

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik und dem Chemischen Institute
der Universität Breslau.)

Zur „*Buscaino-Reaktion*“.

Von
K. H. Slotta und R. Hamburger.

(*Eingegangen am 19. Juni 1933.*)

Seitdem *Buscaino* die Behauptung aufgestellt hat¹, daß sich der Harn von Patienten mit gewissen Geisteskrankheiten (Schizophrenie usw.) beim Kochen mit Silbernitratlösung im Gegensatz zum Harn von Gesunden schwarz färbt, wurde diese Reaktion von verschiedenen Seiten überprüft. Während *Buscaino* seiner Reaktion unbedingten diagnostischen Wert beimißt und die Schwarzfärbung auf das Vorhandensein von pathologischen Aminen zurückführt, die immer im Harn als Folge der Stoffwechselstörungen auftreten sollen und die nach seiner Meinung die Ursache der betreffenden Geisteskrankheiten sind, erkennt *Cabernard*² den diagnostischen Wert nur bedingt an; *Bettzieche*³ und *A. Müller*⁴ sprechen der Reaktion jede Bedeutung ab.

Im Verfolge chemischer Arbeiten wollten wir das Vorhandensein bestimmter Stoffe im Harn feststellen und hofften hierzu die „*Buscaino-Reaktion*“ mit heranziehen zu können. Als wir sie aber überprüften, fanden wir, daß der Ausfall der Reaktion wirklich einfach vom Gehalt des Harns an Chloriden und Harnsäure abhängig ist, wie schon von anderer Seite³ ausgeführt wurde.

Wir haben 250 Harne von etwa 80 verschiedenen Patienten auf ihr Verhalten gegenüber Silbernitratlösung untersucht und in jedem einzelnen Falle die Säurestufe bestimmt, sowie eine quantitative Bestimmung des Gehaltes an Chloriden und Harnsäure vorgenommen. Die Bestimmungen zeigten eindeutig, daß Harne mit *hohem* Chloridgehalte stets *weißgraue*, gelbe bis höchstens braune Niederschläge (= „*Buscaino negativ*“) ergaben, während Harne mit niedrigem Chloridgehalte dunkelgraue bis *schwarze* Niederschläge (= „*Buscaino positiv*“) lieferten; bei

¹ *Buscaino, V. M.*: Psychiatr.-neur. Wschr. **27**, 277 und 287 (1925).

² *Cabernard, L.*: Schweiz. med. Wschr. **8**, 570 (1927).

³ *Bettzieche, F.*: Dtsch. med. Wschr. **53**, 1511 (1927); Z. Neur. u. Psychiatr. **124**, 136 (1930).

⁴ *Müller, A.*: Schweiz. med. Wschr. **9**, 379 (1928).

mittleren Chloridgehalten war die Reaktion teils negativ, teils positiv, was deutlich vom Verhältnisse Harnsäure zum Chlorid abhing. Die Angabe¹, daß bei einem Verhältnisse Harnsäure zu Chlorid von 1 : 15 und darüber die „Buscaino-Reaktion“ positiv, bei einem solchen von 1 : 30 und darunter aber negativ ist, bestätigte sich. Die Wasserstoffionenkonzentration des Harnes hat keinerlei Einfluß auf den Verlauf der Reaktion. Ebenso haben wir bald positive, bald negative „Buscaino-Reaktion“ mit den mehrere Tage hintereinander untersuchten Harnen von akuten Schizophrenen erhalten. Auch in einem ganz eindeutigen Falle von Paralyse wurde entgegen früheren Angaben² stets positive Reaktion festgestellt.

Die Richtigkeit dieser Befunde wurde dadurch bestätigt, daß „Buscaino-positive“ Harne nach entsprechender Kochsalzzugabe „Buscaino-negativ“ wurden. Ebenso gelang es, von Patienten, deren Harne mehrere Tage hintereinander positive Reaktion zeigten, dadurch negativ reagierende Harne zu erhalten, daß den Patienten Kochsalz eingegeben wurde. Auch eine Anzahl Harne von gesunden Personen wurden geprüft, sie hatten in der überwiegenden Anzahl der Fälle einen hohen Chloridgehalt und waren dementsprechend „Buscaino-negativ“. Vielleicht wird diese Tatsache durch die gewürzreiche Kost der Gesunden, ihre stärkere körperliche Tätigkeit und die durch sie bedingte stärkere Ausscheidung von Schweiß hervorgerufen, denn es läßt sich denken, daß der Harn infolge dieser Bedingungen verhältnismäßig konzentrierter und chloridreicher ist.

Zum Schluß haben wir reine Harnsäure und reines Kochsalz in wechselndem Verhältnisse in destilliertem Wasser aufgelöst und mit diesen Lösungen die „Buscaino-Reaktion“ durchgeführt. Auch diese sozusagen synthetischen Harne waren bei hohem Chloridgehalte „Buscaino-negativ“, bei niedrigem „positiv“ und wiesen die gleiche Abhängigkeit vom Verhältnis des Harnsäure- zum Chloridgehalte auf: Beim Verhältnis von Harnsäure zu Chlorid von 1 : 10 war die „Buscaino-Reaktion“ deutlich positiv, bei einem solchen von 1 : 15 schwach positiv (Niederschläge grau) und bei 1 : 20 deutlich negativ.

Nach diesen Feststellungen muß also der „Buscaino-Reaktion“ jeder diagnostische Wert abgesprochen werden; und es dürfen aus der Farbe der Niederschläge mit Silbernitratlösung keinerlei Schlüsse auf das Vorhandensein oder die Abwesenheit bestimmter Abbauprodukte im Harn gezogen werden.

Es wäre reizvoll, in den Chemismus der Schwarzfärbung des Silberchlorides tiefer einzudringen, doch dürfte diese zuerst so leicht erscheinende Aufgabe aus den verschiedensten Gründen größte Schwierigkeiten bieten,

¹ Bettzieche, F.: Dtsch. med. Wschr. **53**, 1511 (1927); Z. Neur. u. Psychiatr. **124**, 136 (1930).

² Boström u. Brechling: Münch. med. Wschr. **71**, 285 (1924).

Wenn man auch als sicher annehmen kann, daß die Schwarzfärbung des Silberchlorides auf seiner teilweisen Reduktion zu kolloidem Silber beruht, nachdem man die Subhaloidtheorie für solche Vorgänge verlassen hat, so hängt gerade die Bildung von kolloidem Silber von so vielerlei Unwägbarkeiten ab, daß es fürs erste genügen soll, endgültig die Tatsachen sichergestellt zu haben, und die widersprechenden Ansichten früherer Autoren durch neue Versuche zu stützen, beziehungsweise ihnen durch experimentelles Material entgegenzutreten.

Beschreibung der Versuche.

Die „*Buscaino-Reaktion*“ wurde stets im Verhältnis Harn : 5%iger Silbernitratlösung, wie 1 : 1 ausgeführt, weil eindeutige Ergebnisse überhaupt nur dann möglich sind, wenn Silbernitrat stets in großem Überschusse vorhanden ist¹; im übrigen wurde nach den eigenen Angaben *Buscainos*² vorgegangen, also 30 Sek. mit einer 5%igen Silbernitratlösung zum Kochen erhitzt.

Der *Chloridgehalt* des mit Blutkohle entfärbten und neutralisierten Harns wurde durch Titration mit 0,1 n Silbernitratlösung und Kaliumchromat als Indicator bestimmt³.

Die *Harnsäure* wurde als Ammoniumsalz gefällt, das Ammoniumurat in Natronlauge gelöst, und diese Lösung mit Phosphorwolframsäure versetzt. Der Harnsäuregehalt ergab sich aus der colorimetrischen Bestimmung des erhaltenen Farbbtones im *Autenrieth-Colorimeter*⁴, wobei ein Vergleichskeil und eine Harnsäurekurve, wie sie käuflich zu haben sind, benutzt wurden. Die Genauigkeit des Verfahrens wurde mit reinster Harnsäure überprüft.

Die *Wasserstoffionen-Konzentration* der Harne wurde im Komparator mit p- und m-Nitrophenol als Indicatoren bestimmt. Von einer genaueren Bestimmung der Säurestufe, etwa im 3-Stufencolorimeter konnte Abstand genommen werden, da die einzelnen Versuche deutlich zeigten, daß der pH-Wert des Harnes gar keinen Einfluß auf den Ausfall der „*Buscaino-Reaktion*“ hat.

1. Einfluß des Chloridgehaltes.

Wie bereits vorstehend ausgeführt, werden eindeutige Resultate der „*Buscaino-Reaktion*“ dann erhalten, wenn die Harne sehr niedrigen oder sehr hohen Chloridgehalt aufweisen.

Waren 0,9 g Chlorid und weniger in 100 ccm Harn enthalten, so war die „*Buscaino-Reaktion*“ ausnahmslos positiv. Es traten schwarze bis grauschwarze Niederschläge auf: bei Chloridmengen von 1,4 g und mehr in 100 ccm Harn wurden stets braune oder lichtgraue Niederschläge erhalten, die Reaktion war eindeutig negativ. Die Harne, die zwischen 0,9 und 1,4 g Chlorid in 100 ccm enthielten, gaben keine so charakteristischen Niederschläge, und es kam auch vor, daß bei demselben Gehalte an Chloriden ein Harn positive, ein anderer negative Reaktion zeigte. Durch die gleichzeitige Bestimmung der Harnsäure wurde aber auch über diese Erscheinung Aufschluß gegeben. Es seien folgende Versuche herausgegriffen (s. Tabelle I).

¹ Bettzieche, F.: Dtsch. med. Wschr. **53**, 1511 (1927); Z. Neur. u. Psychiatr. **124**, 136 (1920).

² Buscaino, V. M.: Psychiatr.-neur. Wschr. **27**, 277 und 287 (1925).

³ Bang, J. u. Larsson: Nach T. Brugsch u. A. Schittenhelm: Klinische Laboratoriumstechnik Bd. 2, S. 789 (1924).

⁴ Autenrieth, W. u. A. Funk: Münch. med. Wschr. **61**, 457 (1914); Chem. Zbl. **1915 I**, 918.

Bei mittleren Chloridgehalten ist also die „*Buscaino-Reaktion*“ dann positiv, wenn der Harnsäuregehalt relativ hoch, negativ, wenn er verhältnismäßig niedrig ist. Diese Feststellung konnte in etwa 40 Versuchsfällen immer wieder gemacht werden.

Etwa 50 deutlich „*Buscaino-positive*“ Härne wurden wie folgt behandelt:

Zu 3 ccm Harn wurden einmal 5 ccm 0,2 n Natrium-chloridlösung und 8 ccm 5%ige Silbernitratlösung, im Parallelversuch 5 ccm destilliertes

Wasser sowie 8 ccm Silbernitratlösung hinzugefügt und 30 Sek. gekocht. Die mit Chlorid versetzte Probe war jetzt „*Buscaino-negativ*“, während die mit Wasser versetzte auch weiterhin positiv blieb. Von diesen Versuchen seien nachstehende ziffernmäßig angeführt:

	g Harnsäure in 100 ccm	g NaCl in 100 ccm	Verhältnis Harnsäure: NaCl	<i>Buscaino-</i> Reaktion
1.	0,0700	1,252	1 : 18	positiv
2.	0,0640	1,346	1 : 21	„
3.	0,0585	1,339	1 : 39	negativ
4.	0,0285	1,229	1 : 41	„

Tabelle 2.

	g NaCl in 100 ccm	<i>Buscaino-</i> Reaktion	Nach Zusatz von 5 ccm 0,2 n NaCl-Lösung	
			g NaCl in 100 ccm	<i>Buscaino-</i> Reaktion
5.	0,421	positiv	0,889	negativ
6.	0,878	„	1,060	„
7.	0,491	„	0,915	„
8.	0,761	„	1,016	„

Der Harn eines Paralytikers wurde längere Zeit täglich untersucht; er enthielt wenig Chlorid und war ausgesprochen „*Buscaino-positiv*“ (1. Tag). Sobald dem Patienten außer der normalen Krankenkost 10 g Kochsalz eingegeben wurden, ergab der Harn nach 4 (2. Tag), bzw. 18 Stunden (3. Tag) folgende Ergebnisse:

Tabelle 3.

Tag	g Harn- säure in 100 ccm	g NaCl in 100 ccm	<i>Buscaino-</i> Reaktion
1.	0,0365	0,749	positiv
2.	0,0405	1,071	negativ
3.	0,0175	0,959	„

Derselbe Versuch wurde mit einem akut Schizophrenen gemacht, dessen Harn ebenfalls ständig „*Buscaino-positiv*“ gewesen war:

Tabelle 4.

Tag	g Harnsäure in 100 ccm	g NaCl in 100 ccm	<i>Buscaino-</i> Reaktion
1.	0,0245	0,819	positiv
2.	0,0205	1,825	negativ (2 Std. nach NaCl-Gabe)
3.	0,0650	1,802	” (6 ” ” ”)
4.	0,0315	1,638	” (18 ” ” ”)

2. Einfluß der Harnsäure:

Der Gehalt an Harnsäure im Harn, der an und für sich stark schwankt (es wurden Mengen von 0,005—0,086 g in 100 ccm gefunden), hat bei weitem keinen so großen Einfluß auf die Farbe der mit Silbernitratlösung erhaltenen Niederschläge, wie der Chloridgehalt. So wurde bei so geringen Harnsäuremengen, wie 0,005 g in 100 ccm und andererseits bei so großen wie 0,06 g und darüber wiederholt sowohl positive als auch negative „*Buscaino-Reaktion*“ festgestellt. Lediglich Harne mit 0,07—0,085 g Harnsäure in 100 ccm waren stets „*Buscaino-positiv*“; doch lagen zu wenig derartige Fälle vor, und bei ihnen war zudem der Chloridgehalt sehr gering, weshalb nicht behauptet werden soll, daß der hohe Gehalt an Harnsäure die primäre Ursache für die positive Reaktion war.

Um die Richtigkeit der von uns aus den Versuchen gezogenen Schlüsse zu kontrollieren, wurden noch nachstehende Mengen Harnsäure und Natriumchlorid in je 100 ccm Wasser gelöst, und diese Lösungen, die alle einen p_H -Wert von 6,4 aufwiesen, untersucht:

Tabelle 5.

	mg Harn- säure	mg NaCl	Verhältnis Harnsäure: Chlorid	<i>Buscaino-Reaktion</i>	Niederschlag
1.	30	300	1 : 10	stark positiv	schwarz
2.	30	450	1 : 15	positiv	grauschwarz
3.	30	600	1 : 20	schwach positiv	grau
4.	80	800	1 : 10	"negativ"	"
5.	80	1200	1 : 15	"negativ"	lichtgrau
6.	80	1600	1 : 20	"	weißgrau

Wenn auch das Verhältnis zwischen Harnsäure und Chlorid für den Ausfall der „*Buscaino-Reaktion*“ eine gewisse Rolle zu spielen scheint, so ist gerade aus diesen synthetischen Versuchen äußerst klar ersichtlich, daß vor allem der Chloridgehalt als solcher maßgebend ist, denn bei den beiden Versuchstypen mit derselben Verhältniszahl von Harnsäure zu Chlorid, also z. B. Versuch 1 und 4 oder 2 und 5 oder 3 und 6 ist die „*Buscaino-Reaktion*“ in den Fällen mit geringeren Kochsalzmengen immer stärker positiv.

Daß die „*Buscaino-Reaktion*“ nicht nur bei bestimmten Krankheiten auftritt und somit keinen Hinweis auf spezifische Abbauprodukte im Harn gestattet, geht nicht nur aus unseren bisher beschriebenen Versuchen klar hervor, sondern ist auch aus der nachstehenden Aufstellung ersichtlich (s. Tabelle 6).

Wir haben auch Harne von Patienten mit anderen Krankheiten untersucht, aber in der obigen Aufstellung sind nur jene Krankheitsgruppen berücksichtigt, aus denen uns zahlreiche Patienten oder vielmehr ihre Harne zur Verfügung standen. Die Harne der Gesunden stammten größtenteils vom Pflegepersonal der Universitäts-Nervenklinik Breslau.

Tabelle 6.

	Diagnose	Negative Reaktion	Positive Reaktion
1	Schizophrenie . . .	12 Fälle	45 Fälle = 79 %
2	Paralyse	28 „	44 „ = 61 %
3	Psychopathie . . .	6 „	7 „ = 54 %
4	Epilepsie	7 „	8 „ = 54 %
5	Depression	8 „	5 „ = 38 %
6	Postencephalitis .	13 „	7 „ = 35 %
7	Gesunde	12 „	7 „ = 37 %

Aus der obenstehenden Tabelle geht hervor, daß von 5 Harnen gesunder oder auch mit Depression, Psychopathie, Epilepsie oder Postencephalitis behafteter Personen mindestens 2 „*Buscaino-positiv*“ sind. Von 5 Harnen der Paralytiker sind aber 3 und von 5 Harnen von Schizophrenen sogar 4 „*Buscaino-positiv*“. Nach den eingehenden Untersuchungen über das Zustandekommen der *Buscaino-Reaktion* unterliegt es nun gar keinem Zweifel, daß die Harne der Paralytiker und Schizophrenen nur deshalb öfters „*Buscaino-positiv*“ sind, weil in ihnen das Verhältnis von Harnsäure zu Chloridgehalt für das Zustandekommen einer positiven Reaktion besonders günstig ist, und weil die Harne dieser Kranken im Durchschnitt überhaupt chloridärmer sind. Das mag mit der Ernährung dieser Patienten, die oft monatlang in der Klinik gelebt haben, und ihrer geringeren körperlichen Bewegung zusammenhängen; mit einem Gehalt an krankheits-spezifischen Eiweißabbauprodukten des Harnes braucht und wird es nichts zu tun haben. Es wird nach unseren Befunden aber auch verständlich, daß man zunächst einen Zusammenhang zwischen der *Buscaino-Reaktion* und dem Krankheitsbilde vermutet hat, der in Wirklichkeit gar nicht besteht.

Der psychiatrischen und Nervenklinik, insbesondere ihrem Direktor Herrn Prof. Dr. *J. Lange*, sowie Herrn *G. Szyzka* aus dem chemischen Institute der Universität Breslau, sagen wir unseren aufrichtigsten Dank für die weitgehende Unterstützung unserer Arbeiten.