

Aus der Klinik für Innere Medizin
des Elisabeth- Krankenhauses
der Ruhr- Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. H. A. Neumann

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.

vorgelegt von
Ricarda Dinser

aus
Villingen
2001

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr
Referent: Prof. Dr. H. A. Neumann.
Koreferent: Prof. Dr. I. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2001

INHALTSVERZEICHNIS:

1. Einleitung	7
2. ARBEITSMETHODE UND MATERIAL	10
3. DIE BIOGRAPHIE ARTUR PAPPENHEIMS	12
3.1. Artur Pappenheims beruflicher Werdegang.....	12
3.2. Zur Person Artur Pappenheims	15
3.3. Ein früher Tod fürs Vaterland.....	17
4. ARTUR PAPPENHEIMS BEITRAG ZUR HÄMATOLOGIE.....	20
4.1. Einleitung	20
4.2. Die Stammzellfrage.....	22
4.2.1. Der historische Kontext	22
4.2.1.1. Die Wurzeln der unitaristischen und der dualistischen Blutbildungstheorie 22	
4.2.1.2. Die Weiterentwicklung der dualistischen Blutbildungstheorie	28
4.2.1.3. Die Weiterentwicklung der unitaristischen Blutbildungstheorie	32
4.2.1.4. Methodische Schwierigkeiten zur Zeit A. Pappenheims	40
4.2.2. Artur Pappenheim, der gemäßigte Unitarist	42
4.2.2.1. Einführung	42
4.2.2.2. Der Kernchromatingehalt als Kriterium zur Stammbaumentwicklung	43
4.2.2.3. Die Kernform als Kriterium zur Stammbaumentwicklung.....	51
4.2.2.4. Die allmähliche Anlehnung A. Pappenheims an die dualistische Theorie ...	52
4.2.3. Der Einfluß A. Pappenheims auf die Entwicklung der Stammzelltheorie.....	55
4.3. Der mononukleäre Leukozyt und die weißen Blutzellen unter pathologischen Bedingungen	59
4.3.1. Einführung	59
4.3.2. Der mononukleäre Leukozyt.....	59
4.3.2.1. Die Standpunkte von A. Pappenheims Umfeld	59
4.3.2.2. A. Pappenheims Beitrag.....	63
4.3.3. Die Entzündungszellen und der Streit um den Ursprung der Plasmazelle	68
4.3.3.1. Die Standpunkte von A. Pappenheims Umfeld	68
4.3.3.2. A. Pappenheims Beitrag.....	71
4.3.4. Die Diskussion um verschiedene Formen von Leukämien.....	77

4.3.4.1. Die Standpunkte von A. Pappenheims Umfeld	77
4.3.4.2. A. Pappenheims Beitrag.....	83
4.3.4.3. Die heutige Sicht	89
4.4. Artur Pappenheim zu Herkunft, Entstehung und Pathologie der roten Blutzellen	91
4.4.1 Einleitung	91
4.4.2. Die Entstehung der roten Blutzelle.	91
4.4.2.1. Die Standpunkte aus A. Pappenheims Umfeld	91
4.4.2.2. A. Pappenheims Beitrag.....	93
4.4.3. Die Entkernung der roten Blutzellen.	97
4.4.3.1. Die Standpunkte aus A. Pappenheims Umfeld	97
4.4.3.2. A. Pappenheims Beitrag.....	98
4.4.4. Die Perniziöse Anämie.....	102
4.4.4.1. Die Standpunkte von A. Pappenheims Umfeld	102
4.4.4.2. A. Pappenheims Beitrag.....	106
4.5. Verständigungshindernisse in der Hämatologie am Beispiel A. Pappenheims und W. Türks.....	112
4.5.1. Hintergrund	112
4.5.2 W. Türk's Kritik an A. Pappenheims Arbeiten	113
4.5.3. Der Streit der gekränkten Eitelkeiten.....	117
4.5.4. Zusammenfassung.....	126
4.6. Wichtige Beiträge A. Pappenheims zur histologischen Färbetechnik.	128
4.7. A. Pappenheims organisatorischer Beitrag zur Hämatologie	131
4.7.1. Kommunikationsmöglichkeiten in der Hämatologie zu Beginn von A. Pappenheims Tätigkeit	131
4.7.2. Die Folia haematologica	131
4.7.3. Die Berliner Hämatologische Gesellschaft	137
4.7.4. Die geplanten hämatologischen Kongresse	138
5. Die Beurteilung des Beitrags ARTUR PAPPENHEIMS zur HÄMATOLOGIE.	141
6. ABBILDUNGEN:	
1 Portrait Artur Pappenheims.....	6

2 Handschriftlicher Lebenslauf.....	148
3 Stammbaum der Blutzellen nach heutigem Kenntnisstand.....	150
4 Die dualistische Blutbildung nach Paul Ehrlich.....	151
5 Haematogenese nach Otto Naegli 1908.....	151
6 Stammbaum nach Wilhelm Türk von 1906	152
7 Blutzellenbenennung erklärt von O. Naegli.....	153
8 Die unitaristische Blutbildung nach Ernst Neumann 1912.....	155
9 Amblychromatische und trachychromatische Zellen.....	155
10 Bildung der weißen Blutzellen nach A. Pappenheim 1907.....	156
11 Blutzellstammbaum von A. Pappenheim aus dem Jahr 1902.....	157
12 Blutzellstammbaum von A. Pappenheim von 1905.....	158
13 Stammbaumvariationen Artur Pappenheims.....	159
14 Endgültige Fassung der Blutzellbildung nach A. Pappenheim.....	160
15 Diagrammatische Darstellung der Differenzierungsmöglichkeiten des Lymphoidozyten nach A. Pappenheim.....	161
16 Das pathologische Verhältnis der Hauptformen von Leukämie zur Pseudoleukämie und den sekundären Tumorbildungen nach A. Pappenheim 1902.....	162
17 Die pathologische leukämische und allgemeine Myeloidozytogenese nach A. Pappenheim 1914	162
18 Titelblatt der ersten Ausgabe der Folia Hämatologica 1904.....	163
19 Zusammensetzung der hämatologischen Gesellschaft am Beispiel der Referenten von 1908- 1912.....	164
20 Einladung zum I. Hämatologenkongreß 1910.....	165
21 "Komplettes Universalschema der myeloidozytären "Hämatocytogenese" nach Artur Pappenheim von 1914.....	166
7. BIBLIOGRAPHIE:	167
7.1. Handschriftliche Quellen:	167
7.2. Gedruckte Quellen:	167
8. DANKSAGUNG.....	177
9. LEBENS LAUF.....	178

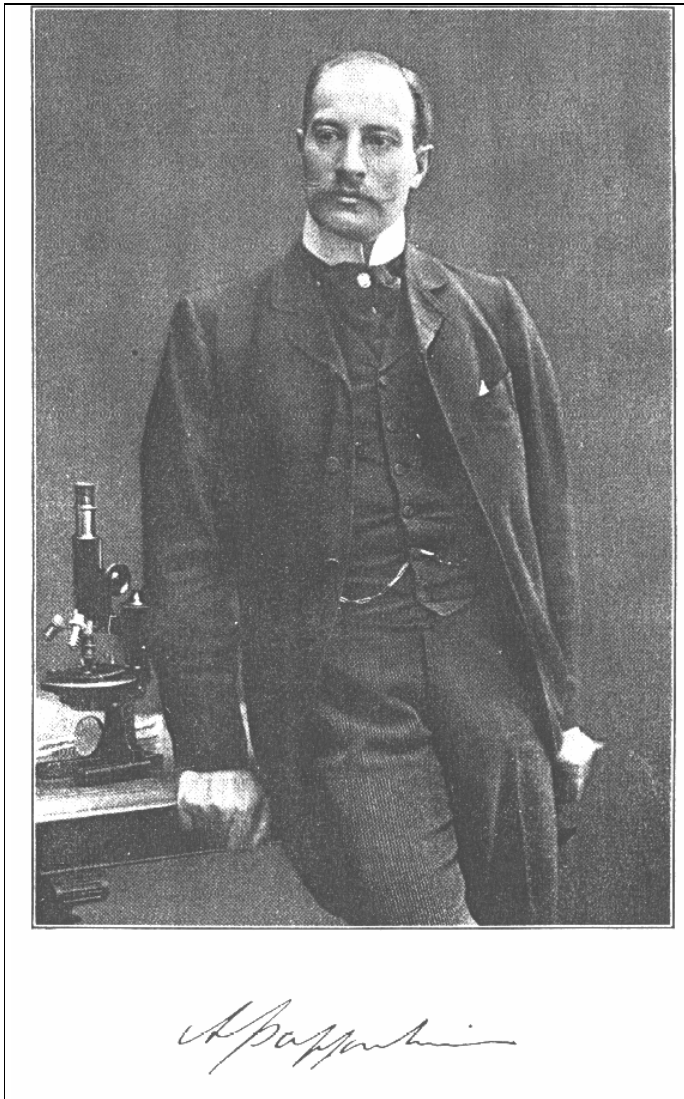


Abbildung 1: Portrait Artur Pappenheims.

1. EINLEITUNG

Die Grundlagen der heutigen naturwissenschaftlich begründeten Medizin wurden Mitte des letzten Jahrhunderts gelegt. Indem Rudolf Virchow in der Zelle den Träger des Lebendigen sah, rückten die Untersuchungen und Experimente zur Erforschung einzelner Zellen sowie ihrer umgebenden Gewebe in den Mittelpunkt der medizinischen Forschung. Mit großem Interesse widmeten die Mediziner in diesem Zusammenhang ihre Aufmerksamkeit den verschiedenen Blutzellen, ihrer Herkunft und ihrer genetischen Beziehungen zueinander. Entscheidende Beiträge leisteten dazu vor allem Ernst Neumann und Paul Ehrlich. Ernst Neumann entdeckte 1868 die Funktion des Knochenmarks als Blutbildungsstätte im postembryonalen Organismus (37), Paul Ehrlich gelang es 1879 durch die Verbesserung der Färbetechniken 5 verschieden gekörnte weiße Blutzellarten von den Lymphozyten und Monozyten zu trennen (8).

Vor diesem Hintergrund ist der Beitrag Artur Pappenheims (Abbildung 1) zur Hämatologie zu sehen. Sein umfangreiches Werk in Form von zahlreichen wissenschaftlichen Beiträgen wie auch seine organisatorischen Leistungen für die Hämatologie sollen in dieser Arbeit ausführlich dargestellt werden.

Nach den Entdeckungen E. Neumanns und P. Ehrlichs, welche die Frage nach der Herkunft und der Entstehung der Blutzellen partiell beantwortet hatten, waren die Diskussionen in der Hämatologie zu Zeiten Artur Pappenheims geprägt von zwei Fragen: einerseits war die Frage nach der genetischen Verwandtschaft der einkernigen weißen Blutzellen (Lymphozyten, Monozyten) zu den restlichen Blutzellen noch nicht geklärt, andererseits waren die Hämatologen sich nicht einig, ob alle Blutzellen aus einer oder mehreren Stammzellen hervorgehen. Vor allem diese letzte Frage spaltete die Hämatologen in zwei Lager. Die einen führten alle Blutzellen auf den Lymphozyten als gemeinsame Stammzelle zurück. Die Vertreter dieser Theorie, unter ihnen E. Neumann (37, 42), bezeichneten sich auch als Unitaristen. Von zwei verschiedenen Stammzellen, je einer für die "Knochenmarkszellen" (Leukozyten und Erythrozyten) und einer für die Lymphozyten gingen die sogenannten Dualisten aus. Ebenso trennten die Dualisten

strikt lymphatisches und myeloisches Gewebe. Der Begründer dieser Theorie war P. Ehrlich (16).

In diesem Spannungsfeld entstanden die wissenschaftlichen Arbeiten Artur Pappenheims. In seinen umfangreichen Beiträgen nahm er in diesen Fragen eine Zwischenposition ein. Wie die Unitaristen ging er von einer gemeinsamen Stammzelle für Lymphozyten, Granulozyten und Erythrozyten aus. Zusammen mit den Dualisten vertrat er die Ansicht, es handle sich bei den im Blut zirkulierenden Zellen um reife nicht mehr differenzierungsfähige Zellen. Abgesehen von der gemeinsamen Stammzelle existieren also zwei verschiedene Differenzierungswege (90). Zwar war es ihm nicht gelungen diese Theorie zu beweisen, doch ist sie nach heutigem Kenntnisstand richtig. Im Rahmen seiner Forschung galt sein Interesse auch der stetigen Verbesserung der Präparations- und Färbemethoden. In der "Morphologischen Hämatologie", seinem zentralen Werk, schrieb er einleitend: "*Die wichtigste Untersuchungsmethode ist die färberische*" (90). Es gelang ihm, hier eine Universalfärbung zu entwickeln, die noch heute als Standardmethode zur Färbung von Blutausstrichen routinemäßig verwandt wird.

Mindestens ebenso wesentlich, wie seine wissenschaftlichen Beiträge, war sein Bemühen Diskussionsforen zu schaffen, um einen Austausch in der sich neu entwickelnden Hämatologie zu ermöglichen. In Form einer Zeitschrift, den *Folia haematologica* und durch die Gründung der Berliner Hämatologischen Gesellschaft gelang ihm die Umsetzung dieser Diskussionsmöglichkeiten auch auf internationaler Ebene. Von ihm organisierten Kongresse der Hämatologie mit internationaler Beteiligung, die ersten ihrer Art in der Hämatologie, mußten leider jeweils kurzfristig abgesagt werden.

Nach der Darstellung des Lebenslaufes Artur Pappenheims soll in den folgenden Kapiteln der geschichtliche Kontext, der Streit zwischen Unitaristen und Dualisten am Beispiel der Leukozyten und Lymphozyten erörtert werden. Es folgt eine ausführliche Darstellung der Theorie A. Pappenheims zu diesen Fragen mit besonderer Berücksichtigung der Zwischenposition, die er in dieser Diskussion einnimmt. In diesem Zusammenhang werden auch weitere damals offene und umstrittene Fragen, wie nach der Zugehörigkeit der Monozyten, der Entkernung der Erythrozyten, der Herkunft der Leukämien und der Perniziösen Anämie näher beleuchtet. Am Beispiel des Streites zwischen Artur Pappenheim und Wilhelm Türk, ein ebenfalls bedeutender Hämatologe

der damaligen Zeit, soll deutlich gemacht werden, mit welcher Heftigkeit und persönlichem Einsatz die Diskussionen damals geführt wurden. Im Anschluß an die wissenschaftlichen Leistungen A. Pappenheims, welche auch seine Beiträge zu neuen Färbe- und Präparationstechniken beinhalten, werden die Ziele der Folia haematologica und der Hämatologischen Gesellschaft wie auch die der beiden geplanten Hämatologenkongresse ausgeführt. Die Arbeit schließt mit der zusammenfassenden Beurteilung und Würdigung des Beitrages Artur Pappenheims zur Hämatologie.

2. ARBEITSMETHODE UND MATERIAL

Die Grundlage dieser Arbeit bildete ein ausgiebiges Studium der von Artur Pappenheim zur Hämatologie veröffentlichten Werke und Artikel. Als Literaturverzeichnis diente hier vor allem die dem Nachruf Artur Pappenheims beigelegte Liste seiner Veröffentlichungen. Die nach seinem Tode herausgegebenen Werke wurden dem Gesamtverzeichnis des deutschen Schrifttums (GV) sowie dem Deutschen Bücherverzeichnis entnommen. Im Mittelpunkt des Interesses stand sein zweibändiges Werk "Morphologische Hämatologie" (90), aus ihm geht der letzte Stand der Theorien Artur Pappenheims hervor. Die hier gewonnene Darstellung der Entwicklung dieser Theorien zur Herkunft und Einordnung der Blutzellen von seiner Doktorarbeit bis zur "Morphologischen Hämatologie" basierte auf der Analyse seiner Veröffentlichungen. Als Quelle zum wissenschaftlichen Umfeld bzw. über Hinweise zu relevanter Literatur zeitgenössischer Hämatologen diente das Buch "Knochenmark und Stammzelle" von Herbert A. Neumann, Doktorvater auch dieser Arbeit, und Y. Klinger (45). Auch mancher biographische Vermerk zu Zeitgenossen Artur Pappenheims entstammt diesem Buch.

Wichtige Informationen über die Folia haematologica, die Berliner Hämatologischen Gesellschaft und über die geplanten Hämatologenkongresse wurden der Jubiläumsschrift "50 Jahre Hämatologische Gesellschaft" und "Von der ersten hämatologischen Fachgesellschaft zum Exodus der Hämatologie aus Berlin" von P. Voßwinkel sowie "Über die Entwicklung der hämatologischen Gesellschaft" und "Einführung in die Geschichte der Hämatologie" von K. G. von Boroviczény entnommen. Diese Schriften und die Mitschrift eines Interviews zwischen K. G. v. Boroviczény und E. Undritz, die mir freundlicherweise von P. Voßwinkel überlassen wurde, dienten als Quelle über die Todesumstände Artur Pappenheims und über den Aufruf der 93 an die Kulturwelt. Dieser Aufruf fand sich im Zeitungsarchiv der Stadtbibliothek Dortmund. Über das Militärarchiv in Freiburg wie über das Geheime Staatsarchiv/ Preussischer Kulturbesitz in Berlin waren keine näheren Informationen zu diesem Thema zu erhalten.

Die persönlichen Daten zu Artur Pappenheim wurden dem Nachruf auf Artur Pappenheim, verfaßt von Theodor Brugsch (6), einem seiner engsten Mitarbeiter, und

aus den im Archiv der Humboldt-Universität vorhandenen Unterlagen (III) entnommen. Im Handschriftenarchiv der Staatsbibliothek Berlin fanden sich außer zwei Briefen mit hämatologischem Inhalt keine Handschriften mit persönlichem Inhalt. Die Suche nach Verwandten über Telephonbücher sowie über Prof. W. Pribilla, der in seiner Eröffnungsansprache zum 12. Kongreß der Hämatologischen Gesellschaft 1966 den Neffen A. Pappenheims, Hans Pappenheim begrüßt hatte, blieben erfolglos.

3. DIE BIOGRAPHIE ARTUR PAPPENHEIMS

3.1. Artur Pappenheims beruflicher Werdegang

Artur Pappenheim wurde am 13. Dezember 1870 in Berlin geboren. Über seine Eltern und seine Jugend ist nicht viel bekannt. Aus der Festschrift "50 Jahre deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie" (107) von P. Voßwinkel geht hervor, daß er jüdischer Abstammung gewesen sein mußte. Laut seinem späteren engen Mitarbeiter Theodor Brugsch (6) war er stets ein begabter Schüler. Er besuchte das königliche Wilhelmsgymnasium in Berlin, an dem er Ostern 1889 die Reifeprüfung absolvierte. Anschließend studierte er erst zwei Jahre Mathematik und Philosophie, davon ein Semester in Freiburg i. Brg., die weiteren in Berlin, wie aus einem handschriftlichen Lebenslauf aus den Akten der Charité hervorgeht (III). Danach begann er, ebenfalls in Berlin, das Studium der Medizin und der Naturwissenschaften, wo er 1895 promovierte und 1896 zum Arzt approbiert wurde. Wie aus seinem Lebenslauf hervorgeht, prägten ihn während seines Studiums vor allem Paul Ehrlich, Rudolf Virchow und Ernst von Leyden (74):

"Während meiner Berliner Studienjahre hatte ich mich besonders an die Herren Ehrlich, Virchow, und v. Leyden angeschlossen, dessen persönlicher Praktikant ich über ein Jahr lang zu sein die Ehre hatte."

Unter R. Virchow hatte er noch während des Studiums begonnen, über die zelluläre Zusammensetzung des Knochenmarks zu forschen und beschäftigte sich vor allem mit den roten Blutzellen, deren Entkernung und deren Vorstufen. Die Ergebnisse dieser Forschung schrieb er in seiner Dissertation (47) nieder. Nachdem er seinen Militärdienst absolviert hatte, arbeitete er für ein Semester in Halle an der Klinik von J. v. Mering. J. von Merings Interesse galt vor allem dem Diabetes mellitus, und so war auch A. Pappenheims wissenschaftliche Tätigkeit diesem Gebiete zugewandt (49). Nebenbei setzte er am dortigen pathologischen Institut seine hämatologischen Studien fort und

veröffentlichte zwei weitere Artikel über die Entwicklung und Entstehung der Erythroblasten sowie deren Entkernung (48).

Um sich intensiver der Hämatologie widmen zu können, wechselte er 1897 als Volontärsassistent an die Klinik von Professor Lichtheim nach Königsberg. Auch hier widmete er sich neben der klinischen Tätigkeit seinen pathologisch- anatomischen Studien über die Blutzellen, diesmal unter Ernst Neumann. Es war dies eine fruchtbare Zeit, aus der einige wichtige und zentrale Artikel hervorgingen wie "Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander" (54) und "Beobachtungen über das Verhalten des Knochenmarkes beim Winterschlaf unter besonderem Hinblick auf die Vorgänge der Blutbildung" (55). Er hatte sich nun auch den weißen Blutzellen zugewandt und beschäftigte sich erstmals eingehend mit den genetischen Beziehungen der einzelnen Blutzellen zueinander sowie deren pathologischen Erscheinungen. Neben seinen hämatologischen Arbeiten war er stets bemüht die, histologischen Techniken und Färbemethoden zu verbessern. Hier entwickelte er die Methylgrün- Pyroninfärbung, die er 1900 im Zentralblatt für Bakteriologie veröffentlichte (52). Damit war ihm eine bessere Differenzierung der verschiedenen basophilen Zellen möglich. Hier muß er aber auch die Vorarbeit zur "Farbchemie" (58) geleistet haben, ein Werk, in dem er ausführlich Herkunft und Eigenschaften verschiedenster Farbstoffe beschrieben hat. Es erschien ebenfalls 1901.

Zu dieser Zeit war A. Pappenheim bereits am Dermatologikum von Paul Unna in Hamburg. Er hatte Königsberg "*schweren Herzens*" verlassen, weil ihm dort "*...sein vornehmliches Ziel, habilitiert zu werden, nicht geglückt war*" (6) und er deshalb dem Ruf Paul Unnas nach Hamburg folgte (III). Aus seinem Lebenslauf geht hervor, daß er in Hamburg vor allem wissenschaftlich tätig war, sich mit histologischen Arbeiten beschäftigte und Vorlesungen über histologische Färbungen sowie Hämatologie hielt. Bis 1906 war A. Pappenheim in Hamburg tätig. Aus dieser Zeit stammen vor allem seine Arbeiten zu den verschiedenen Färbungen und histologischen Techniken. Hier ergänzte er die Triazidfärbung nach Ehrlich (eine Färbung zur Darstellung der Granulationen in den Leukozyten) um ein weiteres Farbstoffgemisch, um auch Lymphozyten und die Kerne der Zellen besser darstellen zu können (57). Des weiteren beschäftigte er sich mit der Herkunft und Entstehung der Plasmazellen (60/62) und den verschieden Formen von Leukämie. 1905 gab er den ersten Teil seines Atlas der menschlichen Blutzelle (68) heraus. Dieser Atlas enthält mehr als 400 Abbildungen vor allem von verschiedenen Lymphozytenformen mit einer ausführlichen Stellungnahme A.

Pappenheims zur Einordnung der verschiedenen Lymphozyten und ihrer pathologischen Formen. Ein Jahr zuvor hatte A. Pappenheim von Hamburg aus die "Folia haematologica" gegründet, eine Zeitschrift, die auch von ausländischen Hämatologen als Diskussionsforum der neusten hämatologischen Erkenntnisse genutzt wurde.

1906 kehrte Artur Pappenheim nach Berlin zurück und wurde 1908 von E. v. Leyden ans Institut für Krebsforschung der Charité gerufen. Wo er in der Zeit zwischen 1906 und 1908 gearbeitet hatte und ob er in einem festen Arbeitsverhältnis tätig war, ist meines Wissens nicht bekannt. Theodor Brugsch schreibt, er sei bereits 1906 als Assistent zu E. v. Leyden gewechselt (6). Aus seinem Lebenslauf (III, siehe Abbildung 2a + b) und dem im Archiv der Humboldt-Universität vorhandenen Gesuch E. v. Leydens an die Personalverwaltung (I) mit der Bitte um Einstellung A. Pappenheims als Assistent geht hervor, daß er erst 1908 begonnen hatte, dort zu arbeiten. Lückenlos allerdings gehen seine Veröffentlichungen weiter. Am 9. August 1908 gibt er in der "Medizinischen Klinik" seine "Panoptische Universalfärbung für Blutpräparate" bekannt. Die jahrelangen Experimente auf dem Gebiet der Färbetechniken erwiesen sich als fruchtbar. Er hatte eine technisch einfache Methode entwickelt, mit der er alle Blutzellen und deren wichtigsten Bestandteile mit einem Färbevorgang darstellen konnte. Noch heute ist diese unter seinem Namen verwandte Färbung Standard zur Anfärbung von Blutausstrichpräparaten.

Nicht lange hielt es A. Pappenheim bei E. v. Leyden. 1909 wechselte er innerhalb der Charité an die zweite Medizinische Klinik von Professor F. Kraus. Hier wurde ihm neben seinen Forschungen auf anatomisch-pathologischem sowie klinischem Gebiet auch die Möglichkeit zur Lehrtätigkeit geboten. Das kam ihm sehr entgegen, denn A. Pappenheim war der Meinung, daß Forschung und Lehre auf dem Gebiet der Hämatologie sich nicht trennen ließen (6). So gab er 1911 einen Leitfaden zur "Technik der klinischen Blutuntersuchungen für Studierende und Ärzte" (86) heraus. Aber noch ein weiteres Ziel konnte er unter F. Kraus erreichen. 1912 wurde er habilitiert und zum Professor ernannt.

Neben den Folia haematologica gründete A. Pappenheim zusammen mit Theodor Brugsch 1909 die Berliner Hämatologische Gesellschaft. Auch hier war es A. Pappenheim zusammen mit T. Brugsch gelungen, ein Begegnungsforum zu schaffen, an dem sich auch ausländische Forscher beteiligten. Artur Pappenheim ging sogar noch einen Schritt weiter. Um endlich eine Einigung unter den zerstrittenen Hämatologen zu

erzielen, lud er 1910 zum ersten Hämatologenkongreß nach Berlin (siehe auch Kapitel 4.7.4.). Dieser Kongreß, der zu einer Einigung unter den Hämatologen über die Einordnung der Monozyten führen sollte, scheiterte im Vorfeld vermutlich daran, daß der Initiator sich mit dem Hauptdozent, dem Wiener Hämatologen W. Türk, heftig zerstritten hatte. Tragisch ist dies insofern, als auch der zweite Versuch vier Jahre später, einen hämatologischen Kongreß einzuberufen, diesmal am Ausbruch des ersten Weltkrieges scheiterte. Nach dem Krieg waren viele der bedeutenden Hämatologen, wie P. Ehrlich, W. Türk, E. Grawitz und auch A. Pappenheim verstorben.

Nach A. Pappenheims Tod 1914 gab Hans Hirschfeld dessen zweibändiges Werk "Morphologische Hämatologie" (90/91) heraus. Auch wenn nur der erste Teil komplett überarbeitet ist, der zweite Teil dagegen nicht den für A. Pappenheim typischen Umfang und detaillierte Ausarbeitung aufweist, handelt es sich hierbei um die Zusammenfassung seines Beitrages zur Hämatologie. Hier stellte er seine Auffassung von den gegenseitigen Beziehungen der einzelnen Blutzellen zueinander, deren Funktion und Pathologie, ja sogar die Funktion der einzelnen Zellbestandteile ausführlich dar. Ebenfalls nach seinem Tod, durch H. Hirschfeld herausgegeben, erschien das Buch "Hämatologische Bestimmungstafeln - Ein Schlüssel zur Blutzellidiagnose" (92), dessen Ziel es war, seine bisher vertretenen Meinungen zusammenzufassen um sie zu diagnostischen Zwecken verwenden zu können.

3.2. Zur Person Artur Pappenheims

Über das Privatleben A. Pappenheims ist nicht viel bekannt. Aus dem 1914 erschienenen Werk "Die Zellen der leukämischen Myelosen" (89) geht hervor, daß er verheiratet war. Es enthält die Widmung: *"Meiner lieben Frau und allzeit treuen Gehilfin Frida geb. Berkenau"*. Kinder sind nach meiner Kenntnis aus dieser Ehe jedoch nicht hervorgegangen. Zu seinen Interessen und seinen Charaktereigenschaften dient als einzige Quelle der Nachruf von Theodor Brugsch (6). Er beschreibt A. Pappenheim darin als einen lebenswürdigen, weltgewandten und im persönlichen Umgang immer sehr freundlichen Menschen.

Seine Passion war ohne Zweifel die Hämatologie. So umgänglich er im persönlichen Verkehr auch gewesen sein mag, hier duldet er keine Oberflächlichkeit und seinen

Kritik war immer scharf und zum Teil polemisch formuliert. Besonders gut läßt sich dies an dem Streit zwischen A. Pappenheim und W. Türk verdeutlichen, auf den im Kapitel 4.5. noch näher eingegangen wird. Beharrlich vertrat er seinen Standpunkt und war auch unter Verlusten von Freundschaften nicht bereit, Zugeständnisse zu machen und von seinem eigenen System abzurücken. Selbst das Scheitern des ersten Hämatologenkongresses nahm er in Kauf. Auch hier ist der oben erwähnte Konflikt ein gutes Beispiel. Empfindlich reagierte er auch, wenn er sich übergangen fühlte. Theodor Brugsch schreibt dazu (6):

"An seinem Nichtnachgebenwollen scheiterte manche Freundschaft, die sich auf dem hämatologisch-wissenschaftlichen Gebiete zusammentraf. Aber es war immer eine systematische innere Gebundenheit die Ursache. Jede noch so kleine Störung seines Systems empfand er in seiner Seele als schmerzlich, jedes Übergehen seiner Person als Kränkung..."

A. Pappenheim war nicht nur der Hämatologie stark verbunden, sondern verfolgte auch ehrgeizig seine Karriere. Königsberg und Hamburg verließ er, weil er keine Aussicht hatte, sich zu habilitieren. W. Türk antwortete er auf dessen Vorwurf (99), er neige dazu seine Meinung anderen "aufzuoktroyieren" (69):

"Jedenfalls möchte ich hier ausdrücklich hervorheben, daß ich niemals weder früher noch auch jetzt irgendwem meine Meinung aufzuzwingen suche; was ich aber mit aller Entschiedenheit verlange und auch fernerhin verlangen werde, ist, daß meine in jahrelanger und mühevoller Arbeit gewonnenen Anschauungen wenigstens als solche beachtet und nicht weil sie in bloßer Privatarbeit, abseits von Universitätsinstituten begründet wurden, als quantité négligeable behandelt werden. Die Wissenschaft ist frei und nicht bloßes Monopol etatmäßiger angestellter Dozenten und staatlicher Assistenten."

Sicher mit Recht weist K. G. v. Borovicény darauf hin, daß dies eine Anspielung auf die bereits 1903 erfolgte Habilitation von W. Türk sei. A. Pappenheim war es bisher nicht gelungen, und es sollte ihm noch lange nicht möglich sein, sich zu habilitieren. Vielleicht fühlte sich A. Pappenheim auf wissenschaftlicher Ebene nicht genug beachtet und geschätzt. Seine komplizierten Artikel und schriftlichen Ausführungen sind heute kaum verständlich und waren es damals auch für enge Mitarbeiter wie Theodor Brugsch nicht (6). Sein System war verwirrend und die Nomenklaturvorschläge häufig nicht

anwendbar, da sie in der Regel noch mehr Verwirrung stifteten. Ein amerikanischer Student, der für einige Zeit unter A. Pappenheim arbeitete, schrieb an seinen amerikanischen Mentor, A. Pappenheim habe zwar einen wunderbaren literarischen, philosophischen und spekulativen Genius, seine Arbeit im Labor sei jedoch spärlich. Die deutschen Hämatologen jedenfalls hätten nicht viel Vertrauen in seine Arbeit (110).

Neben seinem Einsatz für die Hämatologie und dem persönlichen Ehrgeiz für die Karriere galt A. Pappenheims Interesse auch nicht wissenschaftlichen Bereichen. Theodor Brugsch erwähnt seine "ausgesprochene Vorliebe" für Musik und Theater, sowie einen "ausgesprochenen Hang zum Sammeln" (6):

"Seine hämatologischen Kenntnisse sammelte er gewissermaßen und sortierte sie. Ebenso sammelte er Fayenzen. Am liebsten hätte er auf allen Gebieten gesammelt: nicht nur als Liebhaber, immer als Kenner."

Dieser Hang zum Sammeln, seine mathematisch-philosophische Art zu denken, sowie wissenschaftliche Begeisterung und Ehrgeiz prägten im Wesentlichen sowohl den wissenschaftlichen als auch den organisatorischen Beitrag A. Pappenheims zur Hämatologie. Er soll im folgenden näher erläutert werden.

3.3. Ein früher Tod fürs Vaterland.

1912 war A. Pappenheim endlich zum Professor ernannt worden, doch war es ihm nicht vergönnt, diese Position lange innezuhaben. Mit Ausbruch des Krieges 1914 wurde er bald eingezogen und mußte als Arzt in einem russischen Lazarett seinen Dienst tun, wo er vor allem an Fleckfieber erkrankte Soldaten versorgte. Er infizierte sich mit dieser Krankheit und verstarb am 31.12.1916 während eines Heimaturlaubes in Berlin. Diese frühen Einberufung in ein Lazarett, welches ein erhöhtes Infektionsrisiko mit sich brachte, hat die Frage nach den Umständen und eventuellen politischen Hintergründe dieser Einberufung wachgerufen. Theodor Brugsch schreibt in seinem Nachruf von einem rein freiwilligen Einsatz A. Pappenheims: "...denn als der Krieg ausbrach, hielt es ihn nicht mehr lange daheim, und er eilte zu den Fahnen..." (6). Auch wußte A. Pappenheim nicht, woran die Soldaten, die er versorgte, erkrankt waren, da

der Erreger erst im Laufe des Krieges isoliert werden konnte. Er selbst starb in der Annahme, an Influenza erkrankt zu sein (6).

Der Medizinhistoriker K. G. v. Boroviczény, unter Berufung auf ein Interview mit E. Undritz aus dem Jahr 1965 (104), vermutet hinter dem baldigen und gefährlichen Fronteinsatzes A. Pappenheims eine politische Ursache im Zusammenhang mit dem Aufruf der 93 Professoren an die Kulturwelt. (Ernst Undritz, 1901-1984, war Leiter der hämatologischen Abteilung des Pharmaunternehmens Sandoz in Basel.) Am 4. Oktober 1914 veröffentlichte das Morgenblatt der Frankfurter Zeitung einen Aufruf an die Kulturwelt mit dem Titel: "Es ist nicht wahr..." (21). Verfaßt worden war dieser Aufruf von dem Schriftsteller Ludwig Fulda (20). Namhafte Vertreter der deutschen Wissenschaft und Kunst, unter ihnen auch einige bedeutende Mediziner wie Paul Ehrlich, August von Behring und Wilhelm Röntgen, leugneten in diesem Aufruf jegliche Schuld Deutschlands am ersten Weltkrieg und lehnten alle Vorwürfe des Auslandes als "*...vergiftete Waffen der Lüge unserer Feinde...*" ab (21).

Artur Pappenheim weigerte sich, diesen Aufruf zu unterzeichnen. Laut E. Undritz fühlte sich A. Pappenheim nicht in der Lage zu beurteilen, wer am Krieg schuld war; es interessierte ihn auch nicht. Die Versetzung in das russische Fleckfieberlazarett deutet E. Undritz als "*..eine offenbare Aktion, um ihn zu beseitigen.*" In der Tat gibt es einen ähnlichen Fall, in welchem eine solche Strafversetzung ganz offensichtlich war.

Es handelte sich hierbei um Georg Nicolai, wie A. Pappenheim Professor an der Charité, der sich ebenfalls geweigert hatte, diesen Aufruf zu unterzeichnen. Allerdings war die Weigerung G. Nicolais nicht mit Unkenntnis oder Desinteresse zu begründen, sondern mit dessen pazifistischer Gesinnung. Seine Weigerung begleitete er mit heftiger Kritik an den unterzeichnenden Wissenschaftlern, deren Aufgabe es doch sei, im Sinne der Wahrheit zu forschen. Zur Versetzung in ein wegen Seuchen verrufenes Lazarett nach Graudenz kam es, als er sich weigerte, ein Kolleg abzusagen, welches er unter dem Titel "Der Krieg als biologischer Faktor in der menschlichen Evolution" im Sommersemester 1915 angeboten hatte. Doch auch davon ließ sich G. Nicolai nicht

beeindrucken. Zusammen mit Albert Einstein verfaßte er noch 1915 ein Gegenmanifest zum Aufruf der 93 Professoren mit dem Titel "Aufruf an die Europäer" (111).

Für eine vergleichbare politische Aktivität finden sich in A. Pappenheims Biographie keine Anhaltspunkte. Auch spricht die zeitige Einberufung und die oben genannte Erwähnung T. Brugschs, dagegen, daß A. Pappenheim unfreiwillig in den Krieg gezogen war. In den entsprechenden Archiven waren leider keine weiteren Dokumente über die Einberufungsumstände A. Pappenheims zu finden.

4. ARTUR PAPPENHEIMS BEITRAG ZUR HÄMATOLOGIE.

4.1. Einleitung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung des Beitrages Artur Pappenheims zur Hämatologie. Einleitend werden die historischen Hintergründe, sowie die unterschiedlichen Theorien auf dem Gebiete der Hämatologie, insbesondere aber die Stammzellfrage näher ausgeführt (Kapitel 4.1-4.6). Im Anschluß daran wird auf die organisatorische Leistung eingegangen (Kapitel 4.7.).

Zum besseren Verständnis soll hier kurz der heutige Wissenstand erläutert werden. Die Frage nach den gegenseitigen Beziehungen der einzelnen Blutzellen zueinander und deren Vorstufen ist heute geklärt. Dies ist der Möglichkeit zu verdanken, Zellen in vitro anzuzüchten, sowie der Entdeckung der einzelnen spezifischen Wachstumsfaktoren, dem Erythropoetin, dem Granulozyten - Makrophagen - Kolonie - stimulierenden Faktor (GM-CSF) und weiteren Faktoren. Wir wissen heute, daß alle Blutzellen, einschließlich der Lymphozyten, auf eine multipotente Stammzelle zurückzuführen sind. Sie ist morphologisch nicht von großen und mittelgroßen Lymphozyten zu unterscheiden. Entwicklungsgeschichtlich entstehen die ersten Blutzellen in der Wand des Dottersacks, zusammen mit den ersten Endothelzellen der Blutgefäße. Postembryonal dient das Knochenmark als Reproduktionsstätte. Hier sorgt die multipotente Stammzelle durch Proliferation für ständigen Nachschub ("Stammzellspeicher"). Dieser differenziert sich zu "unipotenten" Stammzellen, die sich erst durch Mitose vermehren ("Proliferationsspeicher") und sich dann weiter differenzieren ("Reifungsspeicher"). Auf je einer unipotenten Stammzelle fußt die Differenzierung von Erythrozyten, eosinophilen Granulozyten, Thrombozyten, B-Lymphozyten und T-Lymphozyten. Für basophile Granulozyten wird ebenfalls eine eigene Stammzelle angenommen, die neutrophilen Granulozyten und die Monozyten

sollen aus einer gemeinsame Stammzelle entstehen. Den daraus resultierenden Stammbaum zeigt Abbildung 3.

Normalerweise gelangen nur reife Zellen aus dem Knochenmark ins Blut. Eine Ausnahme bilden dabei die T-Lymphozyten und die Monozyten. Zur Bildung der T-Lymphozyten wandert die multipotente Stammzelle aus dem Knochenmark in den Thymus, differenziert sich dort, um wiederum über die Blutbahn in die spezifischen T-Zell-Areale der lymphatischen Organe zu gelangen. Bei Antigenkontakt werden sie wieder in das Blut abgegeben, um ihre Abwehrfunktion zu erfüllen. Die Monozyten werden als solche im Knochenmark gebildet und ins Blut abgegeben. Jedoch erst mit ihrer Transformation zu Makrophagen im Gewebe sind sie als reife Zellen anzusehen. Eine weitere Besonderheit vollzieht sich bei der Erythropoese. Auf der Stufe des orthochromatischen Normoblasten, noch im Knochenmark, wird der Zellkern ausgestoßen und von Knochenmarksmakrophagen phagozytiert. Das Hämoglobin ausgenommen gehen die Zellorganellen zu Grunde. In einzelnen Erythrozyten sind noch Reste dieser Zellorganellen vorhanden, wenn sie das Knochenmark verlassen. Diese Erythrozyten fallen durch eine bläustichige Rotfärbung auf und werden auch als "Retikulozyten" bezeichnet. Eine Vermehrung deutet auf eine gesteigerte Neubildung der Erythrozyten hin (1).

4.2. Die Stammzellfrage

4.2.1. Der historische Kontext

Das Hauptinteresse der Hämatologen zur Zeit Artur Pappenheims galt der Ermittlung der genetischen Beziehung und des Ursprungs der verschiedenen Blutzellen. Zwei Hauptansätze wurden vertreten. Die "Unitaristen" gingen davon aus, daß es sich bei Lymphozyten um die Vorstufen der gekörnten Leukozyten und der Erythrozyten handele. Die "Dualisten" nahmen zwei verschiedene Blutzellarten an, die lymphoiden und die myelozytären Zellen, die allenfalls in der embryonalen Entwicklung aus einer gemeinsamen Stammzelle entstehen, postembryonal jedoch aus zwei verschiedenen Stammzellen hervorgehen.

Um die damalige Diskussion einordnen zu können, wird im folgenden die historische Entwicklung dieser Ansichtsweisen beleuchtet. Zum anderen ist es wesentlich, sich die damaligen Untersuchungsmethoden und ihre Grenzen zu vergegenwärtigen.

4.2.1.1. Die Wurzeln der unitaristischen und der dualistischen Blutbildungstheorie

Ein kurzer geschichtlicher Rückblick über die Lehre des Blutes ist nötig, um die Hintergründe dieser beiden Theorien näher zu beleuchten. Das Blut als "Saft des Lebens" stand immer schon im Mittelpunkt medizinischen Interesses. Geprägt durch die antike Vier-Säftelehre des Hippokrates und Galens galt die Aufmerksamkeit bis zu Beginn des 19. Jahrhunderts vor allem den flüssigen Bestandteilen des Blutes, obwohl bereits im 17. Jahrhundert durch Alfonso Borrellis, Jan Swammerdams, Marcello Malpighis und Antony van Leeuwenhoeks auch zelluläre Bestandteile des Blutes beschrieben worden waren und die dafür nötigen Untersuchungstechniken sich rasch verbesserten (3, S. 58). Das Loslösen von der zentralen Rolle der Krasenenlehre hin zur Zelle als Ursprung alles Lebendigen bedurfte eines gedanklichen Umbruches, der erst in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts vollzogen wurde und innerhalb weniger Jahre

die Grundlage unser heutigen Erkenntnisse auf dem Gebiete der Medizin und speziell der Hämatologie ergab. Mit den "Beiträgen zur Phytogenesis" von Matthias Jakob Schleiden 1838 (112) rückt die einzelne Zelle, hier für die Pflanzen, in den Vordergrund wissenschaftlichen Interesses. Eine Erweiterung auf das Tierreich erfährt sie ein Jahr später durch Theodor Schwann in dessen "Mikroskopischen Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und im Wachstume der Tiere" (113). Diese Untersuchungen erfolgten auf Anregung von Johannes Müller, der das Umdenken von der Krasenlehre und klassisch - romantischen Medizin des beginnenden 19. Jahrhunderts hin zur naturwissenschaftlich orientierten Medizin in entscheidendem Maße beeinflusste. Er setzte die Erkenntnisse von J. Schleiden und T. Schwann auch auf den Menschen um und postulierte den Organismus als aus vielen kleinen Teilchen, den Zellen, bestehendes System, welche neue Zellen hervorbringen können. Allerdings schreibt J. Müller bei der Entstehung der Zellen dem "Cytoblastem" die entscheidende Rolle zu. Für J. Müller gingen aus dem Cytoblastem die Zellkerne hervor, um die sich dann die Zelle bildet. Auf die Bildung der Blutzellen übertragen, vertrat er die Ansicht, daß die Kerne aus der Lymphe entstünden, um die sich dann die verschiedenen Blutzellen bilden (5, S.60-61; 39, S. 4-5).

Rudolf Virchow, ein Schüler von J. Müller ging wenige Jahre später den entscheidenden Schritt weiter. Mit seiner Aussage "Omnis cellula a cellula" (erstmalig 1855, 5, S. 62) wurde die Zelle endgültig zum Urelement von allem Lebendigen und erhielt ihre zentrale Bedeutung für die naturwissenschaftlich orientierte Medizin. Schon zu Beginn seiner medizinischen Forschung auf den Gebieten der pathologischen Anatomie und Physiologie beschäftigte er sich mit der Zellenlehre und widmete sich dabei insbesondere der Entzündungslehre und der Blutpathologie (5, S.61). Eine ausführliche Zusammenfassung seiner bis dahin erlangten Erkenntnisse hielt er in Form von 20 Vorträgen vor praktischen Ärzten im Frühjahr 1858, die dann als "Cellularpathologie" herausgegeben wurden. In der ersten Vorlesung betonte er, daß die "Reform der Medizin", wie sie sich zu dieser Zeit vollzog, vor allem auf neue anatomische Erfahrungen, wie die Theodor Schwanns, begründete. R. Virchows eigene histologischen Untersuchungen an pflanzlichen, tierischen und menschlichen Geweben

fürten ihn zu dem Schluß, daß alle Aktion, die von einem Organismus ausgeht, auf *"...die Zelle als das wirklich letzte eigentliche Formelement aller lebendigen Erscheinungen zurückzuführen"* sei (105, S.3). So ist laut R. Virchow auch die Interzellulärsubstanz, das "Cytoblastem", Produkt der Zellen (105, S.14). Damit lehnt er eine Bildung der Zellen aus diesem, wie sie noch von J. v. Müller und T. Schwann vertreten wurde, ab. Deutlich wird in dieser ersten Vorlesung auch die systematische Vorgehensweise R. Virchows. Anhand verschiedenster Gewebe von Pflanzen, Tier und Mensch suchte er immer wieder die kleinste Einheit, die Zelle, auf, weist trotz der Unterschiede auf deren gleichen Aufbau hin und belegt damit seine Theorie von der Zelle als kleinster Einheit von allem Lebendigem (105, S.1-21). Aber nicht nur die einzelnen Zellen sieht er. In der Zellulärpathologie gliedert er die verschiedenen Gewebe systematisch in "allgemein- histologische Kategorien" und in die spezielle Histologie in der er die Zusammenfügung der verschiedenen Gewebe zu "einem Ganzen..." den Organen zusammenfügt (105, S. 26-27). Mit seinen Beiträgen zur Entstehung der Blutzellen, die er in der 8. Vorlesung seiner Zellulärpathologie nochmals zusammenfaßt, schließt er unter Berufung auf seine Untersuchungen eine direkte Teilung von Blutzellen in den Gefäßen aus, da er dies nie hatte beobachten können.

Vielmehr sieht er in den Lymphdrüsen das zentrale Organ der Blutbildung und in den Zellen der Lymphe jene Zellen, aus denen sich alle weiteren Blutzellen bilden (105, S.143):

"Alle morphologischen Elemente leitet man gegenwärtig von Orten ab, welche außerhalb des Blutes liegen. Überall geht man zurück auf Organe, welche mit dem Blute nicht direkt, sondern vielmehr durch Zwischenbahnen in Verbindung stehen. Die Hauptorgane, welche in dieser Beziehung in Frage kommen sind die Lymphdrüsen. Die Lymphe ist die Flüssigkeit, welche, während sie dem Blute gewisse Stoffe zuführt, die von den Geweben kommen, zugleich die körperlichen Elemente mit sich bringt, aus welchen die Zellen sich fort und fort ergänzen."

Nach intensiven Studien über pathologischen Blutveränderungen, die er später als

"Leukozytose", "Lymphozytose" und "Leukämie" bezeichnete, trennte er bereits zwei Formen weißer Blutzellen, die Lymphozyten und die späteren Granulozyten. Er war jedoch zu dem Schluß gekommen, daß diese zwei Formen weißer Blutkörperchen, die gekörnten und die ungekörnten, verschiedenen Altersstadien einer einzigen Zellart entsprachen (105, S.135):

"Nun könnte man glauben, daß dies wesentlich verschiedene Qualitäten von Blut seien. Dagegen muß man bemerken, daß allerdings in den Fällen, wo die eine oder andere Art von farblosen Zellen massenhaft existiert, man eine pathologische Erscheinung vor sich hat, während bei geringer Zahl derselben nur ein früheres oder späteres Entwicklungsstadium der Elemente vorliegt. Denn ein und das selbe Blutkörperchen kann im Laufe seiner Lebensgeschichte einen und mehrere Kerne haben, indem der einfache in ein früheres, die mehrfachen in ein späteres Lebensstadium fallen...."

Es ist dies eine Konstante, die sich durch sein gesamtes Werk zieht. Mit großer Faszination beschreibt er die unterschiedlichen Zellen der verschiedenen Gewebe als Metamorphosen einer Zellart, letztlich einer Zelle. Er bildete damit die Grundlage der unitaristischen Diskussionsrichtung der Blutentstehung, von der auch Artur Pappenheims Theorie ihren Ausgang nahm. Mit nur einfachen Hilfsmitteln und größtenteils am unfixierten Präparat hatte sich R. Virchow durch die Fülle der untersuchten Materialien einen sicheren Blick für die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der verschiedenen Gewebe erworben. In Verbindung mit fundierten physiologischen Kenntnissen kam er so, trotz bescheidener Voraussetzungen, zu bis heute gültigen Ergebnissen.

Dieser "unitaristischen" Theorie der Blutbildung, nach der die Blutzellen auf eine gemeinsame Stammzelle, den Lymphozyten, zurückzuführen sind, setzte Paul Ehrlich die Theorie entgegen, daß die Blutzellen in zwei Arten zu unterteilen sind: die aus den lymphatischen Organen stammenden lymphozytären Blutzellen und die aus dem Knochenmark stammenden myeloischen Blutzellen. Damit legt er die Grundlage der dualistischen Entstehungstheorie der Blutzellen, die noch zu Artur Pappenheims Zeiten zu heftigen Auseinandersetzungen mit Vertretern der auf R. Virchow zurückgehenden

unitaristischen Auffassung der Blutzellentstehung führten. Während R. Virchow sich vor allem dem histologischen Aufbau verschiedenster Gewebe am Nativpräparat widmete und diese miteinander verglich, um sie anhand histologischer und anatomischer Kriterien zuzuordnen, interessierte Paul Ehrlich primär die chemische Zusammensetzung der untersuchten Materialien, die er anhand von Färbetechniken mit unterschiedlichsten Farben nachzuweisen suchte. Aus initial verspielter Faszination für die in den 60iger Jahren des 19. Jahrhunderts aufkommenden künstlichen Farbstoffe, mit denen die chemischen Eigenschaften von Zellbestandteilen dargestellt werden konnten (114, S.58-59), formierte sich ein für sein weiteres Schaffen charakteristischer Leitgedanke, - vergleichbar dem Virchow'schen "Omnis cellula a cellula". Es erschien ihm, als beruhten Zellernährung, Giftwirkung und Arzneiwirkung auf den gleichen chemischen Mechanismen wie die Farbreaktionen beim Anfärben von Geweben. Die konsequente Verfolgung dieser Theorie führte letztlich zu der Entwicklung der Chemotherapie als der sicher bahnbrechendsten Leistung P. Ehrlichs, aber auch zu wesentlichen Erkenntnissen über die einzelnen Blutzellen (114, S.61-63). Mittels unermüdlicher Färbeversuche mit immer neuen Farben und Geweben mit dem Ziel, deren chemische Zusammensetzung zu erkunden widmete er sich auch ausführlich dem Blut und den Blut bildenden Organen.

Neben den Färbemethoden ermöglichten ihm im Vergleich zu R. Virchow, der an einfachen Mikroskopen Nativpräparate untersucht hatte, technisch deutlich verbesserte Mikroskope und auch die von P. Ehrlich selbst entwickelte Hitzefixation ganz neue Voraussetzungen (5, S.76). Auch war 1868 mit der Entdeckung der Knochenmarks als Blutbildungsstätte durch Ernst Neumann, ein neues hämatologisch wichtiges Organ hinzugekommen, welches eine Vielfalt neuer Blutzellformen beinhaltete, die auf neue Zusammenhänge schließen ließen.

So gelang ihm die Differenzierung der Granulozyten anhand ihrer verschiedenen Granula. Es war ihm bei Untersuchungen von Blutaussstrichen und an Präparaten von blutbereitenden Organen verschiedener Wirbeltiere gelungen, die weißen gekörnten Blutkörperchen in fünf verschiedene Haupttypen zu differenzieren, die er "...in

Ermangelung einer rationellen Benennung vorläufig als alpha-, beta- bis eta-..." gekörnte Zellen bezeichnete (8). Neben diesen gekörnten und mit polynukleärem Kern versehenen Zellen unterschied er drei weitere Formen farbloser Blutzellen: die großen und die kleinen Lymphozyten, sowie voluminöse Zellen mit ovoidem Kern, die er als "mononukleäre Leukozyten" bezeichnete. Diese ungekörnten großen und kleinen Lymphozyten fand er vor allem in lymphatischem Gewebe, während sich nach seinen Untersuchungen die gekörnten Zellen und ihre Vorstufen vor allem im Knochenmark vorkamen.

Aus Untersuchungen zur embryonalen Blutbildung hatte er gefolgert, daß sich immer zuerst myeloisches Gewebe und entwicklungsgeschichtlich später lymphatisches bildet, ohne daß sich die Zellen in den blutbildenden Geweben vermischten. Ein weiteres Argument für die Annahme zweier Stammzellen waren die fehlenden Übergänge der Lymphozyten in Leukozyten, - wobei gerade diese, wie wir später sehen werden, von Vertretern der Unitaristen als Argument für ihre Theorie herangezogen wurden - sowie die Fähigkeit der amöboiden Fortbewegungsmöglichkeit, die er nur den Granulozyten zuschrieb (18, S.112). Dies führte ihn dazu, die Blutzellen in zwei genetisch getrennte Arten zu unterteilen, jede mit je einer eigenen Stammzelle, der myeloischen und der lymphatischen. 1887 unterschied er in seinem Artikel "Über die Bedeutung der neutrophilen Körnung" (13) vier Gruppen von Blutzellen unter ausdrücklichem Hinweis, daß die Lymphozyten nicht in genetischem Zusammenhang mit den myeloischen Zellen zu sehen sind (13, S.278):

"Wie bekannt findet man im Blute folgende Elemente: 1. Lymphozyten, kleine, den roten Blutkörperchen an Größe nahe stehende Zellen...., 2.voluminöse Zellen, die einen großen voluminösen oder ovoiden, wenig färbbaren Kern und ein relativ mächtig entwickeltes Protoplasma besitzen; 3. Gebilde von ähnlichem Habitus, die sich von den vorhergehenden nur dadurch unterscheiden, daß der Kern gewisse Einbuchtungen erlitten hat, die ihm häufig die Form eines Zwerchsacks verleihen; 4. sehr zahlreiche etwas kleinere Gebilde, welche besonders durch eine eigentümliche polymorphe Kernfigur ausgezeichnet sind.....Die da so entstehende Kernfigur unter dem Einfluß der Reagentien entsprechend der Einschnürungen in mehrere, 3, 4 Einzelkerne zerfallen kann, habe ich diese Gebilde mit dem vielleicht nicht ganz passenden Namen der polynukleären Leukozyten bezeichnet.

Es stehen nun die drei letzt geschilderten Elemente, wie man sich leicht überzeugen kann, in einem genetischen Zusammenhang indem von den blutbereitenden Organen zunächst die erste Form, die der mononukleären Zellen, in die Blutbahn gelangt und diese sich während ihrer Zirkulation allmählich durch die zweite Phase hindurch in die Form des polynukleären Leukozyten umwandelt."

Die unter 2 beschriebenen Zellen wurden auch als mononukleäre Zellen bezeichnet und waren ebenfalls Gegenstand heftiger Auseinandersetzungen unter den Hämatologen, wie später näher ausgeführt werden soll (siehe Kapitel 4.3.2.). P. Ehrlich sah in ihnen Vorstufen der polynukleären neutrophilen Leukozyten, die im Knochenmark gebildet werden. Als weitere Bestätigung seiner dualistischen Theorie faßte er die mit Hilfe seiner 1884 entwickelten Tiazidfärbung möglich gewordene Darstellung von gekörnten Zellen im Knochenmark auf, die zwar den mononukleären Zellen sehr ähnlich waren, aber als Vorstufen der Granulozyten gedeutet werden mußten. Er bezeichnete sie auf Grund ihrer Lokalisation als "Myelozyten" (13, S.289-291). Analog finden sich im lymphatischen System, vor allem in den Keimzentren der Lymphknoten, die großen Lymphozyten als Vorstufen der kleinen Lymphozyten. (siehe Abbildung 4)

4.2.1.2. Die Weiterentwicklung der dualistischen Blutbildungstheorie

Anhänger fand P. Ehrlich neben seinen engen Mitarbeitern A. Lazarus und F. Pinkus vor allem in dem Schweizer Hämatologen Otto Naegeli und dem Wiener Hämatologen Wilhelm Türk. Otto Naegeli hatte in der 1909 erschienenen dritten Auflage der "Anämie" von Paul Ehrlich das Kapitel über die weißen Blutzellen verfaßt (18, S.66-148). Ein Jahr zuvor war sein Werk über "Blutkrankheiten und Blutdiagnostik" herausgekommen, in dem er die dualistische Theorie Paul Ehrlichs unterstützte (35, S.126-133). Als Direktor der medizinischen Klinik in Zürich widmete sich O. Naegeli nicht nur den Untersuchungen von histologischen und pathologischen Präparaten, sondern war auch mit der klinischen Tätigkeit eng vertraut. Im Vorwort zum oben genannten Werk betont er die Wichtigkeit einer Verbindung morphologischer Aspekte

mit biologischen Gesichtspunkten. *"Ein einmaliger Befund..."*, so führte er aus, *"...kann weit unwichtiger sein als der Verlauf desselben"* (35, S.VI). Als Kliniker gehörte es zu seinem Alltag, Blutproben im Zusammenhang mit klinischen Symptomen einer Erkrankung zu untersuchen. Dies ermöglichte ihm Verlaufsbeobachtungen, welche ihm die histologischen Präparate nicht in gleicher Weise aufzeigen konnten. Ergänzend hatte er auch verschiedene Untersuchungen zur embryonalen Blutbildung und derjenigen niederer Tiere unternommen. Die Ergebnisse seiner Studien veranlaßten ihn zur Unterstützung der Ehrlich'schen Blutbildungstheorie. Für O. Naegeli waren sowohl embryologische, histologische wie auch morphologische Unterschiede zwischen myeloischem und lymphatischem System so eindeutig, daß sie allein nur durch den Ehrlich'schen Dualismus erklärt werden konnten. Nach seinen Untersuchungen an Embryonen wurde in der Embryonalentwicklung das myeloische Gewebe vor dem lymphatischen gebildet (35, S.128-131). Phylogenetisch findet sich bei niederen Tieren zuerst myeloisches Gewebe und erst bei höher entwickelten Tieren auch lymphatisches (35, S.132-133). Beides spricht seiner Ansicht nach eindeutig gegen eine Bildung von myeloischen Zellen aus lymphatischen. Als weiteres Kriterium für die dualistische Entstehungstheorie der Blutzellen führt er die stets strikte Trennung von lymphatischem und myeloischem Gewebe und deren so unterschiedlich strukturierten Aufbau an (35, S.127):

"Das lymphatische System ist aufs Engste mit dem Lymphgefäßsystem verknüpft. Zu ihm gehören die Lymphdrüsen, die lymphatischen Organe des Verdauungstraktes, die Follikel der Milz und schließlich die überall vorhandenen kleinen und kleinsten Lymphfollikel, deren Anwesenheit auch im Knochenmark zumeist zugegeben wird. Der Bau dieses lymphatischen Systems ist überall derselbe. Es zeigen sich Follikel, nur aus kleinen Lymphozyten gebildet, und erst bei stärkeren Funktion hellere zentrale Zonen, die Keimzentren, die dann aus größeren Lymphozyten bestehen. Zuführende und abführende Gefäße, von Lymphozyten begleitet, vermitteln die Zirkulation. Unter keinen Umständen werden granuliert Leukozyten irgendwelcher Art oder rote Blutkörperchen in den Follikeln gebildet."

Vom lymphatischen unterscheidet sich der Aufbau des myeloischen Systems nach O. Naegeli durch den engen Bezug zu den Blutgefäßen und dem weit weniger strukturierten Aufbau (35, S.128):

"Das myeloide Gewebssystem ist wenigstens normal und beim Erwachsenen weit weniger ubiquitär. Es steht im engsten Konnex zu den Blutgefäßen, bildet die Hauptmasse der roten Knochenmarkes, bleibt aber auch in naher Verwandtschaft zu der Pulpa der Milz. Der Bau des myeloiden Gewebes ist weit weniger klar und übersichtlich und zeigt niemals diese regelmäßige Gliederung in Zonen wie Follikel und Keimzentren. Vielmehr herrscht ein wirres Durcheinander. "

Nachdem Paul Ehrlich die basophil gekörnten Vorläuferzellen der granulierten Leukozyten im Knochenmark als *"Myelozyten"* bezeichnet hatte, erklärte Otto Naegeli basophile ungekörnte Zellen, die er ebenfalls im Knochenmark vorfand, zu den eigentlichen myelozytären Stammzellen, den *"Myeloblasten"*. Daß es sich bei diesen basophilen, ungekörnten Myeloblasten nicht um Lymphozyten handeln könne, wie von Seiten der Unitaristen behauptet wurde, begründet er mit dem ausschließlichen Vorkommen dieser Zellen im Knochenmark des gesunden Organismus, ihrem massiven Vorkommen bei myeloischer Leukämie im Blut, sowie den vielen im Knochenmark nachweisbaren Zwischenformen zu den Myelozyten. Allerdings räumt er auch ein, daß es *"...in einzelnen Fällen Schwierigkeiten bereiten kann ..."*, die Myeloblasten von den Lymphozyten zu differenzieren (35, S.116-117). Parallel zur myeloischen Stammzelle geht auch die lymphatische Zellreihe seiner Auffassung nach von einer basophil ungekörnten Stammzelle aus. Es handele sich hierbei um den großen Lymphozyten, der vor allem in den Keimzentren des lymphatischen Gewebes zu finden sei (35, S.127, siehe auch Abbildung 5).

Der Wiener Hämatologe Wilhelm Türk ging ebenfalls von zwei verschiedenen Stammzellen aus. Sein 1904 erschienenes Werk *"Vorlesungen über klinische Hämatologie"* (98) hatte das Ziel, praktisch tätigen Ärzten das immer mehr an Bedeutung gewinnende Gebiet der Hämatologie mit seinen verwirrenden und in vielen Punkten ungeklärten Fragen zu ordnen und nahe zu bringen, einschließlich der

detaillierten Beschreibung von Färbe- und Fixationsmethoden (98, S.VII-X). Neben diesen technischen Ausführungen widmete er sich auch ausführlich der normalen und pathologischen Histologie der Blutzellen. Seine Auffassung hierzu fußte vor allem auf Untersuchungen von Blutpräparaten und weniger auf Knochenmarksschnitte und Knochenmarksausstrichpräparate. Zu ungenau erschienen ihm hier die Darstellungen, im Vergleich zu den Präparaten eines Blutausstriches (98, S.236-237):

"Und meines Erachtens sind im Blut erhobene Befunde eines erfahrenen Beobachters auch für die Beurteilung der Verhältnisse in den Blut bereitenden Organen nicht zu mißachten. Denn es besteht ein großes Mißverhältnis zwischen den Mitteln und Feinheiten des Beobachtungsverfahrens im Blutpräparate einerseits und andererseits im Knochenmarksschnitt oder im Knochenmarksausstrichpräparate. Dort geradezu idealste Verhältnisse für die feinste Detailbeobachtung und Differenzierung, hier aber Schwierigkeiten über Schwierigkeiten, die tadellos zu überwinden bisher noch keinem Verfahren geglückt ist. Könnten wir die Histologie der Blut bereitenden Organe an so einwandfreien Präparaten mit feinen Methoden studieren wie die Histologie des strömenden Blutes, so wäre wohl längst heut kein Zweifel mehr über irgend eine Frage der Blutzellentwicklung."

Im wesentlichen lehnte er seine Ausführungen über die Genese der Blutzellbildung an die Ehrlich'sche Theorie an. Auch für W. Türk war die strikte Trennung der Blutbildung in ein lymphatische und ein myeloische die wahrscheinlichere. Er bestätigt wie bereits O. Naegeli den Übergang von basophil ungekörnten Zellen im Knochenmark in gekörnte. Daß es sich hierbei nicht um Lymphozyten handele, die im Knochenmark in kleine Lymphfollikel organisiert auch vorkommen, entnimmt er der Tatsache, daß bei pathologischen Reizzuständen, bei denen es zu einer vermehrten Bildung von Granulozyten kommt, eben diese basophilen Vorstufen vermehrt im Knochenmark zu finden sind (98, S.391). Ein weiteres Argument W. Türks für die dualistische Blutbildung war die Tatsache, in lymphatischem Gewebe nie Übergänge von gekörnten in ungekörnte Zellen vorgefunden zu haben. Die embryonale Entwicklung betreffend vermutet er allerdings eine gemeinsame einkernige, chromatinarme ungranulierte Stammzelle, aus der sich myeloisches und lymphoides

Gewebe differenzieren. Ist diese Differenzierung vollzogen, bilden sie nur noch entweder myeloische Zellen oder Lymphozyten (98, S.393):

"Nach meinen Vorstellungen geht die Entwicklung sowohl des lymphoiden als auch des myeloiden Systems von einer gemeinsamen Stammzelle aus, welche einkernig und chromatinarm, groß, ungranuliert ist, und welche in der ersten Periode des fötalen Lebens als einziger Vertreter der hämoglobinfreien Zellen im Blute vorkommt. Sobald die Anlage der leukoblastischen Apparate entstanden sind, nehmen in ihnen die Zellen einen verschiedenen Differenzierungsgang, welcher schließlich zu ganz verschiedenen Endprodukten führt. Das Lymphoidgewebe bleibt auf einer tieferen Stufe stehen und verharrt auf ihr unter allen Umständen. Das Myeloidgewebe erreicht die höchsten Grade von Differenzierung, welche wohl überhaupt, vielleicht abgesehen vom zentralen Nervensystem vorkommen: Die Differenzierung nimmt sogar mehrfache Wege."

Es resultiert daraus eine Blutzellbildung, die im Embryonalstadium aus einer lymphoiden ungekörnten Stammzelle hervorgeht. W. Türk wählte hier bewußt die Bezeichnung "lymphoid", um zum einen das basophile, ungekörnte Zytoplasma der Lymphozyten ähnlichen Zelle auch in der Namengebung festzuhalten, zum anderen sie aber von den eigentlichen Lymphozyten zu trennen. Mit O. Naegelis Bezeichnung des "Myeloblasten" für die ungekörnten Vorstufen der myeloiden Blutzellen war er insofern nicht einverstanden, da sie die morphologische Ähnlichkeit zu den Lymphozyten nicht mit einbezog. So erfolgte die Entstehung der Blutlymphozyten nach der Auffassung W. Türks aus "Lymphoidzellen" über die Bildung von großen Lymphozyten, die vor allem in den Keimzentren der lymphatischen Organe angesiedelt sind. Die Bildung der Granulozyten geht auf "lymphoide Markzellen" zurück, die sich zu den entsprechend granulierten polymorphkernigen Granulozyten weiter differenzieren (98, S.401, siehe auch Abbildung 6).

4.2.1.3. Die Weiterentwicklung der unitaristischen Blutbildungstheorie

Während die Ehrlich'sche Unterteilung der Granulozyten auf Grund der verschiedenen Anfärbbarkeit der Granula allgemein anerkannt wurde, fand seine

Theorie zweier Stammzellen und die strikte Trennung von lymphatischem und myeloischem Gewebe nicht nur Anhänger. Die alte Virchow'sche Ansicht von dem genetischen Zusammenhang dieser Zellen wurde von einem Teil der Forscher weiterhin aufrechterhalten. Diese "unitaristische" Richtung wurde vor allem von Anatomen, Embryologen und Pathologen vertreten, die sich intensiv der Untersuchung embryonaler Gewebe nicht nur des Menschen sondern auch von Tieren widmeten (45,S.101). Im wesentlichen beriefen sie sich beim Postulat einer gemeinsamen Stammzelle auf die morphologischen Kriterien der letztlich auch von den Dualisten als Stammzellen charakterisierten basophilen ungekörnten Zellen, aus denen sowohl Lymphozyten als auch die gekörnten Blutzellen hervorgingen. Die Ähnlichkeit dieser Zellen mit den Lymphozyten ließ eine so strikte Trennung wie sie die Dualisten vornahmen, als künstlich erscheinen. Hier sollen nun im Folgenden die wichtigsten Vertreter der Unitarier vorgestellt werden, die zu Beginn des Jahrhunderts wesentlich zu der Diskussion um die Stammzellfrage beigetragen haben.

Mit einem 1907 erschienen Artikel "Über die Entwicklung von Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetier" (31a) führte der Embryologe Alexander Maximow aus St. Petersburg seinen unitaristischen Standpunkt aus. Die Ausgangszellen der Blutbildung hoffte er durch Untersuchungen von Säugetierembryonen isolieren zu können. Systematisch untersuchte er an fixierten und gefärbten Präparaten die verschiedenen Stadien der embryonalen Blutbildung von Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Maus, Katze und Hund. Er beschreibt die ersten Blutzellen als *"...kugelförmige Elemente mit schmalem leicht basophilem, hämoglobinlosem Protoplasma, rundem, hellem Kern mit Nukleolen und blasser runder Sphäre"* (31a, S.612). Aus diesen Zellen gehen seiner Beobachtung nach nicht nur hämoglobinhaltige, sondern auch stark basophile Zellen hervor, die *"...in ihrem morphologischen Charakter völlig den sog. "großen Lymphozyten" entsprechen"* (31a, S.612). Aus ihnen, so schreibt er, gehen dann die ersten gekörnten Leukozyten hervor. Mit Fortschreiten der Dottersack- und Blutinselbildung werden diese Lymphozyten immer häufiger. Parallel zur Entstehung dieser Zellen in den Blutinseln beschreibt A. Maximow auch die Entstehung von "histiogenen Wanderzellen" im Mesenchym, die bei einigen Tieren *"...von Anfang an*

ganz lymphozytenähnlich sind" (31a, S.612). Trotz der bei anderen Tieren bestehenden erheblichen morphologischen Differenzen zu den Lymphozyten deutet er sie als gleichwertige Zellart zu den Lymphozyten und begründet die Unterschiede durch die verschiedenen Existenzbedingungen. Im zweiten Blutbildungsorgan des Embryo, der Leber, beobachtete er die Bildung ersten Blutzellen aus eben solchen histiogenen Wanderzellen ebenso wie im Thymus, was seine Auffassung von der Identität der Lymphozyten ähnlichen Mesenchymzellen mit den Lymphozyten bestätigte. Zwei Jahre später faßt er seine Untersuchungen zu diesem Thema nochmals zusammen (31, S.129):

"Die Untersuchung der fötalen Blutbildung lehrt uns also, daß man Myeloblasten und Lymphoblasten nicht unterscheiden kann. Es existiert eine einzige Zellart, eine ubiquitäre, indifferente, polymorphe, wandernde Mesenchymzelle, die je nach den verschiedenen Bedingungen, in denen sie sich befindet, verschieden aussieht und verschiedene Differenzierungsprodukte liefern kann. Auch rein embryologisch sind beim Embryo Lymphoblasten und Myeloblasten nicht zu trennen."

Neben der vergleichenden Vorgehensweise an histologischen Präparaten schlug A. Maximow auch experimentelle Wege ein. So gelang es einer Mitarbeiterin in der Milz eine myeloide Umwandlung des Gewebes herbeizuführen, indem ein aseptischer Fremdkörper eingeführt wurde. Diese Umwandlung gelang im Lymphknoten nicht. Eigentlich hätte dies als Argument für die dualistische Blutbildungstheorie gewertet werden müssen. A. Maximow kommt jedoch zu folgender Interpretation (31, S.132-133):

"Wir müssen bedenken, daß im adenoiden Gewebe ganz besondere Bedingungen herrschen müssen, die diese Bezirke vor allen anderen Körperteilen gerade für die homoplastische Vermehrung der indifferenten Mesenchymzellen, der Lymphozyten, geneigt erscheinen läßt. In diesen Gewebe fehlen normal vollständig die Vorbedingungen für die myeloide Verwandlung der Lymphozyten. Diese beiden Arten von Bedingungen, die für die homoplastische Wucherung in unverändert indifferentem Zustande einerseits und die für die heteroplastische, differenzierende Entwicklung zu myeloiden Elementen andererseits nötigen, sind augenscheinlich im erwachsenen Organismus miteinander nicht zu vereinigen....."

Er hält also an seiner Auffassung fest, daß alle Blutzellen aus den Lymphozyten hervorgehen (31, S.134):

"Alles in allem komme ich folglich zu dem Schluß, daß auch für den erwachsenen Organismus kein Grund vorliegt, die Existenz von zwei getrennten Zellarten, der Myeloblasten und der Lymphoblasten, anzuerkennen. Im Säugetierorganismus existiert eine Zellart, der Lymphozyten im weitesten Sinne des Wortes, die nach dem Ort ihres Aufenthaltes, je nach den Existenzbedingungen, verschieden aussehen und verschiedene Differenzierungsprodukte liefern können. Die Lymphozyten sind ubiquitär, überall gleichwertig, histogene und hämatogene können nicht unterschieden werden."

Ein weiterer wichtiger Vertreter der unitaristischen Lehre war Ernst Neumann, Professor für Pathologie in Königsberg. Als Entdecker des Knochenmarkes (1869) als Blutbildungsorgan im postembryonalen Organismus hatte er schon früh wesentliches für die Hämatologie geleistet. Als Pathologe beschäftigte ihn neben vielen anderen Gebieten schwerpunktmäßig die Hämatologie. Nachdem er sich eingehend mit der Entstehung der Erythrozyten und der Frage beschäftigte, ob die Blutzellen primär von Knochenmarkszellen abstammen oder vom Blut erst in das Knochenmark einwandern, kam er 1890 zu dem Schluß, daß ersteres der Fall sei, also die Vorstufen der Blutzellen primär im Knochenmark zu suchen seien, da die Vorstufen im normalen Blute als solche nicht vorkommen (41a, S.397). Trotz intensiver Beschäftigung mit dem Blut und den Blutbildungsorganen mischte sich E. Neumann erst 1903 in die Diskussion um den Ursprung der Blutzellen. In seinem in Virchows Archiv erschienenen Artikel "Hämatologische Studien II" (42) übte er Kritik an P. Ehrlichs strikter Trennung der myeloischen und lymphozytären Zellen. Nach Untersuchungen am Froschblut kam er zu dem Ergebnis, daß alle Leukozytenformen eine kontinuierliche Entwicklungsreihe bilden, an deren Anfang der Lymphozyt stehe. Die Übergangsformen dieser Entwicklung seien nicht nur im Knochenmark, sondern nach seinen Beobachtungen auch im zirkulierenden Blute alle nachweisbar. Den Argumenten P. Ehrlichs und anderer Dualisten, Froschblut sei nicht repräsentativ für derartige Beurteilungen, hielt er entgegen, daß es in Bezug auf die Funktion der Blutzellen zwischen Frosch und Mensch keine wesentlichen Unterschiede gäbe. Auch erscheint ihm die Tatsache, daß im

lymphatischen Gewebe vor allem kleine Lymphozyten gebildet werden, nicht als ausreichender Beweis dafür, daß aus ihnen nicht doch auch granulierten weißen Blutzellen entstehen können (42, S.62):

"Das Gesamtergebnis, der vorstehenden, auf das Froschblut sich beziehenden Erörterungen würden also dahin zusammenzufassen sein, daß die verschiedenen in demselben enthaltenen Leukozytenformen eine kontinuierliche Entwicklungsreihe bilden..."

Die Begründung hierzu beruhen auf den folgenden drei Beobachtungen (42, S.62):

"1. im zirkulierenden Blut lassen sich alle Übergänge zwischen den extremen Formen nebeneinander nachweisen;

2. dem Blute werden aus dem Knochenmark, der einzigen oder wenigstens stark dominierenden Bildungsstätte der Leukozyten fast ausschließlich Lymphozyten zugeführt, während im zirkulierenden Blute größere polymorphkernige Leukozyten meistens überwiegen;

3. in entzündlichen Exsudaten nimmt die Zahl der Lymphozyten während des Verlaufs des Emigrationsvorganges zu Gunsten der polymorphkernigen großen Zellen ab."

Neun Jahre später setzt er sich nochmals ausführlich in seinem Artikel "Hämatologische Studien III: Leukozyten und Leukämie" (43) mit dieser Thematik auseinander. Er verweist vor allem auf die immer noch unzulänglichen Methoden, die einen endgültigen Beweis über die Blutbildung nicht ermöglichten. Er ging davon aus, daß die Blutzellen auf eine "großlymphozytäre Stammzelle" zurückzuführen sind, die auch im postembryonalen Leben stets vorhanden ist. Aus ihr entwickeln sich im zirkulierenden Blut die polynukleären Leukozyten sowie die Erythrozyten. Dies wurde durch Übergangsformen wie auch durch die Tatsache belegt, daß aus dem Knochenmark nach seinen Beobachtungen vor allem Lymphozyten ins Blut gelangen (siehe Abbildung 8). P. Ehrlichs Theorie zweier getrennter Blutbildungsorgane hält er entgegen, daß die Entstehungsorgane der Blutzellen für diese endgültige Trennung noch viel zu wenig erforscht seien. Die unterschiedlichen Kernstrukturen der Lymphozyten

und Leukozyten erklärt er durch eine "amöboide Beweglichkeit der Kernmasse" (43). Auch ging er davon aus, daß das lymphatische Gewebe entwicklungsgeschichtlich vor dem myeloischen gebildet würde (42/43). Er gibt jedoch zu, daß es auf beiden Seiten an Beweisen fehlt. Die Möglichkeit, Blutzellen von ihrem Ursprung an zu verfolgen, war mit der damaligen Technik nicht gegeben, ebensowenig die vollkommene Ausschaltung der lymphatischen Organe oder des Knochenmarkes. Eine weitere Möglichkeit sieht er in der Anzüchtung der Zellen im Experiment, wie es Robert Koch mit Bakterien gelungen war (43, S.382):

Welche Mittel stehen uns nun zu Gebote um hierüber eine Entscheidung treffen. Man könnte wohl vermuten, daß eine gewisse Überschätzung derselben von beiden Seiten stattgefunden hat und daß hierdurch die erforderliche Vorsicht eine Einteilung verhindert und der Streit verschärft worden ist. Vielleicht wird eine gültige 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 vermehren und ihre Lebensvorgänge längere Zeit hindurch in vitro zu verfolgen..."

Betont werden muß hier nicht nur, daß E. Neumann klar die Grenzen der damaligen Untersuchungsmethoden sah und die letztlich nur auf persönlichen Eindrücken beruhenden Auffassungen hervorhebt, die nicht als endgültige Beweise herangezogen werden können. Herausragend ist auch der für ihn logische weitere Schritt, neue Untersuchungsmethoden in Erwägung zu ziehen, welche die nötige Klärung der Frage erbringen können und hier auch vorausschauend die letztlich beweisende Vorgehensweise, die Anzüchtung der Zellen, beschreibt. Dies zeugt von einer selbstkritische Herangehensweise, die sich zu diesem Thema in dieser Klarheit bei keinem seiner Zeitgenossen findet (45, S.111-114).

Zwei weitere Vertreter der Unitaristen sollen hier noch kurz Erwähnung finden: Ernst Grawitz, seit 1897 Professor für innere Medizin und Leiter des Krankenhauses Charlottenburg in Berlin und Hans Hirschfeld, Internist und Neurologe in Berlin Moabit. Beide waren Mitglieder der Berliner Hämatologischen Gesellschaft und neben A. Pappenheim die aktivsten Referenten (107,S.19). Vor allem Hans Hirschfeld,

späterer Vorstand der Abteilung für Histologie und Hämatologie am Institut für Krebsforschung der Charité, war ein enger Mitarbeiter von Artur Pappenheim. Er gab die *Folia haematologica* mit heraus und veröffentlichte nach dem Tode Artur Pappenheims dessen letzte Werke. Hans Hirschfeld hatte 1898 in Virchows Archiv eine Arbeit veröffentlicht, in der er die umstrittenen basophilen ungekörnten Vorstufen der gekörnten Leukozyten im Knochenmark genau untersucht hatte. Als Präparate dienten ihm fixierte und gefärbte Abstriche des Knochenmarks von Menschen, Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten. Er kam, wie auch später A. Maximow und E. Neumann, zu dem Schluß, daß sie nach rein morphologischen Kriterien von den großen Lymphozyten der Keimzentren nicht zu unterscheiden seien und erklärte sie deshalb für identisch. Von den im Blut häufigen kleinen Lymphozyten seien sie allerdings klar zu trennen. Die wenigen im Knochenmark vorkommenden kleinen Lymphozyten hielt er für hämatogen eingewandert (25, S.340):

"In Präparaten vom Knochenmark kann man zwei große Gruppen farbloser Elemente unterscheiden, und zwar: 1) Zellen, die ein durchaus homogenes, körnchenfreies Protoplasma zeigen, 2) Elemente deren Zelleib Granula enthält. Im embryonalen Mark überwiegen die ersteren, die auch im Mark neugeborener und junger Tiere noch recht zahlreich sind. Im späteren Leben sind sie nicht mehr so häufig anzutreffen und die granulierten Zellen behaupten eine entscheidende Majorität."

Nach einer ausführlichen Beschreibung der ungranulierten Zellen folgert er (25, S.340-341):

"Diese Elemente kommen im Knochenmark aller untersuchten Tiere vor und zeigen hier überall eine solche Übereinstimmung in der Struktur, daß man bei ihrer Betrachtung nie sagen kann, welchem Tier sie entstammen. Sie gehören ihrem Habitus nach zur großen Gruppe der lymphatischen Zellen. Mit den Lymphozyten des Blutes kann man sie nicht ohne weiteres identifizieren. Jene größten oben beschriebenen Formen kommen im normalen Blut niemals vor, andererseits vermißt man wiederum im Knochenmark die kleinen Lymphozyten mit reichlichem stark färbbarem Kerngerüst, die im Blute so häufig sind. Die wenigen dieser Elemente, welche man im Knochenmark sieht, sind wohl mit dem Blutstrom eingeschwemmt."

Auch Ernst Grawitz lehnte den Ehrlich'schen Dualismus ab. In seinem 1902 erschienenen Werk "Klinische Pathologie des Blutes" (23) führt er seinen Standpunkt zur Hämatogenese näher aus. Seine Untersuchungen widmete er vor allem histologischen Präparaten, da er das Blut selbst nur als Transportmedium der Blutzellen betrachtete (23, S.104):

"Wenn man sich nun selbst auf jenen extremen Standpunkt stellt, anzunehmen, daß all diese in den entzündeten Geweben angetroffenen Zellen aus dem Blute stammen, so werden wir das Blut fast ausnahmslos nur als Zwischenträger der Leukozyten anzusehen haben, während ihr Ursprung und ihr Endziel in den Geweben der stabilen Organe liegt, und es ergibt sich daraus, daß die aller wichtigsten Fragen in der Leukozytenlehre nicht durch die klinische Hämatologie sondern nur durch die allgemeine normale und pathologische Histologie zu Ende geführt werden können."

Auch E. Grawitz beruft sich auf morphologische Kriterien und geht von einer gemeinsamen großen einkernigen homogenen Stammzelle aus, aus der sich Granulozyten, kleine Lymphozyten und Erythrozyten differenzieren. Seinen Beobachtungen zufolge kommen im Knochenmark sehr wohl auch kleine Lymphozyten vor, die dort entstanden sein müssen und nicht erst mit dem Blute einwanderten. Auch belegten eine Fülle von Übergangsformen die Entstehung der einzelnen Blutzellen aus einer gemeinsamen Stammzelle, die den Lymphozyten zuzuordnen sei. Eine Trennung in zwei verschiedene Stammzellen kann er nicht nachvollziehen (23, S.106):

"Tatsächlich läßt sich diese Scheidung der beiden Typen in praxi gar nicht durchführen, denn in dem normalen (und auch im leukozytischen) Mark überwiegen bei weitem der Zahl nach die Übergangsformen, welche ihr ursprüngliches homogenes Protoplasma noch deutlich erkennen lassen, aber im Begriff stehen, von der Vorstufe zu granulierten Formen heranzureifen. – Ich möchte daher glauben, daß die so übermäßig komplizierte Lehre von den Markzellen sich in sehr viel einfacherem Gewande darstellt, wenn man sie des aberreichlichen und verwirrenden Zierrates einer Nomenklatur entkleidet, die zum Teil von wichtigen Prämissen ausgeht, zum Teil auf den durchaus nicht gleichartigen Verhältnissen des tierischen und embryonalen Markes basiert und daher Begriffe geschaffen hat, die das Verständnis eher erschweren als fördern."

4.2.1.4. Methodische Schwierigkeiten zur Zeit A. Pappenheims

Die wichtigsten Vertreter der beiden Richtungen, die zur Zeit Artur Pappenheims diese zentrale Frage der Hämatologie bestimmten und zu der auch A. Pappenheim einen ausführlichen Beitrag leistete wurden oben dargestellt. Eine Einigung zu erzielen schien kaum möglich. Wie Ernst Neumann richtig erkannt hatte, waren die zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden nicht geeignet, um einen endgültigen Beweis zu erbringen (43, S.382), da mit keinem Verfahren individuelle Zellen über einen biologisch relevanten Zeitraum untersucht werden konnten. Auch das Ausschalten einzelner Elemente des hämatopoetischen Systems war unmöglich.

Hinzu kam, daß eine objektive Darstellung der untersuchten Präparate und damit eine der Kritik zugängliche Dokumentation kaum möglich war. Die üblichen Holzschnitte und Zeichnungen waren natürlich wesentlich geprägt vom subjektiven Eindruck des Verfassers. So forderte Robert Koch schon 1881 die Photographie als Darstellungsform zu wählen (zitiert aus 5, S.75):

" Für Mißstände, die sich in der Mikroskopie ...schon unendlich oft geltend gemacht haben, gibt es nur ein Hilfsmittel, das ist die Photographie...Die Photographie gibt ein für alle mal... das mikroskopische Bild genau... wieder. Zeichnungen mikroskopische Gegenstände sind fast niemals naturgetreu, sie sind immer schöner als das Original, mit schärferen Linien, kräftigeren Schatten als diese versehen, und was macht nicht manchmal eine schärfere Linie oder ein dunklerer Schatten an geeigneter Stelle aus um eine ganz andere Bedeutung zu geben...,denn auch von einem schlechten und selbst von einem nicht beweiskräftigen Präparat läßt sich eine korrekte und scheinbar beweiskräftige Zeichnung herstellen. Das ist nun selbstverständlich bei der fotografischen Abbildung nicht möglich... Wer sein Photogramm veröffentlicht, der begibt sich damit jedes subjektiven Einflusses auf die Abbildung seines Präparates, er legt gewissermaßen das Untersuchungsobjekt selbst seinem Publikum vor und läßt letzteres an seinen Beobachtungen teilnehmen...."

In der Tat gab es schon seit 1840 die Möglichkeit Photographien von histologischen Präparaten anzufertigen. Ein Grund für die fehlende Verwendung der fotografischen

Dokumentation war der technisch schwierige Vorgang, ein anderer die schwierige und damit sehr teure Vervielfältigung dieser Aufnahmen. Eine einzelne Kopie kostete damals schon mindestens 10 Pfennig, bei tausend Kopien eines einzigen Photos schon 100 Mark. Dazu gerechnet die enorme Arbeitszeit, denn mehr als fünf Kopien waren pro Tag nicht möglich und auch diese gelangen nicht immer (5, S.76). Die Technik brauchte nochmals 100 Jahre um dieses Dilemma zu beheben. Zwischenzeitlich bediente man sich weiterhin vor allem der Zeichnung als Darstellungsform der untersuchten Präparate mit allen oben aufgeführten Nachteilen (5, S.76).

Neben geeigneten objektiven Darstellungsmöglichkeiten der Präparate fehlte den Hämatologen initial auch der gezielte Austausch. In Form einer Zeitschrift wurde der erste Schritt 1904 von Artur Pappenheim geleistet. Erst 4 Jahre später kam es dann in Berlin durch ihn zur Gründung der Hämatologischen Gesellschaft, die Möglichkeit zum direkten Austausch bieten sollte. Die gemeinsame Untersuchung von Präparaten anstelle des Austauschs von Photographien hatte hier einen wichtigen Stellenwert. Auch der von A. Pappenheim angeführte Kongreß zu diesem Gebiet wäre ein Schritt zu einem effektiveren Austausch gewesen. Bei also insgesamt nur suboptimalen Bedingungen sowohl der Untersuchungsmethoden als auch des Austausches untereinander ist auch die so uneinheitliche Nomenklatur bezüglich der Blutzellen nicht sehr verwunderlich, zumal ein jeder von der Richtigkeit seiner eigenen Ausfassung und der Zuverlässigkeit seiner eigenen Methoden sicher überzeugt war. Mit welcher Vielfalt an Bezeichnungen man in der Hämatologie damals zurechtkommen mußte zeigt die Auflistung Otto Naegelis in seinem Buch "Blutkrankheiten und Blutdiagnostik" (Abbildung 7; 35, S.204-207).

4.2.2. Artur Pappenheim, der gemäßigte Unitarist

4.2.2.1. Einführung

Sowohl die Einführung einer einheitlichen Nomenklatur, wie auch die Überbrückung des Zwistes zwischen Dualisten und Unitaristen waren Ziele, die sich Artur Pappenheim zu Beginn seiner wissenschaftlichen Tätigkeit gesetzt hatte. Seine organisatorischen Bemühungen, wie die Gründung der Folia haematologica und der hämatologischen Gesellschaft, sind die eindrucklichsten Beispiele hierfür. Aber auch in seinen wissenschaftlichen Arbeiten betonte er diese Bestrebung immer wieder. Obwohl er vor allem an klinischen Abteilungen arbeitete, so beruhten seine Beiträge zu Hämatologie im wesentlichen auf anatomisch – morphologischen Untersuchungen. Die ersten Arbeiten einschließlich der Dissertation zeugen davon am eindrucklichsten (47, 48, 50, 51, 55). Wie E. Neumann und A. Maximow erhoffte er sich wesentliche Erkenntnisse für die menschliche Blutbildung aus vergleichenden Untersuchungen an verschiedenen Tierarten. Wie für die meisten Unitarier stehen für ihn morphologische Kriterien bezüglich der Zuordnung und Namengebung der Zellen im Vordergrund. An Hand dieser kam er zu einem komplexen Gebäude der Blutzellbildung und der genetischen Beziehungen der einzelnen Blutzellen zueinander, das seinesgleichen in der Hämatologie suchte. Neben der zum Ende hin immer spärlicher werdenden experimentellen Arbeit bediente er sich ausführlicher Interpretationen anderer Forscher, die ihm immer neue Begründungen zur Belegung seiner eigenen Auffassung lieferten. Ähnliches fand sich in solchem Ausmaß in der damaligen Hämatologie ebenfalls nicht.

Seine Theorie bezeichnete A. Pappenheim schon früh als "gemäßigten Monophyletismus" und sie sollte durch die Verbindung verschiedener Aspekte der Dualisten und Unitaristen in einem System den lang ersehnten Kompromiß zwischen den beiden Richtungen erbringen. Als Unitarist bezeichnet sich A. Pappenheim, da er von einer gemeinsamen, basophilen Ur- und Stammzelle ausging, aus der sich die verschiedenen Blutzellen bilden. Dualistisch ist sein Standpunkt, da, wie er betont, die

anschließende Differenzierung der einzelnen Blutzellen streng getrennt verläuft und Übergänge nicht mehr möglich sind (90, S. 344):

"Zwischen unitarischer und dualistisch-polyphyletischen Anschauung steht als vermittelnde Kompromißansicht der gemäßigte Monophyletismus. Er ist unitarisch insofern, als er das Prinzip einer gemeinsamen Stammzelle aufrecht erhält... Diese letzte gemeinsame Stammzelle ist aber nicht im unitarischen Sinne der Lymphozyt, sondern eine unreife, nicht lymphozytäre (und auch nicht myeloische) besondere indifferente Lymphoidzelle. "

Im Verlauf seiner wissenschaftlichen Arbeiten entfernt er sich immer mehr von den strengen Unitaristen, die alle Formen der Lymphozyten als Vorstufe der granulierten und roten Blutzellen ansahen, und nähert sich sehr den Dualisten an, soweit, daß er zuletzt die gemeinsame Stammzelle nur noch in der bindegewebigen embryonalen Vorstufe sieht, für die Lymphozyten und die aus dem Knochenmark stammenden Blutzellen jedoch eine jeweils eigene Stammzelle annimmt. Im folgenden sollen der gemäßigte Unitarismus Artur Pappenheims und dessen Veränderungen im Verlauf seines langjährigen Schaffens näher ausgeführt werden.

4.2.2.2. Der Kernchromatingehalt als Kriterium zur Stammbaumentwicklung

Seine Forschungen begannen mit der Suche nach morphologischen Beurteilungskriterien, anhand derer sich die verwandtschaftlichen Zusammenhänge der verschiedenen Zellen besser erkennen lassen. Bereits in seiner Dissertation über die Entkernung der Erythrozyten 1895 (47) bemüht er sich um solche Kriterien. Dort diskutiert er das Verhältnis von Zellgröße und Kerngröße und kommt zu dem Schluß (47, S.43):

"Je nach dem embryogenetischen oder cytogenetischen Standpunkt, kann man zu verschiedenen Anschauungen über das Verhältnis von Alter und Größe gelangen. Zieht man in Betracht, daß die postembryonalen Blutkörperchen kleiner sind als die embryonalen Normozyten, ferner die Normoblasten kleiner als die proterogenetischen Gigantoblasten, so folgt daraus, daß die Größe mit dem Alter einer Zellart abnimmt. Folgt

man der Anschauung von Rindfleisch und Neumann, daß die jüngere Zelle zur älteren heranwächst, bis sie sich wieder durch Teilung in kleinere Tochterzellen verjüngt nimmt die Größe mit dem Alter der Zellen zu."

Er folgert daraus, daß die absolute Zellgröße kein Alterskriterium sei, vielmehr stellte er fest (47, S.88):

"Aus unserem Befund geht ferner hervor, daß die Metaphase (Entkernung, Anmerkung des Verfassers) der Erythrozyten kein Ausdruck der Reife der Blutzellen ist, da sowohl junge wie alte in dieselbe eintreten. Das Alter der Zelle erkennt man vielmehr an ihren Kernverhältnissen."

In einem in Virchows Archiv 1896 erschienenen Artikel "Über Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten"(48) beschäftigt er sich erneut mit den Kernen der roten Blutzellen, wobei er vor allem den Kernunterschieden der beiden bekannten roten Blutzellformen, der Megaloblasten und der Normoblasten untersuchte. Auch deren Verhältnis zueinander war nicht geklärt. Er stellt hier Unterschiede im Nukleingehalt der beiden Zelltypen fest. Da die großen Megaloblasten gehäuft im Embryonalstadium vorkommen, folgert er, daß sie mit ihrem geringeren Nukleingehalt als sogenannte Mutterzellen anzusehen sind, die Normoblasten mit dem viel kräftiger anfärbaren Nuklein dagegen als deren Tochterzellen. Die Zellen mit schwach anfärbarem Kern bezeichnete er als "amblychromatische" Zellen, die Zellen mit kräftiger Kernfärbung als "trachychromatische" Zellen. Die Zuordnung der Zellen nach dem Chromatingehalt ihrer Kerne erschien ihm als so offensichtlich, daß er auch Zellen allein auf Grund der Größe ihres Kernes zu der einen oder anderen Gruppe zuordnete auch wenn sie den sonst üblichen Kriterien nicht entsprachen (48, S.633):

"Wir haben gesehen, daß nicht Färbung oder Größe des Zelleibes, sondern ebenso wie beim Zellalter gewisse Charaktere des Kerns das Maßgebende waren und werden demnach auch kleine mittelgroße und dunkle Zellen zu den Megaloblasten rechnen, wenn ihre Kerne die entsprechenden Merkmale auszuweisen haben. ... Jedenfalls ist der Name der Zellart, die nur von der einen Eigenschaft der Größe herkommt, fallen zu lassen. Wir wollen vorläufig die eine Zellart (Megaloblasten) als amblychromatische, die andere Zellart (Normoblasten) als trachychromatische Erythroblasten bezeichnen."

Er setzt sich hiermit über die allgemein üblichen Kriterien, wie sie P. Ehrlich geprägt hatte, hinweg und führt eine neue Definition der Megaloblasten ein. Für P. Ehrlich (siehe Kap. 4.4.3.) waren die Megaloblasten Zellen, die zwar in der Embryonalentwicklung gehäuft vorkommen, aber beim erwachsenen Menschen ausschließlich bei der Perniziösen Anämie auftraten. Ob dem auch wirklich so ist, untersuchte A. Pappenheim in seinen 1896 erschienenen Artikel "Über die Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten" (48). Er fand bei entwicklungsgeschichtlich tiefer stehenden Tieren im Embryonalstadium vor allem "amblychromatische" Zellen und er fühlte sich in seiner Theorie von der unreifen Mutterzellen bestätigt.

Allerdings fand A. Pappenheim die Megaloblasten, also die amblychromatischen Mutterzellen, auch im postembryonalen Blutbildungsorganen, wenn auch in geringerer Anzahl. Als Produkt einer pathologischen Zellbildung sah er sie im Gegensatz zu P. Ehrlich nicht (48, S.368; siehe auch Kapitel 4.4.3.). Die Vermutung, daß diese Einteilung nach der Intensität der Kernfärbung auch auf die großen und kleinen Lymphozyten zutrifft, erwähnt er bereits am Ende des Artikels unter Hinweis auf die beobachteten Übergänge (48, S.638).

Zwei Jahre später greift er diese Thematik wieder auf. Er hatte das Verhältnis von großen und kleinen Lymphozyten zu den Normo- und Megaloblasten ausführlicher untersucht, im Zusammenhang mit der Frage nach der Abstammung und Entstehung der roten Blutzellen (50). Dabei konnte er bei seinen Untersuchungen in allen lymphoiden Organen Lymphozytenformen finden, die in gleichem Verhältnis zueinander stehen, wie die zuvor beschriebenen roten Blutzellen (50, S.107-108):

"Diese zwei Zellarten farbloser Rundzellen stehen demnach in demselben Verhältnis zu einander, wie die von mir bei Amphibien aufgestellten zwei Arten von roten Blutzellen, die ich mit den sogenannten Megaloblasten und Normoblasten in Beziehung setzte..."

Er folgert daraus, daß diese Einteilung nicht nur für Lymphozyten und Erythrozyten gilt, sondern organübergreifend für alle Blutzellen. Und wenn nun für alle Zellen der

verschiedenen Blutbildungsstätten die gleiche Einteilung der Zellen vorgenommen werden kann, müssen die einzelnen Zellen sich "homolog" sein, eine basophile Vorstufe der Erythrozyten aus dem Knochenmark von einer solchen aus der Milz also nicht zu unterscheiden sein (50, S.109-110):

"Der oben ganz allgemein aufgestellt Satz, daß die aus verschiedenen hämatopoetischen Organen abstammenden roten Blutzellen einander homolog seien, ist nun dahin zu erweitern, daß ... die entsprechenden Arten, einander homolog sind, also z.B. die amblychromatischen Erythrozyten der Milz, denen des Knochenmarkes. u. s. w.

Eine natürliche Folge dieses Satzes ist, was auch schon früher beobachtet wurde, daß auch die aus verschiedenen lymphoiden Organen entsprungenen Stammformen der roten Blutzellen, die farblosen Blutzellen des Knochenmarkes, der Milz u. s. w. untereinander völlig homolog und nicht zu unterscheiden sind, allerdings mit der jetzt hinzuzufügenden Modifikation, nur unter Berücksichtigung der isodynamen Verhältnisse, welche in Artcharakter und Alter zu sehen sind. Demnach lautet für rote und farblose Zellen unser Gesetz. Nach Art und Alter analoge Zellformen der verschiedenen Blutwerkstätten sind homolog."

Hier argumentiert er ganz im Sinne der unitarischen Theorie und entgegen der Argumente der dualistischen Auffassung, die gerade die organbezogene Herkunft der einzelnen Zellen und die gegensätzliche Struktur dieser Organe als Argument für die dualistische Theorie anführt.

Die Frage, welche Rolle die Lymphozyten nun bei der Blutzellbildung spielen, untersuchte er 1899 in seinem Artikel "Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarkes einiger Säugetiere" (51). Drei Argumente lassen ihn schließlich folgern, daß die Lymphozyten als die am wenigsten differenzierten Blutzellen anzusehen sind. Seine Begründung basiert darauf, daß sich

- 1.) in jedem Knochenmark kleine wie große Lymphozyten finden. Da letztere nicht im Blute vorkommen, müssen sie im Knochenmark gebildet werden.

- 2.) im embryonalen Mark Übergänge von basophilen Lymphozyten zu Erythrozyten beobachten lassen und zwar von großen Lymphozyten zu Megaloblasten und von kleinen Lymphozyten zu Normoblasten.
- 3.) im embryonalen Mark eine Umwandlung von Lymphozyten in eosinophile Granulozyten findet.

Es wäre somit der Lymphozyt als die primitivste aller Blutzellen anzusehen (51, S.71):

"Die basophilen granulationslosen Lymphozyten sind die primitivste Art farbloser Zellen. Dafür kann angeführt werden ihre Granulationslosigkeit, ihr hauptsächliches Vorkommen als rundkernige, schmalleibige Gebilde, ihre Basophilie, ihre Verwandtschaft mit den wandernden, histiogenen Amoebozyten, (Endothelien, Klammozyten Ranviers), ihre Differenzierungsfähigkeit zu Hb-führenden Erythrozyten, ihre Produktion von eosinophilen Granula, schließlich ihre vor anderen Zellarten überwiegendes Vorkommen gerade im embryonalen Mark und dem Mark niedrig im System stehender Tiere."

In dem 1900 erschienen Artikel "Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander" (54) befaßt er sich noch eingehender mit dem Verhältnis von amblychromatischen zu trachychromatischen Zellen. Neben den Kernunterschieden, die er, wie wir aus Abbildung 9 entnehmen können, genau auflistet, äußert er sich auch über den Vermehrungsmodus der beiden Zellformen. Überdies nimmt er ein Zusammenspiel zwischen Teilung und Reifung einzelner Zellen an (54, S.18):

"Wir stellen uns nun vor, das die Mutterzellen sich nun nicht, wie bei der überstürzten Wucherung, in jugendlicher Unreife und Nukleinarmut fortpflanzen sondern, daß gerade im Gegenteil bei einigen zur Differenzierung designierten eine etwas verzögerte Fortpflanzung erst bei oder nach der höchsten Reife stattfindet, wenn nämlich die jetzt nukleinreifen Zellen wieder beginnen, kleiner zu werden. Unter diesen Umständen wird tatsächlich der jeweilige, von der Mutterzelle im Laufe ihrer eigenen zytogenetischen Entwicklung erworbene und im Augenblick der Fortpflanzung bestehende Differenzierungszustand auf die Tochterzelle übertragen, welche dann aber ihrerseits sich in der eben angedeuteten Weise fortentwickelnd einen höheren Ausbildungsgrad, als die

Mutterzelle, erwerben muß, der nun in gleicher Weise weiter vererbt und mehr und mehr vervollkommen wird."

Zu schließen ist bereits aus diesen Ausführungen, daß für A. Pappenheim hier nur die rundkernigen großen Lymphozyten als Ursprungszellen der anderen Blutzellen in Frage kommen, da es sich bei den kleinen Lymphozyten um "trachychromatische", also bereits differenzierte Zellen handelt (54, S.18). Er distanziert sich damit bereits von jenen Unitariern, die auch in den kleinen Lymphozyten eine Vorstufe der granulierten weißen und roten Blutzellen sahen. (siehe Kapitel 4.2.2.3.)

Bisher hatte er sich nicht festgelegt, wie diese basophil ungekörnnten Zellen im Knochenmark zu benennen sind. Er hatte sie mal als "*basophile Rundzelle mit einem Habitus wie Lmyphozyten*" (50,S.116) dann als "*lymphoide, basophile, granulationslose Rundzellen*" (51,S.24) bezeichnet. 1901 legte er sich hierin fest. Im Rahmen seiner Untersuchungen zur Blutbildung bei Tieren während und kurz nach dem Winterschlaf (55), erklärt er sie für identisch mit den großen Lymphozyten und sieht in ihnen nicht nur die Vorläuferzellen der kleinen Blutlymphozyten, sondern auch der roten und weißen Knochenmarkszellen. Diese sind letztlich auf Endothelien zurückzuführen und in allen retikulären Organen einschließlich des Knochenmarkes zu finden (55, S.374-375):

"Auch die Neubildung findet bald in dafür bestimmten, in den Blutstrom eingeschalteten retikulären Organen statt, zuerst in den Lymphdrüsen, dann in der Milz, schließlich im Knochenmark. Es entstehen jetzt die roten und weißen Blutzellen nicht mehr direkt aus Endothelien, sondern aus den von Endothelien sich ableitenden großen Lymphozyten."

Ein Jahr später veröffentlichte er erstmals einen detaillierten Stammbaum der Blutzellgenese nach seiner Vorstellung. Auch hier ist der große Lymphozyten die Stammzelle aller Blutzellen (61,S.218-219):

"Meine Untersuchungen am embryonalen Mark und Knochenmark niederer Wirbeltiere führten mich dann dazu, eine gemeinsame Urform aller Blutzellen anzunehmen (Hämatogonie), und dieselbe in den ungranulierten, sogenannten großen Lymphozyten der

hämatopoetischen Organe zu sehen, daß Ineinanderübergreifen aber einer Leukozytenform in eine andere innerhalb des normalen Blutes selbst abzulehnen."

Er hatte damit den Grundstein für seinen gemäßigten Monophyletismus, wie eingangs zitiert, festgelegt.

Die Teilung und Differenzierung vollzieht sich nach seiner Auffassung unter Berücksichtigung der vorher aufgestellten Kriterien wie folgt (61, S.217-220):

"An der Spitze steht als Hämatogonie, als gemeinsame Stammform, der große Lymphozyt, der Ausgangspunkt jeder weiteren Entwicklung, der sich im Laufe der weiteren direkten zytogenetischen Alterung zu den sogenannten großen Leukozyten und Übergangsformen umbildet, welche beide folglich mit den großen Lymphozyten eine gemeinsame zusammengehörige Gruppe bilden. Aus diesen Lymphozyten bilden sich durch heteroplastische Differenzierung entweder Hb-führende Erythroblasten oder aber Granulozyten, die ebenfalls, wie die großen ungekörnten Lymphozyten, aus denen sie entstanden sind, große, matt färbbare Kerne besitzen. Es sind dies die sogen. Megaloblasten und sogen. Myelozyten, die wieder je nach der Art ihrer Körnung in alpha-, beta-, gamma- und eta-Myelozyten zerfallen. Aus diesen drei genannten Gruppen mit matt färbbarem Kern entstehen durch differenzierende fortgesetzte Proliferation entsprechende kleinere Zellen mit dunkel färbbarem Kern, die als kleine Lymphozyten, Normoblasten und eigentliche Leukozyten bezeichnet werden."

Ausführlicher, wenn auch weit weniger verständlich, sind seine Vorstellungen hierzu in seinem Werk "Atlas der menschlichen Butzelle", "Die Zellen der leukämischen Myelosen" und "Morphologische Hämatologie I", dort unter dem Kapitel "Der Prozeß der artlichen Differenzierung" (90, S.190 – 505) zu finden (siehe auch Abbildungen 12, 13, 21). In Abbildung 11 wird der 1902 veröffentlichte Stammbaum wiedergegeben. Er verdeutlicht erstmals den "gemäßigten Monophyletismus" A. Pappenheims. Für eine hier noch starke unitaristische Theorie spricht nicht nur, daß er den großen Lymphozyten als Stammzelle versteht, sondern auch die unter bestimmten Bedingungen mögliche Weiterdifferenzierung von kleinen Lymphozyten zu polynukleären Leukozyten, wie aus einer gestrichelten Verbindung dieser beiden Zellen hervorgeht (61, S.218-219; siehe Abbildung 11).

Ist der große Lymphozyt, von ihm erstmals 1905 (68) auch als "Großlymphozyt" bezeichnet (Abbildung 10 und 12), die Stammzelle aller Blutzellen, muß das gesamte hämatopoetische Gewebe als ein modifiziertes lymphoides Gewebe angesehen werden. Dies folgert er in dem 1907 erschienen Artikel über "Großlymphozyten, Myeloblasten und Lympholeukozyten" (72, S.296):

"Es sind also die Großlymphozyten nach meiner Ansicht unipersonell Lymphoblasten und Myeloblasten, und ich vermag nicht unter diesen morphologisch identischen Gebilden zweierlei besondere Lymphoblasten und Myeloblasten zu unterscheiden. Ich kann zur Zeit einer isolierten derartigen Zelle noch nicht ansehen, ob sie aus dem Myeloidgewebe oder Keimzentrumsgewebe stammt, ob sie auch myeloblastisch oder nur lymphoblastisch veranlagt ist, und so lange Ehrlich für diese Lymphoidzellen die Bezeichnung Großlymphozyt nicht zurückzieht, nenne ich sie nach Anämie I S. 48 eben auch Großlymphozyt. ... Die verschiedenen Retikulärgewebsparenchyme sind nicht prinzipiell different, sondern zeigen nur graduelle Differenzen, sind nur Modifikationen eines einzigen lymphoiden Gewebes..."

Hier widerspricht er erneut den Dualisten, die trotz der großen Ähnlichkeit von zwei verschiedenen Stammzellen ausgehen.

Mit der Entwicklung seiner panoptischen Blutfärbung 1907 gelang ihm eine bessere Darstellung der Kerne. Die bereits in seiner Dissertation aufgestellte Theorie, Blutzellen vor allem an ihren Kernen, insbesondere an ihrer Chromatinstruktur, zu unterscheiden und zuzuordnen führte zu einer immer komplexer werdenden Theorie der genetischen Zusammenhänge der einzelnen Blutzellen unter Verwendung immer neuer Zellbezeichnungen und Zellunterteilungen. 1910 rechtfertigt er dieses Vorgehen in dem Artikel "Bemerkungen über artliche Unterschiede und die gegenseitigen genetischen Beziehungen zwischen den verschiedenen lymphoiden Zellformen des Blutes" (80). Darin führt er aus, daß die Fragen zur Blutzellverwandtschaft und ihrem Ursprung nur durch gemeinsame histogenetische, embryologische und klinisch- experimentelle Forschung möglich ist, zuvor aber die "morphologisch- begriffliche Grundlage" geklärt sein müsse (80, S.328):

"Bevor in dieser Hinsicht eine definitive Entscheidung nach der einen oder anderen Seite getroffen wird, was nur durch gemeinsame histogenetische, embryologische und klinisch - experimentelle Forschung möglich ist, müssen aber die morphologisch – begrifflichen Grundlagen geklärt sein. Man muß sich vorerst einmal verständigen können, und alle müssen unter bestimmten Bezeichnungen auch stets nur dasselbe verstehen....Zu diesem Zweck also müssen die morphologischen Charaktere der artlichen Differenzierung bzw. Zusammengehörigkeit, sowie die morphologischen Gesetzmäßigkeiten der Zytogenese festgelegt sein. Dieses ist die Sache der rein morphologisch – deskriptiven Forschung und Beobachtung."

Diese optimistischen Einstellung bezüglich der Bedeutung seiner morphologischen Herangehensweise an die offenen Fragen der Blutzellbildung und der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Zellen läßt A. Pappenheim immer neue Kriterien finden, die ihn zu immer komplexeren Stammbäumen der Blutzellbildung und immer neuen Namengebungen der einzelnen Blutzellen führten. Auf die Namengebung von A. Pappenheim soll im Anschluß nochmals eingegangen werden. Hier folgt noch ein weiteres Kriterium, daß bei der Zuordnung einer Zelle eine wichtige Rolle spielte und die weiteren Stammbäume A. Pappenheims um viele zusätzliche Zellen bereicherte.

4.2.2.3. Die Kernform als Kriterium zur Stammbaumentwicklung

Neben dem Chromatingehalt der Zellkerne hatte er deren Gestalt schon 1900 in seinem Artikel "Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander" als Kriterium der individuellen Zellalterung gesehen (54, S.50):

"Wir halten demnach bis auf weiteres an der Auffassung fest, in der Kernpolymorphose ausschließlich den Ausdruck des physiologischen Alters zu sehen..."

Gebuchtete Kerne waren für A. Pappenheim also nicht mehr nur ein Charakteristikum für die polymorphkernigen Leukozyten, bei denen dies am stärksten ausgeprägt ist, sondern ganz allgemein ein Zeichen der individuellen Alterung einer

jeder Zelle. So konnte er auch die als Rieder'sche Lymphozyten bekannten kleinen Lymphozyten mit gebuchtetem Kern ohne weiteres in sein Schema integrieren. Hermann Rieder hatte diese Zellen 1893 erstmals in seinem "Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes" (94) aufgeführt. Da aber nicht nur kleine Lymphozyten altern, sondern jede Blutzelle unabhängig von ihrem Entwicklungsstadium, nimmt der Umfang seines Stammbaumes rasant zu, da er jede dieser Zellen auch noch mit je einem eigenen Namen benennt. Auch die möglichen Zwischenformen werden namentlich bedacht. Die daraus resultierende Zusammenstellung von "größeren Lymphozyten", "Mesolymphozyten", "Mikrolymphozyten", "Zwerglymphozyten", "Myelozyten-tochterzellen", "Mikromyelozyten" und vielen anderen ist Abbildung 21 zu entnehmen

4.2.2.4. Die allmähliche Anlehnung A. Pappenheims an die dualistische Theorie

Im Weiteren führten ihn seine Untersuchungen zu immer neuen Zugeständnisse an die Dualisten. So kam er 1908 zu dem Schluß, daß die Hb-freien Vorstufen der roten Blutzellreihe nicht mit dem "großen Lymphozyten" identisch sind. Er gab ihnen einen eigenen Namen und bezeichnete sie als "Hämatoblast" (78, S.514-515):

"Bei modifizierter Giemsa-Färbung wiesen die Mehrzahl der bei May-Grünwald als Großlymphozyten imponierende Gebilde, d.h. die leukämischen eigentlichen Großlymphozyten, sämtliche das bekannte Verhalten der von Ehrlich geschilderten Großlymphozyten auf; mit Azur violett - rot gefärbtes zartes Chromatingerüst auf blauem Parachromatingrund, 1-2 selten 3 Nukleolen, und vielfach reichlich Azurkörnung; ihr Plasma erschien mehr dunkel - indigo als lichtblau, und der Kern war niemals azurrot sondern stets grünlich - blau und zeigte ein mehr weniger radier orientiertes Kerngerüst. ... Aber es fanden sich trotz intensiven Suchens, in meinen Präparaten wenigsten bei dieser Färbung keine deutlichen reversen Übergänge zwischen diesen stark basophilen, Hb-freien, lymphoiden und lymphozytoiden Zellen. ... Ich sehe mich daher genötigt, die in Rede stehenden Gebilde als eine von den Großlymphozyten gesonderte eigene Zellart zu betrachten, die zu letzteren in keinem genetischen Konnex steht. ... Ich möchte diese Hb-freien, lymphoiden, basophilen Zellen als Prohämatoblasten, oder kurz Hämatoblasten bezeichnen."

In einem weiteren Artikel ("Über die große, mononukleäre, ungekörnte Zelle unter den Leukozyten", 77) benennt er diese gemeinsame Stammzelle in "Lymphoidozyt" um, mit der Begründung, daß es sich ja nicht um eine für das lymphadenoide Gewebe typische Zelle, sondern eine rein morphologische Bezeichnung handle. Dies muß letztlich als Zugeständnis an W. Türk gesehen werden, der eben diese Bezeichnung aus gleichem Grund bereits 1904 gefordert hatte (98, S.339). Die Bezeichnung geht auf die Hämatologen Michaelis und Wolff zurück, die bereits 1901 forderten, die indifferenten von den differenzierten Lymphozyten auch durch eine entsprechende Namengebung zu trennen und die Bezeichnung "indifferente Lymphoidzelle" vorschlugen (98, S.339). A. Pappenheim kam dem erst 1908 nach (77, S.219):

"Dieser morphologische Großlymphozyt findet sich also auch im Myeloidgewebe, ist also trotz seiner Morphologie kein eigentlicher Lymphozyt, keine reine Lymphadenoidgewebszelle. Läßt man ihm den Namen Großlymphozyt, so entsteht Verwirrung, denn dann ist Lymphozyt kein histogenetischer, sondern nur noch ein morphologischer Begriff (ähnlich wie Myelozyt nur gekörnte einkernige Zelle bedeutet), der über die gewebliche Herkunft und Zugehörigkeit nichts aussagt. Besser ist es daher, dieser Zelle den Namen Großlymphozyt zu nehmen und ihn durch Lymphoidzelle (Wolff) oder, der derivierten Namengebung halber, durch "Lymphoidozyt" zu ersetzen."

Da für ihn Stammzelle und großer Lymphozyt damit nicht mehr identisch sind, mußte er seine Theorie vom entwicklungsgeschichtlich tiefer stehenden Lymphadenoidgewebe revidieren. Vielmehr ist das lymphadenoide Gewebe das höher entwickelte und aus Myeloidgewebe hervorgegangen. Um ein Beispiel für die immer komplizierter werdenden Ausführungen zu geben, sei hier seine Ausführung in voller Länge wiedergeben (77, S.221):

"Weiter nehmen wir nun an, daß (normalerweise und postembryonal zwar nicht mehr, wohl aber embryonaliter und pathologisch) das lymphadenoide Gewebe als höhere Entwicklungsstufe aus Myeloidgewebe entsteht; daß sich dabei zwar nicht normales, zellulär bereits differenziertes Knochenmark direkt in differenziertes mikrolymphozytäres Lymphadenoidgewebe umbildet, wohl aber, daß es sich durch einseitige Vermehrung der makrolymphozytären Lympho- Myeloblasten zu entdifferenzierten embryonalen

makrolymphoidem Lymphoidozytärgebe zurück verwandelt, und daß dann dieses pathologischerweise entstandene oder aber präformierte embryonale lymphoide Lymphoidozytärgebe, anstatt zu normalem gemischtzellig granulozytärem Myeloidgebe mit noch erhaltenen Stammzellen, sich statt dessen zu Lymphomgebe mit neuen aus den alten (Lymphomyeloblasten oder Großlymphozyten) abstammenden, jetzt nur noch rein lymphoblastischen Stammzellen (oder großen Lymphozyten) umbildet. Das Lymphomgebe ist gewissermaßen reduziertes Myeloidgebe; das Myeloidgebe aber jedenfalls mit seinem Gehalt an indifferenten Embryonalzellen quasi embryonales, tiefer stehendes multipotenteres Gebe als das höher resp. einseitiger differenzierte und weniger leicht rückbildbare Lymphadenoidgebe."

An diesem Zitat wird aber auch seine weitere Annäherung an die Dualisten deutlich. Es enthält bereits den ersten Hinweis, daß auch A. Pappenheim von zwei getrennten Stammzellen für myeloides und lymphatisches Gebe ausgeht. Wie A. Pappenheim nun 1908 festgestellt hatte, war also der große Lymphozyt nicht identisch mit der indifferenten Stammzelle. Seinen neuen Platz im Stammbaum erhielt er in dem Artikel "Über die große mononukleäre ungekörnte Zelle unter den Leukozyten" (76). Als "Lymphoblast" wird er sozusagen zur Übergangsstufe vom multipotenten Lymphoidozyten zum kleinen Blutlymphozyten (76, S.221):

"Es sind die normalen lymphadenoiden Stammzellen, der lymphoblastische große Lymphozyt (größerer Mikrolymphozyt, mittelgroßer Mesolympozyt) lediglich zwar noch nicht ganz reife Parenchymzellen aber auch nicht mehr völlig unfertige den Myeloblasten koordinierte Gebilde. Es sind einfach Lymphoblasten, die sich erst ihrerseits aus den artlich indifferenten Stammzellen, wie sie sich im Myeloidgebe finden, entwickeln."

In seinem letzten Werk "Morphologische Hämatologie" (90) finden die Vorstellungen A. Pappenheims zur Hämatopoese die wohl ausführlichste, allerdings nicht unbedingt verständlichste, Darstellung und auch letzte Version seiner Theorie. Alle Blutzellen entstammen dem "klasmazytogenen Histiozyten". Dieser wiederum geht in der Embryonalentwicklung aus den Endothelzellen hervor. Der "Histiozyt" bildet im weiteren die spezifischen Stammzellen der einzelnen Blutzellreihen, die Makrolymphozyten der Keimzentren und den Lymphoidozyten des Knochenmarkes. Diese Umwandlung geschieht durch "interne Kernstrukturdifferenzierung". Alle

Stammzellen, der Histiozyt als auch der Makrolymphozyt und der Lymphoidozyt sind zu amöboider Fortbewegung fähig und können so auch im Gewebe Entzündungszellen bilden. Hatte er bisher eine gemeinsame lymphoide Stammzelle, den Lymphoidozyten, auch für die Lymphozyten angenommen, läßt er diese Zellreihe nun direkt aus dem Histiozyten hervorgehen. Der Lymphoidozyt, von ihm hier auch als Myelogonie bezeichnet, ist nur noch Stammzelle der Leukozyten und Erythrozyten (90, S.679, siehe auch Abbildung 14):

"Jeder dieser Blutzellstämme nimmt seinen Ausgang von verschiedenen spezifisch amöbozytären Stammzellen; so sind die Blutlymphozyten rückführbar auf die lymphoblastischen Makrolymphozyten der Keimzentren, die polynukleären Leukozyten und Erythrozyten auf die Leukoblasten und diese auf deren gemeinsame amöbozytär - lymphoidozytäre Stammzelle, die Myelogonie. Myelogonie aber und Makrolymphozyten entstammen ihrerseits wiederum derselben gemeinsamen polyvalenten und völlig und indifferenten amöbozytären Stammzelle höherer Ordnung, dem klastozytogenen Histiozyten, der seinerseits sich nun endlich aus der fix-sessilen Retikuloendothelzelle bildet."

So unterschied sich der gemäßigte Monophyletismus nach Artur Pappenheim von der dualistischen Theorie allein in der Tatsache, daß die verschiedenen Stammzellen auch postembryonal aus dem Histiozyten nachgebildet werden von der dualistischen Theorie z. B. von W. Türk. Gemeinsamkeiten mit den Unitariern waren bis auf die Tatsache einer gemeinsamen Stammzelle nicht mehr geblieben. Mit dem Lymphozyten als gemeinsame Stammzelle hatte seine Theorie nichts mehr gemein.

4.2.3. Der Einfluß A. Pappenheims auf die Entwicklung der Stammzelltheorie

Es soll hier abschließen eingegangen werden auf die Art und Weise wie A. Pappenheim seiner Theorie Ausdruck verschaffte sowie die von ihm vorgenommenen Namensänderung nochmals erwähnt werden. Wie oben bereits angedeutet, wurden die Ausführungen A. Pappenheims im Verlauf immer komplexer und unübersichtlicher. In den Vordergrund seiner Ausführungen rückten mehr und mehr theoretische

Ausführungen und bloße Zusammenfassungen seiner Beobachtungen und auch derer anderer, ohne daß neue Befunde entstanden wären. Er gibt die Theorien anderer Hämatologen nicht nur wieder, sondern führt sie auf theoretischer Ebene weiter, um sie zur Untermauerung der eigenen Theorie heranzuziehen. Auch seine eigenen Auffassungen finden sich immer häufiger in verschiedensten Versionen wieder, die es sicher nicht nur dem heutigen Leser schwer ermöglicht, genau herauszufinden, was letztendlich A. Pappenheims Ansicht ist. So finden sich in seinem letzten Werk "Morphologische Hämatologie I" (90) nach dem oben beschriebenen Grundgerüst erstellte immer neue und kompliziertere Stammbäume, in denen er alle für ihn denkbaren normalen und pathologischen Veränderungen mit ausführte. Seine eigene Auffassung findet sich allein in über 21 Stammbäumen, darunter 14 modifizierte Grundschemata die er mit "oder" sowie "bzw." aneinanderreihete (siehe Abbildung 13). Seine Kriterien zu Differenzierung und Alterung einer Zelle versucht er an immer neuen geometrisch- mathematisch anmutenden Darstellungen zu verdeutlichen (siehe Abbildung 15). Dabei läßt sich der Eindruck kaum vermeiden, A. Pappenheim entferne sich in diesen Ausführungen immer weiter von der konkreten Interpretation eines Blutzellpräparates und gerate immer weiter in die Welt der Mathematik. Die verschiedenen Schemata sind zum Teil nur mit einzelnen Zahlen und ergänzenden Buchstaben versehen und Zusammenhänge durch Kreise, Pfeile und Winkel dargestellt. Schon allein durch ihre Fülle verfehlen sie das Ziel einer Veranschaulichung des ebenso verwirrenden Textes.

Aber nicht nur seine eigene Theorie findet sich auf diese Weise dargestellt, auch die damals vertretenen Meinungen finden ausführlich Platz, und das nicht nur inhaltlich. So sind in der "Morphologischen Hämatologie I" (90) von Seite 309 bis Seite 333 mehr als 70 verschiedene Stammbäume abgebildet, die verschiedene Variationen der unitaristischen und dualistischen Theorie wiedergeben. Dabei variierte er z.B. den Stammbaum nach A. Maximow sowie den nach W. Türk allein zehn mal um die seiner Meinung nach aus den einzelnen Anschauungen resultierenden Konsequenzen aufzuzeigen. Die damaligen Uneinigkeit in der Hämatologie mit all ihren Verständigungsschwierigkeiten ist hier zu einem maximal denkbaren Chaos gesteigert

worden. Allein deshalb ist der dauerhafte inhaltliche Beitrag A. Pappenheims zur Einigung nur ein sehr geringer gewesen. Diese konnte vielmehr, wie bereits im letzten Kapitel diskutiert, erst durch neuere methodische Entwicklungen herbeigeführt werden. Insgesamt bleibt der Eindruck, daß A. Pappenheim mehr als seine Zeitgenossen die technischen Möglichkeiten der morphologisch-pathologischen Untersuchungsmethoden überschätzte.

Auch auf die Namengebung, die durch ihre Uneinheitlichkeit für sehr viel Verwirrung in der Hämatologie sorgte, hatte er keinen einigenden Einfluß nehmen können. Die Gründe hierfür sind im wesentlichen bei ihm selbst zu suchen. Zwar hat er richtig erkannt, daß eine Einigung dringend nötig ist. Inkonsequenz bei der eigenen Namengebung und sicher auch mangelnde Kompromißbereitschaft gegenüber Vorschläge anderer führten aber nur zu immer neuen verwirrenden und letztlich kaum anwendbaren Vorschlägen. Schon im Rahmen seiner Studien zu den Megaloblasten und deren Unterteilung stellt er ganz neue Kriterien für die Zuordnung dieser Zellen auf, die mit denen Ehrlichs nichts mehr zu tun hatten (48,50,54,61). Auch die im Verlauf seiner wissenschaftlichen Arbeiten mehrfach wechselnden Bezeichnungen der Stammzelle und der aus ihr resultierenden verschiedenen Weiterdifferenzierung zeugen von viel Kreativität, allerdings von wenig Klarheit. Seine komplizierte Ausdrucksweise, seine so verwirrende Namengebung brachte ihm auch die schärfste Kritik ein. So prägte O. Naegeli zu recht den Satz: *"Der Pappenheim, der Pappenheim führt immer neue Namen ein."* (45, S.87). Der in Kapitel 4.5. dargestellte Streit zwischen W. Türk und A. Pappenheim ist wesentlich geprägt durch die Kritik W. Türks gerade an der so unklaren Namengebung und den so komplizierten Ausführungen und Theorien A. Pappenheims. Hierfür gibt es in W. Türks Buch "Vorlesungen über klinische Hämatologie" viele Beispiele, wie Kapitel 4.5. noch näher zeigen soll. Eines sei zur Erläuterung aufgeführt. In seinem 1902 erschienenen Artikel "Neuere Streitfragen auf dem Gebiet der Hämatologie" (61) hatte A. Pappenheim im Kleingedruckten die Bezeichnung "Pseudolymphozyt" für die noch nicht gekörnten aber bereits differenzierten Vorstufe des Myelozyten verwandt (61, S.273). Darauf Bezug nehmend, schreibt W. Türk (98, S.358):

"Deswegen und weil etwa diese Zellen noch einen chromatinreicheren Kern und ein schmales Protoplasma besitzen, von "neutrophilen Pseudolymphozyten" zu sprechen oder gar, wie das A. Pappenheim in seinem Schema tut, alle Myelozyten mit dem Epitheton ornans der "Pseudolymphozyten" zu belegen und sie in große und kleine zu unterscheiden halte ich - wenn es auch nur im Kleingedruckten geschieht – nicht nur für durchaus überflüssig und zwecklos, sondern direkt für höchst gefährlich, weil es Verwirrung schafft. Ich habe überhaupt eine Schwäche für derartige "Pseudo" -benennungen weil sie so furchtbar viel sagen. Schließlich kann man sie sich noch gefallen lassen, wenn man einen ordentlichen Namen dafür nicht hat; wenn man aber einen hat, und sogar einen Guten und allgemein gebräuchlichen, so haben sie im Interesse der Klarheit allesamt und würden sie auch nur als Nebenbenennung gebraucht, vom Schauplatz zu verschwinden."

Vergleicht man Artur Pappenheims Stammbaum der Hämatopoese mit dem heutigen, lassen sich einige Ähnlichkeiten nicht leugnen. In der Tat gehen alle Blutzellen, wie bereits beschrieben, auf eine gemeinsame Stammzelle zurück. Diese ist den Lymphozyten auch so ähnlich, daß sie erst durch die Möglichkeit, Zellen in vitro anzuzüchten, von den Lymphozyten zu differenzieren war. Allerdings ist sie nicht den großen Lymphozyten isomorph, sondern den kleinen und mittleren. Auch seine Vorstellung von differenzierten Stammzellen findet sich heute bestätigt. Allerdings sind es nicht nur zwei, bzw. drei, sondern mindestens sechs (siehe auch Abbildung 3). Auch dies konnte erst durch die Anzüchtung von Zellen in vitro sowie die Entdeckung spezifischer Stimulatoren, Oberflächenmarker und Antikörpern herausgefunden werden.

4.3. Der mononukleäre Leukozyt und die weißen Blutzellen unter pathologischen Bedingungen.

4.3.1. Einführung

Wie in den letzten Kapiteln erörtert wurde, standen die genetischen Beziehungen der Blutzellen zueinander und die Frage nach der Stammzelle im Mittelpunkt der Diskussionen in der damaligen Hämatologie. Im Folgenden soll die Diskussion um eine weitere, bisher nur am Rande erwähnte weiße Blutzelle, den mononukleären Leukozyten, erweitert werden. Ihr wie auch den Entzündungszellen galt ebenfalls großes Interesse. Außerdem soll A. Pappenheims Beitrag zur Erforschung pathologischer Veränderungen der Leukozyten und deren Krankheitsbildern dargestellt werden. Es wird auch hieraus das methodische Vorgehen der damaligen Hämatologen und Pathologen, insbesondere von A. Pappenheim ersichtlich.

4.3.2. Der mononukleäre Leukozyt

4.3.2.1. Die Standpunkte von A. Pappenheims Umfeld

In seinem 1879 erschienenen Artikel "Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukozyten" (9) beschrieb P. Ehrlich auch eine Form ungranulierter Zellen, die er nicht eindeutig den Lymphozyten, sondern auf Grund von Übergangsformen eher den granulierten Leukozyten zuordnete, obwohl sie sich von diesen in ihrer Kernstruktur deutlich unterschieden (9, S.48):

"Wie schon erwähnt führen nicht alle Lymphkörperchen eta - Granulationen, und man findet stets einzelne Zellen, die von ihnen frei sind. ... Es läßt sich jedoch zeigen, daß zwischen diesen beiden Formen, die ich der Kürze halber als mononukleäre und

polynukleäre (mit eta - Granulationen) bezeichnen will, eine prinzipielle Scheidung nicht besteht. Besonders im leukozytämischen Blute trifft man häufig auf Zellen, die nur sehr spärlich eta - Granulationen führen und die in ihrem Habitus eine Mittelstellung zwischen den eben geschilderten Typen einnehmen. Derartige Bilder weisen ohne weiteres darauf hin, daß die polynukleären Zellen durch eine progressive Metamorphose der mononukleären Elemente entstehen."

1887 geht er in dem Artikel "Über die Bedeutung der neutrophilen Körnung" (13) auf diese Zellen nochmals näher ein. Hier beschreibt er neben den kleinen und den großen Lymphozyten "... Gebilde von ähnlichem Habitus (wie der großen Lymphozyten - Anmerkung des Verfassers), die sich von den vorhergehenden nur dadurch unterscheiden, daß der Kern gewisse Einbuchtungen erlitten hat, die ihm häufig die Form eines Zwerchsacks verleihen" (13, S.126). Letztlich deutete er sie als Vorstufen der polymorphkernigen Leukozyten. Die, vom runden Kern und der Basophilie abgesehen, große morphologische Ähnlichkeit der beiden Zellformen sowie deren hauptsächlichliches Vorkommen im Knochenmark hatte ihn dazu bewegt. Im Knochenmark gebildet, wandeln sich diese mononukleären Zellen in der Blutbahn über die Zwischenstufe der "Übergangszellen" zu den gekörnten polynukleären Leukozyten um. P. Ehrlich schrieb dazu (13, S.126):

"Es stehen die drei zuletzt geschilderten Elemente, wie man sich leicht überzeugen kann, in einem genetischen Zusammenhang, indem von den blutbereitenden Organen zunächst die erste Form, die der mononukleären Zellen, in die Blutbahn gelangt, und diese sich während ihrer Zirkulation allmählich in die polynukleären umwandeln."

Unterstützung fand P. Ehrlich auch hier bei O. Naegeli. Dieser interpretierte die mononukleären Zellen auch 1909 noch im Ehrlich'schen Sinne. Damit nahm er zusätzlich zur Bildung der polymorphkernigen Leukozyten im Knochenmark aus Myeloblasten die Entstehung dieser Zellen aus Mononukleären in der Blutbahn an. Beide gingen also von einer dualen Entstehungsweise der polynukleären Leukozyten aus und davon, daß unter den im Blut zirkulierenden Zellen auch unreife Blutzellen zu finden sind (35, S.114).

Der Dualist Wilhelm Türk lehnte diese Theorie in "Vorlesungen über klinische Hämatologie" (98) ab. Für ihn waren unter physiologischen Bedingungen alle Zellen des Blutes immer reife Zellen. Die Ausdifferenzierung von Zellen fand seiner Auffassung nach ausschließlich in den entsprechenden Geweben statt. Allerdings stimmte er auch nicht mit A. Pappenheim überein, der in diesen Zellen zum damaligen Zeitpunkt Altersformen der großen Lymphozyten sah. W. Türk schreibt hierzu ." (98, S.306):

"Ich stimme vollkommen mit Ehrlich darin überein, daß diese Gebilde im normalen Blute von den Lymphozyten scharf zu trennen sind. ..."

Weiter führt er dann bezüglich des Alters dieser Zellen aus ." (98, S.306):

"Diese Zellen machen zunächst durchaus nicht den Eindruck des Greisenhaften, wie es sein müßte, wenn sie aus den alten Lymphozyten hervorgingen, wohl aber durchaus den Eindruck des mangelhaft differenzierten. Sie haben die Fähigkeit sich im strömenden Blute in eine gelapptkernige Zellform umzuwandeln. ... Diese Produkte der weiteren Entwicklung werden allgemein als "Übergangsformen" bezeichnet."

Im letzten Kapitel der Vorlesungen geht er im Zusammenhang mit der Frage nach der Blutbildung in der Milz nochmals auf die mononukleären Leukozyten ein. Er zitiert R. Virchow, der diese Zellen aus der Milz ableitete und sie deshalb auch lange als Splenozyten bezeichnete. Auch W. Türk hält dies für wahrscheinlich. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Milz auch postembryonal unter bestimmten Bedingungen myeloide Funktion übernehmen kann, schließt er (98, S.398):

"Ich kann mir also gut vorstellen, daß die leukozytenbildende Funktion in der Milz unter normalen Verhältnissen nur sehr rudimentär geübt wird und zu spärlichen und wenig differenzierten Endprodukten führt: den großen mononukleären Leukozyten und den Übergangsformen; diese letzteren verfallen als solche dem physiologischen Abbau. Wir hätten also nach dieser rein hypothetischen Vorstellung in den großen mononukleären Leukozyten mit den mangelhaft differenzierten Produkten einer im embryonalen Leben vom Myeloidsystem abgezweigten und zu rudimentärer Entwicklung eingeschrumpften

Leukozytenbildungsstätte zu tun. ... Ich betone nochmals, daß diese Vorstellung reinste Hypothese ist."

Im Gegensatz dazu gab es für den Unitarier E. Neumann keine Zweifel, daß es sich bei diesen Zellen um Übergangsformen von Lymphozyten zu Granulozyten handele. In "Hämatologische Studien II" (42, S.70-78) führt er seine Beobachtungen an Froschblut nochmals aus und kommt zu dem Schluß, daß alle Leukozytenformen eine kontinuierliche Entwicklungsreihe bilden, an dessen Anfang der Lymphozyt, an deren Ende der polynukleäre Leukozyt steht.

Für Ernst Grawitz bestand ebenfalls kein Zweifel, daß diese basophilen mononukleären Zellen als Lymphozyten zu deuten sind. Als Vertreter der Unitaristen sprach er sich dafür aus, alle Zellen mit basophilem Zytoplasma als Lymphozyten zu bezeichnen, so auch die mononukleären Leukozyten und die Übergangsformen. In seinem 1902 erschienenen Werk "Klinische Pathologie des Blutes" schreibt er (23, S.125):

"Ich halte es daher nicht für geboten, unter den großen Formen der homogen mononukleären farblosen Zellen des Markes prinzipielle Scheidungen mit neuen Namen vorzunehmen, da erstens allzu viele Übergangsformen vorkommen und zweitens auch die Erfahrung an den Erythroblasten lehrt, daß eine etwaige Basophilie kein neue Zellart bedingt."

Der Unitarist Hans Hirschfeld, Internist und Neurologe in Berlin, hatte 1898 bei Untersuchungen über lymphoide Zellen des Knochenmarks ungranulierte Vorstufen der Myelozyten beschrieben und in ihnen die von Ehrlich beschriebenen Zellen vermutet. Auch er tendierte dazu, sie auf Grund ihres Habitus den Lymphozyten zuzuordnen, auch wenn er sich bezüglich ihrer Verwandtschaft zu den kleinen Lymphozyten des Blutes nicht festlegen wollte (25, S.341):

"Diese Zellen kommen im Knochenmark aller untersuchten Tiere vor und zeigen hier überall eine solche Übereinstimmung in der Struktur, daß man bei ihrer Betrachtung nie sagen kann, welchem Tier sie entstammen. Sie gehören ihrem Habitus nach zur großen

Gruppe der lymphatischen Zellen. Mit den Lymphozyten des Blutes kann man sie nicht ohne weiteres identifizieren. Jene größten oben beschriebenen Formen kommen im normalen Blute niemals vor ..."

Übergänge zu Granulozyten hatte er jedoch reichlich beobachtet. So schrieb er (25, S.342):

"Wenn ich mich über die Beziehung dieser Zellen zu den Lymphozyten des Blutes vorsichtig ausgedrückt habe, so bin ich dagegen zur festen Überzeugung gelangt, daß dieselben in engstem genetischen Zusammenhang mit den granulierten Leukozyten stehen ..."

4.3.2.2. A. Pappenheims Beitrag

Auch A. Pappenheim lehnte die Ehrlich'sche Theorie ab. Er stand in dieser Frage ganz auf der Seite der Unitaristen. Schon 1900, mit seinem Einstieg in die Diskussion um die farblosen Blutzellen, ordnete er den mononukleären Leukozyten den Lymphozyten zu (54, S.64):

"Die großen, basophilen, körnchenfreien Leukozyten und Übergangsformen sind meines Erachtens nach unbedingt in der selben Weise als Entwicklungsformen der basophilen, körnchenfreien Lymphozyten aufzufassen wie bei den gekörnten Zellen gewisse einkernige Formen."

In den von P. Ehrlich angeführten morphologischen Ähnlichkeiten, vor allem dem gebuchteten Kern, sah er allgemein gültige Merkmale der Alterung (siehe Kapitel 4.2.3.3.). Sie als Artmerkmale anzusehen, hielt er für "Willkür" (54, S.43). Rundkernige eosinophile und neutrophile Markzellen mit schmalem Zytoplasma würde man gegenüber gleichgekörnten Zellen mit breitem Zytoplasma auch nicht als andere Zellen bezeichnen, so argumentierte er. Es erschien ihm auf jeden Fall weniger willkürlich, sich an das von Ehrlich selbst postulierte Kriterium - gleiches Zytoplasma, gleiche Art - zu halten und die Mononukleären den Lymphozyten zuzuordnen (54, S.44):

"Ich kann auf Grund meiner Erfahrungen mit der Methylenblau- und Methylgrün-Pyroninfärbung nur dafür plädieren, diese fraglichen uninukleären Zellen trotz alledem doch in nähere Beziehung zu den Lymphozyten zu setzen. Andererseits meine ich, daß die Willkürlichkeit, die darin liegen könnte, auf Grund der oben kurz angeführten und unten näher ausgeführten Gesichtspunkte zwei, ihrem Zytoplasma nach chemisch und tinktoriel ähnliche Zellformen für zusammengehörig zu halten, immer noch eine geringere ist, als die andere, bloß wegen gewisser äußerlicher, morphologischer Ähnlichkeiten eine Umwandlung von basophilen körnchenfreien Zellen zu körnchenführenden oxyphilen Zelle anzunehmen..."

Altersformen der kleinen Lymphozyten konnten sie nach den von A. Pappenheim aufgestellten Alterungskriterien (siehe Kapitel 4.2.3.3.) aber auch nicht sein. Auf Grund dieser Differenzierungskriterien handele es sich bei den kleinen Lymphozyten um Zellen mit "trachychromatischem" Kern, also um Tochterzellen. Die Mononukleären dagegen weisen einen "amblychromatischen" Kern auf und seien damit die ontogenetisch älteren Mutterzellen. Eine Zelle altere jedoch nicht, indem sie sich in eine entwicklungsgeschichtlich tiefere Stufe zurück verwandele (54, S.54). So interpretiert er die Mononukleären 1902 auf Grund ihrer Tendenz zur Kernbuchtung als Altersformen der multipotenten Stammzelle (61, S.220):

"An der Spitze steht als Hämatogonie, als gemeinsame Stammform, der große Lymphozyt, der Ausgangspunkt jeder weiteren Entwicklung, der sich im Laufe der weiteren direkten zytogenetischen Alterung zu den sogen. großen mononukleären Leukozyten und Übergangsformen umbildet, welche beide folglich mit dem großen Lymphozyten eine gemeinsame zusammengehörige Gruppe bilden."

Im Verlauf seiner weiteren Forschungen variierte A. Pappenheim seine Auffassung auch zu dieser Frage mehrfach. So hielt er 1907 die Theorie Wilhelm Türks, es handele sich bei den mononukleären Zellen um Abkömmlinge der Milz, zumindest als eine Alternative zu seiner vorher vertretenen Auffassung für möglich. Durch die Anwendung der May-Grünwald-Giemsa-Färbung von 1907 an hatte er nicht nur neu zwischen Lymphoidozyten und großem Lymphozyten unterschieden, sondern auch die von ihm als Altersformen bezeichneten Zellen untersucht. Im Vergleich waren ihm dabei Zweifel gekommen, ob es sich bei den Mononukleären nun wirklich um Altersformen

der Lymphoidzelle handele, oder ob sie nicht vielmehr nach dem Modell W. Türks einem eigenen Zellstamm angehörten (77, S.236):

"Dieser (der Theorie Ehrlichs) gegenüber stand die von uns und Türk vertretene dritte Anschauung, daß die lymphoiden Leukozyten ein selbständiger Zellzweig sind, der zwar gewisse artliche und genetische, aber immerhin nur indirekte Beziehungen zu Lymphozyten und Leukozyten aufzuweisen hat."

Anders als W. Türk jedoch bestand er auf der engen Verwandtschaft dieser Zellen zum lymphatischen System. Ganz klar festlegen, ob es sich um einen eigenen Zellstamm handele oder nicht, konnte sich A. Pappenheim bis zum Schluß nicht. 1910, in einem zusammen mit A. Ferrata veröffentlichten Artikel (84), schrieb er in der Schlußbetrachtung über den "großen Monozyten" (84,S.193):

"Ihre Jugendstadien sind die großen Lymphozyten, ihre Altersstadien die splenozytoiden Mononukleären und Übergangsformen."

Zwei Seiten weiter räumte er allerdings ein:

"Ungeklärt bleibt nur noch, in welchem Verhältnis die Monozyten zu den Lymphoblasten stehen, bzw. ob sie als eigener Zellzweig, der sie fraglos neben Lymphozyten und Leukozyten sind, direkt aus der Stammzelle oder indirekt, d.h. direkt erst aus dem Makrolymphozyten, entstehen."

In einem Punkt stimmte A. Pappenheim jedoch mit den Dualisten überein, mit den kleinen Lymphozyten seien die Mononukleären nur indirekt verwandt. Auf diesen dualistischen Aspekt in seiner Theorie hinweisend, war er überzeugt, dieses Problem entgegen aller Schwierigkeiten und zu aller Zufriedenheit gelöst zu haben (84,S.203) :

"Eine schwierige und allen Erklärungsversuchen trotzende Frage der großen Mononukleären und Übergangszellen, die soviel Mißverständnisse in die Hämatologie gebracht hat, hat durch diese unsere Hypothese vorläufig jedenfalls eine wohl allen derzeitigen Ansprüchen vollauf genügende Klärung erfahren."

Bezüglich der Nomenklatur muß hier erwähnt werden, daß die Bezeichnung "großer Monozyt", die wir heute noch für diese Zellen verwenden, auf einen Vorschlag A. Pappenheims zurückgeht. Im oben aufgeführten Artikel hatte er diese Bezeichnung vorgeschlagen, da die Herkunft der Zelle nicht ausreichend geklärt und die Bezeichnung "Monozyt" nicht vorbelastet sei (84,S.193). Entgegen seiner sonstigen Inkonsequenz bezüglich der von ihm vorgeschlagenen Namen, behält er diese Bezeichnung in seinen folgenden Veröffentlichungen. Die von ihm so bezeichnete Zelle trägt auch heute noch diesen Namen.

Die Herkunft des Monozyten betreffend, führte er in seinem abschließenden Werk, der "Morphologischen Hämatologie" (90, S.319, 322, 441), mehrfach die beiden oben beschriebenen Möglichkeiten ihrer Histiogenese aus. Letztlich blieb er bei der Theorie des dritten Zellstammes. In dem in Abbildung 14 wiedergegebenen Stammbaum leitete er aus der eigentlichen Stammzelle, der "ruhenden klastozytären Retikuloendothelzelle" drei weitere Stammzellen ab. Eine davon ist die "histiozytäre leukozytoide Gewebswanderzelle" die sich durch heteroplastische Differenzierung zum "Blutmonozyten" weiterentwickelte.

Im Vergleich zu unserem heutigen Wissenstand unterlag A. Pappenheim hier einem Irrtum. Zwar ist die Frage nach der Stammzelle des Monozyten bis heute nicht eindeutig geklärt, doch wird von einer gemeinsamen Stammzelle der Monozyten und der neutrophilen Granulozyten ausgegangen. Wilhelm Türk lag mit der Vermutung einer verwandtschaftlichen Nähe zu den Granulozyten also richtig. Allerdings reifen diese Zellen nicht in der Milz und sind auch dort nicht mehr als in anderen Organen zu finden. Ihre Bildungstätte liegt vielmehr im Knochenmark. Lag A. Pappenheim bei den restlichen Blutzellen in Bezug auf die Annahme richtig, daß es sich um reife Zellen handelt, stellen die Monozyten in der Tat eine Ausnahme dar. Die ins Blut abgegebenen Monozyten wandeln sich in den verschiedenen Geweben und Organen zu spezifischen Makrophagen um, die allgemein als Histozyten bezeichnet werden. In den einzelnen Organen erhalten sie zum Teil eigene Namen, wie z.B. in der Leber die Kupfferschen Sternzellen, in Milz und Lymphknoten die histiozytären Retikulumzellen, im Knochen die Osteoklasten oder im Nervengewebe die Mesogliazellen. Alle werden als

"Mononukleäres Phagozytensystem" zusammengefaßt (1). Zu betonen ist, daß sowohl das von P. Ehrlich und anderen Dualisten verwandte Klassifikationskriterium nach der Morphologie des Zytoplasmas als auch das von A. Pappenheim und anderen verwandte Kriterium der Kernmorphologie für die Beantwortung dieser Fragen unzureichend war. Hier wird nochmals die Neigung A. Pappenheims und seiner Zeitgenossen deutlich, Limitationen ihrer Untersuchungstechniken nicht zu erkennen und sich durch Spekulationen über diese hinwegzusetzen.

4.3.3. Die Entzündungszellen und der Streit um den Ursprung der Plasmazelle

4.3.3.1. Die Standpunkte von A. Pappenheims Umfeld

Eine ebenfalls heftig diskutierte Frage der damaligen Hämatologie bezog sich auf die Herkunft der Entzündungszellen im Bindegewebe. Diskutiert wurde die Bildung derselben aus den Bindegewebszellen am Ort der Entzündungsreaktion sowie eine Emigration von Blutzellen ins Gewebe. Eine Emigration von Blutzellen in Entzündungsgebiete hatte Friedrich v. Recklinghausen, Professor für Pathologie und Anatomie in Königsberg, 1863 beobachtet. Nachdem er den Farbstoff Zinnober in den Lymphsack eines Frosches gegeben hatte, fanden sich die so angefärbten Zellen in der entzündeten Hornhaut des Frosches wieder (93). So war die hämatogene Herkunft der Eiterzellen geklärt. Allerdings ging F. v. Recklinghausen nicht gleichzeitig davon aus, daß alle Entzündungszellen dem Blut entstammen. Vielmehr war es für ihn ein Beweis, daß Entzündungszellen ganz allgemein in Entzündungsgebiete emigrieren können, auch aus "*...den Safikanälchen des Bindegewebes*" (93, S.181) selbst.

1867 hatte Julius Cohnheim, langjähriger Assistent von R. Virchow und Professor für Anatomie und Pathologie in Leipzig, bei traumatisch herbeigeführten Entzündungen der Kornea eines Frosches dann beobachtet, wie weiße Blutzellen die Blutgefäße verließen, um in das Entzündungsgebiet zu gelangen. Diese Beobachtung hatte er in dem Artikel "Über Entzündung und Eiterung" in Virchows Archiv 1867 veröffentlicht. Er beschreibt das Beobachtete wie folgt (7, S.10):

"Nicht lange hält dieser Zustand an, so wird das beobachtende Auge gefesselt durch einen sehr unerwarteten Vorgang. An der äußeren Kontur der Venenwand entstehen einzelne kleine knopfförmige Erhebungen, gleich als triebe die Gefäßwand selber buckelartige Auswüchse. Diese Auswüchse werden langsam und allmählich größer, nach einiger Zeit scheint außen auf dem Gefäß eine Halbkugel zu liegen, von der Größe etwa eines halben weißen Blutkörperchen, weiterhin verwandelt sich die Halbkugel in ein birnenförmiges Gebilde, das mit dem zugespitzten Ende von dem Gefäß abgekehrt ist und mit dem anderen Ende in der Wand des letzteren wurzelt."

Er zieht daraus den Schluß, daß die Entzündungszellen, die im Gewebe anzutreffen sind, dem Blut entstammen (7). Ein weiterer Vertreter der hämatogenen Herkunft von Entzündungszellen war Paul Ehrlich. In dem Artikel "Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukozyten" (9) bestätigt er die Beobachtung Cohnheims, wobei er allerdings allein den polynukleären Leukozyten diese Beweglichkeit zuerkennt (9, S.50):

"Wenn wir sehen, daß bei der Entzündung die beiden Formen der Leukozyten sich in der Art trennen, daß die wenig beweglichen mononukleären Elemente in der Gefäßbahn bleiben und die kontraktile polynukleären in die Gewebe übertreten, so liegt doch die Vermutung nahe, daß der Prozeß der Emigration zum großen Teil auf einer Steigerung der Kontraktilität der Polynukleären beruhe."

In der dritten Auflage des Werkes "Die Anämie"(18) hält er dann jedoch eine "ausnahmsweise" stattfindende Auswanderung von Lymphozyten auch für möglich, doch erkläre diese nicht die Anzahl der im Entzündungsgewebe vorhandenen den kleinen Lymphozyten ähnlichen Zellen. Einiges spräche seiner Meinung dafür, daß diese Zellen dort direkt gebildet würden (18, S.92).

Die Theorie eines histogenen Ursprungs der einkernigen Entzündungszellen vertrat auch der St. Petersburger Embryologe Alexander Maximow. Er berief sich dabei auf die Theorie F. Saxers, der von einem bindegewebigen Ursprung aller Blutzellen auch postembryonal ausging (97). So ging A. Maximow auch von einem histogenen Ursprung einkerniger ungekörnter Entzündungszellen aus. Parallel zur embryologischen Entwicklung der verschiedenen Blutbildungsgewebe, die er auf "histogene Wanderzellen" zurückführt, bleiben diese Zellen auch im postembryonalen Organismus erhalten und können sich seinen Beobachtungen nach in verschiedene Formen von Lymphozyten verwandeln (31a, S.622):

"Schon beim Erscheinen sind die histogenen Wanderzellen, wie gesagt, sehr polymorph. In ihrem typisch ausgebildeten Zustande unterscheiden sie sich von den Lymphozyten. ... mit der Zeit erlangen aber viele von diesen Wanderzellen, oder vielmehr ihrer Nachkommen, da sie fortwährend wuchern, namentlich die in der Nähe der Gefäße liegenden, den morphologischen Charakter von Lymphozyten, kleineren oder größeren. Nicht selten entstehen außerordentlich große, riesenhafte Lymphozyten; immer vorhanden sind auch Übergangsformen von Lymphozyten zu typischen histogenen Wanderzellen ..."

In besonderer Weise interpretierte F. Marchand die basophilen Rundzellen im Gewebe. Zwar glaubte er sie nicht als im Rahmen der Entzündung aus dem Blut emigriert, wie dies von den neutrophilen Granulozyten bekannt war, doch ging er davon aus, daß sie neben dem Bindegewebe auch in den adenoiden Geweben wie der Milz gebildet werden. Aus diesen gelangen sie über das Blut ins Gewebe und werden erst bei Entzündung und Gewebsdefekten aktiv (30, S.66):

"Dieselben Elemente, die sogenannten Wanderzellen des Bindegewebes mit ihren verschiedenen Modifikationen (leukozytoide Zellen), die beständig durch neuen Zuzug aus dem adenoiden Gewebe, und aus dem Bindegewebe selbst, erneuert werden, gelangen teils direkt, teils durch den Umweg über die blutbildenden Organe (Milz, Knochenmark, vielleicht Thymus) in die Lymph- und Blutzirkulation und werden durch diese in alle Teile des Körpers verbreitet ..."

Allerdings geht er nicht, wie A. Pappenheim von ihm behauptete, von verschiedenen Bindegewebszellen aus, die den Blutzellen entsprechen, vielmehr hält er eine Differenzierung von Lymphozyten usw. aus Bindegewebsvorläuferzellen postembryonal für nicht mehr möglich (30, S.35).

Bevor die Theorie A. Pappenheims zu den Entzündungszellen näher ausgeführt wird, soll hier eine weitere Zelle Erwähnung finden, die Plasmazelle, da sie in seiner Diskussion über die Entzündung eine wesentliche Rolle einnimmt. Im Zusammenhang mit den Entzündungszellen des Bindegewebes mit ihrer besonderen Erscheinungsform, der Granulombildung, galt den sogenannten Plasmazellen besondere Aufmerksamkeit. Heute weiß man, daß es sich hierbei um ausdifferenzierte B- Lymphozyten handelt, die zur Bildung von spezifischen Antikörpern fähig sind und aus der Blutbahn in die Entzündungsregion emigrieren. Damals standen sie im Mittelpunkt der Diskussion um die hämatogene oder bindegewebige Herkunft der Entzündungszellen.

Die Bezeichnung dieser Zellen geht auf W. v. Waldeyer, Professor für Anatomie und Physiologie in Straßburg, zurück. Er hatte diese großen, runden, bereits von F. v. Recklinghausen und J. Cohnheim beschriebenen Zellen, als weitere für das Bindegewebe typische Zellform vorgefunden und sie als "Plasmazellen" bezeichnet (109). W. v. Waldeyer war der Meinung, diese Zellen entstünden aus Bindegewebszellen, da sie den embryonalen Bindegewebszellen sehr ähnlich seien und

sich von den Wanderzellen durch die Größe und die nicht vorhandene Fähigkeit, sich amöboid fortzubewegen, unterschieden. P. G. Unna, an dessen Institut A. Pappenheim von 1900-1906 tätig war, hatte 1891 eine spezielle Protoplasmafärbung zur Darstellung der Plasmazellen entwickelt (103). Bei Färbungen mit Methylenblau und anschließender Kreosolentfärbung fand er beim Lupus erythematoses Zellen mit sehr fein gekörntem Zytoplasma, welche er als die Waldeyerschen Plasmazellen identifizierte. Sie waren für ihn identisch mit Epitheloidzellen von Lupusknötchen und Tuberkeln. Wie W. v. Waldeyer nahm er an, sie entstünden durch progressive Veränderungen aus Bindegewebszellen und seien von den Wanderzellen streng zu trennen.

Allerdings gab es auch Forscher, die von einem hämatogenen Ursprung der Plasmazellen ausgingen. Ein Vertreter dieser Theorie war Th. v. Marschalko (32). Zwar stimmte er mit P. G. Unna überein, daß sich die Plasmazellen von den anderen Bindegewebs- und Wanderzellen eindeutig absondern ließen, allerdings ordnete er sie den Granulozyten zu. Diese Schlußfolgerung zog er aus der Beobachtung, daß im Bindegewebe innerhalb der ersten 24 Stunden nach Entzündungsbeginn neben polynukleären Leukozyten und Lymphozyten auch Plasmazellen zu finden waren. Dieser Zeitraum erschien ihm zu kurz, als daß diese Zellen durch Mitose aus Bindegewebszellen hervorgegangen sein könnten.

4.3.3.2. A. Pappenheims Beitrag

Da A. Pappenheim wie A. Maximow und F. Marchand die Blutzellen auf Bindegewebszellen zurückführte, schloß er sich bezüglich der Entzündungszellen wie auch der Plasmazellen den Vertretern eines histiogenen Ursprungs an. Sich fälschlicherweise auf F. Marchand berufend, geht A. Pappenheim nicht nur von einer histiogenen Bildung dieser Zellen aus, sondern nimmt an, daß sie den Blutzellen entsprechend verschiedene analoge Formen bilden. Es bildet dies die Grundlage für seine Unterteilung dieser umstrittenen Bindegewebszellen. In seinem 1902 erschienenen Artikel "Weitere kritische Ausführungen zum gegenwärtigen Stand der Plasmazellfrage" (62) hält er fest, daß die Plasmazellen und Lymphozyten zwar bezüglich ihres Muttergewebes verschieden sind, sich jedoch entsprechen, indem die Plasmazellen als Lymphozyten des Bindegewebes anzusehen sind (62, S.374):

"Somit kam ich zu dem Ergebnis, daß Plasmazellen die pathologischen Äquivalente von Lymphzellen, d.h. pathologischerweise "neugebildete Lymphozyten" des granulierten Bindegewebe sind, bzw., daß Lymphozyten als "normale Plasmazellen" des retikulären Gewebes zu gelten haben. Trotz aller Analogien sind eben Plasmazellen keine präformierten Lymphozyten. Plasmazellen sind isomorphe und isochromstische, aber heterogenetische Elemente."

Mit Verweis auf F. Marchand führt er weiter aus (62, S.376):

"Auf Grund der Feststellung Marchands, daß die Abkömmlinge gewisser Bindegewebszellen in Form und tinktoriellem Verhalten durchaus gewisse farblose Blutzellen (uninukleäre Leukozyten und Lymphozyten) imitieren, erklärte ich die Unna'sche Plasmazelle für solche histogene leukozytoide Zellformen und kam schließlich zu dem Ergebnis, daß alle hämatogenen farblosen Zellformen, ja selbst die Riesenzellen, Analoga unter den bindegewebigen Rundzellen besitzen."

Im weiteren diskutiert er die Für und Wider der beiden gegensätzlichen Theorien und führt Gründe gegen die eine und die andere Theorie auf. Gegen die Imigrationstheorie von Th. Marschalko führt er an, daß das rasche Erscheinen der Plasmazelle im entzündeten Gewebe auch durch eine rasche Differenzierung aus präexistenten Bindegewebsvorläufern gedeutet werden könne und somit nicht eindeutig für die hämatogene Einwanderung dieser Zellen spräche. Auch lägen A. Pappenheims Beobachtungen zufolge keine Übergangsformen von Lymphozyten zu Plasmazellen vor. Wenn überhaupt, so sei nur eine Bildung der Plasmazellen aus großen Lymphozyten denkbar, doch habe er hier nie Übergangsformen beobachtet. Ein weiteres Argument gegen die hämatogene Natur der Plasmazellen sei die Anordnung der aus dem Blut stammenden Eiterzellen und der Plasmazellen im entzündeten Gewebe (62, S.408):

"Im Schnittpräparat z.B. vom Ulcus molle kann man direkt sehen, wie der den Geschwulst – Eiter bildende Exsudationsstrom der multinukleären Leukozyten aus den Gefäßen in der Tiefe des Geschwüres hervorbricht ohne jede Beimengung uninukleärer Zellen, während uninukleäre "Plasma – Zellen" nur in den infiltrierten Rändern des Geschwüres, und zwar in großen Mengen zu finden sind, und sich dem geschwürigen Sekret in geringer Menge beimischen, wo sie von dem vorbeiziehenden Exsudatstrom erfaßt und aus ihrem Gewebsverband herausgerissen werden."

Auch das Vorkommen der Plasmazellen bei nicht entzündlichen Prozessen und ihr gehäuftes Auftreten in der Umgebung von Arterien, aus denen eine Emigration nicht möglich sei, sieht er als Beweis für seine Theorie. Mit der Annahme, es handele sich bei den Plasmamutterzellen um bindegewebige Äquivalente der Leukozyten, wendet er die von ihm aufgestellten Differenzierungskriterien für die weißen und roten Blutzellen auch auf die Plasmazellen an. Die Plasmamutterzellen, das bindegewebige Äquivalent der großen Lymphozyten, wird aus Fibroblasten gebildet. Aus diesen entstünden durch homoplastische Differenzierung die Plasmatochterzellen, ein Äquivalent zum kleinen Lymphozyten. Reift die Plasmamutterzelle so stellt sie das Äquivalent zum großen Leukozyten dar (62, S.416):

"Somit hätten wir jetzt drei Typen chromophiler Plasmazellen zu unterscheiden:

- 1. die junge Plasmamutterzelle (Typus großer Lymphozyt),*
- 2. die reife Plasmamutterzelle (Typus großer Leukozyt),*
- 3. Tochterplasmazelle (Typus kleiner Lymphozyt).*

Es gäbe mithin 2 Formen junger Plasmazellen: einmal die eben sich aus Bindegewebszellen heteroplastisch bildenden unreifen Mutterzellen und ferner die homoplastisch neu gebildeten unfertigen Tochterzellen. Erstere sind proterogenetisch, letztere hystero-genetisch."

Abschließend faßt er seinen Theorie von den verschiedenen weißen Blutzellen und den ihnen entsprechenden Bindegewebszellen nochmals zusammen (62, S.426-427):

" 1. In einem Granulationsgewebe sind nur die multinukleären Leukozyten hämatogener Abkunft, alle anderen Rundzellen sind als Derivate von Bindegewebszellen zu betrachten.

2. Unter diesen histiogenen Granulationszellen kann man als zwei extreme Bildungen die im Plasma gefärbten jungen Fibroblasten mit Bläschenkern und die leukozytoiden Rundzellen theoretisch unterscheiden; in praxi sind sie jedoch nicht überall mit Sicherheit auseinanderzuhalten.

3. Unter den leukozytoiden Rundzellen unterscheiden wir folgende vier Typen, die eine vollständige Imitation entsprechender farbloser Blutzellen darbieten und von diesen nur auf Grund theoretischer Betrachtungen getrennt werden müssen: a.) die groß-lymphozytoide junge Mutterzelle, b.) die groß-leukozytoide achromaphile Pseudoplas mazelle, c.) die typische fertige große Plasmamutterzelle, d.) die klein-lymphozytoide Tochter-Plasmazelle."

Im Grunde stimmte A. Pappenheim W. v. Waldeyer und P.G. Unna zum Ursprung der Plasmazellen zu. Auch bestätigte er die Existenz zweier Arten von Bindegewebszellen, der Fibroblasten und der leukozytoiden Rundzellen, wie das vor ihm auch schon J. Cohnheim (7) und F. v. Recklinghausen (93) getan hatten. Diese Auffassung vom histiogenen Ursprung der Plasmazellen verband er mit seiner Theorie von Mutter – und Tochterzellen, wie er sie bei den Blutzellen entwickelt hatte, um so zu der Annahme zu kommen, den Blutzellen entsprechend gäbe es Bindegewebszellen, die bei verschiedenen Entzündungen nachzuweisen sind.

1905 mußte er diese Theorie der bindegewebigen Herkunft der Entzündungszellen einschränken. Auf Grund eigener Untersuchungen an hypertrophischen Tonsillen ergänzt durch in der Literatur beschriebene ähnliche Beobachtungen an der Milz räumt er in seinem "Atlas der menschlichen Blutzelle" (68) ein, daß Plasmazellen auch direkt aus Blutlymphozyten entstehen können. Er beschränkt dies jedoch auf entzündlich gereizte hämatopoetische Organe. Bezüglich des Granulationsgewebes hält er an der obigen Theorie fest (68, S.75).

"Wir können somit der Herkunft nach zwei verschiedene Arten von Plasmazellen unterscheiden:

1.) Die histiogenen: a.) die fixen Unna'schen desmoiden spindeligen Bindegewebsplasmazellen b.) die mobilen Marschalko'schen lymphozytoiden Mutter- und Tochterplasmazellen, ...

2.) Die lymphato – myelogenen oder Lymphozytären. Diese entstehen extravaskulär aus echten Lymphozyten der großen hämatopoetischen Apparate."

Weitere Ergänzungen mußten vorgenommen werden. In seinem Buch "Vorlesungen über klinische Hämatologie I" (98) hatte Wilhelm Türk ungranulierte leukozytäre Knochenmarkszellen beschrieben, die er bei Entzündungen sowie Karzinomen vermehrt

auch im Blut vorfand. Aus diesem Grunde bezeichnete er sie als "Reizungsformen" (98, S.370). Auch Marchalko hatte 1895 (32) bereits auf das Vorkommen von Zellen im Blut hingewiesen, die er als Plasmazellen identifiziert hatte. In seinem 1912 erschienen 2. Teil der "Vorlesungen über klinische Hämatologie" (102) verweist W. Türk darauf, daß die von ihm als Reizungsformen bezeichneten Zellen mit den Plasmazellen identisch sind (102, S.320-321). A. Pappenheim sah in der von W. Türk und Th. v. Marschalko beschriebenen Zellen jedoch zwei verschiedene Zellen. Er interpretierte die von Th. v. Marschalko beschriebene Zelle als eine eher lymphozytäre, die von Türk beschriebene als die myeloplastische Form. Zusätzlich dazu erweitert er mit der in Kapitel 4.2.3. beschriebenen genetischen Zuordnung und Unterteilung der Blutzellen auch seine Auffassung von der genetischen Zuordnung und Unterteilung der Plasmazellen. A. Pappenheim unterscheidet nunmehr drei Formen von Plasmazellen, die selbst nichts anderes darstellten, als "basophil veränderte histiogene Fibroblasten und amöboide ungekörnte Polyblasten" (87, S.5):

"Der fixen Gewebswandzelle entspricht dann die fibroblastische Plasmazelle, dem Lymphoidozyten bzw. Leukoblasten die Reizungszelle von Türk, der kleinen Proliferationsform die Marschalko'sche Zelle."

Zum Vorkommen dieser Zellen führt er aus (86, S.4):

"Solche Plasmazellen können im Entzündungsherd, im hämatopoetischen Parenchym und im Blut beobachtet werden. Im Blute treten sie als lymphozytäre und Türk'sche (myeloplastische) Formen auf. Die Blutplasmazellen stammen wohl meistens aus dem präformierten entzündlich gereizten hämatopoetischen Apparat, doch ist nicht ausgeschlossen, daß sie auch aus ad hoc entzündlich neu gebildeten extramedulären Reizungsherden ins Blut gelangen.

Die Plasmazellen des Entzündungsherdes und Exsudats dürften, soweit sie nicht fibroblastischer sondern polyblastischer Natur sind, zumeist aus lokal entstandenen lymphoiden Amöbozyten, weniger aus emigrierten Lymphozyten hervorgegangen zu deuten sein."

1914 erschien nochmals ein ausführlicher Artikel über die Beziehungen zwischen lymphoiden Zellen im Zusammenhang mit entzündlichen Exsudat – und Bindegewebszellen. Als alleiniger Autor ist bei diesem Artikel A. Pappenheim erwähnt, allerdings wird A. Pappenheim hierin öfters namentlich zitiert und auch der Stil der

Ausführungen ist stellenweise nicht ganz typisch für ihn. Es kann daher bezweifelt werden, daß dieser Artikel von Pappenheim selbst stammt. Da die Inhalte jedoch auf seinen vorherigen Ausführungen basieren und daraus fortgeführt werden, soll trotzdem darauf eingegangen werden. In diesem Artikel wird nach Studien von entzündlichen Exsudatzellen mittels seiner panoptischen Färbemethodik und mittels anderer Färbungen gefolgert, daß die Monozyten wie auch die Lymphozyten des entzündlichen Exsudates histiogener Natur sind, da sie sich färberisch anders verhalten als die Blutmonozyten. Letztere wiederum stammen in diesem Artikel von der myeloischen Lymphoidzelle ab, jener Stammzelle, aus der sich die granulierten Lymphoidozyten bilden. Die Schlußfolgerung hieraus lautet (89a, S.305-306):

"Mit diesen Fragestellungen scheint der handgreifliche und einwandfreie Beweis erbracht,

1) daß die Lymphoidzellen ein wechselndes morphologisches und physiologisches Verhalten darbieten, daß somit morphologisch verschiedene Arten von Lymphoidzellen bestehen und nicht nur schlechthin große und kleine, wie die Unitaristen annehmen, sondern verschiedene Arten großer und verschiedener Arten kleiner Lymphoidzellen, zwischen denen mindestens temporär funktionelle Unterschiede bestehen;

2.) das die im Peritonealexsudat auftretenden lymphoiden Monozytoidzellen und lymphozytiformen Elemente nicht ohne weiteres die gewöhnlichen Monozyten und Lymphozyten des Blutes sind; daß sie vielmehr hämato-morphologisch mit differenzierender panoptischer Färbemethodik und funktionell- färberisch mittels Vitalfärbung und Oxydasereaktion von jenen unterschieden werden können;

3) daß die lymphoiden Exsudatzellen, die großen wie die kleinen, nicht emigriert sondern lokal entstanden sind und als mobilisierte, die kleine außerdem als jugendlich indifferente, histiogene Mesenchymbindegewebszellen aufzufassen sind.;

4) daß diese aber mit den echten Lymphozyten des lymphatischen Parenchyms höchstwahrscheinlich doch in genetischem Konnex stehen möchten, d.h. imstande sind, derartige Zellen zu bilden und sich in solche umzuformen, soll damit nicht in Abrede gestellt werden."

In seinem Buch "Morphologische Hämatologie" (90) greift er dieses Thema nicht weiter auf. So kann der 1914 erschienene Artikel als der letzte Standpunkt A. Pappenheims zu diesem Thema gesehen werden. Auch die Theorie der

Entzündungszellen gibt ein Beispiel dafür, wie A. Pappenheim verschiedenste Meinung heranzieht um sie in ein immer komplexer werdendes theoretisches Gebäude einzubauen, ohne letztlich den endgültigen Beweis für seine Hypothesen erbringen zu können.

Wie wir heute wissen, wird die Plasmazelle als B-Lymphozyt im Knochenmark gebildet und entstammt der Stammzelle der anderen Blutzellen. Alle sogenannten Entzündungszellen, Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen stammen letztlich aus der Blutbahn. Blutzellbildung außerhalb des hämatopoetischen Gewebes im Bindegewebe ist nicht möglich.

4.3.4. Die Diskussion um verschiedene Formen von Leukämien

4.3.4.1. Die Standpunkte von A. Pappenheims Umfeld

Vor dem Hintergrund der Uneinigkeit der damaligen Hämatologen bezüglich der Einteilung der weißen Blutzellen ist verständlich, daß auch in Bezug auf die pathologischen Erscheinungen mit wesentlicher Beteiligung dieser Zellen Uneinigkeit herrschte. Ausgehend von der Einteilung und Entstehungstheorie R. Virchows, der das Krankheitsbild der Leukämie ausführlich in seinem Werk "Zellularpathologie"(105) beschrieben und benannt hatte, war die Antwort auf die Frage nach Herkunft und Ursache der Leukämien ein kontrovers diskutiertes Thema. Zum einen erforderten die durch die erweiterten Untersuchungsmöglichkeiten erhobenen Befunde eine Anpassung der Virchow'schen Theorie, zum anderen mußten auch hier auf Grund noch nicht ausreichender Methoden Fragen offen bleiben. In den aufgestellten Theorien spiegelte sich auch der grundlegende Standpunkt der jeweiligen Hämatologen zur Hämatopoese wieder. Ausgehend von der Auffassung, daß alle Blutzellen nicht im Blut selbst, sondern in blutbereitenden Organen, vor allem den Lymphdrüsen gebildet werden, sah R. Virchow in der Leukämie eine Erkrankung dieser Organe. Je nach Befall unterteilte er die Leukämien in eine lienale und eine lymphozytäre Form (105, S.153-154):

"Wenn man untersucht, von woher diese sonderbare Veränderung des Blutes stammt, so zeigt sich, daß in der großen Mehrzahl der Fälle mit überzeugender Konstanz ein

bestimmtes Organ immer wieder als das wesentlich erkrankte erscheint, ein Organ, welches häufig schon im Anfange der Krankheit als Hauptgegenstand der Klagen und Beschwerden der Kranken erscheint, nämlich die Milz. Daneben leidet sehr häufig auch eine auch eine Partie von Lymphdrüsen....Ich habe deshalb zwei Formen der Leukämie unterschieden, nämlich die gewöhnliche lienale und die lymphatische Form."

Auch stellte er bereits fest, daß sich das Blutbild der beiden unterschied. Bei lienalen Leukämien fand er den Milzzellen sehr ähnliche Zellen, bei den lymphozytären Formen handelte es sich vor allem um kleine, den Lymphozyten ähnliche Zellen (105, S.154). Er sah in dieser Erkrankung eine Hyperplasie der hämatopoetischen Gewebe, die zu einer gesteigerten Ausschwemmung dieser Zellen über die Lymphe in das Blut und zur Hemmung der Bildung roter Blutzellen führte (105, S.154):

"Hier scheint es also, daß allein die Vergrößerung der Drüsen, die mit einer wirklichen Vermehrung dieser Elemente (Hyperplasie) einhergeht, auch eine größere Zahl zelliger Teile der Lymphe und durch diese der Blutflüssigkeit zuführe, und daß in dem Maße, als diese Elemente überwiegen, die Bildung der roten Elemente Hemmungen erfährt."

Nachdem E. Neumann 1868 das Knochenmark als Blutbildungsstätte entdeckt hatte, führten ihn Untersuchungen an Patienten, die an Leukämie verstorben waren, zu der Annahme, daß das Knochenmark auch bei der Leukämie eine wichtige Rolle spielen müsse. E. Neumann hatte bei einem Fall von Leukämie die gleichen pathologischen Zellen im Blut wie auch im Knochenmark gefunden (38, S.13):

"So muß die Vermutung gerechtfertigt erscheinen, daß die von mir vorstehend beschriebenen Veränderungen des Knochenmarkes eine wenn auch nicht konstante so doch vielleicht häufige Teilerscheinung der leukämischen Erkrankung bilden, und es gewinnt die Frage, in welcher Beziehung dieselben in unserem Falle zu der leukämischen Blutbeschaffenheit stehen, eine allgemeine Bedeutung. Es handelt sich darum zu entscheiden ob es neben der lienalen und lymphatischen Form der Krankheit auch eine myelogene gibt."

Im weiteren bestätigte sich seine Vermutung, daß es sich bei der Leukämie, auch bei der lymphatischen, um eine primäre Erkrankung des Knochenmarks handelt, da er im weiteren keinen Fall von Leukämie vorfand, bei dem das Knochenmark nicht mit

beteiligt war, wie er 1878 nochmals ausführte (41). War dies 1870 nur eine Vermutung gewesen, so hält er jetzt fest (41, S.106):

"Es steht somit vorläufig der Annahme nichts entgegen, daß die Leukämie konstant mit einer pathologischen Veränderung des Knochenmarkes verbunden ist."

Unterstützung erhielt E. Neumann in diesem Punkt durch W. v. Waldeyer. In dem 1871 erschienenen Artikel "Diffuse Hyperplasie des Knochenmarkes; Leukämie" (108) waren ihm bei einem Fall von Leukämie die von E. Neumann beschriebenen Knochenmarksveränderungen ebenfalls aufgefallen. Er sah darin die gleichen hyperplastischen Veränderungen wie in der mitbefallenen Milz. Die gravierenden Blutveränderungen waren seiner Ansicht nach nur mit den schweren Knochenmarksveränderungen, nicht mit der relativ geringen Milzveränderung zu erklären. So ging er mit E. Neumann von einer primären Erkrankung des Markes und einem sekundären Befall der Milz aus. Er schreibt (108, S.316):

"Ich möcht daher auch das Knochenleiden hier in eine genetische Beziehung zur Leukämie bringen, wenn nicht als vorwiegenden Faktor, so wenigstens ex aequo, und das glaube ich, wird wohl kaum bezweifelt werden."

Sieben Jahre später führt E. Neumann seine Auffassung über Ursache und Entstehung der Leukämie in der Berliner Medizinischen Wochenschrift (41) weiter aus. Er bekräftigte seine Annahme, daß alle Leukämien myelogenen Ursprungs seien, und zwar auch die lymphatischen, denn in allen von ihm untersuchten Fällen war das Knochenmark mit beteiligt gewesen. Alle Milz- und Lymphknotenschwellungen ohne Beteiligung des Knochenmarkes faßte er als Pseudoleukämien zusammen. Mit W. v. Waldeyer trat auch er dafür ein, daß es sich bei den Veränderungen um eine Hyperplasie des Knochenmarksgewebes handele. Vielmehr als dies konnte er über den pathologischen Prozeß dieser Erkrankung jedoch nicht sagen (41, S.115):

"Über die Frage, zu welchen pathologischen Prozessen die Veränderungen bei der Leukämie zu rechnen seien, viele Worte zu verlieren, dürfte zur Zeit nicht geraten sein, und wir werden uns, wie zuerst Waldeyer vorgeschlagen hat, vorläufig sehr wohl damit begnügen können, von einer Hyperplasie des Knochenmarks zu sprechen. ... Hoffentlich wird eine nicht ferne Zukunft uns in den Stand setzen, nach genauerer Feststellung des

pathologischen Prozesses, Ausdrücke zu wählen, welche für das Wesen derselben bezeichnender sind."

So war durch E. Neumann das Knochenmark statt der Milz als primär erkranktes Organ bei der lienalen Leukämie, die dann auch als "myeloische" bezeichnet wurde, in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Während die nebensächliche Bedeutung des Milzbefalls bei myeloischer Leukämie allgemein anerkannt wurde, blieb die Frage nach dem eigentlich erkrankten Organ bei der lymphatischen Leukämie heftig umstritten. Ursache waren auch hier die kontroversen Theorien von Unitaristen und Dualisten. Für E. Neumann entstanden die reifen Blutzellen aus den "Markzellen", Zellen, die den Lymphozyten so glichen, daß er sie als Lymphkörperchen bezeichnete (siehe Kapitel 4.2.2.). So war es für ihn kein Widerspruch, auch die lymphatische Leukämie auf eine Hyperplasie des Knochenmarks zurückzuführen, zumal er ja auch hier immer einen Befall des Knochenmarkes beobachtet hatte und ihm Fälle mit Lymphdrüsenanschwellungen bekannt waren, die zu keiner Vermehrung der Lymphozyten im Blut geführt hatte. Diese Fälle wurden von ihm auch als "Pseudoleukämien" bezeichnet und von den Leukämien getrennt.

Ganz anders sah dies Paul Ehrlich. Indem er die hämatopoetischen Gewebe strikt in ein myeloides und ein lymphoides unterteilte, mußte er einen myelogenen Ursprung der lymphatischen Leukämie ablehnen. Hierfür war alleine das lymphadenoide Gewebe, also die Lymphdrüsen verantwortlich und die Knochenmarksbeteiligung nur metastatischer Natur. So bezeichnete er diese Form nicht als "lymphozytäre" sondern als "lymphadenoide" Leukämie. Äquivalent ist bei der "myeloiden" Leukämie das myeloide Blutbildungsgewebe primär erkrankt und, da dieses ausschließlich im Knochenmark vorkommt, auch nur dieses die Krankheitsursache. Entgegen E. Neumann deutete er aber auch die Knochenmarksbeteiligung bei lymphatischer Leukämie im Sinne einer metastatischen Absiedlung. Hatte R. Virchow die Leukämien nach dem klinischen Befund (Milz- oder Lymphknotenbefall) unterteilt und E. Neumann den Obduktionsbefund zur Diagnosestellung gefordert, so unterteilte Paul Ehrlich die Leukämien danach, ob im Blut polynukleäre Leukozyten und ihre Vorstufen oder lymphozytäre Zellen zu finden sind. Er legte in diesem Zusammenhang auch fest, welche Zellen im Blutpräparat vorhanden sein mußten um die Diagnose Leukämie zu stellen und schuf damit ein Kriterium die Erkrankung auch beim noch Lebenden feststellen zu können. Eine Knochenmarksuntersuchung, wie wir sie heute zur

Diagnosestellung heranziehen, konnte damals nicht vorgenommen werden. Anhand des Blutbefundes schloß er auf die erkrankten Organe (15).

Eine Modifikation der Ehrlich'schen Theorie mußte allerdings vorgenommen werden, als auch Fälle lymphozytärer Leukämie ohne jegliche Drüsenbeteiligung bekannt wurden. F. Pinkus, ein Schüler und enger Mitarbeiter P. Ehrlichs, machte daraufhin ein Zugeständnis an die Theorie E. Neumanns. Er interpretierte diesen isolierten Knochenmarksbefund bei lymphoider Leukämie als einen isolierten Befall des myelogenen lymphadenoiden Gewebes. Der dualistischen Theorie P. Ehrlichs treu bleibend, betonte er jedoch, daß dieses "myelogene" lymphadenoide Gewebe nicht als Bestandteil des Myeloidgewebe zu verstehen sei, sondern vielmehr als eine Art Absiedelung von lymphadenoiden Gewebe, wie man es überall im Organismus findet (15, S.5):

"Während das wahre Myeloidgewebe nach unseren heutigen Kenntnissen auf das Knochenmark beschränkt zu sein scheint, hat es den Anschein, als ob das lymphatische Gewebe eines der weitestverbreiteten histologischen Elemente sei, nicht der Masse nach, aber nach Ubiquität des Vorkommens. In seinen größeren Anhäufungen ist es ja allbekannt als Lymphdrüsen und Lymphapparat der Schleimhäute. In kleinen Nestern ist es aber in völlig normalen Organen überall. ... Es ist nun sehr wohl möglich, daß bei relativ geringer Beteiligung der Lymphdrüsen irgend ein anderes lymphatisches Organ der Hauptsitz der Veränderung sei, die Tonsillen, sie lymphatischen Apparate des Darmtraktes oder der Milz, da so gut wie die Lymphdrüsen alle anderen lymphadenoiden Gewebsteile den Anstoß zur Wucherung Folge zu leisten vermögen. Alle diese Formen haben ein gemeinsames Band in dem lymphämischen Blutbefund und stellen sich als nur durch gewisse grobe Eigenheiten von einander geschiedene Erscheinungsweisen einer einzigen Krankheit dar."

Wie wir in Kapitel 4.2. gesehen haben, konnten anhand der sich verbessernden Untersuchungsmethoden Zellformen immer genauer voneinander unterschieden werden. Bezüglich der Leukämien führte dies dazu, daß immer neue Fälle mit besonderen Zellkonstellationen beschrieben wurden, die nun den bisher bekannten zugeordnet werden mußten. Nicht selten tauchten Formen von Leukämien oder Pseudoleukämien auf, welche die aufgestellten Theorien zu widerlegen schienen. Da auch in dieser Diskussion die Interpretation und Zuordnung der verschiedenen leukämischen Zellen und die Bedeutung der beteiligten Gewebe im Vordergrund standen, war auch hier die unitaristische oder dualistische Grundeinstellung der einzelnen nicht zu leugnen. So

schließt sich der Dualist O. Naegeli der Einteilung und Auffassung von F. Pinkus und P. Ehrlich in seinem Lehrbuch "Blutkrankheiten und Blutdiagnostik" (35) an. Nach der Art der Gewebsveränderung unterscheidet er (35, S.303):

"...1.) eine lymphatische Leukämie, bedingt durch Wucherung lymphatischen Gewebes (eventuell auch vom Knochenmark ausgehend);

2.)eine myeloide Leukämie, bedingt durch Wucherung myeloiden Gewebes."

Mit Vermerk auf Einzelfälle, welche diese Ehrlich'sche Unterteilung zu widerlegen scheinen, führt er weiter aus (35, S.303):

"Damit war wohl das innerste Wesen der Leukämie, wenigsten histogenetisch, erfaßt; aber zahlreiche schwer zu klassifizierend Einzelfälle schienen auch diese Einteilung wieder in Frage zu stellen, dem Dualismus der Zellen wie ihrer Gewebe bedrohlich zu werden und die ganze Ehrlich'sche Lehre zu erschüttern."

Die Fälle von Leukämie, bei denen das Blutbild einer lymphatischen Leukämie mit Knochenmarksbefall ohne eine Beteiligung der Lymphdrüsen vorlag, führt ihn zu der gleichen Interpretation wie F. Pinkus, daß es sich bei der lymphatischen Leukämie nicht um eine lokalisierte sondern eine generalisierte Erkrankung des lymphatischen Gewebes handelt. Der alleinige Knochenmarksbefall ist ein Ausdruck dafür, daß hier eben nur das im Knochenmark vorhandene lymphatische Gewebe erkrankt. Gleiches nimmt er für die myeloische Leukämie an, die *"...aus undifferenzierten Adventitiazellen fast überall entstehen kann."* (35, S.304)

Der Unitarist E. Grawitz schließt sich dagegen in seinem 1902 erschienenen Buch "Klinische Pathologie des Blutes" (23) der Auffassung E. Neumanns an. Ausgehend davon, daß die Vorstufen der granulierten Knochenmarkszellen Lymphozyten, oder zumindest Lymphozyten-ähnliche Zellen sind, sah er in der lymphatischen Leukämie eine pathologische Vermehrung eben dieser Zellen (23, S.343):

"Nach allem vorausgegangenem ist nicht daran zu zweifeln, daß das Wesen der Leukämie in einer pathologisch gesteigerten Proliferation der verschiedenen Entwicklungsformen der Markleukozyten besteht, infolge deren teils solche Elemente in das Blut eingeschwemmt werden, welche physiologisch gar nicht darin vertreten sind, oder ein Übermaß von

solchen Formen, die physiologisch sicher nur in geringer Menge aus dem Marke in das Blut gelangen, wie die kleinen Lymphozyten - ähnlichen Zellen."

4.3.4.2. A. Pappenheims Beitrag

So wurde auch diese Frage der Hämatologie von dem unüberbrückbaren Zwist zwischen Dualisten und Unitaristen bestimmt und auch hier versuchte Artur Pappenheim diese Gegensätze in seiner Theorie so zu berücksichtigen, daß eine Einigung möglich würde. In einem 1902 erschienenen Artikel geht er neben anderen "Streitfragen" der Hämatologie auch auf die Leukämien ein (61, S.230-273). Wie in Bezug auf die Stammzellfrage und wie später noch ausgeführt werden soll, die perniziöse Anämie betreffend, gab er sich hier nicht mit einfachen klaren Aussagen, wie sie bei E. Neumann, P. Ehrlich und den anderen aufgeführt wurden, zufrieden. Seine vor allem theoretischen Ausführungen zu den Leukämien geben wiederum ein Beispiel für die immer weniger nachvollziehbaren, dafür um so ausführlicheren Argumentationen, welche die Hämatologie letztlich doch nur um eine weitere Theorie, oder besser Modifikation einer bereits vorhandenen Theorie ergänzten (61, 62a, 63, 76). Wie zu erwarten, vertrat er in erster Linie die "unitaristische" Theorie Neumanns, nach welcher alle Leukämien, auch die lymphatische, myelogenen Ursprungs sind. In einer ausführlichen Diskussion der Ehrlich'schen Theorie, lehnt er diese mit der Begründung ab, sie ließe unberücksichtigt, daß die sogenannten Pseudoleukämien mit ihren Lymphdrüsenanschwellungen nicht zwangsläufig in eine lymphatische Leukämie übergingen, wie es der Ehrlich'schen Theorie nach sein müßte. Auch die Auffassung von F. Pinkus lehnte er ab, da er die Theorie Neumanns für die plausiblere hält (61, S.243):

"Wenn schon zugegen werden soll, daß es bei dem Ineinanderfließen aller natürlicher Dinge oft sehr schwer sein wird, aus einer absoluten Zahl einen Übergangsfall mit Sicherheit zu erklären, wo die relative Lymphozytenvermehrung aufhört und die absolute anfängt, so gibt doch für die gewöhnlich zur Beobachtung kommenden Fälle, einzig und allein die Neumann'sche Lehre eine ausreichende und befriedigende Erklärung ab."

Die Bedeutung der von P. Ehrlich eingeführten Analyse des Blutbefundes für die Diagnose der Leukämie hebt er allerdings hervor. Dadurch glaubt er, auch hier einen

"kombinierten Standpunkt" zwischen Dualisten und Unitaristen zu vertreten (61, S.246):

"Somit glauben wir, einen kombinierten Standpunkt vertreten zu sollen, der diese neue Errungenschaft, die wir Ehrlich verdanken, der älteren Neumann'schen Auffassung zu Gute kommen läßt. Es bleibt also im wesentlichen für uns die Neumann'sche Auffassung bestehen, nur daß dieselbe sich die Ehrlich'schen Fortschritte auf hämatologischen Gebiete zu Nutze macht, bzw. es resultiert die Ehrlich'sche Lehre mit der einzigen aber prinzipiellen Konzession an Neumann, daß der Lymphdrüsenapparat niemals die alleinige und direkte Veranlassung einer Leucaemia lymphatica sein kann, sondern daß in allen Fällen von Leucaemia lymphatica eine Erkrankung des Knochenmarks wie bei der anderen Form der Leukämie als obligatorisch angesehen werden muß."

A. Pappenheim unterteilte die Leukämien und Pseudoleukämien in folgende Formen (61, S.247):

"Wir unterscheiden demnach nicht mehr mit Ehrlich lymphatische Pseudoleukämien und lymphatische Leukämien von myelogenen Leukämien, oder Pseudoleukämien und Lymphämien von Myelämien, auch nicht mit Pinkus lymphoide Pseudoleukämien und lymphoide Leukämien myelogenen Ursprungs, sondern bloß Lymphozytenpseudoleukämien lymphatischen, lienalen oder medullären Ursprungs, ferner Lymphozytenleukämie und gemischtzellige Leukämie, letztere beiden ausschließlich myelogenen Ursprungs."

Die in diesem Zitat vergleichsweise einfach anmutende Einteilung der Leukämien und Pseudoleukämien wirkt in der in Abbildung 16 wiedergegebenen Schema nicht mehr ganz so übersichtlich.

Auch pathophysiologisch unterscheidet sich nach der Auffassung A. Pappenheims die myeloide von den lymphoiden Leukämie. Während bei der myeloiden oder gemischtzelligen Leukämie das Zellengemisch des Knochenmarkes wuchere und diese Zellen vermehrt in die Blutbahn gelangen, käme es bei der Lymphozytenleukämie zu einer Hyperplasie von lymphadenoid degeneriertem Knochenmark (61, S.247):

"Es ist demnach die myeloide Leukämie eine einfache Myelämie normal zusammengesetzten Markes, somit keine reine Granulozytenleukämie, sondern, was ich wiederholt betont habe, eine gemischtzellige, bei der im Blut neben Granulozyten und lymphoiden Markzellen auch große und kleine Lymphozyten kursieren, gemäß der

Tatsache, daß dieselben schon präformiert im normalen Knochenmarksparenchym anzutreffen sind. Dagegen ist die reine Lymphozyten-Leukämie eine lymphadenoide Myelämie ... verursacht durch Einschwemmung des primär lymphadenoid degenerierten Knochenmarks in die Blutbahn."

Über beinahe 70 Seiten folgte 1904 eine weitere ausführliche, weitgehend theoretisch, Diskussion über "Leukämien" (63) und wie bereits in Kapitel 4.2.3. besprochen, wurden auch hier die Ausführungen immer komplexer. Nach ausführlicher Besprechung und Abwägung vor allem der Ehrlich'schen gegenüber der Neumann'schen Theorie und unter Einbeziehung der in der Literatur beschriebenen und selbst untersuchten Fälle von Leukämie sieht er sich veranlaßt, seine Einteilung unter verschiedenen Aspekten zu erweitern. So unterteilt er "nach früheren Gesichtspunkten" in vier verschiedene Formen von Pseudoleukämien und zwei Untergruppen von Leukämien, wovon die Untergruppe "lymphadenoid" nochmals in vier Unterformen unterteilt wird. Weiter unterscheidet er nach dem Organsitz drei Formen von Hyperplasien, wobei die dritte Untergruppe, Hyperplasie mit Sitz im Knochenmark erneut Unterteilungen erfährt. Eine weitere Einteilung erfolgt nach der Gewebshistologie in "lymphadenoide Hyperplasie" (a – c) und myeloide Hyperplasie des Knochenmarks. Den Abschluß bildet mit 5 ausführlich erläuterten Unterpunkten die Unterteilung nach der Zellproliferation. (63,S.295) ausgeführt. Auch in den ausführlichen Lehrbüchern der damaligen Hämatologen findet sich eine vergleichbar komplexe Ausführung nicht. Die schon sehr ausführlichen Ausführungen von E. Neumann, F. Pinkus und E. Grawitz erscheinen dagegen bescheiden, dem Versuch einer Aufklärung dieses sicher komplexen Bereiches der Hämatologie allerdings deutlich näher. Auch die weiteren Veröffentlichungen A. Pappenheims zu diesem Thema waren allesamt voluminös und von ähnlicher Weitschweifigkeit wie die vorherigen. 1908 ging er in dem Artikel "Über akute myeloide und lymphadenoide makrolymphozytäre Anämie" (76) auf mögliche Ursachen der oben erwähnten Erkrankungsformen ein. A. Pappenheim zog sowohl ein toxisches Geschehen wie auch ein von den einzelnen Zellen ausgehendes Geschehen in Erwägung. Allerdings sind auch hier seine Ausführungen vor allem ausführlich und weniger verständlich (76, S.370):

"Aber angenommen, das es spezifische leukämische Noxen gibt, so müßte man bei der hypothetischen Voraussetzung, daß wenigstens die myeloiden Leukämien durch intrazelluläre Parasiten hervorgebracht werden, folgende Postulate aufstellen.

Der intrazelluläre Parasit als solcher bedingt nur die Zellproliferation als eigentliche leukämische Schädigung, wirkt direkt nur als hyperplastischer Reiz.

Die spezifische Zytoplasie könnte nach der dualistischen Ansicht entweder von der spezifischen Natur der zufällig befallenen Zellen abhängen oder es könnten zwei verschiedene leukämische Noxen angenommen werden, deren eine elektiv nur das Myeloidgewebe, deren andere nur das Lymphadenoidgewebe befällt. ...

In diesem Sinne könnten natürlich sehr wohl mehrere leukämische Noxen existieren, aber von diesen könnte schon ein- und dieselbe je nach ihrer Virulenz bald lymphoplastisch, bald myeloplastisch auf die befallenen Zellen wirken. Es handelt sich dann jedenfalls nicht um bloße Gewebswucherungen im Sinne der Dualisten, um bloß gegen die Noxe vermehrte Lymphozytenbildung hier, und Vermehrung der präformierten Myelozytenbildung an ihren normalen Stätten dort, sondern in allen Fällen in erster Linie um Keimzellproliferation. Dies wäre die eigentliche direkte Parasitenwirkung. Die indirekte Parasitenwirkung und sekundär toxische Wirkung bestünde dann in zytoplastischer Modifikation der wuchernden Keinzellen. Es handelt sich nicht einfach um über die Norm gesteigerte normale Zytoplasie durch die Wucherungen der präformierten Keimzellen, um quantitative Vermehrung der normalen Zellbildung an der Stätte der normalen Zellbildung bei erhaltener Qualität dieser Zellbildung, d. h. um bloße Gewebshyperplasie, sondern um Wucherungen von Keimzellen, bald unter Steigerung der primären Zytoplasie, bald unter qualitativer Umstimmung der primären und Vermehrung der akquirierten neuen Zytoplasie (Entdifferenzierung durch akutere Prozesse), ganz so wie wir es bei sonstigen entzündlich toxischen nicht hyperplastischen Prozessen finden."

Dieses ungewöhnlich lange Zitat soll nicht nur die schwer wiederzugebende Auffassung A. Pappenheim bezüglich der denkbaren Auslöser der verschiedenen Leukämien ausführen, sondern auch als Beispiel gesehen werden für die theoretischen Gebäude, die A. Pappenheim zu den offenen Fragen der Hämatologie aufzubauen pflegte.

In dem oben erwähnten Artikel geht A. Pappenheim auch insbesondere auf die makrolymphozytäre Leukämie ein. Hierin spiegelten sich wohl am deutlichsten die widersprüchlichen Theorien von Unitaristen und Dualisten wieder. A. Pappenheim ging davon aus, daß letztlich alle Leukämien vom Großlymphozyt, der eigentlichen Stammzelle des myeloiden und lymphadenoiden Gewebes, ausgehen. Da diese Zellen

Myelozyten, Leukozyten und auch Splenozyten bilden können, sind sie auch jeweils die Ursprungszellen, die sich bei den verschiedenen Leukämien in die jeweils typischen Zellen differenzieren. Dies gilt auch für die leukämischen Herde in der Milz (76, S.407):

"Ferner, daß ebenso wenig myeloide Gewebe in der Pulpa vorkommen, daß die lienalen Splenoblasten (und Splenozyten) myelozytärer Umwandlung fähig scheinen, die myeloiden Großlymphozyten aber sowohl Myelozyten wie Lymphozyten und Splenozyten bilden können, dagegen die unreifen lymphadenoiden Parenchymzellen zwar artlich zur Gruppe der großlymphozytären (myeloiden) Keimzellen gehören, aber sich nicht mehr rückwärts myeloplastisch, sondern nur noch vorwärts lymphozytoplastisch betätigen können, demnach sich nicht mehr in die völlig gewebliche indifferenten mesenchymatischen leukoblastischen Keimzellen zurück entdifferenzieren können, welche wir konstant in normalen Knochenmark vorfinden; denn obwohl den myeloiden Großlymphozyten artlich zugehörig, sind sie doch bereits phylogenetisch und somit auch funktionell etwas weiter im einseitig lymphoblastischen Sinne differenziert."

Es ist hier bereits eine Annäherung an die Dualisten deutlich erkennbar, da er in den lymphadenoiden Parenchymzellen bereits differenzierte Zellen vermutet. Bei den verschiedenen Formen der Leukämien handelt es sich nach A. Pappenheim immer um ein Stehenbleiben auf einer Stufe der Differenzierung von der indifferenten Stammzelle zu entweder Myeloidzellen oder Lymphozyten und nicht, wie W. Türk 1904 vermutete, um einen Rückschritt auf eine embryonale Bildung der Blutzellen.

Indem W. Türk annahm, daß alle Blutzellen in der Embryonalentwicklung einer gemeinsamen einkernig ungranulierten Zelle entstammten, welche sich im weiteren Verlauf in die zwei Stammzellen des postembryonalen Organismus differenziert, sah er speziell in der großlymphozytären Leukämie einen Rückschritt auf eine embryonale Blutbildungsform. In seinen "Vorlesungen über klinische Hämatologie" (98) schrieb Türk dazu (98, S.393):

"Die Grundlage aller Zellentwicklung auch im Marke sind einkernige ungranulierte Zellen mit basophilem Protoplasma und blassem Kern. Von ihnen geht zweifellos im embryonalen Leben und ebenso zweifellos bei der hochgradig gesteigerten Leukozytenbildung des myeloid- leukämischen Markes die Bildung granulierter Elemente aus, Jedenfalls steht soviel fest, daß jeder irgendwie wesentliche Reiz, der auf das leukozytenbildende System des Markgewebes einwirkt eine Proliferation vor allem auch der ungranulierten

Markelemente zur Folge hat. Diese erscheinen somit gewissermaßen als eine Reservekraft des Markgewebes, die vielleicht in ruhigen Zeiten ungenützt bleibt, in stürmischen Zeiten aber zum Nachschubdienst in gewiß hohem Maße herangezogen wird und bei der myeloiden Leukämie wieder eine ähnliche Rolle spielen dürfte, wie im embryonalen Leben..."

Auch die Einordnung der großlymphozytären Leukämie betreffend waren sich diese beiden Hämatologen nicht einig. Für A. Pappenheim war der große Lymphozyt die gemeinsame Stammzelle und somit gab es für ihn auch nur eine Form von Großlymphozytenleukämie. W. Türk (102) dagegen ging wie O. Naegeli (35) von je einer eigenen Stammzelle der beiden Zellreihen aus und unterschied damit zwei Formen dieser Leukämie. Wie wir in Kapitel 4.2.2.4 gesehen haben, nähert sich A. Pappenheim, wie aus den letzten Werken seines Schaffens, der "Morphologischen Hämatologie" (90) und "Die Zellen der leukämischen Myelosen" (89), hervorgeht, letztlich den Dualisten soweit an, daß auch er von zwei verschiedenen Stammzellen ausgeht, die phylogenetisch lediglich durch die mesenchymale Wanderzelle verbunden sind. So auch in der Frage nach der großlymphozytären Leukämie. In seinen 1914 erschienenen Ausführungen über die leukämischen Myelosen geht er wie W. Türk von zwei Formen aus, einer lymphozytären, bei der vor allem die Lymphoblasten, und einer myelozytären, bei der die Lymphoidzellen, die Stammzellen von Myelozyten und Erythrozyten, wuchern (89, S.12-15). In dem oben erwähnten Werk (89) leitet er anhand der von ihm aufgestellten Differenzierungs- und Alterungskriterien der Blutzellen die Pathogenese der Leukämie her. Auf verschiedenen Differenzierungsebenen stehen bleibend kommt es seiner Ansicht nach zur vorzeitigen Alterung der Zellen. Hieraus schließt er (89, S.24):

"Auch die cytotypische maturatio praecox nuclei ist wieder ein Beweis, das es sich bei der leukämischen Blutbildung nicht um Hyperfunktion des hämatopoetischen Apparates zwecks beabsichtigter Blutreaktion, d. h. nicht um eine bloße reaktive, limitierte, funktionelle, teleologische Vermehrung der reifen Blutzellen zu einem funktionellen Zweck handelt, sondern um eine blinde dysteleologische, tumorartige, mehr oder weniger überstürzte, totale Gewebshyperplasie (Hyperplasie des totalen Myeloidgewebes oft mit Einbeziehung der Erythroblasten) ohne Rücksicht auf den funktionellen Zweck, mit nur zufälliger sekundärer Mitalteration des Blutes unter Verschiebung auch der unreifsten Bildungszellen ins Blut hinein."

Die Abbildung 17 zeigt das zugehörige "*synoptische Universalschema der pathologischen leukämischen und allgemeinen Myeloidozytogenese.*" (89, S.25)

4.3.4.3. Die heutige Sicht

Aus heutiger Sicht lag A. Pappenheim mit seiner Begründung des myeloiden Ursprungs der lymphatischen Leukämie ganz richtig, da es tatsächlich eine gemeinsame Stammzelle von Lymphozyten und Myelozyten gibt. Allerdings handelt es sich bei den Blutzellen der großlymphozytären Leukämie nicht um die Stammzelle, sondern bereits um Lymphozyten, wenn auch um nieder differenzierte. Es lassen sich heute durch zytogenetische Untersuchungen verschiedenste Unterformen von myelogener wie auch lymphatischer Leukämie unterscheiden.

Definitionsgemäß ist eine Leukämie heute im Neumann'schen / Pappenheim'schen Sinne immer eine vom Knochenmark ausgehende, proliferative Erkrankung, bei der unreife Zellen in das Blut ausgeschwemmt werden, die dann weitere Organe infiltrieren. Die verschiedenen Formen werden nach morphologischen Kriterien den einzelnen Zellen zugeordnet. So wird die chronisch- myeloische Leukämie zusammen mit der Polyzythämie und der essentiellen Thrombozythämie den myeloproliferativen Erkrankungen zugerechnet, während das lymphatische Äquivalent als eine Form von niedermalignen Hodgkin- Lymphomen nach der Kielklassifikation eingeordnet wird (26,S.679-695).

Obwohl viele der damals offenen Fragen mittlerweile geklärt sind, ist heute eine recht komplexe Einteilung der Leukämien und vor allem der Lymphome (damals Pseudoleukämien) üblich. So waren kompliziertere Theorien sicher auch gerechtfertigt. Die bei A. Pappenheim vorzufindenden Ausführungen sind jedoch in der damaligen Zeit einzigartig und auch aus heutiger Sicht kaum nachvollziehbar. Aus einer spärlichen Zahl an überprüfbaren Befunden baute sich ein kontinuierlich wirrer werdendes Gebilde an Theorien auf, ohne daß ein Gedanke an eine Verifizierung dieser Theorien geäußert wurde. Da diese nicht nur heute, sondern ebenfalls zu Pappenheims Zeit, kaum verständlich und ausgesprochen kompliziert waren (siehe W. Türks Kritik in Kapitel

4.5.), konnten sie allenfalls partiell zur Klärung offener Fragen in der Hämatologie beitragen.

Wie bereits zuvor bei der Bewertung der Stammzelldiskussion ist auch hier für die Beurteilung des Einflusses von A. Pappenheim auf die Weiterentwicklung des physiopathologischen Verständnisses der Blutzellkrankheiten zwar ein enormer quantitativer Beitrag zu sehen. Dieser Beitrag war allerdings bereits zu Pappenheims Lebzeiten als wenig weiterbringend angesehen worden, ein Urteil, dem sich auch der heutige Leser geneigt ist anzuschließen.

4.4. Artur Pappenheim zu Herkunft, Entstehung und Pathologie der roten Blutzellen

4.4.1 Einleitung

Im Mittelpunkt der Diskussion um die roten Blutzellen stand wie bei den weißen Blutzellen deren Herkunft und ihr verwandtschaftliches Verhältnis zu den anderen Blutzellen. Die Diskussion hierüber nahm eine Sonderstellung ein, da die Erythrozyten auf Grund ihrer Kernlosigkeit und ihres Hb – Gehaltes immer unter besonderen Bedingungen untersucht und betrachtet wurden und so auch ihre Einordnung in den Blutzellstammbaum unter diesen besonderen Gesichtspunkten geschah. Daneben widmeten sich die damaligen Hämatologen natürlich der Entkernung der roten Blutzellen sowie der Frage nach der Bedeutung der erythrozytären Riesenzellen, der Megaloblasten und Megalozyten.

Mit der Herkunft der roten Blutzellen beschäftigte sich A. Pappenheim vor allem in den ersten Jahren seiner wissenschaftlichen Tätigkeit. Seine am Pathologischen Institut in Berlin 1895 unter Rudolf Virchow vorgenommene Dissertation (47) hatte die Entkernung der Erythrozyten zum Thema. In dem folgenden Artikel untersuchte er die Verwandtschaft zwischen den Megalozyten, den Normozyten und deren genetischer Verbindung zu den weißen Blutzellen. Die Untersuchungen hierzu hatte er Säugetierembryonen, zum Teil auch Embryonen entwicklungsgeschichtlich niederer Tiere, wie Frösche und Lurche vorgenommen.

4.4.2. Die Entstehung der roten Blutzelle.

4.4.2.1. Die Standpunkte aus A. Pappenheims Umfeld

Die Frage nach Abstammung und Entstehung der roten Blutzellen war bereits vor Pappenheim kontrovers diskutiert worden. Die einen gingen von einer farblosen

Vorläuferzelle aus, andere nahmen eine bereits gefärbte Zelle an, eine dritte Gruppe sah in den ausgestoßenen Kernen der Erythrozyten die eigentlichen Vorläuferzellen.

Im Zusammenhang mit der Entdeckung des Knochenmarkes als postembryonalem Blutbildungsorgan war E. Neumann 1868 zu der Ansicht gelangt, die roten Blutzellen stammen von ungefärbten Markzellen ab, die sich in den Blutbahnen zu roten Blutzellen umwandeln. Bestätigt fand er diese Auffassung allerdings nur bei Studien der embryonalen Blutbildung. Im postembryonalen Organismus konnte er die bei Embryonen gemachte Beobachtung zwar nicht wiederfinden, ging jedoch davon aus, daß es sich hier wie dort um einen einheitlichen Blutbildungsmodus handeln müsse (39). 1890 führt er seinen Standpunkt hierzu in dem Artikel "Über die Entwicklung roter Blutkörperchen im neu gebildeten Knochenmark" (41a) nochmals aus. Eine Vermehrung der roten Blutzellen rein durch Teilung schließt er seinen Untersuchungen zufolge aus, da er zu wenig in Teilung befindliche rote Blutzellen beobachtet hatte. Vielmehr hält er eine ständige Neubildung von "Blutnestern" im Mark für den wahrscheinlichen Regenerationsmodus der roten Blutzelle. Seine Untersuchungen zeigten (41a, S.390),

"...daß sich jederzeit neues rotes Mark mit zahlreichen roten Blutkörperchen bilden kann. Die auch im postembryonalen Blut immer neu auftretenden Blutnester zeigen, daß die postembryonal vorhandenen jungen roten Blutzellen sich nicht nur von proliferationsfähigen Elementen ableiten, da diese nicht ausreichend vorhanden sind..."

Er widerspricht hiermit der 1884 von G. Bizzozero vertretenen Meinung, der die Bildung roter Blutzellen aus farblosen Vorstufen als reine Hypothese ansieht und von einer Vermehrung durch Zellteilung ausging (2).

Eine weitere Theorie zu der Bildung der roten Blutzellen stand, wie bereits erwähnt, in engem Zusammenhang mit der Theorie der Kernaustoßung. So sah G. E. v. Rindfleisch, der die Ausstoßung der Erythrozytenkerne als erster beschrieben hatte, in den ausgestoßenen Kernen die farblosen Blutzellen des Knochenmarkes, aus denen wiederum die kernhaltigen Vorstufen entstehen. Einen Beweis hierfür konnte er jedoch nicht erbringen (95, S.40):

"Ich glaube sicher, daß die ausgewanderten Kerne nichts anderes sind, als jene Art farbloser Blutkörperchen des Knochenmarkes, welche ich oben als scheinbar freie Kerne

beschrieben habe, weil sie mit einem unverhältnismäßig großen Kern und wenig Protoplasma ausgestattet sind. Doch wer kann das beweisen..."

Diese Theorie, bei den ausgestoßenen Kernen handele es sich um farblose Blutzellen, führte sogar zu der Auffassung, die kernhaltigen roten Blutzellen als Mutterzellen aller Blutzellen zu betrachten. So hatte S. Engels bei Untersuchungen an weißen Mäusen als erste Blutzelle eine große hämoglobinhaltige Zelle gefunden, die er als Mutterzelle aller Blutzellen interpretierte. Durch Teilung bildeten sich, so seine Theorie, hieraus Tochterzellen, die er als "*Metrozyten 2. Generation*" (19) bezeichnete. Diese wiederum reifen zu kernhaltigen roten Blutzellen und stoßen schließlich ihren Kern aus. Aus dem Kern entstehen dann die weißen Blutzellen und sogar die Blutplättchen (19,S.245).

Eine strikte Trennung zwischen Vorstufen der roten und der weißen Blutzellen im Knochenmark hatte dagegen A. Löwit in dem 1891 erschienen Artikel "Die Anordnung und Neubildung von Leukoblasten und Erythroblasten in den blutbildenden Organen" (29) vorgenommen. Anhand der, seiner Ansicht nach, deutlich verschiedenen Kerne war eine Differenzierung in noch Hb- freie Erythroblasten und Leukoblasten möglich. Auch zeichne letztere eine amöboide Beweglichkeit aus, welche den Erythroblasten nicht zu eigen sei. Eine lymphoide ungefärbte Vorstufe der roten Blutzellen zweifelte er nicht an, allerdings sei diese nicht mit den Vorstufen der weißen Blutzellen identisch (29,S.602).

4.4.2.2. A. Pappenheims Beitrag

Mit seinem 1898 erschienen Artikel "Abstammung und Entstehung der roten Blutzellen" (50) befaßte sich A. Pappenheim erstmals mit der Frage nach der Herkunft der roten Blutzellen. Ziel dieser Arbeit war es, die Umwandlung von farblosen in rote Blutzellen näher zu beschreiben (50, S.89-90):

"Unsere Aufgabe soll vielmehr bloß darin bestehen, rein morphologisch die farblosen und gefärbten Blutzellen rücksichtlich ihrer bei der Transformation etwa in Betracht kommenden Formbestandteile zu beschreiben und zu vergleichen, Ähnlichkeiten und

Unterschiede hervorzuheben, und so umgekehrt zu schließen was bei der Umbildung wohl verloren gegangen, was andererseits neu gebildet sein möchte."

A. Pappenheim geht hier bereits davon aus, daß die roten Blutzellen aus farblosen hervorgehen. Er begründet dies mit der großen Ähnlichkeit von ganz schwach gefärbten Zellen mit Hb-losen Zellen. Auch stammten ja die roten Blutzellen phylogenetisch von farblosen Rundzellen des "zytogenen" Gewebes und ontogenetisch von den farblosen Zellen des Ovulum ab, für ihn ein weiteres Argument für seine These, so wie auch Abnahme des Hämoglobins bei vermehrter Neubildung von roten Blutzellen in Folge einer Anämie (50, S.90):

"Aber auch sonst sollte man von vornherein erwarten, das die roten Blutkörperchen von farblosen Gebilden sich ableiten lassen müßten ... wenn man in Erwägung zieht, daß phylogenetisch bis zum Amphioxus herauf die Blutkörperchen aller Tiere durch Rundzellen des zytogenen Gewebes repräsentiert werden, also durch farblose Gebilde, die nur bei ganz wenigen Arten gelöstes Hb in ihrem Zelleib aufgespeichert haben ...

Für einen genetischen Zusammenhang der roten mit den weißen Blutkörperchen spricht ferner die ontogenetische Betrachtung, welche lehrt, daß sämtliche Zellen des Organismus aus den farblosen Blastomeren des Ovulum hervorgehen, sowie experimentell – pathologische und klinische Beobachtungen, daß nach Blutverlusten und intravasaler Zerstörung roter Blutkörperchen eine Inkongruenz zwischen Zahl und Hb- Gehalt sich bemerkbar macht..."

Ähnlich wie A. Löwit kommt auch A. Pappenheim zu dem Ergebnis, daß es anhand der Kerne möglich ist, auch noch nicht Hb- haltige Vorstufen der Erythroblasten von Leukoblasten zu unterscheiden. Allerdings bedeuten diese Kernunterschiede nicht gleichzeitig eine strikte Trennung von weißen und roten Blutzellen, vielmehr schließt er daraus, daß der Hb- Bildung eine Kernveränderung voraus gehen muß (50, S.151):

"Ich resümiere unsere Ergebnisse in folgenden Thesen:

1.) Bei geeigneter Fixierung und distinkter Färbung sind Leukozyten- und Erythrozytenkerne stets mit Sicherheit unterscheidbar.

2.) Hb-führende Zellen mit Leukozytenkernen kommen nicht vor, anscheinend Hb- frei Zellen mit Erythrozytenkernen sind bereits als Erythrozyten zu bewerten.

3.) *Bei der postulierten Umwandlung der basophilen Leukozyten in Erythrozyten gehen die Kernveränderungen den Veränderungen im Zytoplasma voraus."*

Im weiteren standen die roten Blutzellen für A. Pappenheim nicht mehr so sehr im Vordergrund. Vielmehr widmete er sich mehr der Frage nach der Stammzelle aller Blutzellen und der Beziehungen zwischen den verschiedenen weißen Blutzellen. In den im weiteren Verlauf seiner Tätigkeit aufgestellten Stammbäume finden jedoch auch die roten Blutzellen ihren Platz. Sie stellen hierbei stets differenzierte, den granulierten Leukozyten ebenbürtige Knochenmarkszellen dar, so erstmals 1902 in dem Artikel "Neuere Streitfragen aus dem Gebiete der Hämatologie" (61). Hier gehen die Megaloblasten als Mutterzellen aus der gemeinsamen Stammzelle, dem "großen Lymphozyten" hervor, um entweder zu altern oder sich zu Normoblasten zu differenzieren, die ihrerseits zu Normozyten und Erythrozyten altern. (61, S.218). Ein nicht durchgezogener Pfeil im Rahmen dieses Stammbaums brachte A. Pappenheim heftige Kritik von Seiten des Wiener Hämatologen W. Türk ein. Mit diesem Pfeil deutete A. Pappenheim an, daß er eine Bildung von Normoblasten aus kleinen Lymphozyten für eine *"unter Umständen mögliche Entwicklung"* hielt. In seinem Werk "Vorlesungen über klinische Hämatologie I" (98) zieht W. Türk im Kapitel über die Entstehung der roten Blutzellen zwei Möglichkeiten in Betracht: 1) die Abstammung der roten von farblosen Blutzellen, 2) eine gemeinsame Stammzelle, die sich in verschiedene Richtungen differenziert. Das Entstehen der roten Blutzellen aus den Leukozyten des zirkulierenden Blutes lehnt er unter Hinweis auf deren spezifischen Zellfunktionen ab (98, S.261):

"Wir haben zwingende Gründe, anzunehmen, daß auch die weißen Blutkörperchen des kreisenden Blutes Gebilde darstellen, welche für spezifische Zellfunktionen hoch differenziert sind. Es widerspricht aber allen aus den Gesetzen der Entwicklungsgeschichte abzuleitenden Erfahrungen, wenn wir annehmen wollen, daß eine hochdifferenzierte Zelle den Ausgangspunkt für eine andere, gleichfalls hoch, aber in eine ganz andere Richtung differenzierte Zellart bilde."

Auch die Tatsache, daß die roten Blutzellen in der Embryonalentwicklung weit zahlreicher vorkommen als die weißen, bestätigen seine Annahme. Da allerdings beide Zellarten auf Mesenchymzellen zurückgeführt werden können liegt zumindest hier eine gemeinsame Stammzelle vor. Die von A. Pappenheim angenommene Bildung der

Erythrozyten aus kleinen Blutlymphozyten ist für W. Türk also undenkbar. Vielmehr schließt dieser eine dritte Stammzelle neben der myeloischen und der lymphoiden nicht ganz aus, wobei er den rein hypothetischen Hintergrund dieser Annahme mehrfach betont (98, S.395):

"Ob überhaupt Leukozyten und Erythroblasten dieselbe Stammzelle haben, wäre übrigens erst einwandfrei zu erweisen. Es gibt Erythroblasten, ehemals es Leukozyten auch in der primitivsten Form gibt, und Gefäßendothelien haben im frühesten Embryonalleben die Funktion der Bildung von kernhaltigen Erythrozyten, liegt es nicht nahe an ähnliches zu denken..."

Diese Vorstellung findet nun wiederum A. Pappenheims Mißfallen, wie aus seiner Rezension des Werkes W. Türks hervorgeht (66). Zwar hält er im weiteren eine Bildung von Erythrozyten aus kleinen Blutlymphozyten nicht mehr für wahrscheinlich, aber von einer dritten Stammzelle auszugehen, zumal er zu der Zeit noch eine gemeinsame postulierte Stammzelle für alle Blutzellen postulierte, ist ihm fremd. In seinem Werk "Morphologische Hämatologie"(90) ging er letztlich von der Existenz einer gemeinsamen Stammzelle von Leukozyten und Erythrozyten, dem Lymphoidozyten aus, die sich zum "lymphoiden chromoblastischen Megaloblast" durch Kernveränderung weiterentwickelt, dieser differenziert sich erst zum polychromen, dann zum orthochromen Normoblasten, und aus diesem geht letztlich der orthochrome Normozyt hervor. Dieser verliert schließlich durch Alterung seinen Kern und wird zum im Blut zirkulierenden Erythrozyten (siehe Abbildung 13 und 14).

Soweit die Einordnung der Erythrozyten in den Blutzellstammbaum nach A. Pappenheim. Im Folgenden sollen weitere damals offene Fragen im Zusammenhang mit den Erythrozyten, wie die Frage nach der Entkernung und die Pathogenese der Perniziöse Anämie näher erläutert werden.

4.4.3. Die Entkernung der roten Blutzellen.

4.4.3.1. Die Standpunkte aus A. Pappenheims Umfeld

Die Tatsache, daß eine so wichtige Zelle wie der Erythrozyt keinen Kern aufzuweisen hatte, war für viele Forscher, die sich damit beschäftigten, kaum zu akzeptieren. Von einigen wurde die Kernlosigkeit sogar ganz geleugnet, sie vermuteten einen unsichtbaren Kern, der z.B. durch bestimmte Lösungen sichtbar gemacht werden könnte (45,S.67). Andere gingen davon aus, die Kerne der Erythrozytenvorstufen seien postmortale Erscheinungen, entstanden durch Gerinnung der normalerweise im ganzen Zelleib verteilten Kernsubstanz (46,S.435). In seinem 1852 erschienen Werk "Handbuch der Gewebelehre" (28) ging Rudolf A. v. Kölliker, Professor für Anatomie und Physiologie in Würzburg, von einer Atrophie der Erythrozytenkerne aus. Diese Ansicht fand allgemeine Verbreitung, bis 1880 sein Nachfolger E. v. Rindfleisch bei Untersuchungen des Knochenmarks von Meerschweinchen die Ausstoßung eines kompletten Kerns beschrieb (95, S.8):

"Diesen Vorgang habe ich, durch eine glückliche Wahrnehmung begünstigt, wiederholt sehr genau verfolgen können. Man sieht, der Kern, von etwas farblosem Protoplasma umhüllt, verläßt die Zelle und läßt ein glockenförmiges Gebilde von rot- gelber Farbe zurück, welches sofort als in der Form noch etwas abweichendes, kernloses Blutkörperchen erscheint."

Die ausgestoßenen Kerne identifizierte er als jene farblosen Knochenmarkszellen, von denen er die roten Blutzellen ableitete. Er ging also von einem Kreislauf aus, bei dem im Knochenmark die roten Blutzellen durch erneute Plasmaanreicherung der ausgestoßenen Kerne neu gebildet wurden. Noch im gleichen Jahr veröffentlichte Paul Ehrlich seine Ansicht zur Entkernung der Erythrozyten (10). Er ging mit G. E. v. Rindfleisch davon aus, daß die kleinen kernhaltigen Vorstufen der Erythrozyten, die auch als Normozyten bezeichnet werden, ihren Kern ausstoßen. Die Megalozyten, deren enorme Größe und deren Kern sie von den Normozyten deutlich unterschied und die nach P. Ehrlich postembryonal nur unter pathologischen Bedingungen auftraten, diese Zellen, so nahm er an, verlieren ihren Kern durch Degeneration. 1884 wurde G. E. v.

Rindfleischs Beobachtung der Kernausstößung von dem italienischen Hämatologen G. Bizzozero (2) und 1893 von Conrad S. Engel (18), einem Assistenten Paul Ehrlichs, bestätigt. Neben den Vertretern der Kernausstößung fanden sich weiterhin Anhänger des von R. A. v. Kölliker vertretenen Kernschwundes. Zu ihnen zählten der Königsberger Pathologe Ernst Neumann sowie A. Löwit. Während E. Neumann, wie A. v. Kölliker, von einer Atrophie des Kernes ausging (39), hielt A. Löwit einen Zerfall des Kernes für wahrscheinlicher (29).

4.4.3.2. A. Pappenheims Beitrag

Vor diesem Hintergrund greift A. Pappenheim die Frage nach der Entkernung der Erythrozyten erneut auf. Sie ist Inhalt seiner Dissertation (47) und damit sein erster wissenschaftlicher Beitrag zur Hämatologie. Als Untersuchungspräparate dienten ihm frisches wie auch fixiertes Blut von Menschen und Mäuseembryonen, sowie Schnittpräparate vom Knochenmark, embryonaler Milz und der Leber von Tieren. Seine Untersuchungen führten ihn zu dem Schluß, daß es sich bei der Entkernung der Erythrozyten am wahrscheinlichsten um Kerndegeneration mit anschließender Auflösung handele. In seinen Präparaten fand er mehrere Formen von Kerndegenerationen, von denen er annahm, daß sie mit dem jeweiligen Alter der Zelle korrelierten. A. Pappenheim hatte nun an roten Blutzellen sowohl Kernpyknosen (Schrumpfung) wie auch Karyorrhexis (Kernzerfall) vorgefunden. Wie später im Zusammenhang mit den Leukozyten ging er davon aus, daß sich durch Kernpyknose vor allem senile Kerne auflösten, die Kernpyknose also "...die einfache Atrophie des Greisenalters" (47,S.83) darstelle. Die Karyorrhexis dagegen hielt er für den Absterbeprozess eines kranken jugendlichen Kernes. Auf beide Formen der Kerndegeneration folgt dann die Auflösung des Kernes (47,S.83). Da nun in seinen Präparaten beide Formen des Kernschwundes vertreten waren, ging A. Pappenheim davon aus, daß der Kernschwund der Erythrozyten von Alter und Größe der Zellen unabhängig sei. Die Phase des Kernschwundes bezeichnete er als "Metaphase". Er schrieb (47, S.88):

"Aus unserem Befund geht ferner hervor, daß die Metaphase der Erythrozyten kein Ausdruck der Reife der Blutzellen ist, da sowohl alte wie auch junge Erythroblasten in dieselbe eintreten. Das Alter der Zellen erkennt man vielmehr an ihren Kernverhältnissen;

die Beziehungen, in der Größe und Hb- Gehalt zueinander und zur Reife der Zelle stehen, scheint eine ziemlich verwickelte zu sein."

Als Auslöser des Kernverlustes nahm A. Pappenheim eine Ernährungsstörung im Kern an. Den Grund eines Kernschwundes vermutete er in der dadurch erreichten Vergrößerung der respiratorischen Oberfläche der Zelle (47, S.88):

"Der Grund der Metaphase wird wohl in irgendwelchen Ernährungsstörungen des Kernes zu suchen sein; welcher Art dieselben sein mögen, darüber können wir bis jetzt kaum mehr als Vermutungen haben, auch wann und unter welchen Umständen dieselben auftreten, ist noch unbekannt. (Überanstrengung infolge zu häufiger Teilung bei jungen, Inaktivität bei alten Zellen?) Zweck der Metaphase dürfte wohl aber unzweifelhaft Vergrößerung der respiratorischen Oberfläche sein und als eine Art funktioneller Anpassung an die Bedürfnisse äußerst lebhaften Stoffwechsels der Säugetiere aufzufassen sein."

Die von G. E. v. Rindfleisch vertretene Kernausstößung hielt A. Pappenheim für unwahrscheinlich. Dafür gab er zwei Gründe an. Zum einen hatte er selbst in keinem Präparat eine Kernausstößung beobachtet, zum andern hielt er, wie auch Ernst Neumann, G. E. v. Rindfleischs Arbeitsmethoden für inadäquat und dessen Beobachtungen für Artefakte. G. E. v. Rindfleisch hatte seine Untersuchungen an Knochenmarkzupfpräparaten in 0,75%iger Kochsalzlösung vorgenommen. Nach dem A. Pappenheim unter anderen Untersuchungsbedingungen ein gegensätzliches Ergebnis erzielt hatte, wiederholte diese Untersuchungen unter den von G. E. v. Rindfleisch angegebenen Voraussetzungen und kam zu folgendem Ergebnis (47, S.61):

"...und nachdem ich ebenfalls an frischem Blute unter geeigneteren Bedingungen zu einem entgegengesetzten, eher für die Anschauung Neumanns sprechenden Resultate gelangt bin, erübrigt es nun nur noch, den Versuch Rindfleischs zu wiederholen, um den dabei unterlaufenen Fehler aufzudecken. ...Ich konnte, nachdem nunmehr das Deckgläschen umzogen war, Rindfleischs Beobachtungen Punkt für Punkt bestätigen und mit dem einzigen Zusatz, daß hier bei embryonalen Zellen allmählich unter dem Einsatz von Kochsalzlösung das Zellplasma gänzlich zerstört wurde. Es wurde aber nunmehr für mich zur Gewißheit, daß die chemische oder physikalische Wirkung der Kochsalzlösung resp. die Verdünnung des Serums Ursache des Phänomens sei."

Er warf G. E. v. Rindfleisch vor, daß es unzulässig sei, "...ohne sich auf Übergangsbilder stützen zu können, einen derartigen Schluß zu wagen."(47,S.71) Auch die Theorie verschiedener Entkernungsformen bei Normozyten und Megaloblasten, wie sie Paul Ehrlich vertrat, lehnte A. Pappenheim mit den Worten ab: "*Schon diese prinzipielle Differenzierung zwischen doch nur graduell unterschiedlichen Gebilden mußte den Skeptiker frappieren.*"(47,S.72) Und für zwei Zellen, die der gleichen Zellart angehören, geht er davon aus, daß "*...die Natur sich zu einem Zweck aber wohl nie zweier Mittel, zumal bei der selben Art von Zellen, bedient... .*" (47, S.72).

Eng mit der Diskussion um die Entkernung der Erythrozyten verknüpft, war die Frage nach der Herkunft sogenannter "freier Kerne" im Blut. Vermutlich handelte es sich hierbei um kleine Lymphozyten, deren schmaler Randsaum mit den damals üblichen Präparationstechniken nicht immer sichtbar wurde. Das Vorkommen dieser "freien Kerne" galt den Vertretern der Kernausstößung als ein wichtiges Argument für ihre Theorie. Wie oben beschrieben, sah G. E. v. Rindfleisch in ihnen die eigentlichen Vorläuferzellen der Erythrozyten. Auch P. Ehrlich hatten sie dazu veranlaßt, die Kernausstößung zumindest für die Normoblasten in Erwägung zu ziehen (10). A. Pappenheim, der die Hochachtung, die er für seinem Lehrer Paul Ehrlich empfand, mehrfach betonte, übte an dieser Auffassung deutlich Kritik. Er glaubte nicht, daß sich Zellkerne, die sich so ähnlich sind, wie die der Normoblasten und Megaloblasten, auf unterschiedliche Weise entkernen. Daß P. Ehrlich dieser in seinen Augen falschen Ansicht anhing, erklärte er sich durch den Mangel an kernhaltigen Zellen und freien Kernen bei Präparaten, wie sie im klinischen Bereich vor allem verwendet werden. A. Pappenheim wie auch Ernst Neumann hatten ihre Untersuchung bezüglich der Kernausstößung vor allem an Präparaten embryonaler Blutbildungsgewebe von Säugetieren vorgenommen (47, S.39):

"Daß Ehrlich die freien Kerne nicht in dem von mir soeben angedeuteten Sinne auslegte, läßt sich wohl leicht daraus erklären, daß bei klinischen Blutuntersuchungen die Ausbeute an kernhaltigen Zellen und freien Kernen doch nur eine relativ geringe ist, mehrere recht typische Übergangsstufen sich in einem Präparat nur selten darbieten und, wenn man wie gewöhnlich meist nur auf die Kerne achtet, die gewöhnlich verschwindend geringen Änderungen des Zellplasmas, weil wenig auffällig, leicht übersehen werden."

A. Pappenheim war in seiner Dissertation bezüglich der freien Kerne zu der Ansicht gelangt, sie seien das Resultat einer pathologischen Zytoplasmadegeneration alter

Erythroblasten. Da die geringe Zahl der freien Kerne in keinem Verhältnis zu der großen Zahl an kernlosen Erythrozyten stand, konnten sie seiner Meinung nach nicht durch Kernausstoßung entstanden sein. Typische morphologische Merkmale dieser pathologischen Plasmadegeneration fand er in Struktur- sowie Färbeunregelmäßigkeiten des Kernes, sowie in Vakuolen- und Körnchenbildung im Zytoplasma. Viele freie Kerne fänden sich, so A. Pappenheim, bei Anämien und Leukämien. Allerdings räumte er ein, daß auch dies nur eine Theorie sei, die bestätigt werden müsse oder durch eine neue ersetzt werde. Diese müsse dann aber gut begründet und auf einwandfreie Arbeitsmethoden zurückzuführen sein, womit er auf G. E. v. Rindfleisch anspielte (47, S.38):

"Wenn nun aber bei näherer Betrachtung sich eine bessere, durch beobachteten Tatbestand fundierte Erklärung für die Entstehung der freien Kerne finden sollte, so zwar, daß man nicht den Entwicklungsgang direkt wahrnehmen, so doch eine ganze Reihe ungezwungen miteinander in Konnex zu bringender Übergangsstufen ausfindig machen kann, so dürfte es wohl erkenntnistheoretisch und methodologisch unbeanstandet bleiben, wenn man eine in der gängigen Biologie gänzlich unvermittelt dastehende Lehre, das Dogma von einem im Zelleben ohne Beispiel dastehenden Vorgang fallen läßt, zumal, wenn dieser nur als Kunstprodukt infolge ungeeigneter und anfechtbarer Versuchsbedingungen, nicht aber bei verbesserten Bedingungen der gleichen Methode beobachtet, bei einer einwandfreien Kontrollmethode aber überhaupt nicht gefolgert werden konnte."

So vertrat A. Pappenheim, wie viele der damaligen Hämatologen, die Ansicht, der Kern der Erythrozyten würde in der Zelle aufgelöst und die "freien Kerne" entstünden durch pathologische Degeneration des Zytoplasmas alter Erythroblasten.

Auch an dieser Diskussion wird deutlich, wie schwierig sich Einigungen in der damaligen Hämatologie gestalteten. Schon die Untersuchungsmaterialien und Präparationstechniken waren auch hier nicht einheitlich und die jeweils verwendete Methode erschien dem jeweiligen Untersucher verständlicherweise die beste. Hierin liegt sicherlich auch der Grund dafür, daß die Kliniker eher Dualisten, die Pathologen und Embryologen eher Unitaristen waren. Auch A. Pappenheim muß zu letzterer Gruppe gezählt werden. Zwar war er, wie aus seinem Lebenslauf hervorgeht, auch klinisch tätig, seine wissenschaftliche Arbeiten entstanden jedoch meist in Zusammenarbeit mit den pathologischen Instituten. Auch die von ihm Schwerpunktmäßig gewählten Untersuchungsmaterialien, die Wichtigkeit, die er der

vergleichenden Anatomie und Phylogenese beimaß, sind charakteristisch für die anatomisch-pathologisch orientierten Hämatologen der damaligen Zeit. In seiner Dissertation wird dies bereits ganz deutlich. Bereits hier hält er die Untersuchungen im Rahmen der Blutbildung von Säugetieren als die geeignetere zur Lösung der Frage nach der Entkernung (47, S.54), seine Beobachtungen und Argumentationen zu den Alterungskriterien der Zellen zeugen von der Bedeutung, die er auch in den folgenden Arbeiten morphologischen Kriterien beimißt (47, S.43).

4.4.4. Die Perniziöse Anämie.

4.4.4.1. Die Standpunkte von A. Pappenheims Umfeld

Unter den Bluterkrankungen galt den Anämien immer schon großes Interesse und besonders die Ursachen der perniziöse Anämie waren ein umstrittenes Thema. Seit Rudolf Virchow wurde die Ursache der Anämie auf zelluläre Fehlregulationen zurückgeführt. Ausgehend davon, daß die roten Blutzellen aus Lymphozyten gebildet werden, führt er die Bleichsucht oder "Chlorose" in seinem Werk "Die Cellularpathologie" (105) auf eine gestörte Umbildung von Lymphozyten in Erythrozyten zurück. Das erkrankte Organ wären damit die Lymphdrüsen. Im Vergleich zur Leukämie führt er aus (105, S.202):

"Während in der Leukämie gewissermaßen an die Stelle der roten Körperchen farblose treten und eine eigentliche Verminderung der Zellen im Blute nicht zustande kommt, so vermindern sich bei der Chlorose die Elemente beider Gattungen, ohne daß das gegenseitige Verhältnis der farbigen zu den farblosen in einer bestimmten Weise gestört würde. Es setzt dies eine verminderte Bildung überhaupt voraus, und wenn man schließen darf, wie ich allerdings glaube, daß man im Augenblick nicht anders kann, daß auch die roten Körperchen von den Lymphdrüsen aus dem Blute zugeführt werden, so würde dies alles darauf hindeuten, daß in der Chlorose eine verminderte Bildung an diesen Teilen stattfindet."

Mit der Entdeckung des Knochenmarkes als Blutbildungsorgan rückte dieses Organ auch in den Mittelpunkt der Diskussion um die Ursachen der Anämien, insbesondere

der perniziösen Anämie. Diese immer "verderblich" (perniziös), also mit dem Tod, endende Erkrankung wurde 1822 von dem Engländer J. A. Combe am Royal College in Edinburgh erstmals ausführlich erwähnt. 1868 beschrieb Michael A. Biermer, Professor für Pathologie in Zürich, die klinischen Symptome genau und wies darauf hin, daß die betroffenen Patienten aus schlechten Wohnverhältnissen stammten und sich minderwertig ernährten. Außer einer degenerativen Verfettung des Herzmuskels hatte er keine Veränderungen an Organen feststellen können (5, S.119-120). Mit der voranschreitenden Technik der Untersuchungen des Blutes und der blutbereitenden Organe konnten auch die Organveränderungen dieser Erkrankung näher untersucht werden. So stellte J. Cohnheim 1876 fest, daß diese Erkrankung eng mit dem Knochenmark verbunden sein mußte. Bei an Perniziosa verstorbenen Patienten hatte er eine abnorme Umwandlung von gelbem in rotes Knochenmark beobachtet und folgerte als Ursache eine primäre Erkrankung des Knochenmarks (45). Dem widersprach Ernst Neumann ein Jahr später. In einem in der Berliner Klinischen Wochenschrift erschienen Artikel deutete er die bei perniziöser Anämie stark gesteigerte Umwandlung von gelbem in rotes, Blutzellen produzierendes Mark als einen Hinweis auf eine reaktive Veränderung des Knochenmarkes. Auf Grund eines Defizits an roten Blutzellen, dessen Ursache noch nicht bekannt war, kommt es seiner Meinung nach zu einer kompensatorischen Überproduktion von Blutzellen im Knochenmark. In diesem Sinne erklärte er sich auch das Vorkommen der großen unreifen Erythrozytenformen im Knochenmark und im Blut (40). Diese Theorie Ernst Neumanns über die Ursache der perniziösen Anämie wurde 1887 bestätigt, als L. Lichtheim, Professor für Innere Medizin in Königsberg, Darmparasiten als eine Ursache dieser Knochenmarks- und Blutveränderungen herausfand (45). Ein weiterer wichtiger Beitrag kam 1880 von Paul Ehrlich. In seinem 1880 erschienenen Artikel "Regeneration und Degeneration roter Blutscheiben bei Anämie" (10) beschrieb Paul Ehrlich bei schweren Anämien das Vorkommen von drei verschiedenen Formen kernhaltiger roter Blutzellen im strömenden Blut (10, S.410):

"1) Normoblasten, in der Größe der normalen roten Blutscheiben;

2) Megaloblasten, die einen 2-4fachen Durchmesser der normalen roten Blutzellen aufweisen können und

3) die recht seltenen Mikro- und Poikilozyten."

Während unter normalen Bedingungen die kernlosen Erythrozyten aus etwa gleich großen, kernhaltigen Vorstufen, den Normozyten, und diese wiederum aus Normoblasten gebildet würden, fand er die etwa 4 -5 mal größeren Megaloblasten vor allem bei der embryonalen Blutbildung sowie bei perniziöser Anämie. Das Vorkommen dieser Zellen im postembryonalen Organismus deutete er auf Grund dieser Beobachtung als einen pathologischen Rückschritt auf einen embryonalen Blutbildungsmodus, dessen Ursache er nicht kannte (14,S.147):

"Ich sehe daher den megaloblastischen Typus als den der embryonalen Blutbildung an, und fasse daher alle Zustände, bei denen im fertigen Organismus derartige Gebilde vorkommen, als Rückschlag ins Embryonale auf."

Die begleitende Anämie erklärte er sich in der stark eingeschränkten Funktionstüchtigkeit dieser Zellen. Zum einen ging aus einem Megaloblasten nur ein Megalozyt hervor, während ein Normoblast viele Normozyten bilden konnte, zum andern sah er durch das übergroße Volumen der Zellen die respiratorische Fläche des gesamten Hämoglobins verkleinert. Die Zellen waren damit gegenüber den Normozyten durch ihre Funktionsuntüchtigkeit als minderwertiger anzusehen (10, S.418). Paul Ehrlich schloß bestimmte Noxen als Auslöser dieser Knochenmarksveränderungen nicht aus, es handle sich im Fall der perniziösen Anämie also um eine primäre Anämie. Dieser müßten aber die sekundären Formen der perniziösen Anämien gegenübergestellt werden, bei denen sich die Knochenmarksveränderung durch eine vorausgegangene Anämie ergaben (14,S.152):

"Es ist möglich, daß gewisse Noxen an erster Stelle blutbereitende Organe in dieser Richtung alterieren, das wäre dann die wirkliche primär – perniziöse Anämie, denen die sekundär – perniziösen Anämien gegenüberstünden, bei denen sich die Veränderungen des hämatopoetischen Systems erst später an eine schon vorhandene Anämie anschließen."

In der zweiten Auflage des Werkes "Die Anämie" (19) faßte der enge Mitarbeiter von P. Ehrlich, A. Lazarus, die von ihnen vermutete Ätiologie der perniziösen Anämie wie folgt zusammen (19, S.101):

"Man findet die progressive perniziöse Anämie häufig;

1. in Fällen, bei denen wiederholte oder lang andauernde Blutungen vorangegangen waren;

2. in Fällen, in denen äußerst schlechte Ernährung, elende Wohnungsverhältnisse, Überarbeitung u. ä. m. auf die Gesundheit eingestürzt waren;

3. im Gefolge anderer Krankheiten, insbesondere der Verdauungsorgane, ferner der Syphilis, der Malaria, des Typhus abdominalis."

Weshalb sich allerdings eine perniziöse Anämie auf dem Boden einer anderen Anämie ausbildete, diese Frage war auch für A. Lazarus und P. Ehrlich noch ungeklärt.

Anders als P. Ehrlich und A. Lazarus ging O. Naegeli von einer durch Toxine bedingten Funktionsstörung des Knochenmarkes aus, die einen Zerfall der Erythrozyten, eine verminderte Bildung der Leukozyten und das Wiederauftreten der embryonalen Blutbildung zur Folge habe (35, S.254):

"Die perniziöse Anämie im Sinne Biermer – Ehrlich ist eine wohl stets toxogene Anämie, erzeugt durch Toxine verschiedenen Ursprungs, charakterisiert durch eine ganz bestimmte morphologische und funktionelle Änderung des Knochenmarkes. Unter dem Einfluß der Gifte entsteht ein starker Zerfall der roten Blutkörperchen, eine Insuffizienz der Leukopoese und ein kompensatorischer Rückschlag der Erythropoese in embryonale Bahnen."

Chronische Blutverluste, wie sie P. Ehrlich in Erwägung zieht, hält O. Nägeli nicht als Ursache für möglich (35, S.259):

"Viele Autoren zählen chronische Blutverluste zu den Ursachen der Biermer'schen Anämie. Diese Auffassung ist irrig oder doch völlig unbewiesen. Vielmehr schafft die perniziöse Anämie eine hämorrhagische Diathese, die also erst eine Folge des Leidens ist. Niemals sieht man bei den hochgradigsten Blutungsanämien das hämatologische Bild der perniziösen Anämie auftreten."

Von einer gehemmten Entkernung als Pathomechanismus der perniziösen Anämie mit ihren Megaloblasten, ging der Würzburger Pathologen G. E. v. Rindfleisch aus. Als erster hatte er die Ausstoßung eines Erythrozytenkernes beobachtet (95). In dem 1880 erschienenen Artikel "Über den Fehler der Blutkörperchenbildung bei der perniziösen Anämie" (95a) kommt er zu dem Schluß, Megaloblasten und Megalozyten entstünden durch eine pathologische Hemmung der Entkernung. Er schreibt (95a, S.165):

"...daß bei der perniziösen Anämie die kernhaltigen roten Blutkörperchen des Knochenmarkes statt kernlos zu werden, ihren Kern behalten, um in übermäßiger Weise hämoglobinhaltiges Protoplasma anzusetzen und dadurch selbst zu sehr großen, aber für die Ernährung wertlosen Zellriesen anschwellen."

4.4.4.2. A. Pappenheims Beitrag

Artur Pappenheim dagegen ging bei perniziöser und auch den anderen Anämieformen, wie E. Neumann, von einem rein regenerativen Geschehen im Knochenmark aus, deren Ursache außerhalb des Knochenmarkes liegen mußte und nicht zu einer primären Schädigung des Markes führte, sondern dieses zur Neubildung von roten Blutzellen anregte. Schon 1900 war er im Rahmen seiner Untersuchungen über Lymphämien und Lymphdrüsenanschwellung (53) zu dem Schluß gekommen, daß es sich bei der perniziösen Anämie, wie bei den anderen Anämien, um eine allein der Regeneration dienenden Reaktion des Knochenmarkes handele. Auch in der Bildung der Megaloblasten sah er nicht wie Paul Ehrlich einen pathologischen Rückschritt auf einen embryologischen Blutbildungsmechanismus, sondern lediglich eine gesteigerte Bildung der auch unter normalen Bedingungen im Knochenmark vorkommenden Megaloblasten (53, S.186):

"Nun glaube ich aber ziemlich sicher nachgewiesen zu haben, daß jedes normale rote Mark, auch das alter Tiere, ebenso wie das Rippenmark von Kindern mit Emphysem, präformierte Megaloblasten führt, aus denen sich eben die eigentlichen Normoblasten erst differenzieren müssen. Es kann sich demnach also nicht um primäre Neubildung solcher Zellen handeln und man darf nicht behaupten, daß ihr bloßes Vorkommen in qualitativer Hinsicht überhaupt das Wesen dieser Krankheit bedingt."

Das vermehrte Auftreten dieser Zellen im Blut erklärte er sich durch den Versuch, das Mißverhältnis zwischen Bedarf und Bildungsvermögen zu kompensieren (53, S.187):

"Das Symptom des Auftretens von Megaloblasten im Blut setzt demnach eine zwar ganz besonders hochgradige, doch immerhin limitierte nicht schrankenlose Vermehrung, keinesfalls aber eine Neubildung dieser Zellen innerhalb des Markes voraus, wie solches sehr einfach zustande kommen dürfte, wenn eben derartig starke regenerative Reize das Organ treffen, daß die gewöhnlichen Normoblasten trotz Zuhilfenahme selbst direkter Kernteilungen und überstürzter Karyorrhexis nicht mehr ausreichen, sondern gar die unfertigen Vorstufen und Mutterzellen derselben, ohne sich zu Normoblasten differenzieren zu können, für die respiratorische Funktion erhalten müssen."

Daraus folgert er weiter (53, S.188):

"Die Biermer'sche Anämie ist also nicht prinzipiell, sondern eigentlich nur graduell, von den einfachen Anämien unterschieden durch die Stärke des regenerativen Reizes beziehungsweise das Reaktionsvermögen, d. i. die Disposition des von Reiz getroffenen Knochenmarkes; tritt zwischen beiden ein Mißverhältnis ein, beginnt die Neubildung mit der chronischen Schädigung nicht mehr Schritt zu halten, so treten Megaloblasten ins Blut über. ... Letzteres läuft aber nicht parallel mit der Stärke des regenerativen Reizes, d.h. des Blutverlustes, ist also kein Kriterium für die Schwere der Krankheit, sondern nur für die reaktive Fähigkeit des mit dem Blutersatz betrauten Organs."

Ein Jahr später geht er der Frage nach der Ursache der Anämien bei Untersuchungen des Knochenmarkes beim Winterschlaf verschiedener Tiere weiter auf den Grund und stellt fest, daß es sich bei allen Anämien um eine regeneratorsche Reaktion des Markes und nie um eine primäre Anomalie der Blutbildung handelt (55, S.375):

"Was die Blutbildung bei Anämien betrifft, so handelt es sich stets und überall um regeneratorsche Blutbildung, d.h. um einen sekundären funktionellen Vorgang, der seinen morphologischen Ausdruck in gewissen oben geschilderten symptomatischen Veränderungen des Knochenmarks findet, nie um eine primäre Blutbildungsanomalie, beruhend auf primären Störungen der Hb- Formation im Knochenmark, oder gar um eine primäre anatomische Erkrankung und Degeneration des Knochenmarkes."

A. Pappenheim war der Meinung, daß die bei Anämien typische Armut an Blutzellen zwangsläufig die Bestrebung des Knochenmarkes, diese zu kompensieren, nach sich zieht. Er nimmt im weiteren eine Unterteilung der Anämien in zwei Unterarten vor. Die erste Art, die "primär hämophtische Anämie" ist gekennzeichnet durch gesteigerten Untergang von roten Blutzellen und beinhaltet die traumatischen und toxogenen Anämien. Auch die perniziöse Anämie zählte er zu den toxogenen Anämien. Die zweite, die "primär myelophtische Anämie" äußern sich durch eine verminderte Blutbildung des Markes und geht auf meist Tumor- bedingte Einschränkungen des Blutbildungsorganes zurück, wie es bei Erkrankungen wie Myelomen, lymphatischen Wucherungen oder traumatischen Schädigungen der Fall ist.

Die Zusatzbezeichnungen "hämophtisch" und "myelophtisch" stellen sicherlich einen Fortschritt bei der pathophysiologischen Einteilung der Anämien dar. Sie sind dennoch ein weiteres Beispiel für die A. Pappenheim typische Kreativität zur Einführung immer neuer Namen.

Die in den folgenden Jahren veröffentlichten Ausführungen zur perniziösen Anämie zeichnen sich durch immer komplexere, im wesentlichen hypothetische, Ausführungen aus, die nicht nur kaum nachvollziehbar sind, sondern sich immer weiter von dem klinischen Bild und den dazugehörigen Organveränderungen entfernen. So führte er 1906 in einem für ihn ungewöhnlich kurzen Beitrag zu Anämien erneut den Hintergrund der Anämieentstehung wie folgt aus (70,S.114):

"Der Grund der Anämie steht also nicht in einfacher Parallelität zur äußeren Ursache der Anämie, dem hämolytischen oder anerythroblastischen (erythroblastischen) Blutbedürfnis, sondern ist vor allem wesentlich umgekehrt proportional der positiven funktionellen Potenz des Markes und direkt proportional der negativen Aktivität des Markes. Die Schwere der Anämie ist somit direkt proportional der Größe dieser negativen Aktivität, d.h. dieser relativ zur Reizgröße zu geringen Reaktion."

Er faßt seiner Ausführung schließlich zusammen (70, S.114):

"Ätiologisch sind alle Anämien sekundär. Pathogenetisch auf das primum movens bezogen, sind hierunter zu unterscheiden hämolytische (= primär hämolytische) und myelophtische (= primär myelophtische). Als Myelopathien aufgefaßt sind die hämolytischen Anämien sekundäre, rein funktionelle, bzw. erythroregenerative, also funktionell plastische Prozesse."

Die geschilderten sind die aktiven Myelopathien oder aktiven Anämien. Die passiven Myelopathien sind teils anerythroblastisch (nervös- kachektisch), teils anerythroregenerativ (nachweisbare Hämolyse, marastisch, senil ohne Knochenmarksreaktion, aplastische Anämie)"

Zumindest aus heutiger Sicht ist gut nachvollziehbar, daß ihm solche Ausführungen den Vorwurf der unnötigen Kompliziertheit einbrachten (siehe Kapitel 4.5.). An dieser Einteilung der Anämien weiter festhaltend, erschien 1911 ein weiterer Artikel von A. Pappenheim zu diesem Thema mit dem Titel: "Definition, hämatologisches Blutbild und pathologisch- differentialdiagnostische Blutkriterien der perniziösen Anämie" (85). Ausgehend von der bestehenden Meinungsdiskrepanz, ob es sich bei der perniziösen Anämie um eine primäre oder sekundäre Anämie handele, ordnet er sie erneut den sekundären und hier vor allem den toxisch und durch Wurmerkrankungen bedingten Anämien zu, wobei er von einem nicht weiter erläuterten "kryptogenetischen" Toxin als Auslöser speziell der perniziösen Anämie ausgeht (85, S.1376):

"Meine Herren! Zunächst gibt es gar keine primäre perniziöse Anämie. Jede sog. perniziöse Anämie bei Bothriocephalus u. s. w. ist ebenso wie die einfachen sekundären Anämien sekundär, muß sekundäre Folge sein entweder einer primären Hämopathie, einer Hämotoxikose oder Blutvergiftung, oder aber einer Myelopathie bzw. Myelotoxikose. Das gilt speziell auch von der sogenannten echten perniziösen Anämie im engeren Sinne, auch ist sie nicht primär idiopathisch, sondern wie die ihr sonst gleichen Bothriocephalusanämie sekundär, nur daß das toxische Agens kryptogenetisch ist."

Als einen Grund der noch nicht erzielten Einigung unter den Hämatologen zu diesem Thema sieht er im folgenden die unterschiedliche Interpretation der Bezeichnung "perniziöse Anämie". Er hält eine Differenzierung zwischen perniziöser Anämie als hämatologischem und klinischem Begriff für nötig, da die Trennung der perniziösen Anämie sich seiner Auffassung nach aus der Interpretation der Bezeichnung ergibt (85, S.1376):

"Zweitens muß man bei dem Begriff der perniziösen Anämie, wie er bisher in Anwendung kam, unterscheiden einmal die perniziöse Anämie als hämatologischen Begriff, als Blutbild, und das andere Mal die perniziöse Anämie als Krankheit, als klinischen Begriff. Dieser letztere ist die sogenannte echte perniziöse Anämie im engeren Sinne. Der erste Begriff ist der weitere, umfassendere, der letztere ist ein subordinierter Teil des ersteren. Weil diese Unterscheidung bisher nicht überall bewußt geschah, daher die Verwirrungen der

Meinungen. Die Forscher, welche die perniziöse Anämie nur als eine bestimmte Blutveränderung auffaßten, behaupten bis auf den heutigen Tag ihre prinzipielle Unterscheidbarkeit von sonstigen sekundären Anämien, Die Forscher, die in der perniziösen Anämie (der echten oder primären) des Menschen einen bestimmten Krankheitsbegriff sehen, behaupten, daß es nach dem Blutbild eine durchgreifende Veränderung gegenüber sekundären Anämien nicht gibt."

Er schlägt im weiteren vor, allein die "echte", im Sinne Ehrlichs definierte perniziöse Anämie als "Biermer'sche Anämie" und nur die im weitläufigeren Sinne als Perniziösa bezeichnete Anämien weiterhin als perniziöse Anämie zu bezeichnen. Auch diese Ausführung ist ein weiteres Beispiel für die Wortspiele, anhand derer A. Pappenheim versucht, Klarheit in die komplexe Materie der Hämatologie zu bringen. Es ist ihm ein weiteres Anliegen in diesem Artikel, klarzustellen, daß er in den Megaloblasten nicht, wie er es Ehrlich unterstellt, "das ursächliche Symptom", "die ursächliche Natur" für die Anämie sieht. Nicht der Megaloblast mache die Anämie, so führt er aus, sondern er ist nur ein begleitendes Symptom. Wie wir oben gesehen haben war auch Ehrlich nicht der Auffassung, die perniziöse Anämie käme durch die Megaloblasten zustande, vielmehr sah er in ihnen ein nur für dieses Krankheitsbild typisches Symptom. A. Pappenheim sah in der vermehrten Bildung dieser Blutzellen jedoch nur eine Form von Regenerationsbestreben des Knochenmarkes (85, S.1377).

In seinem Werk "Morphologische Hämatologie II" (91) faßt er seine Einteilung der Anämien nochmals zusammen. Hier grenzt er primäre hämoptische Anämien ab, die sich nach ihren Ursachen unterteilen lassen in eine traumatisch- hämorrhagische und eine hämatotoxische Form. Bei traumatischen Anämien ist die Blutbildung seiner Ansicht nach quantitativ gesteigert, ansonsten aber normal. Megaloblasten finden sich, wie normalerweise auch, im Mark, jedoch nie im Blut. Der Verlauf der hämatotoxischen Anämien beruht dagegen auf einer überstürzten, abnormen Blutzellneubildung. Diese äußert sich in einer einseitigen Vermehrung der Megalozyten und deren Vorstufen auf Kosten der Normozytenbildung. Während sich, so A. Pappenheim, normalerweise die Megaloblasten zu Normoblasten weiterentwickeln (91,S.74):

"...verläuft die Blutbildung bei den schweren Anämien derart, daß fast alle großen Lymphozyten zur Megaloblastenbildung verwandt werden, welche sich keine Zeit zur Normoblastendifferenzierung nehmen, sondern sich selbst als solche größtenteils

homoplastisch vermehren, bzw. zu alten Megaloblasten heranwachsen. Die vorhandenen Normoblasten machen ihrerseits Anstrengungsversuche, sich selbst zu erhalten und zu vermehren. Statt der heteroplastischen differenzierten Teilung der jüngeren Megaloblasten zu Normoblasten haben wir hier eine homoplastische Vermehrung jüngerer Megaloblasten, und das Endresultat sind nicht reife, neugebildete Normoblasten, sondern vermehrt ungeeignete alte Megaloblasten."

Durch ein "kryptogenetisches Agens" ausgelöst, zählte er auch die perniziöse Anämie zu der Gruppe der toxisch bedingten sekundären Anämien. In dem erhöhten Farbeindex bei Megalozyten sah er einen Anhaltspunkt für die Giftwirkung auf das Hämoglobin. So schließt sich hier A. Pappenheim mit deutlich komplizierteren und im Detail kaum nachzuvollziehenden Begründungen E. Neumann und im weiteren Sinne auch O. Naegeli an und sieht in der perniziösen Anämie eine sekundäre Erkrankung des Knochenmarks.

Wenn sich die Theorie einer verursachenden toxischen Substanz auch nicht bestätigt hat, lagen E. Neumann, O. Naegeli und A. Pappenheim mit ihrer Auffassung von einer regenerativen Reaktion des Knochenmarks ganz richtig. Bei der perniziösen Anämie handelt es sich in der Tat nicht um eine primäre Erkrankung der Knochenmarkes, sondern um einen Mangel an Vitamin B12.

Kommentar:

4.5. Verständigungshindernisse in der Hämatologie am Beispiel A. Pappenheims und W. Türks.

4.5.1. Hintergrund

Die inhaltlichen Differenzen, die um die Jahrhundertwende die Hämatologen spalteten und der Beitrag A. Pappenheims dazu wurden in den vorherigen Kapiteln ausgeführt.

"Die Ärzte haben schon immer gerne gestritten, die Hämatologen ganz besonders." (5, S.23)

Hier soll anhand des Streites zwischen A. Pappenheim und W. Türk die unterschiedliche Argumentation und Herangehensweise der beiden Forscher an die offenen Fragen auf dem Gebiete der Hämatologie verdeutlicht werden. In Wilhelm Türk hatte A. Pappenheim einen Kritiker, dem es sehr am Herzen lag, Übersicht in die verschiedenen Theorien und Nomenklatur der Hämatologie zu bringen. Dieses Ziel hatte er mit A. Pappenheim gemeinsam. Jedoch erschienen W. Türk A. Pappenheims Beiträge diesbezüglich ihr Ziel in einer solchen Weise zu verfehlen, daß sie ihn zu heftigster Kritik veranlaßten.

Dabei spielten natürlich auch die unterschiedlichen inhaltlichen Auffassungen keine unbedeutende Rolle. Wilhelm Türks Beitrag zur Stammzellfrage basierte im wesentlichen auf der dualistischen Theorie P. Ehrlichs. Auch W. Türk ging im postembryonalen Organismus von zwei verschiedenen Stammzellen aus (siehe Kapitel 4.2.1.). A. Pappenheim sah zu Beginn der Auseinandersetzung noch im großen Lymphozyten die gemeinsame Stammzelle und schloß unter bestimmten Bedingungen eine Bildung von z.B. Erythrozyten aus kleinen Lymphozyten nicht aus, wie er es 1902 in dem Artikel "Neue Streitfragen auf dem Gebiete der Hämatologie" (61) ausführte.

4.5.2 W. Türk's Kritik an A. Pappenheims Arbeiten

Die oben erwähnten, von A. Pappenheim bis dahin vertretene Theorie zur Blutzellbildung lagen W. Türk vor, als er den 1904 erschienenen ersten Teil seines Werkes "Vorlesungen über klinische Hämatologie" (98) schrieb. Zwei Anliegen verfolgte W. Türk mit diesem Buch. Zum einen wollte er die Methoden der im klinischen Alltag immer wichtiger werdenden Blutuntersuchungen mit all ihren Schwierigkeiten schildern, um damit Fehler bei der Herstellung und schließlich der Interpretation zu vermeiden, zum anderen das Neue auf dem Gebiete der Hämatologie, wie auch die noch offenen Fragen und verschiedenen Auffassungen hierzu in verständlicher Form darlegen. Bereits in seinem Vorwort kritisiert er die Fülle an Bezeichnungen und Theorien auf dem Gebiet der Hämatologie, die nichts als Verwirrung stifteten (98, S.VIII):

"Noch ein zweiter Übelstand spielt eine große Rolle. Die Hämatologie ist jung, und es gibt in ihr eine ganz beträchtliche Reihe ungeklärter Fragen. Das wäre an sich kein Unglück. Aber gerade dort, wo klare Begriffe fehlen, ist an Namen und Worten kein Überfluß. Bei uns an Namen; und zwar an verschiedenen Namen für die gleichen und an gleichen Namen für verschiedene Dinge. ... Auch diesem Übelstand helfen unsere Lehrbücher nicht ab, im Gegenteil sie steigern ihn eher.

In diesem Punkt Wandel zu schaffen, soweit es in meinen Kräften steht – das war der leitende Gesichtspunkt bei der Abfassung meiner "Vorlesungen über klinische Hämatologie", deren ersten Teil ich hiermit der Öffentlichkeit übergebe. Ich bitte, sie auch nach diesem Standpunkt zu beurteilen."

In 14 Vorlesungen unterteilt, geht er im folgenden ausführlich darauf ein, was für einen Kliniker auf dem Gebiete der Hämatologie von Bedeutung ist. Beginnend mit den technischen Voraussetzungen, Blutentnahme, Blutzellmessung, Hämoglobinbestimmung, Färbetechniken bis hin zur ausführlichen Wiedergabe der damaligen Literatur bezüglich der verschiedenen Blutzellen und ihrer Herkunft und Bedeutung findet alles seinen Platz. Seine Ausführungen zeugen von fundierten Kenntnissen der damaligen Literatur und ausgiebigen Erfahrungen bei der Präparation, Fixation, Färbung und deren möglichen Fehlerquellen und die daraus folgenden

falschen Interpretationen, so z. B. die Dicke eines Präparates in Bezug zum Durchmesser der Zellen (98, S.169-170).

Bezüglich der Benennung der einzelnen Zellen war er penibel bemüht, klarzustellen, was er unter den verschiedenen Zellbezeichnungen verstand und es gelang ihm so in der Tat eine meines Erachtens klare und verständliche Darstellung der verschiedenen Blutzellen und ihrer Bedeutung aus der damaligen Sicht. Während die erste Hälfte des Buches den technischen und methodischen Voraussetzungen gewidmet ist, beschäftigt er sich in der zweiten Hälfte mit der normalen und pathologischen Histologie der einzelnen Blutzellen, deren Bildung und deren Zusammenhängen. Seine eigene Theorie basiert im wesentlichen auf den Anschauungen Ehrlichs. Wie wir sahen, lagen in diesem dualistischen Ansatz die inhaltlichen Differenzen zwischen W. Türk und A. Pappenheim begründet. Zentraler Punkt ist die Bedeutung der ungranulierten, basophilen Zellen in Bezug zu den differenzierten Granulozyten und Erythrozyten, insbesondere in Bezug auf das Vorkommen von Lymphozyten und deren Bedeutung im Knochenmark.

Doch die eigentliche Kritik W. Türk an A. Pappenheim bezieht sich weniger auf die Differenzen bezüglich der Stammzellfrage, sondern vielmehr auf A. Pappenheims Vorliebe zu immer komplizierten Theorien und auf seine mehr verwirrende als klärende Nomenklatur bezüglich der verschiedenen Zellen. So schreibt er in der 14. Vorlesung (98, S.391):

"Es ist ein unbestreitbarer und großer Verdienst Pappenheims, daß er die hohe Bedeutung der einkernigen ungranulierten Zellen des Knochenmarks gegenüber den Geringschätzungen, welche diesem Elemente von Seiten Ehrlichs widerfahren ist, nachdrücklich hervorhob. Leider hat er sich infolge mangelhafter Differenzierung zu der nach meinem Dafürhalten nicht richtigen einheitlichen Auffassung aller einkernigen Elemente hinreißen lassen und durch eine verallgemeinernde Verwendung des Namens "Lymphozyt" die Verwirrung, welche er steuern wollte, gerade ins Heillose gesteigert."

Bereits zuvor hatte W. Türk mehrfach die eigenwillige Nomenklatur A. Pappenheims kritisiert. Am deutlichsten wird er hierzu in der Vorlesung über den neutrophilen Myelozyt . A. Pappenheim hatte in seinem 1902 erschienen Artikel (61) in

einer Anmerkung die sich zu Myelozyten differenzierenden großen und kleinen Lymphozyten auch als große und kleine "gekörnte Pseudolymphozyten" bezeichnet. W. Türk Kritik hierzu (98,S.358):

"...weil etwa diese Zellen noch einen chromatinreicheren Kern und ein schmales Protoplasma besitzen, von 'neutrophilen Pseudolymphozyten' zu sprechen, oder gar wie das A. Pappenheim in seinem Schema tut, alle Myelozyten mit dem Epitheton ornans der Pseudolymphozyten auszustatten und sie in große und kleine zu unterscheiden, halte ich – wenn es auch nur im Kleingedruckten und in Klammer geschieht – nicht nur für durchaus überflüssig und zwecklos, sondern direkt für höchst gefährlich, weil es Verwirrung schafft."

Er führt im weiteren aus (98,S.358):

"Ich habe überhaupt eine Schwäche für derartige "Pseudo" - benennungen, weil sie so furchtbar viel sagen. Schließlich kann man sie sich noch gefallen lassen, wenn man einen ordentlichen Namen dafür nicht hat; wenn man aber einen hat und sogar einen guten und allgemein gebräuchlichen, so haben sie im Interesse der Klarheit allesamt, und würden sie auch nur als Namensbenennung gebraucht vom Schauplatz verschwinden."

Es wird hier deutlich, wie ernst es W. Türk ist, Einheit und Klarheit in die Nomenklatur zu bringen und wie klar ihm die Folgen willkürlicher Namensänderungen sind. A. Pappenheim scheint dies, wie wir in vorherigen Kapiteln sahen, nicht in gleichen Maße klar gewesen zu sein. Den Widerspruch zwischen seinem Ziel, die Verständigung auf dem Gebiet der Hämatologie zu vereinfachen und seinen immer neuen Wortkreationen schien ihm nicht bewußt. Um so mehr dagegen W. Türk.

Der Aufbau des Blutzellstammbaums von A. Pappenheim findet ebenfalls nicht gerade sein Wohlwollen. Bereits die Unterteilung in amblychromatische und trachychromatische Blutzellen erregt W. Türks Mißfallen. Bezüglich der Bedeutung der Normozyten und Megalozyten führt er aus (98, S.263):

"...Die ersteren Zellen werden von Ehrlich als "Megaloblasten", die letzteren als "Normoblasten" bezeichnet, welche Namen allerdings, weil sie zu viel Gewicht auf die Größe legen, und den seiner Auffassung viel wichtigeren Kern unberücksichtigt lassen, den

Beifall Pappenheims nicht besitzen. Wir wollen um die Worte weiter nicht rechten und die uns geläufigere Benennung Ehrlichs ... weiter beibehalten."

Im Weiteren führt er dann die inhaltliche Bedeutung von Pappenheims Unterteilung in amblychromatische und trachychromatische Blutzellen, hier bezüglich der Megaloblasten und Normoblasten, weiter aus, indem er A. Pappenheim ausführlich zitiert. Das Zitat leitet er ein mit den Worten (98, S.268):

"Aber auch mit Pappenheims Anschauungen kommt man zum Ziele – allerdings geht es ohne ein wenig Künstelei nicht ab. Ich lasse ihn bei seiner geliebten komplizierten Ausdrucksweise lieber selber sprechen..."

Bezug nehmend auf die zuvor ausgeführte Theorie, kommentiert er dann das Zitat wie folgt (98, S.268):

"Ich glaube, die erst erwähnte Ansicht ist mit weniger schönen und komplizierten Worten begreiflich zu machen und zu vertreten – und das spricht sehr zu ihren Gunsten."

So mißfiel W. Türk aus gleichem Grund auch die in A. Pappenheims Artikel "Neue Streitfragen auf dem Gebiete der Hämatologie" (61) ausgeführte Bildungstheorie der verschiedenen Blutzellen (98, S.336-337):

"So stand A. Pappenheims Gebäude, ein stolzer dreiflügeliger Bau, in allen seinen Teilen dicht bevölkert von den durch heteroplastische Umwandlung des Zelleibes, durch Granulationsbildung, durch einfache Alterung oder durch indirekte Teilung entstandenen, vielfach gearteten, blaß- und dunkelkernigen, hämoglobinführenden und hämoglobinfreien, ungranulierten oder in dreifacher Art granulierten Sprößlingen des einen, wundervoll vielseitig für die Ausgestaltung der Art tätigen Stammesvaters."

Besonderes Mißfallen fand in dem Falle ein inhaltliches Detail. In dem 1902 veröffentlichten Stammbaum (61, siehe Abbildung 11) ließ A. Pappenheim den Megaloblasten aus dem großen Lymphozyten, sowie den Normoblasten aus dem kleinen Lymphozyten hervorgehen. Für einen überzeugten Dualisten wie W. Türk ist dies nun absolut nicht nachvollziehbar. Er schreibt (98, S.394):

"Da spielen sich in der Pathologie doch eigentümliche Dinge ab! Zunächst einmal ist es verwunderlich, daß unter physiologischen Verhältnissen gerade an jenen Stellen, wo große und kleine Lymphozyten täglich zu Millionen gebildet werden, niemals auch nur ein einziger Erythroblast entsteht. ... Hätte Pappenheim etwas weniger auf das Pyronin geschworen und etwas mehr der klinischen Pathologie Beachtung geschenkt, ich glaube, er wäre nie zu seinen Schlüssen gekommen."

Die Methylgrün-Pyronin-Färbung hatte A. Pappenheim 1901 vorgestellt, ein Farbgemisch bestehend aus Methylgrün und Pyronin, mit welchem er eine bessere Darstellung der lymphoiden Zellen erzielte. W. Türk maß dieser Färbemethode allerdings nicht die gleich Bedeutung zu, sah in ihr nicht mehr als eine weitere Methode zur Darstellung der Basophilie.

So zweifelt W. Türk daran, daß A. Pappenheims auf diese Weise der Verwirrung auf dem Gebiete der Hämatologie sinnvoll entgegenzutreten vermochte (98, S.337):

"Pappenheim hatte die nicht genug zu schätzende Absicht, der schon im Jahre 1900, als er sein System aufbaute, bestehenden heillosen 'Verwirrung in der Namengebung zu steuern und die Begriffe 'Lymphozyten', 'Leukozyten' und 'Myelozyten' so festzulegen, daß in Zukunft eine bessere Verständigung herbei geführt werden kann'. Ob er aber in der ihm eigenen habituellen Kompliziertheit den richtigen Weg zu einer Verständigung gefunden hat, will ich dahingestellt lassen."

Die Kritik W. Türks am Pappenheim'schen Systems ist, wie in den vorhergehenden inhaltlichen Ausführungen dargestellt, nicht ganz unberechtigt und dies nicht nur in Bezug auf Pappenheims Ausführungen im Jahre 1902. Die immer neuen Namen, die komplizierten Ausführungen und der immer komplexere Aufbau seiner Blutbildungstheorie erfahren eine Steigerung bis hin zur "Morphologischer Hämatologie" im Jahr 1919 (90).

4.5.3. Der Streit der gekränkten Eitelkeiten

Daß diese Angriffe A. Pappenheim herausfordern mußten, ist ohne Zweifel. So fällt A. Pappenheims Rezension von W. Türks Buch in den Folia haematologica (64, S.691-695) nicht gerade freundlich aus. Auch wenn er einleitend das Werk auf Grund seines

"fesselnden" Stils, seiner "subjektiven Würze", der "wissenschaftlichen Gründlichkeit" und der "Beherrschung des Stoffes" lobte, ist seine Kritik im folgenden scharf und unnachgiebig. Diese Schärfe der Kritik lassen vermuten, daß er die Angriffe W. Türks sehr persönlich aufgenommen haben muß. In einem späteren Artikel (69, S.591) bestätigt er diese Vermutung. Sich auf diese Rezension beziehend, schreibt er (69, S.591):

"Die wissenschaftliche Frage als solche ist das einzige, was hier und namentlich in diesen Blättern entschieden werden soll; persönliches gehört nicht hier hinein und kann mündlich oder brieflich abseits vom Kampfplatz erledigt werden. Auch in der Wissenschaft und ihrer Polemik sollte eine gewisse Ritterlichkeit Platz greifen. Aber ich kann nicht verhehlen, daß die Art und Weise, wie Türk gelegentlich in seinem Buch mich behandelt hat, auf meine Schreibweise mit von Einfluß gewesen sein mag; ist deshalb noch ein Rest von Subjektivität und Temperament dort zu bemerken gewesen, so wird mir dieses als etwas menschliches vergeben werden, zumal Türk ja derjenige war, der 'angefangen' hat."

Dieser Rest von "Subjektivität" und "Temperament" äußert sich in ähnlich polemischer Art wie bei W. Türk. Seine Kritik greift im wesentlichen die inhaltlichen Differenzen auf, die zwischen der dualistischen Auffassung W. Türks und seiner eigenen unitaristischen bestehen. Auf die eigentliche Kritik W. Türks geht er nicht ein. In erster Linie verteidigte A. Pappenheim seinen Standpunkt bezüglich der Einheit der Myeloblasten und der großen Lymphozyten und weist jede Trennung der beiden als künstlich zurück. Auch bezüglich der Erythrozytenbildung aus Lymphozyten beharrt er auf seinem Standpunkt unter Verweis auf die Embryologie sowie auf Fälle von myeloischer Leukämie, wo sehr wohl auch Erythrozyten aus Lymphozyten gebildet würden. Er greift hiermit direkt die vorher gelobte Fachkompetenz W. Türks an (64, S.695):

"Der Referent muß seinerseits Türk das Studium der Embryologie ans Herz legen, damit er sich erst einmal darüber orientiert und belehrt, daß diese Organe (Lymphdrüsen und Milz) embryonaliter und experimentell Erythroblasten bilden. Gerade diese Kenntnis, daß z.B. Tiere ohne Lymphdrüsen, ja selbst ohne Knochenmark, die also nur lymphadenoides Gewebe, kein gesondertes derartiges Organ führen, trotzdem Lymphozyten, ja selbst Granulozyten und Erythroblasten produzieren, haben bei Pappenheim die Vorstellung befestigt, ... daß die Lymphozyten nicht nur die Vorstufe der Leukozyten seien."

Es muß bemerkt werden daß A. Pappenheim hier die Ausführungen W. Türks nicht so wieder gibt, wie sie in "Vorlesungen über klinische Hämatologie" zu finden sind. Hier geht W. Türk ausführlich auf die embryonale Bildung der Erythrozyten ein, zeigt also durchaus seine Kenntnis auf diesem Gebiet. Geklärt erscheint ihm, daß die Erythrozyten in der Embryonalentwicklung aus Mesenchymzellen hervorgehen. Da es sich aber bei den Lymphozyten, besonders den kleinen, seiner Auffassung nach um differenzierte Zellen handelt, hält er eine Bildung der Erythroblasten aus diesen nicht für möglich. Durch ungenaue Zitierweise wird hier A. Pappenheims Kritik nicht ganz den Ausführungen W. Türks gerecht. Gleiches gilt für die Behauptung, W. Türk selbst nähme eine eigene erythrozytäre Stammzelle an. Auf Seite 394 hatte W. Türk geschrieben (98):

"So direkt wie sich Pappenheim das vorstellt, ist wohl übrigens die Entstehung der Erythroblasten selbst aus den ungranulierten Elementen des Markgewebes nicht, Mir erscheinen vielmehr sogar die lymphoiden Markzellen schon wieder als Differenzierungsprodukte in der Reihe zu den ungranulierten Leukozyten hin. Vielleicht vermitteln andere, noch nicht näher erforschte Zwischenglieder ... die Bildung der Erythroblasten aus hämoglobinfreien Elementen."

Ein weiterer Kritikpunkt bezieht sich auf die Lymphozytenfrage. Bezüglich der Blutlymphozyten verwies W. Türk in seinem Buch auf die Schwierigkeit hin, sie nach ihrer Größe zu unterteilen, da es durch Quetschung der Zellen entstehende Veränderungen gäbe (98, S.169-170). So plädiert er dafür, die im Blut unter normalen Bedingungen vorkommenden Lymphozyten nicht nochmals zu unterteilen (98, S.299). Das Vorkommen der großen Lymphozyten hält er im Blut für pathologisch, sie kommen unter normalen Bedingungen ausschließlich in den Keimzentren der Lymphknoten vor (98, S.352). Auch hier zeugt die Kritik A. Pappenheims davon, daß dieser das Buch nicht gründlich genug gelesen hat. Er wirft W. Türk in seiner Rezension vor, dieser unterscheide nur Lymphozyten und leugne das Vorhandensein der großen Form (66, S.693):

"In dem Einteilungsschema der Leukozyten fiel dem Ref. auf, daß Türk nur Lymphozyten schlechthin unterscheidet und von einer Abgrenzung der großen von den kleinen Formen nichts wissen will. Nach Ansicht des Referenten sind aber die typischen großen Lymphozyten eine morphologisch sehr scharf charakterisierte Zellform, die sicherlich von praktisch diagnostischem Wert sind."

Auch der geäußerte Vorwurf, W. Türk gehe zwar von je einer lymphoiden Stammzelle des myeloischen und des lymphadenoiden Systems aus, ohne darauf einzugehen, was sie nun tatsächlich unterscheidet, ist in dieser Form nicht ganz richtig. Nach einer ausführlichen Beschreibung der lymphoiden Markzellen, betonte W. Türk, daß diese von den Lymphozyten des Blutes, also den kleinen Lymphozyten, jederzeit zu trennen seien, eine Unterscheidung zu den lymphoiden Keimzentrumszellen im einzelnen jedoch kaum möglich sei, hier müsse das sie umgebende Gewebe genauer nach Übergangsformen untersucht werden (98, S.366). Also auch hier ein weiteres Beispiel, daß A. Pappenheim das Werk nicht gründlich genug gelesen hatte. So muß man A. Pappenheim zu Recht vorhalten, die Differenziertheit der Türk'schen Ausführungen und die nur vorsichtig geäußerten Hypothesen zu noch offenen Fragen nicht korrekt wiedergegeben zu haben. Auf die Hauptangriffspunkte W. Türks, der Komplexität der Pappenheim'schen Theorie sowie seiner verwirrenden Namensgebung geht A. Pappenheim nicht weiter ein.

Vor allem durch inhaltlich unkorrekte Wiedergabe seiner Anschauungen sah sich W. Türk nun seinerseits 1905 zu einer Richtigstellung veranlaßt, die er mit dem Vorwurf einleitet (99, S.231):

"Ich habe mich in den Vorlesungen zwar bemüht, meine Meinung in allgemein verständlicher Form auseinander zusetzen und zu begründen; vielleicht trägt aber der große Umfang des Buches Schuld daran, daß den Referenten zur Zeit der Abfassung des Berichtes nicht mehr der ganze Inhalt meiner Arbeit in gleicher Klarheit gegenwärtig war und daß sie sich daher keine ganz richtige Meinung über meine Anschauungen zu bilden vermochten."

Die Befürchtung, daß diese unkorrekte Wiedergabe von den Lesern der *Folia haematologica* als Türk'sche Theorie aufgenommen und als solche weitergegeben wird, macht deutlich, welche Bedeutung er dieser von A. Pappenheim gegründeten und unterhaltenen Fachzeitschrift bereits ein Jahr nach deren Gründung zumißt (99, S.231):

*"Mir liegt nun aber sehr viel daran, daß gerade in diesen Blättern meine Meinung durchaus richtig wiedergegeben werde, nicht nur aus persönlichen Gründen, sondern vor allem im Interesse der Sache selbst. – Wohl alle Autoren die über Blut schreiben, werden im Kurzen die *Folia haematologica* lesen, gewiß aber nicht alle mein Buch eingehend"*

genug studieren; und so könnte leicht geschehen, daß durch die Benutzung des in Frage stehenden Referates in einer Reihe von Arbeiten Ansichten als die meinen durch die Literatur geschleppt werden, welche mir gar nicht zugehören"

Ausführlich durch viele Zitate aus seinem Buch belegt gibt er im Folgenden seine Auffassung von der Bildung der Erythroblasten, wie auch zu den anderen nicht korrekt referierten Kritikpunkten wieder. Sein persönlicher Ärger bezüglich der ganzen Angelegenheit läßt sich nicht leugnen. Die Lymphozyten betreffend schreibt er (99, S.238):

"Da muß ich schon recht bitten, sich an das zu halten, was wirklich in meinem Buch steht und nicht an das, was in der Erinnerung der Referenten haften geblieben ist. Auf S. 364 ff. spreche ich sehr ausführlich von der Morphologie der lymphoiden Markzelle und sage dann S. 367 unten: 'Von den Lymphozyten des peripheren Blutes sind diese Zellen bei geeigneter Färbung jederzeit und leicht zu unterscheiden...'"

Im Weiteren gibt er dann zu dieser Frage zwei ganze Seiten seines Buches wieder, um nochmals seinen Standpunkt zu den zwei so ähnlichen und doch in seinen Augen verschiedenen Stammzellen zu unterstreichen. Gefolgt wird diese Wiedergabe von einer Zusammenfassung seiner Blutzellbildungstheorie (siehe Kapitel 4.2.1.; 99, S.242). Letztlich ist die Kluft zwischen beiden Theorien, insbesondere in Betracht auf die weitere Entwicklung der Pappenheim'schen Theorie nicht sehr groß. Dies bemerkt auch W. Türk ausdrücklich. Er hebt allerdings nochmals seine eigentlichen Kritikpunkt bezüglich A. Pappenheims hervor, hier am Beispiel der Lymphozyten (99, S. 244):

"An dem scheinbar sehr großen Widerspruch unserer Anschauungen tragen zwei Umstände schuld. Der erste liegt darin, daß Pappenheim den gleichen Namen Lymphozyt einerseits für ganz unreife, undifferenzierte und wie er meint, nach den verschiedensten Richtungen differenzierungsfähigen Zellformen, andererseits aber auch für die reifen, einer weiteren Umwandlung nicht mehr fähigen Endprodukte einer ganz bestimmten Differenzierungsreihe gebraucht. Würde Pappenheim die unreifen Zellen der ersteren Art Lymphoidzellen, die letzten Art aber Lymphozyten nennen, so wäre die Inkonsequenz und der innere Widerspruch in seiner Namensgebung vermieden und unsere Auffassungen wären einander um einen sehr großen Schritt näher gebracht."

In dieser unglücklichen Namensgebung sieht W. Türk letztlich auch das Scheitern A. Pappenheims, eine Einigung auf dem Gebiete der Hämatologie zu erzielen. Auch W. Türk sieht sein Buch als nicht ausreichend, um dies zu bewirken, vielmehr erkennt er hier eine wesentliche Aufgabe der Pappenheim'schen Folia haematologica. Allerdings wirft er diesbezüglich A. Pappenheim vor, dieses Organ vor allem zu nützen, um seiner eigenen Meinung Anerkennung zu verschaffen (99, S.246):

"Aber diese Blätter wären meiner Meinung nach das richtige Mittel, um einer einheitlichen Namensgebung zur Durchführung zu verhelfen. Pappenheim scheint diese Empfindung auch gehabt zu haben, denn er stellt jeder von seinen Anschauungen abweichenden Meinung beharrlich die seinen entgegen und strebt seinen Ansichten so allgemeine Anerkennung zu schaffen. Das ist aber meines Erachtens wieder nicht der richtige Weg zur Einigung. Oktroyieren läßt sich eine wissenschaftliche Überzeugung nicht und irgend jemand gewissermaßen die Unfehlbarkeit in hämatologischen Dingen zuzuerkennen, werden sich auch wenige bereit finden."

Die Aufgabe und große Chance der Folia haematologica sieht er wie folgt (99, S.246):

"Ein anderer Weg ist möglich: diese Blätter zählen die Träger aller Namen von Bedeutung in der Hämatologie zu ihren Mitarbeitern, und über kurz oder lang wird jeder, der in unserem Fache arbeiten will, sich über die in der Literatur vertretenen Anschauungen aus diesen Blättern Aufklärung suchen. Wenn nun alle Mitarbeiter sich auf eine einheitliche Namensgebung einigten und wenn alle sich derselben in ihren Arbeiten, Vorlesungen, Kursen u. s. w. bedienten, so könnte die Durchführung einer einheitlichen Benennung in verhältnismäßig kurzer Zeit Tatsache sein."

Es wird hier das eigentliche Anliegen W. Türk deutlich. Es geht ihm nicht um Rechthaberei, sondern um eine zunächst nomenklatorische Einigung in der Hämatologie, die ein effektiveres Zusammenarbeiten und die systematische Überprüfung der aufgestellten Theorien ermöglicht.

Eine Erwiderung A. Pappenheims blieb natürlich nicht aus, denn wieder war er heftig kritisiert worden, nicht nur bezüglich der Namensgebung, sondern auch bezüglich seiner Nutzung der Folia haematologica und seines Umgangs mit Auffassungen die sich mit den seinigen nicht deckten. Über mehr als vierzig Seiten führt er erneut seinen

damaligen Standpunkt insbesondere die Lymphozyten betreffend aus und stellt die Differenzen zu W. Türk dar. Mehrfach betont er, im folgenden an der rein morphologischen Bezeichnung der Lymphozyten festzuhalten (69, S.597):

"Andererseits verstehe ich aber unter 'Lymphozyt' nicht Lymphdrüsen- oder Lymphknotenzelle, sondern einen lediglich morphologisch – tinktoriellen Begriff ohne jeden histogenetischen Beigeschmack...Ich bin in meinen oben zitierten Abhandlungen dazu gelangt, unter Lymphozyt schlechtweg die Gesamtheit der schmalrandigen groß- und rundkernigen basophilen ungekörnten Zellgebilde jeglicher retikulärgeweblicher Herkunft zu verstehen. Dieselben werden von mir je nach der Herkunft als lymphatische, lienale, medulläre und histogene Lymphozyten unterschieden und umfassen mindesten zwei (eigentlich sogar 3 – 4) Größen, die 'großen' und die 'kleinen' Lymphozyten, die sich besonders in der inneren Kernstruktur, zweitens in der Größe unterscheiden (es gibt kleinere 'große' Lymphozyten und größere 'kleine' Lymphozyten sowie mittelgroße Formen)."

Nicht nur an der Bezeichnung "Lymphozyt" hält er fest, er beschreibt hier nochmals das Vorkommen verschiedener Größen, die er als solche getrennt bezeichnet. Er lehnt im weiteren nochmals die strikte Trennung von Lymphoidgewebe und Myeloidgewebe ab, da es sich seinen Studien an verschiedenen Tieren nach bei ersterem um eine entwicklungsgeschichtlich niedrigere Stufe des letzterem handele und damit eine solche Trennung nicht vorgenommen werden dürfe. Im wesentlichen entsprechen diese Ausführungen den im Kapitel 4.2.2. dargestellten Theorien A. Pappenheims und sollen hier nicht nochmals wiederholt werden. Ausführlich geht er jedoch auch auf die Nomenklaturvorschläge W. Türks ein. In der vorgeschlagenen Bezeichnung "lymphoid" sieht er keinen Vorteil zu seiner Nomenklatur, da dies wiederum auch für die lymphadenoiden Gewebe gelten würde, vielmehr schlägt er die Bezeichnung "Lymphoidozyt" für die Gesamtheit der basophilen Zellen vor (69, S.764):

"Was nun die positiven Gegenvorschläge Türks betrifft, so will ich gern zugeben, daß dieselben, in formaler Hinsicht der Nomenklatur, zum Teil recht beachtenswerte Neuerungen wären. So bin ich in erster Linie gerne bereit, falls dies Anklang findet, den Gattungsnamen 'Lymphozyt' für die gesamte Art der basophilen ungekörnten Zellen ganz aufzugeben. ... nur fürchte ich, daß die verschiedene Anwendung des Ausdrucks 'lymphoid' auch hier Schwierigkeiten macht. Lymphoid ist ja auch Knochenmark und Drüsengewebe, also kein bloßer zytologischer, sondern ein histologischer Ausdruck; Vielleicht könnte

man (neuer Gegenvorschlag von mir) diese Gebilde insgesamt als 'Lymphoidozyten' bezeichnen und sie den Granulozyten ... gegenüberstellen."

Hier wird der Ansatz zu Diskussionsbereitschaft deutlich, doch scheinen die inhaltlichen Gegensätze als kaum überwindbar (69, S.686):

"Wenn aber indifferentes Lymphoidgewebe, welches sich noch nicht zum eigentlichen Myeloidgewebe mit zahlreichen und prävalierenden Myelozyten als hauptsächlichsten Parenchymzellen ausgebildet hat, doch schon einzelne echte Myelozyten führt, so hindert auch nichts anzunehmen, daß die Zellen desselben Gewebes, welche den morphologischen Typ der Lymphozyten tragen, auch echte Lymphozyten sind, selbst wenn diese Zellen noch nicht so zahlreich prävalieren und geweblich eng verbunden sind, wie im echten lymphatischen Adenoidgewebe höherer Wirbeltiere."

Abschließend übergibt er seine Ausführungen der Kritik der Fachgenossen und beteuert (69, S.781):

"Ich habe im vorstehenden so ausführlich, wie das bei einer so prinzipiellen Frage nötig ist, meine Ansichten gegenüber denen Türks begründet und die vermeintlichen Schwächen der letzteren aufzudecken gesucht. Unsere Fachgenossen mögen jetzt an diesem Für und Wider begutachten, wessen Ansicht mehr Begründung hat. ... Jedenfalls möchte ich hier ausdrücklich hervorheben, daß ich niemals weder früher noch auch jetzt irgendwem meine Meinung aufzuzwingen suche; was ich aber mit aller Entschiedenheit verlange und auch fernerhin verlangen werde, ist, daß meine in jahrelanger und mühevoller Arbeit gewonnenen Anschauungen wenigstens als solche beachtet und nicht, weil sie in bloßer Privatarbeit abseits von Universitätsinstituten begründet wurden, als quantité négligeable behandelt werden. Die Wissenschaft ist frei und nicht bloß Monopol etatmäßiger angestellter Dozenten und staatlicher Assistenten."

An diesem letzten Zitat wird nochmals deutlich, wie sehr sich A. Pappenheim, der zu der Zeit tatsächlich noch ohne Lehrauftrag und fester Stelle war, in seinem Verständnis als ernst zu nehmender Hämatologe durch die Kritik W. Türks in Frage gestellt sah, was ihn schon wegen seines unermüdlichen Einsatzes für diese Wissenschaft persönlich kränken mußte.

Trotz zuletzt eher versöhnlicher Töne war eine Versöhnung nicht in Sicht. Zwar gab es keine direkte Erwiderung von Seiten Türks, doch schwelte der Streit in Form von kleineren Beiträgen von beiden Seiten weiter. So kritisierte W. Türk 1905 den zuvor von A. Pappenheim herausgegebenen Atlas (100). Seine Kritik zielte auf die unnötige Fülle an Zellabbildungen, die mehr verwirrten, als daß sie das Charakteristische einzelner Zellformen zum Ausdruck brächten (100, S.15):

"Im Ganzen bringen die Tafeln mehr als 405 Zellbilder, gewiß ein Überfluß an Einzelindividuen. ... Ich meine, daß ein Fünftel dieser Zahl bei sorgfältiger Auswahl und systematischer Nebeneinander- und Gegenüberstellung genügen würde, um alle Einzelheiten des histologischen Zellbildes beider Arten bei dieser einen Färbung dem Neulinge klarzumachen. ... Ich meine, daß ein medizinischer Atlas nur dann eine Daseinsberechtigung hat, wenn er didaktische Zwecke verfolgt. Gerade in dieser Hinsicht erscheint mir die ganze Anlage von Pappenheims Bildwerk nicht nur unzweckmäßig sondern geradezu verfehlt."

Weiterhin galt die Kritik neben dem schlechten Deutsch, welches A. Pappenheim nach der Meinung W. Türks immer schon ausgezeichnet habe, der verwirrenden Nomenklatur des Textes, der ausschließlich den Zweck verfolge (100, S.16),

"...dem Benützer des Bildwerks auch die theoretischen Vorstellungen des Verfassers in der eindringlichsten Weise zu Gemüte zu führen. Aber Pappenheim hält sich für eine Art Herrgott der modernen Hämatologie und liebt es daher, seine Anschauungen als gegebene Tatsachen vorzutragen und jeden, der nicht auf ihn schwört, als 'Rückständigen' zu mißachten."

Hier wird ein Nebenvorwurf, der aus heutiger Sicht wesentlich zu sein scheint, indirekt erhoben: eine auffällige Charakteristik vor allem der späteren Werke A. Pappenheims ist der Mangel an experimentellen Daten, die als Basis für die Theoriebildung dienen können. Es handelt sich eher um Anschauungsgebäude, die als solche, bei fehlenden experimentellen Beweismöglichkeiten, nur schwer so hart zu verfechten sind, wie A. Pappenheim dies tut.

Natürlich hob nun wieder A. Pappenheim zu einem Gegenschlag an, und der Leser kann sich vorstellen, daß auch dieser der vorherigen Polemik nicht nachstand. So schreibt er bezüglich der Türk'schen Kritik an seinem Atlas (71,S.348):

"Es tröstet mich das Bewußtsein, daß eben alles Menschenwerk mehr oder minder unvollkommenes Stück- und Flickwerk bleibt und unsere durchschnittlichen Menschenkräfte, wenn sie nicht gerade einem genialen Übermenschen oder mindestens einem Türk zugehören, kaum je ein ideales, nach Inhalt und Form vollkommenes Kunstwerk schaffen."

Und weiter (71, S.384):

"Nicht ein Kunstwerk wollte ich schaffen, sondern lediglich die augenblicklich trotz Türks Lehrbuch stark verwirrte hämatologische Wissenschaft fördern."

4.5.4. Zusammenfassung

Es gab im weiteren Verlauf immer wieder Angriffe des Einen gegen den Anderen. Inhaltliche Fragen traten immer mehr in den Hintergrund und wichen dem persönlichen Ärger. Dies führte soweit, daß W. Türk mit einer kurzfristigen Absage als Hauptreferent den von A. Pappenheim für 1910 erstmals einberufenen hämatologischen Kongresses zum Scheitern brachte, für das Bestreben nach Einigung in der Hämatologie ein schwerer Schlag. Erst am Vorabend des ersten Weltkrieges schienen sich die Wogen soweit geglättet zu haben, daß ein neuer Kongreß geplant werden konnte. Dieser mußte jedoch auf Grund des Ausbruchs des ersten Weltkrieges erneut abgesagt werden.

Summarisch sollen noch mal die durch diesen Streit sichtbaren Schwierigkeiten der hämatologischen Wissenschaft dargestellt werden. Die dokumentatorischen Schwierigkeiten bei der morphologischen Beurteilung und fehlende Austauschmöglichkeiten führten dazu, daß jeder Vertreter eine eigene Nomenklatur führte, darauf aufbauend zu verschiedenen Theoriekonstrukten kam und diese vehement gegen Kritik verteidigte. So war einer experimentellen Überprüfung der verschiedenen Theorien der Weg versperrt.

Wesentlich ist auch die Türk'sche Beobachtung, daß A. Pappenheims Namensvorschläge und Übersichten aufgrund ihrer nicht nachvollziehbaren Komplexität mehr Verwirrung als Klarheit stifteten, ein Urteil, welches der heutige Leser gut nachvollziehen kann. Diese Einschätzung wurde im übrigen nicht nur von wissenschaftlichen Gegnern wie W. Türk geäußert, sondern selbst von Mitarbeitern A. Pappenheims, wie zum Beispiel T. Brugsch (6) geteilt. Da A. Pappenheim, wie im Kapitel 4.7. erörtert, nicht nur erkannt hatte, daß ein Meinungs-austausch wesentlich für den wissenschaftlichen Fortschritt ist, sondern durch die Gründung der *Folia haematologica* gewissermaßen auch ein Monopol auf die Beurteilung der Qualität dieser Meinungen besaß, kommt diesem Vorwurf von W. Türk eine weitreichende Bedeutung zu.

4.6. Wichtige Beiträge A. Pappenheims zur histologischen Färbetechnik.

Durch R. Virchow veranlaßt, hatte die Erforschung der Zellen und die Zusammensetzung der Gewebe große Bedeutung für die Medizin erlangt. In diesem Zusammenhang wurde stetig versucht, die mikroskopischen Techniken zu optimieren, um die verschiedenen Zellen und deren Zellkompartimente besser darstellen zu können. Auch Artur Pappenheim nahm daran regen Anteil, sah er doch vor allem in den Färbungen die wichtigste Voraussetzung für eine gute Beurteilung der Blutzellen. Erwähnt er in einem Lebenslauf (III) den Einfluß Paul Ehrlichs während seines Studiums, so gilt dieser Einfluß vor allem für seine Forschungen auf dem Gebiet der histologischen Färbungen. Paul Ehrlich legte auf diesem Gebiet die wesentlichen Grundlagen. Von ihm waren vor allem Substanzen zur Kernfärbung, wie der Farbstoff Karmin, die Anilinfarbstoffe und das Hämatoxilin, verwendet worden (58). Zur Darstellung von Bakterien diente das Methylviolett und seit 1878 wurde nach Robert Koch die Deckglasausstrichmethode angewandt (5).

Nachdem Paul Ehrlich mit dem Methylenblau einen weiteren Kernfarbstoff in der Mikroskopie etabliert hatte, arbeitete er vor allem an einer besseren Darstellung der von ihm entdeckten Granulationen der Leukozyten. 1884 war ihm dies mit der Triazidfärbung gelungen (11). Diese Färbung besteht aus einem neutralen Farbgemisch, zusammengesetzt aus zwei sauren Farbstoffen, Orange G und Fuchsin, sowie einer basischen Komponente, dem Methylgrün. Durch die saure und die basische Komponente war sowohl die Anfärbung der eosinophilen und basophilen wie auch die der neutrophilen Granulationen gewährleistet. Ein großer Nachteil dieser Färbung lag allerdings in ihre zeitaufwendigen Herstellung und der schlechten Kerndarstellung. W. Türk riet in seinen Vorlesungen seinen Studenten sogar von dieser Färbung ab mit den Worten (98):

"Ich erinnere mich noch mit Grauen daran, wieviel Zeit ich ehemals auf solche Experimente verwendete."

Auch der damals gängige Ausspruch "Ehrlich färbt am längsten!" spielte unter anderem auf diese zeitaufwendigen Färbemethoden P. Ehrlichs an (45).

Entsprechend der Frage nach der Einordnung der Lymphozyten versuchte Artur Pappenheim mit seinen Beiträgen zu den histologischen Färbungen die Darstellung dieser Zellen und deren Kerne zu verbessern, um so bessere Zuordnungskriterien zu erhalten. Bereits 1900, damals war er in Königsberg im pathologischen Institut von Ernst Neumann tätig, schlug er eine Färbung bestehend aus einem Gemisch aus Methylgrün und Pyronin vor. Das Methylgrün als reiner Kernfarbstoff gewährte eine gute Darstellung der ihm sehr wichtigen Kernstruktur, das Pyronin färbte das basophile Lymphozytenplasma (52). Auch zur Darstellung von Mastzellgranulationen und Plasmazellen war diese Färbung geeignet (56). Auf diese Weise gefärbte Präparate bestätigten A. Pappenheims Annahme, bei Plasmazellen handele es sich um Gewebslymphozyten (59). Zwar gelang es immer häufiger, bestimmte Zellen oder einzelne Zellteile selektiv darzustellen; eine technisch einfache Färbung, die allen Blutzellen und ihren Zellkomponenten gerecht wurde, war jedoch noch nicht gefunden.

Die Grundlage der noch heute verwendeten "panoptischen Universalfärbung" nach A. Pappenheim legte der St. Petersburger Internist und Parasitologe D. L. Romanowsky. 1891 veröffentlichte er ein Verfahren zur Färbung mit polychromen Methylenblau. Es handelte sich hierbei um ein Farbgemisch aus Methylenblau und Eosin, daß sich besonders gut zur Anfärbung von Chromatin erwies (96). Durch Untersuchungen an mit Eosin-Methylenblaugemischen gefärbten Sputumzellen stellten R. May und L. Grünwald 1902 allerdings fest, daß diese Färbung auf Grund großer Schwankungen in der Darstellung der Granulationen zu häufigen Fehlinterpretation führte und zur Beurteilung der Blutzellen nicht so geeignet war wie angenommen. Es gelang ihnen im folgenden diese hohen Schwankungen zu beheben. Die Herstellung des neuen Farbgemisches war jedoch schwierig und aufwendig (33). Diese Schwierigkeiten wiederum konnte G. Giemsa noch im gleichen Jahr beheben, indem es ihm gelang, die eigentlich färbende Substanz des Eosin-Methylenblaugemisches, das eosinsaure Salz des Methylenazur, herzustellen. Damit gewährleistete die Färbung mit Eosin-Methylenblau endlich nicht nur eine gute Kerndarstellung, sondern vor allem auch eine konstante und reproduzierbare Differenzierung der Leukozytengranula, der Mastzellkörnung sowie diverser Plasmabestandteile der ungekörnnten Zellen inklusive der Blutplättchen (24).

Es war bis dahin die beste Färbung zur Darstellung der verschiedenen Blutzellen, auch wenn die Kerndarstellung, so A. Pappenheims Kritik, besser sein könnte und die eosinophile und neutrophile Körnung nicht immer komplett wiedergegeben werden

konnte. Auch die Erythrozytendarstellung bedurften seiner Meinung nach einer Verbesserung. Es gelang ihm, diese Mängel zu beheben, indem er die Färbung nach May und Grünwald mit Eosin- Methylenblau durch die von Giemsa vorgeschlagene Färbung durch Methylenazur ergänzte. Dafür wurde das alkoholfixierte Trockenpräparat ca. 3 Minuten in eine May- Grünwald- Lösung, dann über 15 Minuten mit Giemsalösung gefärbt. Diese einfache und effektive Färbung setzte sich durch. So war ihm gelungen, worum sich viele seit Jahren bemühten. Er hatte eine zeitsparende Färbung entwickelt, die allen wichtigen morphologischen Strukturen der Blutzellen gerecht wurde (75). Er schreibt darüber (90, S.16):

"Diese panoptische Universalfärbung des alkoholfixierten Trockenpräparates läßt alles Sichtbare auch sichtbar werden. Durch sie ist jede andere Färbung als universale klinische Blutfärbung verdrängt und überflüssig geworden. Nur als Kontrollfärbung für gewisse Spezialfragen können einige der alten Färbungen beibehalten werden."

Im Nachruf auf Artur Pappenheim bezeichnet Theodor Brugsch diese Färbung nicht zu Unrecht als "Ei des Kolumbus" (6). Schon oft hatte A. Pappenheim erhofft, mit seinen Hypothesen, Namensgebungen und Entdeckungen etwas für die ganze Hämatologie Gültiges zu schaffen; hier war es ihm in der Tat gelungen. Seine Fähigkeit, gewisse Aspekte bereits gegebener Theorien zu etwas Neuem zusammenzufassen, wie er es in Bezug auf die gegenseitigen Beziehungen der Blutzellen immer wieder getan hatte, ließen ihn hier etwas Bleibendes schaffen. Nach über 90 Jahren wird diese Färbung heute immer noch als Universalfärbung in der Hämatologie angewandt.

4.7. A. Pappenheims organisatorischer Beitrag zur Hämatologie

4.7.1. Kommunikationsmöglichkeiten in der Hämatologie zu Beginn von A. Pappenheims Tätigkeit

Gleichbedeutend mit dem wissenschaftlichen Beitrag A. Pappenheims, wenn nicht sogar wichtiger, waren seine organisatorischen Beiträge zur Hämatologie. Wie wir in den vorherigen Kapitel gesehen haben, gestaltete sich eine inhaltliche wie auch nomenklatorische Einigung in der Hämatologie, die Grundvoraussetzung für weitere Forschungsarbeiten, als sehr schwierig und dies nicht nur auf Grund der gegensätzlichen Theorien. Eine Verbesserung des gegenseitigen Austausch zwischen den einzelnen Forschern zum Thema Blut war mit der wachsenden Bedeutung und dem Umfang, den dieses Gebiet angenommen hatte, dringend nötig geworden. Die Veröffentlichungen zu diesem Thema fanden sich verstreut in Zeitschriften mit breitem Themenspektrum wie Virchows Archiv, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Berliner Medizinische Wochenschrift, Zeitschrift für Klinische Medizin. Die meisten von ihnen waren in der Mitte des 19. Jahrhunderts gegründet worden zur Veröffentlichung der neusten Ergebnisse auf dem gesamten Gebiet der Medizin. Mit dem rasanten Wachstum der medizinischen Forschung in der 2. Hälfte des vorigen Jahrhunderts kristallisierten sich im Rahmen der großen Disziplinen wie der Inneren Medizin immer mehr Spezialgebiete heraus, so auch die Hämatologie. Die Beiträge zu diesem Gebiet kamen zudem nicht nur aus einer Richtung. Vielmehr vereinigte dieser Forschungsbereich Kliniker wie P. Ehrlich, W. Türk, O. Naegeli, Embryologen wie A. Maximow und Pathologen wie R. Virchow und E. Neumann.

4.7.2. Die Folia haematologica

Schon früh hatte Artur Pappenheim es sich zum Ziel gesetzt zur Einigung auf dem Gebiete der Hämatologie beizutragen. Inhaltlich ist hierzu sein Beitrag in den vorigen Kapiteln ausgeführt worden. Neben seiner wissenschaftlichen Tätigkeit hatte er jedoch bald erkannt, daß Möglichkeiten zu einem besseren Austausch geschaffen werden müssen. Der erste Schritt hierzu erfolgte 1904 mit der Gründung der Folia

haematologica. Er war zur der Zeit in Hamburg am Dermatologikum von P. G. Unna. Er hatte diese Zeitschrift gegründet aus der Erkenntnis heraus, daß die Hämatologie zu einem eigenen Fach mit speziellen Arbeitsmethoden und einer eigenen Nomenklatur herangewachsen war und dringend einer Möglichkeit bedurfte, neueste Ergebnisse und Meinungen gesammelt vorzustellen und zu diskutieren. Er schrieb in der Eröffnungsausgabe (65, S.2):

"Zu diesem Zweck muß aber auch ein eigenes Organ zur Verfügung stehen, welches, wenn es schon nicht alle einschlägigen Arbeiten selbst bringen kann, doch alle Arbeiten schnellstens referiert und den Interessenten zugänglich macht. Noch immer wird an verschiedensten Orten über Herkunft und Entstehung des Blutes gearbeitet, noch immer ist die Ätiologie der Krankheiten des Blutes selbst ungeklärt und die Morphologie der einfachsten Entzündungen nicht ausgiebig erklärt... Alle diese Dinge sollen nunmehr vor einem gemeinsamen Forum protokolliert werden."

Neben Originalartikeln lag ein weiterer Schwerpunkt dieser Zeitschrift in Referaten über in anderen Zeitschriften erschienene Aufsätze zur Hämatologie. So wurden neue Bücher auf diesem Gebiet regelmäßig in Form von Referaten vorgestellt. Auch sollte diese Zeitschrift nicht nur auf die deutschsprachige Hämatologie beschränkt bleiben. A. Pappenheim wünschte sich vielmehr einen "international - friedlichen Wettbewerb", der die Erforschung des Blutes voran bringen sollte (65, S.3):

"In international - friedlichem Wettbewerb und Wetteifer wollen wir jetzt unserem Ziel näher zu kommen, die Erforschung des Blutes und seiner Quellen, seiner Entstehung und Zusammensetzung, seiner Nahrungs- und Heilkraft zu beschleunigen trachten. Wollen wir wünschen, daß es auf dem eingeschlagenen Wege auch glücken möge."

Die Themen, die in den Folia haematologica bearbeitet werden sollen, beinhalten alle der damals zentralen Fragen in der Hämatologie (65, S.3):

"Folgendes Programm soll in den Folia haematologica bearbeitet werden:

Ia) Blutfärbung.

Ib) normale und pathologische Morphologie und Genealogie der roten und weißen Blutkörperchen.

II) Allgemeine zelluläre Morphologie der Entzündung und der Eiterung.

IIIa) Histologie und Funktion der hämatopoetischen Organe.

IIIb) Pathologie und Therapie der sog. Blutkrankheiten sowie der hämorrhagischen Diathesen.

IV) Klinische Hämatologie. Haemozytologische Diagnose aus dem Blut.

IVa) Das Blut bei Krankheiten, Vergiftungen und therapeutischen (medikamentösen und physikalischen) Maßnahmen. Die Leukozytosen.

IVb) Methodologie und technische Apparatelehre der klinischen Blutuntersuchung.

Va) Physiologische und pathologische Chemie und Physik des Blutes und Blutfarbstoffes.

Vb) Die Lehre von der inneren Sekretion und Autointoxikation. Chemie der geschlechtlichen Gegensätze. Lokale und allgemeine Organotherapie (Jodothyronin, Adrenalin, Spermin, Oophorin). Funktion der Schilddrüse, der Nebenniere, Hypophyse. Funktion des Morb. Basedowii, Addisonii, Myxödem, Sklerodermie, Akromegalie, Osteomalazie, Eklampsie und verwandter Zustände.

Vc) Klinischer und gerichtlicher Nachweis des Blutes.

VIa) Die tierischen Parasiten des Blutes.

VIb) Die Bakteriämien. bakteriologische Blutuntersuchungen und Serodiagnose.

VII) Immunitätslehre. Serologie und Phagozytentheorie."

A. Pappenheim hatte im Vorfeld Kontakte zu in- und ausländischen Hämatologen geknüpft und um deren Mitarbeit gebeten. Welche Mühen ihn das gekostet haben muß, erwähnt er in der Einführung zur ersten Ausgabe der *Folia haematologica* (65, S.2):

"Der Wunsch war leichter als die Tat. Viele haben ähnliches gewollt, wie sie mir auch selbst versicherten, sind aber vor den theoretischen und praktischen Schwierigkeiten zurückgeschreckt. Nur wer selbst schon derartiges unternommen hat, kann die ungeheuren Mühseligkeiten ermessen, die solch ein Unterfangen bereitet. Von Schritt zu Schritt häuften sich tückische Mißgeschicke und widrige res adversae... Besonders ferner das heißblütige Völkchen unserer italienischen Kollegen wollte und wollte sich nicht organisieren lassen und hatte durch fortgesetzte Weigerung, unerfüllbare Bedingungen etc. die internationale Tendenz des Blattes fast gefährdet."

Die letzte Bemerkung deutet an, wie schwierig A. Pappenheims Ziel der Internationalität seiner Zeitschrift zu erreichen war. Nicht nur die im Vorfeld des ersten Weltkriegs wachsenden nationalen Animositäten, auch die uns heute noch geläufigen Partikularismen, wie wir sie auch bei internationalen Projekten zum Beispiel im Rahmen der Europäischen Union kennen, waren schwere Hürden für A. Pappenheim. Die Bedeutung seiner Bemühungen läßt sich daran ablesen, daß es zu seiner Zeit nur wenige weitere Zeitschriften mit wesentlicher internationaler Beteiligung gab.

Von Schwierigkeiten, nicht nur bezüglich der Folia hämatologica berichtet auch Viktor Schilling, der 1937 die Deutsche Hämatologische Gesellschaft gründen sollte. Er hatte die Anfänge der Folia haematologica persönlich miterlebt. In seinem 1959 veröffentlichten Artikel "75 Bände Folia haematologica" (97a) berichtet er von erheblichen Schwierigkeiten, die zu überwinden waren, unter Erwähnung, daß die Abspaltung der Hämatologie von der Inneren Medizin nicht gerade erwünscht war. Er schrieb (97a, S.8):

"Man muß die Jahre des heftigsten Widerstandes gegen die Abspaltung einer "neuen überflüssigen" Sonderwissenschaft von der Inneren Medizin miterlebt haben, um die mit immensem Fleiß vollbrachte Arbeitsleistung des ersten Herausgebers Pappenheim gebührend einschätzen zu können."

So beschreibt V. Schilling die schlechten Arbeitsbedingungen, die Artur Pappenheim zur Organisation der Folia haematologica und übrigens auch zu Forschung zur Verfügung standen. Lediglich eine kleine Steinbaracke mit zwei größeren Laboratorien im Hofe der Charité, die er sich mit einem Stoffwechselforscher teilen mußte, konnte er nutzen. Auf diesem beschränkten Raum führte Artur Pappenheim nicht nur seine hämatologischen Untersuchungen aus, sondern empfing auch seine in- und ausländischen Besucher (97a). Der Amerikaner Hal Downey, der später als Professor für Anatomie wichtige morphologische Beiträge zur Hämatologie leistete, bekräftigt diese Darstellung. Während seines Studiums verbrachte er vier Monate als Praktikant bei A. Pappenheim. Er beschrieb das Labor und die Bibliothek A. Pappenheims als einfach und schlecht bestückt (110).

Artur Pappenheims Mühen bezüglich der Folia haematologica waren nicht ohne Erfolg geblieben. An die hundert Hämatologen hatten ihre Unterstützung zugesagt (4) und unter den Autoren fanden sich bedeutende Hämatologen der damaligen Zeit, wie P. Ehrlich, F. J. Marchand aus Leipzig, O. Naegeli aus Zürich, G. Hayem, L. C. Malassez, J. Jolly und I. Metschnikoff aus Paris, A. Löwit aus Innsbruck. Auf der Titelseite jeder Ausgabe wurden die wichtigsten Mitarbeiter der Zeitschrift mit Herkunftsort genannt und in der Tat beeindruckt die Internationalität (siehe Abbildung 18). Die enorme Leistung A. Pappenheims wird noch dadurch gesteigert, daß ihm noch nicht einmal die heute selbstverständlichen Grundkommunikationsmittel wie zum Beispiel das Telefon zur Verfügung standen.

Der fleißigste Mitarbeiter der Zeitschrift war allerdings A. Pappenheim selbst, sowohl in Bezug auf wissenschaftliche Beiträge, als auch als Referent und Kritiker. Davon zeugen nicht nur die zahlreichen Artikel und Kommentare, die unter A. Pappenheims Namen in den Folia haematologica zu finden sind, auch Theodor Brugsch lobte seinen Fleiß (6,S.79-80):

"Die Blätter, die er gründete, die er über alles geliebt, die er mit so emsigem Fleiß und mit der größten Sorgfalt redigiert hat, zeugen Seite für Seite von seinem Wirken und Streben auf hämatologischem Gebiet; er war nicht nur ihr Begründer, er war ihr eifrigster Mitarbeiter an dem wissenschaftlich produktiven Teil; er war ihr bester Referent und Kritiker an dem referierenden Teile. Die Bedeutung, die er sich gerade für die Hämatologie durch die Gründung und die für alle Zeiten mustergültige Ordnung und Sorgfalt in der Redaktion erworben hat, wird jeder Leser dieser Blätter anerkennen."

Allerdings brachte ihm dieser Fleiß nicht nur Lob. W. Türk wirft ihm, wie in Kapitel 4.5. ausgeführt, vor, die Folia haematologica zu nutzen, um seiner eigene Meinung Anerkennung zu verschaffen. Allerdings verwies W. Türk in diesem Zusammenhang auch auf die hohe Bedeutung, die er den Folia haematologica bezüglich einer Einigung in der Hämatologie zumaß (99, S.246):

"Diese Blätter zählen die Träger aller Namen von Bedeutung in der Hämatologie zu ihren Mitarbeitern, und über kurz oder lang wird jeder, der in unserem Fach arbeiten will, sich über die in der Literatur vertretenen Anschauungen aus diesen Blätter Aufklärung suchen. Wenn nun alle Mitarbeiter dieser Blätter sich auf eine einheitliche Namensgebung einigten und wenn alle sich derselben in ihren Arbeiten, Vorlesungen Kursen usw. bedienten, so könnte die Durchführung einer einheitlichen Benennung in verhältnismäßig kurzer Zeit Tatsache sein."

1908 hatte diese Fachzeitschrift einen solchen Umfang angenommen, daß die Herausgeber die Beiträge zur Immunitätsforschung, Serologie und Blutphysiologie in gesonderten Ausgaben, den Folia serologica herausgaben. Bereits 1906 hatte sich A. Pappenheim diesbezüglich an P. Ehrlich gewandt um sich dessen Meinung dazu einzuholen. In dem handschriftlichen Brief vom 9. November 1906 schreibt er (II):

"Es handelt sich darum, Herrn Geh. Rats Ansicht über den Plan zur Begründung eines internationalen Archivs für die gesamte Immunitätsforschung einzuholen, welches unter der Aegide P. Ehrlichs / Frankfurt a. M. erscheinen müßte..."

Wie die Antwort P. Ehrlichs lautete ist nicht bekannt. Speziell unter seiner "Aegide" erschienen die Folia serologica nicht, auch beinhalteten sie nicht nur immunologische Fragen. Der erwähnte Brief zeigt jedoch, daß A. Pappenheim auch bezüglich der Immunologie die Notwendigkeit erkannt hatte ein Forum zum Austausch zu schaffen. In der ersten Ausgabe der Folia serologica, die im Juli 1908 erschien findet sich folgende Begründung: (73,S.1)

*"Gewissen äußeren Zweckmäßigkeitsgründen und wiederholt geäußerten Wünschen aus dem Leserkreis nachgebend, haben Herausgeber und Verlag sich veranlaßt gesehen, von nun an das in dem "Internationalen Zentralorgan für Blut- und Serumforschung" bearbeitete Arbeitsgebiet auch äußerlich in zwei räumlich getrennten Abbildungen erscheinen zu lassen, als "**Folia haematologica**", die nur die morphologische Hämatologie bearbeitet, und als "**Folia serologica**", welche als Zentralorgan für die gesamte Immunitätsforschung einschließlich der Serologie und Blutphysiologie funktionieren werden."*

Der Inhalt der Folia serologica wurde in 8 Kapitel unterteilt: (73,S.2)

- 1.) Allgemeine Immunitätstheorien und theoretische Serologie ;
- 2.) Serotherapie;
- 3.) Serodiagnostik und Bakteriämie;
- 4.) Pathologie, Symptomatologie und Therapie der Hämatozoonosen, einschließlich der Spirillose und Spirochätosen, und serodiagnostische und serotherapeutische Bestrebungen hinsichtlich der Blutprotozoen.
- 5.) Blutphysiologie. Immunität und Resistenz gegen toxische Pharmaka;
- 6.) Klinischer und serologischer Blutnachweis;
- 7.) Biologie und Immunitätsverhältnisse der malignen Tumoren; serodiagnostische und serotherapeutische Bestrebungen;
- 8.) Interne Sekretion und Opothérapie.

Die Herausgeber und ständigen Mitarbeiter der Folia serologica entsprachen im wesentlichen denen der Folia haematologica, mit gleicher Internationalität.

Wie unschwer ersichtlich, war A. Pappenheim mit der Gründung der Folia haematologica dem Bedürfnis der damaligen Hämatologen nach einem Austausch nachgekommen. Bis 1990 existierte diese Zeitschrift in der ehemaligen DDR, in Westdeutschland wurde sie 1964 mit der Zeitschrift "Blut" vereinigt, die ebenfalls bis 1990 erschien.

Allerdings blieben die Möglichkeiten der Folia haematologica beschränkt und die erhoffte Einigung gestaltete sich auch unter diesen Bedingungen als zu schwierig.

4.7.3. Die Berliner Hämatologische Gesellschaft

Mit einem weiteren großen Beitrag versuchte A. Pappenheim ein neues Forum zum besseren Austausch zu schaffen. Zusammen mit Theodor Brugsch und Ernst Grawitz gründete er im Dezember 1908 die Berliner Hämatologische Gesellschaft, eine "wissenschaftliche Diskutiergesellschaft für Hämatologie und verwandte serologische Fragen" (107). Sie sollte ein weiteres Forum zum wissenschaftlichen Austausch darstellen. Die Gesellschaft traf sich einmal im Monat. Eine besondere Mitgliedschaft war entgegen damaligem Usus nicht nötig. Die Zusammenkünfte waren "frei und zwanglos" und hatten das Ziel, allein dem wissenschaftlichen Austausch zu dienen. Im Mittelpunkt sollten nicht die einzelnen Beiträge, sondern die anschließende Diskussion stehen. Um eine Vorbereitung zu ermöglichen, wurden die Themen in der vorhergehenden Sitzung gemeinsam beschlossen. Thema der ersten Sitzung war "Das neutrophile Blutbild, sein diagnostischer Wert und seine theoretische Grundlagen" Als weitere Themen wurden im Einladungsschreiben angegeben (79):

- "- Die basophile Punktierung und Polychromophilie.*
- Die Mastzellfrage. Die Blutplättchen.*
- Die Entkernung der Erythroblasten.*
- Die Splenozyten. Die sog. Großen Lymphozyten.*
- Plasmazellen und Reizungszellen.*
- Nomenklaturfragen.*
- Begriff und Definition der Pseudoleukämie, der Anämia splenica und Leukämie.*
- Die lokale Eosinophilie."*

Der Vorsitz wechselte, wie auch der Schriftführer, der die Protokolle der Versammlungen in den *Folia haematologica* veröffentlichte (79). Auch hier leistete Artur Pappenheim den größten Teil der Versammlungsbeiträge. Weitere häufige Referenten waren E. Grawitz, T. Brugsch sowie Hans Hirschfeld, ein weiterer Charité-Kollege und späterer Herausgeber einiger Werke A. Pappenheims, wie der "Morphologische Hämatologie" und der "Hämatologische Bestimmungstabellen". Auch hier gelang es, neben einigen bedeutenden deutschen Forschern wie F. Weidenreich, L. Michaelis und C. Benda, ausländische Gäste miteinzubeziehen. Zu ihnen zählten vor allem der Italiener Adolpho Ferrata, späterer Professor an der Universität in Pavia, Professor Richard Blumenthal aus Brüssel und der russische Embryologe Alexander Maximow, Professor in St. Petersburg (siehe Abbildung 19). Die Gesellschaft bestand bis 1912. Weshalb die Versammlungen nicht mehr fortgeführt wurden, ist nicht bekannt (107, S. 16). Möglicherweise war auch hier die Streitbarkeit und Unnachgiebigkeit A. Pappenheims auf wissenschaftlichen Gebiete ein Grund; Belege gibt es dafür jedoch nicht.

4.7.4. Die geplanten hämatologischen Kongresse

Erst 1937 wurde wieder eine hämatologische Gesellschaft gegründet, diesmal für ganz Deutschland. Sie hielt ihre Sitzungen in Form von mehrtägigen Tagungen einmal pro Jahr ab. Von einer solchen Zusammenkunft, einem "Kongreß" versprach sich A. Pappenheim bereits 1910 eine bisher nicht gelungene Klärung wichtiger hämatologischer Fragen. Neben A. Pappenheim setzte sich auch hier Theodor Brugsch für ein Zustandekommen ein. Bezug nehmend auf die herrschende Uneinigkeit in der Hämatologie, schrieben sie in der Einladung (82, siehe Abbildung 20):

"Hier hilft nur die gegenseitige Aussprache neben dem Mikroskop, neben sinnfälligen Beweisen, kurz ein Kongreß."

Um möglichst effektiv das Ziel einer einigenden Aussprache ermöglichen zu können, wurde der Kongreß unter ein Thema gestellt, der zentralen Frage nach der Zugehörigkeit des uninukleären Leukozyten, dem heutigen Monozyten. Wörtlich lautete das Thema (82):

"Der große mononukleäre Leukozyt Ehrlichs, seine Morphologie und Funktion, seine Herkunft, seine zytogenetische Beziehung zu Lymphozyten, Großlymphozyten (Myeloblasten), mononukleären und polynukleären Granulozyten"

Der Kongreß sollte Pfingsten 1910 in der medizinischen Universitätsklinik in Berlin stattfinden. Die morphologischen Ausführungen wollte Prof. F. Weidenreich aus Freiburg übernehmen, einen klinischen Beitrag hatte W. Türk angeboten, allerdings bestimmte Bedingungen daran geknüpft. Um welche Bedingungen es sich dabei handelte, ist nicht bekannt. W. Türk zog jedoch sein Angebot aus ebenfalls nicht bekannten Gründen kurzfristig zurück (4). A. Pappenheim sah sich daraufhin gezwungen, den Kongreß trotz großen Interesses abzusagen. Als Begründung gab er an, daß die angestrebte Einigung nicht möglich sei, wenn wichtige Vertreter der Hämatologie dem Kongreß fern blieben (83):

"Unsere in höflichster Form abgesandten Einladungsschreiben wurden von einer Reihe namhafter Hämatologen zustimmend beantwortet. Auch sonst machte sich durch eine große Zahl von Anfragen und Beifallserklärungen aus dem Inland und auch aus dem Ausland ein reges Interesse für unser geplantes Vorhaben bemerkbar. Dagegen hat eine Gruppe von namhaften Hämatologen, deren prinzipieller Standpunkt in gewissen Fragen, wie auch in der zur Diskussion gestellten, dem unsrigen entgegengesetzt ist, zum Teil aus rein persönlichen Gründen ihre Teilnahme verweigert und damit einen wichtigen Zweck unseres Unternehmens, einen Ausgleich mit ihren entgegengesetzten Auffassungen herbeizuführen, hinfällig gemacht."

Es dauerte vier Jahre, bis ein neuer Versuch zur Organisation eines neuen hämatologischen Kongresses in Angriff genommen wurde. Im September 1914 sollten sich die Hämatologen, zusammen mit der Versammlung der Naturforscher und Ärzte in Hannover treffen. Wieder hatte Professor F. Weidenreich einen Beitrag zugesagt, gefolgt von Professor A. Maximow aus St. Petersburg, H. Hirschfeld und natürlich A. Pappenheim selbst. Auch dieser Kongreß stieß auf großes Interesse unter den Hämatologen. Die Liste der Voranmeldungen führte so bedeutende Forscher wie Paul Ehrlich, Otto Naegeli, C. Sternberg, S. Szécsi und M. Askanazy. Auch viele Anmeldungen aus dem Ausland sollen darunter gewesen sein. Den Vorsitz wollte Professor L. Aschoff aus Freiburg übernehmen (107, S.22). Doch auch dieser Kongreß mußte abgesagt werden, jetzt aufgrund des Ausbruchs des ersten Weltkrieges. Wieder war es nicht geglückt, sich zu Versammeln um wichtige Fragen gemeinsam zu klären.

Während des Krieges verstarben viele namhafte Hämatologen, darunter 1915 Paul Ehrlich, 1916 Wilhelm Türk und Ende des gleichen Jahres auch Artur Pappenheim selbst (88).

In der Nachkriegszeit waren die Bestrebungen nach einem Kongreß nicht wieder aufgegriffen worden. Der erste Hämatologenkongreß fand schließlich vom 8. bis 13. Mai 1937, kurz nach der Gründung der deutschen hämatologischen Gesellschaft durch Viktor Schilling in Münster statt. Auch hier stand die Monozytenfrage im Vordergrund des Kongresses und es gelang in der Tat sich im sogenannten "Westfälischen Frieden" darauf zu einigen, daß der Monozyt von Retikulumzellen des Retikulo- Endothelialen Systems R.E.S. abstamme (107, S.31-33).

Auch wenn A. Pappenheim die Durchführung eines hämatologischen Kongresses nicht gelang, zeigen die zahlreichen Zusagen namhafter Forscher, daß er ein zentrales Bedürfnis artikuliert hatte. Wie nötig dieser Austausch im Rahmen einer Tagung war, zeigt der oben angeführte "Westfälische Friede". In diesem Sinn kann A. Pappenheim als ein Visionär auf dem Gebiete der Hämatologie bezeichnet werden.

5. DIE BEURTEILUNG DES BEITRAGS ARTUR PAPPENHEIMS ZUR HÄMATOLOGIE.

Der wissenschaftlichen Tätigkeit Artur Pappenheims waren bereits wichtige Entdeckungen auf dem Gebiete der Hämatologie vorausgegangen. 1868 hatte Ernst Neumann im Knochenmark den Ort der postembryonalen Blutbildung entdeckt (37), Paul Ehrlich war 1879 die Unterteilung der Granulozyten in ihre Untergruppen gelungen (8) und er hatte die blutauflösende Funktion der Milz erkannt (11). Die zentralen Themen, denen sich Artur Pappenheim und seine Zeitgenossen widmeten, waren bestimmt von der Frage nach dem Ursprung der Blutzellen und ihrer möglichen Stammzellen sowie deren genetischer Beziehung zueinander. Diese Thematik prägte auch wesentlich die Diskussion um wichtige hämatologische Erkrankungen wie die Leukämien und die perniziöse Anämie. Aber auch die Frage nach dem Ursprung der Plasma- und Entzündungszellen wurde sehr kontrovers diskutiert.

Die üblichen Methoden lagen in vergleichenden Studien histologischer Präparate der hämatopoetischen Organe und des Blutes von niederen Tiergattungen bis hin zum Menschen. Es muß hier allerdings erwähnt werden, daß eine Blutabnahme am Lebenden gewöhnlich aus dem Finger und den Ohrläppchen entnommen wurde und das Knochenmark sowie z. B. die Milz nur nach dem Tode untersucht werden konnten (98,S.3-9). Wie wir sehen konnten, variierten die jeweils bevorzugten Untersuchungsmaterialien und -methoden unter den Hämatologen. So schworen die Kliniker auf die Blutaussstriche und die einzelnen Blutbildungsorgane, während die Pathologen, Anatomen und Embryologen auch verschiedenste Tiergattungen in unterschiedlichen Entwicklungsstadien untersuchten, um darüber auf die Blutzellbildung beim Menschen zu schließen.

Allen gemein war jedoch die im wesentlichen morphologisch – vergleichende Vorgehensweise. Die Bedingungen hierzu, vor allem die Präparations- und Färbetechniken, wurden stetig verbessert und zum Teil so perfektioniert, daß sie auch heute noch Anwendung finden, wie die Panoptische Universalfärbung nach A. Pappenheim oder so manche Spezialfärbung nach P. Ehrlich. Auch die meisten morphologischen Kriterien zur Differenzierung der einzelnen Blutzellen stammen aus dieser Zeit und dienen uns heute noch bei der Interpretation eines Blutaussstriches.

Trotz aller Perfektion waren diese Methoden in wesentlichen Fragen jedoch nicht ausreichend, um die nötigen klärenden Beweise zu erbringen. In Bezug auf die Stammzellfrage hatte Ernst Neumann dieses Problem 1912 richtig erkannt (45), indem er schrieb, daß erst die Kultivierung der Zellen in vitro eine zuverlässige Antwort auf die Frage nach dem Ursprung und dem Zusammenhang der Blutzellen geben könnte. Solange dies aber nicht möglich war, konnten viele Fragen nur durch Hypothesen und Vermutungen und damit unzulänglich beantwortet werden. Wie wir in den vorherigen Kapiteln gesehen haben, wagte sich A. Pappenheim dabei mit am weitesten vor und lieferte den sicher kompliziertesten Beitrag.

Auch Artur Pappenheim arbeitete auf die damals übliche Weise. Er verglich Blut- und Gewebepreparate nach unterschiedlicher Präparation und Färbung. Er versuchte, die Fragen durch präzise morphologische Vergleiche der Zellen zu beantworten und bezog dabei die phylogenetischen Aspekte der Blutzellentwicklung im Rahmen seiner vielen Tierpräparate mit ein. So entwickelte er vor allem anhand der Gestalt und Größe des Zellkerns Kriterien, anhand derer er glaubte, den Entwicklungsstand und das Alter einer Zelle festlegen zu können. Nach diesen Kriterien nahm er die Zuordnung der Blutzellen vor, wie er sie bildlich in seinem Atlas (68) und in seinen Büchern über die lymphoiden Zellformen (84) und die Zellen der leukämischen Myelosen (89) wiedergibt. Die Quantität dieser so gesammelten Beobachtungen ist enorm. Man ist fast geneigt anzunehmen, A. Pappenheim erhoffte sich auf Grund der Menge an Untersuchungen eine qualitativ bessere Antwort auf die offenen Fragen. Man kann darin aber auch eine Resultat seiner Leidenschaft zum Sammeln sehen, wie dies Theodor Brugsch tut. Er schrieb dazu (6):

"Ein ausgesprochener Hang zum Sammeln charakterisierte ihn durchgehend. Seine hämatologischen Kenntnisse sammelte er gewissermaßen und sortierte sie. Ebenso sammelte er z.B. auch Fayenzen. Am Liebsten hätte er auf vielen Gebieten gesammelt: nicht nur als Liebhaber, sondern immer als Kenner."

In der Tat "sammelte" A. Pappenheim verschiedenste eigene Beobachtungen wie auch die anderer, um sie in sein eigenes System einzugliedern. Dies war auch dem Amerikaner Hal Downey aufgefallen, der als Student bei A. Pappenheim ein Praktikum absolviert hatte. Er erwähnte, daß A. Pappenheim immer schnell mit Block und Bleistift zur Stelle gewesen sei, um Beschreibungen seiner Studenten zur späteren

Veröffentlichung und unter seinem Namen festhalten zu können (110). Dabei geschah es durchaus, daß die wiedergegebenen Theorien und Beobachtungen anderer, vor allem anderer Forscher eine Veränderung in A. Pappenheims Sinne erfuhren. Beispiele hierfür sind die Ausführungen Marchands zu den Entzündungszellen, in denen die von A. Pappenheim erwähnten Analogie zwischen Blutzellen und Entzündungszellen nicht zu finden sind oder die inhaltlich nicht korrekte Rezension der "Vorlesungen über klinische Hämatologie" von W. Türk. Auch die theoretisch denkbaren Weiterführungen der einzelnen Theorien, wie sie am ausgeprägtesten in der "Morphologischen Hämatologie" zu finden sind, müssen hier hinzugezählt werden.

Inhaltlich hatte er es sich zum Ziel gesetzt, die gegensätzlichen Theorien von Dualisten und Unitaristen zu überbrücken und so einen allseits akzeptablen Kompromiß zu finden. Diese Kompromisse waren in der Regel jedoch so stark von der einen oder anderen Seite geprägt, daß sie die erwünschte Einigung nicht erbringen konnten. So war klar, daß das initiale Zugeständnis A. Pappenheims an die Dualisten, nach der gemeinsamen Stammzelle differenzierten sich die Zellen unabhängig voneinander, für diese nicht akzeptabel waren, ging es doch vor allem um die Frage der Stammzelle. Und hierin bezog A. Pappenheim zu Anfang eindeutig Stellung für die Unitaristen. Auch bezüglich der Leukämien betonte er, den beiden Richtungen insofern gerecht geworden zu sein, daß er zwar mit den Argumenten der Unitaristen alle Formen der Leukämie als eine Erkrankung des Knochenmarkes ansah, der Ehrlich'schen Blutdiagnostik aber dieselbe Bedeutung zuerkannte wie dieser selbst.

Es ist zumindest zweifelhaft, ob auf wissenschaftlichem Gebiet Hypothesen inhaltlich "vereinigt" werden können, indem nach theoretischen Erwägungen Befunde verschiedener Quellen vermengt werden, zumal Beweise, bedingt durch methodische Grenzen, nicht erbracht werden konnten. Die Akzeptanz dieser Vermengung von Argumenten wurde dadurch erschwert, daß auf allen Seiten die Hypothesen durch Befunde logisch gut gestützt werden konnten, wie das gerade bei der Stammzellfrage der Fall war. War es A. Pappenheim nicht möglich gewesen klärende Beweise zu erbringen, so erhoffte er, durch die Vereinigung einzelner unitaristische und dualistische Aspekte einen akzeptablen Kompromiß zu schaffen. Dabei nähert er sich, vom strengen unitaristischen Standpunkt ausgehend, wie der Stammbaum von 1902 (Abbildung 11) zeigt, immer mehr den Dualisten an, wie in Kapitel 4.2.3. gezeigt wurde.

Mit seiner Vorstellung von verschiedenen Stammzellen, die ihrerseits wieder aus einer gemeinsamen Stammzelle hervorgehen, lag er, nach heutiger Sicht ganz richtig. Allerdings darf dies eher als Zufall gewertet werden. Die multipotente Stammzelle, wie wir sie heute kennen, ist morphologisch kaum von den kleinen Lymphozyten zu unterscheiden und entspricht damit nicht den von A. Pappenheim für diese Zelle aufgestellten Kriterien. Auch die verschiedenen Zuordnungskriterien anhand des Chromatingehaltes der Zellen lassen sich mit der Pappenheim'schen Konsequenz nicht auf die verschiedenen Zwischenstufen und die verschiedenen Blutzellarten übertragen. Die beste verfügbare Methodik war eben, wie E. Neumann, Pappenheims Mentor zu seiner Königsberger Zeit, erkannt hatte, nicht zur endgültigen Klärung geeignet.

Das Unbeantwortete wurde mit Hypothesen gefüllt und hierin war A. Pappenheim gewiß ein Meister. Rasch hatte er in seiner wissenschaftlichen Laufbahn die Kriterien der Mutter – und Tochterzellen sowie der Alterung aufgestellt. Er hielt sie für allgemein gültig und für so entscheidend, daß er letztlich seine gesamte Theorie darauf aufbaut. Sie erwiesen sich als sehr flexibel in der Einordnung der ständig neu hinzukommenden Aspekte und führten letztlich zu immer komplizierteren, immer unübersichtlicheren Gedankengebäuden. Dabei war es ihm nicht unbedingt wichtig, diese Informationen selbst unter dem Mikroskop oder im klinischen Alltag erworben zu haben. Viele seiner Artikel, vor allem die der späteren Jahre, sind geprägt von der Diskussion anderer Meinungen und Entdeckungen. Der experimentelle Teil wird zusehend geringer und bleibt auf Beobachtungen oder auf die Bestätigung der anderen Beobachtungen beschränkt. Es resultierte letztlich ein komplexes Gebäude, in das A. Pappenheim trotz seitenlanger Ausführungen und erläuternder Zeichnungen keine dem Leser verständliche Klarheit zu bringen vermag.

Mannigfaltige Beispiele dafür finden sich in seinem Spätwerk "Morphologische Hämatologie" (90). Selbst engen Mitarbeitern fiel es schwer, seine Theorien zu durchschauen. Davon zeugt das Eingeständnis Theodor Brugschs. Er schrieb im Nachruf (6,S.83):

"Ich selbst habe einmal den zweiten Band seines Atlases beschrieben und muß gestehen, welche große Arbeit in der Bewältigung des Texts nötig war, um den Inhalt zu durchdringen und zu verstehen. Oftmals habe ich ihm gesagt, daß kein medizinisches Werk so schwer zu verstehen und zu erfassen sei, wie seine Systematik, nicht etwa weil sie logisch

falsch aufgebaut oder in Bezug auf Naturbeobachtungen falsche Voraussetzungen hätte, sondern lediglich der schweren Diktion wegen."

In der Tat erschwert der didaktische Aufbau der Artikel und Werke A. Pappenheims das Verständnis erheblich. Immer wieder greift er bestimmte Aspekte neu auf und diskutiert sie unter neuen Bedingungen, ohne daß dem Leser verständlich wird, worauf die Ausführung hinausläuft. Häufig ist kaum ersichtlich, ob er gerade seine eigene Hypothese verfolgt, oder die eines anderen weiterentwickelt, um sie zu widerlegen, oder gar daraus seine eigenen Theorien zu belegen. So gab er in der "Morphologischen Hämatologie" (90) jedes Detail zur Hämatopoese wieder und setzte es in Bezug zu den verschiedenen gängigen Auffassungen. Die zum besseren Verständnis verfaßten Stammbäume zeugen zwar von viel Mühe und suchen ihresgleichen, verwirren den Leser allerdings nur noch mehr. Dies liegt unter anderem daran, daß selten ersichtlich ist, um welche Theorie es sich jeweils handelt. Trotz langer Ausführungen gelingt es ihm nicht, seine Auffassung klar und präzise auf den Punkt zu bringen. Selbst die Zusammenfassung eines Textes nimmt Seiten ein und wird meist durch weitere ergänzt, die auch nicht viel kürzer oder gar präziser ist.

Nicht viel mehr Klarheit erzielte er mit seinen Nomenklaturvorschlägen. Schon in seiner Dissertation (47) war es ihm ein großes Anliegen gewesen, einen Beitrag zur Vereinfachung der uneinheitlichen Nomenklatur zu leisten. Er bewies hierin jedoch eine solche Kreativität im Schaffen neuer Namen, die er selbst meist nur wenige Male gebrauchte, daß sie sich schon allein deshalb nicht durchsetzen konnten. Andere Bezeichnungen behielt er bei, füllte sie aber mit einem anderen Inhalt, wie den "großen Lymphozyten" (siehe Kapitel 4.2.3.) oder die "Megaloblasten"(Kapitel 4.4.2.). Die dadurch entstehende Verwirrung kritisierte vor allem W. Türk (98) nicht zu Unrecht (Siehe Kapitel 4.5). Wie auch seine Theorien war seine Nomenklatur kaum nachvollziehbar und im klinischen Alltag nicht anwendbar. Die eine Ausnahme einer Zellbezeichnung, die sich durchsetzte und bis heute angewandt wird, die Bezeichnung "Monozyt" für die uninukleären Leukozyten soll hier nicht unerwähnt bleiben. Sie stellt bei den mannigfaltigen Vorschlägen eine Ausnahme dar.(siehe Kapitel 4.3.2.2.)

Weit erfolgreicher war A. Pappenheim mit der Entwicklung neuer Präparationsmethoden. Von Anfang an hatte er, wie in Kapitel 4.6. beschrieben, an Verbesserungen der gängigen Methoden gearbeitet. Der wichtigste technische Beitrag war die Entwicklung der nach ihm benannten Panoptischen Universalfärbung,

bestehend aus einem Methylen- Eosin Gemisch, welches durch den Farbstoff Methylenazur ergänzt wird. Mit dieser Färbung war es erstmals möglich, schnell und einfach die verschiedenen Zellen sowie die jeweils entscheidenden Zellkompartimente gleichzeitig darzustellen. Es ist dies die auch heute noch gängige Methode zur Anfertigung eines Differentialblutbildes.

Die wohl bedeutendste Leistung Artur Pappenheims aber ist sein organisatorischer Beitrag zur Hämatologie. Mit der Gründung der *Folia haematologica* schuf er ein Organ zur Veröffentlichung hämatologischer Beiträge. Dieses Organ war das erste nationale und internationale Forum zur Diskussion neuer Forschungsergebnisse in der Hämatologie. Zugleich war diese Zeitschrift seit 1908 Sprachrohr der ersten Hämatologischen Gesellschaft. Sämtliche Sitzungsberichte wurden in ihr veröffentlicht. Auch waren 1908 die Beiträge so reichlich geworden, daß eine Unterteilung in zwei Zeitschriften vorgenommen werden mußte. Die *Folia serologica* beinhalteten im Folgenden alle Veröffentlichungen die Serologie und Immunologie betreffend, während die *Folia haematologica* die Blutmorphologie zum Schwerpunkt hatte. Die Bedeutung, die dieser Fachzeitschrift von Beginn an zugeschrieben wurde, dokumentiert am klarsten Wilhelm Türk, indem er sich genötigt sieht, die inhaltlich nicht ganz richtige Rezension seines Werkes zu korrigieren (siehe Kapitel 4.5.). Auch glaubte er, daß über diese Zeitschrift eine Einigung in Nomenklaturfragen endlich möglich sei. Doch darin hatte er die Möglichkeiten dieser Zeitschrift wohl überschätzt. Auch A. Pappenheim erkannte bald, daß die Möglichkeiten zum Austausch mit den *Folia haematologica* noch nicht ganz ausgeschöpft waren.

Mit der Gründung der hämatologischen Gesellschaft schuf er ein weiteres Forum zur gezielten Auseinandersetzung. Damit in den Versammlungen das Ziel nach einer Einigung auch optimal verfolgt werden konnte, stand die Diskussion zu einem Thema im Vordergrund und nicht der Vortrag eines Einzelnen.

Auch an die leider gescheiterten Kongresse hatte A. Pappenheim den Anspruch, durch eine gemeinsame Diskussion eine Einigung oder zumindest eine Annäherung in wichtigen Streitfragen in der Hämatologie, wie der nach den Stammzellen, der Herkunft des Monozyten oder der Nomenklatur zu erzielen. Die Beteiligung an der Diskussion wurde auf einem Kongreß auch jenen ermöglicht, die nicht in Berlin ansässig waren und so auch nicht an den Veranstaltungen der Hämatologischen Gesellschaft teilnehmen

konnten. Dieses Konzept findet sich heute z.B. in den sogenannten Konsensuskonferenzen verwirklicht.

Beachtung verdient auch die Tatsache, daß es A. Pappenheim gelungen war, grenzüberschreitend Mitarbeiter sowohl für die *Folia haematologica* als auch für die hämatologische Gesellschaft und die Kongresse zu gewinnen. Ganz neu war die Idee der Gründung einer Zeitschrift oder einer Gesellschaft auf einem Spezialgebiet nicht, auch Kongresse hatte es bereits gegeben. Die Bedeutung solcher Strukturen für die Hämatologie erkannt und gegen alle Widerstände durchgesetzt zu haben, ist ein Verdienst, der A. Pappenheim zugeschrieben werden muß. Auf diese Strukturen kann dieses Spezialgebiet der Inneren Medizin auch heute noch zurückgreifen(107,S.19)

So verwirrend seine wissenschaftlichen Ausführungen waren, so klar war er in der Einschätzung des Bedürfnisses nach Austausch und so hartnäckig und ausdauernd in der Umsetzung der dafür nötigen Strukturen. Wenn auch der wissenschaftliche Beitrag A. Pappenheims zur Hämatologie im wesentlichen auf Hypothesen fußte, deren Inhalte nur wenig Klärendes zur Hämatologie beitrugen, sein Einsatz für den gegenseitigen Austausch war außerordentlich. Er hatte erkannt, daß die Hämatologie eine selbstständige Disziplin geworden war und einer Möglichkeit des Austausches bedurfte. Mit der Begründung der *Folia haematologica* und der hämatologischen Gesellschaft schuf er ein Diskussionforum, daß den nötigen Austausch mit dem Ziel einer Einigung am ehesten ermöglichte. Es war ihm gelungen hier eine Struktur zu schaffen, an die selbst nach dem ersten Weltkrieg wieder angeknüpft werden konnte und die nicht nur von den deutschen Hämatologen genutzt wurde.

Lebenslauf.

Herrn Dr. Arthur Pappenheim, zumeist
geliebter Sohn, wurde am 13. August 1874
zu Berlin geboren.

Seine Ausbildung erhielt er auf dem Könige-
lichen Pflanzengymnasium zu Berlin, von wo er
am 18. August 1891 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Hier wurde er zunächst in Freiberg i. B.
studiert, später in Berlin, wo er zwei Jahre lang
Philosophie und Mathematik, dann Natur-
wissenschaften und Medizin.

Hier wurde er am 18. Oktober 1895 zum außerordentlichen
Vortragenden ernannt, am 1. März 1896 zum
ordentlichen.

Als er in Berlin studierte, hatte er
eine besondere Bekanntschaft mit Herrn
und Frau Leyden angeknüpft, dessen geselliger
Kreismus er sich am 1. März lang zu sein
Zeit für seine.

Während seiner Ausbildung in Berlin
wurde er auch auf dem Gymnasium von Halle
a. S. zu Professor von Gering, und von dort

Abbildung 2a. Handschriftlicher Lebenslauf A. Pappenheims von 1908(III).

auf zwei Jahre, von 1897-1900, nach Königs-
 berg i. Pr., wo ich bei Professor Lecktheim
 als Volontärassistent an der medizinischen Universi-
 tätsklinik tätig war. Von hier ging ich infolge
 einer Aufforderung von Professor Wernicke nach
 Hamburg, an dessen Dermatologikum ich
 wissenschaftlich tätig war mit histologischen Arbeiten
 über Vorkörpern über mikroskopische Farben. 1906
 nach Berlin zurückgekehrt, beauftragt mich Regierung
 von Leyden im Januar 1908 am sein Ins-
 titut für die Verstoffwechslung, in dem ich wissenschaftlichen
 der histologischen Arbeit des Instituts zu übernehmen.
 Seit dem Jahre 1904 bin ich Herausgeber der
 Zeitschrift „Folia haematologica“, internationalen
 Zentralorgan für Blut- und Verstoffwechslung.

gez. Dr. Arthur Pappenheim

Abbildung 2b: Handschriftlicher Lebenslauf von Artur Pappenheim von 1908(III).

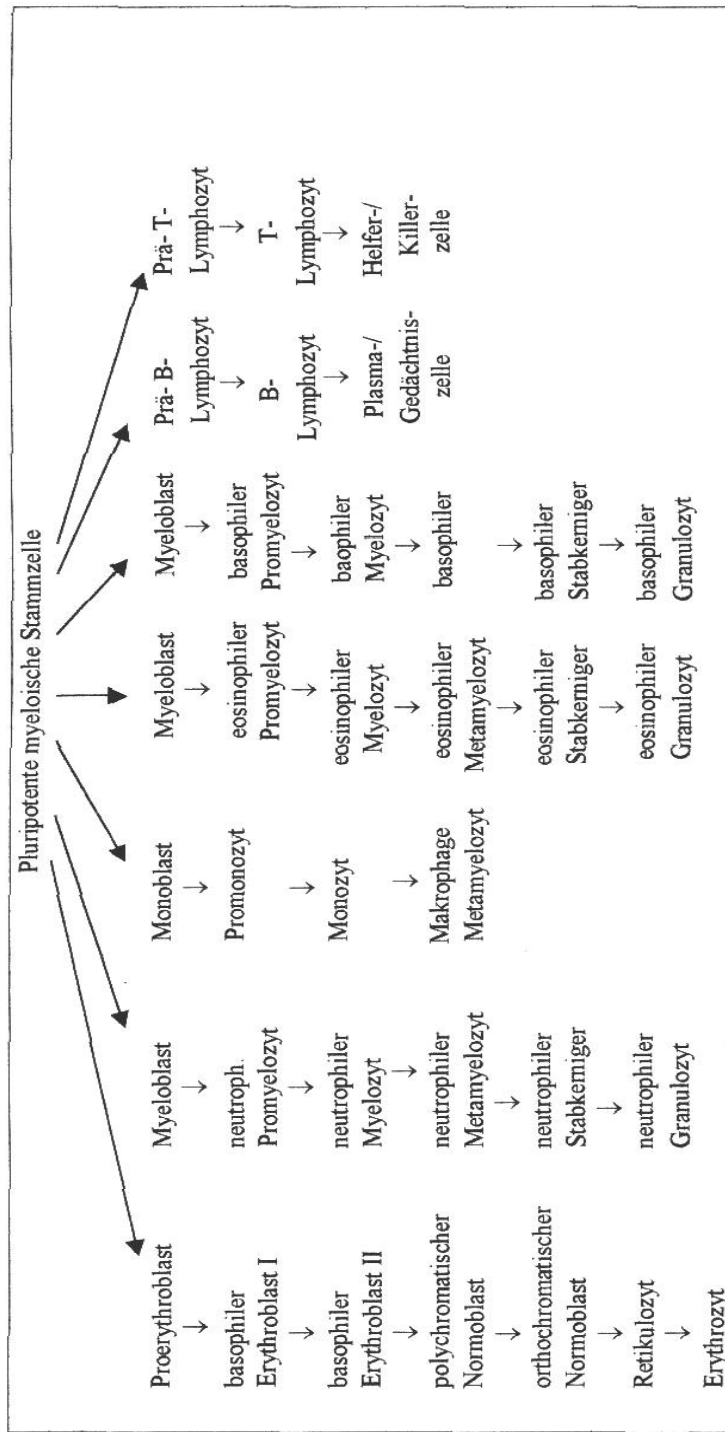


Abbildung 3. Stammbaum der Blutzellen nach heutigem Kenntnisstand(1).

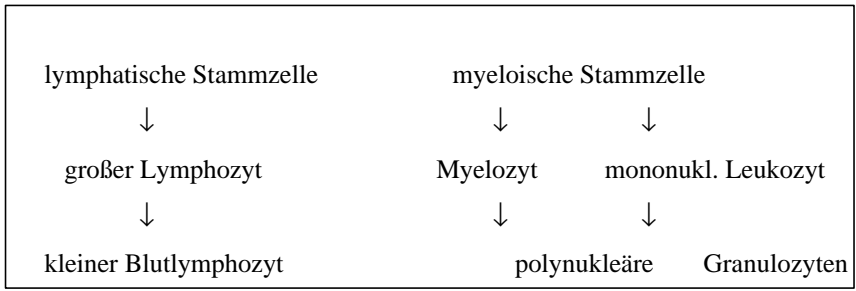


Abbildung 4. Die dualistische Blutbildung nach Paul Ehrlich 1887 unter Einbeziehung der Bildung von Granulozyten aus mononukleären Leukozyten.(13)

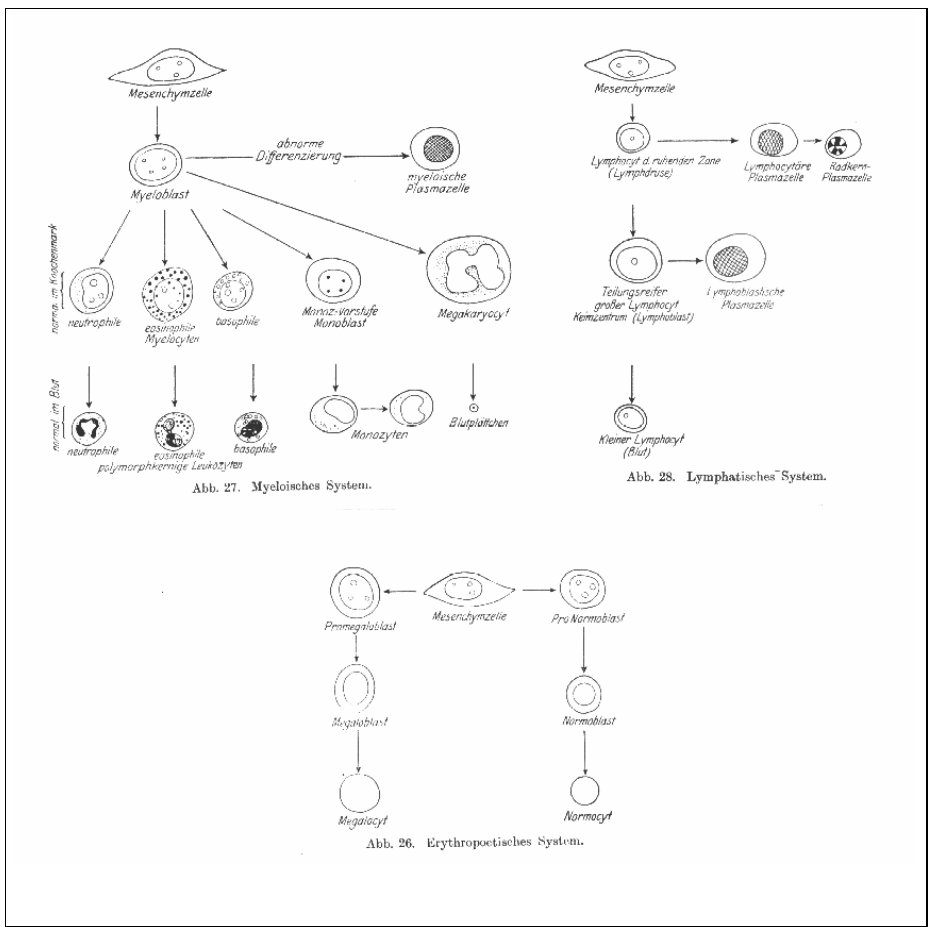


Abbildung 5. Haematogenese nach Otto Naegeli 1908 (35,S. 253-254)

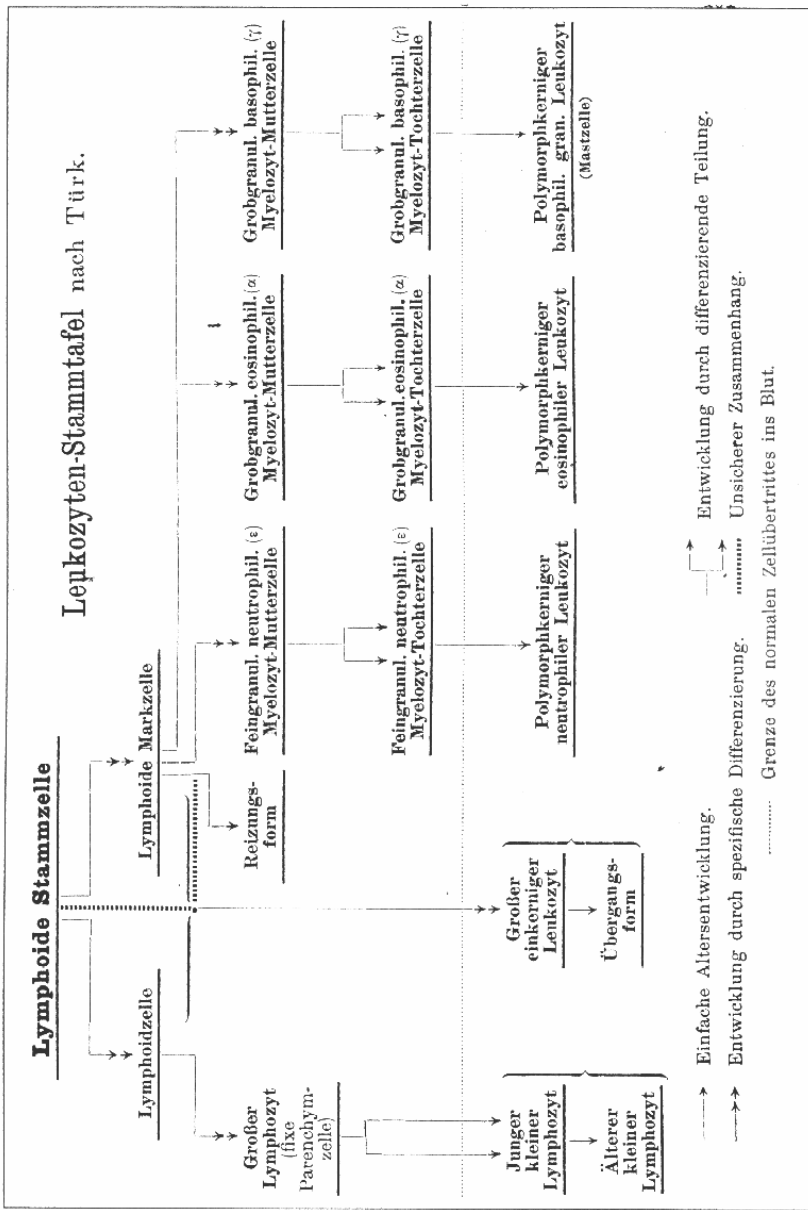


Abbildung 6: Stammbaum nach Wilhelm Türk von 1904 (98, S.401).

Nomenklatur

Bei der überaus großen Verwirrung in der Namengebung aus dem Gebiete der hämatologischen Forschung dürfte die folgende Übersicht mit Erklärungen willkommen sein.

Azidophile Zellen = alpha-Granulation = Eosinophile siehe S. 199.

ARNETHSche Zellen = zum Teil wenig gelappte, relativ junge polymorphkernige Neutrophile, zum Teil pathologische Zellen. S. 233.

Basophile Zellen. Zwei verschiedene morphologische Zustände werden zu der Namengebung benützt, wodurch vielfach Verwirrung entsteht:

1. Zellen mit basophilem Protoplasmanetzwerk = beta-Granulation von EHRlich (ist aber keine echte Granulation!), so in Lymphocyten, Myeloblasten, Mononukleären usw. S. 230.
2. Zellen mit basophilen Granulationen:
 - a) metachromatische Granula = Mastzellen = gamma-Granulation. S. 210.
 - b) nicht metachromatisch:
 - I. entweder echte, dauernd basophile Körnelung bei Tieren, delta-Granulation.
 - II. nur in der Jugend basophile Quote der Granulation, oft neben eosinophilen oder neutrophilen. S. 215, 216, 217.

Eosinophile = azidophile Zellen = alpha-Granulation. S. 199.

Hämatoblast, theoretische Stammzelle von Blutkörperchen.

HAYEMscher Hämatoblast = Blutplättchen. S. 131.

FOÄscher Hämatoblast = Megakaryozyt. S. 131.

Hämatogonie, theoretische Stammzelle von weißen und roten Blutkörperchen. Nach PAPPENHEIM wäre dies der Myeloblast, den wir aber als einseitig myeloische Zelle auffassen. S. 219.

Histioide Leukocyten. S. 219.

Klasmatoct = Adventiazelle, ruhende Wanderzelle.

1. MARCHANDscher Klasmatoct, ohne metachromatische Granula, nur basophiles Retikulum.
2. RANVIERScher Klasmatoct, mit metachromatischer echter Granulation = Mastzelle bei Amphibien, nicht bei Säugern.

Leukoblast (PAPPENHEIM, früher dessen Myeloblast) Zwischenstadium zwischen Myeloblast und Myelocyt, mit bereits älterer Kernstruktur. Siehe S. 223.

Lymphoblast, bald für die theoretische Stammzelle des lymphatischen Systems, bald für die teilungsreifen großen L. der Keimzentren gebraucht.

Lymphocyt, Zelle des lymphatischen Systems, histologisch- histogenetischer Begriff, so jetzt auch von PAPPENHEIM gebraucht.

Lymphoidocyt (PAPPENHEIM) = Stammzelle aller Leukocyten.

Lymphogonie (BENDA), theoretische Stammzelle der Lymphocyten, daher synonym mit Lymphoblast. S. 176.

Lymphoidzelle:

1. Lymphocyten ähnliche Zellen, über deren Abstammung aus lymphatischem oder myeloischen System man sich nicht aussprechen will. (Morphologischer Begriff!)
2. Werden oft Lymphocyten ähnliche, unter pathologischen Verhältnissen (Lymphadenosen) auftretende Zellen so bezeichnet, die von manchen Autoren als wenig differenzierte, quasi embryonale Vorstufen, von anderen als rein pathologische Produkte angesehen werden. S. 227.
3. "Indifferente Lymphoidzelle" (MICHAELIS und WOLF), theoretischer Begriff = Stammzellen, Vorstufen des lymphatischen und myeloischen Systems.

Markzellen = (weiße) Knochenmarkszellen:

1. Granulierte = Myelocyten (EHRlich). S. 216.
2. Ungranulierte = Myeloblasten (NAEGELI), sofern sie dem myeloischen System angehören. S. 219.
CORNILsche, H.F. MÜLLERsche, ROBINSche Markzellen sind Myelocyten + (!)Myeloblasten, keineswegs nur Myeloblasten, weil all diesen Autoren der Nachweis der Granula nicht gelungen ist, und erst dieser Nachweis die Trennung gestattet.
TROJEsche Markzellen sind große (pathologische) Lymphocyten einer lymphatischen Leukämie.
3. Hyaline Markzellen (GRAWITZ), angeblich die Stammformen aller roten und weißen Blutkörperchen. Artefakte der Ausstriche. Siehe S. 338.

Mastzellen = gamma- granulierte Leukocyten. S. 210.

Megakaryocyt = Parenchymriesenzelle des Knochenmarkes. S. 230. = FOÄscher Hämatoblast.

Metamyelocyt (PAPPENHEIM), Myeloblasten mit beginnender Kernpolymorphie, Übergänge zu polymorphkernigen Leukozyten.

Abbildung 7a(35,S.204-207).

Myeloblast (NAEGELI), ungranulierte Zelle des myeloischen Systems in allen myeloischen Formationen. S. 219. Synonyma:

1. Lymphoide Knochenmarkzelle (TÜRK 1904)
2. Lymphoidzelle (TÜRK 1905), begrifflich aber dann doch nicht identisch mit Myeloblast (NAEGELI).
3. Basophiler Myelocyt (DOMINICI).
4. Knochenmarkslymphocyten (unitaristische Auffassung), aber (PAPPENHEIM) wenigstens funktionell und nach Kernstruktur verschieden. S. 200.

Myelocyt (EHRlich)

1. Alpha-, gamma-, delta-, eta- granulierte eosinophile, basophile und neutrophile Markzellen, bzw. Zellen des myeloischen Systems. S. 216.
2. Basophiler Myelocyt (DOMINICI) = Myeloblast (Protopl. basophil).
3. Basophiler Myelocyt (GRAWITZ) = basophil granulierter Myelocyt.
4. Basophiler Myelocyt (ZIEGLER) = Monocyt. Zwischen Monocyt und Myeloblast bestehe kein prinzipielle Unterschied.
5. Basophiler Myelocyt (BLUMENTHAL) = Myelocyten mit metachromatisch feiner Granulation, Vorstufe der amphophilen L. bei Färbung mit polychromem Methylenblau. S. 217.

Myelogenie (BENDA), theoretische Stammzelle des myeloischen Systems.

Neutrophile Zelle = Eta- Granulation. S. 196.

Mononukleäre große Zellen (EHRlich). S. 180.

Plasmazellen. S. 228. WALDEYERsche Plasmazelle = Mastzelle.

Vom Typ MARSCHALKO = mit Radkern

Vom Typ KROMPECHER = mit stark vakuolisiertem Protoplasma.

Vom Typ UNNA = ohne Radkern, angeblich aus Bindegewebszellen.

Plasmatochterzellen = kleine Form, nach manchen = Lymphocyten.

Polyblast (MAXIMOW), Sammelname für die hämatogenen und adventitiellen Lymphocyten bei der chronischen Entzündung des Bindegewebes. S. 313 ff.

Polynukleäre Zellen, schlechter unrichtiger Name statt des hier konsequent gebrauchten polymorphkernige Zellen.

Promyeloocyten (PAPPENHEIM), Zwischenformen zwischen Myeloblasten und Myelocyten.

Reizungsformen (TÜRK). S. 299.

RIEDERsche Zellen, pathologische, polymorphkernige L. bei Lymphadenosen und pathologische Myeloblasten bei Myelosen.

Splenocyten = Monocyten. Die angedeutete Beziehung zu Milzzellen ist hypothetisch.

TROJEsche Markzellen = große (pathologische) Lymphocyten einer Leukämie, keine myeloischen Zellen.

Übergangsformen (EHRlich) = ältere Monocyten. S. 180.

Unreife Zellen (GRAWITZ) = offenbar große (pathologische) Lymphocyten einer Leukämie, keine myeloischen Zelle.

Wanderzelle, primäre (SAXER), theoretischer Begriff. S. 246.

Abbildung 7b: Die damals gebräuchliche Blutzellbenennung, aufgelistet und erklärt von O. Naegeli (35,S.204-207).

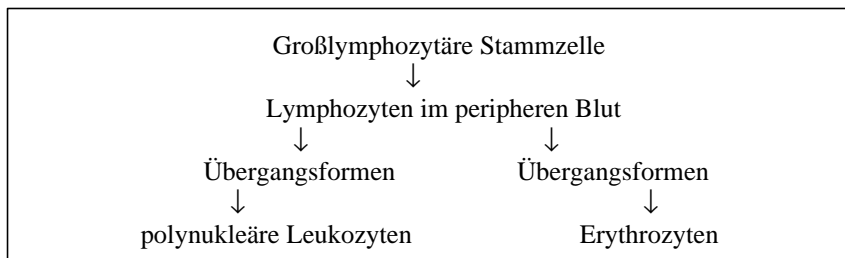


Abbildung 8. Die unitaristische Blutbildung nach Ernst Neumann 1912. (43)

Parenchymzelle	Nicht granuliert (Lymphozyten)	I. granuliert (Granulozyten) a) eosinophile b) basophile	II. Erythrozyten
A. Amblychromatisch	Makrolymphozyten (karyosphärisch + karyolobisch = lymphoide Markzelle, mononukl. Leukozyt, Übergangszellen)	Myelozyten Karyosphärisch + karyolobisch = Übergangsformen d. leukämischen Blutes.	Megalozyten
B. Trachychromatisch	Mikrolymphozyten (karyosphärisch, karyolobisch, karyorrektisch = Rieder-Zelle)	Leukozyten	Normozyten

Abbildung 9. Amblychromatische und trachychromatische Zellen (54, S. 83).

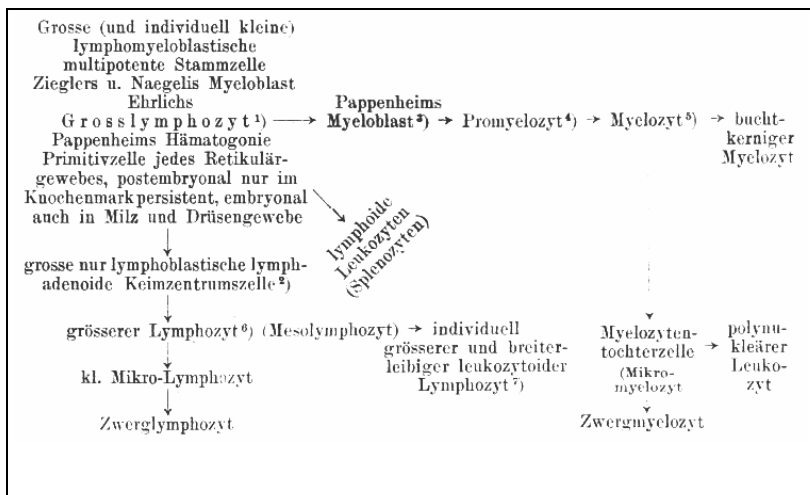


Abbildung 10: Bildung der weißen Blutzellen nach A. Pappenheim 1907 (74, S.308).

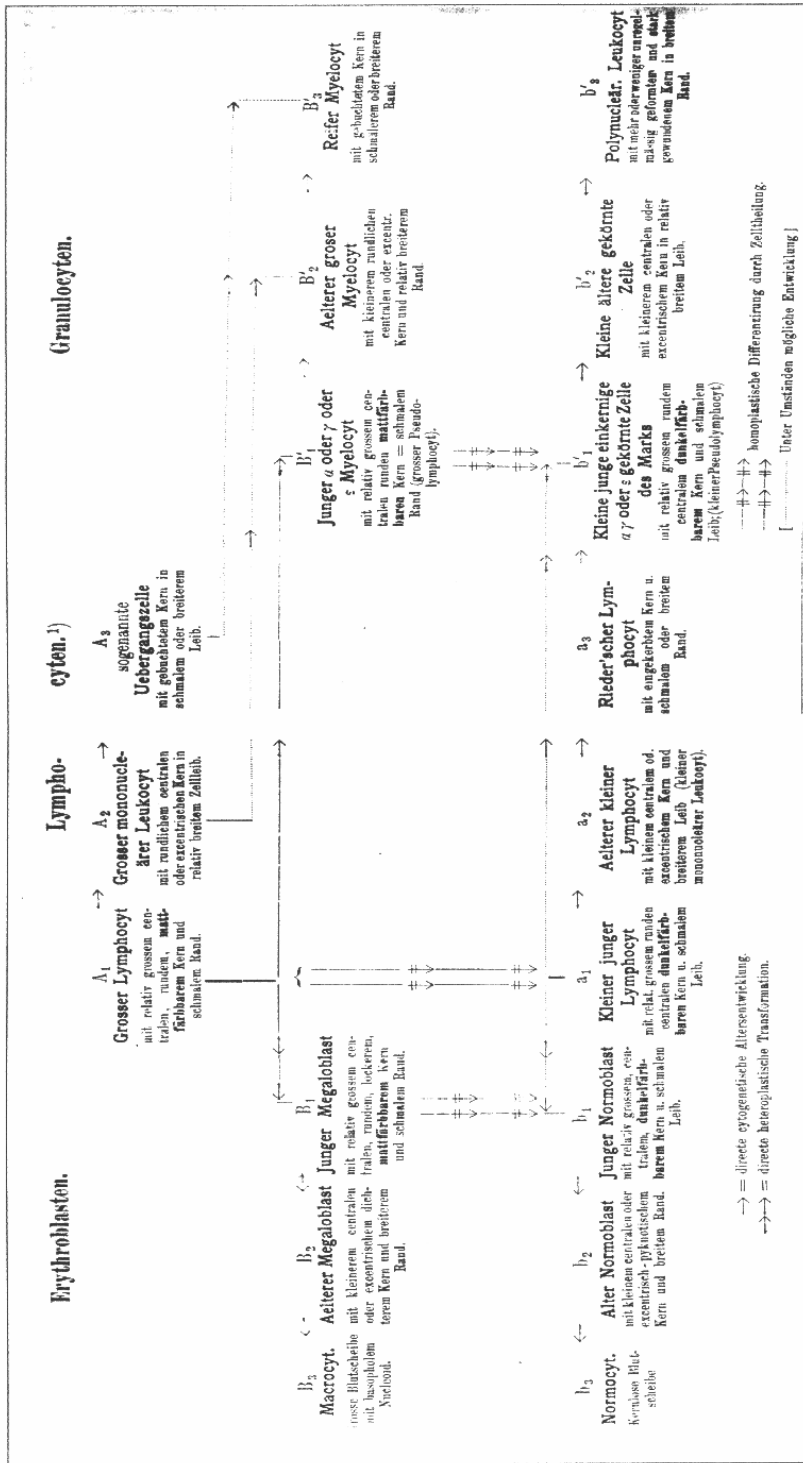
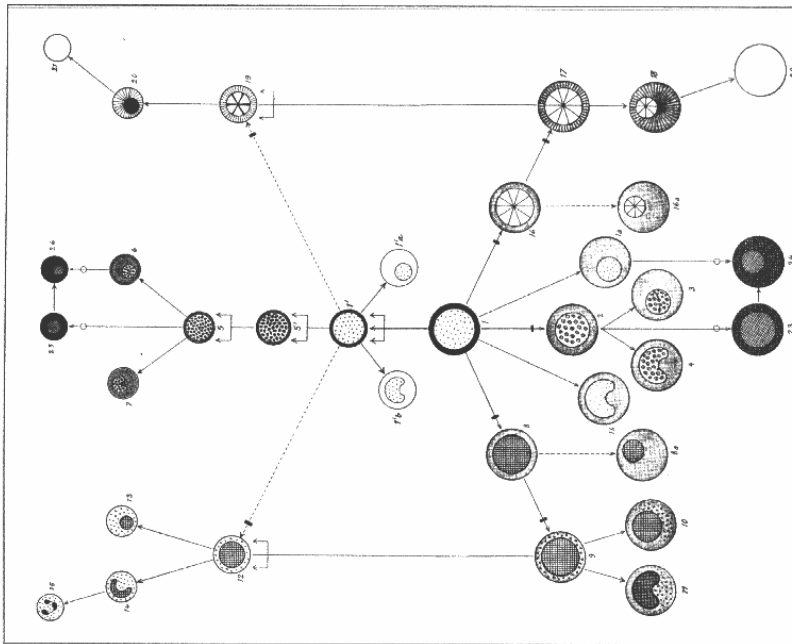


Abbildung 11: Stammbaum von Artur Pappenheim aus dem Jahr 1902 (61, S. 208-209).



Figurenerklärung.
Abgang und Stammzelle I.
 Links ihr myeloepithelialer Ast.
 Rechts ihr erythropoetischer Ast.
 Mitte unter der splenoepithelialen Art.
 Die letztere enthält Nachläufer des myeloepitheliums (15, links oben) und des erythropoetischen myeloepitheliums (16, 17, Mitte oben) splenoepithelialen (18, 4, Mitte unten) myeloepithelialen (19, 2, 3, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

— differenzierende Teilung.
 — differenzierende Entwicklung.
 — ontogene Entwicklung.
 — ontogene Entwicklung mit individueller Abweichung.
 — hypodermische Möglichkeit der Erweichungsrichtung.
 1 local lymphocyte: Post. 12, Fig. 1.
 2 1. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 7.
 3 2. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 8.
 4 3. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 9.
 5 4. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 10.
 6 5. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 11.
 7 6. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 12.
 8 7. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 13.
 9 8. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 14.
 10 9. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 15.
 11 10. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 16.
 12 11. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 17.
 13 12. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 18.
 14 13. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 19.
 15 14. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 20.
 16 15. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 21.
 17 16. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 22.
 18 17. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 23.
 19 18. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 24.
 20 19. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 25.
 21 20. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 26.
 22 21. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 27.
 23 22. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 28.
 24 23. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 29.
 25 24. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 30.
 26 25. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 31.
 27 26. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 32.
 28 27. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 33.
 29 28. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 34.
 30 29. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 35.
 31 30. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 36.
 32 31. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 37.
 33 32. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 38.
 34 33. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 39.
 35 34. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 40.
 36 35. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 41.
 37 36. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 42.
 38 37. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 43.
 39 38. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 44.
 40 39. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 45.
 41 40. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 46.
 42 41. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 47.
 43 42. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 48.
 44 43. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 49.
 45 44. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 50.
 46 45. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 51.
 47 46. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 52.
 48 47. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 53.
 49 48. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 54.
 50 49. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 55.
 51 50. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 56.
 52 51. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 57.
 53 52. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 58.
 54 53. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 59.
 55 54. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 60.
 56 55. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 61.
 57 56. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 62.
 58 57. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 63.
 59 58. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 64.
 60 59. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 65.
 61 60. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 66.
 62 61. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 67.
 63 62. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 68.
 64 63. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 69.
 65 64. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 70.
 66 65. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 71.
 67 66. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 72.
 68 67. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 73.
 69 68. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 74.
 70 69. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 75.
 71 70. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 76.
 72 71. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 77.
 73 72. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 78.
 74 73. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 79.
 75 74. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 80.
 76 75. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 81.
 77 76. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 82.
 78 77. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 83.
 79 78. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 84.
 80 79. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 85.
 81 80. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 86.
 82 81. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 87.
 83 82. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 88.
 84 83. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 89.
 85 84. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 90.
 86 85. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 91.
 87 86. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 92.
 88 87. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 93.
 89 88. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 94.
 90 89. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 95.
 91 90. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 96.
 92 91. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 97.
 93 92. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 98.
 94 93. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 99.
 95 94. Form des (eigentlichen) Lymphocyten: Post. 13, Fig. 100.

Abbildung 12: Stammzellbaum Artur Pappenheims von 1905 (68, S.347-348).

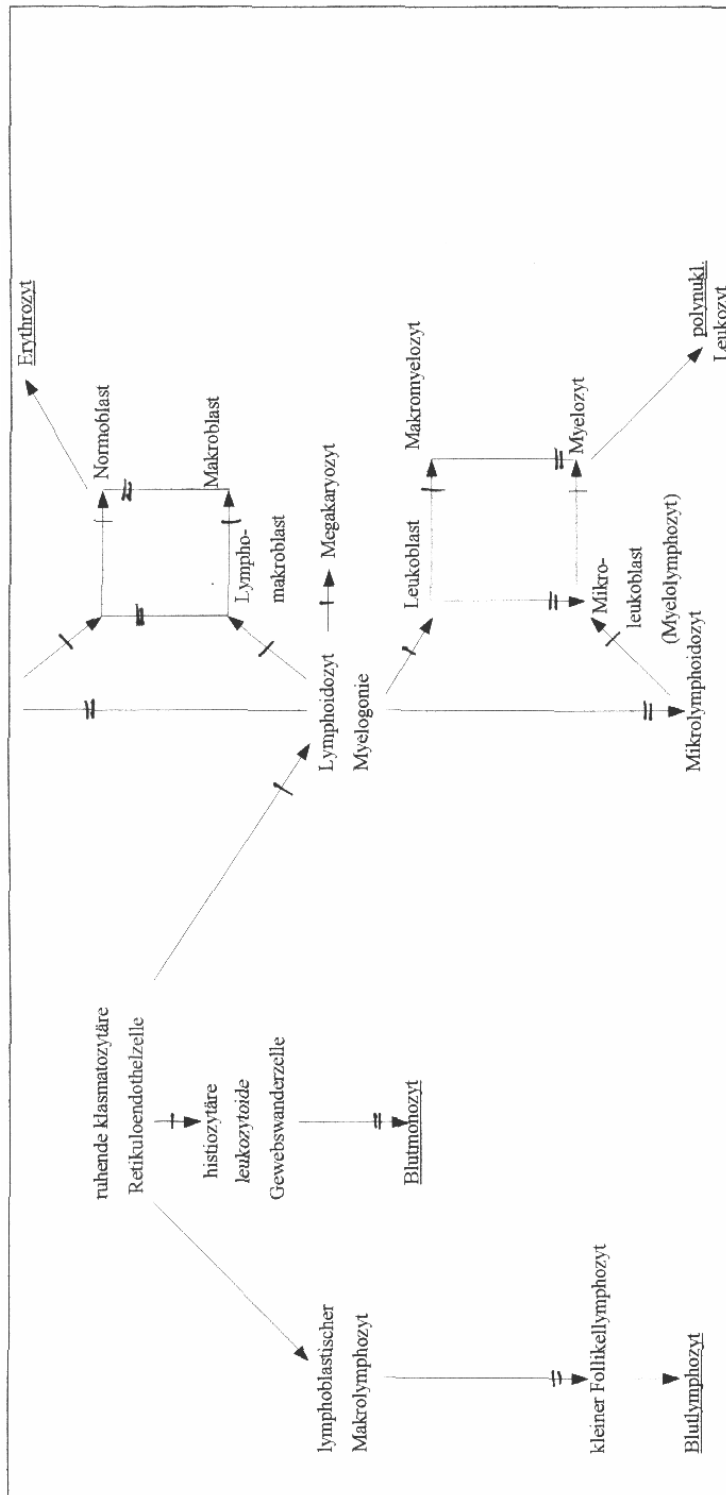


Abbildung 14: Endgültige Fassung der Blutzellbildung nach A. Pappenheim (90, S.664)

||| heteroplastische Differenzierung
 - - - homoplastische Differenzierung

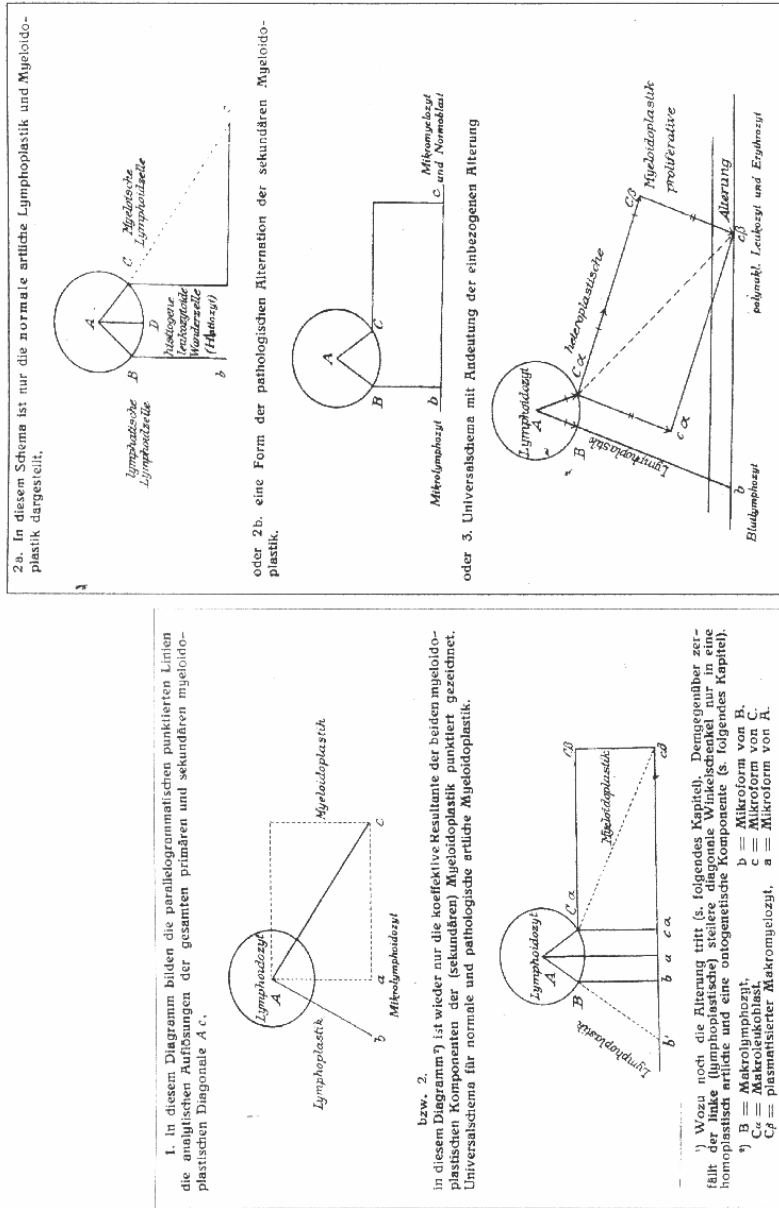


Abbildung 15: Diagrammatische Darstellung der Differenzierungsmöglichkeiten des Lymphknotens nach Artur Pappenheim (90, S.507-508). Anschauliches Beispiel der Arbeits- und Denkweise A. Pappenheims.

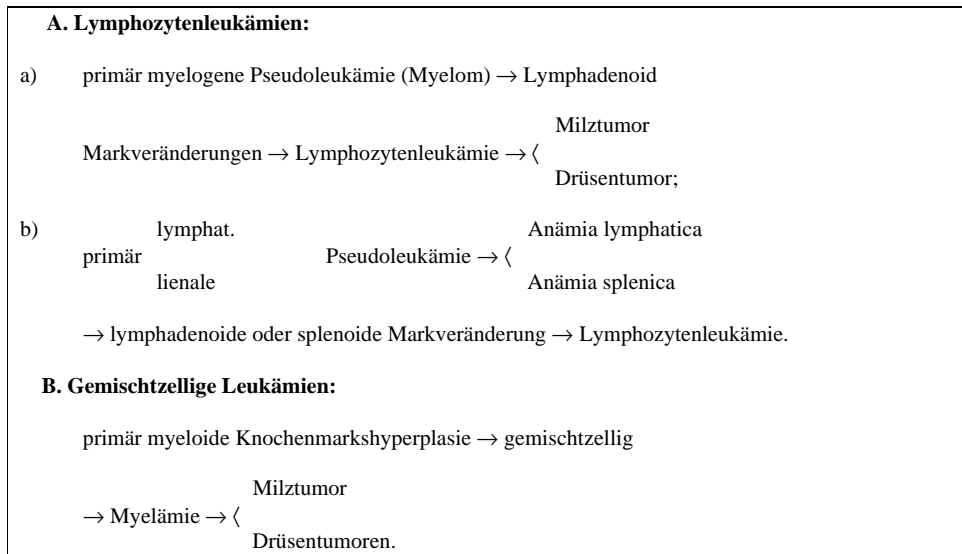


Abbildung 16: Das pathologische Verhältnis der Hauptformen von Leukämie zur Pseudoleukämie und den sekundären Tumorbildungen nach A. Pappenheim 1902. (61, S.271.)

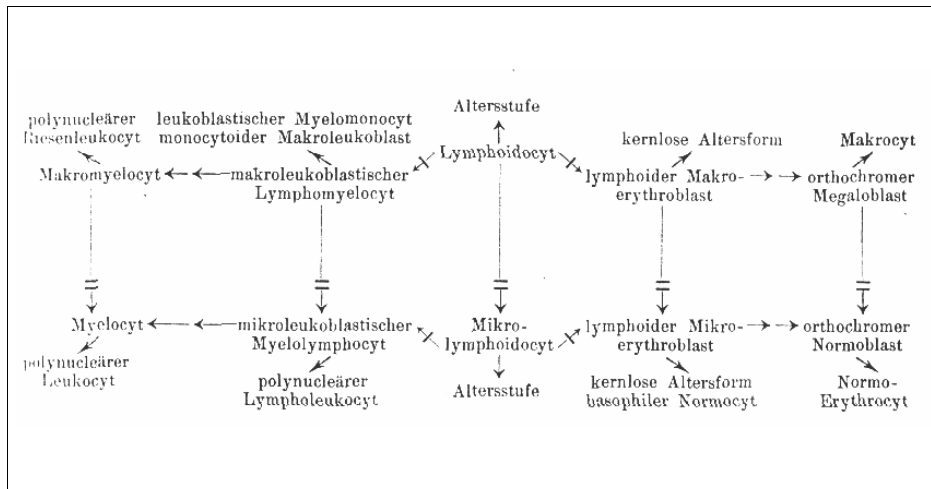


Abbildung 17: Die pathologische leukämische und allgemeine Myeloidozytogenese nach A. Pappenheim 1914. (89,S.25)

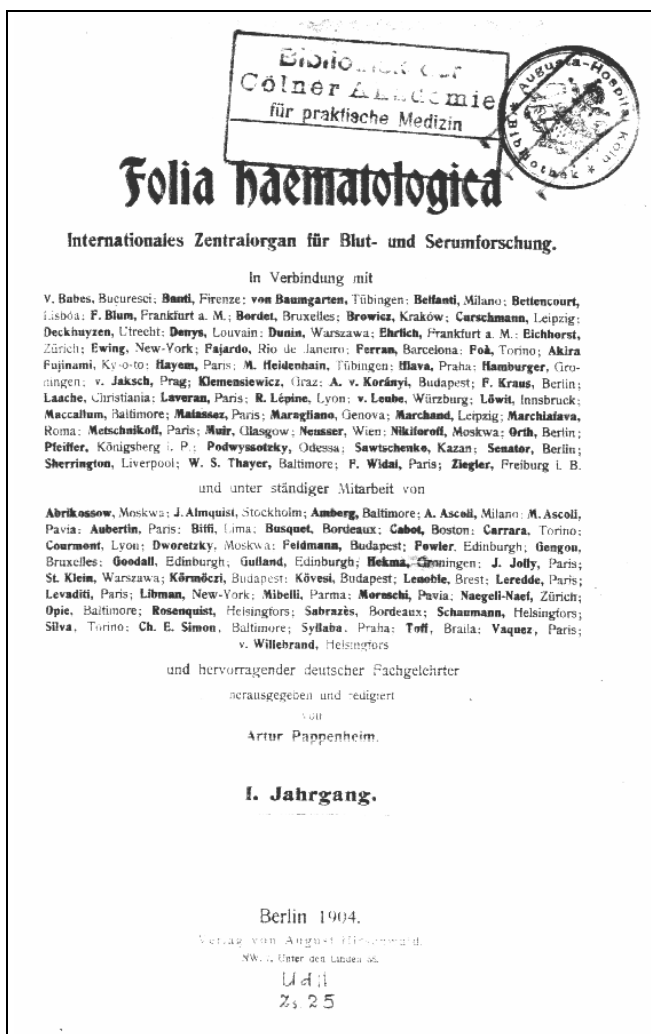


Abbildung 18. Titelblatt der ersten Ausgabe der Folia haematologica 1904.

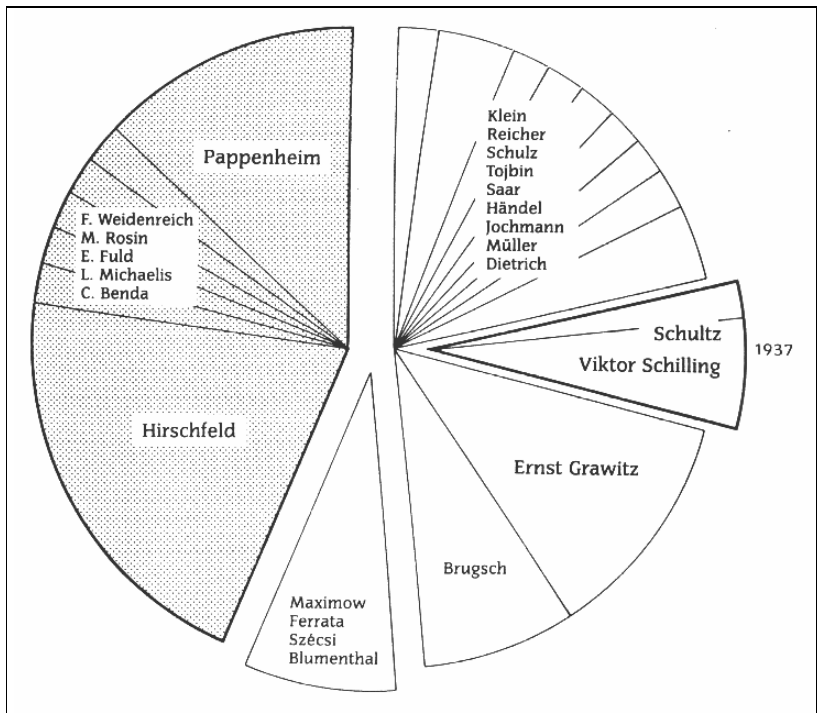


Abbildung 19: Zusammensetzung der hämatologischen Gesellschaft am Beispiel der Referenten von 1908 – 1912. Grau markiert: Anteil der jüdischen Wissenschaftler. (Mit freundlicher Genehmigung zur Abbildung von Professor Dr. P. Vosswinkel.)

Anzeige und Einladung zu einem I. Internationalen Hämatologenkongress, Pflingsten 1910 in Berlin.

Ihre Aufmerksamkeit und das breita Interesse, das die morphologische Blutforschung seit etwa 6 Jahren gewonnen hat, ist unverkennbar. Nicht zum wenigsten dürfte Ihnen unser Fachgebiet, das in den letzten Jahren, in Folge der raschen Fortschritte auf diesem Gebiete, ein solches Interesse erregt hat, als ein höchst interessantes und wichtiges auch für die allgemeine Biologie angesehen werden.

Obwohl aber so in wenigen Jahren große Fortschritte und Klärungen auf dem zuvorigen verfahrenen Gebiete, namentlich in der Lehre von den Leukämien stattgefunden haben, liegen doch noch die eigentlichen Grundlagen der gesamten Blutforschung, die cytologische und xytogenetische Bewertung, sowie die Benennung der einzelnen Blutzellen völlig im Argern. Hier ist man bisher auch nicht zu einer allseitig befriedigenden Einigung gelangt, da die einzelnen Autoren verschiedene Dinge mit denselben Namen bezeichnet oder auch dasselbe Ding mit verschiedenen Bezeichnungen belegen. Man ist sich nicht einig, was man unter einem bestimmten Namen verstehen will, und es ist nicht selten, dass ein und derselbe Name für ganz verschiedene Arten von Blutzellen gebraucht wird.

Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Blutforschung, namentlich in der Lehre von den Leukämien, in den letzten Jahren eine so große Rolle gespielt hat, dass sie in den Vordergrund der Blutforschung getreten ist. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Blutforschung, namentlich in der Lehre von den Leukämien, in den letzten Jahren eine so große Rolle gespielt hat, dass sie in den Vordergrund der Blutforschung getreten ist.

Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Blutforschung, namentlich in der Lehre von den Leukämien, in den letzten Jahren eine so große Rolle gespielt hat, dass sie in den Vordergrund der Blutforschung getreten ist.

Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Blutforschung, namentlich in der Lehre von den Leukämien, in den letzten Jahren eine so große Rolle gespielt hat, dass sie in den Vordergrund der Blutforschung getreten ist.

Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Blutforschung, namentlich in der Lehre von den Leukämien, in den letzten Jahren eine so große Rolle gespielt hat, dass sie in den Vordergrund der Blutforschung getreten ist.

Der Kongress ist insbesondere in ganz bescheidenem Ausmaße abzuhalten, als ein Tag der Besinnung und Unterstützung öffentlicher Behörden usw. als Privatangelegenheit der Berliner Hämatologischen Gesellschaft gedacht und findet mit gütiger Genehmigung des Herrn Prof. Dr. Kraus im Hörsaal der II. Medizinischen Universitätsklinik statt. Näheres wird noch bekannt gegeben.

Eine Teilnahmefähigkeit wird nicht erbeten. Alle 4 Kongressabende sind ausgesetzt.

Es sind für die Arbeit des Kongresses etwa 2 1/2 Tage in Aussicht genommen. Nach Erschließung des Hauptthemas steht die etwa noch verfügbare Zeit nicht für Vorträge, wohl aber für mikroskopische Demonstrationen aus den verschiedensten Gebieten der Hämatologie frei, die vorher bei den Einladungen des Kongresses auszusprechen sind.

Am Vortage des Kongresses findet eine Begrüßung und erste Zusammenkunft der Teilnehmer statt.

Der Abend des zweiten Tages verzielt die Gäste bei einem Festessen.

Den Abschluss bildet am dritten Tage ein gemeinsamer Kampferabend auf der Insel nach Potsdam.

Wir erwarten zumeist, dass die Vertreter der verschiedenen Richtungen und Anschauungen die gemeinsame Sache durch vollständige Erscheinung fördern und nicht durch Fernhalten die allseitig erhabenen Einigungsbemühungen erschweren werden.

Die diesmal zur Diskussion gestellte Kongressagenda lautet:

„Der große mononukleäre Leukozyt Ehrlichs, seine Morphologie und Funktion, seine Herkunft, seine zytogenetische Beziehung zu Lymphozyten, Gedolymphozyten (Erythroblasten), mononukleären und polynukleären Granulozyten. Seine beste Benennung.“

Die Herren Redemoten, Diskussionsleiter und zu Demonstrationen Vortragenden wollen ein druckfertiges Manuskript ihrer Ausführungen mitbringen.

Die Einberufer,
A. Pappasheim, Th. Brugach.

Abbildung 20: Einladung zum I. Hämatologenkongress, Pflingsten 1910 (82, S. 98).

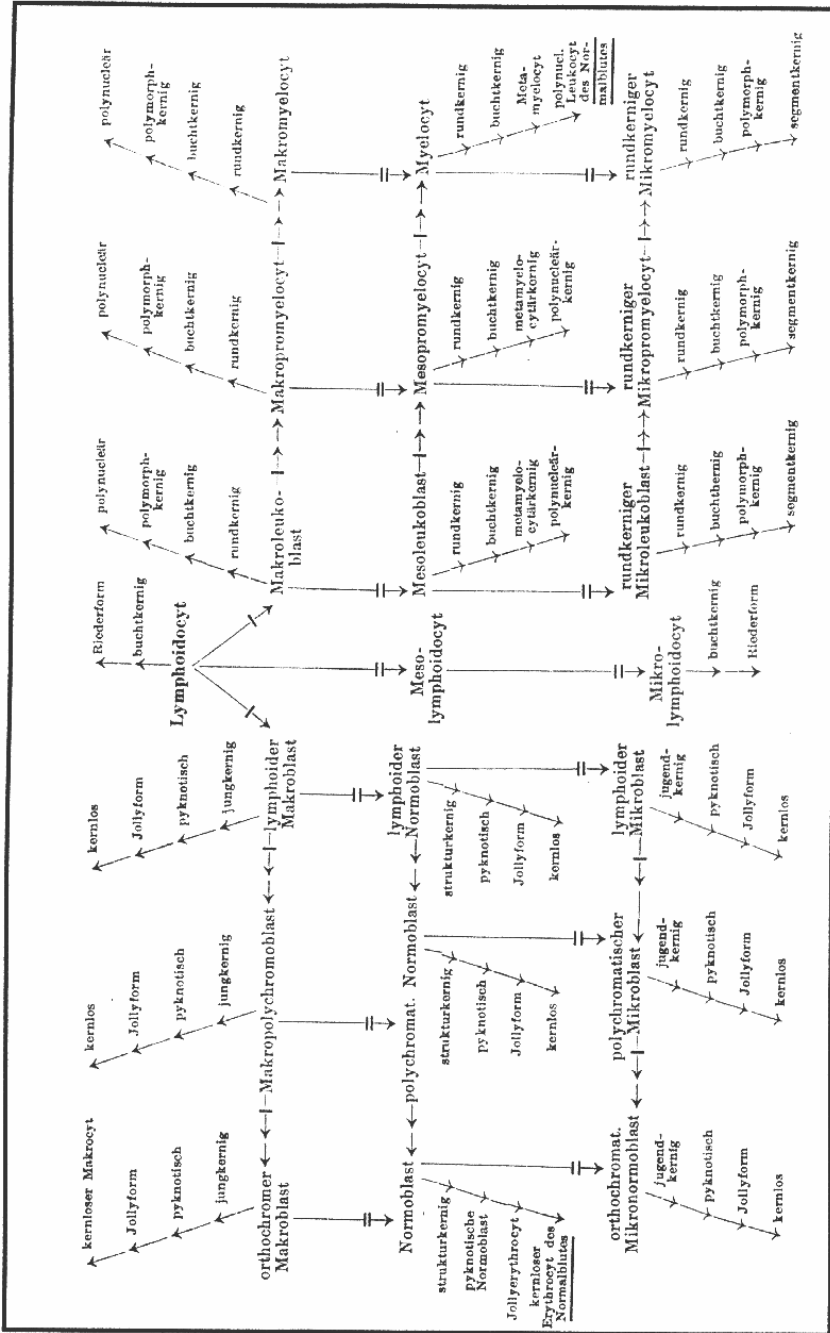


Abbildung 21: "Komplettes Universalschema der myeloiden Hämocytenese ... nach Einfügung auch der artlich homoplastischen (homophyletischen) Entwicklungsstufen sowie der pathologischen Altersformen bei artlicher relativer und absoluter Minderreife" nach Artur Pappenheim von 1914 (89, S. 45-46).

7. BIBLIOGRAPHIE:

7.1. Handschriftliche Quellen:

- I. Leyden, Ernst v.: **Gesuch um Einstellung A. Pappenheims vom 13. Mai 1908.**
Archiv d. Humboldt- Universität, Berlin, 1908. Bestand: Charité Direktion, Nr. 649, Bl. 4a. u. 4aR.
- II. Pappenheim, Artur: **Brief an Paul Ehrlich vom 8. Nov. 1906.** Staatsbibliothek zu Berlin, Preußischer Kulturbesitz, Sign.: 3d1904 (22), Pappenheim.
- III. Pappenheim, Artur: **Lebenslauf.** Archiv d. Humboldt- Universität, Berlin, 1908;
Bestand: Charité Direktion, Nr. 649, Bl.5.

7.2. Gedruckte Quellen:

1. Benninghoff, Alfred: **Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen.** (II), München- Wien- Baltimore 1994, 595-616.
2. Bizzozero, Giulio: **Über die Entstehung der roten Blutkörperchen bei den verschiedenen Wirbeltierklassen.** Virchows Arch. 95 (1884) 1-25.
3. Bloch, E.: **Beiträge zur Hämatologie.** Z. Klin. Med. Nr. 43 (1901) 76-88.
4. Boroviczény, K.G.v.: **Über die Entwicklung d. Hämatologischen Gesellschaft.** Blut 16 (1969) 23-33.
5. Boroviczény, K. G. v, Schipperges H. u. Seidler, E.: **Einführung in die Geschichte der Hämatologie.** Stuttgart 1976.
6. Brugsch, Theodor: **Artur Pappenheim.** Fol. haemat. 21 (1917), 78-90.
7. Cohnheim, Julius: **Über Entzündung und Eiterung.** Virchows Arch. 40 (1867) 1-79.

8. Ehrlich, Paul: **Über die spezifischen Granulationen des Blutes.** Arch. ges. Physiol. 36 (1879) 571-579.
9. Ehrlich, Paul: **Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukozyten.** Aus: "Farbanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. 1. Teil" Hrsg.: Ehrlich, Paul, Berlin 1891.
10. Ehrlich Paul: **Regeneration und Degeneration roter Blutscheiben bei Anämien.** Berl. klin. Wschr. Nr. 17 (1880) 405-421.
11. Ehrlich, Paul: **Zur Kenntnis d. akuten Milztumors.** Charité-Ann. 9 (1884) 107-114.
13. Ehrlich, Paul: **Über die Bedeutung der neutrophilen Körnung.** Charité-Ann. 12 (1887) 287-295.
14. Ehrlich, Paul: **Über schwere anämische Zustände.** Verhandlungen zum 11. deutschen Kongreß der Inneren Medizin (1892), Paul Ehrlichs gesammelte Arbeiten, 1. Hrsg. F. Himmelweit, Springer Verlag, Berlin 1956.
15. Ehrlich, Paul, Lazarus, A. u. Pinkus, F.: **Leukämie, Pseudoleukämie, Hämoglobinämie.** Hrsg. H. Nothnagel, Wien/Leipzig 1898.
16. Ehrlich, Paul u. Lazarus, A.: **Die Anämie.** 2. Aufl. Hrsg. H. Nothnagel, Wien/Leipzig, 1901.
18. Ehrlich, Paul u. Lazarus, A.: **Die Anämie.** In: Spezielle Pathologie u. Therapie, 7, Hrsg. H. Nothnagel, 1909.
19. Engel, Samuel: **Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes.** Z. mikrosk. Anat., 42 (1893) 217-245
20. Fölsing, Albrecht: **Wilhelm Conrad Röntgen.** München/Wien 1995, S.307.

21. Fulda, Ludwig u. Andere: **Es ist nicht wahr..., Aufruf der 93 Professoren an die Kulturwelt.** 2. Morgenblatt d. Frankfurter Zeitung, 4. Okt. 1914.
23. Grawitz, Ernst: **Klinische Pathologie des Blutes.** Berlin 1904.
24. Giemsa, Gustav: **Färbemethoden für Malariaparasiten.** Zbl. Bakter. 31 (1902) 429- 435 u. 32 (1903) 307-313.
25. Hirschfeld, Hans: **Zur Kenntnis der Histogenese der granulierten Knochenmarkszellen.** Virchows Arch. 153 (1898) 335-347.
26. Harrison T. R.: **Principles of Internal Medicine.** New York 1998.
27. Zitiert aus Jantsch, Marlene: **Artur Pappenheim.** Das Medizinische Laboratorium 23 (1970) 269-272.
28. Kölliker, Rudolf A.: **Handbuch der Gewebelehre.** 3. Aufl., Leipzig 1867
29. Löwit, A.: **Die Anordnung und Neubildung von Leukoblasten und Erythroblasten in den blutzellbildenden Organen.** Arch. mikrosk. Anat. 38 (1891) 523-611.
30. Marchand, F.: **Über die Herkunft der Lymphozyten und ihr Schicksal bei der Entzündung.** Verh. dtsch. path. Ges. 16 (1913) 5-80.
31. Maximow, Alexander: **Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere.** Fol. haemat. 8 (1909) 125-134.
- 31a. Maximow, Alexander: **Über die Entwicklung der Blut und Bindegewebszellen beim Säugetier.** Fol. haemat. 5 (1907) 611-626.
32. Marschalko, Theodor v.: **Über die sogenannten Plasmazellen, ein Beitrag zur Kenntnis der Herkunft der entzündlichen Infiltrationszellen.** Mh. Derm. 20 (1895) 285-288.

33. May, Richard u. Grünwald, Ludwig: **Über Blutfärbung.** Zbl. inn. Med. Nr. 11 (1902).
35. Naegeli, Otto: **Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.** Leipzig 1908.
37. Neumann, Ernst: **Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung.** Arch. Heilk. 10 (1869).
38. Neumann, Ernst: **Ein Fall von Leukämie mit Erkrankung des Knochenmarks.** Arch. Heilk. 11 (1870)–15..
39. Neumann Ernst: **Neue Beiträge zur Kenntnis der Blutbildung.** Arch. Heilk. 15 (1874) 441-476.
40. Neumann, Ernst: **Über das Verhalten des Knochenmarks bei progressiver perniziöser Anämie.** Berl. klin. Wschr. Nr. 47 (1877) 685-687.
41. Neumann, Ernst: **Über myelogene Leukämie.** Berl. Kl. Wschr. Nr. 6, 7, 9, 10 (1878).
- 41a. Neumann Ernst: **Über die Entwicklung der roten Blutkörperchen im neu gebildeten Knochenmark.** Virchows Arch. 119 (1890) 385-398.
42. Neumann, Ernst: **Hämatologische Studien II: Die Variabilität der Leukozyten, zugleich ein Beitrag zur Entzündungslehre.** Virchows Arch. 174 (1903) 41-78.
43. Neumann, Ernst: **Hämatologische Studien III: Leukozyten und Leukämie.** Virchows Arch. 207 (1912) 279-412.
45. Neumann, Herbert A. u. Klinger, Y.: **Knochenmark und Stammzelle.** Berlin 1994.
46. Obratzow, V.: **Zur Morphologie der Blutbildung im Knochenmark der Säugetiere.** Zbl. Wiss. 24 (1880) 433-435.
47. Pappenheim, Artur: **Die Bildung der roten Blutscheiben.** Med. Diss. Berlin 1895

48. Pappenheim, A.: **Über die Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten.** Virchows Arch. 145 (1896) 587-643.
49. Pappenheim, Artur: **Die Milchsekretion beim Phloridizin- Diabetes.** Arch. Verdgskh. 8 (1897) 420-428.
50. Pappenheim, Artur: **Abstammung und Entstehung der roten Blutzellen.** Virchows Arch. 151 (1898) 89-158.
51. Pappenheim, Artur: **Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarks einiger Säugetiere.** Virchows Arch. 157 (1899) 19-76.
52. Pappenheim, Artur: **Färbetechnisches zur Kenntnis der Spermiosomata hominis.** Biol. Zbl. 20 (1900) 373-385.
53. Pappenheim, Artur: **Lymphämie und Lymphdrüsenanschwellung.** Z. Klin. Med. 39 Nr.3/4, (1900), 171-93.
54. Pappenheim, Artur: **Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander.** Virchows Arch. 159 (1900) 40-85.
55. Pappenheim, Artur: **Beobachtungen über das Verhalten des Knochenmarks beim Winterschlaf.** Z. Klin. Med. Nr. 43 (1901) 363-376.
56. Pappenheim, Artur: **Eine neue chemisch elektive Doppelfärbung für Plasmazellen.** Mh. Derm. 33 (1901) 79-80.
57. Pappenheim, Artur: **Eine panoptische Triazidfärbung.** Dtsch. med. Wschr. Nr. 46 (1901), 798-799.
58. Pappenheim, Artur: **Grundriß der Farbchemie.** Berlin 1901.
59. Pappenheim, Artur: **Plasmazellen und Lymphozyten in genetischer und morphologisch- tinktorieller Hinsicht.** Mh. Derm. 33 (1901) 340-342.

60. Pappenheim, Artur: **Wie verhalten sich Unna'sche Plasmazellen zu Lymphozyten?** Virchows Arch. 165 (1901), 365-426.
61. Pappenheim, Artur: **Neuere Streitfragen aus dem Gebiet der Hämatologie.** Z. Klin. Med. (1902) 216-278.
62. Pappenheim, Artur: **Weitere kritische Ausführungen zum gegenwärtigen Stand der Plasmazellfrage.** Virchows Arch. 169 (1902) 372-444.
63. Pappenheim, Artur: **Betrachtungen über Leukämie.** Z. klin. Med. 52 (1904) 261-324).
64. Pappenheim, Artur: **Besprechung von W. Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie I.** Fol. haemat. 1 (1904) 691-695.
65. Pappenheim, Artur: **Zur Eröffnung.** Fol. haemat. 1 (1904) 1-3.
66. Pappenheim, Artur über: **Vorlesungen über klinische Hämatologie I.** v. W. Türk. Fol. haemat. 1 (1904) 691-695.
68. Pappenheim, Artur: **Atlas der menschlichen Blutzelle I.** Berlin 1905.
69. Pappenheim, Artur: **Erwiderungen auf die kritischen Bemerkungen von Türk.** Fol. haemat. 2 (1905), 591-613, 671-676, 764-781.
70. Pappenheim, Artur: **Pathologie und Therapie der hämatologischen Diathesen und Anämien.** Fol. haemat. 3 (1906) 114-115
71. Pappenheim, Artur über: **W. Türk: Kritik über A. Pappenheims "Atlas der menschlichen Blutzelle".** Fol. haemat. 3 (1906) 384-385.
72. Pappenheim, Artur: **Einige Worte über Großlymphozyten, Myeloblasten, und Lympholeukozyten.** Fol. haemat. Suppl. 4 (1907) 291-299.

73. Pappenheim, Artur: **Über die Stellung der akuten großzellig lymphozytären Leukämie im nosologischen System der Leukämien und die Bedeutung des Großen Lymphozyten Ehrlichs an und für sich und für die Pathologie dieser Erkrankung.** Fol. haemat. 4 (1907) 1-53, 329- 388, 535-601.
74. Pappenheim, Artur: **Zwei Fälle akuter großlymphozytärer Leukämie.** Fol. haemat. Suppl. 4 (1907) 301-308.
75. Pappenheim, Artur: **Panoptische Universalfärbung für Blutpräparate.** Med. Klin. Nr. 32 (1908) 1244-1245.
76. Pappenheim, Artur u. Hirschfeld, H.: **Über akute myeloide und lymphadenoide makrolymphozytäre Leukämie.** Fol. haemat. 5 (1908) 347-429.
77. Pappenheim, Artur: **Über die großen mononukleären ungekörnten Zellen unter den Leukozyten.** Fol. haemat. 6 (1908) 217-242.
78. Pappenheim, Artur: **Über lymphoide basophile Vorstufen der Erythroblasten.** Fol. haemat. 5 (1908) 511-524.
79. Pappenheim Artur u. Brugsch, T.: **Einladungsrundschreiben zur hämatologischen Gesellschaft.** Fol. haemat. 7 (1909) 81-83.
80. Pappenheim, Artur: **Bemerkungen über artliche Unterschiede und die gegenseitigen genetischen Beziehungen zwischen den verschiedenen lymphoiden Zellformen des Blutes.** Fol. haemat. 9 (1910) 321-404
82. Pappenheim, Artur u. Brugsch, T.: **Einladung zum 1. Hämatologenkongreß.** Fol. haemat. 9 (1910) 98.
83. Pappenheim, Artur: **In Sachen des Kongresses für Hämatologie. Erklärung.** Fol. haemat. 9 (1910) 309.
84. Pappenheim, Artur u. Ferrata A.: **Über die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes.** Fol. haemat. 10 (1910) 78-208.

85. Pappenheim, Artur: **Definition, hämatologisches Blutbild und pathognostisch-differentialdiagnostische Blutkriterien der perniziösen Anämie.** Berl. klin. Wschr. Nr. 30 (1911), 1375-1382.
86. Pappenheim, Artur: **Technik der klinischen Blutuntersuchung für Studierende und Ärzte.** Berlin, 1911.
87. Pappenheim, Artur: **Über Plasmazellen.** Fol. haemat. 13 (1912) 1-6.
88. Pappenheim, Artur: **Einladung zum Kongreß 1914.** Fol. haemat. 16 (1914) 67.
89. Pappenheim, Artur: **Die Zellen der leukämischen Myelose.** Jena, 1914
- 89a. Pappenheim, Artur und Fukushi, M.: **Neuere Exsudatstudien und weitere Ausführungen über die Natur der lymphoiden peritonealen Entzündungszellen.** Fol. haemat. 17 (1914) 257-316.
90. Pappenheim, Artur: **Morphologische Hämatologie I.** Hrsg: H. Hirschfeld, Leipzig, 1919.
91. Pappenheim, Artur: **Morphologische Hämatologie II.** Hrsg. H. Hirschfeld, Leipzig 1919.
92. Pappenheim, Artur: **Haematologische Bestimmungstafeln.** Hrsg. H. Hirschfeld, Leipzig 1920.
93. Recklinghausen, Friedrich D. v.: **Über Eiter- und Bindegewebskörperchen.** Virchows Arch. 28 (1863) 157- 197.
94. Rieder, Hermann: **Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes.** Leipzig 1893.
95. Rindfleisch, Georg E. v.: **Über Knochenmark und Blutbildung.** Arch. mikrosk. Anat. 17 (1880) 1-11, 21-42.
- 95a. Rindfleisch, Georg E. v.: **Über den Fehler der Blutkörperchenbildung bei der perniziösen Anämie.** Virchows Arch. 121 (1890) 145-163.

96. Romanowsky, Dimitri, L.: **Romanowsky- Färbung.** St. Petersb. med. Z. 6 (1891) 297-307.
97. Saxer, Fritz: **Über die Entstehung weißer und roter Blutkörperchen.** Anat. Anz. (1896) 355-358.
- 97a. Schilling, Victor: **75 Bände "Folie Haematologica" 1904 - 1958.** Fol. haemat. 76 (1959) 7-16.
98. Türk, Wilhelm: **Vorlesungen über klinische Hämatologie I.** Wien, Leipzig 1904.
99. Türk, Wilhelm: **Kritische Bemerkungen über Blutzellbildung und -benennung.** Fol. haemat. 2 (1905), 231-247.
100. Türk, Wilhelm: **Referat über den Atlas der menschlichen Blutzelle v. A. Pappenheim.** Wien. klin. Wschr 19 (1906) 15-16.
102. Türk, Wilhelm: **Vorlesungen über klinische Hämatologie II.** Wien, Leipzig 1912.
103. Unna, Paul G.: **Über Plasmazellen, insbesondere beim Lupus.** Mh. Derm. 12 (1891) 296-317.
104. Undritz, Erik: **Interview mit K. G. v. Borovicény** 1965. (Prof. P. Voßwinkel überließ mir freundlicherweise eine Kopie der Tonbandaufnahme des Interviews zwischen E. Undritz und K. G. v. Borovicény vom 1965.)
105. Virchow, Rudolf: **Die Cellularpathologie.** Berlin 1871, 4. Auflage.
107. Voßwinkel, Peter: **50 Jahre deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.** Würzburg 1987.
108. Waldeyer, Wilhelm: **Diffuse Hyperplasie des Knochenmarks; Leukämie.** Virchows Arch. 52 (1871) 305-317.

109. Waldeyer, Wilhelm v.: **Über Bindegewebszellen.** Arch. mikr. Anat. 11 (1875) 176- 194.
110. Wintrobe, Maxwell: **Hematology, the blossoming of a science; a story of inspiration and effort.** Philadelphia, (1985) 33-34.
111. Zuelser, Walter: **Der Fall Nicolai.** Frankfurt, 1981.
112. Schleiden, Matthias J. : **Beiträge zur Phytogenesis.** Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med. 5 (1838) 137-176.
113. Schwann, Theodor: **Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und im Wachstum der Tiere und Pflanzen.** 1839
114. Greiling, Walter: **Im Banne der Medizin, Paul Ehrlich – Leben und Werk.** Düsseldorf 1954.

Danksagung:

Vornweg sei Professor Dr. H. A. Neumann, meinem Doktorvater für die Anregungen, sowie für die Unterstützung gedankt, die diese Arbeit ermöglichten.

Für das Überlassen wichtiger Informationen über die Todesumstände A. Pappenheims sowie der freundlichen Abbildungsgenehmigung der Zusammensetzung der Hämatologischen Gesellschaft, danke ich Prof. Dr. P. Voßwinkel, Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte, Lübeck. Auch Herrn H.- J. Nossol aus dem Geheimen Staatsarchiv, Preußischer Kulturbesitz, gilt mein Dank für die freundliche Unterstützung in Bezug auf geschichtliche Fragen.

Des weiteren danke ich Herrn Adams, Leiter der Universitätsbibliothek Bochum a.D., der mir bei der Beschaffung von Literatur behilflich war, sowie Frau Professor I. Müller, Institut für Geschichte der Medizin, Bochum, die durch ein Seminar und die von ihr verfaßte "Literaturauswahl zur Medizingeschichte" manchen wichtigen Hinweis lieferte.

Für die kritische und ausführliche Korrektur dieser Arbeit sowie vieler Anregungen und einer dauerhaften Unterstützung danke ich vor allem meinem Mann, meinem Schwager, sowie meinen Eltern, Schwiegereltern und all jenen Freunden, die mich während dieser Arbeit begleiteten.

Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Dinser
Vorname: Ricarda
Geburtsdatum: 11.3.1969, Villingen- Schwenningen
Anscgrift: Mainzerstr. 68, 50678 Köln.
Familienstand: verheiratet mit Dr. Robert Dinser, geb. Kreße,
Kinder: Moritz, geb.28.12.1996, Johannes geb. 28.6.2000

Schulbildung:

1975 – 1988 Freie Waldorfschule Schwenningen, Abitur, Note 2,5.

Freiwilliges Soziales Jahr:

1988 – 1989 Universitätsklinik Freiburg.

Hochschulbildung:

1989 – 1995 Ruhr- Universität Bochum: Studiengang Medizin.
1991 Physikum (Note: befriedigend)
1992 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: ausreichend)
1992 – 1993 2. klin. Jahr, Universität J. Fourier, Grenoble (Frankreich)
1995 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: befriedigend)
1995 – 1996 Praktisches Jahr, Albert- Ludwig- Universität Freiburg.
Lehrkrankenhaus: Diakonissenkrankenhaus, Karlsruhe.
Tertial Innere Medizin: Universitätsklinik Lausanne.
1996 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: befriedigend)

Ä. i. P. :

1998 – 1999 Abteilung für Innere Medizin (Chefarzt Dr. F. Schulte) St. Josef –
Krankenhaus, Engelskirchen.

Weiterbildung:

1999 – 2000 Weiterbildungsassistentin in der chirurgischen Praxis Dr. K. H. Moser,
Köln.