

(Physiologisches Laboratorium in Bonn.)

Die Entstehung von Glykogen aus Eiweiss.

Eine Erwiderung an Max Cremer.

Von

Bernhard Schöndorff.

In dem C. Voit zu Ehren seines 70jährigen Geburtstages gewidmeten Jubelband der Zeitschrift für Biologie veröffentlicht Max Cremer in der von ihm schon bekannten Weise einen Angriff auf meine Untersuchung¹⁾ über die Entstehung von Glykogen aus Eiweiss.

Anstatt wirklich berechtigte und festbegründete Einwände gegen meine Versuche anzuführen, ergeht er sich darin, eine völlig haltlose und kaum glaubliche Kritik zu üben und, wenn ihn diese im Stiche lässt, witzige Bemerkungen zu machen, die ich entschieden als beleidigend zurückweisen muss. Ich werde im Folgenden näher auseinandersetzen, auf welchen schwachen Füßen eine derartige Cremer'sche Kritik steht.

Wenn Cremer der von mir geübten Kritik an den früheren Versuchen über die Entstehung von Glykogen aus Eiweiss nicht so unbedingt beistimmen kann, so ist doch das Mindeste, was man verlangen kann, dass er irgend welche Gründe dafür angibt.

Denn dass Bendix²⁾ dieser Kritik nicht zustimmen kann, ist nicht zu verwundern. Leiden doch gerade dessen Versuche an den Mängeln, die ich den früheren Untersuchungen zum Vorwurf gemacht habe.

Was die Anwendung von Controlthieren bei derartigen Versuchen betrifft, so hat ja schon Cl. Bernard³⁾ auf die folgen-

1) Dieses Archiv Bd. 82 S. 60.

2) Zeitschrift f. physiolog. Chemie Bd. 32 S. 480.

3) Cl. Bernard, Vorlesungen über Diabetes. Uebersetzt von Posner S. 327. Berlin 1878.

schweren Fehlerquellen aufmerksam gemacht, die die Anwendung der Controlthiere in sich birgt, wie die Rasse, der Wuchs, der Kräftezustand der Thiere die mannigfachsten Schwankungen verursachen. Mögen auch Bendix' Versuche ergeben haben, dass Hunde, die acht Tage lang mit Schmalz und Hackfleisch (den im Fleisch vorkommenden Spuren von Kohlehydrat wird natürlich keine Rechnung getragen!) gefüttert, dann zwei Tage hungerten und dann ca. vier Stunden im Tretrad bergan liefen, kein Glykogen mehr enthielten, so ist es doch nicht ausgeschlossen, ja sogar leicht möglich, dass die Thiere, die er nachher mit Eiweiss fütterte, doch nicht glykogenfrei waren. Es ist schwer zu glauben, dass eine derartige, doch nur kurze Zeit dauernde Arbeit das Glykogen vollständig zum Schwinden bringen kann, wenn, wie Pflüger¹⁾ es nachgewiesen hat, die Muskeln eines Hundes nach 38tägigem Hungern noch beträchtliche Mengen Glykogen aufwiesen, trotzdem die Muskeln, bei 60° getrocknet, mehrere Jahre im hiesigen Institute aufbewahrt waren. Es ist gerade mit Rücksicht auf die Bendix'schen Ergebnisse des Verschwindens des Glykogens bemerkenswerth, dass ich seiner Zeit direct nach dem Tode des Thieres bei den Mängeln der damaligen Methode der Glykogenbestimmung mich vergeblich bemüht habe, in den Muskeln Glykogen nachzuweisen, und desshalb das Thier für glykogenfrei hielt.

Abgesehen davon stehen die Versuche von Bendix in directem Widerspruch zu den Külz'schen²⁾ Versuchen. Külz hatte durch mehrere Versuche nachgewiesen, dass angestrengte Bewegung zwar das Leberglykogen zum Schwinden bringen kann, aber dass das Muskelglykogen unter demselben Einfluss noch sehr bedeutende Zahlen aufwies. Ja, das Muskelglykogen verschwand nicht einmal, wenn das Thier nach der angestrenzten Bewegung noch 14 Tage im Chloralschlaf hungerte; und mit Recht sagt Külz: „Vielleicht tragen diese Versuche dazu bei, dass man in Zukunft mit der Bezeichnung ‚kohlehydratfreies‘ Thier weniger freigebig ist.“

Wenn also zunächst nicht sicher feststeht, dass die Hunde von Bendix wirklich glykogenfrei waren, so ist auch das von ihm ver-

1) Dieses Archiv Bd. 75 S. 225.

2) Külz, Festschrift der Marburger med. Facultät zu C. Ludwig's Jubiläum. Marburg 1890.

fütterte Caseinum purissimum (Merck) nicht kohlehydratfrei gewesen. Denn dieses Casein ist nicht zuckerfrei, wovon ich mich selbst überzeugt habe; ich hatte desshalb mir auch für meine Versuche das Casein nach Hammarsten kohlehydrat- und fettfrei dargestellt. Aus diesen Gründen kann man doch wohl nicht behaupten, dass Bendix in, wie Cremer meint, einwandfreier Weise gezeigt hat, dass aus Eiweisskörpern mit und ohne Kohlehydrat-Complex Glykogen entsteht. Weiterhin sagt Cremer:

„In der Kritik der Schöndorff'schen Versuche geht mir Bendix¹⁾ entschieden nicht weit genug, und²⁾ es sind diese Versuche und ihre Darstellung geradezu ein hübsches Beispiel dafür, wie im Bonner Laboratorium bei Beweisen mit zweierlei Maass gemessen zu werden pflegt. ‚Beweise‘, die die Gegner beibringen, können niemals scharf und evident genug sein. Sie müssen womöglich noch evidenter sein als diejenigen, welche wir für die Achsendrehung der Erde besitzen. Die „Beweise“ dagegen, die seitens des Bonner Laboratoriums beigetragen werden, sind selbst dann als solche aufzufassen für die jeweilige Bonner Meinung, wenn man, wie in diesem Falle bei Schöndorff, bei objectiver Würdigung eher zu dem entgegengesetzten Resultate kommt. Dies möchte ich nun an der Hand des Zahlenmaterials von Schöndorff etwas näher begründen.“

Gut, ich werde Cremer auf diesem Wege folgen und seine objective Kritik näher beleuchten!

Zunächst weise ich es als eine grobe Insinuation zurück, dass wir an Beweise, die unsere Gegner für eine Thatsache beibringen, einen anderen Maassstab anlegen als an unsere eigenen. Gewiss, wir halten eine Thatsache erst dann für richtig und bewiesen, wenn diese Beweise wirklich scharf und eindeutig sind. Aber trotz aller Beweise, die Cremer dafür in's Feld führt, glauben wir doch nicht an die Fettbildung aus Eiweiss. Im Uebrigen haben wir doch von Cremer einen neuen Beweis für die Achsendrehung der Erde,

1) Bendix erklärt sich den Unterschied zwischen meinen Ergebnissen, die ja von Blumenthal und Wohlgemuth für ein kohlehydratfreies Leimpräparat bestätigt wurden, durch die Verschiedenheit des Glykogenstoffwechsels bei Warm- und Kaltblütern.

2) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

falls derselbe überhaupt noch beizubringen wäre, weder erwartet noch verlangt.

Wir unterwerfen unsere Versuche gerne jeder objectiven Kritik, wir halten uns nicht für unfehlbar. Aber eine Kritik, wie sie Cremer ausübt, ist nicht mehr objectiv, sondern von persönlicher Gehässigkeit dictirt.

Im ferneren Verlauf seiner Kritik behauptet Cremer, dass ich nicht das Recht hätte, aus meinen Versuchen einfach das Mittel zu nehmen, weil unter meinen Versuchen einer wäre, der in einer bestimmten Richtung aus der Reihe fiel. Während nämlich bei 3 Versuchsreihen die Fütterung mit Casein verursacht hat, dass die Frösche ihr Glykogen gespart haben, und in Folge dessen die Veränderung der Menge des Glykogens nur eine unbedeutende ist, findet in einer Versuchsreihe bei der Fütterung mit Eiweiss eine verhältnissmässig beträchtliche Abnahme des Glykogengehalts statt, und das Eiweiss hat diese Ersparniss nicht ausgeübt.

Nun verlangt Cremer, diesen Versuch hätte ich ausschalten müssen, hier sei „etwas passirt“, ein Ausdruck, den Pflüger einmal, aber bei einer ganz berechtigten Gelegenheit Voit gegenüber gebraucht hat. Dieser Versuch dürfte bei der Schlussfolgerung nicht vollwerthig mitgerechnet werden. Ich halte es doch für kaum glaublich, dass Cremer es ernstlich für möglich hält, dass der Zufall, dass in diesem Versuch relativ die meisten Weibchen gebraucht wurden, das Ergebniss hätte beeinflussen können. Dann könnte man ja auch behaupten, wenn ich zufällig in diesem Versuche den Fröschen wachstaffene Hösschen angezogen hätte, dass auch diese Kleidung einen Einfluss auf den Glykogenverbrauch hätte haben können.

Ich halte es für vollständig unberechtigt, ja für falsch, einen derartigen Versuch, der etwas aus der Reihe fällt, bei der Schlussfolgerung willkürlich auszuschalten, da ich ganz genau weiss, dass dieser Versuch vollständig in derselben Weise angestellt wurde wie die anderen. Ich habe die ganze Fütterung selbst besorgt und sämtliche Analysen ganz allein und unter Anwendung aller Vorsichtsmaassregeln ausgeführt. Es ist doch sehr leicht möglich, dass diese Frösche ausser dem Eiweiss noch einen Theil ihres Glykogens verbraucht haben.

Was würde z. B. Cremer sagen, wenn dieser Versuch eine ganz bedeutende Vermehrung des Glykogengehaltes der Frösche im Vergleich zum Anfangsgehalt zufällig ergeben hätte, ich aber dann

in der Zusammenstellung geschrieben hätte: nein: dieser Versuch fällt aus der Reihe, hier ist etwas passiert, in Folge dessen darf ich ihn bei der Schlussfolgerung nicht verwerthen?

Aber mag Cremer den obigen Versuch beim Ziehen des Mittels ausschliessen, so will er doch nicht etwa behaupten, dass eine Zunahme des Glykogengehaltes von 7 %, die er ausrechnet, für eine Bildung von Glykogen aus Casein spreche, wenn man bedenkt, dass der Beobachtungsfehler bei der Glykogenanalyse 20–30 % und noch mehr betragen kann?

Als Fortsetzung seiner Kritik behauptet er weiterhin:

„Die ganze Anordnung bei Schöndorff ist eine verfehlte. Schöndorff durfte sich nicht mit einer einzigen Controlgruppe begnügen, er musste nothwendig so viele und hinreichend grosse herstellen, dass er über den mittleren und maximalen Anfangs-Glykogengehalt seiner Caseinfrösche genügend unterrichtet war.“

Dass Frank diese Bildung mehrerer Gruppen zur Feststellung des Anfangsgehalts an Fett bei Fröschen angewandt hat, ist sehr richtig. Da ja zur Fettbestimmung die Frösche getrocknet und zerkleinert werden müssen, so ist es natürlich sehr schwer, eine gleichförmige Mischung herzustellen, um den mittleren Fettgehalt festzustellen, und die Bildung mehrerer Gruppen sehr zweckmässig.

Aber jeder Kenner der Glykogenanalyse wird mir doch zugeben, dass dies bei der Analyse des Glykogens nicht zutrifft. Denn da sämtliche Frösche in Kalilauge gelöst werden, so habe ich natürlich eine absolut gleichförmige Mischung, aus der ich durch mehrere Controlanalysen den Gehalt dieser Lösung und dadurch den mittleren Gehalt der Frösche an Glykogen mit der grösstmöglichen Genauigkeit bestimmen kann. Wenn man sich bei Anwendung von 42 Fröschen nicht dem mittleren Gehalt an Glykogen nähert, so kann man dies auch nicht bei Anwendung von 2–3 Mal 42 Fröschen.

Und nun zum Glanzpunkt der Cremer'schen Kritik!

Da Casein bekanntlich in Wasser unlöslich ist und nur bei Gegenwart von Alkali sich löst, so habe ich die Lösung des Caseins in einer möglichst verdünnten Natriumbicarbonat-Lösung vorgenommen. Um ferner von vornherein jeden Einwand auszuschliessen, dass etwa die mechanische Einführung des Katheters in den Magen und das Einspritzen von Flüssigkeit in denselben von Einfluss auf den Glykogenverbrauch sein könne, habe ich den Hungerfröschen ebenfalls täglich

1 ccm einer Natriumbicarbonat-Lösung von demselben Gehalt an Natriumbicarbonat wie die Caseinlösung eingespritzt.

Nun zeigten meine „Bonner“ Frösche aber oder, wie sie Cremer zu nennen beliebt, Bicarbonatfrösche im Vergleich zu den „Berliner“ Fröschen von Blumenthal und Wohlgemuth¹⁾ eine bedeutend grössere Abnahme des Anfangs-Glykogengehalts beim Hungern.

Jetzt behauptet Cremer allen Ernstes, dass der Gedanke, dass dies mit der Bicarbonatfütterung zusammenhänge, nicht ganz von der Hand zu weisen sei, wenn er sich auch mangels experimentellen Materials keine sichere Vorstellung davon bilden könne. Vielleicht hält es Cremer sogar für möglich, dass meine Versuche, wenn ich **Münchener** Frösche benutzt hätte, in seinem Sinne ausgefallen wären.

Wenn Cremer die Arbeiten aus dem hiesigen Institut, speciell die Arbeiten von Pflüger²⁾ und Athanasiu³⁾ über die Abhängigkeit des Glykogengehaltes der Frösche von der Jahreszeit, und die Arbeiten über den Einfluss der Temperatur auf den Stoffwechsel der Kaltblüter genauer gelesen hätte, so würde er sofort eine einfache Erklärung für den ihm so auffallend vorkommenden Unterschied zwischen den Berliner und Bonner Fröschen gefunden haben. Wie sich aus dem hohen Anfangsgehalt an Glykogen der Berliner Frösche ergibt und mir durch eine briefliche Mittheilung von Herrn Dr. Blumenthal bestätigt wurde, sind die Versuche von Blumenthal und Wohlgemuth von October bis Februar, also im Winter, angestellt worden. Nun ist die Temperatur von Einfluss auf die Oxydationsprocesse der Frösche, indem diese Processe bei niedriger Temperatur ja geringer werden. Ferner haben Pflüger und Athanasiu nachgewiesen, dass die Abnahme des Glykogengehaltes der Frösche beim Hungern im Winter nur eine unbedeutende ist, und dass nach Athanasiu⁴⁾ im Winter die Frösche hauptsächlich Fett und wenig Kohlehydrate verbrauchen. Aus diesen Gründen ist es leicht zu verstehen, dass die Abnahme des Anfangs-Glykogengehaltes der Berliner Frösche nur sehr gering ist. Meine Versuche sind dagegen im Sommer angestellt worden bei hoher Temperatur, die Oxydationsprocesse sind gesteigert, es

1) Berl. klin. Wochenschr. 1901 Nr. 15.

2) Dieses Archiv Bd. 71 S. 318.

3) Dieses Archiv Bd. 74 S. 561.

4) Dieses Archiv Bd. 79 S. 419.

wird mehr Glykogen verbraucht, weil der Frosch im Sommer beim Hungern hauptsächlich Kohlehydrate verbraucht und wenig Fett; und in Folge dessen fand in meinen Versuchen eine grössere Abnahme des Glykogengehaltes statt.

Auf diese Weise ist es zu erklären, dass die Bonner Frösche beim Hungern mehr Glykogen verlieren als die Berliner Frösche und nicht durch das völlig belanglose Einspritzen von Natriumbicarbonat-Lösung.

Zum Schluss macht mir Cremer noch den Vorwurf, dass ich vergessen hätte, den Leser darüber aufzuklären, was aus dem verfütterten Casein wurde. Warum verlangt denn Cremer nicht, dass ich den Leser darüber noch aufkläre, wie die täglichen Temperaturschwankungen der einzelnen Frösche sind, wie sich der Fettgehalt der Frösche geändert hat, oder wie gross die tägliche Harnmenge war, die der einzelne Frosch ausgeschieden? Das wäre ebenso belanglos für unsere Versuche gewesen wie dieses sonderbare Verlangen Cremer's. Für die Beantwortung unserer Frage kam doch nur in Betracht, die Frösche mit so viel Casein zu füttern, dass eine bedeutende Gewichtszunahme stattfand; und für die Glykogenbildung aus Eiweiss war es doch ganz gleichgültig, was aus dem gefütterten Casein wurde, ob es in den Ausleerungen wieder erschien oder resorbiert wurde.

Ganz absonderlich klingt noch die Bemerkung Cremer's, dass negative Versuche niemals die volle Beweiskraft positiver erringen könnten. Wenn man z. B. Blutserum mit den Componenten der Hippursäure durch die Niere leitet, so entsteht keine Hippursäure. Wenn man dagegen Blut, also Serum und Blutkörperchen, mit den Componenten durchleitet, so entsteht Hippursäure. Dann ist also der erste Versuch negativ und der zweite positiv für den Beweis, dass für die Synthese der Hippursäure Sauerstoff nothwendig ist, und beide sind doch mindestens gleichmässig beweiskräftig.

Der unbefangene Leser dieser Mittheilung wird mir, so glaube ich wohl annehmen zu dürfen, zugeben, dass die Kritik Cremer's vollständig unberechtigt war und ein hübsches Beispiel dafür ist, wie oft die Münchener Schule den Mangel wirklich berechtigter Einwände gegen unsere Arbeiten durch persönliche Angriffe zu verdecken sucht.
