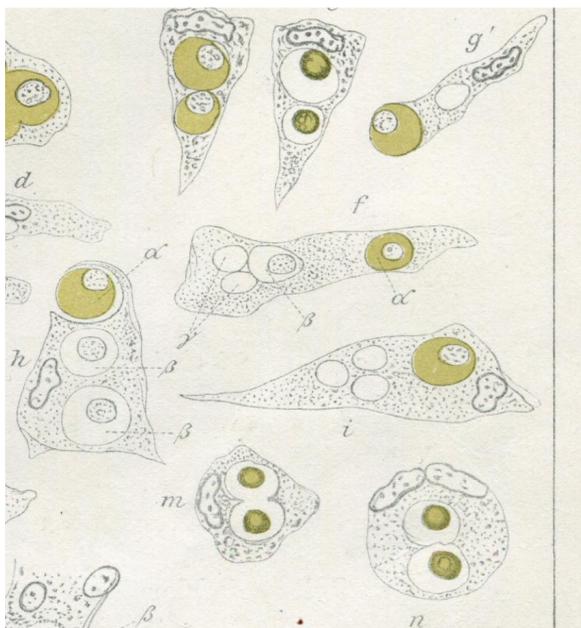


DAS KNOCHENMARK ALS BLUTBILDUNGSORGAN MIT SEINER POSTEMBRYONAL PROLIFERIERENDEN „LYMPHOIDEN MARKZELLE“ ALS STAMMZELLE FÜR ALLE BLUTZELLREIHEN

1868

beschrieb Ernst Neumann das Knochenmark als blutbildendes Organ sowie die dort zur Proliferation befähigte „Lymphoide Markzelle“, die sich zur Erythrozytose und zur Leukozytose (1878) entwickelt.



1874: Erste Abbildung einer farblosen Blutstammzelle (6fB) auf dem Weg zum Erythroblasten (6fA) in der embryonalen Leber und im postembryonalen Knochenmark

„Über eine fortlaufende Wucherung der aus dem [parenchymatösen] Knochenmarkgewebe stammenden „lymphoiden Markzelle“ treten dieselben als farblose kernhaltige Vorstufen der Roten Blutkörperchen in die Gefäße.“

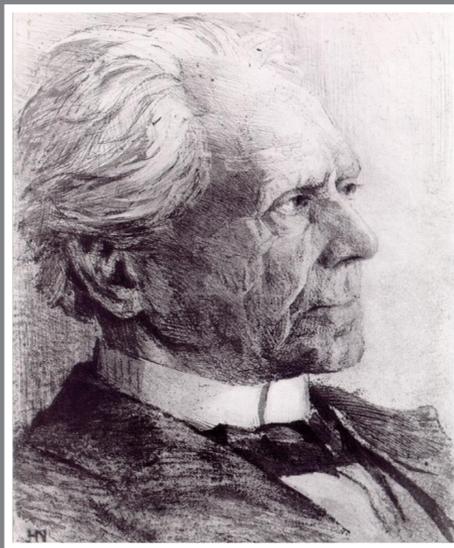
(Vortrag 13.10.1868 Verein Wiss. Heilkunde Königsberg)

1870

erkannte Neumann die knochenmarkbedingte Leukämie, die er als „Myelogene Leukämie“ bezeichnete.

1890 ab hier für Abschnitt unterm Bild zweispaltig

sah Neumann in verschiedenen sekundär verknöcherten Geweben, wie dem Kehlkopfknorpel, rotes Knochenmark. Dies bildete den Ausgang zu seinem unitarischen Standpunkt: Es existiert eine extrauterine Blutbildung aus einer parenchymatösen Knochenmarkzelle, dem



ERNST CHRISTIAN NEUMANN,

geb. 30.01.1834 in Königsberg,

gest. 06.03.1918 daselbst.

Er war Sohn des Physikers FRANZ NEUMANN (1798-1895).

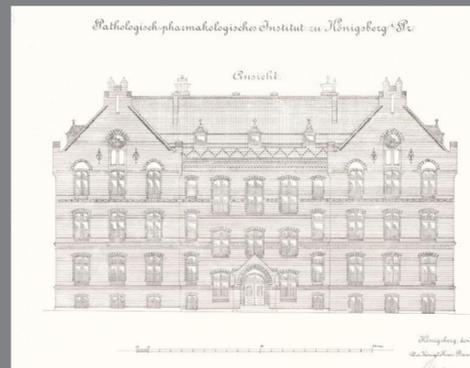
Studium bei R. VIRCHOW in Berlin,

F. v. ARLT in Prag sowie H.L.F. HELMHOLTZ

und E. BURDACH in Königsberg.

Von 1866 – 1903: Direktor des

Pathologischen Instituts in Königsberg.



1890 BEZOGENES PATHOLOGISCHES-PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT KÖNIGSBERG ARCHITEKT F. AUGUST STÜLER

„Großen Lymphozyten“, bzw. der späteren „Großlymphozytären Stammzelle“ (1912)

diese zwei Zeilen hier oben mit dem blauen Zwischenstrich müssen nach links unten, indem **unter dem Bild nur 2 Spalten** eingesetzt werden! Danke Hier geht es weiter mit der großen roten 1912

1912

„Die in dem Blute, der Lymphe und den Blutbildungsorganen vorkommenden verschiedenen Formen farbloser Blutzellen hängen vielmehr wahrscheinlich sämtlich durch die gemeinsame, auch im postembryonalen Leben stets vorkommende **„Großlymphozytäre Stammzelle“** untereinander zusammen.“

UNITARISMUS

Unitarismus: Alle Blutzellreihen stammen von einer „Großlymphozytären Stammzelle“ (Gr.Lk) in der embryonalen Leber und dem extrauterinen Knochenmark ab (Abb. E. Neumann 1912).



Wenn wir unten wegen 2 Spalten Platz gewinnen: nachfolgende Tabelle dann größer mit seitl. Beschriftung darunter??

Rotes Mark		
pluripotente großlymphozytäre Stammzelle		
großer Lymphozyt		Lymphomyeloblast
Ergänzung durch Mitose und Differenzierung aus Parenchymzellen des Blutbildungsgewebes		
Erythrozytose (embryonale Leber und Knochenmark) 1868, 1896	Leukozytose (im Knochenmark) 1878	Lymphozytose in Lymphdrüsen (Virchow) im Knochenmark geringerer Umfang bei Leukämie 1912
Hb-Aufnahme extrazellulär	Differenzierung	Mitose
Übergangsformen (Spindelformen) 1896	polymorph. Zellen 1903	kleinlymphozytäre Elemente
kernhaltige gefärbte Zelle (Reifung innerh. des Endothels)		Füllbelhäuten (selten) im Knochenmark 1912
Karyorhesis -lyse		periphere Lymphozyten 1912
Erythrozyten	Granulozyten 1912	

Ernst Neumanns monophyletisches Stammzellkonzept (1868–1912) In: H. Neumann et al.: Knochenmark und Stammzelle. Ex libris Roche-Bd. 1, Berlin 1994

STAMMZELL-KULTUR 1912

Neumann empfahl eine Stammzellkultur für den Beweis des Unitarismus:

„Vielleicht würde eine endgültige Entscheidung erst dann 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 INVITRO zu verfolgen. (N118, 1912, BP. S. 299 u. 313)

URTEIL 2007: “On the basis of his observation, Ernst Neumann was the first to postulate the Bone Marrow as blood forming organ with a common Stem Cell for all hematopoietic cells” (Zech et al.).



1868 – 1912: VON DER „LYMPHOIDEN MARKZELLE“ ZUR „GROSSLYMPHOZYTÄREN STAMMZELLE“. ÜBERBLICK DER FORSCHUNGSERGEBNISSE AUS KÖNIGSBERG, BERLIN UND ST. PETERSBURG

Die Beobachtungen am Pathologischen Institut in Königsberg wurden umgehend aus Italien, GIULIO BIZZOZERO (1846–1901), bestätigt. Er wandte sich später den „Blutplättchen“ zu und gab ihnen die Bezeichnung „Thrombozyten“.

RUDOLF VIRCHOW (1821 – 1902) nahm zum Thema 'Knochenmark als Blutbildungsorgan' zurückhaltend Stellung:

„Indess scheint mir eine regelmäßige Beziehung (Knochenmark zur Blutbildung) umsoweniger wahrscheinlich, als beim Erwachsenen, wo gerade am meisten ein Bedürfnis zu solcher Einfuhr vorliegt, das Mark der meisten Knochen in Fettgewebe übergeht und nur Spongiosa sich in dem früheren, kleinzelligen Zustande erhalten.“

R. Virchow Cellularpathologie 4. Aufl. (1871) S. 214

CLAUDE BERNARD (1813–1878) aus Frankreich trug dagegen die Nachricht aus dem Königsberger Pathologischen Institut auf einer Sitzung der Akademie der Wissenschaften vor.

Mémoire présentée par M. Claude Bernard à l'Académie des sciences de Paris, 1869.

DUALISTISCHER STANDPUNKT

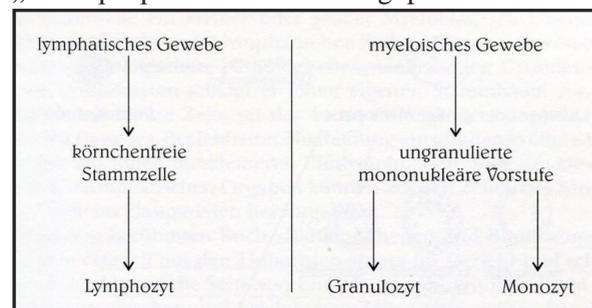
Für **PAUL EHRLICH (1854–1915)**

WILHELM TÜRK (1871–1916)

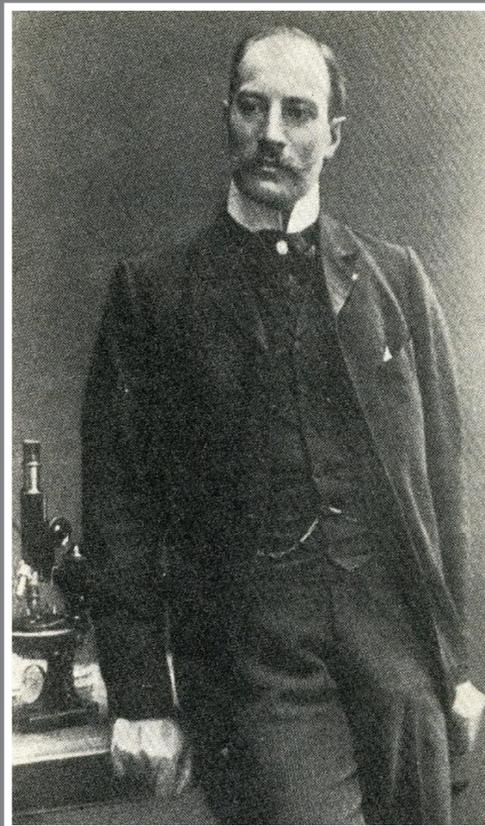
und **OTTO NAEGELI (1871–1938)**

stellte sich gar nicht die Frage nach der postembryonalen Blutbildung, weil sie generell die Blutzellen als Abkömmlinge einer embryonalen Ursprungszelle betrachteten. Nach der Geburt sollte es nur noch Vorläufer-Zellen für jede Blutzellreihe geben.

Der Streit PAUL EHRLICH'S mit der „Königsberger Schule der hämatologischen Pathologie“ war unausweichlich. Ehrlich, dem Chemiker in der Medizin, wurde vorgeworfen, er führe seine Forschung nicht an der lebenden, sondern an der durch Farbstoffe veränderten „toten“ Zelle durch. Demgegenüber verwandte Königsberg das „Nativpräparat“ an frisch ausgepresstem Marksaft (1869).



Schema der dualistischen Blutbildung nach Ehrlich (1904)
In: H. Neumann et al: Knochenmark und Stammzelle.
Ex libris Roche-Bd.1, Berlin 1994



ARTUR PAPPENHEIM (1870-1916)

Er studierte zunächst Mathematik und Philosophie, nach 4 Semestern Medizin.

Promotion 1895. Beginn seiner Ausbildung bei Ludwig Lichtheim in Königsberg. Hier lernte er Ernst Neumann kennen. In diesen Jahren befasste er sich intensiv mit der Blutzellforschung, wobei er jedoch wenig erfolgreich war. Über Hamburg kam er 1906 nach Berlin und arbeitete ab 1908 bei Ernst von Leyden am Krebsforschungsinstitut der Charité. Er gründete 1904 die Folia haematologica und 1908 die

Berliner Hämatologische Gesellschaft.

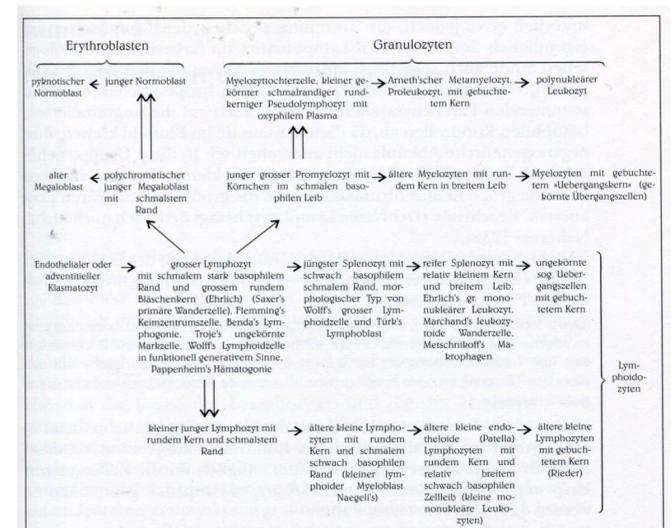
Der Unitarier **ARTUR PAPPENHEIM (1870–1916)** Berlin, wies 1904 auf die „epochalen Arbeiten eines **EHRLICH, ARNOLD, NEUMANN und BIZZOZERO**“ hin und gründete 1908, zusammen mit **ERNST GRAWITZ (1860–1911)** und **THEODOR BRUGSCH (1878-1963)**,

die „**Berliner Hämatologische Gesellschaft**“.

In ihr überwog der Unitarismus, wie ihn **ERNST NEUMANN (Königsberg)**, **MAX ASKANAZY (Genf)**, **ALEXANDER MAXIMOW (St. Petersburg)**, **FRANZ WEIDENREICH (Heidelberg, Frankfurt)** und **HANS HIRSCHFELD (Berlin)** vertraten.

Pappenheim übernahm erstmals 1896 den von Ernst Haeckel (1834 – 1919) und Theodor Boveri (1862 – 1915) für ihre Forschungsbereiche 1868 bzw. 1892 verwendete Bezeichnung „Stammzelle“ auch für die im Knochenmark extraterin existierende Ursprungszelle ('Großer Lymphozyt') aller Blutzellreihen.

1905 erstellte er allerdings, unter Einbezug des „Großen Lymphozyten“, einen Blutzellstamm, der heftig umstritten war und Ausgangspunkt für Streitereien zwischen Unitariern und Dualisten, besonders Wilhelm Türk, wurde (siehe nächste Folie).



Mit freundlicher Genehmigung aus Neumann, H.A.; Klinger, Y.: Knochenmark und Stammzelle, Ex libris Roche Band 1, Berlin 1994



UNITARISMUS - DUALISMUS – STREIT

INTERNATIONALISIERUNG DER ANSICHT: „Existenz einer pluripotenten Stammzelle“ DURCH ALEXANDER MAXIMOW

ALEXANDER MAXIMOW (1874 – 1928) war Unitarier. Er bezeichnete 1909 auf der Sitzung der Berliner Hämatologischen Gesellschaft die sich auch postembryonal reproduzierende Zelle als Blut-„Stammzelle“. Maximow forschte unermüdlich auf dem Gebiet der Blutphysiologie und -pathologie und gab eine Fülle von Veröffentlichungen heraus.

UNITARISMUS UND DUALISMUS

Aber der Zeitgeist war gegen die dualistische Sicht der Vertreter der Berliner Hämatologischen Gesellschaft und A. Maximow. Durchsetzungsfähigste Dualisten, die postembryonal nur noch Vorläufer-Zellen aus der embryonalen Ursprungszelle zuließen, waren der Nobelpreisträger

PAUL EHRLICH (1854 – 1915), Berlin, WILHELM TÜRK (1871 – 1916), Wien, OTTO NAEGELI (1871 – 1938), Schweiz. Den Trend der Zeit spiegelt ein Zitat Türks am besten wider:

„Ebenso wenig, wie aus einem Schimpansen ein Mensch wird, wird [extrauterin] aus einem [Großen-] Lymphozyten ein polymorphkerniger Granulozyt (Türk, 1905).

Durch den Zwist zwischen Dualisten und Unitariern (auf Tafel dargestellt) geriet die

origin of blood cells	
Berlin - Paris (Virchow, Hayem und Kölliker)	Königsberg (Ernst Neumann)
lymph nodes spleen (?) embryonic liver embryonic spleen	embryonic and extra-uterine: bone marrow 1898 embryonic liver and spleen
Embryonic evolution of stem cells (Ehrlich und Nagel)	
bone marrow post partum	
⊙⊙⊙ (stem cells for every blood cell line)	⊙ (one "pluripotent" stem cell for all blood cell lines; origin mesenchym)
Dualismus	Unitarismus (Neumann, Maximow, Weidenreich, Pappenheim und Ferraz) Neumanns demand for blood cell culture in bone marrow, 1912 evidence: stem cell culture (Faucer), 1982; one pluripotent stem cell

„Berliner Hämatologische Gesellschaft“ nach Jahren ihrer Existenz in eine Krise und verlor derart an Einfluss, dass sie 1912 „einschlief“ (Voswinckel 1987).

Mit ihrem Ende ging in Deutschland eine Tendenz zum rechtsnationalen Denken einher. Das zeigt sich bereits sprachlich:

Auf Kongressen sprach man von „Leukozytentruppen“ und vom Knochenmark als „Hauptgarnisonsstätte“. Ein Aufruf von 93 Professoren, dem sich auch PAUL EHRLICH, EMIL VON BEHRING und WILHELM RÖNTGEN anschlossen, Deutschland sei 1914 an dem Kriegsausbruch unschuldig, gipfelte in der Feststellung: „Ohne den deutschen Militarismus wäre die deutsche Kultur längst vom Erdboden getilgt“. ARTUR PAPPENHEIM, der sich der Unterschrift dieses Aufrufs widersetzte, wurde in ein russisches Fleckfieberlazarett strafversetzt. Von dieser Krankheit infiziert, verstarb er 1916. Andere jüdische Forscher, die nach dem Krieg um

1920 an der Charité lehrten, wurden von „deutschdenkenden Studenten“ (alle Zitate aus Voswinckel 1987) niedergeschrien, wie GEORG NICOLAI, der 1922 nach Südamerika emigrierte.

Mit dem Tod ARTUR PAPPENHEIMS, der Emigration GEORG NICOLAIS und später GEORGE ROSENOWS (1886 – 1985), GEORG KLEMPERERS (1865–1946) und SELMA MEYERS (1881 – 1959) ging eine ganze Ära zu Ende. Otto Naegelis dualistisch geprägtes Lehrbuch wurde nach 1918 zum Standardwerk für Hämatologen. Später emigrierte auch Fanz Weidenreich. Hans Hirschfeld starb 1944 in Theresienstadt.

Erst nach über 100 Jahren setzte über G. ROSENOW eine Rückbesinnung auf die Erkenntnisse aus dem Pathologischen Institut in Königsberg ein (E. Neumann: „His Significance in modern Hematology“), J. KÜHBÖCK, E. NEUMANN-REDLIN, Y. KLINGER, H. NEUMANN („Knochenmark und Stammzelle“), C. DREYFUS, M. WINTROBE, M. TAVASSOLI.

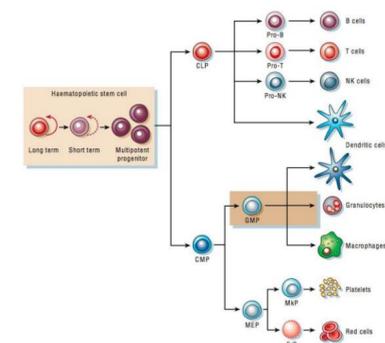
Die Existenz einer nach der Geburt sich stets aus dem Knochenmarkparenchym neubildenden Stammzelle konnte durch eine Knochenmarkkultur bewiesen werden, auf die E. NEUMANN erstmals 1912 hingewiesen hatte (Folie 1). Damit bestätigte sich die Richtigkeit der Hypothesen NEUMANNS, ASKANAZYS, PAPPENHEIMS und MAXIMOWS.



ALEXANDER
MAXIMOW
(22.01.1874 – 04.12.1928)

Er studierte von 1891 bis 1896 an der Kaiserlich Militärischen Akademie (KMA) der Medizin in St. Petersburg. 1899 hier Dissertation an der Abteilung für Pathologie. Es folgten zwei Jahre Berlin in der Embryologie bei Oscar Hertwig und 1902 bei Ernst Ziegler in Freiburg. Rückkehr 1903 als Professor für Histologie und Embryologie nach St. Petersburg. Als Folge der russischen Revolution floh er 1922 in Begleitung seiner Frau, seines Adoptivsohnes und seiner Schwester Claudia (Laborassistentin) nach Chicago/ USA. Hier wirkte er als Professor der Anatomie.

Heute steht die pluripotente großlymphozytäre Stammzelle im Mittelpunkt einer exponentiell wachsenden Forschung. Aus ihr entwickelten sich die Fachbereiche der Hämatologie, Immunologie, Onkologie, Regenerative Medizin mit Transplantationsmedizin sowie klinische und theoretische Stem Cell Research Center. 2006 gelang es, eine Haut-Stammzelle in eine totipotente Zelle zu verwandeln, die die gleichen Eigenschaften besitzt wie die Embryonale Stammzelle. Diese Zellen nennt man „Induced Pluripotent Stem Cells (iPSC)“.



Heutiger Blutstammzellbaum
(Uharek)