

Vortrag vor der Berliner Medizinischen Gesellschaft am 22.03.2018 zum 150. Jubiläum der Erstbeschreibung der Blutstammzelle

Eberhard Neumann-Redlin von Meding

Von der „lymphoiden Markzelle“ 1868 bis zur Hematopoietic Stem Cell 1912

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).

Vorgeschichte:

Im Jahre 1809 begründete Wilhelm von Humboldt, während die preußische Regierung auf der Flucht vor Napoleon in Königsberg residierte, hier 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 der 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, 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).

Die Entdeckung der Blutstammzelle

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).

„Es läßt sich nicht nur für die Wachstumsperiode, wo die Blutmasse proportional zur Körpermasse zunimmt, mit Bestimmtheit eine fortdauernde Neubildung von Blutzellen behaupten, sondern es ist auch im höchsten Grade a priori wahrscheinlich, dass im erwachsenen Körper dieser Neubildungsprocess fortbesteht, da das Leben der einzelnen Blutzellen wahrscheinlich ein nur beschränktes ist...!“ ... „Während des ganzen Lebens findet eine fortdauernde Einfuhr von Markzellen in das Blut statt, und diese eingewanderten Zellen wandeln sich in den Gefäßen des Marks in farbige Zellen (kernhaltige rote Blutkörperchen – Anmerkung Verfasser) um. ... Diese Metamorphose vollzieht sich noch innerhalb der Knochen, da in dem Knochenvenenblute in der Regel nur fertige Blutzellen (Erythrozyten, Verfasser) angetroffen werden.“ (Originaltext vom 13.10 1868). „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“ (Neumann 1869).

Zusammenfassend lässt sich für Neumanns Ansichten sagen: Die Erythropoese findet nach der Geburt nur im Knochenmark statt und entwickelt sich aus dem Knochenmarkgewebe, dem sog. Parenchym. Sie besitzt die Fähigkeit zur Selbsterneuerung, als auch zur Weiterentwicklung in Blutbildungsreihen der roten und weißen Blutzellen.

Reaktionen auf die Entdeckung

G. Bizzozero aus Italien und Claude Bernard aus Frankreich bestätigten die Befunde aus Königsberg. Dieser Blutbildungstheorie schlossen sich Alexander Maximow aus St. Petersburg, Max Askanazy, Königsberg und Genf, Franz Weidenreich, Wera Dantschakoff-Grigorewski, Ernst Grawitz, Hans Hirschfeld sowie Artur Pappenheim in der von ihm gegründeten „Berliner Hämatologischen Gesellschaft (1908) an.

“Neumann and Bizzozero reported observations and drew conclusions that were so revolutionary that they were not accepted“. (M.WINTROBE1985). 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“(1980 TAVASSOLI, p.62-72)

Wie im letzten Aufsatz berichtet, gehörten der Nobelpreisträger **Paul Ehrlich** und **Wilhelm Türk** aus Wien sowie **Otto Naegeli** zu den Gegnern dieser Blutbildungstheorie.

Es war wiederum das Pathologische Institut Königsberg, das einen quasi letzten Vermittlungsversuch zwischen den zerstrittenen Parteien von Unitariern und Dualisten vornahm:

„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 [„in einer Reinkultur“] längere Zeit hindurch in vitro zu verfolgen.“ (Neumann Virchows Archiv Bd. 207 (1912))

Diese von Neumann 1912 visionär angeregte Kultur verwirklichten A. Maximow (1928), deutlich verbessert jedoch Alexis Carrel, Donald Metcalf bis über sog. „Gemischte Kolonien“ von Hans G. Messmer sowie definitiv Axel A. Fauser.

Stammzellforschung heute und morgen:

Diese Ergebnisse auf dem Gebiet der Stammzellforschung führten zu neuen Disziplinen, wie der Immunologie, Onkologie, Regenerativen Medizin mit Transplantationsmedizin sowie zur Herstellung von „Induced Pluripotent Stem Cells“ (iPSC) aus somatischen Zellen z.B. aus dem Epithel der Haut.

Heute kann die genetische Stimulierung der körpereigenen T-Lymphozyten mit einem „Chimeric Antigen Receptor“ (CAR-T-Zell-Antikörper-Therapie) die Onkologie revolutionieren, z.B. für die bessere Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie von Kindern.

Die Zukunft der Stammzellforschung wird demnach darin liegen, sog. Vorläuferzellen der verschiedenen myeloischen (CMP) und lymphoiden (CLP) Blutzellreihen aus dem Knochenmark zu züchten, um anschließend über eine Durchflusszytometrie (Messverfahren) eine Identifikation von hämatopoetischen Stammzellpopulationen zu gewinnen.

E. Neumann-Redlin von Meding

Schriftführer der Berliner Medizinischen Gesellschaft

Literatur (Neumanns Arbeiten am Ende)

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. Hölscher 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.“

Anschließend aus alphabetisch geordneter Literatur:

Askanazy, M.: Ernst Neumann. Zbl. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 29 (1918) S. 409–421

Askanazy, M.: Ernst Neumann, Verh. dt. Path.Ges. 28 (1935) S. 363-372. Hier S. 369: „Neumann legte am Frosch dar, daß diese Stammzellen, die « Lymphozyten » im weiteren Sinne des Wortes , d.h. den ungefärbten Parenchymzellen des Blutbildungsgewebes zuzurechnen sind. Vom Endothel oder den Retikulumzellen ist also nicht die Rede“.

Bernard, Cl: E.Neumann, Königsberg, Du role de la moelle des os dans la formation du sang, Oct.1868. In: Mémoire présentée par M. Claude Bernard à l'Académie des sciences de Paris, 1869. Comptes rendue des scéances de l'Academie des Scéances de Paris Tome 68, Nr. 19, 1869

Bizzozero, Giulio: Sulla funzione ematopoitica del midollo delle ossa. Gazz. Med. Ital. Lombardia No. 46 (1869) 28, S. 381

Boveri, Theodor: Befruchtung. In: Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte, F.S. Merkel und R.Bonnet, eds.(Wiesbaden: Jos. Friedrich Bergmann), 1 (1892) pp. 386-485

Dinser, Ricarda: Der Beitrag Artur Pappenheims zur Hämatologie um die Jahrhundertwende Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum 2001. Diese Disseration und nachfolgende Arbeiten von Klinger und Herbert Neumann beleuchten nicht nur die Hämatologie zur Zeit von A.Pappenheims Wirken an der Königsberger Universität, sondern die gesamtne Geschichte der Hämatologie inkl. Blutstammzelle, Blutzellstambäume, Leukämie, Perniziöse Anämie u.v.a. vielfach in Bezug zum bedeutendem Jahr 1868 (Knochenmark...)

Dinser, Ricarda Der Beitrag Artur Pappenheims zur Hämatologie um die Jahrhundertwende. Format: application/pdf (2.2 M)

Kommentar: Ruhr-Universität Bochum, Fakultät für Medizin. Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2001

<http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/DinserRicarda/diss.pdf>

Müller, Johannes (1801-1858): Handbuch der Physiologie des Menschen Verlag, 4. Auflage Coblentz J. Hölscher 1844

Dreyfus, C.: Some milestone in the history of hematology. Grune u. Stratton Inc., New York und London (1957)

Ehrlich, P., Lazarus, A.: Histology of the blood: normal and pathological (Cambridge University press 1900, p. 81 – 120

Fauser, A.A., Messner, H.A.: Identification of megakaryocytes... Blood 53 (1979) 1023-1027

Fauser, A.A. et al.: Cytotoxic T-cell clones derived from pluripotent stem cells (CFU-GEMM) of patients with Hodgkins Lymphoma Blood 60 Nr.6 (1982) 1317-1320

Fliedner, T.M.: Stem Cells 16 (Supp.. 1), 357 – 360

Haeckel, Ernst: Natürliche Schöpfungsgeschichte. Berlin: Georg Reimer 1868

Haecker, Valentin: Die Kernteilungsvorgänge bei der Mesoderm- und Entodermbildung bei Cylops. Arch. Mikr. Anatomie 39 (1892), 556 - 581

Klinger, Yvonne: Über die Entdeckung der hämatopoetischen Funktion des Knochenmarks und das Postulat der Stammzelle. Von der Hypothese Ernst Neumanns zum experim. Beweis. Inaug.-Dissertation Bochum 1992

Kölliker, R. A. v.: Über die Blutkörperchen eines menschlichen Embryo und die entwicklung der Blutkörperchen bei Säugethieren. Z.rat.Med 4 (1846) 112-159

Krauspe, Carl: Zur Geschichte der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie an der Albertus-Universität Königsberg. Beilage zum Osterrundbrief 1969 der Ostpreußischen Arztfamilie, S. 1-25; Die Abhandlung enthält Biographien aller ärztlichen Mitarbeiter des Instituts

Mähle, Andreas-Holger: Ambiguous Cells: the Emergence of the stem cell concept in the nineteenth centuries. Notes Rec. R. Soc. doi:10.1098/rsnr.2011.0023

Maximow, A.: "Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere". Originally in: *Folia Haematologica* 8.1909, 125-134. Published in: Cell Ther Transplant. 2009, 1:e.000040.01.doi: 10.3205/ctt-2008-en-000040.01

Neumann-Redlin von Meding, E: (1995) Ernst Chr. Neumann (1834-1918); Die Beschreibung der funktionellen Morphologie des Knochenmarks am Pathologischen Institut Königsberg und dessen Einfluß auf die Hämatologie des 19.Jahrhunderts. in: Die Albertus-Universität zu Königsberg und ihre Professoren: Hsg. Dietrich Rauschnig und Donata v. Nerrée. Verlag Duncker und Humblot Berlin (1995) 425-437.

Neumann, H.A.; Klinger, Y.: Knochenmark und Stammzelle. Der Kampf um die Grundlagen der Hämatologie. Ex libris Roche Bd.1 Blackwell Verlag Berlin 1994

Neumann-Redlin von Meding, E: Ernst Chr. 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. Königsbg. Bd.29 (1994)425-437) Hrsg. Rauchning, D. et. al in: Die Albertus Universität zu Königsberg und ihre Professoren. Duncker u. Humblot Berlin

Neumann-Redlin von Meding, E.: Der Pathologe E. Neumann und sein Beitrag zur Begründung der Hämatologie, Schriftenreihe München. Verein. Gesch. d. Med. Bd. 18, Demeter-Verl.Mün.1987

Peters, Oleg: Heino Schmieden. Leben und Werk des Architekten und Baumeisters 1835 - 1913. Lukas Verlag Berlin 2016 Darin: August Stüler erbaute 1862 das neue Universitätsgebäude am Paradeplatz Königsberg und von 1888 - 90 das Pathologische und Pharmakologische Institut, S. 310

Ramalho-Santos, Miquel, Willenbring, Holger: On the Origin of the "Stem Cell" . Cell Stem Cell 1, July 2007, p. 35 – 38

Rosenow, G.: Ernst Neumann his significance in Today's Haematology, S.Karger AGG (Kargers Gazette) 15 (1967)

Scholz, H.: Ärzte in West und Ostpreußen. Holzner-Verlag Würzburg, 1970

Rutishauser, E.: Necrologica - Max Askanazy. Schweiz. Zeitschr. f. Allgem. Path. und Bakteriologie, Basel 4 (1941) 174-176

Neumann, E.: Hämatologische Studien III. Leukozyten und Leukämie, Virch. Arch. 207 (1912) S. 379-412

Voswinckel, Peter: 50 Jahre Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Würzburg, 1987

Tavassoli, M.: Bone Marrow: The Seeded of Blood: aus Wintrobe, M.M: Blood, pure and eloquent sh.5; Mc.Graw-Hill Book Company Leo Febiger Philadelphia 1980

Tavassoli, M.; Yoffey, J.M. : Bone Marrow; Structure and Function. Alan R.Liss, Inc., 1983 New York

Türk, Wilhelm: Kritische Bemerkungen über Blutzellbildung und -benennung. Folia hämat.2 (1905) 231-247

Vehmeyer, K.: Heitere Hämatologie. BE Medien in der Medizin, Universität 37073 Göttingen

Weber, Ernst Heinrich (1795 – 1878): Über die Bedeutung der Leber für die Bildung der Blutkörperchen für die Embryonen. Z.rat.Med. 4 (1845).160-167

Weidenreich, Franz: Über Natur und Bedeutung des „großen Mononucleären Leucozyten“ Ehrlichs. 3. Sitzung der Berliner Hämatologischen Gesellschaft vom 5.März 1911, S. 215 – 230

Wintrobe, M.: Blood, pure and eloquent; a story of discovery of people and of ideas. Mc. Graw Hill Book Company, Leo & Febiger Philadelphia 1980

Wintrobe, M.: Hematology, the Blossoming of a Science; a Story of Inspiration and Effort. Lea & Febiger Philadelphia 1985

Zech, N.H., Shkumatov, A. Koestenbauer, S.: Die magic behind stem cells. Journal of Assisted Reproduction and Genetics Vo. 24, Nr. 6 (2007) 208 - 214 Abstract This review article summarizes historical development of stem cell research, presents current knowledge on the plasticity potential of both embryonic and adult stem cells and discusses on the future of stem cell based therapies. Keywords Embryonic stem cells . Adult stem cells. Therapy Plasticity Introduction

Neumanns wichtigsten hämatologischen Arbeiten:

Neumann, E.: Blut und Pigmente. Jena Gustav Fischer 1917 (BP-Seiten-Zahlen)

Neumann, E.: Ueber die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Vorläufige Mitteilung. Centralblatt für die Medizinischen Wissenschaften Nr.44 (1868) 122 Titelblatt

Neumann, E.: Ueber die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Blutkörperchen. Wagners Archiv der Heilkunde X (1869) Sonderdruck – Abdruck in: Neumann, E.: Blut und Pigmente Fischer, Jena 1918 , S.6-51

Neumann, E.: Hämatologische Studien III, Leukozyten und Leukämie, Arch. f. Mikrosk. Anatomie und Entwicklungsgeschichte 207 (1912) S.480-520 und in: Blut und Pigmente, Fischer, Jena 1918

Neumann, E.: Neuer Beitrag zur Kenntnis der embryonalen Leber Arch.f.mikr. Anat 85, Abt.I (1914) 480-520