

Aus der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max Planck-Institut),  
München (geschf. Direktor: Prof. Dr. GERT PETERS)

## Das Verhalten oxydativer Enzyme im peripheren Nerven bei der sekundären Degeneration \*

Von  
**K. KREUTZBERG**

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. August 1964)

Es war die Absicht der dieser Arbeit zugrundeliegenden Experimente, die Kenntnisse der sekundären Degeneration durch einige Befunde zu ergänzen, die der Fortschritt der histochemischen Technik ermöglicht hat. Die Experimente schließen sich an Untersuchungen über die Vorgänge im regenerierenden peripheren Nerven an (KREUTZBERG u. WECHSLER 1963). Die dort gewonnenen Erfahrungen ließen erwarten, daß die Untersuchung der oxydatischen Fermente weiteren Aufschluß über die Dynamik des degenerativen Prozesses liefern würde. Während in früheren Jahren, entsprechend dem Stande der histochemischen Methodik, Veränderungen der Phosphatase (LASSEK u. HARD 1945; HOLLINGER; ROSSITER u. UPMALIS 1952) sowie der Cholinesterase (SNELL 1957) untersucht wurden, fehlen, abgesehen von einer kurzen Kongreß-Mitteilung (VAN HOUTEN u. FRIEDE 1964), Angaben über das Verhalten von Oxydoreduktasen bei der Wallerschen Degeneration ganz.

### Material und Methode

Für unsere Versuche verwendeten wir Albinoratten, bei denen in Äthernarkose aus dem rechten Nervus ischiadicus ein ca. 1 cm langes Segment excidiert wurde. Durch eine Überdosis Äther wurden die Tiere nach folgenden Zeiten getötet: 3, 6, 24 Std, 2, 3, 5, 7, 10, 12 Tage, 2, 3, 4, 6 und 12 Wochen. Untersucht wurden der distale, von der Nervenzelle getrennte Stumpf, sowie bei den kürzeren Überlebenszeiten zu Vergleichszwecken der proximale Stumpf. Über die Beobachtungen am völlig isolierten, jedoch *in situ* belassenen Segment wird an anderer Stelle berichtet.

Es wurde die Aktivität folgender Enzyme histochemisch dargestellt: NADH-Tetrazolium-Reduktase (NADH-R) und NADPH-Tetrazolium-Reduktase (NADPH-R), Milchsäuredehydrogenase (LDH), Äpfelsäuredehydrogenase (MDH) und Succinodehydrogenase (SDH). Beim Nachweis verfuhrten wir nach der von NACHLAS et al. (1957, 1958a, 1958b) angegebenen Technik. Als Tetrazolsalz diente Nitro BT, vergleichsweise wurde auch TNBT und MTT nach SCARPELLI, HESS u.

\* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. W. SCHOLZ zum 75. Geburtstag in Dankbarkeit und Verehrung gewidmet.

PEARSE verwandt. — Die Inkubationszeit betrug einheitlich 20 min, nur beim Nachweis der SDH wurde 40 min inkubiert. Kontrollen wurden sowohl ohne Substrate als auch mit Inhibitoren durchgeführt. Die Beurteilung der enzymhistochemischen Bilder wurde erleichtert durch den Vergleich mit Präparaten, die mit den herkömmlichen Methoden gefärbt waren (Hämalaun-Eosin, Markscheidenfärbung nach SPELMAYER, Fettfärbung nach SUDAN, Silberimprägnation nach SZATMARI).

### Ergebnisse

#### *1. Normaler Nervus ischiadicus*

Die Verteilung oxydativer Enzyme im normalen Nervus ischiadicus der Ratte ist bereits früher ausführlich beschrieben worden (THOMAS u. PEARSE 1961), so daß wir hier die wesentlichen Befunde zusammenfassen können. — Im Längs- und Querschnitt zeigen die Axone regelmäßig eine feinkörnige Ablagerung von Formazan als Manifestation der enzymhistochemischen Reaktion. Die Markscheiden sind frei von Enzymaktivität. Die Schwannschen Zellen zeigen Formazanpräcipitate in der Nähe des Zellkerns sowie auch in den feineren Ausläufern. Man hat mitunter den Eindruck, daß die Enzymaktivität der Schwannschen Scheide besonders in der Nähe der Ranvierschen Schnürringe verstärkt ist. Die Zellkerne selbst sind frei von Enzymaktivität. Die stärkste Aktivität oxydativer Enzyme findet sich in den Gefäßen und zwar sowohl in den Endothelzellen als auch in den Zellen der Muscularis der kleineren Arterien. Auch in den Zellen des Peri- und Epineuriums findet sich eine Aktivität oxydativer Enzyme.

#### *2. Befunde am distalen Stumpf nach Durchschneidung des Ischiasnerven*

Nach 3 Std erkennt man im Bereich des distalen Stumpfes eine leichte Aufreibung und Abrundung der durchschnittenen Axone und zugleich eine Verstärkung der Enzymaktivität. Die Aktivität in den Axonen weiter distalwärts entspricht der Norm. Dagegen erkennt man in einzelnen Schwannschen Zellen auch weiter peripherwärts, eine Verstärkung der enzymatischen Aktivität.

Nach 6 Std ist die Enzymaktivitätssteigerung im distalen Stumpf noch augenfälliger. Die Axone weisen jetzt noch stärkere Aufreibungen auf, die an Keulen und Torpedos erinnern und vermehrt fein- bis grobkörniges Formazan enthalten (Abb. 1). Insbesondere in Nähe der Stümpfe erscheinen einzelne Schwannsche Zellen mit sehr starker Enzymaktivität.

Nach 24 Std hat die Aufreibung der Axonenden im distalen Stumpf ihren Höhepunkt erreicht. Gleichzeitig damit finden wir in diesem Stadium auch die höchste Enzymaktivität in den keulen-, kugel- und hantelförmigen Aufreibungen. Die Aktivität ist in einzelnen Abschnitten der Axone so stark, daß sie als homogene Tingierung des Axoplasmas imponiert (Abb. 2). Weiter peripherwärts haben die Axone erheblich an Enzymaktivität eingebüßt. Sowohl der Vergleich mit dem Normalpräparat als auch derjenige mit dem proximalen Stumpf zu diesem Zeitpunkt läßt dies klar erkennen. Die Schwannsche Scheide besitzt in der Nähe der Schwannschen Kerne und der Ranvierschen Schnürringe die höchste Aktivität an oxydativen Enzymen. Im Vergleich mit dem

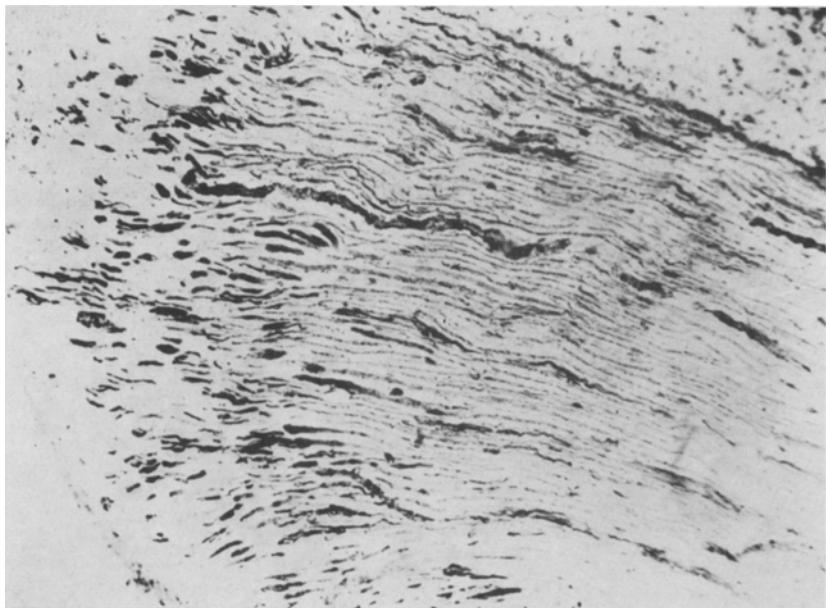


Abb. 1. Distaler Stumpf, 6 Std nach Durchschneidung. Steigerung der NADH-R-Aktivität in den Axonenden. 90×

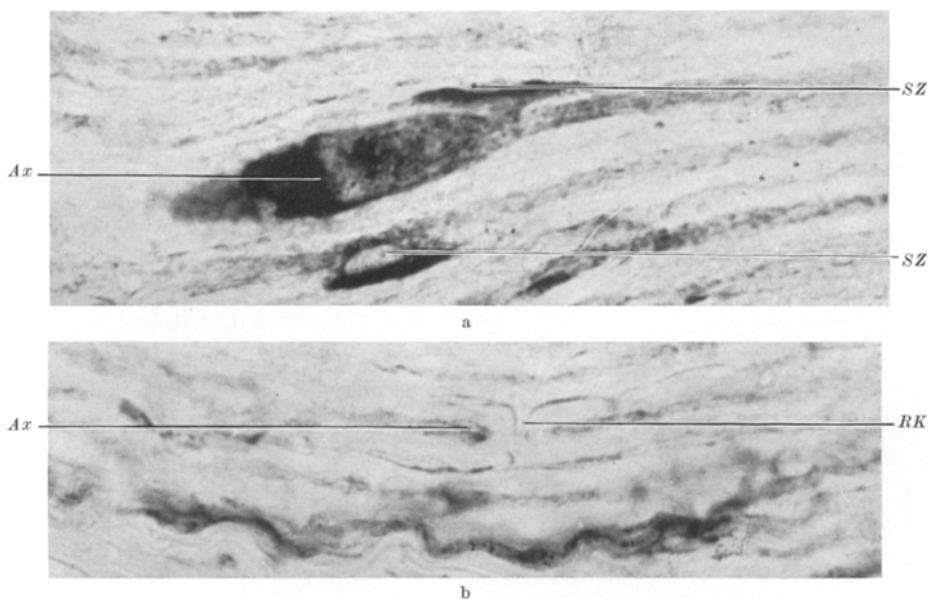


Abb. 2. a „Axontorpedo“ (Ax) und aktivierte Schwannsche Zellen (SZ). Darstellung der NADH-R im distalen Stumpf, 24 Std nach Durchschneidung. 640×, b Abfall der Enzymaktivität am 2. Tag in den Axonen (Ax). Im Bereich eines Ranvierschen Knotens (RK) ist die Reaktion bereits negativ. NADH-R. 640×

normalen Nerven und dem proximalen Stumpf ist sie eindeutig gesteigert.

Nach 48 Std ist die Aktivität oxydatischer Enzyme in den Axonen erheblich reduziert. In den zentralen Partien des Nerven geben die Fasern keine histochemische Reaktion mehr (Abb. 3). Dagegen sind randwärts und in der Nähe der Durchschneidungsstelle noch zahlreiche Achsenzylinder mit geringer Aktivität an NADH-R darstellbar. Bei stärkerer Vergrößerung kann man mitunter eine Auslöschung der Enzymaktivität



Abb. 3. Übersicht. 48 Std nach Durchschneidung ist die Enzymaktivität in den Axonen erloschen. Die Schwannschen Zellen (SZ) zeigen eine hohe Aktivität an LDH. 160 ×

des Axons im Bereich eines Ranvierschen Knotens erkennen, während sie in den übrigen Teilen des Axons noch erhalten ist (Abb. 2 b). In diesem Stadium weisen die Schwannschen Zellen eine erhebliche Steigerung aller untersuchten oxydativen Enzyme auf. Dabei lässt sich quantitativ vergleichend, folgendes Muster feststellen: am stärksten ist die Aktivität der NADH-R, deutlich schwächer sind LDH, NADPH-R und SDH nachweisbar, die geringste Aktivität zeigt die MDH. Dieses Muster entspricht auch angenehrt den Aktivitäten im Axoplasma, wobei jedoch die NADPH-R vergleichsweise eine schwächere Reaktion aufweist.

Die Enzymaktivitätssteigerung im perinukleären Bereich der Schwannschen Zellen führt zu einem sehr charakteristischen, morphologisch-histochemischen Bild, bei dem in der Aufsicht der enzymfreie Kern in einem rechteckigen Zelleib liegt, von welchem in Faserrichtung je vier zart tingierte Ausläufer abzweigen (Abb. 4). Im Längsschnitt

erscheinen die gleichen Zellen als langgestreckte, bipolare Einzelzellen mit hoher Enzymaktivität. Die paranodalen Plasmakompartimente weisen eine besonders deutliche Aktivität oxydativer Enzyme auf. Bemerkenswert ist in diesem Stadium auch die Reaktion der Gefäßwandzellen. In unmittelbarer Nähe der Gefäße, teilweise diesen noch anliegend, finden sich kleinkernige Rundzellen mit kompaktem, sehr enzymreichen

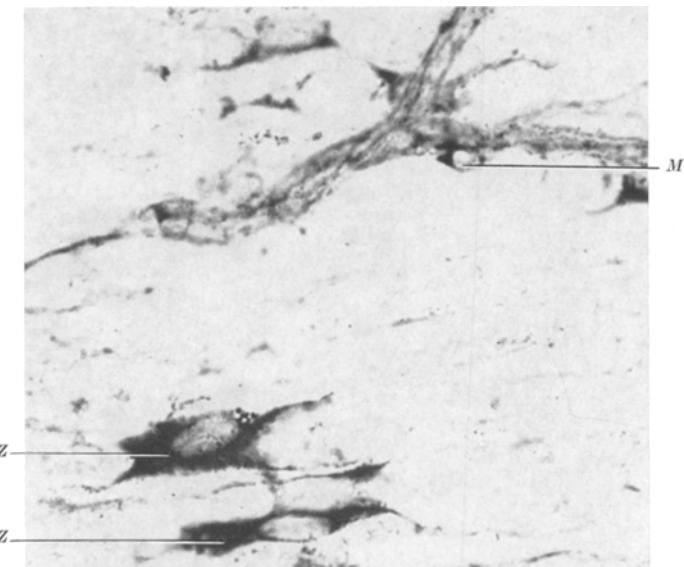


Abb. 4. 2 Tage-Stadium. Schwannsche Zellen mit hoher Aktivität an NADH-R bilden „Resorptionskammern“. Gefäß mit in Ablösung begriffener, aktivierter Mesenchymzelle (M). 640 ×

Cytoplasma, die man wohl als die ersten mesenchymalen Makrophagen ansprechen darf (Abb. 4).

Nach 3 Tagen findet sich in einzelnen stumpfnahem Axonen noch eine Restaktivität. Im Bereich des degenerierenden Nervenstückes läßt sich eine zunehmende Vermehrung der Schwannschen Zellen mit gleichzeitiger Steigerung der Enzymaktivität feststellen. Sie bilden in der Verlaufsrichtung der Nervenfasern Bänder von 3—6 Einzelementen, deren feine Ausläufer eine deutliche Enzymaktivität aufweisen und die „Resorptionskammern“ (CAJAL) begrenzen. Das Gefäßbindegewebe scheint vermehrt, in adventitiellen und endothelialen Elementen erkennt man die höchste Enzymaktivität. Auch jetzt noch sieht man im Bereich ehemaliger Ranvierscher Schnürringe eine besondere Aktivität des Neurilemm.

Nach 5 Tagen ist die Aktivität in den Axonen vollkommen erloschen. Man erkennt die vorher schon angedeuteten Zellbänder mit langen

Ausläufern und einer perinuklear und in den Ausläufern lokalisierbaren Enzymaktivität. In Stumpfnähe und am Rande des Nerven ist es von dem umgebenden epineuralen Bindegewebe her zu einer deutlichen Proliferation von Fibroblasten und Capillarsprossen in den Rand des Stumpfes gekommen. Man erkennt insbesondere in den zahlreichen Makrophagen eine deutliche Aktivität von NADPH-R. Die im Nerven-

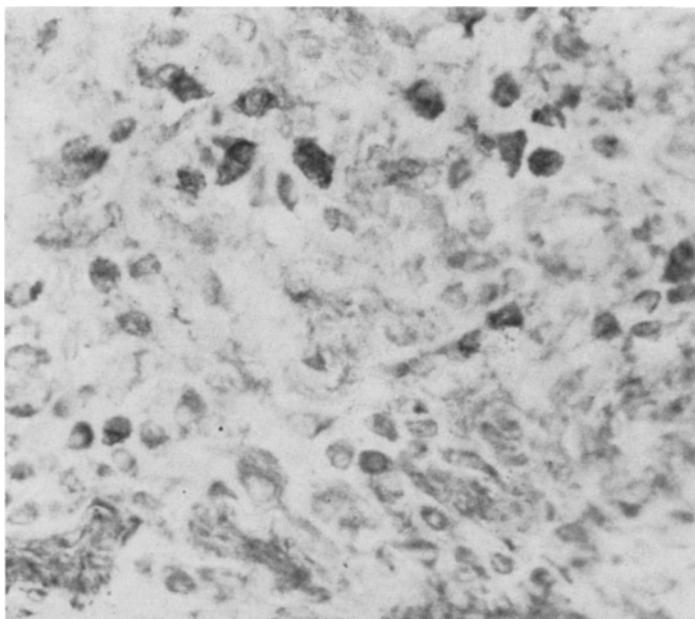


Abb. 5. Myelophagen und Makrophagen im distalen Stumpf, 7 Tage p. op., NADPH-R. 510 ×

stumpf befindlichen Gefäße zeigen auch hier noch eine starke Aktivität an oxydativen Enzymen.

Nach 7 Tagen ist der degenerierende Nerv von Resorptionskammern bildenden Schwannschen Zellen übersät. Im Gegensatz zu früheren Stadien erkennt man jedoch in sämtlichen Abräumzellen eine ziemlich gleichmäßige Aktivität an oxydатiven Enzymen. Es fehlen die herausstechenden Elemente der ersten 3 Tage, bei denen stärkere Unterschiede zwischen den einzelnen, im Stadium der Aktivierung sich befindenden Schwannschen Zellen zu erkennen waren. Vereinzelt sieht man jetzt auch deutlich sich abrundende Zellen, die in kleineren Tropfen und Körnchen Abbauprodukte der Myelinscheide phagocytieren. Auch im Bereich des Epineuriums und des Stumpfes erkennt man zahlreiche runde Elemente mit mäßig starker Aktivität der NADH-R und besonders starke Aktivität der NADPH-R. Es dürfte sich hierbei um Makrophagen handeln (Abb. 5).

Im 3 Wochen-Stadium besteht der sekundär degenerierende Anteil des peripheren Nerven nur noch aus zu Myelophagen bzw. Bändern umgewandelten Schwannschen Zellen (Abb. 6). Diese zeigen eine ganz gleichmäßige, feinkörnig verteilte Aktivität oxydativer Enzyme in ihrem Cytoplasma. Ihre Zellkerne sind frei von Enzymen. Sie beherbergen in ihrem Cytoplasma Vacuolen von aus dem Myelin stammenden lipoiden Abbauprodukten, die größtenteils auch frei von Enzymaktivität sind. Vom Rande her erkennt man ein deutliches Einwachsen bindegewebiger Elemente, insbesondere Fibroblasten und Capillarsprossen, die auch eine den Schwannschen Zellen entsprechende Aktivität an NADH-R und LDH zeigen. Demgegenüber ist die Aktivität an NADPH-R um ein geringes stärker in den bindegewebigen, insbesondere makrophagenähnlichen Elementen.

Nach 4 Wochen ist der periphere Stumpf durch bindegewebige bzw. Schwannsche Zellen organisiert. In einem Netzwerk von zahlreichen kollagenen Fibrillen und faserbildenden Zellen finden sich einzelne Myelophagen, die als große, runde Zellen mit Lipoideinschlüssen imponieren; die Enzymaktivität in den Myelophagen und in den faserbildenden Elementen ist relativ einheitlich und von mittlerer Stärke. Die Randgebiete des Nervenstumpfes sind vollständig in kollagenes Bindegewebe überführt.

Im 6 Wochen-Stadium ist der degenerierende Nerv fast vollständig von bindegewebigen bzw. umgewandelten Schwannschen Zellen organisiert. Das Myelin ist abgeräumt. Man sieht lediglich noch einzelne restierende Myelophagen mit großen Vacuolen, die in ihren Plasma-septen besonders eine Aktivität an NADPH-R erkennen lassen. Die Enzymaktivität in den faserführenden Zellen ist im gesamten Cytoplasma ziemlich gleichmäßig verteilt, jedoch in ihrer Intensität gegenüber früheren Stadien deutlich abgeschwächt. Im Bereich des Stumpfes bilden bindegewebige Fasern ein dichtes Geflecht, das weiter peripherwärts noch eine Orientierung der Fasern im ursprünglichen Verlauf der Nervenausläufer erkennen lässt.

### Diskussion

Die enzymhistochemischen Befunde, die nach der Durchschneidung eines Nerven in dem von der Nervenzelle getrennten distalen Anteil erhoben wurden, lassen zwei Vorgänge erkennen. Diese sind örtlich, formalgenetisch und funktionell völlig voneinander verschieden und sollen daher getrennt besprochen werden. Es sind dies einerseits die initialen Veränderungen in den Achsencylindern und andererseits die Veränderungen, die sich im Zuge der fortschreitenden Wallerschen Degeneration an den Schwannschen Zellen und an mesenchymalen Elementen ergeben.

Im Initialstadium der ersten 48 Std stehen die Veränderungen an den Axonen im Vordergrund. Hier kommt es im Stumpfbereich zu einer Abrundung und Auftriebung der Axonenden bei gleichzeitigem, außerordentlichen Anstieg der Aktivität oxydativer Enzyme. Dieser entspricht in seiner Intensität in den ersten Stunden gleichartigen Veränderungen in den Axonenden des proximalen Stumpfes. Dort kommt es jedoch im Verlauf der folgenden Tage zu einer zunehmenden Vergrößerung der Axonenden mit weiterem Anstieg der Aktivität verschiedener Enzyme (FRIEDE 1959; KREUTZBERG u. WECHSLER 1963). Im distalen Stumpf dagegen ist der Aktivitätsanstieg vorübergehend. Diese Beobachtung des Verhaltens mitochondrialer Enzyme in den Axonstümpfen, über die wir bereits kurz berichtet haben (KREUTZBERG 1963), deckt sich mit den elektronenoptischen Untersuchungen von WEBSTER (1963), der in den Axonen des distalen Stumpfes eine vorübergehende enorme Akkumulation von Mitochondrien fand. Bei der Durchschneidung von langen Bahnen des Rückenmarks konnte gleichfalls im Frühstadium der ersten 48 Std eine derartige Zunahme oxydativer Enzyme in den distalen Axonenden gefunden werden (KREUTZBERG 1963 b). Außerdem konnte auch ein Anstieg von saurer Phosphatase und Ali-Esterase (GOULD u. HOLT 1961) und Acetylcholinesterase (ZELENA u. LUBINSKA 1962) in den Axonen des distalen Stumpfes nachgewiesen werden. Schließlich fand CHRIST (1962) nach Koagulation des Hypophysenstiels auch in den Fasern des distalen Stumpfes eine Anhäufung neurosekretorischen Materials. Mit der Frage des Zustandekommens dieser Veränderungen haben sich verschiedene Autoren auseinandergesetzt. Nach allen bisher vorliegenden Ergebnissen darf angenommen werden, daß es sich hierbei um die Folge einer gerichteten axoplasmatischen Strömung handelt, die alle normalerweise in den betreffenden Nervenfasern vorhandenen Bestandteile, seien es Organellen, wie Mitochondrien oder Neurosekretgranula, oder cytoplasmatisch gelöste Enzyme, in den Stümpfen anschwemmt. LUBINSKA u. Mitarb. (1963/1964) haben in mehreren Untersuchungen Befunde gesammelt, die die Existenz eines bidirektionalen Axoplasmastromes nahelegen. Dadurch erfüäre die These von WEISS vom proximo-distal gerichteten Axoplasmastrom eine Erweiterung, die die Vorgänge am distalen Stumpf erklären könnte.

Gleichzeitig mit den Vorgängen der Enzymstauung im Axoplasma des distalen Stumpfes, die demnach als Ausdruck einer noch restierenden Funktionstüchtigkeit zu deuten wäre, beginnt der *Prozeß der sekundären Degeneration*. Er zeigt enzymhistochemisch einen überraschend schnellen Anstieg oxydativer Enzyme in den Schwannschen Zellen, der über Wochen anhält. Schon nach 48 Std fällt dagegen die Enzymaktivität in den Axonen deutlich ab. Dabei konnte häufiger beobachtet werden, daß das Axoplasma in der Nähe des Ranvierschen Knotens zuerst seine

Aktivität einbüßt. Wenn wir — wie früher diskutiert, insbesondere bei degenerativen Prozessen — die Aktivität oxydativer Enzyme als Indicator für die Vitalität der Zelle oder ihrer Teile ansehen (GULLOTTA u. KREUTZBERG 1963), so läßt sich folgern, daß als erstes in den perinodalen Teilen eines Axons eine wesentliche Vitalreaktion erlischt und der Prozeß der Degeneration hier am frühesten sichtbar wird. Dem weiteren Abfall der Aktivität der NADH-R, LDH und SDH in den Axonen entspricht morphologisch das Bild der Axolyse (MARINESCO), wobei im Silberbild die typischen korkzieherförmigen Fragmente mit abnehmender Silberimprägnierbarkeit erkennbar werden. Spätestens nach dem 3. Tag besitzen die Achsenzylinder keine nachweisbare Aktivität an oxydativen Enzymen mehr.

Inzwischen hat sich die Dynamik des Geschehens ganz auf die Abbauprozesse und die damit betrauten Zellen verlegt. Wir erkannten zwar schon in den ersten Stunden in einzelnen Schwannschen Zellen eine Zunahme der NADH-R, doch ist die Maximalaktivität auch an LDH, SDH, MDH und NADPH-R am 2.—3. Tag erreicht. Damit sind enzymatisch die Voraussetzungen für einen gesteigerten oxydativen Metabolismus gelegt. Sie setzen die Zelle in den Stand, sowohl über den Citronensäurecyclus als auch durch aerobe Glykolyse zusätzlich Energie zu gewinnen. Die erheblich vermehrten Reduktasen erlauben den bei der Oxydation auf NADP bzw. NAD übertragenen Wasserstoff abzuspalten und möglicherweise für synthetische Prozesse zur Verfügung zu stellen. Gleichzeitig stehen damit aber auch die für den Energiestoffwechsel wichtigen oxydierten Nucleotide zur Verfügung. Wir vermuten in der generellen Zunahme oxydativer Enzyme sehr unterschiedlicher Orte des Stoffwechsels ein allgemeines Prinzip der Umstellung des Zellstoffwechsels auf eine veränderte Aufgabe. Ein ähnliches Verhalten lassen reaktive Astrocyten, verschiedene Formen progressiver Gliazellen sowie mesenchymale Abräumzellen oder auch spezialisierte histiocytäre Elemente wie Fremdkörperriesenzellen erkennen (GEDIGK u. FISCHER 1960; COLMANT 1961; RUBINSTEIN, KLATZKO u. MIQUEL 1962; KREUTZBERG u. PETERS 1962; FRIEDE 1962; OSTERTAG u. WATTENBERG 1962). Ein akutes Ereignis überrascht diese Zellen in einem Stadium relativer Ruhe und zwingt sie, Form und Funktion zu ändern bzw. sich zu teilen. Für die Schwannsche Zelle treffen alle diese Forderungen beim Beginn der Wallerschen Degeneration zu. Die bereits nach Stunden einsetzende Steigerung der Aktivität oxydativer Enzyme läßt vermuten, daß die ebenso rasch ablaufenden Veränderungen im Axoplasma der primäre Anlaß dazu sind. Veränderungen an der relativ stoffwechseltragen Markscheide scheinen erst später einzusetzen. Zum Zeitpunkt der Retraktion des Myelins mit Ballenbildung finden wir die Schwannschen Zellen bereits vermehrt vor. Nach starker Zunahme der oxydativen Enzyme

in ihrem gesamten Cytoplasma bilden sie die ersten Resorptionskammern. Vorgänge der Vermehrung und der gestaltlichen Veränderung stehen zu diesem Zeitpunkt offensichtlich im Vordergrund des Geschehens. Der chemische Abbau des Myelins beginnt erst in der 2. Woche (JOHNSON et al. 1949). Die von uns untersuchten Enzyme haben zu diesem Zeitpunkt ihre maximale Aktivität längst erreicht und nehmen sogar im Laufe der nächsten Wochen allmählich wieder ab. Wir könnten die enzymatischen Veränderungen in den Schwannschen Zellen danach



Abb. 6. Nach 3 Wochen durchziehen zahlreiche Hanken-Büngnarsche Bänder (BB) den degenerierten Nerv. Die Zellen zeigen eine gleichmäßige Aktivität von NADH-R. 250 ×

schlecht mit ihrer *Tätigkeit* als Myelophagen erklären. Vielmehr scheint der strukturelle Prozeß der Umformung zu einer spezialisierten Abraumzelle, die ihre eigene spiralierte Zellmembran phagocytieren wird, eine Zunahme oxydativer Enzyme zu erfordern. Inwieweit tatsächlich das gesamte enzymatische Potential des oxydativen Stoffwechsels benötigt oder ausgenutzt wird, läßt sich dabei nicht entscheiden.

#### Zusammenfassung

Der Vorgang der sekundären Wallerschen Degeneration wurde 3 Std bis 6 Wochen nach Durchschneidung des Nervus ischiadicus der Albino-ratte enzymhistochemisch untersucht. Bei der Darstellung der Aktivität der NADPH-Tetrazolium-Reduktase, NADH-Tetrazolium-Reduktase,

Lactatdehydrogenase, Malatdehydrogenase und Succinodehydrogenase wurden folgende Resultate erzielt:

1. In den ersten 24 Std kommt es zu einem vorübergehenden, starken Anstieg der Oxydoreduktasen in den Axonenden des distalen Stumpfes. Dieses Phänomen wird als restierende Vitalreaktion, die Manifestation eines bidirekionalen Axoplasmastromes sein könnte, angesehen.
2. Am 2.—3. Tag erlischt die Aktivität oxydativer Enzyme in den Axonen.
3. Einzelne Schwannsche Zellen zeigen schon nach 3 bzw. 6 Std eine Zunahme der NADH-R und der NAD-abhängigen Dehydrogenasen.
4. Unter Vermehrung, Volumenzunahme sowie struktureller Umformung nehmen die Schwannschen Zellen im Verlauf der ersten 5 Tage erheblich an enzymatischer Aktivität zu. Sie halten dann ein ziemlich gleichmäßig hohes Aktivitätsniveau, bis im Laufe der 4. Woche ein allmäßlicher Rückgang einzutreten scheint.
5. Die nicht sehr zahlreichen mesenchymalen Makrophagen zeichnen sich durch eine besonders deutliche Aktivität an NADPH-R aus.
6. Die Kausalgenese der enzymatischen Aktivierung der Schwannschen Zellen wird diskutiert. Die primäre Ursache wird in dem akuten Ereignis der Axotomie und der nachfolgenden Axolyse gesehen. Die Verstärkung des energieliefernden Potentials der Zelle könnte die Voraussetzung für die strukturelle Umformung der Schwannschen Zellen zu Myelophagen sein. Der in der 2. Woche einsetzende intracelluläre chemische Abbau des Myelins erfordert dagegen keinen weiteren Aktivitätsanstieg der hier untersuchten Enzyme.

#### Literatur

- CAJAL, R. S. y.: Degeneration and regeneration of the nervous system (1928). New York: Reprint Hafner Publ. Co. 1959.
- CHRIST, J. F.: The early changes in the hypophysial neurosecretory fibers after coagulation. Mem. Soc. Endocrin. **12**, 125—147 (1962). New York: Academic Press.
- COLMANT, H. J.: Enzymhistochemische Befunde an der elektiven Parenchymnekrose des Rattenhirns. Proc. IV. Internat. Kongr. Neuropath. München, 1961, Vol. I, 89—98. Stuttgart: Thieme 1962.
- FRIEDE, R. L.: The cytochemistry of normal and reactive astrocytes. J. Neuropath. exp. Neurol. **21**, 471—478 (1962).
- GEDIGK, P., u. R. FISCHER: Über die Anpassung der Enzymaktivität von Histiozyten an funktionelle Leistungen. Klin. Wschr. **38**, 806—809 (1960).
- GOULD, R. P., and S. J. HOLT: Proc. Anat. Soc. Great Brit. Ireland Section II, p. 45 (1961).
- GULLOTTA, F., u. G. KREUTZBERG: Das Gliom des Opticus. Acta neuropath. (Berl.) **2**, 413—424 (1963).
- HOLLINGER, D. M., R. J. ROSSITER, and H. UPMALIS: Chemical studies of peripheral nerve during Wallerian degeneration. Phosphatase. Biochem. J. **52**, 652—659 (1952).
- VAN HOUTEN, W. H., and R. L. FRIEDE: A histochemical study of Wallerian degeneration. J. Neuropath. exp. Neurol. **23**, 165—166 (1964).
- JOHNSON, A. C., A. R. McNABB, and R. J. ROSSITER: Chemical studies of peripheral nerves during Wallerian degeneration. Lipids. Biochem. J. **45**, 500—508 (1949).

- KREUTZBERG, G.: Lokalisierte Oxydoreduktasenanstieg bei der Wallerschen Degeneration des peripheren Nerven. *Naturwissenschaften* **50**, 96 (1963 a).
- Enzymhistochemische Veränderungen in Axonen des Rückenmarkes nach Durchschneidung der langen Bahnen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **185**, 308—318 (1963 b).
  - , u. G. PETERS: Enzymhistochemische Beobachtungen beim experimentellen Hirntrauma der Ratte. *Livre jubilaire Docteur Ludo van Bogaert*, Institut Bunge, 454—462. Brüssel 1962.
  - , u. W. WECHSLER: Histochemische Untersuchungen oxydativer Enzyme am regenerierenden Nervus ischiadicus der Ratte. *Acta neuropath. (Berl.)* **2**, 349—361 (1963).
  - LASSEK, A. M., and W. L. HARD: Acid phosphatase in growing axons and degenerating nerve tissue. *Science* **102**, 123 (1944).
  - LUBINSKA, L., S. NIEMIERKO, B. ODERFIELD, L. SZWARC, and J. ZELENA: Bidirectional movement of axoplasm in peripheral nerve fibres. *Acta Biol. exp. (Warszawa)* **23**, 239—247 (1963).
  - , — B. ODERFIELD-NOWAK, and L. SZWARC: Behaviour of acetylcholinesterase in isolated nerve segments. *J. Neurochem.* **11**, 493—503 (1964).
  - NACHLAS, M. M., K. C. TSOU, E. DE SOUZA, S. C. CHENG, and A. M. SELIGMAN: Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by the use of a new-nitrophenyl substituted ditetrazoleum. *J. Histochem. Cytochem.* **5**, 420—436 (1957).
  - D. G. WALKER, and A. M. SELIGMAN: A histochemical method for the demonstration of diphosphopyridin nucleotide diaphorase. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 29—38 (1958 a).
  - , — The histochemical localisation of triphosphopyridine nucleotide diaphorase. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 467—474 (1958 b).
  - Osterberg, K. A., and L. W. WATTENBEEG: Oxidative histochemistry of reactive astrocytes. *Arch. Neurol. (Chic.)* **7**, 211—218 (1962).
  - RUBINSTEIN, L. J., J. KLATZKO, and J. MIQUEL: Histochemical observations on oxidative enzyme activity of glial cells in a local brain injury. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **21**, 116—136 (1962).
  - , and B. SMITH: Triphosphopyridine nucleotide (TPN) diaphorase and TPN dependent dehydrogenase activity of reactive macrophages in tissue necrosis. *Nature (Lond.)* **193**, 895 (1962).
  - SCARPELLI, D. G., R. HESS, and A. G. E. PEARSE: The cytochemical localisation of oxidative enzymes. Diphosphopyridine nucleotide diaphorase and triphosphopyridine nucleotide diaphorase. *J. biophys. biochem. Cytol* **4**, 747—752 (1958).
  - SNELL, R. S.: Histochemical appearances of cholinesterase in the normal sciatic nerve and the changes which occur after nerve section. *Nature (Lond.)* **180**, 378—379 (1957).
  - THOMAS, E., and A. G. E. PEARSE: The fine localization of dehydrogenases in the nervous system. *Histochemie* **2**, 266—282 (1961).
  - DE F. WEBSTER, H.: Transient focal accumulation of axonal mitochondria during the early stages of Wallerian degeneration. *J. Cell Biol.* **12**, 361—383 (1962).
  - A topographic study of Wallerian degeneration utilizing phase and electron microscopy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **21**, 318 (1962).
  - WECHSLER, W., u. H. HAGER: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Wallerschen Degeneration des peripheren Säugetiernerven. *Beitr. path. Anat.* **126**, 352—380 (1962).
  - ZELENA, J., and L. LUBINSKA: Early changes of acetylcholinesterase activity near the lesion in crushed nerves. *Physiol. bohemoslov.* **11**, 261—268 (1962).

Dr. K. KREUTZBERG, Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie,  
Max Planck-Institut, 8 München 23, Kraepelinstr. 2