

Metschnikow, Phagozyten und Gießen

Einleitung

Gießen konnte 2004 mit Stolz auf seine ehemalige Studentin Wangari Maathai aus Kenia blicken, die in diesem Jahr mit dem Friedensnobelpreis gewürdigt und die 1992 hier mit der Ehrendoktorwürde des Fachbereichs Veterinärmedizin bedacht wurde.

Kaum bekannt ist, dass ein ehemaliger Student an der Universität Gießen schon lange vorher auch einen Nobelpreis bekommen hat. 1865 machte Elias Metschnikow* als kaum 20-jähriger Zoologiestudent an der Universität Gießen eine Beobachtung, die ihn viele Jahre lang fesselte und 1883 zu seiner „Phagozytentheorie“ führte, für die er 1908 den Nobelpreis für Medizin erhielt. Es lohnt sich, diese Geschichte nachzuvollziehen.

Früher Werdegang Metschnikows

Metschnikow wurde am 16. Mai 1845 auf dem Landgut Panassowka bei Charkow in der Ukraine (Russland) geboren. Sein Vater, Gutsbesitzer und früher hoher Offizier unter dem damaligen Zaren Nikolaus I., hatte einen großen Teil seines Vermögens verspielt. Unter dem Einfluss seiner Mutter zeichnete sich Elias frühzeitig durch starken Wissensdurst und Leseeifer aus. Schon im Alter von 16 Jahren verfasste er eine kritische Besprechung eines geologischen Lehrbuches. Nach seinem Abitur (Abb. 1) reiste der 17-Jährige nach Würzburg, um dort unter dem Histologen Rudolph Albert von Koelliker (1817–1905) zu studieren. Er fand aber die Universität im Sommer geschlossen vor, kehrte deshalb bald nach Charkow zurück, um an der physikalisch-mathematischen Fakultät Naturwissenschaften zu studieren. In Würzburg

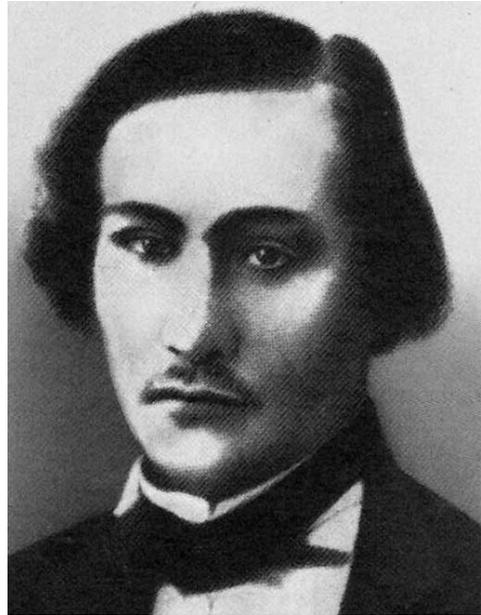


Abb. 1: Metschnikow als Gymnasiast

hatte er eine russische Fassung von Darwins „Origin of Species“ erworben und auf seiner Rückreise verschlungen. Er wurde danach ein überzeugter Darwinist, und die Evolution wurde so ein Leitfaden seines Forschungslebens. In Charkow absolvierte er an der Universität das normale vierjährige Studium in zwei Jahren und begab sich im Sommer 1864 als dann 19-Jähriger zum zweiten Mal nach Deutschland, diesmal zur Meeresstation Helgoland, wo ihn der Botaniker Ferdinand Cohn auf den Gießener Zoologieprofessor Rudolf Leuckart (1822–1898; Abb. 2a) aufmerksam machte und ihm empfahl, bei diesem in Gießen zu arbeiten. Dort wurde zudem gerade die 39. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte von Leuckart vorbereitet. In Gießen lernte Metschnikow Leuckart kennen, der ähnliche Interes-

* ursprünglich: Ilja Ilič Mečnikov

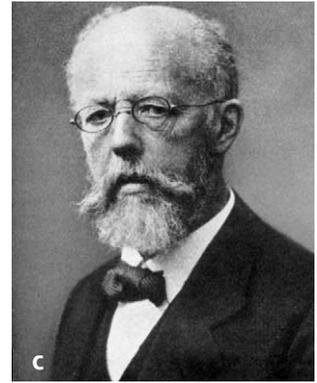


Abb. 2a–c: Porträts von den Gießener Zoologie-Professoren **a** Rudolf Leuckart (1850 bis 1886), **b** Carl Vogt (1845 bis 1850) und **c** J. W. Spengel (1887 bis 1921)

sen an wirbellosen Tieren (Evertrebraten) hatte wie er selbst. Die begeisterte Beteiligung des 19-jährigen an der Tagung in Gießen mit mehreren Kurzreferaten kann als sein Einstieg in die internationale wissenschaftliche Gemeinschaft angesehen werden.

Leuckart erlaubte dem Kandidaten Metschnikow dann während seiner Abwesenheit in den Ferien im eigenen Laboratorium zu arbeiten. Leuckart war in Gießen seit 1846 Nachfolger des bekannten, lebenslang politisch sehr aktiven Demokraten Carl Vogt (1817–1895; Abb. 2b), der seinen Ruhm später als Professor und Rektor der neu gegründeten Universität in Genf erwerben sollte (Judel, 2004). Vogt, dessen biologische Werke Metschnikow schon kannte, besuchte als Student zusammen mit Georg Büchner Vorlesungen des Professors der Anatomie Johann Bernhard Wilbrand (1779–1846). Die Abstammung des Menschen und seine Verwandtschaft mit Affen war damals vor Erscheinen der „Origin of Species“ ein Thema der Vorlesungen sowohl von Wilbrand, der im Studentenmund „Äffken“ genannt wurde, als auch von Vogt („Affen-Vogt“) (Ankel, 1957). Wilbrand wurde in Büchners Werk „Woyzeck“ als Spottfigur verewigt. Vogt war waschechter Gießener und in der zweiten Generation – nach seinem Vater – von 1847 bis 1849 Professor an der Universität und zwar als erster Professor für Zoologie. Vogt schreibt von der Meeresstation in Neapel aus in der *Kölnischen Zeitung* vom 4. 12. 1865:

„Metschnikow, ein junger Russe, der hier mit vielem Erfolg Studien über niedere Seetiere betreibt, die Fauna von Neapel sehr gut kennt und manches Schöne und Neue schon gefunden hat, wird die kleinen Waisen, die ich in einigen Gläsern zurücklasse unter seine väterliche Obhut nehmen“ (Zeiss, 1932).

In Gießen

Metschnikow immatrikulierte sich an der Universität Gießen am 23. November 1864 und war eingeschriebener Student bis zum Sommersemester 1865, wie aus den Personal-Bestands-Listen von 1864 und 1865 ersichtlich ist. Unter anderen Studenten, die wie er als Ausländer eingetragen waren, kamen solche aus Preußen, Sachsen, Nassau und Frankfurt – das damals als Freie Reichsstadt nicht zum Großherzogtum Hessen gehörte – auch ein Student aus Nordamerika (Pennsylvania). Metschnikows Wohnadressen in Gießen waren im Wintersemester bei Kaufmann Heinrich Wallach, Marktplatz 8, und im Sommersemester (nach Ostern) bei Bahnmeister Jakob Schellhaas, Bahnhofstraße 93, 2. Stock (Brake, Stadtarchiv Gießen, persönliche Mitteilung). Die erste Wohnung befand sich nahe der heutigen Hauptthalltestelle für Stadtbusse im Gebäude der seit 1650 existierenden Engel-Apotheke. Die ursprünglichen Wohnhäuser stehen nicht mehr.

Das Zoologische Institut Leuckarts war im Anatomiegebäude, Bahnhofstraße 84 (Ecke Liebigstraße, damals Universitätsstraße), schräg gegenüber des heutigen Mathematikums und des Liebig-Museums – auf dem Grund der

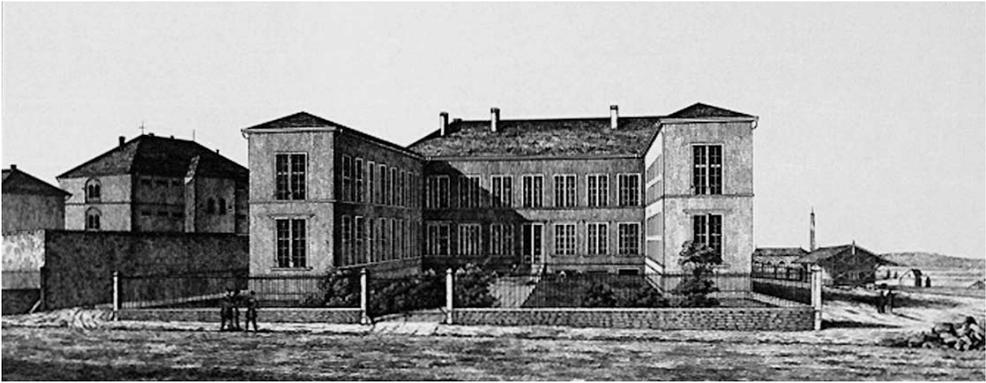


Abb. 3: Alte Anatomie der Universität, in der sich das Zoologische Institut befand, welches 1944 dem Bombenhagel zum Opfer fiel. Hier machte Metschnikow die Beobachtung der „Fresszellen“ als erste Grundlage zur Phagozytentheorie. Links ist das Gebäude des heutigen Mathematikums erkennbar

neuen Hauptpost untergebracht. Über die bis zu den Gleisen führende Verlängerung der Liebigstraße, die nicht mehr existiert, erreichte man den nahen und kleinen Durchgangsbahnhof, der 1852 in Betrieb genommen worden war (Abb. 3).

Tätigkeit als Doktorand

Metschnikow hat sich mit der Untersuchung verschiedener Evertebraten befasst, unter anderem mit Anneliden, Hemipteren, Nematoden, Planarien und Rotatorien. Die Entwicklung und Fortpflanzung wirbelloser Tiere war wissenschaftlicher Schwerpunkt des jungen Forschers. Unter anderem entdeckte er am Nematoden *Ascaris nigrovenosa* die Heterogonie, den Wechsel zwischen sexueller und asexueller Fortpflanzung, bei der von zwittrigen parasitischen Tieren getrenntgeschlechtliche freilebende Nachkommen erzeugt werden (Metschnikow, 1865).

Die bahnbrechende Entdeckung des wohl kaum 20-jährigen Studenten betraf jedoch die intrazelluläre Verdauung durch „Fresszellen“. Sie geschah eher zufällig bei der mikroskopischen Untersuchung eines freilebenden Plattwurms, der Europäischen Landplanarie (*Geodermus bilineatus* Nob.; Metschnikow, 1866a) und sollte später Grundlage seiner „Phagozytentheorie“ werden.

Ende 1866 hatte der 21-Jährige 26 Veröffentlichungen verfasst, die ersten – seit 1862 – zunächst in russischer Sprache, die folgenden Arbeiten dann auf Deutsch. Viele von den 21 Publikationen der Jahre 1865 bis 1866 resultierten ohne Zweifel aus seinen Arbeiten am Zoologischen Institut in Gießen (bis zum Ende seines Lebens sollte er 241 Publikationen verfasst haben [Zeiss, 1932]).

Leuckart und Metschnikow

Leuckart war von der Begeisterung des jungen Metschnikow für seine Forschungsarbeiten beeindruckt und schlug vor, die Beobachtung des Generationswechsels bei hermaphroditischen Nematoden zunächst besser zu untermauern. Auch stellte er in Aussicht, eine gemeinsame Publikation zu verfassen. So hatte es Metschnikow jedenfalls später in Erinnerung. Metschnikow war deshalb sehr betroffen, als er nach intensiver Laborarbeit während der Sommersemesterferien bei einem Besuch in Heidelberg 1865 in der Universitätsbibliothek eine Veröffentlichung Leuckarts als Alleinautor über seine eigenen Entdeckungen vorfand – allerdings mit Erwähnung seines Namens in einer Fußnote der Publikation (Leuckart, 1865). Nach seiner Rückkehr nach Gießen konfrontierte er Leuckart damit, der jedoch seinen Fragen auswich. Im Gespräch mit dem Zoologen Carl

Claus (1835–1899), Professor in Marburg, später Wien, den er gut kannte, erfuhr er, dass man so ein Verhalten von Leuckart gewohnt sei und dass Metschnikow als Ausländer diese Geschichtchen ruhig enthüllen könne. Metschnikow bezog Stellung im *Archiv* des Physiologen Emil du Bois-Reymond (1818–1896) (Metschnikow, 1866b). Die Geschichte ist dort aus der Sicht Metschnikows geschildert.

Lange später schrieb der renommierte Parasitologe Geheimrat Friedrich Fülleborn aus Hamburg am 6. Mai 1931 an Heinz Zeiss (Zeiss, 1932, S. 121):

„Nach Durchsicht der von Ihnen genannten Literatur über die Beteiligung Metschnikows an der Entdeckung der Heterogenie bei *Rhabdonema* hat sich meine vorhandene Ansicht, daß ihm, und nicht Leuckart diese wichtige Entdeckung zukommt, nur befestigt“.

Leuckart war ein einflussreicher Zoologe (Ankel, 1957) und erlebte nicht mehr den vollen Erfolg Metschnikows und der Phagozytentheorie. Erwähnenswert ist, dass Metschnikow eine freundschaftliche Beziehung zu Leuckarts Nachfolger auf dem Lehrstuhl für Zoologie in Gießen, Johann Wilhelm Spengel (1852–1921; Abb. 2c, 4) hatte, wie aus dem Briefwechsel von 1905 ersichtlich ist (Zeiss, 1932, S. 174).

Die Phagozytentheorie

Die erste Stufe in der Entwicklung der Phagozytentheorie von Metschnikow war dessen Beobachtung von Fresszellen und der intrazellulären Verdauung bei dem freilebenden Plattwurm *Geodasmus bilineatus* Nob. im Jahre 1865 in Gießen (Metschnikow, 1866a). In den folgenden Jahren, hauptsächlich während seiner Besuche der Meeresstation „Anton Dohrn“ in Neapel, konnte er dieses auch bei einer Fülle anderer Evertibraten bestätigen. Er entwickelte seine Theorie in einer zweiten Forschungsphase weiter, nachdem er Gießen verlassen hatte und an der Universität von Odessa als Ordinarius lange Jahre tätig gewesen war. Bei einem Aufenthalt in Messina im Jahre 1882 konnte er an Seesternen beobachten, wie Karmminpartikel von Zellen amöbenähnlich umhüllt und verschlungen wurden. Auch der Dorn

eines Mandarinenbaumes, der experimentell in einen Seestern eingestochen wurde, wurde als Fremdkörper von Fresszellen erkannt und umgeben. In der auf diese Beobachtung folgenden Nacht konnte Metschnikow kaum schlafen, und er deutete das Gesehene als einen Kampf dieses Tieres gegen einen Fremdkörper (Eindringling). Es entstand der Gedanke, dass, wie bei Evertibraten beobachtet, im Körper von Wirbeltieren, also auch des Menschen, ein ähnlicher Vorgang gegen Krankheitserreger als Fremdkörper stattfinden könnte. Er legte diese Überlegungen schriftlich nieder und besprach den Entwurf bald darauf mit seinem alten Freund und Kollegen Carl Claus, nunmehr in Wien und Autor eines Zoologielehrbuches. Metschnikow sagte Claus, dass ihm ein besseres Wort für Fresszelle fehle, vielleicht auf griechisch, und Claus schlug die Bezeichnung *Phagozyt* für Fresszelle vor. Im Jahr 1883 erschien die ausgearbeitete Phagozytentheorie Metschnikows im *Biologischen Zentralblatt* (Metschnikow, 1883), die, streng genommen, so von Claus benannt worden war. Die Theorie rief sofort Gegner auf den Plan, weil sie für Wirbeltiere und belebte Keime nicht genügend belegt sei.

Metschnikow zeigte experimentell die Richtigkeit seiner Theorie – auch die Aufnahme und Vernichtung von Krankheitserregern, unter anderem am Kaninchen –, musste sich aber dennoch jahrelang gegen Einwände zur Wehr setzen. Nach etwa zwei Jahrzehnten konnte er letztendlich auch Robert Koch (1843–1910) überzeugen. Andererseits stimmten ihm Rudolf Virchow (1821–1902), bereits damals in Messina 1882, 1887 auch Pasteur in Paris zu. Dieser richtete ihm aus Anerkennung großzügige Räumlichkeiten in dem neu erbauten Pasteur-Institut ein und besuchte danach sogar im hohen Alter Metschnikows Vorlesungen. Die lange Auseinandersetzung mit Koch endete mit Freundschaft, die darin gipfelte, dass Metschnikow sich gegenüber J. W. Spengel dafür aussprach, Robert Koch für den Nobelpreis für Medizin 1905 vorzuschlagen (Zeiss, 1932, S. 174; Abb. 4). Metschnikow wurde seinerseits für die Phagozytentheorie im Jahr 1908 mit dem Nobelpreis für Medizin oder Physiologie

bedacht, den er sich mit Paul Ehrlich (1854–1915) teilte. Heute ist die Rolle der Phagozyten in der Reaktion auf Krankheitserreger, Bakterien, Viren usw. sowie auch Krebszellen und bei Autoimmunerkrankheiten ein allgemein akzeptiertes Grundlagenwissen. Es ist ein aktuelles Forschungsgebiet in der Immunologie und Molekularbiologie, bei dem Metschnikows Pionierleistung anerkannt wird ohne Einschränkung (siehe Blander and Medzhitov, 2004).

Fazit

In Metschnikows Phagozytentheorie ging es darum, dass Phagozyten auch lebende, aktive Krankheitserreger aufnehmen und nicht nur die abgestorbenen des Körpers entsorgen. Dem stellte die Mehrheit der Wissenschaftler in der Auseinandersetzung mit Metschnikow die humorale Theorie entgegen, wonach nach heutigem Verständnis Antikörper einen Schutz gegen solche Fremdkörper bewirken. Sie lehnten dazu die Phagozytose ab. Empirisch lagen in der Tat die erfolgreichen Impfungen Edward Jenners gegen die Pocken vor. Metschnikow suchte hingegen beide Aspekte (Phagozytose und Antikörperwirkung) zu einer gemeinsamen Theorie zu vereinigen, und gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurde es ziemlich klar, dass beide Seiten recht hatten (Zeiss, 1932, S. 52 ff).

Metschnikow wurden ca. 80 Ehrungen aus zwanzig Ländern zuteil (Zeiss, 1932, S. 94 ff), darunter Ehrendoktorate von Cambridge und St. Petersburg und Ehrenmitgliedschaften der Royal Society und der New York Academy of Science. Schon mit 22 Jahren erhielt er den von-Baer-Preis mit einer persönlichen Einladung Karl Ernst von Baers (1792–1876) zum Gespräch mit diesem ehrwürdigen Gründer der

modernen Embryologie. Nach schwierigen Jahren in der Ukraine zur Zeit der Ermordung des Zaren Alexanders I. (1881) in Russland und Unruhen auch in den Universitäten besuchte er 1886 den greisen Louis Pasteur in Paris. 28 Jahre bis zu seinem Tode am 16. Mai 1916 sollte Metschnikow im Pasteur-Institut zufrieden und hochgeschätzt als „Chef de Service“ und später „Sous-directeur scientifique“ wirken. Die Urne mit seiner Asche ist in der Bibliothek des Instituts aufbewahrt.

Nach Metschnikows Tode wurden Labore, ein Museum in Moskau, eine Straße in dem Vorort

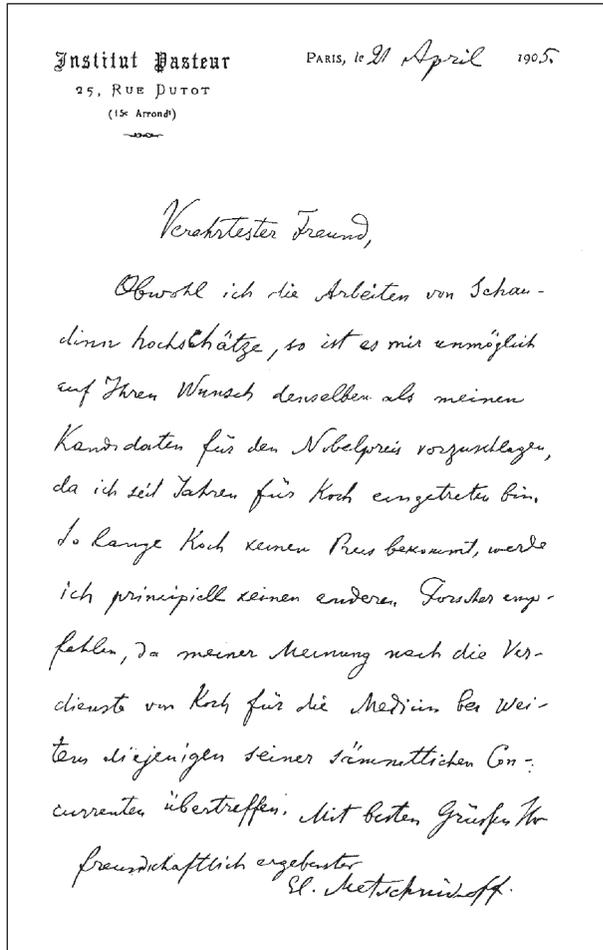


Abb. 4: Brief Metschnikows an den Gießener Zoologen Spengel zu seinem Votum für den Nobelpreis 1905 an Robert Koch

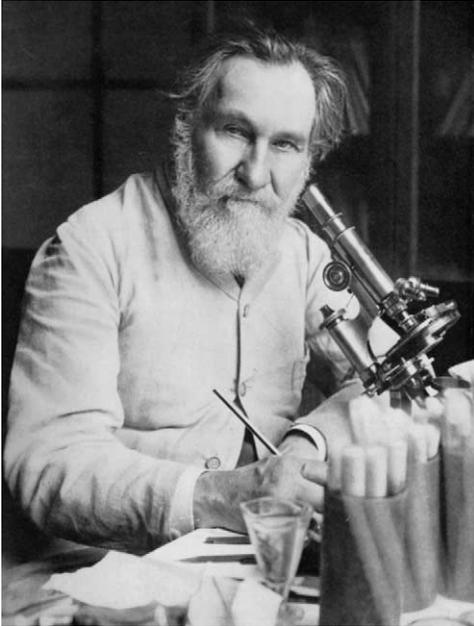


Abb. 5: Metschnikow im Jahre der Verleihung seines Nobelpreises, 1908

von Paris, wo er mit seiner Frau wohnte, und schließlich sogar die Universität von Odessa ihm zu Ehren benannt. Im Jahre 1901 ging dann der erste Nobelpreis für Medizin oder Physiologie an den Kollegen und guten Freund Emil von Behring (1854–1917) in Marburg für seine Serumtherapie zum Schutz gegen Diphtherie. 1908 erhielt Elias Metschnikow (Abb. 5) zusammen mit Paul Ehrlich diesen höchsten Preis der Wissenschaft als Anerkennung für seine Arbeiten über die Immunität.

In der Entwicklung der Phagozytentheorie und ihres Vaters Elias Metschnikow spielte also das Zoologische Institut der Universität Gießen eine entscheidende historische, bisher nicht genügend anerkannte Rolle.

Literatur

Ankel, Wulf Emmo (1957): Zur Geschichte der wissenschaftlichen Biologie in Gießen. Ludwigs-Universität – Justus-Liebig-Hochschule 1607–1957, Festschrift zur 350-Jahr-Feier Gießen 1957, 308–340
 Blander, J. Magarian and Ruslan Medzhitov (2004): Regulation of Phagosome Maturation by Signals from Toll-Like Receptors, *Science* Vol. 304, 1014–1024

Judel, Günther Klaus (2004): Der Liebigschüler Carl Vogt als Wissenschaftler, Philosoph und Politiker. *Gießener Universitätsblätter* 37, 51–64

Leuckart, Rudolf (1865): Helminthologische Experimentaluntersuchungen – 4. Reihe, *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen u. d. G. A. Nr. 8*, 1865, 219–232

Metschnikow, Elias (1865): Über die Entwicklung von *Ascaris nigrovenosa*, *Arch. Anat. Phys. Wiss. Med.*, 1865, 409–420

Metschnikow, Elias (1866a): Über *Geodesmus bilineatus* Nob. (*Fasciola terrestris*), eine Europäische Landplanarie, *Mélanges biol. tirés Bull. Acad. imp. sci. St.-Petersbg*, 5, 1866 pp. 544–565

Metschnikow, Elias (1866b): Zur Geschichte der Lehre von der Entwicklung der Nematoden (Schreiben an Herrn Prof. E. du Bois-Reymond), *Arch. Anat. Phys. Wiss. Med.*, 1866 Seite 144

Metschnikow, Elias (1883): Untersuchungen über die Mesodermalen Phagozyten einiger Wirbeltiere, *Biol. Zbl.* 3, Heft 18, 1883 560–565

Personal-Bestand der Großherzoglich Hessischen Ludwigs-Universität Giessen, Sommer-Semester, von Michaelis 1864 bis Ostern 1865, Giessen, Brühlsche Universitäts-Buch- und Steindruckerei, 1864

Personal-Bestand der Großherzoglich Hessischen Ludwigs-Universität Giessen, Sommer-Semester, von Ostern bis Michaelis 1865, Giessen, Brühlsche Universitäts-Buch- und Steindruckerei, 1865

Zeiss, Heinz: Elias Metschnikow. *Leben und Werk*. Jena, Gustav-Fischer, 1932 [Übersetzt und bearbeitet nach der von der Frau Olga Metschnikowa geschriebenen Biographie, dem Quellenmaterial des Moskauer Metschnikow-Museums und eigenen Nachforschungen]

Danksagung. Zu besonderem Dank für Informationen sind wir folgenden Personen verpflichtet: Dr. Ludwig Brake, Stadtarchiv Gießen, Dr. Eva-Maria Felschow, Universitätsbibliothek der Justus-Liebig-Universität Gießen, Dipl.-Bibl./Dipl.-Biol. Albrecht Günther, Fachbibliothek Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, Prof. Dr. Heinrich Sprankel, Justus-Liebig-Universität Gießen

Abbildungsnachweise

Abb. 1 aus: Wiktor Aleksejewitsch Frolow: Ilja Iljitsch Metschnikow, Leipzig 1984, Bild Nr. 4

Abb. 2a aus: Wiktor Aleksejewitsch Frolow: Ilja Iljitsch Metschnikow, Leipzig 1984, Bild Nr. 7

Abb. 2b aus: Bildarchiv Institut für Geschichte der Medizin, Gießen

Abb. 2c aus: Ludwigs-Universität. Justus-Liebig-Hochschule 1607–1957. Festschrift zur 350-Jahr-Feier, Gießen 1957, S. 336

Abb. 3 aus: Bildarchiv Institut für Geschichte der Medizin, Gießen

Abb. 4 aus: Heinz Zeiss: Elias Metschnikow. *Leben und Werk*, Jena 1932, Tafel V

Abb. 5 aus: Geschichte der Mikroskopie. *Leben und Werk großer Forscher*, hrsg. von H. Freund und A. Berg, Band II, Frankfurt/M. 1964, S. 240