Aus dem Anatomischen Institut der Med. Fakultät, Univ. Okayama
(Vorstand: Prof. M. SEKI).

Über das Auftreten der leukocytären Zellen in der Haut der Maus nach Auflegung von halbgebratenen Blättern eines stinkenden Unkrautes, *Houttuynia cordata*. Zur Frage nach der lokalen Entstehung der Leukocyten.

悪臭草ドクダミを貼用した二十日鼠の皮膚内の白血球様細胞の
出現に就いて。白血球の局所発生の問題へ。

Naohide UETA 植田直秀.

[Eingegangen am 13. April 1953.]

Die Blätter eines stinkenden, giftigen Unkrautes, *Houttuynia cordata*, eine Gattung der *Saururaceae*, werden in Japan als ein Volksheilmittel gegen verschiedene Krankheiten angewandt. Insbesondere legt man sie als ein Ausseitungsmittel auf entzündete Stellen der Haut auf. Nach HINO und ICHIMURA (1918) enthalten die Blätter ein Alkaloid Codarin, welches auf die Haut bläschenbildende Wirkung haben soll.

Nachdem ich bei der Maus Veränderungen der Bindegewebszellen im lockeren Subkutangewebe nach der Auflegung mit der *Houttuynia cordata* beobachtet habe (1952), untersuchte ich die Veränderungen der Zellen in der Lederhaut bei Mäusen und zwar an den Gewebsschnitten.

I. Methode.

Zum Zweck der Versuche wurden zahlreiche gesunde Mäuse fast gleichen Alters benutzt. Man schnitt die Haare an der Ledengegend möglichst kurz ab und legte darauf halbgebratene Blätter. Die Blätterbratung erfolgte nach dem volksmedizinischen Verfahren, derart, daß 5—6 Blätter in einem mit Wasser benetzten, weichen Papier eingewickelt und in eine heiße Asche gebracht wurden. Die breiig weich gewordene Masse wurde in ein Stück Leinen eingehüllt auf die Haut der Tiere aufgelegt und alle Stunde gewechselt. Man entnahm 1, 2, 3 und 4 Stunden nach dem Beginn der Auflegung und 12 und 24 Stunden und 3 und 5 Tage nach dem Ende der 4stündigen Auflegung dem Tiere ein Stückchen der Haut, fixierte dies in 10%iger Formalinlösung, um dann nach einer Zelloidineinbettung Schnitte von 15 μ Dicke zu verfertigen. Die Schnitte wurden nach der Eisenhämateinlackmethode und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt.

II. Ergebnisse der Untersuchung.

1. Nach 1stündiger *Houttuynia*-Auflegung.

Die Epidermis wird etwas dicker. In der Umgebung des Eingangs der Haarbälge bemerkt man manchmal beschädigte Epithelzellen. Dort erscheinen auch im Bindegewebe zahlreiche Fibrohistiocyten und kleine Formen der Histiocyten, welche besonders an der gegen die Tiefe der Lederhaut ge-

Abb. 1. Schnitt durch die Haut der Maus. Nach 1stündiger Auflegung der halbgebratenen *Houltuynia*-Blätter. Vermehrung der freien Zellen in der Lederhaut. Eisenhämateinlackfärbung. 100 $\times$.

kehrten Seite der Haare mehr zu finden sind (Abb. 1). Man findet auch dort gelegentlich ringkernige freie oder halbfreie Zellen. An den haarbalgweiten Orten sind die Histiocyten usw. viel weniger zu sehen. Diese Tatsache stimmt mit dem Befunde von SAWACHIKA (1949) überein. Nach ihm werden durch Peloid- und künstliche Schwefelbäder die Zellen in der Umgebung der Haarbälge besonders stark gereizt.

2. Nach 2stündiger *Houltuynia*-Auflegung.

Unter der Epidermis werden überall Fibrohistiocyten, Monocyten und Histiocyten in vermehrtem Grade gefunden. Sie sind aber besonders zahlreich in der Umgebung der Haarbälge zu sehen (Abb. 2). Ringkernige leukocytaire Zellen vermehren sich ebenfalls (Abb. 3, Lke'). *Besondere*

Abb. 2. Nach 2stündiger *Houltuynia*-Auflegung. Stärkere Zellinfiltration um den Haarbalg. Sonstige Angaben wie bei Abb. 1.

Abb. 3. Zellbild um den Haarbalg nach 2stündiger *Houttuynia*-Auflegung. **Fbc** Fibrocyten, **Lkc'** leukocyäre Zelle mit Ringkern. Man sieht verschiedene Vorstufen des Ringkerns. 620 $\times$.

Aufmerksamkeit verdient die Tatsache, daß in dieser Zeit polymorphkernige Leukocyten, welche im Blut zahlreich zirkulieren, noch kaum hierrher erscheinen. Die Ringkernigen sind nicht in besonders reichem Maße in der Nähe der Blutkapillaren und der kleinen Gefäße vorhanden. *Man findet vielmehr verschiedene Übergänge zwischen den Fibrocyten und den Ringkernigen* (s. Abb. 3, Fbc $\rightarrow$ Lkc' u. Lkc').

3. Nach 3stündiger *Houttuynia*-Auflegung.

Die Epidermis wird immer dicker. Das Gewebe unter der Epidermis wird durch zahlreiche Monocyten, Histiocyten und lochkernige leukocyäre Zellen infiltriert. Die Zellen wandern auch in die Epidermis ein.

In der Umgebung der Haarbälge ist die Vermehrung der lochkernigen leukocyären Zellen beträchtlich (Abb. 4). In der vergrößerten Abb. 5 konstatiert man alle möglichen Übergänge von einem Fibrocyten bis zum ausgebildeten Ringkernigen (Fbc $\rightarrow$ Lkc' 1 $\rightarrow$ Lkc' 2 $\rightarrow$ Lkc' 3 $\rightarrow$ Lkc'), wobei das Cytoplasma die Färbbarkeit vermindert und sich abrundet. In dieser Zeit treten auch im Subkutangewebe die Ringkernigen auf. Der Abb. 6 liegt ein Häutchenpräparat aus dem Subkutangewebe zugrunde. Die Übergänge Lkc' 1 $\rightarrow$ Lkc' 2 $\rightarrow$ Lkc' 3 $\rightarrow$ Lkc sind augenscheinlich. Zu bemerken ist, daß *in diesen Abbildungen polymorphkernige Leukocyten noch nicht zu finden sind.*

Darauf, daß die im Mäusenbindegewebe auftretenden ringkernigen leukocyären Zellen den von PAPPENHEIM (1919) in seinem hinterlassenen Werke gezeigten ringkernigen Leukocyten im Blut gleichgeartet sind, hat neuerdings HORIE (1953) aufmerksam gemacht. Der in meiner Abb. 5

Abb. 4. Nach 3stündiger *Houttuynia*-Auflegung. Viele ringkernige leukocytaire Zellen in der Lederhaut. 350 $\times$. Sonst wie bei Abb. 1.

Abb. 5. Vergrößerung eines Teils der Abb. 4. 629 $\times$.

gezeigte Kern von Lkc' 1, Lkc' 2, Lkc' 3 und Lkc' 4 entspricht demjenigen von 2., 3., 7. bzw. 8. im Bild 30 vom PAPPENHEIMs Werk, ferner entspricht der Kern von Lkc' 1 und Lkc' 2 in meiner Abb. 6 demjenigen von 1. oder 9. bzw. 3. in seinen Werk. Aber der Kern von Lkc' 1 und 2 in Abb. 5 besitzt noch ein kleines Loch. Das Cytoplasma von Lkc' 1

und 2 in Abb. 6 ist übrings noch anders als dasjenige der reifen Leukocyten. Im allgemeinen, je kleiner das Loch der ringkernigen Zelle ist, um so mehr ähnelt das Cytoplasma bezüglich der Beschaffenheit und Färbbarkeit dem des Fibrocyten.

Abb. 6. Häutchenpräparat des Subkutangewebes, nach 3ständiger Auflegung der halbgebratenen Blätter. Eisenhämateinlackfärbung. Verschiedene Vorstufen der lochkernigen Zellen. **Mnc** Monocyt. 930 $\times$.

Die Tatsache, daß die Fibrocyten im lockeren Bindegewebe leicht auf einen lokalen Reiz reagieren und leukocytäre Zellen liefern können, wurde von den beiden MÖLLENDORFF experimentell bestätigt. So hat z. B. W. v. MÖLLENDORFF (1928) die Leukocytenbildung beim Kaninchen und Meerschweinchen nach einer Rëinjektion des Hammel- oder Ziegenserum bemerkt. M. V. MÖLLENDORFF (1928) hat ferner nach einer künstlichen Höhensonnenbestrahlung der Maus Ringkerne innhalb solcher Zellen, die noch mit den Fibrocyten in Verbindung stehen, bemerkt. Seitdem wurde die Frage nach der lokalen Leukocytenbildung vielfach umstritten. Der Beweis für die Richtigkeit der Beobachtung von v. MÖLLENDORFF ist nun in vorliegender Arbeit an den Schnittpräparaten der Haut der Maus geliefert.

4. Nach 4ständiger *Houttuynia*-Auflegung.

Die Epidermis ist durch Leukocyten infiltriert. Die Infiltration ist in der Nähe des Eingangs der Haarbälge stark. In Abb. 7 häufen sich die Leukocyten in den Lücken der Epidermis. Unter der Epidermis sieht man zahlreiche ringkernige und polymorphkernige leukocytäre Zellen sowie Übergangsformen. In dieser Zeit kommen in verschiedenen Stellen polymorphkernige leukocytäre Zellen vor. Sie scheinen sich zum Teil aus den Ringkernigen umgewandelt zu haben, zum Teil aber nun aus der Blutbahn eingewandert zu sein,

Abb. 7. Nach 4stündiger *Houttuynia*-Auflegung. **Lke'** ringkernige leukocytäre Zellen, **Lke** polymorphkernige Leukocyten. Beträchtliche Zellinfiltration in der Epidermis. 230×.

5. 12 — 24 Stunden nach dem Ende der 4stündigen *Houttuynia*-Auflegung.

Freie Zellen sind bis in die Tiefe der Haut zahlreich zu sehen. 12 Stunden nach dem Ende der Auflegung sind die Mehrzahl dieser Zellen nunmehr polymorphkernige leukocytäre Zellen. Ringkernige sind sehr wenig zu treffen. Nach dem Ablauf von 24 Stunden degenerieren viele polymorphkernige Leukocyten.

6. 3 — 5 Tage nach dem Ende der *Houttuynia*-Auflegung.

Am 3. Tage verschwinden schon die meisten polymorphkernigen Leukocyten. Die Fibrohistiocyten und Fibrocyten sind aber noch viel vorhanden.

Nach 5 Tagen kehrt das Zellbild der Haut im großen und ganzen zur Norm zurück.

III. Zusammenfassung.

1. Schon nach 1stündiger Auflegung der halbgebratenen *Houttuynia* Blätter auf die Haut kommt es zur Vermehrung der Fibrohistiocyten und Histiocyten im Bindegewebe um den Haarbalgseingang. Nach 2 Stunden erscheinen in dieser Stelle ringkernige leukocytäre Zellen, welche sich nach 3 Stunden beträchtlich vermehren. Zu bemerken ist, daß in dieser Zeit solche polymorphkernige Zellen, die sich im zirkulierenden Blut befinden, noch fast gar nicht im Bindegewebe zu sehen sind. Dieselben kommen erst nach 4stündiger *Houttuynia*-Auflegung in größerer Zahl vor.

2. Nach 2 — 3stündiger *Houttuynia*-Auflegung sieht man alle Übergangsformen von den Fibrocyten in den ringkernigen leukocytären Zellen, danach treten Übergänge zwischen den letzteren und den Polymorphkernigen.

3. Später wird die Epidermis durch die polymorphkernigen Leukocyten infiltriert und zerstört. Auf dieser Weise wird das Ziel der Ausleitung erreicht.

内 容 自 抄.

化膿排出剤として民間に用いられる半焼のドクダミ葉を二十日鼠の皮膚に貼れば、1時間後に毛包入口に近いところの結合組織に線組球と組織球が増し、2時間後にはそこに輪状核を有する白血球様細胞が現れ、3時間後には後者が増す。しかるにこれ等の時期にはまだ流血中にあるような多形核細胞が殆んど現れず、多形核白血球が多く見られるのは4時間後からである。よく見れば、小さな孔のある核を持つ線維細胞様のものから大きな孔の輪状核を持つ白血球様のものへ、あらゆる移行が認められる。後にこれ等は種々の移行形をもって多形核白血球様細胞となり得る。後期には表皮下に多形核白血球が甚だ多数となり、表皮はこの細胞に浸潤せられ、破壊せられる。かくて民間療法の化膿排出の目的が達せられることが分つた。

Literatur.

Hino, G. u. N. Ichimura: Japanische und chinesische Arzneimittellehre. (Jap.) 1917. — **Horie, M.:** Über die durch die intravenöse Injektion von Penicillin verursachte Aktivierung des fibrohistiocytären System der Maus und des Kaninchens und über das Auftreten der mit einem mannigfaltig gestalteten Ringkern versehenen leukocyitären Zellen bei der Maus. Arch. hist. jap. 4 (1953). — **Möllendorff, W. v.:** Bindegewebsstudien. V. Die Ableitung der entzündlichen Gewebsbilder aus einer den Bindegeweben gemeinsamen Zellbildungsfolge. Z. Zellforsch. 6 (1928). — **Möllendorff, M. v.:** Bindegewebsstudien. VI. Die Wirkung der künstlichen Höhensonnenbestrahlung auf das Subkutanbindegewebe der weißen Maus. Z. Zellforsch. 6 (1928). — **Pappenheim, A.:** Morphologische Hämatologie. Bd. 2. Leipzig 1919. — **Sawachika, T.:** Veränderungen der Struktur und Ultrastruktur der Hautschichten der Maus durch Peroid- und künstliche Schwefelbäder. (Jap. m. deutsch. Zfass.) J. jan. Balneoclimat. Ass. 14 (1949). — **Ueta, N.:** Wirkung der Auflegung und der Bäder mit *Houttuynia cordata*, einem stinkenden, giftigen Unkraut, auf das subkutane fibrohistiocytäre System. (Jap. m. deutsch. Zfass.) Arch. hist. jap. 3 (1952).