II. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald. Die Ameisensäure als Antisepticum.

Von
Prof. Dr. Hugo Schulz.

In Gemeinschaft mit meinen Schülern, den Herren Dr. G. Hoffmann und Dr. W. Thol, habe ich im Verlaufe des verflossenen Jahres eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt, die den Zweck hatten, die nicht aromatischen organischen Säuren auf ihre Fähigkeit hin, Fäulnis und Gärungsvorgänge zu beeinflussen, zu prüfen. Gerade diese eben genannte Gruppe ist bei den zahlreichen Studien über Antisepsis etwas stiefmütterlich behandelt worden, an einer vergleichenden Uebersicht ihrer Leistungsfähigkeit fehlte es bisher gänzlich. Die ausführlichere Darstellung der einzelnen Versuche geben die von beiden genannten Herren verfassten Inaugural-Dissertationen¹⁾, ich kann mich daher hier auf eine Angabe der Gesamtergebnisse beschränken.

Von vornherein wurden die nur schwierig zu beschaffenden, sowie auch die in Wasser unlöslichen Säuren unberücksichtigt gelassen. Die Anordnung der Versuche war eine möglichst einfache, da ein Hauptgesichtspunkt der war, die eventuelle Brauchbarkeit jeder einzelnen Säure für das praktische Leben und eine allgemeinere Verwendung zu eruieren.

Ich gebe im Folgenden zunächst die Resultate, welche die einzelnen Säuren bei der gewöhnlichen Fibrinfäulnis lieferten. Da es sich bei diesen, wie aus den weiteren Versuchen ergab, dass die Ameisensäure eine exceptionelle Stellung einnahm, so mögen die mit ihr erzielten Resultate gesondert besprochen werden.

Die in bekannter Weise — zwei bis drei Flocken von Blutfibrin in vorher ausgekochtem destillirtem Wasser suspendirt und mit

¹⁾ G. Hoffmann. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Ameisensäure. Greifswald 1884.

W. Thol. Ueber den Einfluss nicht aromatischer organischer Säuren auf Fäulnis und Gärung. Greifswald 1885.

den Säuren in wechselnden Mengenverhältnissen versetzt — vorgenommenen Versuche ergaben zunächst, dass

1) Essigsäure, bis zu 0,5 Proc. herab, die Fibrin enthaltende Flüssigkeit 5 Monate lang klar und geruchlos liess, von einem geringen Geruch nach Essigsäure abgesehen. Bei den stärkeren Concentrationen kam es zu starker Verquellung oder auch zur völligen Verflüssigung der Fibrinflocken. Ein mit 0,25 Proc. dargestellter Ansatz zeigte nach einem Monat Schimmelvegetation, die bei noch geringerem Essigsäuregehalt — 0,1—0,05 Proc. — schon in 3—4 Tagen sich gleichfalls entwickelte.¹⁾

2) Propionsäure. Bis zu 0,25 Proc. Gehalt herab blieb, von der allerdings weniger stark ausgeprägten Fibrinquellung abgesehen, während 5 Monaten alles unverändert. Bei 0,1 Proc. trat nach 6 Tagen deutliche Fäulnis auf, die Controllprobe war schon nach 2 Tagen verfault.

3) Buttersäure. Die Fibrinquellung noch weniger stark wie bei 1 und 2. Bis zu 0,1 Proc. Säuregehalt herab blieb 5 Monate lang jede Spur von Fäulnis aus. Ein Ansatz mit 0,05 Proc. Gehalt war nach 10 Tagen verschimmelt.

4) Oxalsäure. Bei dieser Säure stand, entsprechend dem bekannten Verhalten der Oxalsäure, die Fibrinquellung im umgekehrten Verhältnisse zur Concentration, sie war bei 0,1 Proc. Gehalt an Säure am stärksten ausgesprochen, die höheren Concentrationen bedingten Schrumpfung der Fibrinflocken. Die Beobachtungszeit erstreckte sich auf einen Monat, nach Ablauf dieser Zeit war bis 1 Proc. Oxalsäuregehalt herab keine Veränderung zu sehen, 0,5 Proc. liess nach 14 Tagen Fäulnis eintreten.

5) Milchsäure. Bei ihr wieder starke Fibrinquellung, nach 18 Tagen zeigte sogar ein Ansatz mit 5 Proc. Schimmelflocken.

6) Bernsteinsäure. Die Fibrinquellung war weniger stark. Ein Ansatz mit 5 Proc. war nach 14 Tagen von Schimmelfäden durchsetzt.

7) Weinsäure. Bei stärkerer — 5 Proc. — Concentration wurde das Fibrin verflüssigt. Aber auch hier zeigte dieselbe Concentration, und zwar schon nach 8 Tagen, Schimmelbildung.

8) Apfelsäure. Abgesehen von der schwächeren Fibrinquellung verhielt sich diese Säure wie die vorhergehende.

9) Citronensäure. Die Fibrinquellung wie bei der Weinsäure, aber auch hier bei 5 Proc. schon nach 8 Tagen Schimmelbildung.

Das Auftreten von Schimmel war bei diesen Versuchen jedenfalls störend. Es bestätigte indess die, meines Wissens zuerst von Binz ausgesprochene Ansicht, dass selbst geringe Spuren von Schwefelsäure genügen, in dazu geeigneten Medien eine bald sich entwickelnde Pilzvegetation hervorzurufen. In der That spielt ja auch bei der Darstellung aller der Säuren, bei denen wir das Verschimmeln der Ansätze bemerkten, die Schwefelsäure eine Rolle. Die von uns benutzten Säuren entstammten sämtlich dem hiesigen chemischen Institut, waren also jedenfalls rein und gaben auch keine Schwefelsäurereaction mit Chlorbaryum. Es bedarf aber auch nur verschwindender Mengen von Schwefelsäure, um gleichwohl einen günstigen Boden für die Schimmelvegetation zu liefern. Dass der weiteren Anwendung der Citronensäure die übele Eigenschaft des leichten Schimmels hindernd im Wege steht, habe ich schon früher erwähnt.²⁾

Wir hofften, die Schimmelbildung umgehen, beziehentlich ihr zuvorkommen zu können, wenn wir eine Substanz wählten, die schneller der Fäulnis verfällt, wie das Fibrin. Es wurden deshalb die gleichen Versuche wiederholt, aber mit frischem Schweinepancreas, das in kleinen Stücken den einzelnen Säurelösungen zugesetzt wurde. Auch hier indess zeigte sich ein ähnliches Verhalten, in Rücksicht auf die Schimmelbildung, wie wir es vorher schon kennen gelernt hatten.

1) Essigsäure. Bis zu 0,5 Proc. herab blieben die Ansätze 6 Monate lang klar und geruchlos. 0,1 Proc. verschimmelte nach 5 Tagen, 0,05 Proc. war nach 4 Tagen verfault. Dieses Resultat steht in scheinbarem Widerspruche zu den Befunden von N. Sieber,³⁾ welche schon nach 3 Tagen bei 0,5 Proc. Essigsäure Pancreasfäulnis ergaben. Sieber aber liess die Vorgänge stets bei einer Temperatur von 40—45° sich vollziehen, während bei unseren Versuchen die Temperatur nur zwischen 15 bis 20°, also der gewöhnlichen Zimmerräume, schwankte.

2) Propionsäure. Bis 1 Proc. herab blieb 6 Monate lang

¹⁾ Hier, wie überhaupt bei allen folgenden Versuchen war stets eine Controllprobe mit angesetzt, die nur das zum Faulen bestimmte Material mit destillirtem Wasser enthielt. Sämtliche Ansätze befanden sich in kleinen, 30 g fassenden Gläsern mit gut eingeschliffenen Glasstöpseln.

²⁾ Die antiseptischen Eigenschaften der Citronensäure. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1883. No. 17.

³⁾ N. Sieber. Journ. f. pract. Chemie. N. F. 1879. Bd. 19. S. 433.

der Ansatz unverändert. 0,5 Proc. liess nach 10 Tagen Fäulnis auftreten.

3) Buttersäure. Verhielt sich wie die Propionsäure, nur war bei 0,5 Proc. schon nach 5 Tagen Fäulnis wahrzunehmen.

4) Oxalsäure. Verhielt sich bis 1 Proc. herab wie die vorigen, bei 0,5 Proc. traten nach 5 Tagen die ersten Spuren von Schimmelvegetationen auf.

5) Milchsäure. 2,5 Proc. liessen im Verlaufe von 6 Monaten keine Fäulnis aufkommen, bei 1 Proc. Gehalt trat nach 10 Tagen Fäulnis ein.

6) Bernsteinsäure. Hier trat schon nach 11 Tagen, selbst bei einer Concentration von 2,5 Proc. deutliche Schimmelbildung auf.

7) Weinsäure. Der Ansatz schimmelte, selbst bei einem Säuregehalt von 2,5 Proc., schon nach 5 Tagen.

8) Apfelsäure. Bei ihr prävalirte die Fäulnis vor der Schimmelbildung, indem ein Ansatz mit 2,5 Proc. nach 9 Tagen völlig verfault erschien.

9) Citronensäure. Bei 2,5 Proc. Schimmelbildung nach 7 Tagen. Die schwächeren Concentrationen, von 0,1 Proc. herab, verfaulten innerhalb einer Zeit von 4 Tagen.

Das eigenthümliche Verhalten der Säuren aus der Fettsäurereihe sowie der Oxalsäure, die Fäulnis kräftiger beeinflussen zu können wie die übrigen besprochenen Säuren, zeigte sich auch bei Versuchen, bei denen die Säuren auf die Thätigkeit der Hefe einwirken konnten. Bei sämtlichen Ansätzen wurde gleichviel Flüssigkeit mit gleichem Zuckergehalt, gleicher Gewichtsmenge Hefe, und dem entsprechenden, je nach dem Ansätze variirenden Säuregehalte über Quecksilber in Endiometerröhrchen angesetzt, bei nur innerhalb weniger Grade schwankender Aussentemperatur, — 16—18°. Es ergab sich dabei folgendes Resultat, dem ich, des Vergleiches wegen, die bei der Pancreasfäulnis erhaltenen Werthe direct entgegensetze:

	Ia. Hefegährung = 0.	Ib. Bemerkungen zu Ia.	IIa. Pancreas- fäulnis = 0.	IIb. Dauer der Beobach- tung bei IIa.
Essigsäure	1:66,66...		1:200	6 Monate.
Propionsäure . . .	1:66,66...		1:100	6 Monate.
Buttersäure	1:66,66...		1:100	6 Monate.
Oxalsäure	1:200		1:100	6 Monate.
Milchsäure	1:11.11...		1:40	6 Monate.
Bernsteinsäure . . .	1:11.11...	noch nicht völlig.	1:40	11 Tage.
Weinsäure	1:12,5	noch nicht völlig.	1:40	5 Tage.
Apfelsäure	1:7.142	noch nicht.	1:40	9 Tage.
Citronensäure . . .	1:7.353	noch nicht ganz.	1:40	7 Tage.

Wie man sieht, ist von einer grösseren Leistungsfähigkeit in unserem Sinne eigentlich nur bei der, durch ihre Giftigkeit vom allgemeinen Gebrauch ausgeschlossenen Oxalsäure zu reden und dann weiter bei den Fettsäuren, von denen aber auch nur die eine, die Essigsäure die Berücksichtigung verdient, die sie im gewöhnlichen Leben als leidliches Conservierungsmittel längst gefunden hat. Propion- und Buttersäure sind ihrer unangenehmen äusseren Eigenschaften wegen auch von einer weiteren Verwendung ausgeschlossen.

Es scheint demnach, dass die zur nicht aromatischen Gruppe gehörenden, organischen Säuren für die Zwecke der Antisepsis ohne Belang sind. Doch haben wir eine Ausnahme constatiren können, und zwar eine ganz prägnante und deutlich ausgesprochene bei der Ameisensäure.

Ueber die Gährungs- und Schimmelvorgänge beeinflussende Kraft der Ameisensäure habe ich in der Literatur nur eine kurze Angabe von Feyerabendt¹⁾ gefunden. Er giebt an, seit zwei Jahren Zucker- und Essiggurken, mit Ameisensäure versetzt, in Häfen mit lose aufliegenden Glasdeckeln conservirt zu haben, ohne dass eine Spur von Schimmelbildung sich zeigte. Essig, Fruchtsäfte, Leim, Tinte etc., die einen Zusatz von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Proc. Ameisensäure erhalten hatten, hielten sich schimmelfrei.

Wir haben diese Angabe nachgeprüft in folgender Weise: Schwarzbrot wurde mit destillirtem Wasser zu einem dicken zähen Brei gekocht, davon Proben mit verschiedenem Gehalt an Ameisensäure und, der Controle wegen auch mit Essigsäure, in kleine Kolben gebracht und dann auf die Oberfläche jeder Brodprobe ein kleines Stückchen verschimmelten Brodes gelegt. Dann wurden die Kolben mit Wattebauschen verschlossen. Das Versuchsergebniss war:

Die Proben von Brodbrei mit einem Gehalt an Ameisensäure von 1,0—0,5 und 0,25 Proc. waren nach 2 Monaten noch völlig unverändert, selbst auf den absichtlich eingeführten, verschimmelten

Brodstückchen war die Schimmelbildung in vollkommenes Stocken gerathen. Unter der Concentration von 0,25 Proc. leistete die Ameisensäure nicht mehr viel, 0,1 Proc. hielt die Schimmelbildung nur wenig auf.

Die zum Vergleich herangezogene Essigsäure liess bei einer Stärke von 0,5 Proc. bereits nach 12 Tagen Schimmelplaques auf dem Brodbrei entstehen. 0,1 Proc. leistete überhaupt nichts mehr.

Bei den weiteren Proben, die mit der Fäulnis leicht unterworfenen Eiweisskörpern vorgenommen wurden, zeigte sich wiederum die ausgesprochene antiseptische Kraft der Ameisensäure.

Blut, das Ameisensäure im Verhältnisse von circa nur 1 Proc. enthielt, blieb 6 Monate lang frei von jeder Spur von Fäulnis.

Pancreas, in gleicher Weise wie oben angegeben zum Versuche benutzt, blieb im Wasser mit 0,5 Proc. Ameisensäure 6 Monate lang frei von Fäulnis.

Fibrin hielt sich in einer 0,25proc. Lösung von Ameisensäure 5 Monate lang frei von Fäulnis.

Bakteriennährflüssigkeit, nach der Angabe von Bucholtz¹⁾ dargestellt, blieb bei einem Gehalt von 0,25 Proc. Ameisensäure 6 Monate lang klar und unverändert, während eine, nur 0,05 Proc. enthaltende Probe nur 14 Tage länger sich klar erhielt wie eine gleichzeitig ohne Ameisensäure hergestellte Controlprobe.

Gelatine mit einem Gehalt bis zu 0,25 Proc. Ameisensäure herab versetzt, bewies sich als untauglich für die weitere Ausdehnung der Fäulnis, die durch das Zusetzen eines Tropfens Fleischjauche absichtlich ins Werk gesetzt wurde. Die Gelatine blieb klar und völlig unverändert, während eine Controle ohne Ameisensäure, mit einem Tropfen derselben Jauche versetzt, schon nach einem Tage Auswachsen des Fäulnisheerdes und bald darauf beginnende Verflüssigung zeigte.

Die Vergärung des Rohzuckers endlich wird unmöglich gemacht, wenn die Zuckerlösung einen Ameisensäuregehalt von 0,05 Proc. besitzt,²⁾ also das Lösungsverhältniss = 1:2000 ist.

Nach allen diesen Resultaten haben wir also in der Ameisensäure ein Antisepticum, das eine weitere Beachtung verdient. Es kommt noch dazu, dass sie im Preise nicht wesentlich höher steht wie die Carbolsäure, — sie wird in der Technik in grossen Quantitäten gebraucht — sowie ferner die Annehmlichkeit, dass sie sich in allen Verhältnissen in Wasser löst und in den nothwendigen Verdünnungen geruchlos ist.

Es wäre nur noch festzustellen, ob die Ameisensäure im Stande ist, in den zur Antisepsis brauchbaren Concentrationsgraden schädliche Eigenschaften zu entfalten. Dass die unverdünnte Ameisensäure stark ätzt, ist bekannt. Versuche mit der Säure an Thieren bei innerlicher Einverleibung sind, meines Wissens, zuerst von Mitscherlich³⁾ veröffentlicht. Er fand, dass 15 g einer 7proc. Ameisensäurelösung, direct in den Magen gebracht, ein Kaninchen in 24 Stunden tödtete. Die Section ergab die Hauptveränderungen im Magen, in welchem sich die Symptome starker Gastritis voranden. Ausserdem bestand frische Nephritis. Dagegen fand Rabuteau⁴⁾ bei sich selbst, dass der Genuss von 3,5 g ameisen-saurem Natron ohne irgend welche Wirkung blieb, auch verspeiste er einen mit verdünnter Ameisensäure bereiteten Salat zwar ohne Behagen aber auch ohne irgend welche nachfolgenden Symptome.

Arloing⁵⁾ fand, dass 1 g des Natronsalzes, auf 1 kg Körpergewicht gegeben, bei Thieren Herzlähmung und den Tod herbeiführte. Ein Kaninchen, dem wir 9 Tage lang täglich 1 g ameisen-saures Natron in Wasser gelöst subcutan gaben, zeigte keinerlei Veränderungen. Dahingegen zeigte sich Ameisensäure, in der Stärke von 0,01 Proc. Paramacien enthaltender Heujauche zugesetzt, noch genügend, um die Thiere regungslos zu machen.

Es ist eine alte Erfahrung, dass solche Mittel, von denen man hinsichtlich ihrer antiseptischen Leistungsfähigkeit etwas verlangen darf, bei einer bestimmten Concentrationsstufe oder auch unter besonders ungünstigen anderweiten Verhältnissen schädlich wirken können. Bei der Ameisensäure wird diese letztere Eigenschaft jedenfalls sehr eingeschränkt durch die Möglichkeit, auch bei stärkeren Verdünnungen noch Erfolge erzielen zu können. Nach Allem, was wir bis jetzt von

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1879. Bd. 4. S. 3.

²⁾ Man hat bemerkt, dass frischer Honig, der immer etwas Ameisensäure enthält, sich unverändert Jahre lang conserviren lässt, während der, durch Kochen mit Wasser, Filtriren und nachfolgendes Eindicken von der Säure befreite, gereinigte Honig, viel leichter und früher der Gährung anheimfällt.

³⁾ De acidis aceticis, oxalici etc. effectu in animalibus observatio. 1845. Ref. in Schmidt's Jahrb. 1847. S. 236.

⁴⁾ Gaz. médicale d. Paris. 1871. No. 43, 46, 48.

⁵⁾ Bulletin gén. d. thérap. 1879.

¹⁾ Industrie-Blatt 1877. S. 262. Ref. im Jahresbericht über die Fortsch. d. Pharmakognosie etc. 1878. S. 294.

ihr kennen gelernt haben, ist sie aber jedenfalls werth, eine grössere Berücksichtigung zu finden, als ihr bis jetzt zu Theil geworden ist.
Greifswald, April 1885.