

Zur Verwendbarkeit von Hexamethylentetramin und Formaldehyd als Konservierungsmittel

Von

W. SCHMIDT-LORENZ

Mitteilung aus der Bundesforschungsanstalt für Lebensmittelfrischhaltung, Karlsruhe
(Eingegangen am 17. März 1958)

In der Diskussion über die gesetzliche Regelung der Verwendung von Konservierungsstoffen für Lebensmittel spielt die Frage nach der Unbedenklichkeit von Hexamethylentetramin — (im folgenden einfach Hexa genannt) — eine besondere Rolle. Im Gegensatz zu älteren Auffassungen wird heute wohl allgemein anerkannt, daß die konservierende Wirkung des Hexa allein auf der hydrolytischen Abspaltung von Formaldehyd in sauren Lebensmitteln beruht. Hinsichtlich des Formaldehyds ist die zur Beratung des Gesetzgebers von der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingesetzte Kommission zur Prüfung der Lebensmittelkonservierung zu dem Ergebnis gekommen, daß seine Verwendung als Konservierungsstoff aus gesundheitlichen Gründen abzulehnen ist. Es erscheint nun danach konsequent, auch das Hexa abzulehnen. Trotzdem konnte man sich, ebenso wie in manchen anderen Ländern, bisher nur zu einer Empfehlung der Einschränkung der Hexaanwendung, nicht aber zu einer völligen Ablehnung entschließen. Vor einer endgültigen Entscheidung und Einweisung unter die Stoffe, die eindeutig als gesundheitsschädlich anzusehen und daher abzulehnen sind, sollte noch eine Reihe von Fragen geklärt werden.

Hexa erscheint zumindest in der Bundesrepublik derzeit als Konservierungsmittel für die fischverarbeitende Industrie noch unentbehrlich. Bei einem sofortigen Verbot wäre ein weitgehender Produktionsausfall vieler Betriebe zu befürchten. Es werden daher schwerwiegende Bedenken wirtschaftlicher Art dagegen geltend gemacht.

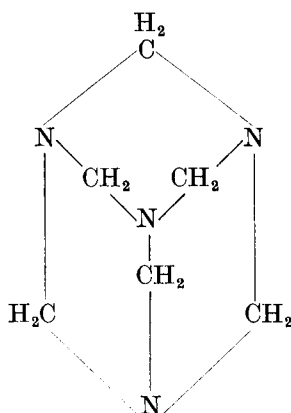
Abgesehen von derartigen Erwägungen besteht z. Z. noch keine genügende Klarheit darüber, in welchem Ausmaße bei Anwendung von Hexa als Konservierungsmittel in Lebensmitteln oder bei Genuß derart behandelter Lebensmittel freier oder gebundener Formaldehyd auftritt, ob dadurch gesundheitliche Schäden verursacht werden können und ob die Gefahrenmomente tatsächlich so groß sind, daß die relativ geringen vorhandenen Mengen bei normalem Konsum Schäden hervorrufen können.

Als Beitrag zur Klärung dieser Fragen soll im vorliegenden Übersichtsbericht versucht werden, alles bisher bekannte experimentelle Material über das Konservierungsmittel Hexa insbesondere unter dem Gesichtspunkt der möglichen gesundheitlichen Schädigungen, die beim Genuß derart behandelter Lebensmittel auftreten können, zusammenfassend darzustellen. Gleichzeitig soll in derselben Weise auch Formaldehyd behandelt werden, da das ganze Hexaproblem nicht von der Frage der Formaldehydwirkung zu trennen ist.

Chemische und physikalische Eigenschaften

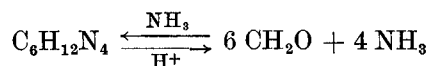
Hexamethylentetramin (Hexamin, Metramin, Hexamethylenamin, Formin, Aminoform oder Urotropin) hat die Formel $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$.

Reines Hexa ist ein weißes, kristallines, hygroskopisches Pulver mit ganz schwachem, charakteristischem Eigengeruch und zunächst süßlichem, später bitterem Geschmack. Mol.-Gewicht 140,19.



Wasserfreies Hexa schmilzt nicht, ist im Vakuum bei 230—270° C unzersetzt sublimierbar, sublimiert beim Erhitzen an der Luft bei etwa 270° C unter geringer Zersetzung und verbrennt bei stärkerer Erhitzung mit gelber, grünesäumter Flamme.

Beim Einbringen in Wasser bildet sich zunächst unter Wärmeabgabe ein Hexahydrat, das dann in mehr Wasser unter Wärmeaufnahme in Lösung geht. Reine wäßrige Lösungen von Hexa reagieren leicht basisch, sind bei normalen Temperaturen verhältnismäßig stabil und nur in geringem Grad zu Formaldehyd und Ammoniak hydrolysiert. Auf Grund des in Wasser vorhandenen Gleichgewichts:



kann Hexa bei chemischen Reaktionen als Formaldehyd lieferndes Mittel und als Puffersubstanz verwandt werden. Die hydrolytische Spaltung wird durch hohe Wasserstoffion-Konzentrationen begünstigt. Bei 38° C werden innerhalb von 6 Std bei p_H 1 100%, bei p_H 3 43% und bei p_H 5 noch 10% gespalten. In neutral bis schwach alkalischer Lösung liegt die Spaltung unter 1%.¹

Die technische Darstellung erfolgt meist aus wäßriger Formaldehydlösung und Ammoniak.

Formaldehyd, CH₂O, Molgewicht 30,03. (Formol, Formalin, Ameisensäurealdehyd, Formylhydrat, Methanal, Methylaldehyd, Formaldehydum solutum.) In wasserfreiem Zustand ist Formaldehyd ein farbloses, stechend-durchdringend riechendes Gas, nur wenig schwerer als Luft, das sich oberhalb 500° C fast vollständig in Kohlenoxyd und Wasserstoff spaltet. Bei Abkühlung auf -19,2° C verdichtet sich das Gas zu einer wasserhellen Flüssigkeit (ρ 0,81) und erstarrt bei weiterer Abkühlung zu einer weißen Masse (Smp. -118° C).

Monomerer Formaldehyd ist in Wasser, Alkoholen, Glykolen und anderen polaren Flüssigkeiten unter Bildung von Solvaten leicht löslich, in nichtpolaren Flüssigkeiten, wie z. B. Kohlenwasserstoffen, Chlorkohlenwasserstoffen, Estern und Äthern wenig oder nicht löslich.

1 l Wasser kann bei Zimmertemperatur über 400 l gasförmigen Formaldehyd lösen, im Maximum entsteht eine 55%ige Lösung. Der gewöhnliche Formaldehyd des Handels ist eine 35 bis 40%ige wäßrige Lösung (Formol, Formalin) und kommt in der Regel in dieser oder in fester Form als Paraformaldehyd oder Trioxan zur Anwendung.

Wäßrige Formaldehydlösungen haben einen p_H-Wert von etwa 2,5—3,5. Die saure Reaktion ist auf die Anwesenheit von Ameisensäure zurückzuführen, die aus Formaldehyd direkt durch Einwirkung von Sauerstoff entsteht.

Der reine und gelöste Formaldehyd neigt zu vielen Polymerisations- und Additions-Reaktionen. Formaldehyd ist extrem reaktionsfähig und kann sich chemisch mit praktisch allen organischen Substanzen mit Ausnahme der Paraffine verbinden. Wichtig ist insbesondere die Reaktion mit Eiweißstoffen jeder Art.

Antimikrobielle Wirkung

Hexamethylenetetramin selbst ist nicht mikrobicid. Seine antimikrobielle Wirkung beruht allein auf der hydrolytischen Abspaltung des stark antiseptischen Form-

¹ TRENDLENBURG, P.: Biochem. Z. 95, 146 (1919).

aldehyds¹ und ist weitgehend von der Wasserstoffion-Konzentration abhängig. Je höher die Acidität eines Mediums ist, um so stärker ist die hydrolytische Formaldehydabspaltung und damit um so größer die mikrobicide Wirkung. Hexa ist besonders wirksam gegenüber Bakterien, weniger gegen Hefen und Pilze. Nach SCHELHORN² wird bei *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* und *mesentericus* sowie *Streptococcus plantarum* bei einer Ausgangszellzahl von 5×10^6 /ml und p_H 7,0 die Vermehrung bereits durch 0,05% Hexa vollständig gehemmt. Zur Wachstumshemmung von *Saccharomyces cerevisiae* (2×10^6 Zellen/ml) müssen dagegen 1%, bei Schimmelpilzen sogar über 5,0% Hexa angewandt werden. Nach THOMPSON³ ist allerdings bei einer ganzen Reihe von aus Fleisch isolierten Schimmelpilzarten bei p_H 4,5 bereits durch 0,15–0,2% Hexa eine Wachstumshemmung zu erreichen.

Unter geeigneten Bedingungen, beispielsweise als Konservierungsmittel in sauren Fischpräserven, kann Hexa eine gewisse mikrobicide Depotwirkung haben, da der gebildete Formaldehyd an Eiweiß gebunden und entsprechend der herrschenden Acidität bis zu einem bestimmten Gleichgewicht immer wieder erneut Formaldehyd hydrolytisch abgespalten wird.

Formaldehyd hat infolge der Reaktion mit dem Mikroorganismen-Eiweiß eine abtötende Wirkung auf Bakterien, Hefen und Pilze; ist also nicht lediglich vermehrungshemmend. Der mikrobicide Effekt nimmt mit steigender Temperatur zu, kann aber auch durch Verbindungen, die mit Formaldehyd reagieren, wie Ammoniak, Natriumsulfit, Cystein⁴, Eiweiß⁵ usw. teilweise oder völlig aufgehoben werden. Nach BERRY und PARKINSON⁶ soll allerdings bei *Escherichia coli* der bactericide Effekt zwischen 27–37° C unabhängig von der Temperatur sein. Durch Erhöhung der Acidität wird im Gegensatz zum Hexa die bactericide Wirkung nicht merklich stimuliert¹.

Formaldehyd wird zu den langsam wirkenden Desinfektionsmitteln gerechnet, da seine Wirkung auf nicht sofortiger, sondern langsam ablaufender Reaktion mit dem Mikroorganismen-Eiweiß beruht. Die mikrobicide Wirksamkeit ist weitgehend von der Anwendungsart, Dauer der Einwirkung, Temperatur, Milieu, Art und Anzahl der vorhandenen Mikroorganismen abhängig. Die Versuchsergebnisse bei einzelnen Mikroorganismen weichen daher sehr untereinander ab und sind nur bedingt vergleichbar.

Nach SCHICK⁷ tötet Formaldehyd in 5%iger Lösung Sporen von *Bacillus anthracis* bei 20° C in 32 Std, bei 37° C in 90 min ab. 0,5%ige Formaldehydlösung tötet aerobe Bakterien einschließlich der Sporenbildner innerhalb 6–12 Std, anaerobe Proteolyten erst in 4 Tagen ab⁸. BEDFORD⁵ erreichte bei *Pseudomonas fluorescens* mit einer 1%igen Formaldehydlösung bei 25° C in 10 min völlige Abtötung, dagegen in Bilgenwasser mit einem Anteil von 0,86% organischen Bestandteilen (Fischtrümmer) erst mit einer 2,5%igen Lösung innerhalb 15 min. Nach SCHULZ⁹ werden

¹ HANZLIC, P. J., u. R. J. COLLINS: Arch. industr. Med. **12**, 578 (1912). — YAMANDA, K.: Bull. Jap. Soc. Sci. Fish **17**, 161 (1951). — LINGERICH, H., u. H. METZNER: Konserv. industr. **15**, 472 (1928). — NIKKILA, O. E.: Fette u. Seifen **57**, 494 (1955).

² SCHELHORN, M. v.: Dtsch. Lebensm.-Rdsch. **50**, 90 (1954).

³ THOMPSON, A. G.: Food **23**, 57 (1954).

⁴ YAMANDA, K.: Bull. Jap. Soc. Sci. Fish **18**, 220 (1952).

⁵ BEDFORD, R. H.: Cont. Canad. Biol. Fish **7**, 139 (1932).

⁶ BERRY, H., u. J. C. PARKINSON: J. Pharmacy Pharmacol. **7**, 16 (1955).

⁷ SCHICK, H.: J. Hyg. **8**, 92 (1908).

⁸ SCOTT, J. P.: Inf. Dis. **43**, 90 (1928). — TILLEY, F. W., u. J. M. SCHAFFER: J. Bact. **16**, 279 (1928).

⁹ SCHULZ, A.: Brot u. Gebäck **7**, 179 (1953).

Schimmelpilze bereits nach 1stündiger Einwirkung einer 0,1%igen Lösung abgetötet; es gibt aber auch Arten, die diese Konzentration bis zu 5 Std vertragen.

Formaldehydwirkung auf Eiweiß

Bei Einwirkung von Formaldehyd auf Proteine spielen sich ähnliche Vorgänge wie bei der Formoltitration nach SÖRENSEN von Aminosäuren und Peptiden ab, wobei Formaldehyd mit den freien α -Aminogruppen des Eiweißes unter Bildung von Methylenverbindungen reagiert. Es ist anzunehmen, daß neben den basischen Gruppen auch die Peptidbindungen unter Bildung von Methylolgruppen in Reaktion treten. Außer den α -Aminogruppen reagieren mit Formaldehyd auch die ε -Aminogruppen des Lysins, die SH-Gruppen, die Imidazolgruppe des Histidins, die NH-Gruppe des Tryptophans und die Guanidinogruppe des Arginins sowie wahrscheinlich die Amidgruppe der Asparaginreste. Formaldehyd bildet dabei Methylenbrückenbindungen, beispielsweise von den Amino- oder Guanidinogruppen zu den Aminogruppen der Peptidbindungen, den aktiven Wasserstoffen von Phenylresten usw. Dadurch kann Vernetzung mehrerer Moleküle und erhebliche Erhöhung des Molekulargewichtes erfolgen¹.

Auf derartigen Methylenbrückenbindungen und Molekülvernetzungen beruht die Härtung der Proteine². Bei Anwendung von Hexa als Konservierungsmittel verlaufen die Kondensationsreaktionen des abgespaltenen Formaldehyds mit dem Eiweiß verhältnismäßig langsam, wobei auch tiefere Gewebsschichten durchdrungen werden. Neben dem chemisch gebundenen Formaldehyd kann auch eine merkliche Menge rein adsorptiv in vernetztem Protein angelagert sein.

Einige dieser Reaktionen verlaufen relativ schnell, z. B. mit den primären Aminogruppen, und sind reversibel. Andere laufen sehr langsam, bei Zimmertemperaturen erst in einigen Wochen ab und sind nur teilweise oder gar nicht reversibel. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die aktuelle Reaktion des Milieus. Im neutral-alkalischen Bereich verlaufen die Reaktionen wesentlich schneller als im sauren Milieu. Umgekehrt kann bei schwach saurer Reaktion oder bei einem Überschuß an Neutralsalzen die Formaldehyd-Bindung teilweise wieder aufgespalten werden. Ein Teil des Formaldehyds bleibt dabei irreversibel an die Proteine gebunden und ist mit Phosphorsäure nicht abspaltbar³.

Insgesamt sind die Umsatzreaktionen des Formaldehyds mit Proteinen und ihre Wiederaufspaltung außerordentlich verwickelt und können bisher noch nicht eindeutig übersehen werden⁴.

Formaldehyd hat auch eine *enzymaktivierende Wirkung*. Papain, Trypsin, Ptyalin und Amylopsin werden mehr oder weniger stark gehemmt, Pepsin, Kathepsin, Renin und Malzdiastase dagegen kaum.

In Rattenleberschnitten und Homogenaten hemmt Formaldehyd bereits in Konzentrationen von 10^{-2} bis 10^{-3} molar die Oxydation von Bernsteinsäure⁵, Cholin, Sarkosin und L-Prolin zu mehr als 50%. Cytochromoxydase, Aminooxydase und d-Aminosäureoxydase werden auch durch doppelt so große Konzentrationen nicht

¹ FRENCH, D., u. J. T. EDSALL: *Advanc. Protein Chem.* **2**, 277 (1945). — GRASSMANN, W., u. J. TRUPKE: *Eiweißstoffe. Physiologische Chemie.* Hrsg. von B. FLASCHENTRÄGER und E. LEHNARTZ. Bd. I, S. 584. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951.

² GUSTAVSON, K. H.: *Kolloid-Z.* **103**, 43 (1943).

³ MIDDELBROOK, W. R.: *Biochem. J.* **44**, 17 (1949).

⁴ PUTNAM, F. W.: *The Chemical Modification of Protein. The Proteins.* Hrsg. von H. NEURATH u. K. BAILLAY. Bd. I/B, S. 893. New York: Academic Press Inc. 1953.

⁵ WATTS, D. T.: *Arch. Biochem.* **34**, 391 (1951).

beeinflußt¹. Nach PARTMANN² wird das Muskelapyrasesystem bei p_H 7 durch 0,1% Formaldehyd vollständig inaktiviert. Bei längerer Einwirkung sind wesentlich geringere Hemmkonzentrationen notwendig: bei p_H 7,2 und 20 Std Einwirkungsdauer nur noch 0,01%. PARTMANN weist auf die mögliche Hemmung der Adenosin-triphosphatasen der Zellen des Verdauungstraktes bei Aufnahme formaldehyd-behandelter Lebensmittel hin.

Schönende Wirkung

Hexa bzw. Formaldehyd können eine desodorierende Wirkung haben, da der hydrolytisch abgespaltene Formaldehyd sehr leicht mit Ammoniak, Aminen, Schwefelwasserstoff, Mercaptanen und anderen Stoffen reagiert und dabei weniger flüchtige geruchlosere Verbindungen bildet.

Durch Behandlung mit Hexa oder Formaldehyd eines in seinem Verderb schon weiter fortgeschrittenen Lebensmittels können durch den abgespaltenen Formaldehyd die Mikroorganismen an der Oberfläche entfernt oder vernichtet werden, während im Inneren der Verderb ungestört weitergeht.

Bei Fisch oder Fleisch kann insbesondere bei länger andauernder Einwirkung von Hexa oder Formaldehyd eine Härtung und Verfestigung der Gewebe eintreten. PARTMANN³ beobachtete bei Fischen nach Lagerung in bactericidem Eis mit 0,05% Formaldehydzusatz eine deutliche Zunahme der Festigung von Muskulatur und Haut.

Geruchsbeseitigung, Vernichtung des oberflächlichen Bakterienbefalls und oberflächliche Eiweißhärtung bei mit Hexa oder Formaldehyd behandelten Lebensmitteln können einen in Wirklichkeit nicht mehr vorhandenen Frischzustand vortäuschen. Hierdurch ist die Möglichkeit der Schönung gegeben. Diese Gefahr der Schönung war derzeit ein wesentlicher Gesichtspunkt für die Empfehlung der britischen Kommission, Formaldehydanwendung bei Lebensmitteln zu verbieten⁴.

Hexamethylenetetramin als Konservierungsmittel

Fischpräserven

Hexa wird als Konservierungsmittel fast ausschließlich bei Fischpräserven verwendet, gilt hier als besonders wirksam und konnte bisher durch keine anderen Konservierungsmittel oder Gemische ersetzt werden⁵.

Fischpräserven sind entsprechend zubereitete Fisch- oder Schalentierprodukte, die lose oder meist in luftdicht verschlossenen Behältern in den Handel kommen, aber keiner konserventechnischen Hitzesterilisation unterworfen worden sind. Den größten Anteil nehmen Kaltmarinaden ein, d. h. in kombinierten Essig-Salzlösungen gar- und haltbar gemachte Produkte, wie Bismarckheringe, Rollmöpse, Fisch in Gelee, Kaviarprodukte, Krebschwänze, Scheren u. a. Die ebenfalls dazu zählenden Koch- und Bratfischmarinaden sowie Ölpräserven werden größtenteils ohne Konservierungsmittelzusatz hergestellt. In der Bundesrepublik sind seit einigen Jahren Fischpräserven in Dosen gegenüber hitzesterilisierten Fischvollkonserven dadurch gekennzeichnet, daß Vollkonserven mit einer Papierumhüllung versehen sind, Fischpräserven dagegen nicht⁶.

Hexa ist bereits in sehr geringer Menge wirksam. Höhere Konzentrationen verbieten sich von selbst, da dabei eine übermäßige Härtung des Fischfleisches eintritt. 0,02–0,25% Hexa in der frischen Fertigware werden als geeignet angesehen und sind

¹ BERNHEIM, F.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **76**, 133 (1951).

² PARTMANN, W.: Food Res. **22**, 51 (1957).

³ PARTMANN, W.: Dtsch. Lebensm.-Rdsch. **49**, 265 (1953).

⁴ —: Ministry of Health, Interim. Rep. of the Food Preserve. Com. on the Treatment of chilled Beef and other Foods with Formaldehyde. London 1924.

⁵ BEHRE, A.: Dtsch. Lebensm.-Rdsch. **53**, 81 (1957).

⁶ LUDORFF, W.: Fette u. Seifen **59**, 427 (1957).

geschmacklich nicht festzustellen. Bei besonders zartfleischig gewünschten Produkten, wie z. B. Bismarckheringen wird das Fertigprodukt bereits bei Zusatz von 0,07 % Hexa zwar mit ziemlicher Sicherheit auch bei Bebrütung (Haltbarkeitsprüfung, fälschliche Lagerung usw.) vor dem Verderben geschützt, wird aber zugleich ungenießbar, zähe und strohig und verliert durch Vernichtung von Geruchs- und Geschmacksstoffen sein Aroma¹. Teilweise wird bei derartigen Produkten sogar von der Konservierung mit Hexa ganz abgeraten, da bereits bei Zugabe von 0,02 % Hexa direkt zum Garbad deutliche Konsistenzverschlechterung eintritt und der natürliche, zarte Charakter verloren geht².

Bei Ölpräserven, wie Seelachsscheiben in Öl, wird Hexa zum Farbbad zugesetzt; es wandert dabei in das Fleisch ein und reichert sich hier unter normalen Bedingungen bis auf 15–19 mg/100 g an. Merkliche Härtung setzt bei etwa 20 mg/100 g ein und nimmt mit steigender Acidität zu³.

Hexa soll nur der Aufgußflüssigkeit zugesetzt werden. Da die Aufgüsse im allgemeinen nicht mit verzehrt werden, wird häufig die Ansicht vertreten, daß die Anwendung des Konservierungsmittels unbedenklich sei, da durch Genuß des beigegebenen Fisches nur Spuren davon aufgenommen würden. Bereits ROSSMANN⁴ konnte nachweisen, daß der von Hexa abgespaltene Formaldehyd an das Fischfleisch gebunden und darin angereichert wird. Nach HUTSCHENREUTHER⁵ ist in der reinen Aufgußflüssigkeit ohne Zusatz von Eiweiß (Fisch) die Formaldehydspaltung vom zugesetzten Hexa relativ gering und abhängig von der Säurekonzentration des Aufgusses, dessen Salzgehalt, der Lagerungszeit, der Temperatur und — wenn vorhanden — auch von der Anwesenheit anderer Konservierungsmittel. In reinen Aufgüssen ist auch bei einer geschmacklich zulässigen Höchstgrenze von 4 % Essigsäure und 4 % Salz nach Lagerung bei 10° C in 48 Std nur etwa 5 % des vorhandenen Hexa gespalten und keine weitere wesentliche Spaltung mehr zu erwarten. Bei Zusatz der Eiweißkomponente Fisch zum Aufguß wird das Gleichgewicht Hexa—Formaldehyd, das sich im Aufguß eingestellt hat, gestört; der abgespaltene Formaldehyd lagert sich an das Fischeiweiß an. Es kann so lange Hexa aufgespalten werden, bis das Fischeiweiß mit Formaldehyd gesättigt bzw. bis kein Hexa mehr im Aufguß vorhanden ist. Nach Abbau des proteingebundenen Formaldehyds durch Verdauung mit Pepsin-Salzsäure bei 37° C konnten 40–50 % des zugegebenen Hexa im Fisch wieder gefunden werden. Nach sehr langer, über 7monatiger Lagerung von Fischpräserven waren sogar 80–90 % des zugegebenen Hexa im Fischfleisch nachzuweisen⁶.

Auch Fischprodukte, die ohne Hexa hergestellt werden, können geringe Mengen Formaldehyd enthalten. Da sich in Gegenwart bestimmter Katalysatoren oder beim Erhitzen das in allen Seefischen vorkommende Trimethylaminoxid in Dimethyl und Formaldehyd spaltet⁷, sind in Vollkonserven größere Formaldehydmengen als im Frischfisch nachzuweisen⁸. In Kippers-Snacks u. a. Fischpräserven ohne Konservierungsmittelzusatz wurden bis zu 0,002 % Formaldehyd gefunden⁹. Auch frische Heringe können ganz geringe Mengen Formaldehyd enthalten.

¹ BEHRE, A.: Diese Z. **93**, 17 (1951).

² RÄTZ, W.: Fischwaren- u. Feinkostindustr. **23**, 39 (1951).

³ —: Wiss. Inform. f. d. Fischereipraxis **2**, H. 2, S. 24 (1955). Hrsg. von der Bundesforschungsanstalt für Fischerei.

⁴ ROSSMANN, B.: Diese Z. **69**, 50 (1935).

⁵ HUTSCHENREUTHER, H.: Diese Z. **104**, 161 (1956).

⁶ HUTSCHENREUTHER, H.: Fischwaren- u. Feinkostindustr. **25**, 87 (1953).

⁷ DAVIES, W. L., u. E. GILL: J. Soc. chem. Industr. **1936**, 141.

⁸ LUNDE, G., u. E. MATHIESEN: J. Industr. Engng. Chem. **26**, 974 (1934). — REAY, G.: Analyst **61**, 78 (1936).

⁹ LUNDE, G.: Fischwaren- u. Feinkostindustr. **23**, 72 (1951).

Citrusfrüchte

Durch Zusatz von 1% Hexa zu einer 2% Lösung von Dowicide A (Natrium-o-Phenylphenolat) läßt sich dessen Anwendung zur Fungicidbehandlung von Citrusfrüchten erfolgreich verbessern¹. Dowicide A hält wirksam den Pilzbefall auf, greift aber die Schale der Früchte an. Durch Zusatz von Hexa kann dies unterbunden werden.

Das kombinierte Hexa-Dowicide A-Tauchverfahren hat sich in zahlreichen Versuchen bei Citronen, Orangen, Grapefruits und Mandarinen sowohl in den USA² als auch in Australien³ gut bewährt.

Andere Lebensmittel

In Schweden und Finnland ist Hexa-Zusatz ohne Angabe von Höchstkonzentrationen zur Käsezubereitung zur Verhinderung der Buttersäuregärung⁴ gesetzlich erlaubt.

In Frankreich wird Hexa wahrscheinlich verbotenerweise gelegentlich zur Entschwefelung von Wein benutzt⁵.

Formaldehyd in Lebensmitteln*Räuchern*

Die Konservierung von Fleisch und Fisch durch Räuchern beruht im wesentlichen auf der antiseptischen Wirkung des bei der unvollständigen Verbrennung von Holz entstehenden Formaldehyds⁶. Die dabei gebildeten Mengen schwanken in weiten Grenzen, und sind von Holzart, Räucherungsverfahren, Größe und Art der Räucherstücke abhängig. CALLOW⁷ fand bei verschiedenen handelsüblichen Räucherwaren Formaldehydkonzentrationen von 0,5–100 mg/100 g. Nach TANIKAWA u. Mitarb.⁸ reichert sich Formaldehyd besonders in der Oberflächenschicht an. In der Haut von geräucherten Forellen wurden 300 mg/100 g, in der ganzen Forelle nur 2,1 mg/100 g Formaldehyd nachgewiesen. Bei elektrischem Räuchern wurden nach 8stündiger Einwirkung 8,4 mg/100 g, nach 16 Std 9,3 mg/100 g und nach 24 Std 27 mg/100 g gefunden.

In anderen handelsüblichen Räucherwaren wurden folgende Formaldehydkonzentrationen in 100 g nachgewiesen:

- 0,1 –1 mg in geräucherter Bratwurst,
- 0,2 –1 mg in geräucherter Schlackwurst,
- 0,02–0,2 mg in Räucherwurst,
- 3 –5 mg in geräuchertem Schinken (bacon).

¹ WINSTON, J. R., G. A. MECKSTROTH, G. L. ROBERTS u. R. H. GUBBEDGE: US Dep. Agric., Bur. Plant Industr., Soils a. Agric. Engng. H. T. a. S. off. Rep. No. 235, 26 (1951).

² HARDING, P. L., J. S. WIAN, H. W. HRUSCHKA, M. B. SUNDAY u. J. KAUFMANN: US Dep. Agric., Bur. Plant Industr., Soils a. Agric. Engng. H. T. a. S. off. Rep. No. 266 (1952). — HARDING, P. L., B. A. FRIEDMANN, M. B. SUNDAY, J. KAUFMANN u. H. W. HRUSCHKA: US Dep. Agric., Bur. Plant Industr., Soils a. Agric. Engng. H. T. a. S. off. Rep. No. 285 (1952). — HOPKINS, E. F., u. K. W. LOMKS: Citrus Industr. **34**, 5 u. 13 (1953). — HRUSCHKA, H. W., J. R. WINSTON u. J. M. LUTZ: Pre-Pack-Age **8**, 298 (1955). — NEWHALL, W. F., u. W. GRIERSON: Proc. Amer. Soc. hort. Sci. **66**, 146 (1955).

³ LONG, J. K.: Food Pres. Quart., Australien **13**, 73 (1953). — LONG, J. K.: Food Technol., Australien **1954**, 189. — LONG, J. K.: Agric. Gaz. N. S. W. **64**, 485 (1955).

⁴ PULAY, G., u. L. PENTZ: Élelmezési Ipar **10**, 108 (1956); ref. diese Z. **106**, 57 (1957).

⁵ GODERAIN, J. A., P. BERTRAND u. L. LIANDER: Industr. Agric. **74**, 461 (1957).

⁶ HESS, J. K.: J. Bact. **15**, 33 (1928).

⁷ CALLOW, F. J.: Analyst **52**, 391 (1927).

⁸ TANIKAWA, E., M. AKIBA u. G. IMAR: Bull. Fac. Fish. Hokkaido Univ. **2**, 51 (1951).

Auch bei dem in vielen Ländern verbotenen „Naßräucher-Verfahren“ — Einlegen in verdünnte Holzessiglösungen — können ähnliche Mengen Formaldehyd nachgewiesen werden.

Auf Grund der Ergebnisse von Mäusefütterungsversuchen mit geräuchertem Schinken und Speck nehmen KELLER und HEIDTMANN¹ an, daß durch Genuß von Räucherwaren keine gesundheitlichen Schäden auftreten.

Fleisch und Fisch

Bei dem 1907 eingeführten sog. Linley-Verfahren wird Fleisch im Kühlraum wiederholt längere Zeit mit Formaldehyddämpfen behandelt und damit 70—80 Tage lang gute Qualitätserhaltung erreicht². Das Verfahren wurde jahrelang vor und während des 1. Weltkrieges bei Fleischtransporten aus Übersee angewandt. Allein im Jahr 1913 wurden über 35000 t derart behandelten Rindfleisches nach England eingeführt³.

Nach Untersuchungen von BUCHANAN und SCHRYVER⁴ dringt Formaldehyd dabei bis zu 20 mm tief in die Muskelschichten ein, sofern sie nicht durch Fettgewebe abgeschlossen sind, und ist noch längere Zeit nach der Behandlung nachweisbar.

Auf Grund der Empfehlungen einer von der britischen Regierung eingesetzten Kommission⁵ wurden wegen gesundheitlicher Bedenken und der Gefahr der Schönung 1924 in England das Linley-Verfahren und die Verwendung von Formaldehyd bei Lebensmitteln völlig verboten.

In Norwegen wurde die Anwendung von Formaldehyd zur Frischhaltung von Heringen versucht (Besprühen mit 0,5% Lösung, Einlegen in 4% Lösung oder in 10% Salzlake mit 0,2—0,5% Formaldehydgehalt) und damit bessere Resultate als durch alleinige Nitritbehandlung erzielt. Es wurde aber gleichzeitig auf die nachteiligen Nebenwirkungen des Formaldehyds hingewiesen⁶.

Gut bewährt hat sich auch in Norwegen die Behandlung von Fischabfällen, die zur Fischmehlherstellung verwandt werden, mit 0,4—0,5% Formaldehyd⁷. Allerdings treten auch hier unerwünschte Nebenwirkungen des Formaldehyds auf, z. B. nimmt die Zähigkeit stark zu. Als Verbesserung wird die Behandlung mit einer Mischung von 3 Teilen Formaldehyd und 1 Teil Nitrit vorgeschlagen. In Tierfütterungsversuchen hatten formaldehydbehandelte Fischmehle keine toxischen Nebenwirkungen.

Formaldehyd als Eiszusatz

Formaldehyd wurde wiederholt zur Beeisung von Seefischen vorgeschlagen⁸. In 0,05—0,1% Formaldehyd enthaltendem Eis gelagerte Fische blieben länger genußtauglich als in normalem Eis⁹. Ähnlich wurde durch Zusatz von Foromyen die

¹ KELLER, H., u. R. H. HEIDTMANN: *Fleischwirtsch.* 7, 502 (1955).

² —: *Ice and Cold Storage* 11, 280 (1908). — —: *Eis- u. Kälteindustr.* 10, 71 (1908).

³ —: *Ice and Cold Storage* 17, 57 (1914).

⁴ BUCHANAN, G. S., u. S. B. SCHRYVER: *On the application of formaldehyde to meat.* Rep. Nr. 9 hrsg. vom Local Government Board. London: His Majesty's Stationary Office 1908.

⁵ —: *Rep. 1924, Zit. S.* 427, Anm. 4.

⁶ —: *Meld. S. S. F. Bergen* Nr. 8—9 (1950). — —: *Meld. S. S. F. Bergen* Nr. 1 (1951). — GILBERT, V.: *Fiskerierektorat Skr.* 2, 3 (1953).

⁷ LOVERN, I. A., u. W. GODDEN: *J. Sci. Food Agric.* 1, 314 (1950). — MINSAAAS, M., u. B. LAKSESVELA: *Meld. S. S. F. Damsgard, Bergen* Nr. 1 (1954). — —: *S. Sildemelind Meld., Sildolje-og, Korkningsinst.* 1954, 12—17.

⁸ PARTMANN, W.: *Diese Z.* 94, 246 (1952).

⁹ KELLER, H.: *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* 50, 72 (1941). — SSUKRUTOW, N. J.: *Fischereiwirtsch. (russ.)* 25, Nr. 11, S. 11 (1949); *ref. Chem. Zbl.* 121, 1163 (1950). — —: *Meld. S. S. F. Damsgard, Bergen* Nr. 1 (1951).

Haltbarkeit damit behandelter Fische beträchtlich erhöht¹ (Foromycen ist ein in Deutschland hergestelltes und Formaldehyd enthaltendes Präparat, bei dem angeblich die nachteiligen Eigenschaften des reinen Formaldehyds nicht auftreten sollen, was aber nach LERCHE² durchaus nicht der Fall ist). Nach Lagerung in Eis mit 0,01 % Formaldehydzusatz soll nach HANSEN³ kein Formaldehyd im Fischfleisch nachweisbar sein. In Modellversuchen mit See- und Flußfischhomogenisaten konnte PARTMANN⁴ zeigen, daß Formaldehyd als Eiszusatz in Konzentrationen bis herab auf 0,01 % die stärkste bactericide Wirkung aller untersuchten bactericiden Eiszusatzmittel erreicht. Allerdings wurde bereits bei 0,05 % Formaldehydzusatz eine geringgradige Eiweißhärtung beobachtet und daher sowie aus gesundheitlichen Gründen der Formaldehydzusatz zum Eis abgelehnt.

Wegen der nachteiligen Nebenwirkungen des Formaldehyds hat das Verfahren bisher noch keinerlei praktische Bedeutung erlangt; mit einer gesetzlichen Zulassung ist deshalb auch nicht zu rechnen.

Milch

Besonders in den USA wurde bis zum Verbot im Jahre 1906 häufig Milch mit Formaldehyd 1:10000 bis 1:30000 versetzt. Dadurch wird zwar die Milchsäuregärung verhindert, Tbc-Bakterien werden jedoch nicht abgetötet.

Von BEHRING⁵ wurde 1907 das sog. Sulfonin-Verfahren zur Milchkonservierung vorgeschlagen, aber wegen gesundheitlicher Bedenken später nicht zugelassen. Sulfonin war eine Mischung von Formaldehyd und H₂O₂, wobei das H₂O₂ kurz vor Genuß der Milch durch Katalasezusatz zerstört werden sollte. Von MONIER-WILLIAMS⁶ wurde zur Milchkonservierung ein später ebenfalls verbotenes, Formaldehyd und Nitrit enthaltendes Präparat „Mystin“ entwickelt.

Von ungarischer Seite wurde 1942 von VAS⁷ erneut der Formaldehydzusatz zur Milch in einer Konzentration von 1:20000 vorgeschlagen, wobei kurz vor dem Genuß oder Weiterverarbeitung der Formaldehyd durch Bisulfitzusatz wieder beseitigt werden soll. Bei 20–22° C soll Formaldehyd auch noch in diesen Konzentrationen eine gute konservierende Wirkung haben; Pepsin, Trypsin und Diastase sollen nicht beeinflußt werden. Derart behandelte Milch wird gesundheitlich für unbedenklich gehalten.

Andere Lebensmittel

In der Bundesrepublik wurde 1953 von industrieller Seite ein Verfahren zur Frischhaltung von Eiern entwickelt, bei dem frische Eier 3 min lang im Vakuumkessel mit Formaldehyd (hergestellt aus Trioxymethylen + Tannin) begast und anschließend die Poren der Schale mit einem Ölfilm verschlossen werden. Nach Ablehnung des Verfahrens wurde vorgeschlagen, lediglich die zum Eiertransport und zur Lagerung dienenden *Höckergestelle* einer Formaldehydbegasung zu unterwerfen und damit eine von den häufig stark verschmutzten Einsätzen ausgehende Infektion der gelagerten Eier zu unterbinden. Auch dieses Verfahren wurde nach einem Gutachten des Bundesgesundheitsamtes abgelehnt, da dabei Formaldehyd aus den Einsätzen durch Eischale und Eihäutchen in das Eiinnere diffundiert und im Eiinnern nachzuweisen ist.

In einigen Ländern ist Formaldehyd in geringen Konzentrationen zur Behandlung von *künstlichen Würstehüllen* erlaubt (Schweiz, Deutschland). Ein entsprechendes Verfahren ist auch in Rußland von KAZAKOV⁸ vorgeschlagen.

¹ HEISS, R.: Dtsch. Lebensm.-Rdsch. **47**, 71 (1953). — SCHÖNBERG, F.: Z. Wiss. u. Praxis d. Fleischwirtsch. **2**, 110 (1950). — BLUME, H.: Untersuchungen über Foromycen als Eiszusatzmittel bei der Frischhaltung von Fischen. Diss. Vet. Med. Fak. Justus-Liebig-Hochschule Gießen 1951.

² LERCHE, M.: Fleischwirtsch. **2**, 51 (1950).

³ HANSEN, E. W.: Dansk. Fiskeritid. **70**, 293 (1952).

⁴ PARTMANN, W.: Zit. S. 427, Anm. 3. — PARTMANN, W.: Kältetechnik **6**, 66 (1954). — PARTMANN, W.: Fette u. Seifen **56**, 505 (1954).

⁵ BEHRING, E. v.: Behring-Werke Mitt., Marburg. **2**, 31 (1907).

⁶ MONIER-WILLIAMS, G. W.: Diese Z. **15**, 234 (1908).

⁷ VAS, K.: Mezög. Kutat **15**, 126 (1942).

⁸ KAZAKOV, H.: Myasnava Ind. SSSR **24**, 22 (1953).

Während des Krieges war in Deutschland die Behandlung von *Fischwurst*, sofern sie erst 48 Std nach Fertigstellung in den Verkehr gelangt, sowie von an- oder durchgeräucherter Fischwurst mit formaldehydhaltiger Salzlake gestattet. Nach der Vorschrift durften zu 1 l Lake mit 3% NaCl \leq 2 ml handelsüblicher Formaldehydlösung zugesetzt werden. Die Gültigkeit der derzeitigen Anordnung ist umstritten¹.

Zur Verhinderung von Schimmelbildung wurde die Behandlung von Käserinden mit formaldehydhaltigem Schellack vorgeschlagen².

Anwendung in der Landwirtschaft

In landwirtschaftlichen, gärtnerischen und verwandten Betrieben wird Formaldehyd allein oder in Kombination mit anderen Mitteln häufig angewandt, z. B. zur Bodendesinfektion, Bekämpfung tierischer Schädlinge und Pflanzenkrankheiten, Desinfektion von Pflanzen- und Transportbehältern, Gewächshäusern u. a.; vor allem aber bei der Saatgutbeize von Getreide, Samen, Zwiebeln, Knollen u. a. Derartige Anwendung wird für unbedenklich gehalten und ist nicht verboten, soweit es sich nicht um Produkte handelt, die als Lebensmittel dienen, mit solchen in Berührung kommen oder dazu weiterverarbeitet werden.

Medizinische Anwendung

Hexamethylentetramin ist unter dem Namen Urotropin, Formin oder Metramin als Desinfektionsmittel bei Entzündungen der abführenden Harnwege (Pyelitis, Cystitis insbesondere bei Coli- und Streptokokken-Infektionen) sowie als harnsäurelösendes Mittel bekannt. Die Wirkung beruht auf hydrolytischer Abspaltung von Formaldehyd bei saurer Harnreaktion (p_H 5,5). Daneben kann der Formaldehyd Harnsäure in die leichter lösliche Diformaldehydharnsäure umwandeln.

Die übliche Dosierung beträgt 0,25—0,5 g 4—5 mal täglich. Zur Aufrechterhaltung genügender Harnacidität werden abwechselnde Dosen von Hexa- und Salzsäure, Ammonchlorid oder saurem Natriumphosphat verabreicht.

Um die desinfizierende Wirkung des Hexa zu steigern und zu modifizieren, hat man es mit zahlreichen anderen Heilmitteln kombiniert, indem man von seiner Eigenschaft Gebrauch machte, Halogene, Phenole usw. zu addieren und mit Metallsalzen usw. Doppelsalze zu bilden. Eine ganze Reihe solcher Präparate ist in die Therapie eingeführt worden. Keines hat aber auch nur annähernd die Bedeutung der Ausgangssubstanz erlangt.

Neuerdings wird die Anwendung von Hexa in Kombination mit Sulfanilamid vorgeschlagen. Man hat damit gute Erfolge mit omnivalenter Wirkung ohne Erregerspezifität bei hartnäckigen infektiösen Harnwegerkrankungen erzielt³. Es wurden tägliche perorale Gaben von 1,6—2 g Hexa ohne Nebenerscheinungen gut vertragen.

RIEDEL⁴ erreichte mit Hexa Abtötung von Bilharzien-Eiern und schlägt Hexa in täglichen oralen Gaben von 1 g als Vorbeugungsmittel gegen die Ausbreitung der Blasenbilharziose vor.

Hexa wurde früher häufig bei Virusinfektionen von Haustieren insbesondere bei der Bornaschen Krankheit angewandt.

Formaldehyd wird medizinisch nur sehr selten angewandt und dann nur äußerlich, wie z. B. bei der Behandlung von übermäßiger Schweißabsonderung durch Pinselung mit verdünnten Formaldehydlösungen.

Durch Behandlung von Vaccinen, Antibiotica, Vitaminen und anderen medizinischen Präparaten mit Formaldehyd kann oft die Toxizität der ursprünglichen Präparate wesentlich herabgesetzt und ihre Verträglichkeit verbessert werden: z. B. Vireninaktivierung; Entgiftung und Erhöhung der Löslichkeit der Antibiotica: Tyrothricin, Gramacidin und Tyrocidin u. a.⁵ SCHULTZ und GEBHARDT⁶ nehmen an, daß Formaldehyd sich mit den Aminogruppen der toxischen Komponente verbindet und nach Injektion im Körper Formaldehyd langsam durch Oxydation wieder

¹ SOUCI, S. W.: Diese Z. (Ges. u. VO) **93**, 61 (1951).

² HOOD, E. G., u. C. A. GIBSON: Canad. Dep. Agric. Publ. 854 (1950).

³ SCHEGA, W., u. K. SCHÖBER: Klin. Wschr. **1952**, 718. — GÖRGES, TH., u. F. FRANZEN: Med. Klin. **1953**, 1701.

⁴ RIEDEL, H.: Klin. Wschr. **1952**, 993.

⁵ WALKER, I. F.: Formaldehyde. S. 416. New York: Reinhold Publ. Corp. 1953.

⁶ SCHULTZ, E. W., u. L. P. GEBHARDT: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **32**, 1111 (1935).

abgespalten und dadurch sukzessive die ursprüngliche Ausgangsverbindung wieder freigesetzt wird. Nach FRÄNKEL-CONRAD¹ reagiert Formaldehyd dabei bevorzugt mit den Aminogruppen der Nucleinsäuren.

Toxicität

Hexamethylentetramin gilt in kleinen Dosen als ungiftig. Manche Menschen sind allerdings gegen Hexa empfindlich und reagieren mit mehr oder weniger starken Hautreizungen und nachfolgenden Dermatitisen, wenn sie mit Hexa oder seinen Dämpfen in Berührung kommen. Es ist bisher noch nicht geklärt, ob mögliche Verunreinigungen oder Hydrolyseprodukte dafür verantwortlich sind, denn häufig sind gegen Hexa überempfindliche Menschen gleichzeitig gegenüber Formaldehyd unempfindlich.

Peroral in zu großen Mengen eingenommen führt Hexa zu Vergiftungserscheinungen. Die schädigende Wirkung äußert sich in erster Linie an den harnabführenden Wegen. Durch das Freiwerden von Formaldehyd im Körper sollen schmerzhaftes Harnlassen und Hämaturie, Ausschlag, Urticaria, anaphylaktische Reaktionen, Magen- und Darmbeschwerden entstehen².

Unseres Wissens ist bisher nur eine tödliche Hexavergiftung bekannt geworden³. Dabei wurden einem 10 Tage alten Säugling mehr als 5 Tabletten eingegeben.

Die LD₅₀ i.v. bei der Ratte liegt mit 9,2 g Hexa pro kg außerordentlich hoch⁴. LOEB⁵ berichtet von wochenlangen Fütterungsversuchen mit Hexa bei Kaninchen, wonach keinerlei der für Formaldehyd typischen Aorten- und Veränderungen anderer Art auftraten.

Nach jahrelanger Erfahrung mit der Verabreichung von Hexa in Arzneimitteln rufen tägliche Dosen von 1 g und mehr auch über längere Zeiträume bei Menschen keine Beschwerden hervor. Bei älteren, allerdings vergeblichen Versuchen, Infektion des Respirationstraktes, der Gallenwege oder Meningitiden zu bekämpfen, wurden sogar so hohe Gaben wie 5–20 g täglich für längere Zeit ohne Schwierigkeit gut vertragen. Auch bei intravenöser Injektion von 1,5–2 g und mehr ließ sich keine direkte toxische Wirkung nachweisen⁴.

Formaldehyd-Dämpfe reizen stark die Schleimhäute und können Conjunctivitis, eingeatmet akute Entzündungen der oberen Luftwege und Pneumonien verursachen. Formaldehyddämpfe sind sehr lästig, aber nicht eigentlich gefährlich, da Konzentrationen über 10 cm³/m³ durch Bindehautreizung sofort wahrgenommen werden. Der geringste gerade noch wahrnehmbare Geruch soll bei 0,8 cm³/m³, die niedrigste Konzentration, die noch Hustenreiz verursacht, bei 5,0 cm³/m³ liegen. Chronische Vergiftungserscheinungen durch Formaldehyd-Dämpfe sind nie bekannt geworden.

In Deutschland ist die maximal erlaubte Konzentration an Formaldehyd in der Arbeitsraumluft mit 5 cm³/m³ (MAK-Wert) festgelegt, in den USA mit 10 cm³/m³ bei nicht länger als 8stündiger täglicher Arbeitszeit⁶.

Wäßrige Formaldehydlösungen haben ätzende und gerbende Wirkung auf die Haut und können insbesondere bei gegen Formaldehyd überempfindlichen oder durch wiederholte Berührung formaldehydsensibilisierten Menschen Oberflächennekrosen und langwierige Dermatitisen verursachen.

¹ FRÄNKEL-CONRAD, H.: Biochim. biophys. Acta 15, 307 (1954).

² MEYLER, L.: Schädliche Nebenwirkungen der Arzneimittel. S. 161. Wien: Springer 1956.

³ BOHMER, K., u. A. HARTMANN: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 32, 381 (1939).

⁴ SOLLMANN, T.: A Manual of Pharmacol. Philadelphia 1949.

⁵ LOEB, O.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 69, 114 (1912).

⁶ —: ASA. Allowable concentration of formaldehyde. Standard No. Z 37, 16, 1944.

ROMANI¹ beobachtete nach subcutaner Injektion von Formaldehyd bei Meer-schweinchen und Ratten einen Anstieg der Eosinophilen im Bindegewebe.

Schwere Vergiftungen sind nur in Unglücksfällen bei peroraler Aufnahme größerer Mengen von Formaldehyd, meist durch versehentliches Trinken von formaldehyd-haltigen Desinfektionsmitteln, bekannt geworden. Die Giftigkeit peroral zugeführten Formaldehyds hängt von der Dosis und Konzentration ab. Als tödliche Dosis der 35%igen Lösung werden 10–30 g angegeben. Es sind aber auch Fälle bekannt, in denen 50–60 g noch überstanden wurden. Das Vergiftungsbild gleicht im wesentlichen dem einer Säurevergiftung. Verdünnte Lösungen wirken getrunken nur lokal reizend. In geringen Mengen wird der aufgenommene Formaldehyd exhaliiert und unverändert im Harn ausgeschieden. Der größere Anteil wird zu Ameisensäure oxydiert und als solche im Harn ausgeschieden. Die Ausscheidung erstreckt sich auf längere Zeit, da vermutlich der Formaldehyd im Organismus größtenteils nicht frei, sondern an Eiweiß gebunden vorliegt und die Freisetzung nur allmählich stattfindet. Beim Trinken der gebräuchlichen Lösung zeigt sich Brennen im Rachen, es kommt zu schweren Verätzungen des Mundes, Schlundes, der Speiseröhre und des Magen- und Darmtraktes, zu Würgekrämpfen mit blutigem Erbrechen und oft zu rascher Erstickung. Resorbierter Formaldehyd führt zu rauschartiger Benommenheit und hat mehr oder weniger schwere Leber- und Nierenschädigungen zur Folge. Trotzdem verläuft die Rekonvaleszenz meist auffällig rasch². Nach neuerer Auffassung ist bei der typischen Methylalkoholvergiftung der aus Methylalkohol oxydativ gebildete Formaldehyd die eigentlich wirksame toxische Komponente. Dem Methylalkohol selbst sowie der ebenfalls oxydativ gebildeten Ameisensäure wird keine wesentliche Bedeutung zugemessen³.

Im Tierversuch wurde bei intraperitonealer Injektion bei Mäusen eine LD von 0,07 g/kg gefunden⁴. Bei der Ratte ist nach SOLLMANN⁵ die LD₅₀ i. v. = 0,087 g/kg.

Untersuchungen über die Wirkung ganz geringer Mengen Formaldehyds konnten bisher keinen Beweis für die Schädlichkeit geringer Dosen erbringen⁶. Nach FLURY und ZANGGER⁷ soll Formaldehyd bereits in Lösungen von 1:1000–10000 die Resorptionsfähigkeit von Eiweißkörpern stark reduzieren. Es liegen aber noch keine Erfahrungen darüber vor, wie sich die Zufuhr von Formaldehyd in ganz geringen chronischen Gaben im langandauernden, streng kontrollierten Tierversuch auswirkt.

Verhalten von Hexamethylenetetramin im Körper

Nach HANZLIC und COLLINS⁸ werden im sauren Magensaft innerhalb einer Stunde über 50% des eingegebenen Hexa zersetzt. Nach SOLLMANN⁵ kann beim Durchgang durch den Magen je nach Reaktionsbedingungen ein Sechstel bis ein Drittel des eingegebenen Hexa gespalten werden, so daß im Harn meist über 50% unverändertes Hexa wieder erscheint. Die Ausscheidung beginnt bereits nach 11 min, erreicht innerhalb von 1–3 Std ihr Maximum und ist bei einer einzigen Gabe nach 5–8 Std

¹ ROMANI, I. D.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 146, 33 (1952).

² WOLF, E.: Die Physiologie des Formaldehyds. Diss. München 1949.

³ KEESER, E., u. G. ALBERTY: Klin. Wschr. 1948, 212.

⁴ GILGER, A. P., A. M. POTTS u. L. V. JOHNSON: Amer. J. Ophthal. 35, No. 5, Part II, 113 (1952).

⁵ SOLLMANN, T.: Zit. S. 433, Anm. 4.

⁶ SCHÜBEL, K., u. J. MANGER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 108, 146 (1929). — SABALITSCHKA, TH.: Dtsch. Nahrungsm.-Rdsch. 18, 37 (1930).

⁷ FLURY, F., u. H. ZANGGER: Lehrbuch der Toxikologie. S. 138. Berlin 1928.

⁸ HANZLIC, P. J., u. R. J. COLLINS: Zit. S. 425, Anm. 1.

beendet. Ist der Magensaft z. B. durch Hydrogencarbonat neutralisiert, so erfolgt Zersetzung des eingenommenen Hexa und die Ausscheidung steigt auf 100 %.

Das unzersetzt gebliebene Hexa wird im Magen-Darm-Kanal rasch resorbiert und erreicht ein hohes Verteilungsvolumen. Es verteilt sich bevorzugt auf die Wasserphase des Blutes; die Adsorption an Eiweiß ist sehr gering¹. Unzersetztes Hexa wurde nach Resorption in allen Körperflüssigkeiten und Geweben, u. a. auch in Milch und Speichel nachgewiesen. Dagegen konnte bisher auch bei sehr hohen Dosen (5–20 g) neben Hexa noch nie freier Formaldehyd nachgewiesen werden, weder in Milch, Speichel, Sputum, Galle, Liquor noch im Blut. SOLLMANN² nimmt an, daß der im sauren Magen- oder Darmsaft abgespaltene Formaldehyd entweder nicht resorbiert wird oder daß seine Bildung so langsam erfolgt, daß vollständige Oxydation möglich ist; auch eine Bindung an Aminosäuren oder Eiweißbestandteile des Magen- oder Darminhaltes erscheint möglich. Bei der neutral-alkalischen Reaktion aller anderen Körperflüssigkeiten wird im Organismus außer im Magen, Niere oder Blase keine nennenswerte Spaltung stattfinden.

Die im sauren Harn abgespaltene Menge Formaldehyd hängt von der Acidität, Konzentration, Einwirkungsdauer und anderen noch unbekanntem Faktoren ab. Die Formaldehydabspaltung kann bereits in der Niere beginnen und nimmt in der Blase zu. Bei einmaliger Gabe von 0,5 g ist stets Formaldehyd im sauren Harn nachzuweisen, bei 0,03 g nur gelegentlich. Bei Bestimmung der Formaldehydkonzentration im Harn bei einer großen Anzahl von Fällen wurde in 50 % aller Fälle die Konzentration mit 1 : 40 000, in 25 % mit 1 : 16 000 und in nur 2 % aller Fälle mit 1 : 7 000 bestimmt².

Verwertung von formyliertem Eiweiß

Die wenigen vorliegenden Arbeiten über Fütterungsversuche mit formyliertem Eiweiß lassen keine eindeutige Aussage über eine ungenügende Verwertung im Organismus zu. In Versuchen von SALKOWSKI³ wurde die Zufütterung von 0,6 bis 1,0 g Formaldehyd täglich zur Nahrung eines 12 kg schweren Hundes gut vertragen und die Verwertung des Eiweißes keineswegs vermindert. Nach Formaldehydzusatz zur Milch war bei Kindern die Aufnahme von Eiweiß, Fett und Phosphor nur bei einem schwächlichen (rekonvaleszenten) Kind deutlich herabgesetzt⁴. Ähnlich konnte WILEY⁵ nach täglichen Gaben von 0,1–0,2 g Formaldehyd 15 Tage lang in Milch bei 12 jungen Männern keinerlei reduzierte Eiweißverwertung beobachten.

Nach LANG, FRIMMER und BERNART⁶ wurde von Ratten und Hunden formyliertes Casein als Nahrungseiweiß ohne Schwierigkeit gut verwertet. Die Gewichtszunahme war annähernd ebenso groß wie bei Fütterung mit unverändertem Casein.

In Tierfütterungsversuchen von LOVERN und GODDEN⁷ wurde Fischmehleiweiß aus Fischabfällen, die mit 0,4 % Formaldehyd konserviert waren, ohne Nebenwirkungen gut vertragen. Auch *in vitro* wurde das formylierte Protein durch Pepsin gut verdaut. Ebenso fanden MINSAAS und LAKSESVELA⁸ keinerlei toxische Nebenwirkungen bei Verfütterung von mit 0,5 % Formaldehyd versetztem Fischmehl bei Hühnern.

¹ LANGECKER, H.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **221**, 166 (1954).

² SOLLMANN, T.: Zit. S. 433, Anm. 4.

³ SALKOWSKI, E.: Biochem. Z. **71**, 365 (1915).

⁴ TUNNICLIFFE, J., u. M. A. ROSENHEIM: Z. Hyg. **1**, 321 (1901).

⁵ WILEY, H. W.: US Dep. Agric. Bur. Chem., Bull. **84** (1908).

⁶ LANG, K., M. FRIMMER u. D. BERNART: Z. ges. exp. Med. **117**, 288 (1951).

⁷ LOVERN, I. A., u. W. GODDEN: Zit. S. 430, Anm. 7.

⁸ MINSAAS, M., u. B. LAKSESVELA: Zit. S. 430, Anm. 7.

Eindeutiger sind die Versuche mit Verdauungsenzymen *in vitro*. Danach ist in jedem Falle mit einer gewissen Schädigung der Eiweißverdauung zu rechnen; entweder durch Unverdaulichkeit der formylierten Proteine oder durch Schädigung der Verdauungsenzyme infolge direkter Einwirkung des bei der Verdauung unter Umständen freigesetzten Formaldehyds.

Nach übereinstimmenden Untersuchungen von BLISS und NOVY¹, PEKELHARING² und JOHANNESSEN³ wird Pepsin auch durch relativ hohe Formaldehydkonzentration bis zu 10% in seiner Wirksamkeit kaum beeinflusst, dagegen Trypsin bereits nach Einwirkung wesentlich geringerer Formaldehydmengen völlig inaktiviert.

Umgekehrt ist die Verdauung formylierter Proteine durch Pepsin fast völlig gehemmt, dagegen durch Trypsin nur wenig beeinflusst³. Nach JOHANNESSEN⁴ ist Hühnereiweiß, das 9 Tage lang mit 1% Formaldehyd behandelt ist, für Pepsin-Salzsäure vollständig unverdaulich, wird aber durch Trypsin noch zu 80% verdaut. Bereits SAHLI⁵ und RUMPEL⁶ konnten beobachten, daß formylierte Gelatine von Pepsin überhaupt nicht, von Trypsin dagegen relativ leicht abgebaut wird. In Modellversuchen von LANG, FRIMMER und BERNART⁷ wurde formyliertes Casein durch Pepsin und Kathepsin nicht angegriffen, aber durch Trypsin abgebaut, wenn auch etwas langsamer als unbehandeltes Casein. Daß formylierte Proteine als Nahrungseiweiß verwertet werden können, liegt also hauptsächlich an der wenig veränderten Wirksamkeit des Trypsins.

Worauf diese Nichtangreifbarkeit formylierter Proteine durch bestimmte Verdauungsenzyme beruht, ist bisher noch nicht geklärt. Die Spaltbarkeit durch proteolytische Enzyme wird neben anderem auch durch den Quellungszustand der Proteine beeinflusst⁸. Bei Einwirkung der eiweißabbauenden Enzyme im Verdauungstrakt, z. B. auf Muskelfasern, liegen diese stets stark hydratisiert und damit im gequollenen Zustand vor. Es ist denkbar, daß formylierte Proteine durch Vernetzung und Änderung der Molekelstruktur eine Änderung ihrer Quellungsfähigkeit erfahren und dies neben anderen Ursachen ein Grund für die geringe enzymatische Spaltbarkeit ist.

Parenterale Verabreichungen formylierter Proteine können zu ausgeprägten anatomischen Veränderungen der Niere führen und toxische Symptome hervorrufen⁹. Intravenöse Injektionen formylierter Proteine, z. B. in Form von desantigenisierten Blutersatzmitteln sind daher gefährlich¹⁰. Auf Grund dieser Ergebnisse scheint die chronische perorale Aufnahme nicht unbedenklich zu sein. Systematische pharmakologische Untersuchungen und langfristige Fütterungsversuche mit formyliertem Eiweiß in der Nahrung wären daher dringend erwünscht.

Mutagene Wirkung des Formaldehyds

Nach Versuchen mit *Drosophila* gehört Formaldehyd zu den am stärksten mutagenen Agentien, die bisher bekannt sind und wirkt auffällig stark mutationsauslösend, wenn es dem Futter von *Drosophila*-Larven zugesetzt wird.

¹ BLISS, J. M., u. R. S. NOVY: J. exp. Med. 4, 47 (1900).

² PEKELHARING, H.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 35, 39 (1905).

³ JOHANNESSEN, F.: Biochem. Z. 83, 28 (1917).

⁴ KÖNIG, J., u. J. GROSSFELD: Z. Unters. Lebensm. 27, 508 (1914).

⁵ SAHLI, T.: Dtsch. med. Wschr. 1897, 7.

⁶ RUMPEL, A.: Therap. Mh. 1906, 369.

⁷ LANG, K., M. FRIMMER u. D. BERNART: Zit. S. 435, Anm. 6.

⁸ GRASSMANN, W., u. J. TRUPKE: Handbuch der Gerbereichemie und Lederfabrikation. Bd. I, S. 430. Wien: 1944.

⁹ FRIMMER, M., K. LANG u. TH. PETERS: Z. ges. exp. Med. 116, 279 (1950).

¹⁰ SIEBERT, G.: Klin. Wschr. 1953, 900.

RAPOPORT¹ beobachtete, daß bei Ernährung von *Drosophilalarven* mit einem Formaldehyd in subletalen Dosen enthaltendem Futter nach Kreuzung 9,9% letale Mutationen gegenüber 0,1% in der Kontrolle auftraten. Paraformaldehyd verursachte sogar bis zu 30%, Hexa und dessen Salze 2,7% letale Mutationen. KAPLAN² und AUERBACH³ fanden unter ähnlichen Bedingungen mit Formaldehyd 5,7% bzw. 5,0% Letalmutationen. Nach HERSKOWITZ⁴ ist die Mutationsrate vom Alter der Larven abhängig. Bei einer Konzentration von 0,2% bewirkte Formaldehyd bei *Drosophilamännchen* in 4,2% Letalmutationen, wenn er innerhalb 12—24 Std nach Eiablage einwirkte; in früheren oder späteren Entwicklungsstadien betrug die Mutationsrate 7—9%. RAPOPORT⁵ nimmt auf Grund weiterer Versuche an, daß die Wirkung des Formaldehyds durch Reaktion mit einer der essentiellen Aminosäuren der Genorte zu erklären ist.

Bei konstanter Formaldehydmenge war die Mutationsrate um so höher, je mehr das Larvenfutter Hefe und Zucker enthielt. Auch bei alleiniger Zugabe von nur formyliertem Casein konnte ein deutlicher mutagener Effekt nachgewiesen werden. Dagegen war Exposition gegenüber gasförmigem Formaldehyd völlig wirkungslos³. AUERBACH⁶ schließt daraus, daß der freie Formaldehyd die tatsächliche mutagene Komponente darstellt, daß aber labile Verbindungen zwischen Formaldehyd und Aminosäuren als eine Art Trägersubstanz des Aldehyds in die Larven, unter Umständen auch direkt bis an die Keimzellen selbst, anzusehen sind.

Nach Röntgenbestrahlung von *Drosophilamännchen*, die durch intraabdominale Injektion submutagener Konzentrationen von Formaldehyd (0,042—0,05 molar) vorbehandelt waren, war nach SOBELS⁷ die Mutationsrate gegenüber gleichfalls bestrahlten, aber nicht formaldehydbehandelten Kontrollen signifikant gesteigert. Auch nach Vorbehandlung mit Cyanid oder Azid konnte ein gesteigerter mutagener Effekt beobachtet werden, der auf erhöhte H₂O₂-Bildung infolge Hemmung der Cytochrom- und Katalase-Enzymsysteme zurückgeführt wird⁸. Nach STERN⁹ wirkt auch Formaldehyd als Katalasehemmstoff und induziert H₂O₂-Bildung. Erfolgt eine Vorbehandlung mit Dihydroxydimethylperoxyd, dem organischen Peroxyd, der sich aus Formaldehyd und H₂O₂ bildet, tritt derselbe mutagene Effekt wie bei alleiniger Formaldehydbehandlung ein¹⁰. Der Wirkungsmechanismus des injizierten Formaldehyds läßt sich dann so erklären, daß Formaldehyd primär die Katalase hemmt, durch Katalasehemmung überschüssiges H₂O₂ entsteht, der Formaldehyd sich mit H₂O₂ unter Bildung organischer Peroxyde verbindet und erst diese organischen Peroxyde das eigentliche mutagene Agens darstellen.

Auch bei Bakterien wurde ein starker mutagener Effekt des Formaldehyds nachgewiesen¹¹. Die mutationsauslösende Wirkung wird mit der Funktion des Formaldehyds als Zwischenstufe des Glykokoll- und Sarkosin-Stoffwechsels erklärt.

¹ RAPOPORT, I. A.: C. R. Acad. Sci. URSS 54, 65 (1946); J. gen. Biol. UdSSR 8, 359 (1947).

² KAPLAN, W. D.: Science 108, 43 (1948).

³ AUERBACH, CH.: Science 110, 419 (1949).

⁴ HERSKOWITZ, I. H.: Amer. Naturalist 88, 45 (1954); Genetics 40, 76 (1955).

⁵ RAPOPORT, I. A.: Dokl. Acad. Nauk. SSSR 56, 537 (1947); 59, 1183 (1948); 60, 65 (1949).

⁶ AUERBACH, CH.: Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol. 16, 199 (1951).

⁷ SOBELS, F. H.: Nature (Lond.) 177, 979 (1956).

⁸ SOBELS, F. H.: Z. indukt. Abstamm.- u. Vererb.-Lehre 86, 399 (1955).

⁹ STERN, K. G.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 209, 176 (1932).

¹⁰ SOBELS, F. H.: Experientia (Basel) 12, 318 (1956).

¹¹ ENGELSBERG, E.: J. Bact. 63, 1 (1952). — DEMEREC, M., G. BERTANI u. J. FLINT: Amer. Naturalist 85, 119 (1951). — DEMEREC, M.: Proc. 9th Intern. Congr. Genetics (Bellagio), Suppl. Caryologia 6, 201 (1954).

Ähnlich wurden auch bei Schimmelpilzen — *Aspergillus*¹ und *Neurospora*² — durch Formaldehyd ausgelöste genetische Veränderungen beobachtet.

Daß Hexa als mutagene Substanz anzusehen ist, wurde bisher experimentell nur in einem einzigen Fall von RAPOPORT bewiesen. Auf Grund der leichten Abspaltung von Formaldehyd in saurem Milieu muß aber eine ähnliche mutagene Wirkung wie beim Formaldehyd in Betracht gezogen werden.

Carcinogene und cytostatische Wirkung

WATANABE und SUGIMOTO³ haben Ratten mit einer 35–40%igen Urotropinlösung subcutan behandelt. Nach 15 Monaten fanden sich bei 8 von 14 Ratten nach dauernder Injektion 7 Sarkome und 1 Schweißdrüsentumor, also in 57% aller Fälle. Es wird angenommen, daß an der Injektionsstelle Formaldehyd entsteht und als cancerogenes Agens wirkt.

Versuche über die cancerogene Wirkung von Hexa oder Formaldehyd aus der Zeit vor 1954 sind nicht bekannt⁴.

HENDRY, ROSE und WALPOLE⁵ untersuchten die Wirkung von Hexa, Formaldehyd und Paraformaldehyd auf das Wachstum von Walker-Tumoren bei Ratten. Durch keine der drei Verbindungen wurde das Tumorstadium nennenswert beeinflußt, so daß anscheinend eine cytostatische Wirkung dieser Stoffe nicht besteht.

Gesetzliche Regelungen

In den meisten Ländern dürfen nur in besonderen Vorschriften ausdrücklich gestattete Konservierungsmittel verwandt werden. In folgenden Ländern werden dabei weder Hexa noch Formaldehyd aufgeführt und sind demnach verboten: Belgien, Dänemark, Großbritannien, Griechenland, Irland, Jugoslawien, Spanien und USA⁶.

Hexa ist nach WAITZ⁶ in folgenden Ländern unter Angabe der höchst zulässigen Dosis und Beschränkung auf die Verwendung bei bestimmten Lebensmitteln zum größten Teil mit Deklarationszwang als Konservierungsmittel gestattet:

Finnland und Schweden: Fischpräserven max. 0,05%. Zur Käsezubereitung ohne Angabe der Höchstkonzentration.

Niederlande: Kaviar, andere Fischrogenprodukte und mit Essig zubereitete Fische, Muscheln und Schalentiere 0,1%.

Norwegen: Fischpräserven 0,05%; Kaviar 0,1%.

Portugal: Fischpräserven 0,025%; Kaviar 0,1%.

Schweiz: Kalt- und Kochmarinaden 0,025%.

Türkei: Fischrogen und Kaviar 0,1%.

Frankreich: Kaviar 0,1%.

DDR: Kaltmarinaden 0,025%; Krebscheren und -schwänze 0,05%; Kaviar, Fischrogen und Fischpasten 0,1%⁷.

Italien: Bei Fischen und Fischkonserven ohne Angabe von Höchstkonzentration, aber mit Deklarationszwang.

¹ THOM, CH. C.: J. Franklin Inst. **233**, 284 (1942).

² JENSEN, K. A., J. KOCH, B. KOLMARK u. W. WESTERGAARD: Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol. **16**, 245 (1951). — KØLMARK, G., u. M. WESTERGAARD: Hereditas (Lund) **39**, 209 (1953). — DICKEY, F. H., G. H. CLELAND u. C. LOTZ: Proc. nat. Acad. Sci. USA **35**, 581 (1949).

³ WATANABE, F., u. S. SUGIMOTO: Gann. **46**, 365 (1955).

⁴ BOYLAND, E.: Pharmacol. Rev. **6**, 345 (1954).

⁵ HENDRY, J. A., F. L. ROSE u. A. L. WALPOLE: Brit. J. Pharmacol. **6**, 201 (1951).

⁶ WAITZ, W.: Lebensmittelrechtl. Regelungen von Zusatzstoffen in 18 europ. Ländern. Schriftenreihe d. Bundes f. Lebensmittelrecht u. Lebensmittelkunde, H. 5. Wiesbaden: B. Behr's GmbH. 1957.

⁷ —: Diese Z. (Ges. u. VO) **90**, 40 (1950).

Süd-Afrikan. Union: Nur als Korrosionsschutzmittel, nicht aber als Konservierungsmittel zugelassen.

In Österreich, wo der Konservierungsmittelzusatz durch ein System von Punktzahlen für Lebensmittel und Rechnungszahlen für Konservierungsmittel geregelt wird, ist Hexa unter den 8 erlaubten Konservierungsmitteln mit der höchsten Rechnungszahl 13 zugelassen.

In der Bundesrepublik sind nach dem Entwurf einer Verordnung über Konservierungsmittel aus dem Jahre 1932, der bisher für die Industrie und Lebensmittelüberwachung richtungsweisend war, jedoch bisher keine Gesetzeskraft erlangt hat, folgende Höchstmengen Hexa gestattet: Bei Kaltmarinaden 0,025%; Krebschwänzen und -scheren 0,05% und bei deutschem Fischrogenkaviar und echtem Kaviar 0,1%¹.

Die Verwendung von Formaldehyd zur Behandlung von Lebensmitteln ist in den meisten Ländern generell und in folgenden Ländern ausdrücklich verboten: USA, Argentinien, England, Norwegen, Dänemark, Schweden, Schweiz und Deutschland (Bundesrepublik).

Als Ausnahme dazu ist in der Schweiz und in der Bundesrepublik lediglich die Behandlung von künstlichen Wursthüllen mit Formaldehyd erlaubt. In der Schweiz² ist als Höchstmenge 100 mg Formaldehyd pro 100 g Trockenware festgelegt. In Deutschland sind gesetzlich nur ganz geringe Mengen — wörtlich: sofern keine größeren Mengen an HCHO in das Wurstbrät gelangen, als bei der normalen Räucherung — erlaubt³.

Das Räuchern mit natürlichem Rauch ist in allen Ländern gestattet.

Schlußbetrachtung

Auf Grund der bisher vorliegenden Untersuchungen ist also beim Genuß von mit Hexa oder Formaldehyd behandelten Lebensmitteln mit folgenden gesundheitsschädigenden Wirkungen zu rechnen:

1. Mutagene Wirkung
2. Wirkung formylierter Proteine
3. Cancerogene Wirkung.

Hinzu kommt die zwar nicht direkt gesundheitsschädigende, aber für ein Konservierungsmittel ebenfalls abzulehnende Möglichkeit einer schönenden Wirkung.

Nach den langjährigen Erfahrungen mit der Verwendung als medizinisches Präparat und nach den bisherigen toxikologischen Untersuchungen ist Hexa im Gegensatz zu Formaldehyd als ungiftig anzusehen und es sind bei Einnahme des reinen Präparates keine wesentlichen gesundheitsschädigenden Wirkungen zu erwarten. Anders liegen die Verhältnisse bei Verwendung als Konservierungsmittel in sauren Lebensmitteln. Wie insbesondere die Arbeiten bei Fischpräserven gezeigt haben, wird vom zugesetzten Hexa stets Formaldehyd abgespalten, und es reichert sich in Lebensmitteln freier oder gebundener Formaldehyd besonders in Form formylierter Proteine an. Bei Anwendung als Konservierungsmittel ist also hinsichtlich der gesundheitsschädigenden Wirkung Hexa mit Formaldehyd gleichzusetzen, und es besteht zwischen beiden kein prinzipieller, sondern nur ein gradueller Unterschied. Von Bedeutung dabei ist nur, welche Mengen Formaldehyd unter den jeweiligen Bedingungen vom Hexa abgespalten und im Lebensmittel angereichert werden, und ob diese Mengen groß genug sind, um für eine gesundheitsschädigende Wirkung in Frage zu kommen.

Am wenigsten gesichert ist bisher die Möglichkeit einer cancerogenen Wirkung. Die vorerst als einzige darüber vorliegende Arbeit der japanischen Forscher mit

¹ SOUČI, S. W.: Zit. S. 432, Anm. 1.

² —: Ber. Eidg. Gesundheitsamt 26. II. 1953.

³ —: RdErl. v. 14. VI. 1940 (Min.-Erl. Inn. Verw. S. 575).

Anwendung relativ hoher Hexakonzentrationen — auch hier wird nicht Hexa, sondern nur der abgespaltene Formaldehyd als eigentlich wirksames Agens angesehen — bedarf wohl noch eingehender experimenteller Nachprüfung und Bestätigung. Auf jeden Fall ist aber damit auf einen bisher noch nicht beachteten Gesichtspunkt hingewiesen worden, der die mögliche gesundheitsschädigende Wirkung noch unterstreicht.

Ähnlich konnte auch eine schädigende Wirkung formylierter Proteine in der Nahrung bisher experimentell noch nicht eindeutig nachgewiesen werden. Die wenigen vorliegenden, meist älteren Arbeiten geben keinen sicheren Anhaltspunkt dafür, da es sich meist nur um kurzfristige Fütterungsversuche handelt. Genauere Ergebnisse sind nur durch langfristige Fütterungsversuche, so wie sie auch von der Lebensmittelkonservierungskommission gefordert werden, z. Z. jedoch noch weitgehend ausstehen, zu erwarten. Für eine mögliche schädigende Wirkung formylierter Proteine sprechen bisher nur die starke Toxicität bei parenteraler Verabreichung und der z. T. stark gehemmte Abbau durch bestimmte Verdauungsfermente. Wahrscheinlich verdient gerade dieses Problem wesentlich mehr Beachtung als es bisher gefunden hat.

Eindeutig in vielfachen Tierversuchen nachgewiesen und heute wohl allgemein anerkannt ist bisher nur die mutagene Wirkung des Formaldehyds. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang lediglich die Frage, inwieweit die bei Insekten und Mikroorganismen festgestellte Wirkung auch auf den Menschen übertragen werden kann. Aber derartige Überlegungen haben sekundären Charakter, wenn man den allgemeinen Grundsatz anerkennt, daß jeder Stoff, der bei irgendeiner Tierart Schädigungen hervorruft, als Lebensmittelzusatzstoff abzulehnen ist.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Konservierungsmitteln, bei denen nur eine einzige gesundheitsschädigende Wirkung besteht, sind beim Formaldehyd und genau so auch beim Hexa gleichzeitig mehrere parallel laufende gesundheitsschädliche Einflüsse unterschiedlicher Art in Betracht zu ziehen. Hinzu kommt die Möglichkeit der schönenden Wirkung, die bei anderen Konservierungsmitteln schon allein genügt, um eine Ablehnung zu rechtfertigen. Dementsprechend ist in den meisten Kulturstaaten die Formaldehydanwendung bei Lebensmitteln völlig verboten, und es wurde auch von der Lebensmittelkonservierungs-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft ein entsprechendes Verbot empfohlen. Grundsätzlich wäre wohl eine derartige Handhabung auch beim Hexa angebracht. Man könnte allerdings darüber diskutieren, ob nicht eine Beschränkung auf bestimmte, sehr geringe Höchstkonzentrationen genügen würde. Es ist bisher aber noch ungeklärt, ob bei chronischer Aufnahme ganz geringer Dosen freien oder gebundenen Formaldehyds in der Nahrung evtl. Kumulations- oder Summationseffekte eine Rolle spielen und ob noch andere unbekanntere Wirkungen eintreten können. Zudem ist es fraglich, ob bei derartigen sehr niedrig anzusetzenden Maximalkonzentrationen überhaupt in allen Fällen noch ein konservierender Effekt erreicht wird. Außerdem ist die Einhaltung und Kontrolle einer vorgeschriebenen Konzentration schwierig, da die Höhe der Formaldehydabspaltung von den verschiedensten Milieufaktoren und äußeren Bedingungen (Temperatur) abhängig und bei den einzelnen Produkten und Verarbeitungsbedingungen sehr variabel sein kann. Grundsätzlich ist daher auch beim Hexa ein generelles Verbot wünschenswert.

Allerdings stellt ein sofortiges Verbot z. Z. noch ein nicht zu unterschätzendes wirtschaftliches Problem dar. Ein Großteil der deutschen Fischindustrie ist heute noch weitgehend auf die Konservierung mit Hexa eingestellt und konnte bisher noch nicht völlig auf die Hexaanwendung verzichten, auch wenn heute bereits eine wesent-

liche Einschränkung propagiert wird. Es ist zwar praktisch möglich, beispielsweise Exportware für Länder mit Hexaverbot konservierungsmittelfrei herzustellen¹. Derartige Fabrikate müssen aber mit besonderer Sorgfalt aus nur hochwertigen Rohstoffen hergestellt werden, damit die für den Absatz und Verbrauch erforderliche Haltbarkeit gewährleistet wird. Bei der ungünstigen geographischen Lage der deutschen Fischfangplätze und der damit verbundenen langen Fahrtdauer, der fehlenden zusätzlichen Ausrüstung usw., ist diese Voraussetzung, nur beste Qualitäten anzulanden, noch nicht immer und überall gegeben. Infolge der bereits seit längerer Zeit schwebenden Diskussion über ein mögliches Hexaverbot ist die Fischindustrie selbst bemüht, Methoden zu finden, die eine Hexaanwendung entbehrlich machen. Erfolgversprechend scheint dabei weniger die Suche nach anderen unschädlichen Konservierungsmitteln zu sein als eine weitgehende Verbesserung der Qualität des angelandeten Fischmaterials, Verbesserung der Betriebshygiene, Umstellung auf neue Rezepturen unter Umständen mit größerer Säureverwendung, Ausbau der Kühlkette bei der Verteilung der Fertigwaren usw. Allerdings erfordern derartige Maßnahmen größeren wirtschaftlichen Aufwand und sind deshalb nur nach längerer Anlaufzeit zu verwirklichen.

Grundsätzlich müssen aber wirtschaftliche Gründe vor gesundheitlichen Überlegungen in den Hintergrund treten. Wirtschaftliche Gesichtspunkte dürften die Entscheidung über ein Hexaverbot nur insoweit beeinflussen, daß eine entsprechend befristete Übergangsregelung zur Überbrückung der entstehenden wirtschaftlichen Schwierigkeiten in Betracht zu ziehen ist.