Sonderabdruck
aus „Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung"
106. Band, 3. Heft 1957, Seite 210—227

J. F. Bergmann, München / Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg

Antibiotica in der Lebensmittelkonservierung

Von

W. Partmann

Mitteilung aus der Bundesforschungsanstalt für Lebensmittelfrischhaltung Karlsruhe

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. Februar 1957)

Schon heute besteht in dichtbesiedelten Gebieten, vor allen Dingen der Tropen und Subtropen, ein großer Mangel an hochwertigem tierischem Eiweiß in der Nahrung der Bevölkerung. Die Food and Agriculture Organization hat daher als wesentlichen Punkt in ihr Programm die Herstellung von eßbarem Fischmehl für diese Gebiete aufgenommen[1]. Bei der ständigen Zunahme der Weltbevölkerung wird eine ausreichende Versorgung mit tierischem Eiweiß immer problematischer werden.

Gewisse Fortschritte in der Proteinerzeugung wurden in den letzten Jahren durch die Anwendung neuer Methoden in Tierzucht und Tierfütterung erzielt. Zu erwähnen ist besonders die Verwendung von Antibiotica als Futterbeigabe für Geflügel, Schweine und Kälber.

Trotzdem wird es unerläßlich sein, sich um neue Methoden der Lagerhaltung zu kümmern, um die durch Verderb oder Qualitätsminderung bedingten Verluste an tierischen Lebensmitteln möglichst gering zu halten. Dazu würde sich u. a. auch ein Zusatz von gesundheitlich unbedenklichen, den mikrobiellen Verderb verzögernden Stoffen eignen. Man glaubt heute, in gewissen Antibiotica aus der Gruppe der Tetracycline derartige Zusätze gefunden zu haben.

Im folgenden sei zusammenfassend über die bisher vorliegenden experimentellen Erfahrungen mit Antibiotica in der Konservierung tierischer Lebensmittel berichtet. Hierbei werden u. a. auch einige im Zusammenhang damit auftretende Probleme,

[1] Nutrition Division of FAO: FAO's work with edible fish meals. Bericht vorgelegt auf Fish Processing Technologists Meeting in Rotterdam v. 25.—29. VI. 1956. — BAKKEN, K.: Fishery products for tropical consumption. Vortrag Fish Processing Technologists Meeting in Rotterdam v. 25.—29. VI. 1956.

die sich aus der Sicht des Ernährungsphysiologen und Hygienikers ergeben, aufgezeigt. Es sei schon hier darauf hingewiesen, daß die Wirksamkeit der Antibiotica als Konservierungsmittel lediglich auf ihrem bakteriostatischen Effekt beruht.

Wie können Antibiotica in Lebensmittel gelangen?

Über unerwünschte Folgen der Antibioticatherapie bei Haustieren auf das spätere tierische Lebensmittel liegen unseres Wissens kaum zu schwerwiegenden Bedenken Anlaß gebende Ergebnisse vor. Es ist allerdings bekannt, daß die Antibioticabehandlung der Kühe etwa bei Mastitisinfektionen dazu führen kann, daß sich die Milch dieser Tiere schlecht zur Käsebereitung eignet, da die in der Milch vorhandenen Antibioticamengen die hierbei notwendigen mikrobiellen Vorgänge ungünstig beeinflussen[1]. Außerdem reichen in diesen Fällen die in der Milch auftretenden Antibioticakonzentrationen schon aus, um das Keimwachstum bei der Lagerung zu hemmen, so daß eine Unterscheidung verschiedener Milchqualitäten nach bakteriologischen Gesichtspunkten kaum noch möglich ist[2].

Im Zusammenhang mit der Antibioticafütterung von Tieren ist die Frage von Bedeutung, welche Antibioticakonzentrationen in den tierischen Geweben und daraus hergestellten Lebensmitteln auftreten. BROQUIST und KOHLER berichteten, daß bei Zugabe hoher Aureomycindosen zum Futter von Masthühnern das Antibioticum erst dann im Muskel oder in der Leber nachzuweisen war, wenn die Fütterungsdosis 200 g/t betrug[3]. Wenn die Befunde auch nicht ganz einheitlich sind, schließen BRÜGGEMANN und ZUCKER[4] aus dem reichen von ihnen diskutierten Material, daß ein Vielfaches der Fütterungsdosis nötig ist, um auch nur Spuren von Antibiotica im Gewebe nachzuweisen. Ebenso wurden in den Eiern von Geflügel, das unter Zusatz von Antibiotica gefüttert worden war, keine Antibiotica gefunden. Auch die Fleischqualität dürfte durch die bei der Fütterung in Betracht kommenden Antibioticamengen nicht beeinflußt werden[4]. So wuchsen z. B. auch Ratten, die als einzige Proteinquelle mageres Fleisch von Schweinen erhielten, welche mit einem Antibioticazusatz zur Nahrung gefüttert worden waren, mit der gleichen Geschwindigkeit heran wie die Kontrolltiere[5].

Bei der experimentellen Nachprüfung der Eignung von Antibiotica für die Konservierung von tierischen Lebensmitteln bediente man sich bisher folgender Methoden zur Einbringung der im allgemeinen bakteriostatisch wirkenden Mittel.

Bei Fleisch und Geflügel:

1. Einpumpen des in einer Kochsalzlösung gelösten Antibioticum über das Blutgefäßsystem;
2. Oberflächenbehandlung des Fleisches durch Eintauchen in eine Antibioticalösung oder Besprühen mit dieser;
3. Mischung des Antibioticum mit zerkleinertem Fleisch;
4. Verwendung der Antibiotica in Kombination mit anderen Konservierungsverfahren.

Bei Fischen:

1. Zusatz der Antibiotica zu dem zur Kühlung verwandten Eis;
2. Zusatz der Antibiotica zu dem zur Kühlung verwandten Seewasser;
3. Oberflächenbehandlung der Fische oder Fischfilets durch Eintauchen in eine Antibioticalösung oder Besprühen mit dieser.

---

[1] DEMETER, K.: Südd. Molkereiztg. **71**, 1128 (1950). — BRADFIELD, A., L. A. RESIE u. D. B. JOHNSTONE: J. Dairy Sci. **35**, 51 (1952).

[2] STOLTZ, E. J., u. D. J. KANKINSON: J. Milk Food Technol. **16**, 157, 166 (1953).

[3] BROQUIST, H. P., u. A. R. KOHLER: Antibiotics Annual 1953—1954. S. 409. New York: Medical Encyclopedia Inc. 1953.

[4] BRÜGGEMANN, J., u. H. ZUCKER: Tierernährung u. Futtermittelk. **11**, 65 (1956). — TREERKSEN, E.: Resistenz und Immunitätsprobleme im Rahmen der Antibioticafütterung. Münchener Antibioticasymposium 1954.

[5] CLARK, H. E., D. L. HARRISON, R. P. SOULE JR. u. D. RICHARDSON: J. Nutrit. **56**, 61 (1955).

Bei Walen:

1. Injektion von Aureomycin in die Bauchhöhle.

Bei Milch:

1. Zusatz von Antibiotica zur Milch.

Kombination von Antibiotica- und Hitzebehandlung

Die für eine sichere Sterilisierung von Fleisch und Fleischprodukten notwendigen hohen Temperaturen und langen Sterilisierzeiten wirken sich auf die Konsistenz und einzelne Bestandteile des Produktes nachteilig aus. Es lag infolgedessen nahe, eine wesentlich mildere Hitzebehandlung mit einem anderen mikrobicid oder bakteriostatisch wirkenden Verfahren zu kombinieren. Als Stoffe von guter bakteriostatischer Wirksamkeit bei kleinen Konzentrationen boten sich die Antibiotica zur Überprüfung an. Die Eignung gewisser Vertreter dieser Gruppe ist u. a. von ihrer bakteriostatischen Wirkung und ihrem Verhalten gegenüber hohen Temperaturen abhängig. Für die Lagerung von Frischfisch oder Fleisch wird man ein Antibioticum vorziehen, das beim Kochen oder Braten zerstört wird, da es seinen Zweck erfüllt hat und möglichst beim Verzehr nicht mehr vorhanden sein sollte. Bei Dosenkonserven, deren Hitzebehandlung keine Gewähr für die Abtötung der Bakteriensporen gewährleistet, wird man sich ein Antibioticum wünschen, das durch hohe Temperaturen nicht verändert wird. Man fand, daß das Polypeptid Subtilin gegen die bei der normalen Sterilisierung auftretende Temperatureinwirkung außerordentlich stabil ist[1]. Von ANDERSEN und MICHENER wurde dann auch vermutet, daß die Kombination einer milden Hitze- und Subtilinbehandlung günstige Aussichten für die Herstellung haltbarer Dosenwaren eröffnen würde[2]. Sie wurden in dieser Auffassung wesentlich durch den eigenen Befund bestärkt, daß die Sporen wichtiger Verderbserreger *(B. stearothermophilus)* abgetötet oder ausreichend gehemmt würden. Damit war eine außerordentlich wichtige Frage aufgerollt worden. Es ist verständlich, daß eine intensive Nachprüfung dieser Ergebnisse unter Einbeziehung von etwa 100 anderen antibiotischen Substanzen neben Subtilin stattfand[3]. Es wurde durch verschiedene Autoren gezeigt[4], daß durch Antibioticazusatz die Hitzewiderstandsfähigkeit der Verderbserreger und speziell der Lebensmittelvergifter herabgesetzt wird. Die Abnahme der Hitzeresistenz scheint dadurch bedingt zu sein, daß überlebende Sporen bei oder nach der Hitzebehandlung auskeimen und in diesem vegetativen Zustand durch Subtilin abgetötet werden[5]. Speziell die intensiven Nachprüfungen der National Canners Association ergaben jedoch, daß die angestrebte Kombination von milder Erhitzung und Antibioticabehandlung keine unbedingte Gewähr für die Abtötung der Lebensmittelvergifter bietet. So berichten BURROUGHS und WHEATON[3], daß Subtilin, Gramicidin, Bacitracin,

---

[1] DENNY, C. B., C. W. BOHRER u. E. J. CAMERON: Nat. Canners Assoc. Res. Rep. **7**, 51 (1951).

[2] ANDERSEN, A. A., u. H. D. MICHENER: Food Technol. **4**, 188 (1950).

[3] BURROUGHS, J. D., u. E. WHEATON: Nat. Canners Assoc., Information Letter 1325, 99 (1951). — BOHRER, C. W.: Nat. Canners Assoc., Information Letter 1935, 95 (1951). — CAMERON, E. J., u. C. W. BOHRER: Food Technol. Campaign **5**, 340 (1951). — KAUFMANN, O. W., Z. J. ORDAL u. H. M. EL-BISI: Food Res. **19**, 483 (1954). — CAMPBELL, L. L., u. R. T. O'BRIEN: Food Technol. **9**, 461 (1955). — O'BRIEN, R. T., D. S. TITUS, K. A. DEVLIN, C. R. STUMBO u. J. C. LEWIS: Food Technol. **10**, 352 (1956).

[4] LE BLANC, F. R.: M. S. Thesis, State Coll. Washington, Pullman (1951). — DEVLIN, K. A.: Ph. D. Thesis, State Coll. Washington, Pullman (1953). — LE BLANC, F. R., R. A. DEVLIN u. C. R. STUMBO: Food Technol. **7**, 181 (1953). — LEWIS, J. C., H. D. MICHENER, C. R. STUMBO u. D. S. TITUS: J. Agric. Food Chem. **2**, 298 (1954).

[5] CAMPBELL, L. L., u. R. T. O'BRIEN: Zit. diese S., Anm. 3.

Streptomycin und Terramycin die Sporen von *Cl. botulinum* und *Cl. sporogenes* in Erbsen, Getreide, Hühnersuppe, Zwiebel, Blumenkohl oder Süßkartoffeln nicht mit Sicherheit zerstören. Ähnlich fanden auch ADAMS und Mitarbeiter[1], daß bei Beimpfung von Rindfleisch mit Sporen eines anaeroben Fäulniserregers und Zusatz von 0,1% Subtilin die Mehrzahl der bei 37° C bebrüteten Proben nach $1^1/_2$ Monaten verdorben war. In exakten Versuchen mit klassischen Nährböden wurde bestätigt, daß Subtilin selbst in ungewöhnlich hohen Konzentrationen die Dosenkonserven nicht unbedingt gegen Verderb schützt[2]. Gegen die Zulassung von Antibiotica für die Dosensterilisierung spricht auch, daß es mit der Zeit zur Herausbildung resistenter Stämme kommt. So konnte in verschiedenen Bakterienstämmen bei subletalen Subtilingaben Resistenzentwicklung beobachtet werden[3].

Es ist somit verständlich, daß auch das US Department of Health die Verwendung von Antibiotica im Zusamenhang mit einer schwächeren Hitzebehandlung für gefährlich ansieht[4].

Antibiotica und Vakuumverpackung

Die in den hochzivilisierten Ländern steigende Tendenz, den Käufer in Schnell- oder Selbstbedienungsläden in möglichst kurzer Zeit mit vorverpackten Konsumgütern zu versorgen, hat auch die Frage aufgeworfen, ob frisches Fleisch und leichtverderbliche Fleischwaren vorverpackt werden können. Die Verwendung luftdichter oder sogar evakuierter Packungen würde zur Unterbindung des Wachstums der Aeroben führen. Aber schwieriger ist es, die Vermehrung der im allgemeinen viel gefährlicheren Anaeroben zu verhindern. Die Hoffnung, auch hier mit Antibiotica weiterzukommen, mußte sich nach dem weiter oben Gesagten als trügerisch erweisen. Nach INGRAM und Mitarbeitern[5] gehörte speziell *Cl. botulinum* zu den gegen Antibiotica am wenigsten empfindlichen *Clostridium*-Arten. Auch KAUFMANN und Mitarbeiter[6] stellten fest, daß Celiomycin, Circulin, Neomycin und Streptin nicht die Entwicklung der Sporen von *Clostridium botulinum* oder *Clostridium sporogenes* in einem Lebermedium hemmen. Auch unter den gelegentlich als Lebensmittelvergifter auftretenden Salmonellen und Staphylokokken gibt es Vertreter, die gegen Antibiotica, wie z. B. auch die Tetracycline, resistent sind[3].

Insgesamt ergibt sich wohl aus all diesen Befunden, daß die Verwendung von Antibiotica für tierische Lebensmittel in all den Fällen abgelehnt werden sollte, in denen während der Verarbeitung und Lagerung eine Infektion mit Lebensmittelvergiftern vorkommen könnte. Bei zu langer Lagerung oder unter ungünstigen Lagerbedingungen, z. B. zu hoher Temperatur, könnte es sonst zum Auskeimen überlebender Sporen oder zum Wachstum resistenter vegetativer Formen und zu schweren Lebensmittelvergiftungen kommen.

Es ist aber keineswegs selbstverständlich, daß ein bei Zimmertemperatur gut wirksamer Konservierungsstoff auch bei den erwünschten Lagertemperaturen unter +10° C noch ausreichende bakteriostatische Eigenschaften besitzt. Die guten Erfahrungen mit Aureomycin bei der Frischhaltung gekühlter Lebensmittel zeigen, daß dieses Antibioticum auch bei niedrigen Temperaturen ausgezeichnet wirkt.

---

[1] ADAMS, A. T., J. C. AYRES u. R. G. FISCHER: Food Technol. **5**, 82 (1951).
[2] WILLIAMS, O. B., u. L. L. CAMPBELL: Food Res. **16**, 347 (1951).
[3] SALLE, A. J., u. G. J. JANN: J. of Bacter. **55**, 463 (1948). — MCVEIGH, J., u. C. J. NOBDY: Amer. J. Bot. **39**, 352 (1952).
[4] —: Antibiotics Danger. Food Manufact. **21**, 424 (1954).
[5] INGRAM, M., E. M. BARNES u. J. M. SHEWAN: Food Sci. Abstr. **28**, 121 (1956).
[6] KAUFMANN, O. W., Z. J. ORDAL u. H. M. EL-BISI: Zit. S. 212, Anm. 3.

Ja, neuerdings fand man sogar, daß eine erfolgreiche Anwendung von Aureomycin bei der Konservierung von Frischfisch eine gleichzeitige Kühlung des Gutes erfordert[1].

Vergleich der Wirkung verschiedener Antibiotica

Da die eiweißhaltigen frischen tierischen Lebensmittel infolge ihrer Zusammensetzung und ihres wenig sauren p_H-Wertes im allgemeinen von sehr verschiedenartigen Bakterienstämmen besiedelt werden können, lag es nahe anzunehmen, daß nur Antibiotica mit einem sehr breiten Wirksamkeitsspektrum den Verderb dieser Lebensmittel wesentlich verzögern können. Experimentell bestätigt wurde diese Annahme zuerst von TARR und seinen Mitarbeitern[2]. Unter anderem verglichen sie die Wirkung von Penicillin, Streptomycin, Bacitracin, Chloromycetin, Circulin, Gramicidin, Neomycin, Polymyxin B, Rimocidin, Subtilin, Terramycin, Tyrothricin und Aureomycin auf zerkleinertes Fleisch und Fischfleisch. Aureomycin, Terramycin und Chloromycetin waren am wirksamsten[3]. Ähnlich gute Ergebnisse wurden auch bei der Lagerung von Fett- und Magerfischen in gekühltem Seewasser mit einem Zusatz von 2 μg/g Aureomycin anstelle von Eis erzielt[4].

Ebenso verzögerten Tauchlösungen mit einem Gehalt von 30—100 μg/g Aureomycin bei Tauchzeiten von 1—5 min den Verderb von Fisch[4] und Krabben[5] wesentlich.

In eigenen unveröffentlichten Modellversuchen mit Fischmuskelbrei, dem die von uns geprüften Konservierungsmittel zugesetzt worden waren, konnte die hervorragende haltbarkeitsverlängernde Wirkung des Aureomycinpräparates „Acronize" bestätigt werden (Abb. 1 u. Abb. 2). Alle Untersucher[6] stimmen darin überein, daß bei Verwendung von etwa 5 μg/g Aureomycin Eis eine Verlängerung der Haltbarkeit damit beeister Fische von 1 bis zu 7 Tagen erfolgen kann.

Die ersten, den Verhältnissen der Praxis nahekommenden Großversuche mit einem Eis, das 5 μg/g Aureomycin enthielt, wurden 1956 auf dem englischen Forschungsschiff „Sir William Hardy" durchgeführt. Während sich die normal beeisten und die mit Aureomycineis gekühlten Fische im Aussehen nur geringfügig unterschieden, waren die mit dem Antibioticum behandelten Fische im Geruch und in der Qualität wesentlich besser. Ihre Haltbarkeit war gegenüber den normal gekühlten Fischen um 3—7 Tage verlängert[7].

Bei dem Abtauen von Blockeis mit einem Zusatz bereitet es Schwierigkeiten, eine gleichmäßige Konzentration dieses Stoffes im gesamten Schmelzwasser zu erzielen. Kanadische Forscher glauben, diese Frage durch die Herstellung eines Blockeises, das eine gleichmäßige Aureomycinverteilung aufweist, lösen zu können. Als geeignet hierfür erwiesen sich Zusätze von Carrageenpräparaten oder Oxycellulose zur wäßrigen Lösung vor dem Gefrieren[8]. In der Bundesrepublik erhält

---

[1] BARNES, E. M.: Food Manufact. **31**, 508—510 (1956).

[2] TARR, H. L. A.: J. Fisheries Res. Board Canada **7**, 155 (1948). — TARR, H. L. A., B. A. SOUTHCOTT u. H. M. BISSETT: Fisheries Res. Board Canada Progr. Rep. Pac. Coast Stat. No. **83**, S. 35 (1950). — GILLESPIE, D. C., J. W. BOYD, H. M. BISSETT u. H. L. A. TARR: Food Technol. **9**, 296 (1955).

[3] TARR, H. L. A., B. A. SOUTHCOTT u. H. M. BISSETT: Food Technol. **6**, 363 (1952).

[4] TARR, H. L. A., J. W. BOYD u. H. M. BISSETT: J. Agric. Food Chem. **2**, 372 (1954).

[5] IDYLL, C. P.: Quart. Rep. Fish. Res. Marine Lab., Univ. Miami, S. 5 u. 6 (1954).

[6] FIRMAN, M. C., A. ABBEY, M. A. DARKEN, A. R. KOHLER u. S. D. UPHAM: Food Technol. **10**, 381 (1956). — TOMIYAMA, T., SH. KUROKI, D. MACDA, S. HAMADA u. A. HONDA: Food Technol. **10**, 215 (1956). — ALBERTSEN, B.: Ind. Refrig. **131**, 19 (1956).

[7] SHEWAN, J. M.: The Fishing News v. 10. VIII. 1956.

[8] GILLESPIE, D. C., J. W. BOYD, H. M. BISSETT u. H. L. A. TARR: Zit. diese S., Anm. 2.

man als ein Endprodukt dieser Entwicklung ein gelbliches, als „Acronize B I" bezeichnetes Pulver (Hersteller: Fa. Lederle & Co.), das neben 16% Aureomycin, Carrageengel und Citronensäure als Stabilisator enthält.

Die für die Erhaltung wertvoller Proteine wichtige Aureomycinwirkung konnte auch für Warmblüterfleisch bestätigt werden. So fanden GOLDBERG und Mitarbeiter, daß von den Antibiotica Penicillin, Streptomycin, Bacitracin, Chloromycetin, Terramycin und Aureomycin nur Aureomycin, Chloromycetin und Terramycin die Lagerzeit von zerkleinertem Fleisch wesentlich verlängern, und zwar bei 10° C um

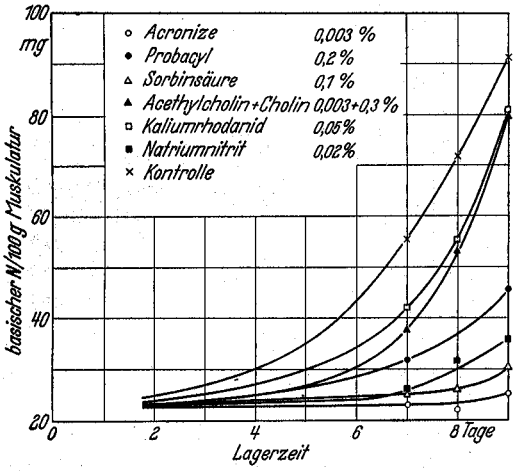

Abb. 1. *Zunahme des flüchtigen basischen N in Kabeljaumuskelbrei, der mit verschiedenen keimhemmenden Mitteln bei +1° C. gelagert wurde*

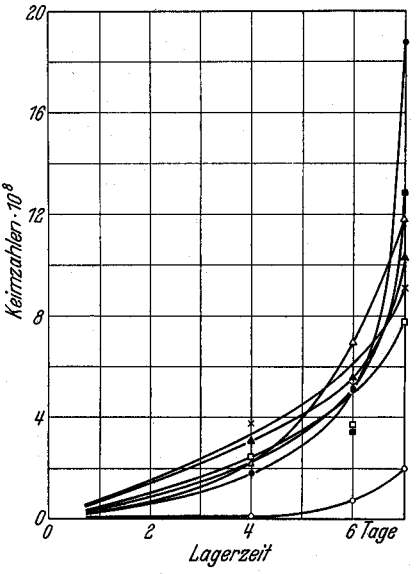

Abb. 2. *Zunahme der Keimzahlen/g Kabeljaumuskelbrei, der mit verschiedenen keimhemmenden Mitteln bei +1° C gelagert wurde.* Erläuterung der Zeichen vgl. Abb. 1

5—9 Tage[1]. Der Vollständigkeit halber sei auch erwähnt, daß der Verderb von gefangenem Spermwal durch Injektion von Aureomycin in die Bauchhöhle deutlich verzögert werden konnte[2].

Um günstige Bedingungen für die Frischhaltung von Geflügel zu erarbeiten, wurde von KOHLER, MILLER und BROQUIST die Wirkung verschiedener Antibiotica auf geschlachtete Hühner verglichen[3]. Auch hier ergab sich, daß Aureomycin die Haltbarkeit deutlich verlängerte. Chloramphenicol, Magnamycin, Neomycin und Streptomycin waren geringgradig wirksam. Actidione, Bacitracin, Erythromycin, Procain, Penicillin und Polymyxin B hatten keine Wirkung. In anderen Untersuchungen zeigte sich, daß durch Eintauchen von Hühnerhälften in Aureomycinlösungen von 10—40 μg Aureomycin/g die Lagerzeit von rund 9 auf 14 Tage erhöht werden kann[4].

---

[1] GOLDBERG, H. S., H. H. WEISER u. F. E. DEATHERAGE: Food Technol. **7**, 165 (1953). — WEISER, H. H., H. S. GOLDBERG, V. R. CAHILL, L. E. KUNKLE u. F. E. DEATHERAGE: Food Technol. **7**, 495 (1953).

[2] —: Fisheries Res. Board Canada Progr. Rep. Pac. Coast Stat. No. **104**, S. 22 (1955).

[3] KOHLER, A. R., W. H. MILLER u. H. P. BROQUIST: Food Technol. **9**, 151 (1955).

[4] ZIEGLER, FR., u. W. J. STADELMANN: Food Technol. **9**, 107 (1955).

Beim Vergleich der Wirkung verschiedener Antibiotica auf die Mikroflora der Milch wurde auch das Aureomycin am günstigsten beurteilt[1]. Zusammenfassend bestätigen also die bisherigen Untersuchungen an Fisch, Fleisch und Milch, daß nur Antibiotica mit einem breiten Wirksamkeitsspektrum die Haltbarkeit dieser Produkte wesentlich verlängern können. Von den untersuchten Antibiotica waren Aureomycin und Terramycin am wirksamsten.

Der Aureomycingehalt von Nahrungsmitteln

Bei der Diskussion der oberflächlichen Anwendung der Antibiotica für Fisch- und Warmblüterfleisch wird häufig die Frage aufgeworfen, ob durch eine derartige Behandlung nicht lediglich der Oberflächenverderb verzögert würde. Es könnte durchaus sein, daß der Verderb vor allen Dingen durch anaerobe Bakterien im

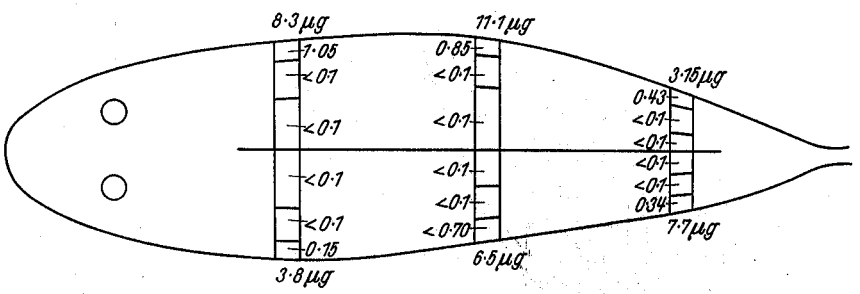

Abb. 3. *Aureomycinaufnahme bei einem 26 Tage in Eis mit einem Zusatz von 5 µg Aureomycin/g gelagerten Kabeljau* (nach SHEWAN)

Inneren weitergehen könnte. Damit wäre wiederum die erhöhte Gefahr von Lebensmittelvergiftungen speziell durch antibioticabehandeltes Warmblüterfleisch gegeben. Der Oberflächenbehandlung käme dann eine schönende Wirkung zu. Es müßte somit angestrebt werden, daß entweder nur im Inneren sterile Nahrungsmittel mit Antibiotica versetzt würden oder gewährleistet ist, daß das Antibioticum in wirksamen Konzentrationen bis ins Innere gelangt. — Diese Vorsicht ist notwendig, um keinen Anlaß zum Zusammentreffen ungünstiger zur Schädigung des Verbrauchers führenden Bedingungen zu geben. In der Praxis ist jedoch normalerweise der Oberflächenverderb von entscheidender Bedeutung.

Bei Fischen liegen die bakteriologischen Verhältnisse in bezug auf Pathogenität der Keime für den Menschen von vornherein viel günstiger als bei Warmblüterfleisch. So weisen neuerdings SHEWAN und LISTON darauf hin, daß Lebensmittelvergiftungen durch frischen Fisch so gut wie unbekannt sind. Das wird darauf zurückgeführt, daß lebensmittelvergiftende Bakterien in der natürlichen Mikroflora von Frischfisch nicht vorkommen und daß auch vorhandene *Mikrokokken* nicht potentiell pathogen für Menschen werden können[2]. Es muß nur vermieden werden, daß Lebensmittelvergifter oder pathogene Keime bei der Verarbeitung hineingelangen. Die Aureomycinbehandlung von Fischen führt darüber hinaus zur Antibioticaaufnahme durch das Fischfleisch. So wurde neuerdings gefunden, daß bei Verwendung von 5 µg/g Aureomycin des zur Kühlung verwandten Eises die Fische etwa 0,5 µg Aureomycin/g Fischgewicht aufnehmen. Dorsch, der nur in Wasser

[1] SHIVELER, G., u. H. WEISER: J. Milk Food Technol. **16**, 125 (1952). — ANGELOTTI, R., H. H. WEISER, W. L. SLATTER u. J. A. GOULD: Appl. Microbiology **3**, 234 (1955).
[2] SHEWAN, J. M., u. J. LISTON: J. Appl. Bacteriol. **18**, 522—534 (1955).

mit einem Aureomycingehalt von 10 μg/g getaucht war, zeigte eine Aufnahme von 3,5—5,5 μg/g Aureomycin Fisch[1]. SHEWAN hat die Aureomycinaufnahme in einem Kabeljau von 60 cm Länge, der 26 Tage in Eis mit einem Zusatz von 5 μg/g Aureomycin gelagert worden war, gemessen. Es ergibt sich aus diesen Befunden die in Abb. 3 dargestellte Verteilung des Aureomycin im Fischkörper[2]. Es wird deutlich, daß die Haut beträchtliche Antibioticamengen aufnimmt und auch in der Muskelschicht unter der Haut bakteriostatisch wirksame Beträge vorhanden sind; sie nehmen jedoch nach dem Kern zu rasch ab und erreichen nach ~1 cm nur noch $^1/_{100}$ der angewendeten Konzentration. Weit mehr als für Fische ist eine weitgehende Adsorption von Antibioticum durch Geflügelfleisch erwünscht, damit auch im Inneren bakteriostatisch wirksame Beträge erreicht werden. Das ist bei Verwendung von Aureomycin der Fall. Nach den Untersuchungen von KOHLER, MILLER und BROQUIST[3] ist die Aureomycinaufnahme beim Tauchverfahren ungefähr proportional der benutzten Antibioticakonzentration und bei 3° C größer als bei hohen Temperaturen (Tab. 1).

Bei den großen Schlachttieren reicht die Diffusion des Aureomycin nicht aus, um von außen her in angemessener Zeit ausreichend tief in das Fleischinnere einzudringen. Zur wirksamen Verzögerung des Tiefenverderbs, der vor allen Dingen durch Art und Anzahl der Bakterien der Lymphknoten bedingt zu sein scheint, hat sich ein Einbringen von Aureomycin über das Blutgefäßsystem der kurze Zeit zuvor geschlachteten Tiere gut bewährt[4].

Tabelle 1. *Einfluß der Temperatur auf die Aureomycinaufnahme von Hühnerbrustmuskel aus einer Lösung von 0,01% Aureomycin*[3]

Temperatur der Tauchlösung °C	Tauchzeit in min	Im Muskel verbleibende Aureomycinmenge γ/g
3	5	27
	15	45
	30	55
	60	88
26	5	27
	15	31
	30	37
	60	53
37	5	14
	15	18
	30	20
	60	50

Liegen bisher auch unseres Wissens noch keine zur Besorgnis Anlaß gebende Daten über die Vermehrung von Lebensmittelvergiftern vor, so muß doch darauf verwiesen werden, daß hier eine gewisse Gefahrenquelle liegt. Die Verwertung minderwertiger Fleischqualitäten, unsachgemäße Lagerung und mangelhafte Hygiene könnten bei Antibioticaverwendung unter Umständen sehr viel tragischere Folgen haben als die bisher geübte Form der Kühllagerung. — Wie wir weiter oben sahen, dürfte es heute kein universell wirkendes Antibioticum geben, das die Sporen aller Lebensmittelvergifter abtötet. Darüber hinaus gibt es in den an gefürchteten menschenpathogenen Formen reichen Mikrobiengruppen der *Staphylokokken* und *Salmonellen* gegen die Tetracyclinverbindungen resistente Stämme[5]. Bekanntlich kann aber der Verdauungstrakt

[1] FIRMAN, M. C., A. ABBEY, M. A. DARKEN, A. R. KOHLER u. S. D. UPHAM: Zit. S. 214, Anm. 6.

[2] SHEWAN, J. M.: Experiments with antibiotics and antibacterial substances in the preservation of white fish and fillets. Vortrag Fish Processing Technologists Meeting in Rotterdam v. 25.—29. VI. 1956.

[3] KOHLER, A. R., W. H. MILLER u. H. P. BROQUIST: Zit. S. 215, Anm. 3.

[4] WEISER, H. H., H. S. GOLDBERG, V. R. CAHILL, L. E. KUNKLE u. F. E. DEATHERAGE: Zit. S. 215, Anm. 1.

[5] BARNES, E. M.: Zit. S. 214, Anm. 1.

von Hühnern und Truthühnern in seiner Mikroflora einen erheblichen Anteil an Salmonellen enthalten. Daraus ergibt sich die wichtige Forderung, daß die Aureomycinbehandlung von Geflügel eigentlich nur bei guter Hygiene und bei ständiger Kühlung des behandelten und zu lagernden Gutes durchgeführt werden soll.

Toxicität und Wirkungsmechanismus

Nachdem die gute haltbarkeitsverlängernde Wirkung verschiedener Antibiotica erwiesen ist, erhebt sich die Frage nach ihrer Toxicität. Große antimikrobielle Wirksamkeit bedingt nicht in jedem Fall eine große toxische Wirkung auf den Säugetierorganismus. Das trifft offenbar auch für Aureomycin zu, wie Tab. 2 zeigt[1]. Für eine geringe Toxicität von Chlortetracyclin spricht auch, daß die am 7., 8. und 9. Bebrütungstage in Hühnereier injizierte Aureomycinmenge von 1,2 mg nicht zu anomalem Wachstum des in dieser Zeit rasch heranwachsenden Embryos führt[2].

Tabelle 2. *Vergleich der Wirksamkeit von drei bekannten Stoffen bei Säugetieren und Mikrobien* (nach MOSSEL und NELEMANS[1])

Verbindung	Letaldosis (LD) beim Säugetier bezogen auf das Körpergewicht in mg/kg	Hemmdosis (AD) bei Mikroorganismen bezogen auf die Kulturflüssigkeit in mg/ml	$\frac{LD}{AD}$
Sublimat	10	$5 \cdot 10^{-2}$	$2 \cdot 10^{2}$
Aureomycin . .	$>10^{3}$	10^{-3}	$>10^{6}$
Nicotin	0,5	5	10^{-1}

HARNED und Mitarbeiter[3] haben dieses Antibioticum mit den bisher üblichen Methoden toxikologisch untersucht. Nach ihren Befunden überlebten Mäuse bei oraler Aufnahme von 1500 mg/kg und Ratten bei 3000 mg/kg. Bei intravenösen Gaben betrug die LD 50[4] für Aureomycinhydrochlorid bei Mäusen 134 mg/kg und bei Ratten 118 mg/kg. Diesen günstigen Befunden stehen allerdings Berichte von HEILMAN[5], AMBRUS und Mitarbeiter[6] und ROINE und ETTALA über unerwartet stark toxische Wirkungen bei Meerschweinchen gegenüber[7]. Sie ist aber offenbar nicht durch das Aureomycin direkt bedingt, sondern konnte von den Untersuchern auf eine Veränderung der Eingeweideflora, z. B. unter starker Entwicklung von *Listeria monocytogenes*, zurückgeführt werden[7].

Von Verfechtern der Antibioticaverwendung für Tierfütterung und Lebensmittelkonservierung wird gerne auf die guten Erfahrungen hingewiesen, die bei Verab-

---

[1] MOSSEL, D. A. A.: Diese Z. **102**, 254 (1955).

[2] JUKES, T. H., W. L. WILLIAMS, E. L. R. STOKSTAD, S. C. WONG u. H. R. COX: Lack of growth response to antibiotics by sterile chick embryos. Vortrag Informal Poultry Nutrition Conference. New York 1952.

[3] HARNED, B. K., R. W. CUNNINGHAM, M. C. CLARK, R. COSGROVE, C. H. HINE, WM. MCCAULEY, E. STOKEY, R. E. VESSEY, N. N. YUDA u. Y. SUBBA ROW: Ann. New York Acad. Sci. **51**, 182 (1948).

[4] „Dosis letalis 50" ist die einmalige orale Dosis, die aus einer Gruppe von 10 Versuchstieren innerhalb von 6 Tagen die Hälfte der Tiere tötet.

[5] HEILMAN, F. R.: Aureomycin in the treatment of experimental relapsing fever and leptospirosis icterohaemorrhagica (Weil's disease): Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **23**, 569 (1948).

[6] AMBRUS, C. M., C. N. SIDERI, G. C. JOHNSON u. J. W. E. HARRISON: Antibiotics a. Chemother. **2**, 521 (1952).

[7] ROINE, P., u. T. ETTALA: Nature (London) **169**, 1014 (1952). — ROINE, P., A. RAITIO u. N. VARTIOVAARA: Nature (London) **172**, 767 (1953). — ROINE, P.: Sv. Rem. Tidskr. **66**, 143 (1954).

reichung großer Tagesdosen, etwa von 500 mg, an Menschen[1] und Tiere[2] über viele Tage erhalten wurden. So berichten McVay und Sprunt[1], daß bei derartigen Dosierungen über 19 Monate hinweg Allgemeinbefinden und Gesundheitszustand der untersuchten alten kranken Menschen verbessert wurde. Die Bakterienflora wurde aber nicht in einem Maße verändert, daß resistente Organismen in ungehemmter Weise wachsen konnten oder daß Stoffwechselstörungen im Magen-Darm-Tractus auftraten.

Bekanntlich bereitet im Zusammenhang mit der Antibioticaverwendung das Resistenzproblem Medizinern und Hygienikern große Sorgen. Es ist Veranlassung dafür, daß man in Amerika jährlich die Antibiotica in den Kliniken wechselt. Die Zunahme pathogener Pilzinfektionen als Folge der reichlichen Antibioticaanwendung in der Humanmedizin stellt ein immer ernster werdendes Problem dar. Unter anderen hat auch Mossel in den letzten Jahren die Frage aufgeworfen und diskutiert, ob es aus diesen Gründen überhaupt ratsam ist, in der Humanmedizin verwandte Antibiotica für Zwecke der Lebensmittelfrischhaltung zu benutzen[3]; er vertritt die Auffassung, daß bei Gefahr der Minderung der therapeutischen Wirksamkeit ein Antibioticazusatz zur Nahrung unterbleiben sollte.

Bei der Diskussion des Problems sollte man auch berücksichtigen, daß in jeder größeren Bakterienpopulation normalerweise selbst gegen Antibiotica mit breitem Wirksamkeitsspektrum von vornherein resistente Mikroorganismen vorhanden sind. So fanden Goldberg und Mitarbeiter[4], daß von den 92 aus Lymphknoten, Knochenmark und Muskelgewebe vom Rind isolierten Bakterienstämmen 11 gegen Aureomycin, 15 gegen Terramycin und 18 gegen Chloromycetin unempfindlich waren. Daß in dieser natürlichen Resistenz eine gewisse Gefahr, etwa wenn resistente Lebensmittelvergifter vorhanden sind, liegt, ist einleuchtend. Andererseits ist zu bedenken, daß die Resistenzentwicklung gegen ein Antibioticum im allgemeinen dosisabhängig ist, daß es also etwas anderes ist, wenn Mikroorganismen gegen therapeutische Dosen resistent werden als gegen Dosen von 7 μg/g oral aufgenommener Nahrung.

Man könnte außerdem befürchten, daß es zur Herausbildung resistenter verderbserregender Mikroorganismen kommen könnte, so daß schließlich — wie in der Medizin — ein häufig verwandtes Antibioticum in den bisherigen Konzentrationen wirkungslos würde. Es ist jedoch bekannt, daß sich die Resistenz gegen Antibiotica mit breitem Wirksamkeitsspektrum — wie z. B. die Tetracycline — weniger rasch entwickelt als gegen solche mit schmalem Wirksamkeitsspektrum. Die bisherigen Erfahrungen aus der Tierfütterung[5] und die experimentellen Befunde bei der Fleischbehandlung mit Antibiotica[6] lassen vermuten, daß bei Aureomycin unter den gegebenen Bedingungen Resistenzentwicklung selten erfolgt.

Leichte, unerwünschte Nebenwirkungen wurden bisher nur bei therapeutischen Gaben von Aureomycin, d. h. bei Tagesdosen von 0,2—1,5 g festgestellt. So wurde u. a. über das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Heißhunger, Anorexie, Hautausschläge[7], Urticaria[8], Chellitis[9] und schwarzer Haarzunge[10] berichtet.

[1] McVay, L. V., u. D. H. Sprunt: Antibiotics Annual **1953/1954**, S. 273—278.
[2] Hines, L. R.: Antibiotics a. Chemother. **6**, 623 (1956).
[3] Mossel, D. A. A.: Zit. S. 218, Anm. 1. — Mossel, D. A. A.: Compte rendu du XXVIIe Congrès International de Chimie Industrielle, Bruxelles 11—20 septembre 1954, **3**, 840—846.
[4] Goldberg, H. S., H. H. Weiser u. F. E. Deatherage: Zit. S. 215, Anm. 1.
[5] Freerksen, E.: Futter und Fütterung, Ständ. Beilage „Der Tierzüchter". April 1956, 7 S.
[6] Weiser, H. H., L. E. Kunkle u. F. E. Deatherage: Appl. Microbiology **2**, 88 (1954).
[7] Peck, S. M., u. F. F. Feldman: J. Amer. Med. Assoc. **142**, 1137 (1950).
[8] Parets, A. D.: J. Amer. Med. Assoc. **143**, 653 (1950).
[9] Leitner, Z. A.: Brit. Med. J. **1**, 491 (1950).
[10] Downing, J. G.: New England J. Med. **242**, 1013 (1950).

Es erhebt sich ferner die Frage, ob die dem Lebensmittel zugesetzten Antibioticamengen die Bakterienanzahl und -populationen in ihrer Zusammensetzung nicht verändern. SIEBURTH und Mitarbeiter fanden, daß bei Chlortetracyclinzusatz zum Futter von Hühnern die Bakterienanzahl im Dünndarm wesentlich reduziert war[1]. Bei Antibioticaaufnahme mit der Nahrung scheint es zu einer qualitativen Veränderung der Eingeweideflora zu kommen[2]. Besonders deutlich trat dieses in den weiter oben erwähnten Fütterungsversuchen mit Meerschweinchen in Erscheinung[3]. Bei Verwendung der bakteriostatisch wirkenden Tetracycline blieb die Bakterienflora von Fleisch nach WEISER, KUNKLE und DEATHERAGE[4] in ihrer Zusammensetzung nahezu konstant. Andererseits ist aber auch bekannt, daß die weitgehende Hemmung des Bakterienwachstums durch Aureomycin zu einem Ersatz der üblichen bakteriellen Verderbsflora auf Fisch und Fleisch durch Hefen führt[5]. Auf jeden Fall wird es notwendig sein, bei Verwendung von Antibiotica für Konservierungszwecke darauf zu achten, ob es zur Herausbildung einer resistenten, charakteristischen Mikroflora kommt, die wiederum neue Bekämpfungsmaßnahmen erforderlich machen würde. Eine Hemmung des Hefewachstums wäre durch Zusatz von Rimocidin[5] oder Sorbinsäure möglich.

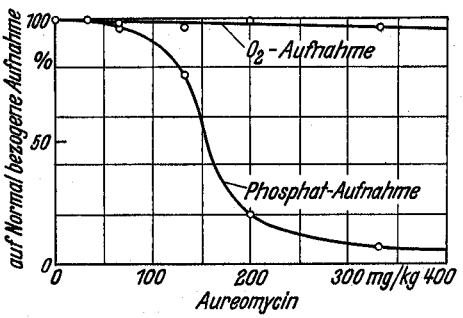

Abb. 4. *Spezifische Hemmung der Phosphorylierung mit Aureomycin* (nach LOOMIS[6])

Sehr wesentlich für die Beurteilung der Toxicität eines Konservierungsmittels ist meines Erachtens die Kenntnis seines Wirkungsmechanismus. Wenn auch bei den Antibiotica noch eine einheitliche Auffassung über ihren Wirkungsmechanismus fehlt, so läßt sich doch folgendes sagen: Ein Stoff wird weniger bedenklich sein, wenn er in biochemische Prozesse eingreift, die nur der Mikrobenzelle eigen sind als wenn er allen Organismen gemeinsame Stoffwechselfunktionen stört. Die bisherigen Befunde über das Verhalten des z. Z. für die Frischhaltung tierischer Lebensmittel wichtigsten Antibioticum Aureomycin gegen lebenswichtige Enzympräparate sind nur zu einem Teil positiv zu werten.

Nach LOOMIS[6] beruht die Toxicität von Aureomycin auf seiner Hemmung der Atmungsketten-Phosphorylierung. Wie die an Mitochondriensuspensionen erhaltenen Befunde zeigen (Abb. 4), wirkt das Antibioticum, wie Dinitrophenol, entkoppelnd, und zwar liegt der steile Abfall der Phosphorylierung im Bereich zwischen 100 und 200 μg Aureomycin/g, also bei Konzentrationen, die größenordnungsmäßig um eine Zehnerpotenz höher liegen als die zur Frischhaltung tierischer Lebensmittel vorgeschlagenen. Es ist interessant, daß die intravenösen Gaben für LD 50 bei

[1] SIEBURTH, J. McN., J. J. JEZESKI, E. G. HILZ u. L. E. CARPENTER: Poultry Sci. **33**, 753 (1954).

[2] INGRAM, M., E. M. BARNES u. J. M. SHEWAN: Zit. S. 213, Anm. 5.

[3] AMBRUS, C. M., C. N. SIDERI, G. C. JOHNSON u. J. W. E. HARRISON: Zit. S. 218, Anm. 6. — ROINE, P., u. T. ETTALA: Zit. S. 218, Anm. 7. — ROINE, P., A. RAITIO u. N. VARTIOVAARA: Zit. S. 218, Anm. 7. — ROINE, P.: Zit. S. 218, Anm. 7.

[4] WEISER, H. H., L. E. KUNKLE u. F. E. DEATHERAGE: Zit. S. 219, Anm. 6.

[5] TARR, H. L. A., B. A. SOUTHCOTT u. H. M. BISSETT: Zit. S. 214, Anm. 2. — ZIEGLER, FR., u. W. J. STADELMAN: Zit. S. 215, Anm. 4.

[6] LOOMIS, W. F.: Science (Lancaster, Pa.) **111**, 474 (1950).

Mäusen und Ratten mit 134 und 118 mg/kg auch in diesem Bereich liegen[1]. Die entkoppelnde Wirkung von Chlortetracyclin wurde in Versuchen mit Rattenleber und -gehirn bestätigt[2].

Der Eingriff des Aureomycin in zentrale Stoffwechselfunktionen der Organismen wird auch dadurch ersichtlich, daß die Oxydation von Intermediärprodukten des Tricarbonsäurecyclus durch Bakterienzellen gehemmt[3] und der fermentative Abbau der Citronensäure im Leberbrei durch Aureomycinkonzentrationen in der Größenordnung von 1 μg/ml vollständig unterbunden wird. Ein Zusatz von Mg-Ionen setzte die Empfindlichkeit des Fermentsystems gegenüber Aureomycin herab. Cystein regenerierte die Enzymaktivität in hohem Maße. Aus diesen Befunden und der Hemmung des Umsatzes von Essigsäure, Brenztraubensäure und

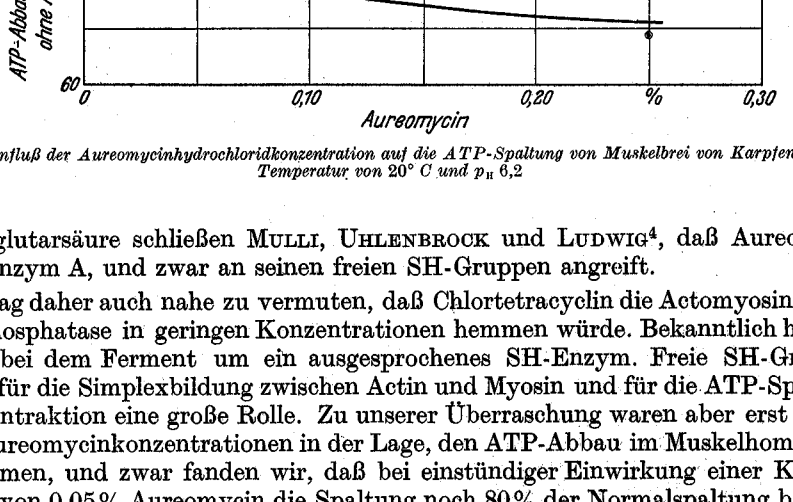

Abb. 5. *Einfluß der Aureomycinhydrochloridkonzentration auf die ATP-Spaltung von Muskelbrei von Karpfen bei einer Temperatur von 20° C und* p_H 6,2

α-Ketoglutarsäure schließen Mulli, Uhlenbrock und Ludwig[4], daß Aureomycin am Coenzym A, und zwar an seinen freien SH-Gruppen angreift.

Es lag daher auch nahe zu vermuten, daß Chlortetracyclin die Actomyosinadenosintriphosphatase in geringen Konzentrationen hemmen würde. Bekanntlich handelt es sich bei dem Ferment um ein ausgesprochenes SH-Enzym. Freie SH-Gruppen spielen für die Simplexbildung zwischen Actin und Myosin und für die ATP-Spaltung und Kontraktion eine große Rolle. Zu unserer Überraschung waren aber erst relativ hohe Aureomycinkonzentrationen in der Lage, den ATP-Abbau im Muskelhomogenat zu hemmen, und zwar fanden wir, daß bei einstündiger Einwirkung einer Konzentration von 0,05% Aureomycin die Spaltung noch 80% der Normalspaltung beträgt, während sie bei 0,25% auf nur 70% sinkt (Abb. 5). Damit stimmt überein, daß nach 1stündiger Einwirkung von 0,01% Aureomycin das Kontraktionsvermögen in Muskelfaserfragmenten nicht verlorengeht, wie die Versuche mit Zusatz von ATP lehren. — Auch das dem Aureomycin sehr nahe verwandte Terramycin schädigt das Apyrasesystem in Konzentrationen, die für Konservierungszwecke in Betracht kommen, nicht. Das geht daraus hervor, daß ein Zusatz von 20 mg Terramycinhydrochlorid zu 100 ml Bullensperma nicht toxisch für die Spermatozoen

[1] Harned, B. K., R. W. Cunningham, M. C. Clark, R. Cosgrove, C. H. Hine, Wm. J. McCauley, E. Stokey, R. E. Vessey, N. N. Yuda u. Y. Subba Row: Zit. S. 218, Anm. 4.
[2] Brody, T. M., u. J. A. Brain: J. Pharmacol. a. Exper. Ther. **103**, 338 (1951).
[3] Osteuse, R., J. Laturaze u. J. Burck: C. r. Acad. Sci. (Paris) **235**, 554 (1952).
[4] Mulli, K., K. Uhlenbrock u. L. Ludwig: Arzneimittelforsch. **3**, 559 (1953).

ist[1]. Wie NELSON fand, wird auch die für die Befruchtung so wesentliche Spermienbewegung über ein Apyrasesystem gesteuert, das dem der Muskulatur sehr ähnlich ist[2].

GALE und Mitarbeiter fanden, daß bei Verwendung von Chlortetracyclin- und Oxytetracyclinkonzentrationen im Bereich von 0,2—0,4 μg/ml die Proteinsynthese bei *M. pyogenes* gehemmt wird. Zur Hemmung der Nucleinsäuresynthese waren Konzentrationen von 50—500 μg/ml notwendig[3]. Diese Ergebnisse und die Befunde über die Einwirkung des Aureomycin auf das Coenzym A und die Atmungskettenphosphorylierung könnten benutzt werden, die gelegentlich beobachteten Verfettungserscheinungen in Organismen nach Aureomycingaben zu deuten. So ist z. B. behauptet worden, daß die Wirkung des Aureomycin auf das Wachstum der weißen Ratte hauptsächlich auf einer frühzeitigen Verfettung und nicht auf einem gleich angemessenen Proteinzuwachs beruht[4]. Aus den Erfahrungen der Schweineaufzucht liegen Beobachtungen vor, nach denen der Anteil an Fettdepots, speziell an Rückenfett, bei den unter Zusatz von Chlortetracyclin gefütterten Tieren deutlich größer war als bei den normal ernährten[5]. Weiterhin wurde bei chronisch Leberkranken nach Aureomycin- und Terramycintherapie Leberverfettung festgestellt[6]. Bei einem Teil der Untersuchungen muß aber unbedingt berücksichtigt werden, daß die für Lebensmittel in Betracht kommenden Konzentrationen nur einen Bruchteil der therapeutisch verwandten ausmachen und daß auch völlig entgegengesetzte Befunde vorliegen[7]. Die vorübergehende Wirkung von Chlortetracyclin gegen Lebernekrose wird nicht als eine direkte angesehen. Sie soll darauf beruhen, daß die Eingeweideflora vorübergehend günstig verändert wird[7].

In den letzten Jahren wurde auch berichtet, daß durch Oxytetracyclin die Blutgerinnungszeit verlängert wurde, während Gaben von Vitamin K sie verkürzte[8]. Es mag in diesem Zusammenhang von Interesse sein, daran zu erinnern, daß Vitamin K heute als ein bedeutendes Glied der Atmungskettenphosphorylierung angesehen wird[9].

Unregelmäßigkeiten im Mitoseverlauf von Bindegewebszellen in Gewebekulturen wurden bei Gaben von mehr als 1000 μg/ml Aureomycin festgestellt[10]. Verminderung der Zellteilung in Gewebekulturen aus embryonalen Hühnerherzen wurde bei Dosen von 10 μg/ml Chlortetracyclin Nährlösung hervorgerufen[11]. Wenn es sich bei den Untersuchungen zur Ermittlung des Wirkungsmechanismus von Aureomycin und anderer Tetracycline auch in der Hauptsache um Versuche *in vitro* handelt, können ihre Ergebnisse doch zu schweren Bedenken gegen die Zulassung dieser

[1] STALLCUP, O. T., u. H. K. MCCARTNEY: J. Dairy Sci. **36**, 293 (1953).
[2] NELSON, L.: Biochim. et Biophysica Acta (Amsterdam) **14**, 312 (1954).
[3] GALE, E. F., u. T. F. PAINE: Biochemic. J. **47**, 26 (1950); **48**, 298 (1951). — GALE, E. F., u. J. P. FOLKES: Biochemic. J. **53**, 493 (1953).
[4] COLET, CL., u. R. JACQUOT: C. r. Acad. Sci. (Paris) **240**, 1370 (1955).
[5] VESTAL, C. M.: Purdue Agric. Exper. Stat. Mimeograph AH 65, 1951. — PERRY, T. W., W. M. BEESON u. B. W. VOSTEEN: J. Animal Sci. **12**, 310 (1953). — BOWLAND, J. P., S. E. BEACOM u. L. W. MCELROY: J. Animal Sci. **10**, 629 (1951).
[6] COATES, M. E., C. D. DICKINSON, G. F. HARRISON, S. K. KON, J. W. G. PORTER, S. H. CUMMINS u. W. F. J. CUTHBERTSON: J. Sci. Food Agric. **3**, 43 (1952).
[7] GYÖRGY, P.: Medizinische **1952**, Nr. 16, S. 515. — SUTHERLAND, D. A., J. D. MANN, B. GIGES u. D. SELIGSON: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **77**, 458 (1951). — GYÖRGY, P., J. STOKES W. H. SMITH u. H. GOLDBLATT: Amer. J. Med. **220**, 6—11 (1950). — ABELL, M. R., u. J. M. R. BEVERIDGE: Amer. Med. Assoc. Arch. Path. **52**, 428 (1951).
[8] GRININGER, P., H. FISHER, W. D. MORRISON, J. M. SNYDER u. H. M. SCOTT: Science (Lancaster, Pa.) **118**, 379 (1953). — SWEET, G. B.: Vortrag University of Maryland Nutrition Conference 1954.
[9] MARTIUS, C.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **173**, 387 (1955).
[10] KEILOVÁ-RODOVA, H.: Experientia (Basel) **6**, 428 (1950).
[11] LEPINE, P., G. BARSKI u. J. MAURIN: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73**, 252 (1950).

Antibiotica für Konservierungszwecke Anlaß geben, falls nicht erreicht wird, daß die behandelten Nahrungsmittel beim Verzehr frei von diesen Stoffen sind.

Beständigkeit der Antibiotica in Nahrungsmitteln

Dieser Forderung kommt die Tatsache entgegen, daß der Gehalt an gewissen Antibiotica in Nahrungsmitteln im Verlauf der Lagerung abnimmt. Das an sich verhältnismäßig hitzestabile Subtilin verschwindet in eingedosten Vegetabilien bei normaler Lagertemperatur[1]. In aureomycinbehandeltem Rindfleisch konnten nach 72 Std keine Antibiotica mehr festgestellt werden[2]. Es zeigte sich ferner, daß Aureomycin in der zum Einbringen in den Tierkörper benutzten Salzlösung stabiler ist als im Fleisch selber[3]. Wie auch Abb. 6 zeigt, war nach diesen Untersuchungen das Antibioticum in Rindern, denen unmittelbar nach dem Tode über eine Carotis in Kochsalzlösung eingebrachtes Aureomycin eingepumpt worden war, nach 3 bis 5 Tagen praktisch verschwunden.

In Fischfleisch scheint das Aureomycin weniger rasch abzunehmen[4]. Bei Lagerung von zerkleinertem Lachsfleisch mit einem Aureomycinzusatz von 2—5 μg Aureomycinhydrochlorid/g war nach viertägiger Lagerung bei +4,4° C noch kein wesentlicher Antibioticaverlust festzustellen[4]. Ähnlich verhielt sich Terramycin.

Beim üblichen Weg zum Verbraucher wird somit kein Antibioticum mehr im Warmblüterfleisch vorhanden sein. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß bisher noch ungeklärt ist, ob die Umwandlungsprodukte des Antibioticum völlig harmlos sind[5]. Tierfütterungsversuche haben jedoch bisher keinen Anhalt für Bedenken gegeben. (vgl. S. 225).

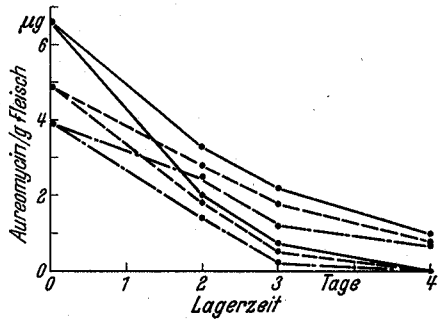

Abb. 6. *Die Aureomycinabnahme in Rindern, denen gleich nach dem Schlachten Aureomycin eingepumpt worden war.* Obere 3 Kurven: Durchschnittliche Aureomycingehalte in gekühlten Hälften; untere 3 Kurven: Hälften, die erst 48 Std nach dem Schlachten gekühlt worden waren. Rinderkeule ———; Rippstück - - - -; Hals —·—·— (nach GOLDBERG, WEISER u. DEATHERAGE[2])

Es sollte auch bedacht werden, daß Antibiotica naturgemäß nur so lange mikrobiologisch wirksam sein können, wie sie vorhanden sind. Es müßte also auf jeden Fall vermieden werden, daß mit derartigen Zusätzen behandelte Nahrungsmittel unter ungünstigen Bedingungen und zu lange Zeit gelagert würden.

Sollten in tierischen Lebensmitteln noch bis zur Zubereitung wesentliche Aureomycinmengen vorhanden sein, werden diese wenigstens im Warmblüterfleisch durch Kochen und Braten zerstört. So fanden KOHLER und Mitarbeiter[6], daß die durch 15 min langes Eintauchen von Hühnern in Aureomycinlösungen von Zimmertemperatur aufgenommenen Antibioticamengen durch Kochen oder Rösten unwirksam werden (Tab. 3).

Bei Fisch liegen die Verhältnisse ungünstiger als beim Warmblüterfleisch. Es ist bekannt, daß die Erhitzungszeiten für Fischfleisch wesentlich kürzer sind

[1] DENNY, C. B., C. W. BOHRER u. E. J. CAMERON: Zit. S. 212, Anm. 1.
[2] GOLDBERG, H. S., H. H. WEISER u. F. E. DEATHERAGE: Zit. S. 215, Anm. 1.
[3] WEISER, H. H., H. S. GOLDBERG, V. R. CAHILL, L. E. KUNKLE u. F. E. DEATHERAGE: Zit. S. 215, Anm. 1.
[4] BISSETT, H. M., u. H. L. A. TARR: Fisheries Res. Board Canada Progr. Rep. Pac. Coast Stat. No. 93, S. 23—24 (1952).
[5] WEISER, H. H., L. E. KUNKLE u. F. E. DEATHERAGE: Zit. S. 219, Anm. 6.
[6] KOHLER, A. R., W. H. MILLER u. H. P. BROQUIST: Zit. S. 215, Anm. 3.

Tabelle 3. *Einwirkung des Kochens auf den Aureomycingehalt von Hühnerbrustmuskel*

Kochtemperatur	Kochzeit min	Verbleibendes Aureomycin je g Gewebe bei einer Lösung mit 3 μg/ml in μg	10 μg/ml in μg	30 μg/ml in μg	100 μg/ml in μg	300 μg/ml in μg	1000 μg/ml in μg
Gekocht in Wasser	0	0,34	2,2	3,4	23,0	32,0	115
	5	0,65	0,11	0,28	2,6	1,6	8,0
	15	—	—	—	—	0,45	0,45
	30	—	—	—	—	—	—
	60	—	—	—	—	—	—
Geröstet bei 230° C	0	0,73	3,1	5,75	12,0	30,0	130
	5	0,65	0,33	0,58	1,9	3,9	29
	15	0,25	0,13	0,14	0,14	0,13	0,8
	30	—	—	—	—	0,09	0,3
	60	—	—	—	—	—	—

als die für Warmblüterfleisch benötigten. SHEWAN[1] und ALBERTSEN[2] haben kürzlich experimentelles Material zu dieser Frage bekanntgegeben, aus dem eindeutig hervorgeht, daß die üblichen Erhitzungszeiten nicht ausreichen, die bei Aureomycinbehandlung durch das Fischfleisch aufgenommenen Antibioticamengen restlos zu

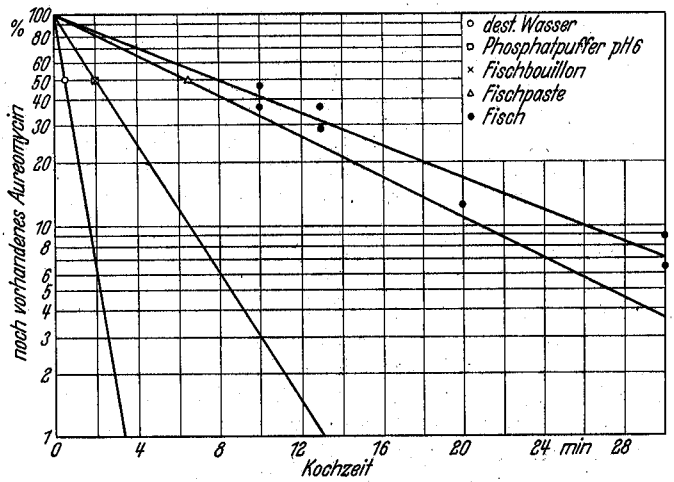

Abb. 7. *Aureomycinzerstörung in verschiedenen Substraten in Abhängigkeit von der Kochzeit* (nach Daten von TARR u. Mitarb.[3] und ALBERTSEN[2])

zerstören. In Abb. 7 sind die von TARR, BOYD und BISSETT[3] und ALBERTSEN[2] gefundenen Werte über die Zerstörung von Aureomycin in verschiedenen Substraten in Abhängigkeit von der Kochzeit dargestellt. Offenbar verläuft die Inaktivierung, wie auch ALBERTSEN[2] vermutet, nach dem Schema einer monomolekularen Reaktion. Während in wäßriger Lösung eine Halbwertszeit von $^1/_2$ min gemessen wurde, beträgt sie im Fischfleisch 7—8 min. Das bedeutet also, daß bei einer normalen

[1] SHEWAN, J. M.: Zit. S. 216, Anm. 2.
[2] ALBERTSEN, B.: Zit. S. 214, Anm. 6.
[3] TARR, H. L. A., J. W. BOYD u. H. M. BISSETT: Zit. S. 214, Anm. 4.

Kochzeit von 10 min noch etwa $^1/_3$ des ursprünglich vorhandenen Aureomycin noch mikrobiologisch nachweisbar sein würde.

Auch hier erhebt sich wieder die Frage, was geschieht mit dem Aureomycin beim Kochen? Von TARR gibt es einen kurzen Hinweis, daß es in das mikrobiologisch unwirksame isomere Isochlortetracyclin umgewandelt wird[1]. Damit ist aber noch nicht entschieden, ob es physiologisch unbedenklich für den menschlichen Organismus ist.

Zur Frage der Zulassung von Antibiotica als Konservierungsmittel

Besonders schwere Bedenken gegen die Zulassung von Antibiotica für die Konservierung von Lebensmitteln bestehen in Westeuropa von lebensmittelhygienischer Seite. So wird befürchtet, daß die Antibioticaverwendung zu einem Nachlassen der Hygiene in den Lebensmittelbetrieben führen könnte. Das könnte eine gelegentliche Verunreinigung des Lebensmittels mit resistenten menschen-pathogenen Bakterien zur Folge haben. Die Gefahr von Lebensmittelvergiftungen wäre dann gegeben, wenn auch zunächst nur in geringem Maße — etwa mit *Salmonellen* — infiziertes Gut nicht mehr wie bisher kühl, sondern bei Temperaturen über +10° C gelagert würde. In einem solchen Lebensmittel würden vermutlich auch die Verderbsanzeichen nicht mehr charakteristisch sein, da ja das Wachstum der üblichen Mikroflora unterbunden ist. Eine organoleptische Beurteilung würde also nicht mehr ausreichen, um festzustellen, ob ein derartiges Produkt noch für den menschlichen Genuß geeignet ist.

Die hier aufgezeigten Gefahren lassen es ratsam erscheinen, die Zulassung von Antibiotica für Konservierungszwecke auch davon abhängig zu machen, ob die von lebensmittelhygienischer Seite geforderten Maßnahmen durchgeführt werden können.

Darüber hinaus sollte man die maximal zulässigen Dosen an Aureomycin im Lebensmittel kennen und wissen, wie weit ungünstigstenfalls die beim Verzehr im Lebensmittel vorhandenen Konzentrationen darunter bleiben. Diese Frage hat besondere Bedeutung für Fische und für Fleischarten, die im rohen oder halbrohen Zustand verzehrt werden sollen.

Wenig experimentelles Material liegt auch bisher zu den aus dem Aureomycin entstehenden Umwandlungs- und Abbauprodukten vor. Bis vor einem halben Jahr sollen etwa 7 isoliert und eins davon als Isochlortetracyclin identifiziert worden sein[2]. Wie wir einem Bericht von BARNES entnehmen, haben die ersten Rattenfütterungsversuche über 6 Monate mit einer Diät, die 1% Isoaureomycin enthielt, keine Anzeichen für eine toxische Wirkung dieser Verbindung ergeben[3]. Es wäre anzustreben, daß die Abbauprodukte des Aureomycin noch in weiteren langfristigen Versuchen geprüft werden.

In Amerika hieß es zunächst noch im Federal Register vom 25. II. 1953, daß der Zusatz von Antibiotica zu Lebensmitteln unerwünscht und als Verfälschung anzusehen sei. 1955 hat aber dann die Food and Drug Administration die Verwendung von Aureomycin für Geflügel doch zugelassen, wenn 7 μg Aureomycin/g an keiner Stelle im Fleisch überschritten werden. Auch die American Medical Association vertritt heute die Auffassung, daß die Aureomycinbehandlung für Geflügel in der

[1] TARR, H. L. A.: Use of preservatives and antibiotics in the preservation of fresh fish. Vortrag Fish Processing Technologists Meeting in Rotterdam v. 25.—29. VI. 1956.

[2] WHITE-STEVENS, R. H.: Diskussionsbemerkung a. d. Symposium: Die Bedeutung der Antibiotica in der Tierernährung und Lebensmittelhygiene unter besonderer Berücksichtigung von Aureomycin. Wien, November 1956.

[3] BARNES, E. M.: Zit. S. 214, Anm. 1.

durch die Food and Drug Administration genehmigten Form keine Gefahr von seiten des Antibioticum für den Verbraucher mit sich bringt[1].

Inzwischen hat auch Canada Aureomycin für die Frischhaltung von Frischfisch genehmigt[2]. In Japan soll die Zulassung von Chlortetracyclin für Fisch ebenfalls erwogen werden.

Der Wandel in der Einstellung zum Aureomycin als Konservierungsmittel ist wohl — vor allen Dingen in den USA — in erster Linie durch die Erkenntnis bedingt gewesen, daß beim Kochen von Warmblüterfleisch das mikrobiologisch wirksame Aureomycin verschwindet. Hinzu kommt, daß in den Vereinigten Staaten die Geflügelfarmen den Markt mit Schlachtgeflügel von gleicher und zwar hervorragender Qualität beliefern. Die Geflügel verarbeitenden Betriebe werden außerdem nur dann mit dem Aureomycin enthaltenden Präparat Acronize der American Cyanamid Comp. beliefert, wenn sie einen Konzessionsvertrag mit der Herstellerfirma unterzeichnen. Dieser macht dem Verarbeiter zur Bedingung, daß vom United States Department of Agriculture vorgeschriebene Kontrollmaßnahmen und Verarbeitungsvorschriften eingehalten werden. Im Bedarfsfall müssen die darüber angefertigten Unterlagen der Herstellerfirma oder den Regierungsstellen zur Einsichtnahme zugänglich sein[3].

Insgesamt ergibt sich somit, daß in den Vereinigten Staaten zumindest für Geflügel die allgemeinen Voraussetzungen für die Antibioticaverwendung z. Z. günstiger liegen als in Deutschland. Vor allen Dingen trifft das zu für die Ausgangsqualität und die hygienischen Belange. Trotzdem sollten bei uns auch nach Angleichung an die amerikanischen Verhältnisse in der Wirtschaft die langfristigen toxikologischen Untersuchungen abgeschlossen sein, bevor die Verwendung von Aureomycin befürwortet werden sollte.

In Rußland hat man in den letzten Jahren Versuche mit antibiotisch wirkenden Substanzen aus den Zellsäften höherer Pflanzen gemacht, die als „Phytoncide" bezeichnet werden. So wird die antibiotische Wirkung von Knoblauch, Senf und Meerrettich auf die Gegenwart gewisser Glykoside zurückgeführt, bei deren Hydrolyse aktive Polyphenolkomplexe freigesetzt werden sollen. In Versuchen mit Bakterienkulturen wurde gezeigt, daß die Aglykon-Fraktion der Flavonglykoside aus Hagebutten eine mäßige bakteriostatische Wirkung besitzt. Durch Ascorbinsäurezusatz wurde diese außerordentlich gesteigert[4]. Die Verwendung von Hagebuttenauszügen bei der Lagerung von Citronen reduzierte die mikrobiell bedingten Verluste[5]. Ebenso wurde die Haltbarkeit von Butter durch derartige Zusätze stark erhöht[6].

Man darf auf die Mitteilung weiterer Untersuchungsbefunde sehr gespannt sein. Sicherlich würde man bei erwiesener Eignung gegen die Verwendung derartiger „Phytoncide" zur Lebensmittelkonservierung weniger Bedenken haben können als gegen die Benutzung von Antibiotica, die in der menschlichen Therapie eine große Rolle spielen.

---

[1] —: J. Amer. Med. Assoc. **160**, 779 (1956).

[2] Barnes, E. M.: Zit. S. 214, Anm. 1.

[3] White-Stevens, R. H.: The development and use of aureomycin chlortetracycline for the preservation of meat and fish, Vortrag a. d. Symposium: Die Bedeutung der Antibiotica in der Tierernährung und Lebensmittelhygiene unter besonderer Berücksichtigung von Aureomycin. Wien 15.—17. Nov. 1956.

[4] Novotelnoff, N. W.: Arb. Leningrader Technol. Inst. Kälteind. **10**, 65 (1956).

[5] Feldmann, S. Ja.: Arb. Leningrader Technol. Inst. Kälteind. **10**, 72 (1956).

[6] Dubrowa, G. B.: Arb. Leningrader Technol. Inst. Kälteind. **10**, 74 (1956). — Gristschenkow, A. D.: Arb. Leningrader Technol. Inst. Kälteind. **10**, 75 (1956).

Zusammenfassung

Über die bisherigen Erfahrungen mit Antibiotica in Versuchen zur Konservierung tierischer Lebensmittel und die dabei aufgetretenen Probleme wird zusammenfassend berichtet. Die Antibioticatherapie bei Haustieren und die Zufütterung von Antibiotica scheinen normalerweise weder die Qualität des späteren tierischen Lebensmittels ungünstig zu beeinflussen, noch zu einem ins Gewicht fallenden Verbleib von Antibiotica in tierischen Geweben zu führen.

Die Kombination von Antibiotica- und milder Hitzebehandlung bei der Dosensterilisierung und die Verwendung von Antibiotica für frische, vorverpackte Lebensmittel haben sich bisher als ungeeignet erwiesen, da durch diese Verfahren keine Gewähr für die Abtötung der Sporen von Lebensmittelvergiftern oder die Unterbindung des Wachstums von antibioticaresistenten *Salmonellen oder Staphylokokken* gegeben ist.

Für die wirksame Verzögerung des Verderbs von Fisch, Säugetierfleisch und Geflügel kommen nur Antibiotica mit breitem Wirksamkeitsspektrum in Betracht. Von diesen hat bisher das Aureomycin die größte Beachtung gefunden.

Bei Zusatz von Aureomycin zu dem zur Fischkühlung verwandten Eis werden noch bakteriostatisch wirkende Konzentrationen in der Muskelschicht unmittelbar unter der Fischhaut erreicht.

Die aus den üblichen toxikologischen Testen und den Erfahrungen der Antibioticatherapie erhaltenen Befunde sprechen im allgemeinen dafür, daß Aureomycin physiologisch unbedenklich ist. Die Ergebnisse über die Wirkung von Aureomycin auf Enzymsysteme lassen vermuten, daß Aureomycin in grundlegende, manchen Organismengruppen gemeinsame Stoffwechselvorgänge einzugreifen vermag und bei ständiger Aufnahme mit der Nahrung bei höheren Organismen zu einer im Vergleich zur Proteinsynthese erhöhten Fettsynthese führen kann.

Während der Lagerung findet im allgemeinen ein Schwund der bakteriostatisch wirkenden Antibiotica im Lebensmittel statt. Die nach Aureomycinbehandlung im Warmblüterfleisch bei der Zubereitung noch vorhandenen Aureomycinmengen werden beim Kochen und Braten praktisch zerstört. Nach der kürzeren Einwirkung hoher Temperaturen bei der üblichen küchenmäßigen Zubereitung von Fisch dürfte etwa noch $^1/_3$ der anfänglichen Antibioticakonzentration im Fischfleisch vorhanden sein.

Wegen der minimalen, beim Verzehr von mit Aureomycin behandelten tierischen Lebensmitteln aufzunehmenden Antibioticakonzentrationen wird ein geringer Aureomycinzusatz zu Lebensmitteln im allgemeinen als physiologisch unbedenklich angesehen. Die geringen, im Lebensmittel beim Verzehr evtl. noch vorhandenen Antibioticamengen dürften bei Berücksichtigung des breiten Wirksamkeitsspektrums von Aureomycin kaum zur Resistenzentwicklung menschenpathogener Mikroorganismen Anlaß geben.

Es sollte jedoch sorgfältig erwogen werden, welche Aureomycinkonzentrationen für bestimmte Lebensmittel maximal gestattet werden können, ob die bei der Lagerung oder beim Kochprozeß aus dem Antibioticum entstehenden Produkte unschädlich für den menschlichen Organismus sind und ob in den europäischen Ländern ausreichende hygienische Kontrollmaßnahmen bei der Aureomycinbehandlung von Lebensmitteln gewährleistet werden können. Den Forderungen, die von lebensmittelhygienischer Seite gestellt werden, kommt ganz besondere Beachtung zu, um vor allen Dingen das Auftreten von Lebensmittelvergiftungen bei Anwendung von Aureomycin wirksam zu verhindern.