³⁾은 고유수용감각기능을 가진 기계적 수용기가 전방십자인대의 경골 부착부위에 주로 존재한다는 것을 조직학적으로 증명하였다. 저자들은 전방십자인대에서, 특히 양 끝의 골 부착부와 활액막으로 이행하는 부위에서 S-100 protein 면역조직화학적 염색에 양성인 신경 조직이 많이 분포하고 있는 점과 경골 부착부에서 대퇴골 부착부까지 1.88개, 1.71개, 1.15개, 1.08개, 1.15개, 1.55개, 1.82개의 신경수가 관찰되었고, 경골 부착부에서 통계학적 의의가 있는 결과를 가짐을 통해 경골 부착부에 고유 수용 감각을 가진 기계적 수용기들이 주로 분포함을 도출하였다. 더욱이, 본 연구에서는 신경 조직의 존재에 대한 관찰에서 그치지 않고, 그 분포를 토대로 사람의 전방십자인대의 신경 조직을 조직학적으로 지도화하여 횡단면에서의 신경 조직의 분포 도출하여 전방십자인대 잔류보존술을 이용한 전방십자인대 재건술에 이를 실제적으로 적용할 수 있게 하였다.

관절경적 십자인대재건술을 시행할 때 파열된 인대의 잔류 조직을 완전히 제거하면, 수술 중 시야를 넓히는데 도움이 되어 인대 재건 작업을 손쉽게 할 수 있게 할 뿐 아니라 동시에 충돌증후군의 발생 위험도를 낮출 수 있다. 이에 반해 전방십자인대 파열 후 잔재를 보존하는 방법은 수술 시야를 좋지 않게 하여 재건술 시 정확한 삽입점을 찾기 어렵게 만들 뿐만

아니라 Cyclops lesion에 의한 신전 장애 등을 유발할 수 있다. 그러나, 잔류 보존술시 잔류 조직에 남아있는 기계적 수용기에 때문에 고유 수용 감각 기능을 유지 하여 좋은 결과를 얻을 수 있다고 하였다. 이에 대해 Lee 등⁵⁾은 전방십자인대 재건술시 경골 부착부에서 많은 잔류 조직을 남길 수록, 고유감각기능의 향상을 가져 올 수 있다고 하였다. 그리고, Adachi 등²⁶⁾ 역시 전방십자인대 재건술을 시행할 때 파열 건의 잔류 조직을 보존하는 군이 파열 건을 제거하고 십자인대 재건술을 시행한 군에 비하여 전후방 안정성과 인대 말미의 강직성 등에서 좋은 결과를 보고하며, 관절 위치 감각의 정확도에서도 좋은 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 전체 전방십자인대 내에서의 기계적 수용기들의 분포를 조직학적 지도화하였고, 이를 통해 경골 부착부에 고유 수용 감각을 가진 기계적 수용기들이 주로 분포함을 관찰하였다. 이는 전방십자인대 재건술 시에 파열된 전방십자인대의 잔류 조직을 완전히 제거하지 않고 보존하는 것, 특히 경골 부착부의 잔류 조직을 최대한 보존함으로써, 전방십자인대 재건 후 고유수용감각의 유지에 도움이 될 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는, 사용된 전방십자인대가 평균 연령이 60.9세로 비교적 고령의 것이다. 이는 잔류조직 보존술을 이용한 십자인대 재건술이 흔히 시행되는 젊은 환자의 것과는 기계적 수용기의 숫자와 발견된 수용체의 분류에서 차이가 있을 것이라 생각된다. 그러나, 젊은 환자의 전방십자인대 전체를 얻는 것은 어려운 일이고 또한 전방십자인대의 기계적 수용기에 대한 조직학적 지도화의 관련된 보고가 없어, 본 연구는 앞으로의 전방십자인대의 기계적 수용기에 대한 연구의 초석이 될 뿐 아니라 잔류조직 보존술을 이용한 전방십자인대 재건술의 이론적 바탕이 될 수 있을 것이라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Chun CH, Han HJ, Lee BC, Kim DC, Yang JH. Histologic findings of anterior cruciate ligament reconstruction with Achilles allograft. Clin Orthop Relat Res 2004;(421):273-6.
2. Hogervorst T, Brand RA. Mechanoreceptors in joint function. J Bone Joint Surg Am 1998;80:1365-78.
3. Ahn JH, Lee YS, Ha HC. Anterior cruciate ligament reconstruction with preservation of remnant bundle using hamstring autograft: technical note. Arch Orthop Trauma Surg 2009;129:1011-5.
4. Kim SJ, Jo SB, Kim TW, Chang JH, Choi HS, Oh KS. A modified arthroscopic anterior cruciate ligament double-bundle reconstruction technique with autogenous quadriceps tendon

- graft: remnant-preserving technique. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129:403-7.
5. Lee BI, Kwon SW, Kim JB, Choi HS, Min KD. Comparison of clinical results according to amount of preserved remnant in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction using quadrupled hamstring graft. *Arthroscopy* 2008;24:560-8.
 6. Boyd IA. The histological structure of the receptors in the knee-joint of the cat correlated with their physiological response. *J Physiol* 1954;124:476-88.
 7. Ekholm J, Eklund G, Skoglund S. On the reflex effects from the knee joint of the cat. *Acta Physiol Scand* 1960;50:167-74.
 8. Freeman MA, Wyke B. The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat. *J Anat* 1967;101: 505-32.
 9. Burgess PR, Clark FJ. Dorsal column projection of fibres from the cat knee joint. *J Physiol* 1969;203:301-15.
 10. Marinozzi G, Ferrante F, Gaudio E, Ricci A, Amenta F. Intrinsic innervation of the rat knee joint articular capsule and ligaments. *Acta Anat (Basel)* 1991;141:8-14.
 11. Schultz RA, Miller DC, Kerr CS, Micheli L. Mechanoreceptors in human cruciate ligaments. A histological study. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:1072-6.
 12. Song EK, Kim HS, Han HJ, Bae CS, Yoon JR. Innervation of human cruciate ligaments. *J Korean Knee Soc* 1992;4:197-207.
 13. Zimny ML, Schutte M, Dabezies E. Mechanoreceptors in the human anterior cruciate ligament. *Anat Rec* 1986;214:204-9.
 14. Katonis P, Papoutsidakis A, Aligizakis A, Tzanakakis G, Kontakis GM, Papagelopoulos PJ. Mechanoreceptors of the posterior cruciate ligament. *J Int Med Res* 2008;36:387-93.
 15. Chun CH, Lee HS. histologic findings of anterior cruciate ligament reconstructed with bone -patella tendon- bone allograft: prospective study. *J Korean Orthop Assoc* 1998;33:707-13.
 16. Krauspe R, Schmitz F, Zoller G, Drenckhahn D. Distribution of neurofilament-positive nerve fibres and sensory endings in the human anterior cruciate ligament. *Arch Orthop Trauma Surg* 1995;114:194-8.
 17. Skinner HB, Barrack RL, Cook SD. Age-related decline in proprioception. *Clin Orthop Relat Res* 1984;(184):208-11.
 18. Pai YC, Rymer WZ, Chang RW, Sharma L. Effect of age and osteoarthritis on knee proprioception. *Arthritis Rheum* 1997;40:2260-5.
 19. Bullock-Saxton JE, Wong WJ, Hogan N. The influence of age on weight-bearing joint reposition sense of the knee. *Exp Brain Res* 2001;136:400-6.
 20. Grigg P, Hoffman AH. Properties of Ruffini afferents revealed by stress analysis of isolated sections of cat knee capsule. *J Neurophysiol* 1982;47:41-54.
 21. Grigg P, Hoffman AH. Stretch-sensitive afferent neurons in cat knee joint capsule: sensitivity to axial and compression stresses and strains. *J Neurophysiol* 1996;75:1871-7.
 22. Messlinger K, Pawlak M, Steinbach H, Trost B, Schmidt RF. A new combination of methods for the localization, identification, and three-dimensional reconstruction of the sensory endings of articular afferents characterized by electrophysiology. *Cell Tissue Res* 1995;281:283-94.
 23. Clark FJ, Burgess PR. Slowly adapting receptors in cat knee joint: can they signal joint angle? *J Neurophysiol* 1975;38: 1448-63.
 24. Ochi M, Adachi N, Deie M, Kanaya A. Anterior cruciate ligament augmentation procedure with a 1-incision technique: anteromedial bundle or posterolateral bundle reconstruction. *Arthroscopy* 2006;22:463.e1-5.
 25. Schutte MJ, Dabezies EJ, Zimny ML, Happel LT. Neural anatomy of the human anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69:243-7.
 26. Adachi N, Ochi M, Uchio Y, Sumen Y. Anterior cruciate ligament augmentation under arthroscopy. A minimum 2-year follow-up in 40 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120:128-33.