Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 12 (1956)

Heft: 2

Artikel: Eine für den chronischen Gelenkrheumatismus charakteristische Substanz im Blute und in der Gelenkflüssigkeit

Autor: Svartz, Nanna

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307248

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 11.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D.K. 616.078: 616.72.002.77

Konung Gustaf V:s Forskningsinstitut und Medizinische Klinik
des Karolinska Sjukhuset, Stockholm – Direktor: Prof. Nanna Svartz

Eine für den chronischen Gelenkrheumatismus charakteristische Substanz im Blute und in der Gelenkflüssigkeit

Von **Nanna Svartz**

Der Begriff «rheumatische Erkrankung» ist noch immer ein fließender. In dieser Krankheitsgruppe verbergen sich eine Reihe von krankhaften Zuständen, die in ätiologischer und pathogenetischer Beziehung voneinander wesentlich verschieden sind. Selbst ein so spezielles Leiden wie die Gicht hat man früher zu den rheumatischen Krankheiten gerechnet. Tabelle 1 gibt eine Liste der Gelenkkrankheiten. Sie enthält jedoch nur die Hauptgruppen der letzteren.

Tab. 1.
Hauptgruppen der Gelenkerkrankungen

1.	Febris rheumatica	
2.	Chronischer Gelenkrheumatismus	
3.	Andere Kollagenosen	Lupus erythematodes usw.
4.	Infektarthritis, mit bekannter Ätiologie	Gonorrhöe Sepsis Brucellose Tuberkulose Lues Dysenterie Osteoarthritis
5.	Reitersche Krankheit Spondylarthritis ankylopoetica	
6.	Allergische Gelenkaffektionen	Serumkrankheit Sepsis Tuberkulose Andere Überempfindlichkeitszustände «Palindromic Rheumatism»
7.	Gicht	
8.	Heberdensche Knoten	
9.	Arthrosis deformans	
10.	Traumatische Gelenkaffektionen	

In der Tabelle sind Sepsis und Tuberkulose unter zwei verschiedenen Überschriften angeführt um zu kennzeichnen, daß sie teils zu bakteriellen Gelenkentzündungen und teils zu allergischen Gelenkaffektionen Anlaß

geben können. Was die Arthrosen betrifft, so lassen sich diese mit den modernen Untersuchungsmethoden oft leicht diagnostizieren und gegenüber anderen Gelenkveränderungen abgrenzen, aber eine Arthrose geht nicht selten mit einer Arthritis Hand in Hand, was die Beurteilung erschwert. Ein wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnose der Spondylarthritis ankylopoetica ist der Befund einer Arthritis der Iliosakralgelenke im Röntgenbild, aber die generalisierte Form bereitet doch diagnostische Schwierigkeiten. Die Unterscheidung zwischen rheumatoider Arthritis und Infektarthritis oder postinfektiöser Arthritis ist indessen mit den bisher verfügbaren Mitteln oft unmöglich. Ferner können beim Lupus erythematodes disseminatus Gelenkerscheinungen auftreten, infolge deren die Erkrankung dem Gelenkrheumatismus ähnlich wird.

Im Hinblick auf die Begriffsverwirrung, welche die Bezeichnung «rheumatische Erkrankung» umgibt, kann man sich fragen, ob nicht dieser Name fallen gelassen werden sollte. Meines Erachtens paßt er jedoch gut zu zwei krankhaften Zuständen, in deren Namen das Wort Rheuma schon eingefügt ist, nämlich Febris rheumatica und chronischer Gelenkrheumatismus. Beim ersteren ist die Carditis eine wesentlich wichtigere Manifestation als die Gelenkerkrankung, beim letzteren steht die Gelenkaffektion an erster Stelle. Bisweilen indessen beherrschen beim chronischen Gelenkrheumatismus Muskel- und Sehnenentzündungen das Krankheitsbild.

Vor nicht sehr langer Zeit nahmen die meisten an, daß Febris rheumatica und chronischer Gelenkrheumatismus verschiedene Entwicklungsformen ein und derselben Krankheit wären. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, daß dies nicht der Fall sein kann. Der wichtigste Unterschied ist der, daß bei der Pathogenese des rheumatischen Fiebers hämolytische Streptokokken eine Rolle spielen, während sie für den chronischen Gelenkrheumatismus allem Anschein nach ohne Bedeutung sind. Es gibt noch viele andere Abweichungen. Schon am Krankenbett kann man diese beiden Krankheiten oft klar voneinander unterscheiden, doch gleicht ein mit hohem Fieber einsetzender chronischer Gelenkrheumatismus anfangs nicht selten dem rheumatischen Fieber. Bei derjenigen Arthritisform, welche sekundär-chronische Polyarthritis genannt wird, handelt es sich wahrscheinlich oft nicht um eine dem rheumatischen Fieber folgende sekundäre Gelenkerkrankung, sondern um einen Gelenkrheumatismus mit ungewöhnlich akutem Krankheitsbeginn.

An all diese wohlbekannten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten habe ich erinnern wollen, um ersichtlich zu machen, wie wichtig es ist, daß neue Methoden zur Differentialdiagnose der Gelenkerkrankun-

gen entwickelt werden. Dies ist nicht zuletzt vom Standpunkt der Prognose und Behandlung dringend erwünscht. Die Suche nach neuen Laboratoriumsverfahren als Hilfsmittel bei der Differentialdiagnose ist seit langem mit großer Energie betrieben worden.

Daß die Blutsenkungsreaktion nicht selten wertvolle Aufschlüsse gibt, ist allgemein bekannt. Von anderen Laboratoriumsuntersuchungen verdient die Antistreptolysintitrierung an erster Stelle erwähnt zu werden. Es darf als erwiesen gelten, daß der Antistreptolysintiter beim rheumatischen Fieber meist hoch ist. Dagegen ist die Häufigkeit der Titersteigerungen beim chronischen Gelenkrheumatismus nicht mit Sicherheit größer als in Normalmaterial. Auf der anderen Seite gehen durch hämolytische Streptokokken verursachte septische Arthritiden in der Regel mit Titeranstieg einher.

Bestimmungen des Antistaphylolysintiters – der, wie *Westergren* gezeigt hat, beim Gelenkrheumatismus ziemlich oft erhöht ist – Bestimmungen der Streptokokkenagglutination, der Präzipitinreaktionen usw. besitzen großes theoretisches Interesse, haben aber nicht zu einer sichereren Diagnose geführt.

Röntgenuntersuchungen sind außerordentlich wertvoll, z. B. bei der Diagnose der Spondylarthritis ankylopoetica, doch bringen sie in vielen anderen Fällen keine Klarheit über die Natur des Gelenkleidens.

Die interessantesten Ergebnisse sind bisher mit der *Hämagglutinationsreaktion* oder der sogenannten Schafblutkörperagglutination erzielt worden. Bekanntlich handelt es sich hier um eine Agglutination von roten Blutkörperchen, die mit Antierythrocytenserum von Kaninchen vorbehandelt worden sind. Wie man sagt, werden hierbei die roten Blutkörperchen durch das Anti-Schaferythrocytenserum, das heißt durch das Ambozeptorserum, sensibilisiert.

Diese Eigenschaft gewisser menschlicher Sera, sensibilisierte Schafblutkörperchen zu agglutinieren, war schon im Jahre 1922 von *Meyer* entdeckt worden. Die Reaktion wurde 1946 von *Waaler* wiederentdeckt, welcher fand, daß sie beim chronischen Gelenkrheumatismus oft positiv ausfiel. Indessen erhielt er eine positive Reaktion in nicht mehr als 35% der Fälle von chronischem Gelenkrheumatismus und meinte daher, die Probe habe keinen praktischen Wert. Ohne Kenntnis der letztgenannten Arbeiten entwickelten *Rose*, *Ragan* u. Mitarb. im Jahre 1949 eine Methode der Schaferythrocytenagglutination, wobei sie zufällig beobachteten, daß Gelenkrheumatismusserum eine positive Reaktion gab. Mit ihrem Verfahren haben Nachuntersucher in 25–40% der Fälle von chronischem Gelenkrheumatismus ein positives Resultat erhalten.

Sogleich nach Erscheinen des Artikels von *Rose* und *Ragan* im Jahre

Tabelle 2
Agglutination sensibilisierter Blutkörperchen bei chronischem Gelenkrheumatismus
(links Technik von *Rose*, *Ragan* u. a., rechts nach Absorption heterophiler Hämagglutinine)

Patient	Datum	Erythrocyten	Hämagglutination vor Absorption Serumverdünnungen											Differentialtiter	Hämagglutination nach Absorption Serumverdünnungen										
			1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096		1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096
203 C. M.	3. 3. 49	Normal	3	2	2	1	0	0	0	0	—	—	—	4	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
		Sensibili.	4	4	3	2	1	1	0	0	—	—	—		3	2	1	1	0	—	—	—	—	—	—
204 L. O.	9. 3. 49	Normal	3	3	2	2	2	1	0	0	0	—	—	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		Sensibili.	3	3	3	2	2	2	1	1	1	—	—		4	4	4	3	3	2	1	1	1	0	—
204 L. O.	17 .3. 49	Normal	3	3	2	2	1	0	0	0	0	—	—	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		Sensibili.	3	3	3	2	2	2	1	1	0	—	—		4	4	4	3	3	2	2	1	1	0	—
206 S. P.	17. 3. 49	Normal	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		Sensibili.	4	4	4	4	4	3	3	2	2	1	0		4	4	3	3	3	2	1	1	1	1	—
208 O. R.	9. 3. 49	Normal	4	4	4	3	1	1	0	0	0	—	—	2	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—
		Sensibili.	4	4	3	2	2	1	1	0	—	—	—		3	3	3	3	2	1	0	—	—	—	—
214 S. E.	17. 3. 49	Normal	3	2	2	0	0	0	0	0	0	—	—	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		Sensibili.	4	4	4	3	3	2	2	1	0	—	—		4	3	3	3	3	3	2	1	1	0	—

1949 begannen *Svartz* und *Schloßmann* Untersuchungen über die Schaferythrocytenagglutination anzustellen. Es stellte sich bald heraus, daß die Probe erheblich klarere Ergebnisse lieferte, wenn die heterophilen Hämagglutinine, welche in praktisch sämtlichen Blutproben vom Menschen vorkommen, zuvor entfernt worden waren. Dies erwies sich durch Absorption mit unbehandelten Schafblutkörperchen als möglich. Spätere Literaturstudien lehrten, daß diese Art von Absorption bereits von *Meyer* (1922) angewandt worden war.

Gewisse andere Modifikationen der von uns verwendeten Technik (u. a. Anwendung frischer Schafblutkörperchen sowie Ambozeptorserum mit hohem hämolytischem und niedrigem Agglutinationstiter) führten dazu, daß die Reaktion in etwa 85% der Fälle von chronischem Gelenkrheumatismus ein positives Resultat gab. Tabelle 2 zeigt die Reaktion, teils nach Vorschrift von *Rose*, *Ragan* und anderen ausgeführt und teils nach vorheriger Absorption heterophiler Agglutinine.

Bei Anwendung von Gelenkflüssigkeit war das Ergebnis etwa das gleiche wie beim Serum (Tab. 3). *Fellinger* u. Mitarb. haben in der Gelenkflüssigkeit bisweilen etwas höhere Werte als im Serum gefunden. In Tabelle 3 findet man auch den Reaktionsausfall bei ein und demselben Patienten in 5- bis 6wöchigen Abständen. Die erste Probe war kurz nach Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen entnommen worden. Bei der zweiten Untersuchung war die Reaktion viel stärker geworden. Unseren Erfahrungen nach wird die Hämagglutinationsreaktion erst nach einer Krankheitsdauer von 6-8 Wochen oder mehr positiv. Sie bleibt dann monate- oder jahrelang ziemlich unverändert bestehen und

Tabelle 3
Hämagglutinationsreaktion mit Serum und Gelenkflüssigkeit bei chronischem Gelenkrheumatismus

Gelenkflüssigkeit oder Serum bei chron. Gelenkrheumatismus	Hämagglutinationstiter							
	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512
Anna A. Serum	4	3	3	2	2	1	1	0
Anna A. Gelenkflüssigkeit	3	3	2	1	1	1	0	0
Sven M. Serum 6. Oktober 1949	2	2	1	0	0	0	0	0
Sven M. Gelenkflüssigkeit	2	1	1	0	0	0	0	0
Sven M. Serum 15. November 49	4	3	3	2	1	1	1	0
Sven M. Gelenkflüssigkeit	4	3	3	3	2	1	0	0

verschwindet erst, wenn der Kranke während mehrerer Monate symptomfrei gewesen ist.

Die Reaktion wird von Cortison und ACTH nicht beeinflußt (Tab. 4 und 5). Möglicherweise kann man manchmal eine leichte anfängliche Senkung beobachten (*Schmid* u. a.).

Mit zunehmender Erfahrung wurde immer deutlicher, daß die Reaktion oft auch bei anderen Erkrankungen als beim chronischen Gelenkrheumatismus positiv ausfiel. Dies gilt namentlich für andere Kollagenosen wie Lupus erythematodes disseminatus, Sklerodermie, Dermatomyositis, Periarteriitis nodosa. Wie sich zeigte, war der zweithöchste Prozentsatz positiver Reaktionen nach dem chronischen Gelenkrheumatismus beim Lupus erythematodes disseminatus zu finden. Die Reaktion war jedoch mitunter z. B. auch bei Myelom, Leberleiden und Psoriasis positiv. Auf der anderen Seite muß betont werden, daß die Reaktion bei reiner Arthrosis deformans stets negativ ist. Bei Spondylarthritis ankylopoetica ist sie meistens negativ; doch findet man hier in gewissen Fällen eine schwach positive Reaktion. Bei Febris rheumatica sieht man bisweilen eine vorübergehend schwach positive Reaktion. Bei Infektarthritiden fällt die Reaktion laut bisherigen Erfahrungen negativ aus.

Obwohl die Reaktion beim chronischen Gelenkrheumatismus am stärksten und häufigsten positiv war, bewirkten doch die ziemlich zahlreichen «unspezifischen» Reaktionen, daß die Probe nicht die erhoffte differentialdiagnostische Entscheidung brachte.

Gemeinsam mit *K. Schlossmann* wurden daher Versuche eingeleitet, mit welchen, ganz kurz gesagt, bezweckt wurde, die Reaktion für den chronischen Gelenkrheumatismus «spezifischer» zu machen. Hierbei wurden Reihenuntersuchungen in großer Anzahl durchgeführt.

Schon frühzeitig wurde erkannt, daß der hämagglutinierende Faktor den Serumglobulinen folgt, wenn letztere ausgefällt werden. Es wurden demgemäß Versuche mit verschiedenen Eiweißfraktionierungsverfahren vorgenommen. Alkoholfraktionierung führte nicht zum Ziel, ebensowenig mehrere andere, anfangs versuchte Fraktionierungsmethoden.

Das erste Verfahren, welches wertvolle Resultate lieferte, war Fraktionierung mit CO_2. Man ließ hierbei Gasbläschen während einer bestimmten Zeit durch Serum bzw. Gelenkflüssigkeit hindurchgehen. Diese Versuche machten ersichtlich, daß zwischen dem agglutinierenden Faktor beim chronischen Gelenkrheumatismus und dem Faktor beim Lupus erythematodes ein gewisser Unterschied festgestellt werden konnte. Ferner ergab sich, daß der hämagglutinierende Faktor, der merkwürdigerweise im Meerschweinchenserum stets vorhanden ist, sich anders verhielt als der Gelenkrheumatismusfaktor.

Tabelle 4
Hämagglutinationsreaktion nach Cortisonbehandlung

	Verdünnung													Titer
	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096	1:8192	1:16384	
29. März 1950 Vor Behandlung mit Cortone	4	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	4096
6. April 1950 Vor Behandlung	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	8192
11. April 1950 Unmittelbar vor Behandlung	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	4096
18. April 1950 Während Behandlung	4	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	0	8192
24. April 1950 Während Behandlung	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	8192
26. April 1950 Während Behandlung	4	4	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0	8192
29. April 1950 3 Tage nach Behandlung	4	4	3	3	3	3	3	2	1	1	1	1	0	8192
8. Mai 1950 12 Tage nach Behandlung	4	4	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	8192

Tabelle 5
Hämagglutinationsreaktion nach ACTH-Behandlung

Patient	ACTH-Behandlung	Verdünnung											
		1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096	1:8192
G. E. (Södersjukhuset)	9. August 1949 Vor Behandlung	3	3	2	2	2	1	1	0	0	—	—	—
	2. November 1949 Während Behandlg.	3	3	2	2	1	1	0	0	0	—	—	—
	21. November 1949 Während Behandlg.	2	2	2	2	2	2	1	1	0	—	—	—
Olga B.	9. November 1949 Vor Behandlung	4	4	4	3	3	3	3	2	1	1	0	—
	18. November 1949 Während Behandlg.	3	3	3	3	3	3	2	2	1	1	0	—
	22. November 1949 Während Behandlg.	4	3	3	3	3	3	2	2	1	1	0	—

Anna A.	16. Juni 1949 Vor Behandlung	3	3	2	2	1	1	0	—	—	—	—	—
	7. Oktober 1949 Vor Behandlung	4	3	2	2	2	1	1	0	—	—	—	—
	17. Oktober 1949 Während Behandlg.	3	3	2	2	2	2	1	0	—	—	—	—
	20. Oktober 1949 Unmittelbar nach Behandlung	3	3	2	2	2	1	1	0	—	—	—	—
Anna A.	28. Januar 1950 Vor Behandlung	2	2	2	2	1	1	0	—	—	—	—	—
	14. Februar 1950 Vor Behandlung	2	2	2	2	2	1	0	—	—	—	—	—
	27. Februar 1950 Während Behandlg.	2	2	2	1	1	1	0	—	—	—	—	—
Anna-Stina P.	20. Dezember 1949 Vor Behandlung	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	—
	15. Februar 1950 Vor Behandlung	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0
	27. Februar 1950 Während Behandlg.	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	—

Trotz der Fortschritte, welche die CO_2-Fraktionierung mit sich brachte, war es dennoch nicht möglich, mittels dieses Verfahrens zu einer distinkten Abgrenzung der einzelnen Krankheitsgruppen zu gelangen. Es erschien uns daher nötig, die Prüfung verschiedener Fraktionierungsmethoden fortzusetzen.

Unter anderem untersuchten wir die *Kältepräzipitation*. Zu diesem Zweck wurde das Serum, von welchem die heterophilen Agglutinine vorher entfernt worden waren, mit kaltem destilliertem Wasser im Verhältnis 1:14 verdünnt. Das Gemisch wurde dann 48 Stunden bei +4° C aufbewahrt. Hierbei bildet sich ein Niederschlag. So verhält es sich, wie u. a. *Lerner* und *Watson* nachgewiesen haben, mit dem Serum bei einer großen Anzahl von verschiedenen Krankheiten. Nun ließ sich indessen die äußerst beachtenswerte Tatsache demonstrieren, daß sich beim chronischen Gelenkrheumatismus der hämagglutinierende Faktor im Kältepräzipitat befindet, während er beim Lupus erythematodes und anderen Erkrankungen im Dekantat zurückbleibt (Tab. 6). Nur in vereinzelten

Tabelle 6
Hämagglutinationsreaktion mit Kältepräzipitat aus Serum

Klinische Diagnose	Hämagglutinationsfaktor im Kältepräzipitat	Hämagglutinationsfaktor im Dekantat
Chronischer Gelenkrheumatismus	+	(+)
Andere Kollagenosen (Lupus erythematodes disseminatus, Sklerodermie, Dermatomyositis)	0	+

Fällen gab das Präzipitat bei anderen Krankheiten eine in der Regel bloß schwache Reaktion (Tab. 7 und 8). Es bestehen nämlich triftige Gründe für die Annahme, daß beispielsweise diejenigen Fälle von Tendovaginitis und Myositis, in welchen die Reaktion positiv ist, zur Gelenkrheumatismusgruppe gehören.

Durch die hier erörterten Versuche ist zum ersten Mal demonstriert worden, daß beim chronischen Gelenkrheumatismus mit größter Wahrscheinlichkeit eine spezifische Substanz in Blut und Gelenkexsudat vorkommt. Bekanntlich ist keine biologische Reaktion für nur eine einzige Krankheit voll und ganz spezifisch, aber in bezug auf den Rheumatoidfaktor sind die Ausnahmen auffallend spärlich. Zunächst bezeichneten wir diesen Faktor als Rheumafaktor, um aber Mißverständnisse zu vermeiden, dürfte es besser sein, ihn *Rheumatoidfaktor* zu nennen. Die ersten Mitteilungen über diese Ergebnisse wurden im Jahre 1953 in den Acta

Tabelle 7
Agglutination von sensibilisierten Hammelblutkörperchen
bei Verwendung wiederaufgelösten Kältepräzipitats aus Serum

Klinische Diagnose	Anzahl Fälle	Hämagglutinationsreaktion mit Kältepräzipitat										Hämagglutinationstiter	
		1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	unter 1:16	1:16 und höher
Chronischer Gelenkrheumatismus	100	1	4	9	13	22	21	16	9	4	1	5	95
Febris rheumatica	8											0	0
Rheumatische Myocarditis ? + rheumatische Myositis	1								1			0	1
Rheumatische Myositis	1			1								0	1
Arthralgie	4	1	2				1					3	1
Iritis rheumatica	1					1						0	1
Tendovaginitis	4	1			2	1						1	3
Infektiöse (septische) Arthritis	3		1									1	0
Spondylarthritis ankylopoetica	3	1										1	0
Reitersche Krankheit	3	1										1	0
Arthrosis deformans	7	1										1	0
Psoriasis vulgaris	6	1			1							1	1
Lupus erythematodes disseminatus	5											0	0
Myelom	2		1		1							1	1
Endocarditis lenta	1	1										1	0
Endarteriitis obliterans	1		1									1	0
Hepatitis acuta	4			1								0	1

Tabelle 8
Agglutination von sensibilisierten Hammelblutkörperchen
bei Verwendung wiederaufgelösten Kältepräzipitats aus Serum

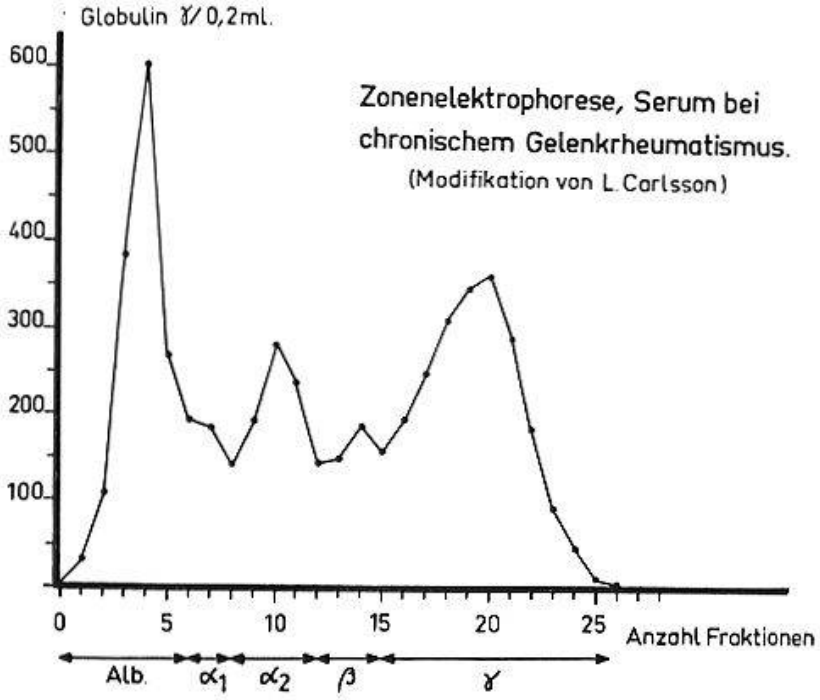
Klinische Diagnose	Anzahl Fälle	Hämagglutinationsreaktion mit Kältepräzipitat										Hämagglutinationstiter	
		1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	unter 1:16	1:16 und höher
Cirrhosis hepatis	1											0	0
Carcinoma hepatis	2											0	0
Erythema multiforme	1		1									1	0
Tuberculosis pulmonum	2	1	1									2	0
Periarteriitis nodosa	1											0	0
Hydrops genu nach Paratyphus	1											0	0
Boecks Sarkoid	1											0	0
Periarteriitis calcarea	1											0	0
Pleuritis exsudativa	1											0	0
Hypertonie + Angina pectoris	2											0	0
Arteriosklerose	1											0	0
Lues	7											0	0
Diabetes + Nephrose	2											0	0
Colitis ulcerosa	1											0	0
Pemphigus	1											0	0
Nephritis + Cardiosclerosis	1											0	0
Gesunde	20											0	0

medica scandinavica und in der Schweizerischen medizinischen Wochenschrift veröffentlicht. Später haben mehrere Autoren ähnliche Versuche auszuführen begonnen.

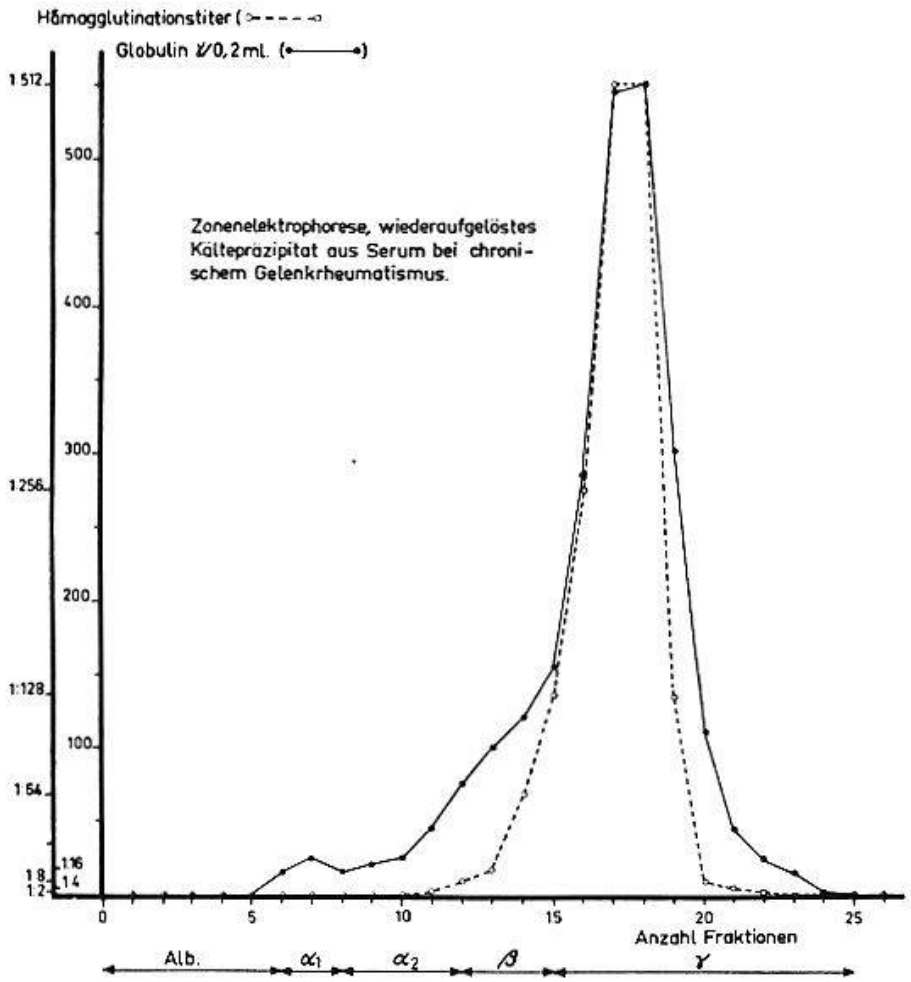
Mit der von uns verwendeten Technik (Acta medica scandinavica 1954, Bd. 149) hat die Kältepräzipitationsprobe in zwischen 90 und 95% der Fälle von aktivem chronischem Gelenkrheumatismus ein positives Resultat geliefert. Bei voll entwickelter Krankheit fällt die Reaktion nur selten negativ aus. Die negativen Reaktionen findet man also hauptsächlich bei leichten Fällen sowie im Beginn der Erkrankung.

Später wurden dann verschiedene Studien über die Natur des Rheumatoidfaktors unternommen. Hier wird von nur einigen dieser Versuche die Rede sein.

Serum, in welchem der Rheumatoidfaktor nachgewiesen worden war, wurde mittels Zonenelektrophorese in der Stärkesäule untersucht (Modifikation von *L. Carlson*, Tab. 9). Das Serum wurde in 25 Fraktionen zerlegt. Mit jeder einzelnen von diesen wurde die Hämagglutinationsreaktion angestellt. Wie erwartet, war die Reaktion vor allem an diejenigen Fraktionen gebunden, welche dem Gammaglobulin im Elektrophoresediagramm entsprechen. Besonderes Interesse besitzt die *Zonenelektrophorese des wiederaufgelösten Kältepräzipitats aus demselben Serum.* Das Präzipitat wurde nicht auf das ursprüngliche Serumvolumen gebracht, sondern die fraktionierte Lösung hatte die 8fache Konzentration (Tab. 10) des Ursprungsserums. Im Elektrophoresediagramm sieht man eine hohe Zacke, die an der Grenze zwischen Beta und Gamma beginnt, aber



Tab. 9.



Tab. 10.

größtenteils im Gammabereich liegt. Mit jeder der bei der Zonenelektrophorese resultierenden Fraktionen wurde die Hämagglutinationsreaktion angestellt. Aus Tabelle 10 wird ersichtlich, daß die Hämagglutinationskurve im großen ganzen ebenso verläuft wie die Elektrophoresekurve.

Dieselbe Prozedur wurde mit konzentrierter Lösung des Kältepräzipitats aus dem Serum von Gesunden durchgeführt. Mit keiner der Fraktionen ergab sich eine Hämagglutination.

Wir haben auch Kältepräzipitate von Gesunden sowie von Kranken mit chronischem Gelenkrheumatismus mittels Papierelektrophorese verglichen. Im Serum des Gesunden bildet sich in der Kälte nur eine geringe Menge von Präzipitat, weshalb hier eine größere Serummenge erforderlich war als bei den Fällen von Gelenkrheumatismus. Wie aus Fig. 1 hervorgeht, enthält das Präzipitat beim Gesunden nur ganz wenig färbbare Substanz, die fast keine elektrophoretische Wanderung zeigte. Im Kältepräzipitat aus dem Serum bei chronischem Gelenkrheumatismus findet sich eine viel größere Menge Substanz, aber eigentümlicherweise wandert nur eine ganz kleine Menge zum Gammaglobulin-Sektor. In

Fig. 1.

Papierelektrophorese

Für alle Serumproben gilt, daß die heterophilen Agglutinine vor der Elektrophorese entfernt worden sind.

Rheumatoide Arthritis. Serum.

Rheumatoide Arthritis. Serum. 50 Prozent Sättigung mit $(NH_4)_2SO_4$.

Rheumatoide Arthritis. Serum. 33 Prozent Sättigung mit $(NH_4)_2SO_4$.

Rheumatoide Arthritis. Serum. 29 Prozent Sättigung mit $(NH_4)_2SO_4$.

Rheumatoide Arthritis. Serum. Kältepräzipitat.

Normales Serum.

Normales Serum. Kältepräzipitat.

Fig. 1 sind auch Fraktionierungsversuche mit Ammoniumsulfat zu sehen. Bei 50 Prozent Sättigung mit Ammoniumsulfat fallen bekanntlich große Mengen von Globulinen verschiedener Typen aus. Bei einer 29-prozentigen Sättigung werden nur Globuline in γ-Bereich ausgefällt. Es ist interessant, daß der hämagglutinierende Faktor bei 29-prozentiger Ammoniumsulfatsättigung fast vollständig ausgefällt wird.

Die elektrophoretischen Untersuchungen an konzentrierter Präzipitatlösung von Gesunden sowie andere Befunde deuten darauf hin, daß der hämagglutinierende Faktor nicht ein normal vorkommendes Globulin ist. Die betreffende Substanz besteht anscheinend aus einem pathologischen Eiweißkörper, der wahrscheinlich an ein anderes Radikal gebunden ist. Diese Substanz hat die Eigenschaft, mit sensibilisierten Erythrocyten zu reagieren. Von uns ausgeführte Untersuchungen haben ergeben, daß das Hämoglobin nichts mit der Reaktion zu tun hat, sondern es ist das Blutkörperchenstroma als solches, welches «sensibilisiert» wird.

Schon im Jahre 1950 hatten *Svartz* und *Schlossmann* sich mit der Hemmung der Hämagglutination beschäftigt. Unter anderem konnte beim Kaninchen ein starker Hemmungsfaktor durch Injektion von Serum erzielt werden, welches den Rheumatoidfaktor enthielt. Es sei bemerkt, daß die meisten Sera unbehandelter Kaninchen ebenfalls einen Hemmungsfaktor enthalten. Dieser ist jedoch bei weitem nicht so stark wie nach den soeben erwähnten Seruminjektionen. Der Umstand, daß Normalserum vom Kaninchen oft einen Hemmungsfaktor enthält, hat die praktische Konsequenz, daß das bei der Sensibilisierung von Hammelblutkörperchen verwendete Ambozeptorserum einen hohen hämolytischen Titer haben muß, so daß zur Sensibilisierung nur kleine Mengen Ambozeptorserum erforderlich sind.

Eine andere Reihe unserer Untersuchungen besteht aus Versuchen, den hämagglutinierenden Faktor experimentell hervorzurufen. In erster Linie wurde versucht, bei Kaninchen einen hämagglutinierenden Faktor durch Injektion von Serum oder Gelenkexsudat von Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus zu erzeugen. Dies erwies sich als möglich, aber mit dem Serum der behandelten Kaninchen ließ sich nur eine recht schwache Hämagglutination mit verhältnismäßig niedrigem Titer nachweisen. Häufig entwickelte sich, wie bereits erwähnt, bei den Tieren ein Hemmungsfaktor. Dieser bildete bei den Versuchen ein erhebliches Hindernis.

Schließlich wurden in theoretischer Beziehung bedeutsame Versuche mit Bakterien ausgeführt. Gewisse anhämolytische Kokken, deren Klassifikation noch ungeklärt ist, wurden aus dem Rachen isoliert. Als Nährboden bei der Züchtung wurde Bindegewebe (Gelenkkapsel oder Sehnen) verwendet. Wie sich herausstellte, enthielt das bakterienfreie Filtrat solcher Kulturen auf Bindegewebe in einer Reihe von Fällen einen hämagglutinierenden Faktor, der sich ebenso verhielt wie der Rheumatoidfaktor. Ob eine völlige Identität besteht, konnte nicht fest-

gestellt werden. Das bakterienfreie Filtrat wurde ebenso wie das Serum in die Kälte gestellt. Hierbei bildete sich ein Kältepräzipitat, und dieses hämagglutinierte in mehreren Versuchen sensibilisierte Schafblutkörperchen doch nicht mit hohem Titer. Ich möchte betonen, daß man auf Grund dieser Versuche selbstverständlich nicht behaupten kann, die gezüchteten Bakterien ständen in irgendeiner ätiologischen Beziehung zum chronischen Gelenkrheumatismus. In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, daß nicht nur die besagten Kokkenstämme, sondern auch gewisse andere Bakterien bei Züchtung auf Bindegewebe zur Hämagglutination Anlaß gaben. Die mit Bakterien vorgenommenen Versuche, von welchen hier die Rede ist, deuten indessen zweifelsohne darauf hin, daß der hämagglutinierende Faktor in den Kulturen durch ein oder mehrere bakterielle Enzyme hervorgerufen wird, welche das Bindegewebe beeinflussen.

Unseren Beobachtungen nach handelt es sich beim Zustandekommen des hier erörterten Faktors auch beim Menschen um eine enzymatische Einwirkung auf das Bindegewebe. Der hämagglutinierende Faktor bei Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus kommt demnach wahrscheinlich durch abnorme enzymatische Prozesse im Organismus zustande, welche das Mesenchym beeinflussen. Diesbezügliche Untersuchungen sind zur Zeit im Gange.

Zusammenfassung

Blut und Gelenkflüssigkeit von Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus enthalten eine für diese Erkrankung charakteristische Substanz, welche sich u. a. dadurch auszeichnet, daß sie sensibilisierte Schafblutkörperchen agglutiniert. Hierbei ist es das Stroma der Erythrocyten, welches von dem Ambozeptorserum sensibilisiert wird.

Die von *Svartz* und *Schlossmann* 1953 in den Acta med. scand. und in der Schweiz. med. Wschr. veröffentlichten vorläufigen Mitteilungen bezogen sich auf die zuvor nicht bekannte Tatsache, daß sich der hämagglutinierende Faktor bei chronischem Gelenkrheumatismus in Kältepräzipitaten von Serum und Gelenkflüssigkeit nachweisen läßt. Es konnte die wichtige Feststellung gemacht werden, daß bei anderen Krankheiten derartige Kältepräzipitate nur in Ausnahmefällen zur Hämagglutination, und dann nur zu einer schwachen, Anlaß geben.

Der Hämagglutinationsfaktor findet sich vorzugsweise in der Gammaglobulinfraktion des Serums, ist aber kein normalerweise vorkommendes Gammaglobulin. Laut Untersuchungsergebnissen handelt es sich um einen Eiweißkörper, der wahrscheinlich an ein anderes Radikal gebunden ist.

Durch Injektion von Gelenkflüssigkeit kann bei Tieren ein hämagglutinierender Faktor experimentell erzeugt werden. Der so hervorgerufene Faktor hat aber, wie sich zeigte, nur einen niedrigen Hämagglutinationstiter.

Durch Züchtung gewisser Bakterien auf Bindegewebe kann man eine hämagglutinierende Substanz produzieren. Mitunter gab das Kältepräzipitat des bakterienfreien Filtrats derartiger Kulturen eine starke Hämagglutination. Der hämagglutinierende Faktor entsteht durch enzymatische Einwirkung der Bakterien auf das Bindegewebe.

Auch im menschlichen Organismus handelt es sich allem Anschein nach um abnorme enzymatische Prozesse, welche sich auf das Bindegewebe auswirken, wobei ein hämagglutinierender Faktor gebildet wird.

Dieser Rheumatoidfaktor ist beim chronischen Gelenkrheumatismus eine essentielle Erscheinung.

Résumé

On trouve dans le sang et le liquide articulaire de malades atteints de rhumatisme articulaire chronique une substance caractéristique pour cette affection, que l'on peut mettre en évidence parce qu'elle agglutine les érythrocytes du mouton préalablement sensibilisé. Et c'est le stroma des érythrocytes, qui est sensibilisé par le sérum contenant l'ambocepteur.

Les travaux de *Svartz* et *Schlossmann*, parus en 1953 dans les Acta med. scand. et dans la Schweiz. med. Wschr., révélaient une chose inconnue jusqu'alors: c'est que l'on peut par la précipitation dans le froid mettre en évidence un facteur agglutinant pour les hématies dans le sérum et le liquide articulaire de malades atteints de rhumatisme articulaire chronique. Les auteurs ont fait la constatation importante suivante, c'est que dans d'autres affections, ce n'est qu'exceptionnellement que l'on trouve ces précipitines dans le froid, qui mènent à une agglutination hématique, qui n'est d'ailleurs que très faible.

Ce facteur agglutinant les hématies se trouve surtout dans la fraction globulinique du sérum; il n'est toutefois pas une gamma-globuline normalement présente. Les résultats expérimentaux semblent montrer qu'il s'agit d'une protéine, qui est fixée à un autre radical.

Par l'application parentérale de liquide articulaire chez l'animal, on peut provoquer expérimentalement l'apparition d'un facteur agglutinant les hématies. Ce facteur n'a toutefois qu'un très faible pouvoir agglutinant.

Par la culture de certaines bactéries sur du tissu conjonctif, l'on peut également provoquer l'apparition de facteur agglutinant les hématies.

La précipitation dans le froid de ces filtrats bactériens stériles a donné parfois une forte agglutination. Ce facteur agglutinant est produit par une action enzymatique des bactéries sur le tissu conjonctif.

Dans l'organisme humain, il semble également qu'il s'agisse de processus enzymatiques pathologiques, qui s'exercent sur le tissu conjonctif, ce qui provoque l'apparition du facteur agglutinant pour les érythrocytes.

Ce facteur rheumatoïde est une substance caractéristique pour le rhumatisme articulaire chronique.

Riassunto

Il sangue ed il liquido articolare di pazienti affetti da reumatismo articolare cronico contengono una sostanza caratteristica di questa malattia, sostanza che, fra l'altro, ha la proprietà di agglutinare globuli rossi di montone sensibilizzati. Si tratta in questo caso dello stroma degli eritrociti che viene sensibilizzato dal siero contenente l'ambocettore. Le comunicazioni provvisorie di *Svartz* e *Schlossmann* nel 1953 in Acta med. scand. e nella Schweiz. med. Wschr. si basano sul fatto, fin'ora ignorato, che il fattore emoagglutinante è dimostrabile nel reumatismo articolare cronico in precipitati a freddo di siero e liquido articolare. Vien fatta l'importante constatazione che in altre malattie simili precipitati a freddo generano una emoagglutinazione, e di grado leggero, solo in casi eccezionali. Il fattore emoagglutinante si trova di preferenza nella frazione gammaglobulinica del siero, ma non é tuttavia una gammaglobulina di normale riscontro nel sangue. Secondo risultati di ricerche si tratta di un corpo proteico legato probabilmente ad un altro radicale.

È possibile ottenere sperimentalmente un fattore emoagglutinante mediante iniezione ad animali di liquido articolare. Il fattore così ottenuto ha però, come si è potuto constatare, solo un basso titolo agglutinante.

Mediante cultura di determinati batteri in tessuto connettivo è possibile generare una sostanza emoagglutinante. Il precipitato a freddo del filtrato sterile di tali culture dava talvolta una forte agglutinazione. Il fattore agglutinante i globuli rossi nasce da una azione enzimatica dei batteri sul connettivo.

Anche nell'organismo umano si tratta, verosimilmente, di processi enzimatici abnormi che si esplicano sul tessuto connettivo con formazione di un fattore emoagglutinante.

La presenza di questo fattore nel reumatismo articolare cronico rappresenta un fenomeno essenziale di questa malattia.

Summary

The blood and joint fluid of patients with chronic arthritis contains a substance which is characteristic for this disease and which agglutinates sensitised sheep's blood corpuscles. It is the stroma of the erythrocytes which is sensitised by the amboceptor serum. The reports published by *Svartz* and *Schlossmann* in 1953 in Acta med. scand. and in Schweiz. med. Wschr. referred to the fact, which had not been known before, that the haemagglutinating factor in chronic arthritis can be shown in cold precipitates of serum and joint fluids. The important observation was made that in other illnesses such cold precipitates only cause haemagglutination in exceptional cases, and then only to a very slight extent.

The haemagglutination factor is found chiefly in the gamma globulin fraction of the serum, but it is not the normally found gamma globulin. According to the results of experiments, it is a protein body which is probably bound to another radical.

On injection of the joint fluid, a haemagglutinating factor can be produced experimentally in animals. This factor has, however, only a low haemagglutination titre.

By culturing certain bacteria on connective tissue, a haemagglutinating substance can be produced. The cold precipitate of the bacteria-free filtrate of such a culture has a strong haemagglutinating action. The haemagglutinating factor arises through enzymatic action of the bacteria on the connective tissue.

Also in the human organism, there seems to be an abnormal enzymatic process which works on the connective tissue to form a haemagglutinating factor.

This rheumatoid factor is an essential feature of chronic arthritis.

Carlson, L.: Acta chem. scand. **8,** 510 (1954). – *Fellinger, K.,* und *Schmid, J.:* Klinik und Therapie des chronischen Gelenkrheumatismus. W. Maudrich, Wien 1954. – *Lerner, A. B.,* und *Watson, C. J.:* Amer. J. med. Sci. **214,** 410 (1947). – *Meyer, K.:* Z. Immun-Forsch. **34,** 229 (1922). – *Rose, H. M., Ragan, C., Pearce, E.,* und *Lipman, M. O.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **1,** 68 (1948). – *Svartz, Nanna:* Acta med. scand. suppl. **246,** 240 (1950); Acta med. scand. suppl. **259,** 18 (1951). – *Svartz, Nanna,* und *Schlossmann, K.:* Ann. rheum. Dis. **9,** Nr. 4, 1950; Acta med. scand. **145,** 216 (1953); Schweiz. med. Wschr. **34,** 782 (1953); Ann. rheum. Dis. **14,** Nr. 2 (1955). – *Waaler, P.:* Acta path. microbiol. scand. **17,** 172 (1940).

Diskussion:

J. Tomcsik (Basel): Die Hämagglutination verursachende Substanz im Serum der Rheumakranken wurde von der Vortragenden sowohl durch CO_2 wie durch Kältefällung wirksam konzentriert bzw. gereinigt. Zur Durchführung beider Verfahren wurde das Serum zuerst mit destilliertem Wasser verdünnt. Da nach *Felton* die Antikörper des Pneumokokken-Pferdeserums nach seiner Verdünnung mit destilliertem

Wasser, unabhängig davon ob CO_2 eingeleitet wird oder nicht, gefällt werden, stellt sich die Frage, ob die Kälte ein wesentlicher Faktor in der Fällung sei?

Die gefällte wirksame Substanz des Rheumaserums kommt scheinbar in der labilen Euglobulinfraktion vor. Diese Tatsache spricht keinesfalls gegen die Antikörper-Natur. Da aber die Agglutination der sensibilisierten Schafblutkörperchen auch nach Absorption des Rheumaserums mit Schafblutkörperchen allein unverändert bleibt, muß die Annahme der Antikörper-Natur, mindestens gegenüber Erythrocyten, fallen gelassen werden. Es könnte eher eine Reaktion des Rheumaserums mit dem Kaninchenserum angenommen werden, da die zur Sensibilisierung der Schafblutkörperchen verwendeten Antikörper im Kaninchen produziert werden.

Wie ist aber eine Reaktion zwischen dem menschlichen Rheumaserum und dem zur Sensibilisierung der Erythrocyten verwendeten Kaninchenserum vorzustellen? Nach den Angaben der Vortragenden weist die aktive Substanz des Rheumaserums bei elektrophoretischen Versuchen eine ziemlich flache Verteilung zwischen der β- und γ-Globulinfraktion auf. Diese Verteilung erinnert den Diskussionsredner an das basische Protein, welches als anomales Serumprotein in der akuten Phase mehrerer Infektionskrankheiten produziert wird, am ehesten in der β-Globulinfraktion vorkommt und am empfindlichsten durch seine Reaktion mit dem C-Polysaccharid der Pneumokokken nachzuweisen ist. Er hält es für möglich, daß auch bei rheumatischen Erkrankungen ein anomales Serumprotein gebildet wird, welches eine komplexe Bindung mit den β-Globulinen des menschlichen Serums bildet und eine gewisse Affinität zu den Eiweißkörpern des zur Sensibilisierung der Schafblutkörperchen verwendeten Kaninchenserums aufweist.

J.-L. Nicod (Lausanne): Il est du plus haut intérêt que la clinique et le laboratoire cherchent et trouvent des tests, qui permettent de distinguer les arthroses, les arthrites et les collagénoses en général les unes des autres, car la morphologie est trop souvent incapable de le faire. D'ailleurs, il y a entre les différentes affections dont nous a parlé Mme Svartz, des ressemblances telles que l'on peut se demander, pour l'arthrose et l'arthrite, par exemple, si les modifications structurales que le pathologiste voit ne sont pas l'expression, à des stades divers, d'un seul et même processus morbide.

Nanna Svartz (Schlußwort): Auf Prof. *Tomcsiks* Fragen möchte ich folgendes entgegnen:

Die Verdünnung spielt selbstverständlich bei der Eiweißfällung aus Serum die größte Rolle. Eine gewisse Präzipitatbildung geht in verdünntem Serum schon bei Zimmertemperatur vonstatten, doch wird die Ausfällung in der Kälte vollständiger. Was den hämagglutinierenden Faktor betrifft, liegt das Temperaturoptimum für dessen Präzipitation zwischen $+2$ und $+6°$.

Normales Kaninchenserum übt keinen anderen Einfluß auf die Hämagglutinationsreaktion aus, als daß es in solchen Fällen Hemmung bewirken kann, wo das Kaninchenserum einen Inhibitor enthält. Serum von mit Erythrocyten vorbehandelten Kaninchen (d. h. Ambozeptorserum) reagiert sowohl mit den Schafblutkörperchen wie mit dem hämagglutinierenden Faktor im Serum bei chronischem Gelenkrheumatismus. Hierbei scheinen beide Bindungen gleich wichtig zu sein.

Mit Bezug auf die Frage, ob der hämagglutinierende Faktor eine pathologische Substanz ist, die an verschiedene Eiweißkörper gebunden werden kann, möchte ich sagen, daß dies durchaus möglich ist, daß aber die Zonenelektrophorese ergibt, daß es sich in diesem Falle um eine Bindung handeln muß, welche sich hauptsächlich auf das Beta- und Gamma-Gebiet beschränkt. Es ist jedoch nicht unmöglich, daß hier Variationen auftreten können. Prof. *Tomcsiks* Frage enthält sicher eine Anregung zu neuen Versuchen auf diesem Gebiet.