

Vor 150 Jahren: Beschreibung der Blutstammzelle im Knochenmark

Von der „lymphoiden Markzelle“ zur Hematopoietic Stem Cell

Am 13. Oktober 1868 wurde das Knochenmark als blutbildendes Organ samt der in ihm enthaltenen „lymphoiden Markzelle“ erstmals am Pathologischen Institut der Albertus-Universität Königsberg beschrieben (1, 2, 3, 4). Aus Anlass dieses Jubiläums fand am 20. und 21. April 2018 in Kaliningrad, dem ehemaligen Königsberg, ein deutsch-russisches Symposium unter Beteiligung der Universitäten aus Basel, Berlin (Charité), Bochum, Kaliningrad, Moskau, Novosibirsk und St. Petersburg statt unter dem Titel „Modern Hematopoietic Stem Cell Technology and Therapy“.

Geschichte vor 1868

Im Jahre 1809 begründete Wilhelm von Humboldt in Königsberg, während die preußische Regierung auf der Flucht vor Napoleon hier residierte, die nach ihm benannte Bildungsreform. Die naturwissenschaftlichen Fächer Physik, Chemie, Mineralogie und Botanik verblieben vorrangig an der Königsberger Albertus-Universität (gegr. 1544). Auf den Ausbau der Medizin konzentrierte sich dagegen die 1810 im Rahmen dieser Reform eröffnete Berliner Universität (5). Johannes Müller (1801–1858) wies 1844 auf die Blutkörperchen als Zellen hin (6). Bald darauf prägte Rudolf Virchow (1821–1902) den Lehrsatz „Omnis cellula e cellula“ (7).

Eine Folge dieser Entwicklung war die Gründung pathologisch-anatomischer Institute an Universitäten, beginnend mit dem Rudolf Virchows in Berlin (8). Den Ruf nach Königsberg erhielt Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833–1910), der ein Jahr später, 1865, nach Würzburg wechselte (9, 10).

Abb. 1: Das Pathologische Institut in Königsberg (11)



Daraufhin berief die Universität 1866 den Pathologischen Anatom Ernst Christian Neumann (1834–1918), Sohn des höchst angesehenen Physikers und Pour-le-Mérite-Trägers Franz Ernst Neumann (1798–1895), zum Nachfolger von Friedrich von Recklinghausen (12). Ernst Neumann hatte, u.a. bei Virchow in Berlin, eine pathologische Grundausbildung erworben und sich anschließend (1859) bei Georg Hirsch (1799–1885) im Fach Pathologische Anatomie in Königsberg habilitiert (13).

Am 13. Oktober 1868 berichtete Neumann (1) als „Sensation ersten Ranges“ (14), dass das Knochenmark das Blutbildungsorgan sei. In der erläuternden Veröffentlichung (2) stellte er zudem fest, dass die aus dem Parenchym des Knochenmarks stammende (2, 15), noch kernhaltige „lymphoide Markzelle“ im Kapillarsystem des Knochenmarks Hämoglobin aufnimmt, um erst in den peripheren Gefäßen als kernloser Erythrozyt zu erscheinen.

„Es wird der Schluß gerechtfertigt sein, daß in den Knochen während des ganzen Lebens eine fortdauernde Umwandlung lymphkörperartiger Zellen („Lymphoide Markzellen“) in farbige Blutzellen stattfindet“ (2).

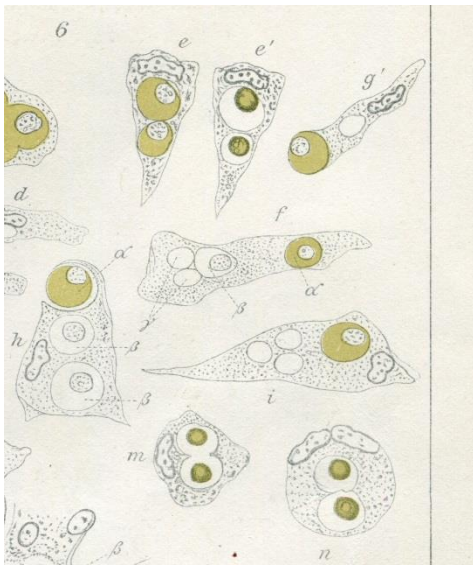


Abb. 2: Farblose „lymphkörperähnliche“ Zelle (6fβ), die sich in der embryonalen Leber und im extrauterinen Knochenmark als „lymphoide“ Markzelle“ über eine „permanente Fluktuation“ vermehrt und zu einem noch kernhaltigen roten Blutkörperchen (6fa) differenziert (1874) (2, 16, 17).

Zum Stammzell-Pool im Knochenmark bemerkte Neumann 1912: *„In welcher Weise sich die Stammzelle immer wieder ergänzt, ob ausschließlich durch mitotische Teilung oder auch aus anderen Zellen, insbesondere aus den fixen Zellen der mesenchymalen Gebilde, kann hier unerörtert bleiben“ (18).*

Unbeirrt baute Neumann das Institut aus, zog namhafte Pathologen an und begründete mit seinen Mitarbeitern im Kollegialsystem die „Neumann’sche Schule der hämatologischen Pathologie“ (9, 19). Die Mitarbeiter am Institut waren Max Askanazy (1865–1940), Paul von Baumgarten (1848–1928), Coelestin Nauwerck (1853–1938), Rudolf Beneke (1861–1946), Ludwig Pick (1868–1944) und George Rosenow (1886–1985) (11, 13, 20).

Das Kollegium des Pathologischen Instituts Königsberg blieb über 40 Jahre lang bei seinem unitarischen Standpunkt (21):

„Die in dem Blute, der Lymphe und den Blutbildungsorganen vorkommenden verschiedenen Formen farbloser Blutzellen hängen [...] wahrscheinlich sämtlich durch die gemeinsame, auch im postembryonalen Leben stets vorkommende, großlymphozytäre Stammzelle untereinander zusammen“ (18).

“Neumann and Bizzozero reported observations and drew conclusions that were so revolutionary that they were not accepted” (22).

Reaktionen im In- und Ausland

Giulio Bizzozero (1846–1901) aus Italien bestätigte umgehend die Ergebnisse (23).

Claude Bernard (1813–1878) teilte die Entdeckung der Ursprungszelle des Blutes im Knochenmark 1869 der Französischen Akademie der Wissenschaften mit (24).

Rudolf Virchow (1821 – 1902) dagegen schrieb 1871 in seiner „Cellularpathologie“, es sei *„weniger wahrscheinlich“*, dass aus einkernigen und mehrkernigen Rundzellen im Knochenmark Blutzellen entstünden, *„als beim Erwachsenen, wo gerade am meisten ein Bedürfnis zu solcher Einfuhr vorliegt, das Mark der meisten Knochen in Fettgewebe übergeht, und nur gewisse Abschnitte der Spongiosa sich in dem früheren, kleinzelligen Zustande erhalten“* (25).

Artur Pappenheim (1870 – 1916) wies 1904 auf die *„epochalen Arbeiten eines Ehrlich, Arnold, Neumann und Bizzozero“* hin (26). Er selbst hatte 1896 die von Ernst Haeckel (1834–1919) und Theodor Boveri (1862–1915) für ihre Forschungsbereiche verwendete Bezeichnung „Stammzelle“ auch auf die im Knochenmark extraterin existierende Ursprungszelle aller Blutzellreihen übertragen (27). Außerdem gründete er 1908, zusammen mit Ernst Grawitz (1860–1911) und Theodor Brugsch (1878–1963), die „Berliner Hämatologische Gesellschaft“ (28, 29).

Unitarismus – Dualismus: der Streit um die Vormacht

Der unitarischen Königsberger Blutbildungstheorie zufolge stammen alle Blutzellen im extraterinen Knochenmark von einer postembryonal existenten „lymphoiden Markzelle“, der späteren Hämatopoetischen Stammzelle, ab (bei chronischer Anämie selbst aus ursprünglichem Knorpelgewebe). Dieser Theorie schloss sich nicht nur die überwiegende Mehrheit der in der Berliner Hämatologischen Gesellschaft vertretenen Wissenschaftler an, sondern auch Alexander Maximov (1874 – 1928) aus St. Petersburg (ab 1922 USA), Wera Dantschakoff-Grigorewski aus Russland, Max Askanazy aus Königsberg und Genf sowie Franz Weidenreich, Hans Hirschfeld und George Rosenow (4).

Dagegen stellte sich den Dualisten Paul Ehrlich (1854–1915), Wilhelm Türk (1871–1916) und Otto Naegeli (1871–1938) gar nicht die Frage nach der postembryonalen Blutbildung, da sie die Blutzellen generell als Abkömmlinge einer embryonalen Ursprungszelle betrachteten. Für sie existierte extraterin nur jeweils eine Vorläuferzelle für jede Blutzellreihe (4).

Ein Streit Paul Ehrlichs mit den Unitariern war unausweichlich. In Königsberg wurden die Zellen im „Nativpräparat“ von frisch ausgepresstem Marksaft (1869) untersucht (2, 18). Paul Ehrlich dagegen forschte an der durch Farbstoffe chemisch veränderten „trockenen“ Zelle (18).

Um die Auseinandersetzung zwischen Unitariern und Dualisten zur Frage der Stammzelle nicht eskalieren zu lassen, schlug Neumann eine Kompromisslösung vor:

„Vielleicht wird eine endgültige Entscheidung erst möglich sein, wenn es gelungen sein wird, mit den farblosen Blutzellen dasselbe Experiment anzustellen, welches ROBERT KOCH mit den Bakterien auszuführen lehrte, nämlich die einzelnen Zellen zu isolieren und ihre Lebensvorgänge längere Zeit hindurch in vitro zu verfolgen“ (18).

Dieser Kulturnachweis gelang Axel Fauser 1982, indem er belegte, dass auch gemischte Kolonien, in denen Zellen mit T-Zell-Markern nachweislich vorhanden waren, reklonisiert werden konnten (30).

Vor dem Ersten Weltkrieg jedoch stand der Zeitgeist gegen die unitarische Sicht der Blutbildung. Den Trend der Zeit spiegelt ein Zitat Türks am besten wider:

„Ebenso wenig, wie aus einem Schimpansen ein Mensch wird, wird aus einem Lymphozyten [später „großlymphozytäre Stammzelle“, Anm. d. Verf.] ein polymorphkerniger Granulozyt“ (31).

Durch den Zwist zwischen Dualisten und Unitariern geriet die Berliner Hämatologische Gesellschaft nach vier Jahren ihrer Existenz in eine Krise und verlor derart an Einfluss, dass sie 1912 „einschlief“ (29). Mit ihrem Ende ging in Deutschland eine Tendenz zu rechtsnationalem Denken einher. Dies zeigt sich bereits am Sprachgebrauch: Auf Kongressen sprach man von „Leukozytentruppen“ und vom Knochenmark als „Hauptgarnisonsstätte“ (29).

Das sogenannte „Manifest der 93“, das Deutschland für unschuldig am Kriegsausbruch 1914 erklärte und dem sich auch Paul Ehrlich, Emil von Behring und Wilhelm Röntgen anschlossen, gipfelte in der Feststellung: *„Ohne den deutschen Militarismus wäre die deutsche Kultur längst vom Erdboden getilgt“ (29).*

Artur Pappenheim, der sich weigerte, diesen Aufruf zu unterzeichnen, wurde in ein russisches Fleckfieberlazarett strafversetzt. Mit dieser Krankheit infiziert, verstarb er 1916. Andere jüdische Forscher, die nach dem Krieg um 1920 an der Charité lehrten, wurden von *„deutschdenkenden Studenten“ (29)* niedergeschrien, wie Georg Nicolai (1874–1964), der 1922 nach Südamerika emigrierte. Auch George Rosenow (1886–1985), Georg Klemperer (1865–1946), Selma Meyer (1881–1959) und Franz Weidenreich (1873–1948) emigrierten. Hans Hirschfeld (1873–1944) starb im Konzentrationslager Theresienstadt (32).

Erst 1968, zum 100. Jubiläumsjahr der Erwähnung der Blutstammzelle, setzte eine Rückbesinnung auf die Erkenntnisse aus Königsberg ein (4, 21, 22, 33, 34, 35, 36).

In den 1980er-Jahren übernahmen Hämatologen, überwiegend aus den USA, die geschichtliche Aufarbeitung der heute bezeichneten Hematopoietic Stem Cell (22, 37, 38, 39).

“Despite all the opposition, however, within two decades, Neumann’s discovery was a scientific axiom! The brilliance of the truth may first be blinding, but ultimately it supersedes all artificial illuminators” (37).

“The beginning of Stem Cell research can be dated back to Ernst Neumann. [...] On the basis of his observation, he was the first to postulate the BM as blood forming organ with a common SC for all hematopoietic cells” (40).

Diese Forschungsergebnisse der Hematopoietic Stem Cell führten zu neuen Disziplinen wie der Immunologie, der Onkologie, der Regenerativen Medizin mit Transplantationsmedizin sowie zur Herstellung von „Induced Pluripotent Stem Cells“ (iPSC). Heute könnte die genetische Stimulierung des körpereigenen T-Lymphozyten mit einem „Chimeric Antigen Receptor“ (CAR-T-Zell-Antikörper-Therapie) die Onkologie revolutionieren, z.B. für die Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie.

Eberhard Neumann-Redlin von Meding

Literatur

1. Neumann E: Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Centralbl Med Wissensch 1868; 44: 689.
2. Neumann E: Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Blutkörperchen. Wagners Archiv der Heilkunde 1869; 10: Sonderdruck. Abdruck in Neumann E: Blut und Pigmente. Jena: Gustav Fischer 1917: 6–36.
3. Vortrag, gehalten im Verein für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg am 13. Oktober 1868, über die Entwicklung der Blutzellen. In: Neumann E: Blut und Pigmente. Jena: Gustav Fischer 1917. Rezension: Berliner Klinische Wochenschrift 1868; 49: 505–506. http://www.franz-neumann-stiftung.net/files/Referat_BKW_13.10.1868-p.505-506_Ausschnitt.pdf.
4. Neumann HA, Klinger Y: Knochenmark und Stammzelle. Der Kampf um die Grundlagen der Hämatologie. Bd. 1. Berlin: Blackwell 1994.
5. Olesko KM: Physics as a calling. Discipline and Practice in the Königsberg Seminar for physics. Ithaca and London: Cornell University Press 1991.
6. Müller J: Handbuch der Physiologie des Menschen. 4. Aufl. Koblenz: J. Holscher 1844.
7. Virchow R: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung und in ihrer Auswirkung auf die physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: A. Hirschwald 1858.

8. Vasold M: Rudolf Virchow. Der große Arzt und Politiker. Frankfurt/M.: Fischer 1990.
9. Scholz H: Ärzte in Ost- und Westpreußen. Würzburg: Holzner 1970.
10. Neumann-Redlin von Meding E: Der Pathologe Ernst Neumann und sein Beitrag zur Begründung der Hämatologie. München: Demeter 1987.
11. Neumann-Redlin von Meding, E: Das Pathologische Institut Königsberg. Königsberger Bürgerbrief 2017; 89: 50–58. Abb. mit freundlicher Genehmigung des Architekturmuseums Berlin, Inv.-Nr. 32128.
12. Geheimes Staatsarchiv Berlin: Errichtung des Pathologischen Instituts. I HA, Rep. 76/Va, Sekt. 11, Tit. X, Nr. 38 (Bd. I: 1853–1881, Bd. II: 1882–1908, Bd. III: 1908–1932), hier Blatt 238.
13. Neumann-Redlin von Meding E: Ernst Christian Neumann (1834–1918). Die Beschreibung der funktionellen Morphologie des Knochenmarks am Pathologischen Institut Königsberg und dessen Einfluß auf die Hämatologie des 19. Jahrhunderts. In: Jahrbuch der Albertus-Univ. Königsberg 1994; 29: Die Albertus-Universität zu Königsberg und ihre Professoren. Hrsg.: Rauschnig D, von Nerée D. Berlin: Duncker u. Humblot 1995: 425–437.
14. Von Boroviczény, KG, Schippers H, Seidler E: Einführung in die Geschichte der Hämatologie. Stuttgart: Georg Thieme 1974.
15. Askanazy M: Ernst Neumann. Verh. dt. Path. Ges. 1935; 28: 363–372. Hier S. 369: „Neumann legte am Frosch dar, daß diese Stammzellen, die ‚Lymphozyten‘ im weiteren Sinne des Wortes, den ungefärbten Parenchymzellen des Blutbildungsgewebes zuzurechnen sind. Vom Endothel oder den Retikulumzellen ist also nicht die Rede.“
16. Neumann E: Neue Beiträge zur Blutbildung. Wagners Archiv der Heilkunde 1874; 15 Nr.30: Sonderdruck ohne Seitenangabe. Abdruck nochmals in Neumanns „Gesammelten Abhandlungen“ unter Neumann E: Blut und Pigmente. Jena: Gustav Fischer 1917: 63–92, Tafel S. 93.
17. Neumann E.: Blut und Pigmente. Jena: Gustav Fischer 1917: 63–92, Tafel S. 93.
18. Neumann, E: Hämatologische Studien III: Leukozyten und Leukämie. Virchows Archiv 1912; 207: 480–520. Abdruck in Neumann, E: Blut und Pigmente. Jena: Gustav Fischer 1917: 296–333.
19. Rutisheimer E: Necrologica – Max Askanazy. Schweiz. Zeitschrift f. Allgemeine Pathologie und Bakteriologie 1941; 4: 174–176.
20. Krauspe C: Zur Geschichte der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie an der Albertus-Universität Königsberg. Beilage zum Osterrundbrief

1969 der Ostpreußischen Arztfamilie 1969; 1: 1–25. Die Abhandlung enthält Biografien aller ärztlichen Mitarbeiter des Instituts.

21. Klinger Y: Über die Entdeckung der hämatopoetischen Funktion des Knochenmarks und das Postulat der Stammzelle. Von der Hypothese Ernst Neumanns zum experimentellen Beweis. Inaug.-Dissertation Bochum 1992.
22. Wintrobe, M: Hematology, the Blossoming of a Science: A Story of Inspiration and Effort. Philadelphia: Lea & Febiger 1985.
23. Bizzozero G: Sulla funzione ematopoitica del midollo delle ossa. Gazz. Med. Ital. Lombardia 1869; 28: 381.
24. Bernard C: Du rôle de la moelle des os dans la formation du sang. Mémoire présentée par M. Claude Bernard à l'Académie des sciences de Paris. Comptes rendue des séances de l'Académie des sciences de Paris. Tome 1869; 68:19.
25. Virchow R: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung und in ihrer Auswirkung auf die physiologische und pathologische Gewebelehre. 4. Aufl. Berlin: A. Hirschwald 1871: 214.
26. Pappenheim, A: Zur Eröffnung (Zur Begründung der Zeitschrift Folia haematologica). Folia haematologica 1904; 1: 1–3.
27. Pappenheim, A: Über die Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten. Virchow Archiv 1896; 145: 587–690.
28. Dinser R: Der Beitrag Artur Pappenheims zur Hämatologie um die Jahrhundertwende. Inaug.-Dissertation Bochum 2001.
29. Voswinckel, P: 50 Jahre Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Herzogenrath: Murken-Altrogge 1987.
30. Fauser AA, Löhr GW: Recloned colonies positive for T-cell associated antigens derived from mixed hematopoietic colonies (CFU-GEMM). Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (PSEBM) 1982;170: 220–224.
31. Türk W: Kritische Bemerkungen über Blutzellbildung und -benennung. Folia haematologica 1905; 2: 231–247.
32. Neumann-Redlin von Meding E, Conrad H: Ärzte unter dem Hakenkreuz. Die Berliner Medizinische Gesellschaft im Nationalsozialismus. Berlin: Jaron 2013.
33. Rosenow G: Ernst Neumann. His Significance in Today's Haematology. S. Karger AGG (Kargers Gazette) 1967; 15: 8.
34. Kühböck J: Hundert Jahre funktionelle Morphologie des Knochenmarks. Zur Erinnerung an Ernst Neumann. Clio Medica 1969; 4: 121–125.

35. Dreyfus C: Some milestone in the history of hematology. New York and London: Grune & Stratton Inc. 1957.
36. Neumann-Redlin von Meding E: Vor hundert Jahren: Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. *Deutsch. Ärztebl.* 1968; 65 (41): 2253–2254.
37. Tavassoli M: Bone Marrow. The Seedbed of Blood. In: Wintrobe M: *Blood, pure and eloquent. A story of discovery of people and of ideas.* Philadelphia: McGraw-Hill Book Company, Leo & Febiger 1980.
38. Tavassoli M, Yoffey JM: *Bone Marrow. Structure and Function.* New York: Alan R. Liss, Inc. 1983.
39. Wintrobe M: *Blood, pure and eloquent. A story of discovery of people and of ideas.* Philadelphia: McGraw-Hill Book Company, Leo & Febiger 1980.
40. Zech NH, Shkumatov A, Koestenbauer S: The magic behind stem cells. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2007; 24 (6): 208–214.