

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. Westf.  
(Direktor: Prof. Dr. W. GIESE)

## **Elektronenoptische Untersuchungen an Wachstumsendkolben regenerierender peripherer Nervenfasern\***

S. BLÜMCKE und H. R. NIEDORF

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. Mai 1965)

Regenerierende periphere Nervenfasern bilden an ihren Faserspitzen kolbenförmige Axonaufreibungen.

Diese Tatsache wurde zuerst von RAMÓN Y CAJAL an silberimprägnierten Nerven beobachtet und später von anderen Autoren wiederholt bestätigt (ausführliche Literaturdarstellung siehe KNOCHE und BLÜMCKE). Das Endkolbenplasma hat nach lichtmikroskopischen Untersuchungen (KNOCHE und BLÜMCKE) eine große Affinität zu Silbersalzen und Osmiumsäure. Histochemisch lässt sich in den Endkolben eine deutliche Steigerung der Aktivität oxydatischer Enzyme nachweisen (KREUTZBERG und WECHSLER). Der N. ischiadicus des Kaninchens besteht zum größten Teil aus cholinergischen Fasern, die während der Regeneration eine Steigerung der Acetylcholin-Esterase im Endkolbenplasma aufweisen (BLÜMCKE). Elektronenoptische Untersuchungen an regenerierenden Axonen sind bisher von ESTABLE, ACOSTA-FERREIRA und SOTELO, GLIMSTEDT und WOHLFAHRT, OHMI, WECHSLER und HAGER, WETTSTEIN und SOTELO, DAVID, WINKELMANN und MARX, SCHLOTE, HAGER, LAMPERT und CRESSMAN sowie von SCHLAEPPER und HAGER (1 u. 2) veröffentlicht worden. In eigenen elektronenoptischen Studien wurde die Feinstruktur der sog. „Neurofilamente“ [BLÜMCKE und NIEDORF (1)] sowie die Bildung und Auflösung der Lamellenkörper [BLÜMCKE und NIEDORF (2)] während der beginnenden Axonaussprossung untersucht. In einzelnen Axonen konnten Glykogenablagerungen während der Transformationsphase beobachtet werden (BLÜMCKE, THEMANN und NIEDORF). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von WETTSTEIN und SOTELO konnte die Bildung der sog. „Neurofilamente“ aus vesiculären und tubulären Vorstufen morphologisch nachgewiesen werden. Die Neubildung der Vesikel im Endkolben aussprossender Nervenfasern ist bisher noch nicht einheitlich geklärt worden.

In der vorliegenden Arbeit wird daher erneut auf die Feinstruktur der Wachstumsendkolben eingegangen. Im einzelnen soll die Bildung der vesiculären Endkolbenstrukturen sowie das Verhalten der Axoplasmagrenzmembran bei der Axonsprossung untersucht werden.

### **Beobachtungsgut und Methodik**

Als Untersuchungsobjekt wurde der N. ischiadicus des Kaninchens gewählt. Der Nerv wurde unter streng aseptischen Bedingungen scharf durchtrennt. Die nachfolgende Nervenaussprossung konnte nach Überlebenszeiten von 5—20 Tagen elektronenoptisch untersucht werden. Die Fixierung des in kleinste Stückchen zerteilten proximalen Stumpfes und der Nervennarbe erfolgte in eisgekühlter 1%iger Osmiumtetroxydösung (pH 7,3) für 3 bis 6 Std. Der Fixierungsflüssigkeit war nach der Methode von WOHLFARTH-BOTTERMANN Kaliumbichromat zugesetzt. Nach erfolgter Entwässerung in der aufsteigenden Acetonreihe wurde das Material in Vestopal W eingebettet und der Kunststoff bei 60° C polymerisiert. Die ultradünnen Schnitte wurden am Porter-Blum-Ultramikrotom angefertigt und auf Kupfernetze mit Formvar-Trägerfolien aufgezogen. Die Schnittkontrastierung erfolgte in einer Bleicitrat-Lösung nach der Methode von REYNOLDS. Die Präparate wurden mit dem Elmskop I der Firma Siemens und dem EM 9 der Firma Zeiss beobachtet und photographiert. Die Primärvergrößerungen betrugen 6000—30000:1.

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

### Befunde

#### a) Verschiedene Endkolbentypen

Je nach der Regenerationsphase lassen die Wachstumsendkolben eine unterschiedliche Plasmastruktur erkennen. Zum Zeitpunkt der beginnenden Axonaussprossung enthalten die Endkolben zahlreiche Lamellenkörper, dicht nebeneinanderliegende Vesikel und unterschiedlich große Mitochondrienanhäufungen (vgl. Abb. 1).

Sie geben dem Endkolbenplasma im Licht- und Elektronenmikroskop oft ein auffallend dunkles Aussehen. Mit fortschreitender Regeneration nimmt die Zahl der Lamellenkörper stark ab. In den Endkolben der Nervennarbe sind meist nur ganz vereinzelt noch Lamellenkörper zu beobachten. Einzelne Endkolben bleiben im Bereich der Trümmerzone des proximalen Stumpfes noch mehrere Wochen nach der Durchschneidung liegen. Sie zeichnen sich vor allem durch ihre ungewöhnliche Größe und den hohen Gehalt an Lamellenkörpern aus. Nach lichtmikroskopischen Messungen (KNOCHE und BLÜMCKE) können sie eine Breite von  $50\mu$  erreichen. Die schnell wachsenden Endkolben



Abb. 1. Längs getroffene, regenerierende, markhaltige Nervenfaser. Kaninchen. 10 Tage nach N. ischiadicus-Durchschneidung. Proximaler Nervenstumpf. Einbettung: Vestopal W. Bleikontastierung. Vergr.: 12000 fach. A Axoplasm in der Transformationsphase mit vesiculärer Schwellung des neuroendoplasmatischen Reticulums; E Wachstumsendkolben mit vesiculärem neuroendoplasmatischen Reticulum, Mitochondrien und Lamellenkörpern (L); M Markscheide; R Endscheide eines Ranvierschen Schnürringes; S Fortsatz einer Schwannschen Zelle; K kollagene Fibrillen im Interstitium

haben locker zusammenliegende 80—100  $\mu$  große Vesikel und ein helles Grundplasma (Abb. 2a und b). Sie sind im allgemeinen schmal und langgezogen und haben im Vergleich zu den langsam wachsenden dichten kugel- und birnenförmigen Endkolben mehr zylindrische Gestalt.

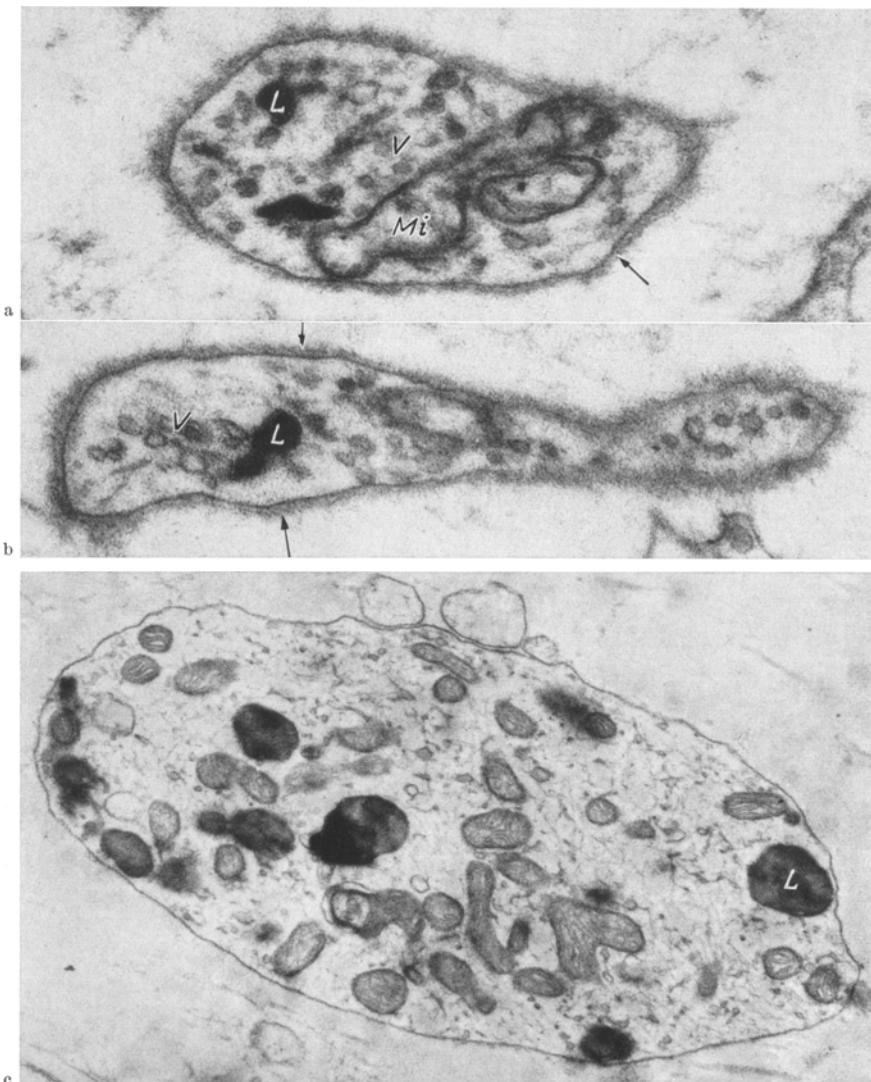


Abb. 2a—c. Vorwiegend quer getroffene solitäre Axonregenerate in der Nervennarbe. Kaninchen, 18 Tage nach N. ischiadicus-Durchschneidung. a und b Faserendigungen mit vesikulärem neuroendoplasmatischem Reticulum die nur von einer Basalmembran umgeben sind. c Endkolbenhalsteil mit Anhäufungen von Mitochondrien, Lamellenkörpern und vesiculär-tubulärem neuroendoplasmatischem Reticulum. Das Regenerat ist weder von einer Leitgewebszelle noch von einer Basalmembran umgeben. Vergr.: a und b 50 000fach, c 35 000fach. V vesikuläres neuroendoplasmatisches Reticulum; L Lamellenkörper; Mi Mitochondrium; Pfeile bezeichnen die Basalmembran

#### b) Begrenzende Zellstrukturen der Endkolben

Im zentralen Stumpf treffen die meisten Wachstumsendkolben während der Regeneration auf Schwannsche Zellen. Dabei legen sich die phagocytierten

und proliferierenden Schwannschen Zellen an den Endkolben an und wandeln sich wieder zu Leitgewebszellen um (BLÜMCKE). Im Bereich des zentralen Stumpfes wird daher der größte Teil der Endkolben vollständig oder weitgehend von den Zellfortsätzen Schwannscher Zellen umschlossen (vgl. Abb. 1 bei S.). Die Zellmembranen vom Endkolben und von der Schwannschen Zelle liegen zumeist unmittelbar aufeinander. Bildet der Endkolben beim Vorwachsen kleine fingerförmige Plasmaausstülpungen, so erscheint das Cytoplasma der Leitzelle in der Regel neben der Ausstülpung ebenfalls fingerförmig in den Endkolben eingesenkt. Gegen das Interstitium ist die Leitzelle in typischer Weise durch eine schmale Basalmembran abgegrenzt.

In der Nervennarbe kommt es vor, daß Axonregenerate auf Mesenchymzellen aus dem Perineurium stoßen. Diese können ebenfalls zu Leitgewebszellen umgewandelt werden und lassen in fortgeschrittenen Regenerationsstadien keinen Unterschied mehr zu Schwannschen Zellen des zentralen Stumpfes erkennen (BLÜMCKE).

Im Untersuchungsgut konnten einzelne Faserregenerate in der Nervennarbe beobachtet werden, die frei von einer umscheidenden Leitzelle waren (vgl. Abb. 2). Die Regenerate grenzen entweder unmittelbar an den freien interstitiellen Raum (Abb. 2c) oder waren von einer typischen schmalen Basalmembran umhüllt. Vereinzelt fielen auch Axonregenerate auf, die einer intakten Schwannschen Zelle eng anlagen und sich offenbar zwischen Zelloberfläche und zugehöriger Basalmembran vorgeschoben hatten.

### c) Die Bildung der Wachstumsendkolben

In früheren Arbeiten (KNOCHE und BLÜMCKE, BLÜMCKE) wurden lichtmikroskopische Beobachtungen über die Bildung von Wachstumsendkolben mitgeteilt. Diese bilden sich nicht unmittelbar an der Durschsehneidungsstelle der Nervenfasern, sondern wie das bereits von BIELSCHOWSKY (1910) genauer beschrieben wurde, im Bereich der Ranvierschen Schnürringe ein bis zwei Internodien proximal von der Schnittstelle. Der Axonabschnitt zwischen Endkolbenneubildung und Schnittstelle der Fasern ist zunächst noch erhalten, fällt später aber der initialen Degeneration anheim.

Die früheren Beobachtungen finden durch die neue elektronenoptische Untersuchung eine Bestätigung. Wie in Abb. 3 zu erkennen ist, bildet sich der Endkolben im Bereich des Ranvierschen Schnürringes. Die abgebildete Nervenfaser befindet sich in der Phase der beginnenden Transformation. Diese Transformation beschränkt sich auf einen kleinen Axonabschnitt. Er befindet sich in der Regel mehrere 100  $\mu$  von der Schnittstelle entfernt. Es ist typisch für periphere Nerven, daß sich die Endkolben am distalen Ende eines Internodiums in Höhe der Endschleifen der Markscheide ausbilden. Die Axoplasmatransformation beginnt häufig 5—10  $\mu$  von der Berührungsstelle benachbarter Schwannscher Zellen entfernt (die Berührungsstelle ist in Abb. 3 mit R, die Stelle der Endkolbenneubildung mit E bezeichnet). Während sich das Axon weiter zum Endkolben umwandelt und sich gegen das distale Faserende durch eine Plasmamembran abgrenzt, degeneriert der distal vom Endkolben liegende Faserabschnitt zusammen mit seiner Markscheide. Ein Faserzerfall ist auf Abb. 3 noch nicht zu erkennen.

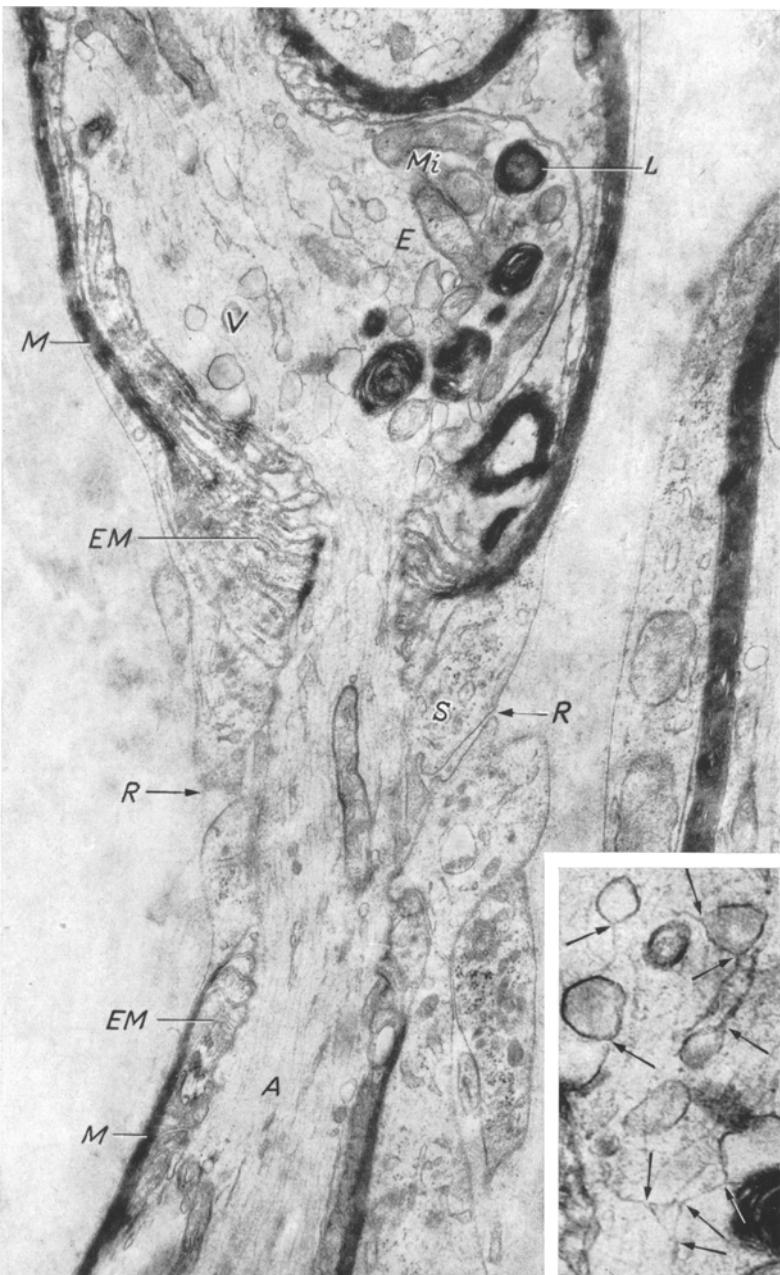


Abb. 3. Beginnende Endkolbenbildung im Bereich eines Ranvierschen Schnürringes. Phase der Axoplasma-Transformation. Kaninchen. Acht Tage nach N. ischiadicus-Durchschneidung. Zentraler Stumpf. Vergr.: 1200fach. *E* beginnende Endkolbenbildung mit vesikulärer Erweiterung des neuroendoplasmatischen Reticulums (*V*), Anhäufungen von Mitochondrien (*Mi*) und Lamellenkörpern (*L*); *M* Markscheide; *EM* Endscheiben der Markscheide (*M*); *S* Fortsatz einer Schwannschen Zelle; *A* längs getroffenes Axon distal vom Ranvierschen Schnürring (*R*). Einschub: Stärkere Vergrößerung der mit *V* bezeichneten vesiculären Erweiterungen. Pfeile bezeichnen die Übergänge zwischen filamentären und vesiculären Abschnitten

Das wesentliche Merkmal für die Transformation ist die grobtubuläre und vesiculäre Erweiterung der fädig ausgezogenen Neurotubuli (sog. Neurofilamente).

Sie kommt im Einschub der Abb. 3 bei stärkerer Vergrößerung zur Darstellung. Der Prozeß der Transformation ist meist erst mit der völligen vesiculären Umwandlung der Neurotubuli beendet. Bei der nachfolgenden Faseraussprossung kollabieren die Vesikel im Halsteil des Endkolbens zu plumpen und oft verzweigten Tubuli (Abb. 4). Als zweite augenfällige Veränderung bilden sich im

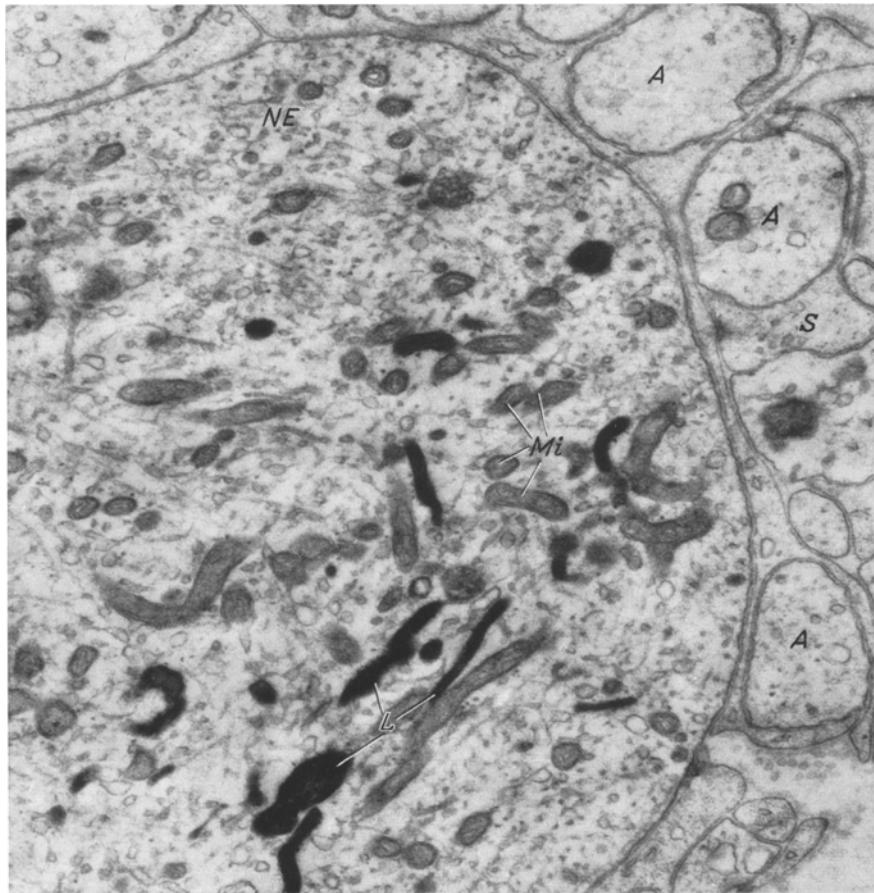


Abb. 4. Ausschnitt aus dem Halsteil eines Wachstumsendkolbens. Phase der beginnenden Axoplasmadifferenzierung. 18 Tage nach N. ischiadicus-Durchschneidung. Vergr.: 22000fach. L vorwiegend quer getroffene scheibenförmige Lamellenkörper; Mi Anhäufung von Mitochondrien; NE neuroendoplasmatisches Reticulum mit Übergängen von der vesiculären in die tubuläre Form; A Axone dünner markloser Nervenfaserregenerate, die in einen Schwannschen Zellfortsatz (S) eingefaltet sind

Axoplasma reichlich Lamellenkörper, deren typische Merkmale bereits genauer beschrieben wurden [BLÜMCKE und NIEDORF (2)]. Schließlich kommt es während der Endkolbenbildung auch zu Mitochondrianhäufungen. Sie sind erstmals von WEBSTER beobachtet und beschrieben worden.

Nach Abschluß der Transformation schiebt sich der Endkolben distal vor. Er benutzt dabei entweder die distal gelegene Schwannsche Zelle als Leitschiene oder bricht am Ranvierschen Schnürring seitlich aus. Im Untersuchungsmaterial konnten oft Endkolben beobachtet werden, die zwischen den benachbarten Schwannschen Zellfortsätzen seitlich in das Interstitium aussprossen. Diese

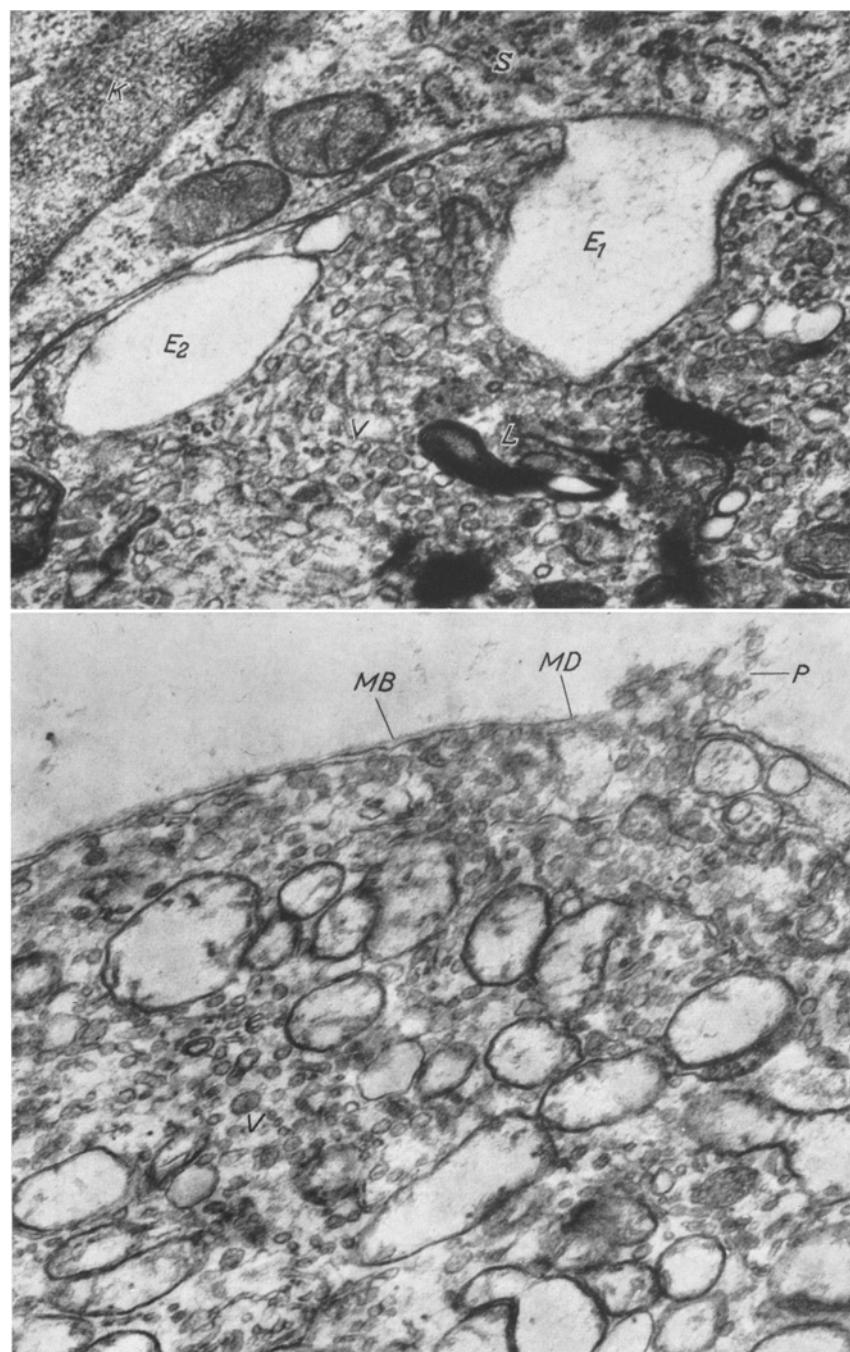


Abb. 5a u. b. Ausschnitte aus Wachstumsendkolben, a mit einem Plasmaausbruch im Bereich eines Membran-defektes, b mit größeren Plasmaeinfaltungen. 16 Tage nach N. ischiadicus-Durchschneidung. Nervennarbe. Vergr.: 45000fach. V dichte vesiculär-tubuläre Plasmastruktur des Endkolbens; E<sub>1</sub> Plasmainstülpung; E<sub>2</sub> flach angeschwemmte Plasmainstülpung, die als große Randvacuole erscheint; L Lamellenkörper; S Schwannsche Zelle mit Kern (K); MD Membrandefekt; P Plasmaausbruch in das Interstitium; MB Endkolbgrenzmembran mit einer Basalmembran

Form der beginnenden Fasersprossung wurde kürzlich auch von LAMPERT und CRESSMAN veröffentlicht. Nicht selten benutzen die Endkolben bei der beginnenden Sprossung auch die alte Schwannsche Tubenlichtung (intratubuläre Regeneration).

*d) Die Grenzmembran der Wachstumsendkolben*

Die meisten der beobachteten Endkolben haben eine glatt ausgezogene Grenzmembran. Sie ist ebenso wie die angrenzende Cytomembran der Schwannschen Zelle dreischichtig und zeigt somit den typischen Aufbau einer „unit membrane“. Kleine Membraneinfaltungen und -abschnürungen nach Art einer

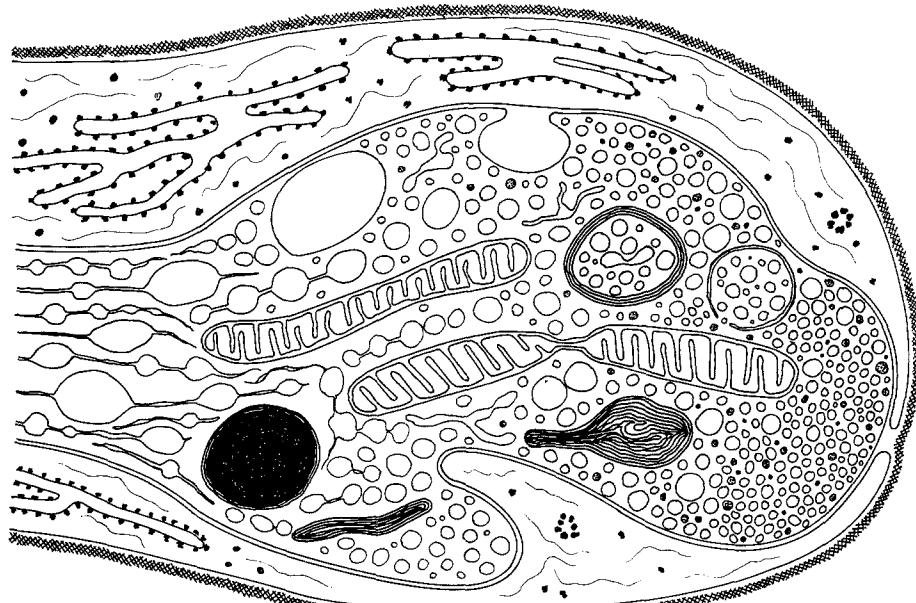


Abb. 6. Schematische Darstellung eines typischen Wachstumsendkolbens mit anschließendem Endkolbenhalsteil während der beginnenden Nervenfaseraussprossung. Im Halsteil vesiculär-tubuläre Erweiterungen, im Endkolben selbst vollständige vesiculäre Umwandlungen des neuroendoplasmatischen Reticulums. Im Plasma scheiben- und napfförmige Lamellenkörper sowie schmal ausgezogene und hantelförmige Mitochondrien. Im apikalen Teil des Endkolbens liegen zwischen größeren Vesiceln und Tubuli dichte Granula sowie kleinste Vesikel. Während der Axonaussprossung treten vereinzelt Plasmaausbuchtungen und -einfaltungen auf und lassen große randnahe Vesikel (im Bild oben) sowie fingerförmige Einstülpungen der Schwannschen Zelle (im Bild unten) entstehen. Der Endkolben wird von Schwannschen Zellfortsätzen umschlossen. Sie enthalten erweitertes rauhes endoplasmatisches Reticulum, freie Ribosomen und feinste Filamente. Die Schwannschen Zellen werden gegen das Interstitium durch eine Basalmembran abgegrenzt

Pinocytose konnten nicht beobachtet werden. Vereinzelt fielen jedoch größere Membraneinfaltungen im Endkolben und im Halsteil auf, die je nach der Schnittrichtung den Eindruck von abgeschnürten großen Plasmablasen erweckten (Abb. 5a bei E<sub>1</sub> und E<sub>2</sub>). Oft sind die Endkolben besonders rasch wachsender Fasern von einer auffällig glatten Membran begrenzt, die gespannt erscheint. Dadurch wird der Eindruck erweckt, als herrsche im Endkolben ein erhöhter Innendruck. Nicht selten kommen Endkolben zur Darstellung, bei denen die Membran an einzelnen Stellen aufgebrochen ist. An diesen Aufbrüchen ergießt sich dann Axoplasma in das Interstitium (vgl. Abb. 5b).

Abb. 6 zeigt die schematische Darstellung des Prototyps eines Wachstumsendkolbens während der frühen Faserregeneration. Im apikalen Teil des End-

kolbens (im Bilde rechts) herrscht im Plasma eine dichte vesiculäre Struktur vor. Im Halsteil sind die Übergangsstadien von einer eben beginnenden Erweiterung der kollabierten Tubuli bis zu ausgeprägten Vesikeln zu erkennen. Die Lamellenkörper sind in ihren typischen Erscheinungsformen als Flach- und Querschnitte abgebildet.

### Diskussion

Die Wachstumsendkolben der Faserregenerate des peripheren und zentralen Nervensystems weisen die gleichen Plasmaelemente auf. Wie kürzlich von SCHLOTE sowie von LAMPERT und CRESSMAN gezeigt wurde, sind auch im Zentralnervensystem die Axonregenerate durch besonders dichte Anhäufungen von Tubuli, Vesikeln, Mitochondrien, „Multivesicular bodies“ und sog. „dense bodies“ charakterisiert.

Es ist zu vermuten, daß die Mitochondrienanhäufungen nicht nur die Folge von Axoplasmaströmungen sind sondern durch örtliche Vermehrung entstehen. Eine Vermehrung von Mitochondrien im Axon wird auch von WEBSTER, WETTSTEIN und SOTELO, von SCHLOTE und von LAMPERT und CRESSMAN angenommen. Sichere Beobachtungen über den Entstehungsmechanismus der Mitochondrien im Axon liegen bisher nicht vor. Von SCHLOTE wird die Vermutung geäußert, daß sich Axonmitochondrien möglicherweise aus dem vesiculär-tubulären endoplasmatischen Reticulum bilden können. Er setzt dabei den gleichen Entstehungsmechanismus voraus, den z. B. BERNARD und ROUILLET, ROBERTSON und BADE in der Leberzelle beschrieben haben. Der morphologische Beweis dieser Hypothese steht jedoch für das Axon noch aus. Vor allem ist bei dieser Hypothese noch folgendes zu beachten: Das vesiculär-tubuläre endoplasmatische Reticulum der Axonsprosse ist nicht ohne weiteres mit dem glatten endoplasmatischen Reticulum der Leberzelle zu vergleichen, aus dem nach BERNARD et al. die Mitochondrien der Leberzellen entstehen sollen. Wie Untersuchungen an regenerierenden Axonen zeigen [WETTSTEIN und SOTELO und BLÜMCKE und NIEDORF (1)], geht das vesiculär-tubuläre endoplasmatische Reticulum während der Axoplasmadifferenzierung in die normalerweise im Axon vorherrschende „filamentäre“ Form über und ist in diesem Stadium bei hohen elektronenmikroskopischen Auflösungen noch als feintubuläre Struktur zu erkennen [BLÜMCKE und NIEDORF (1)]. In der Leberzelle aber sind derartige Umwandlungen des glatten endoplasmatischen Reticulums in eine „fäidige“ Ruheform nicht bekannt. Um diesen Unterschied schon in der Nomenklatur herauszustellen, ist es angezeigt, das endoplasmatische Reticulum der Axone als *neuroendoplasmatisches* Reticulum zu bezeichnen.

Größere Wahrscheinlichkeit hat die Annahme, daß sich die Axonmitochondrien durch Teilung vermehren können (WEBSTER), denn es fielen in den beobachteten Präparaten wiederholt lange und schmale Mitochondrien auf, die eine sanduhrförmige Einschnürung hatten.

Die Lamellenkörper sind im elektronenoptischen Bild die augenfälligsten Elemente der Endkolben. „Multivesicular bodies“ und „dense bodies“ sind nach früheren Untersuchungen [BLÜMCKE und NIEDORF (2)] nur verschiedene Erscheinungsformen dieser Lamellenkörper. Sie wurden als besonders strukturierte Lipoid- und Lipoproteinkörper gedeutet und morphologisch gegen ähnlich aussehende Verdichtungen des endoplasmatischen Reticulums abgegrenzt.

Die übereinstimmend im Endkolbenplasma beobachteten Vesikel [ESTABLE, ACOSTA-FERREIRA und SOTELO; WECHSLER und HAGER; BLÜMCKE; DAVID, WINKELMANN und MARX; WETTSTEIN und SOTELO; SCHLOTE; HAGER; BLÜMCKE und NIEDORF (1); LAMPERT und CRESSMAN; SCHLAEPPER und HAGER] sind, wie u. a. WETTSTEIN und SOTELO feststellten, morphologisch mit den sog. synaptischen Vesikeln der normalen Nervenfaserendigungen identisch. Die Frage nach der Bedeutung der Endkolbenvesikel im Axoplasmastoffwechsel ist bisher ungeklärt. Vermutungen, daß sie die gleiche Funktion wie synaptische Vesikel haben, bleiben hypothetisch. Über die Bildung dieser Endkolbenvesikel sind die Meinungen geteilt. WETTSTEIN und SOTELO kommen zu der Auffassung, daß die Vesikel aus der Axoplasmagrenzmembran durch Abfaltungen entstehen. Die Autoren nehmen an, daß sich aus großen Membraneinsenkungen sekundär die kleinen Vesikel abschnüren. Dieser Bildungsmechanismus ist jedoch in der zitierten Arbeit nicht eindeutig gezeigt. Große Einfaltungen der Plasmagrenzmembran konnten in eigenen Untersuchungen sowohl im Endkolben und Endkolbenhalsteil als auch in differenzierten Axonabschnitten beobachtet werden (vgl. Abb. 5a). Sekundäre kleine Abfaltungen nach Art einer Pinocytose konnten jedoch nicht beobachtet werden.

Über die Bildung der Endkolbenvesikel geben die Untersuchungen in der Phase der Axoplasmatransformation Auskunft. Wie auch aus den Abb. 1 und 3 ersichtlich, können die „filamentären“ Axonstrukturen zu breiten Tubuli und zu elliptoid- und kugelförmigen Gebilden anschwellen. Sie wandeln sich dabei zu perlschnurartigen Ketten um, die im Bereich der Endkolbenneubildung zu multiplen solitären Vesikeln zerfallen. Die Frage, wie sich die Vesikel während der nachfolgenden Axonaussprossung vermehren, war bisher morphologisch nicht vollständig zu klären. Zwei Bildungswege sind nach unseren Untersuchungen möglich: 1. Die Vesikel haben die Fähigkeit zur Teilung. Für diese Annahme sprechen Bilder, in denen hantelförmige Vesikel zur Darstellung kommen. Einschränkend muß jedoch bemerkt werden, daß abgeflachte und eingeschnürte Vesikel auch Übergangsformen zu tubulären Strukturen sein könnten, die für die beginnende Axoplasmadifferenzierung typisch sind (vgl. Abb. 4 und 5). 2. Die Vesikel entstehen in dem Grundplasma aus dichten granulären Vorstufen. Diese Möglichkeit wurde bereits in einer früheren Arbeit [BLÜMCKE und NIEDORF (1)] untersucht. Sie würde das Vorkommen von dichten kleinen granulären Plasmagebilden zwischen unterschiedlich großen vesiculären Endkolbenstrukturen erklären. Zur Klärung dieser Frage geben vielleicht vergleichende morphologische Studien an niederen Tieren weitere Aufschlüsse.

Aus der Abb. 2a und b ist ersichtlich, daß Nervenregenerate vorkommen, die kein Leitgewebe haben, sondern nur von einer einfachen Basalmembran umgeben sind. Diese Befunde könnten zu dem Schluß führen, daß auch Axone wie z. B. Schwannsche Zellen und glatte Muskelzellen die Fähigkeit besitzen, eine Basalmembran zu bilden. Die Hypothese der Bildung einer Basalmembran durch Axone war jedoch bisher weder zu entkräften noch zu beweisen. Dagegen zeigen andere Befunde, daß sich Axonregenerate auch in den Spaltraum zwischen Cytomembran einer intakten Schwannschen Zelle und deren Basalmembran schieben können. Das Axonregenerat hebt dabei die Basalmembran von der Zelloberfläche ab. Es ist gut vorstellbar, daß der Axonsproß beim weiteren Auswachsen die Basalmembran mitnimmt und vor sich herschiebt. THOMAS

hat besonders in seinen Untersuchungen über die Nervenregeneration darauf hingewiesen, daß die Basalmembran der Schwannschen Zelle nicht selten eine bedeutend größere Oberfläche hat, als es der zugehörigen Zelloberfläche entspricht. Die Basalmembran ist dann mäanderförmig aufgeworfen. Es wäre also denkbar, daß die Basalmembran ausreicht, um Axone bei der Aussprossung ins Interstitium noch über größere Strecken zu umhüllen. Ein Beweis für die Richtigkeit dieser Erklärung ist bisher nicht gelungen. Die elektronenmikroskopischen Befunde im degenerierenden und regenerierenden Nervengewebe weisen darauf hin, daß die Basalmembran das Produkt einer spezifischen Zelleistung des Leitgewebes ist.

#### Zusammenfassung

Im regenerierenden peripheren Nervengewebe findet man sowohl dicht strukturierte Endkolben mit einem hohen Gehalt an Lamellenkörpern als auch „helle“ Endkolben mit wenigen Lamellenkörpern und einer lockeren vesiculären Plasmastruktur. Die Endkolbenvesikel haben morphologisch Ähnlichkeit mit den synaptischen Vesikeln; sie entstehen bei der Axoplasmatransformation durch Schwellung der kollabierten Neurotubuli (sog. „Neurofilamente“) und vermehren sich während der nachfolgenden Axonaussprossung möglicherweise durch Teilung. Wachstumsendkolben haben eine glatte Plasmagrenzmembran mit einzelnen größeren, glatt begrenzten kryptenförmigen Einfaltungen und plumpen fingerförmigen Ausstülpungen in die umgebende Leitgewebszelle. Kleinvesiculäre Abfaltungen der Endkolbenmembran als Entstehungsursache für die Endkolbenvesikel konnten nicht beobachtet werden. Axonendkolben werden in der Regel von Leitgewebszellen umhüllt. Vereinzelt sind Endkolben auch nur von einer Basalmembran umgeben oder liegen nackt im Interstitium.

#### Electron-Microscopic Studies of the Growth End-Bulbs of Regenerating Peripheral Nerve Fibers

##### Summary

In regenerating peripheral nerve tissue there are dense end-bulbs containing large numbers of lamellar bodies, as well as „clear“ end-bulbs possessing a loose, vesicular plasma with few lamellar bodies. The vesicles of the end-bulbs morphologically resemble the synaptic vesicles. They develop from the transformation of the axoplasm by a swelling of the collapsed neurotubuli (so-called “neurofilaments”), and multiply during the subsequent sprouting of the axons possibly by division. Growth end-bulbs have a smooth plasmal membrane with individual, large, clearly delineated, crypt-shaped invaginations and plump, finger-shaped projections that extend into the surrounding supporting tissue cell. Small vesicle-shaped constrictions of the end-bulb membrane do not appear to be the source of development of the vesicle of the end-bulb. Axon end-bulbs usually are enveloped by supporting tissue cells. Only occasional end-bulbs are surrounded by a basement membrane, or they lie free in the interstitial space.

#### Literatur

- BADE, E. G.: Bildung von Mitochondrien in der regenerierenden Leber der Maus. *Z. Zellforsch.* **61**, 754—768 (1964).  
BERNHARD, W., and C. ROUILLET: Close topographical relationship between mitochondria and ergastoplasm of liver cells in a definite phase of cellular activity. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl. 73 (1956).

- BLÜMCKE, S.: Untersuchungen über die Acetylcholinesterase-Aktivität in Wachstumsendkolben regenerierender peripherer Nervenfasern. *Acta neuropath. (Berl.)* **3**, 58—64 (1964).
- , u. H. R. NIEDORF: (1) Elektronenoptische Untersuchungen über die Feinstruktur der „Neurofilamente“ in der normalen und regenerierenden peripheren Nervenfaser. *Beitr. path. Anat.* **130**, 133—157 (1964).
- — (2) Elektronenoptische Untersuchungen an Lamellenkörpern im regenerierenden peripheren Nerven. *Beitr. path. Anat.* **131**, 38—62 (1965).
- H. THEMANN, and H. R. NIEDORF: The deposition of glycogen during the degeneration and regeneration in sciatic nerves of rabbits. Light and electron microscopic studies. *Acta neuropath. (Berl.)* **5**, 69—81 (1965).
- DAVID, H., E. WINKELMANN u. I. MARX: Elektronenmikroskopische Untersuchungen degenerativer und regenerativer Vorgänge am durchtrennten Rückenmark von *Amblystoma mexicanum*. *J. Hirnforsch.* **6**, 235—255 (1963).
- ESTABLE, C., W. ACOSTA-FERREIRA, and J. R. SOTEO: An electron microscope study of the regenerating nerve fibers. *Z. Zellforsch.* **46**, 387—399 (1957).
- KNOCHE, H., u. S. BLÜMCKE: Lichtmikroskopische Untersuchungen über frühe Regenerationsstadien peripherer Nerven. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **69**, 248—278 (1962).
- KREUTZBERG, G., u. W. WECHSLER: Histochemical Untersuchungen oxydatischer Enzyme am regenerierenden N. ischiadicus der Ratte. *Acta neuropath. (Berl.)* **2**, 349—361 (1963).
- LAMPERT, P., J. M. BLUMBERG, and A. PENTSCHEW: An electron microscopic study of dystrophic axons in the gracile and cuneate nuclei of vitamin E-deficient rats. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **23**, 60—77 (1964).
- , and M. CRESSMAN: Axonal regeneration in the dorsal columns of the spinal cord of adult rats. *Lab. Invest.* **13**, 825—839 (1964).
- , and A. PENTSCHEW: An electron microscopic study of spheroid and convoluted bodies in dystrophic terminal axons. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 158—168 (1964).
- NATHANIEL, E. J. H., and D. C. PEASE: Collagen and basement membrane formation by SCHWANN cells during nerve regeneration. *J. Ultrastruct. Res.* **9**, 550—560 (1963).
- PANNESE, E.: Investigation on the ultrastructural changes of the spinal ganglion neurons in the course of axon regeneration and cell hypertrophy. I. *Z. Zellforsch.* **60**, 711—740 (1963).
- ROBERTSON, J. D.: Interrelationships between mitochondria and the endoplasmatic reticulum bearing on a theory of the origin of mitochondria. *J. Physiol. (Lond.)* **153**, 58—59 (1960).
- SANDBORN, E., P. F. KOEN, J. D. McNABB, and G. MOORE: Cytoplasmic microtubules in mammalian cells. *J. Ultrastruc. Res.* **11**, 123—138 (1964).
- SCHLAEPFER, W. W., and H. HAGER: (1) Ultrastructural studies of INH-induced neuropathy in rats. I. Early axonal changes. *Amer. J. Path.* **45**, 209—220 (1964).
- — (2) Ultrastructural studies of INH-induced neuropathy in rats. III. Repair and regeneration. *Amer. J. Path.* **45**, 679—689 (1964).
- SCHLOTE, W.: Die läsionsbedingten primär-retrograden Veränderungen der Axone zentraler Nervenfasern im elektronenmikroskopischen Bild. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 138—157 (1964).
- THOMAS, P. K.: The deposition of collagen in relation to Schwann cell basement membrane during peripheral nerve regeneration. *J. Cell Biol.* **23**, 375—382 (1964).
- WEBSTER, H. DE F.: Transient, focal accumulation of axonal mitochondria during the early stages of Wallerian degeneration. *J. Cell Biol.* **12**, 361—377 (1962).
- WECHSLER, W., u. H. HAGER: Elektronenmikroskopische Befunde zur Feinstruktur von Axonveränderungen in regenerierenden Nervenfasern im N. ischiadicus der weißen Ratte. *Acta neuropath. (Berl.)* **1**, 489 (1962).
- WETTSTEIN, R., and J. R. SOTEO: Electron microscope study on the regenerative process of peripheral nerves of mice. *Z. Zellforsch.* **59**, 708—730 (1963).
- Ausführliche Literaturzusammenstellung siehe KNOCHE und BLÜMCKE, BLÜMCKE und NIEDORF (1) und (2) und BLÜMCKE, THEMANN und NIEDORF.