

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: 18 (1962)

Artikel: Der Rheumatoidfaktor, seine Bedeutung und Eigenschaften

Autor: Svartz, Nanna

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-309108>

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: 30.01.2026

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

König Gustaf des Fünften Forschungsinstitut, Stockholm, 60

Der Rheumatoidfaktor, seine Bedeutung und Eigenschaften

Von Nanna Svartz, Stockholm

Herr Präsident, geehrte Kollegen,

Für die große Ehre, die mir mit der Einladung erwiesen wurde, an dieser Sitzung der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften einen Vortrag zu halten, drücke ich meinen ehrerbietigen Dank aus. Es ist außerdem für mich eine besondere Freude und Ehre, daß ich als Mitglied der Akademie an dieser Tagung teilnehmen darf, eine Auszeichnung, die ich außerordentlich hoch schätze.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich auch der Akademie meinen ergebensten Dank aussprechen für das Wohlwollen, das mir und meinen schwedischen Kollegen schon früher sehr oft erzeigt wurde. Ich denke dabei speziell an die Besprechungen in Basel über die Gründung einer Internationalen Gesellschaft für Innere Medizin, Besprechungen, welche im Anschluß an eine Veranstaltung der Akademie stattfinden konnten. Der jetzige Präsident, Herr Prof. Löffler, hat viel zur Förderung dieser Assoziation beigetragen. Das gilt auch in hohem Grade für den letzten Kongreß in Basel, wo er ein Symposium über die Bedeutung der Inneren Medizin in souveräner Weise geleitet hat.

Mit dem Generalsekretär der Akademie, Herrn Prof. Gigon, habe ich die große Freude, seit vielen Jahren in enger Zusammenarbeit zu stehen. Prof. Gigon hat die internationale Tätigkeit und die kollegiale Zusammenarbeit tatkräftig unterstützt und in entscheidender Weise gefördert.

Für die Ermöglichung aller so wichtigen Kontakte mit Ihrer weltberühmten Akademie möchte ich Ihnen, Herr Präsident, und den Herren Mitgliedern der Akademie meinen tiefempfundenen Dank aussprechen.

Am panamerikanischen Kongreß über rheumatische Erkrankungen, der im Jahre 1955 in Rio de Janeiro stattfand, habe ich meinen früheren Vorschlag, die Substanz, die bei chronischem Gelenkrheumatismus im Blut und in der Gelenkflüssigkeit vorkommt und die bei dieser Krankheit eine positive Hämagglutinationsreaktion auslöst, Rheumatoidfaktor (abgekürzt RF) zu nennen, weiter entwickelt. Die Hämagglutinationsreaktion, meistens Waaler-Rose's-Test genannt, und der Latex-Test, ad modum Singer und Plotz, sind die einfachsten Methoden, um das Vorhandensein des Rheumatoidfaktors nachzuweisen.

Der Name Rheumatoidfaktor wurde vorgeschlagen, erstens, weil der hämagglutinierende Faktor bei chronischem Gelenkrheumatismus in einem hohen Prozentsatz der Fälle, und zwar in 85–90%, vor-

kommt, und zweitens, weil verschiedene Tatsachen ans Licht kamen, die darauf deuteten, daß die Substanz, um die es sich hier handelt, für diese Krankheit spezifisch ist.

Es ergab sich bald, daß außer dem chronischen Gelenkrheumatismus, der nunmehr gewöhnlich rheumatoide Arthritis genannt wird, verschiedene andere Krankheiten eine positive Hämagglutinationsreaktion auslösen können. Doch haben die vorgenommenen Untersuchungen es wahrscheinlich gemacht, daß ein gewisser Unterschied zwischen der hämagglutinierenden Substanz besteht, die bei rheumatoider Arthritis vorkommt, und der Substanz, die z. B. bei Lupus erythematosus disseminatus vorhanden ist. Während der Rheumatoidfaktor immer ganz oder jedenfalls größtenteils in der Kälte ($+4^{\circ}\text{C}$) ausgefällt werden kann, präzipitiert der hämagglutinierende Faktor bei Lupus erythematosus disseminatus in der Kälte überhaupt nicht oder nur in geringem Grad. Es ist wichtig, daß man bei der Ausführung dieser Probe in derselben Weise destilliertes Wasser verwendet. Die oben genannten Beobachtungen gaben den Antrieb zu weiteren Untersuchungen, um die Bedeutung und die Natur des Rheumatoidfaktors zu erforschen. Die Ergebnisse der Kältepräzipitation wurden erstmals im Jahre 1953 in der Schweizerischen medizinischen Wochenschrift veröffentlicht.

Ehe ich über gewisse Spezialmethoden berichte, die sich zur Erforschung des Rheumatoidfaktors eignen, möchte ich kurz seine Bedeutung erwähnen. Die Ergebnisse deuten zweifelsohne darauf hin, daß der Rheumatoidfaktor *nicht* Ursache des chronischen Gelenkrheumatismus ist. Soweit man es beurteilen kann, ist der Faktor ein Stoffwechselprodukt, das nur das Vorhandensein dieser Krankheit anzeigt. Es ist schon seit langem bekannt, daß der Rheumatoidfaktor an ein γ -Globulin gebunden ist. Es erhebt sich nun die Frage, wie dieses γ -Globulin entsteht. Es dürfte wohl kaum ein Zweifel bestehen, daß es auf abnorme enzymatische Prozesse im Organismus zurückzuführen ist. Wie diese Prozesse ausgelöst werden, ist unbekannt. Meiner Ansicht nach dürfte ein Mikroorganismus der auslösende Faktor sein. Ich habe seit vielen Jahren versucht, bei Tieren mit Hilfe verschiedener Bakterien eine dem Rheumatoidfaktor gleichende Substanz zu erzeugen. Die besten Resultate wurden mit Diplostreptokokken erzielt, die aus dem Nasopharynx von Patienten, die an rheumatoider Arthritis litten, gewonnen wurden. Es zeigte sich, daß diese Bakterien der Gruppe der B-Streptokokken, das heißt der Gruppe der Agalactiae, angehören (Abb. 1). Sie wachsen meistens als Diplokokken, aber auf flüssigem Substrat wachsen sie gerne in kettenförmiger Anordnung (Abb. 2). Sie können auch Arthritis hervorrufen, wobei sich in der Gelenkkapsel Granulome bilden (Abb. 3 und 4).

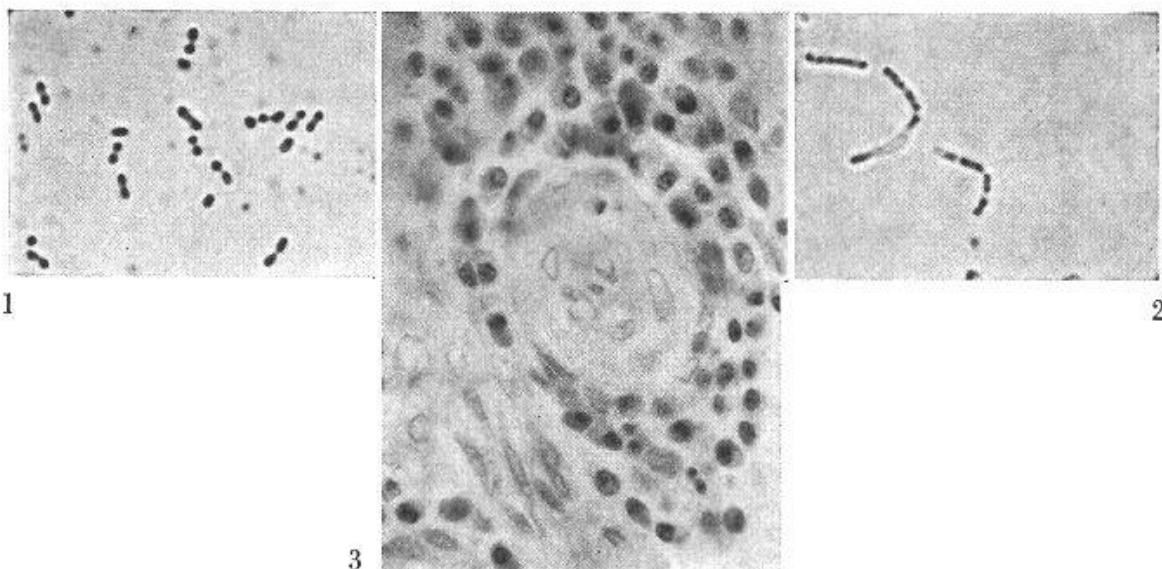


Abb. 1. B-Streptokokken (Agalactiae-Gruppe) in Diplo-Anordnung.
 Abb. 2. Derselbe Stamm wie in Abb. 1, aber auf flüssigem Substrat (feuchtes Präparat, um die Kapsel besser zu sehen).
 Abb. 3. Granulome in der Gelenkkapsel (experimentell hervorgerufene Polyarthritits)

Weißer Ratten und Schweine haben sich für diese Versuche als am geeignetsten erwiesen. Ich habe keine Versuche bei Ziegen gemacht. In Hinblick auf die Untersuchungen des Professors *von Albertini* wären solche Versuche äußerst interessant. – Von 40 weißen Ratten bildete sich bei 16 eine hämagglutinierende Substanz mit einem Titer bis 1:256. Die hämagglutinierende Substanz, die sich bei diesen Tieren entwickelte, hatte Eigenschaften, die denen des Rheumatoidfaktors beim Menschen gleichen. Es muß betont werden, daß die heterophilen Hämagglutinine, die mit allen möglichen Substanzen hervorgerufen werden können, vor dem Ausführen des Waaler-Rose-Tests sehr genau absorbiert werden müssen. Ich werde die immunologischen Probleme heute nicht diskutieren, sondern nur erwähnen, daß der RF ausgeprägte antigene Eigenschaften besitzt.

Es ist noch nicht möglich festzustellen, ob die Ergebnisse dieser Untersuchungen für die Aufklärung der Genese der rheumatoiden Arthritis von Bedeutung sind. Es kann derzeit nur gesagt werden, daß die B-Streptokokken die Fähigkeit besitzen, eine Substanz zu erzeugen, die dem Rheumatoidfaktor gleicht. Sie gibt unter anderem bei Ultrazentrifugierung dasselbe Bild wie der Rheumatoidfaktor. Diese B-Kokken können bei Tieren Polyarthritits verursachen. Vom allgemeinen Gesichtspunkt aus betrachtet, sind die Untersuchungsergebnisse auch sehr interessant, weil sie gezeigt haben, daß es möglich ist, mit einem gewissen Bakterium ein charakteristisches γ -Globulin zu erzeugen. Auch im Hinblick auf die Untersuchungen von *B. Gustafson* ist diese Beobachtung von großem Wert. *Gustafson* hat nämlich gezeigt, daß keimfrei gezüchtete

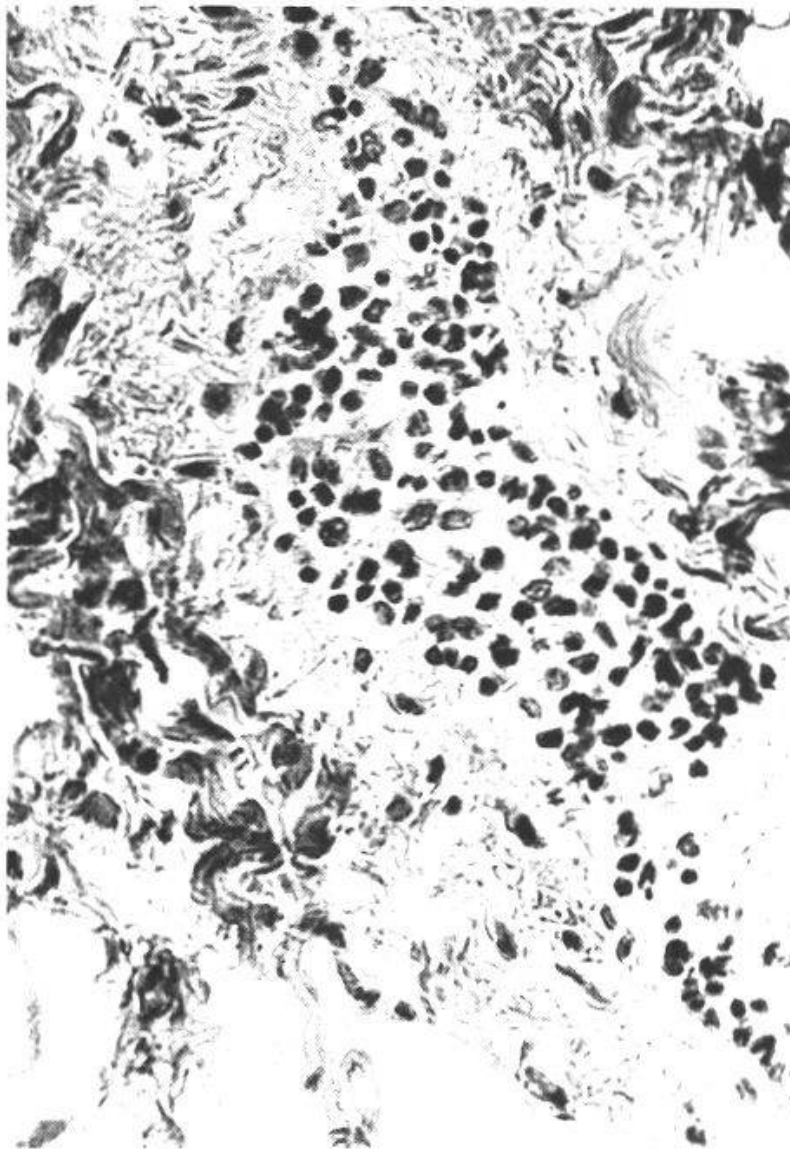


Abb. 4. Granulome in der Gelenkkapsel (experimentell hervorgerufene Polyarthrit).

Tiere keine oder nur wenig γ -Globuline aufweisen. Die Einzelheiten der bakteriologischen Untersuchungen können in diesem Zusammenhang nicht geschildert werden. Ich werde im folgenden über die Ergebnisse der Untersuchungen der Eigenschaften des Rheumatoidfaktors berichten.

Wie eingangs erwähnt, haben wir im Jahre 1953 festgestellt, daß der Rheumatoidfaktor in der Kälte präzipitiert werden kann. Das verwendete Serum wurde vierzehnmal mit Aq. dest. verdünnt und dann 48 Stunden bei einer Temperatur von $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Nach Zentrifugierung zeigte es sich, daß die supernatante Flüssigkeit noch eine ziemlich große Menge Proteine enthielt. Also war es klar, daß der Rheumatoidfaktor im Präzipitat in bedeutend reinerer Form als im Ursprungsserum vorhanden war. Nun führten wir eine Reihe von weiteren Untersuchungen durch, um den Reinheitsgrad des Rheumatoidfaktors zu er-

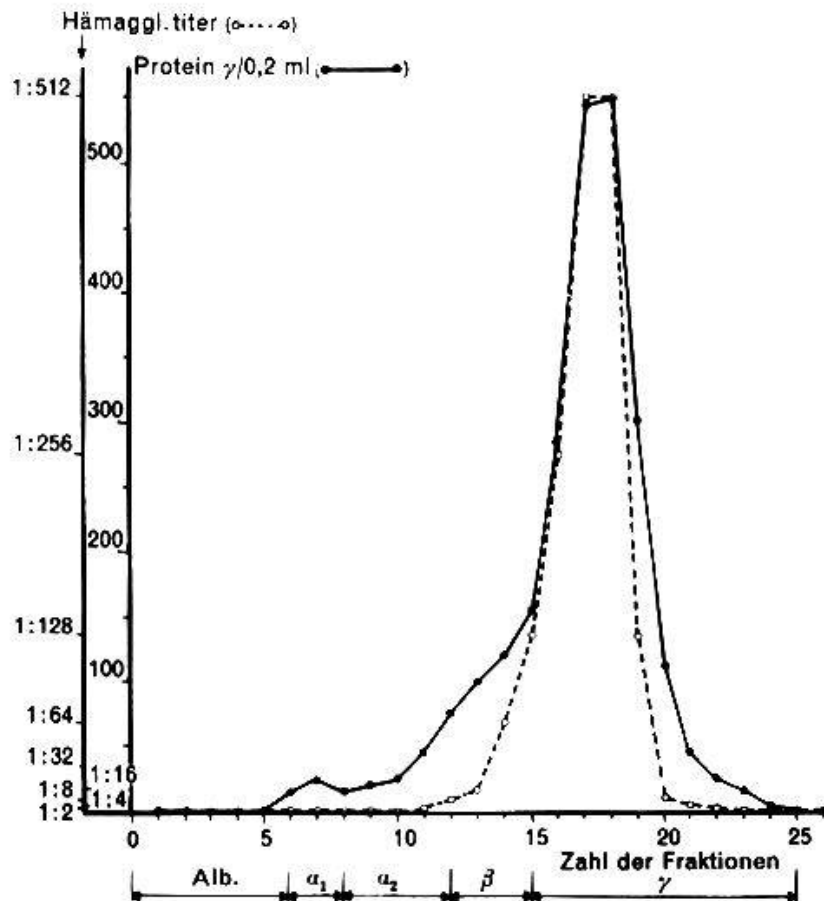


Abb. 5. Zonenelektrophorese des wiederaufgelösten Kältepräzipitats aus dem Serum rheumatoider Arthritiker.

höhen; unter anderem prüften wir die Cohn-Fraktionierung und die CO₂-Fraktionierung, aber ohne gutes Resultat. Gemeinsam mit *L. A. Carlson* versuchten wir im Jahre 1955 die Zonenelektrophorese, wobei das aufgelöste Kältepräzipitat elektrophoretisch aufgetrennt wurde. Man konnte dabei deutlicher als bei Anwendung anderer Methoden sehen, daß der Rheumatoidfaktor den schnell wandernden γ -Globulinen folgt, das heißt dem γ_1 (Abb. 5). Eine höhere Reinigung des Rheumatoidfaktors als bei der Kältepräzipitation wurde aber mit Hilfe der Elektrophorese nicht erzielt. Danach versuchten wir es mit der Ultrazentrifugierung. Mit dieser Methode sind wir einen weiteren Schritt vorwärts gekommen. Im Januar 1957 wurde der Beweis erbracht, daß der Rheumatoidfaktor an ein Makroglobulin gebunden ist. Die ersten Untersuchungen wurden an altem, aufbewahrtem Serum durchgeführt. Sie ergaben einen Sedimentationskoeffizienten des Makroglobulins von ungefähr 19 S oder etwas höher (Tab. 1). Doch zeigte es sich bald, daß der Koeffizient des Makroglobulins gewöhnlich etwas weniger als 19 S betrug. Die Ultrazentrifugierungen wurden zuerst im biochemischen Nobel-Institut Professor *Hugo Theorells* von seinem Mitarbeiter *A. Ehrenberg* und später im

Tabelle 1

Ultrazentrifugierung (60 000 R. p. M. während 33 min) von Kältepräzipitat aus dem Serum rheumatoider Arthritiker

Kältepräzipitat	Sedimentationskoeffizient	Hämagglutination
Fraktion I (oben)	6,4 S	neg.
Fraktion II (unten)	19 S	pos.
Fraktion I (oben)	6,6 S	neg.
Fraktion II (unten)	19 S	pos.
Fraktion I (oben)	ungefähr 6 S	neg.
Fraktion II (unten)	ungefähr 20 S	pos.

Forschungsinstitut König Gustaf V. von *S. Hedman* durchgeführt. Unsere Hoffnungen, den Rheumatoidfaktor mit Hilfe der Ultrazentrifugierung rein darzustellen, wurden aber zunichte. Ungefähr zur selben Zeit veröffentlichten *Sober* und *Peterson* eine chromatographische Methode, bei welcher der Kationenaustauscher Carboxymethylcellulose zur Anwendung kommt. Wir benützten nun diese Methode zur Untersuchung des Kältepräzipitates, und schon die allerersten Ergebnisse waren sehr lehrreich. Die hämagglutinierende Fähigkeit der einzelnen Fraktionen wurde untersucht. Wie zu erwarten war, zeigten mehrere Fraktionen diese Fähigkeit (Abb. 6). Sie verhielten sich aber ein wenig verschieden. Daraus folgt aber nicht, daß es mehrere verschiedene hämagglutinierende

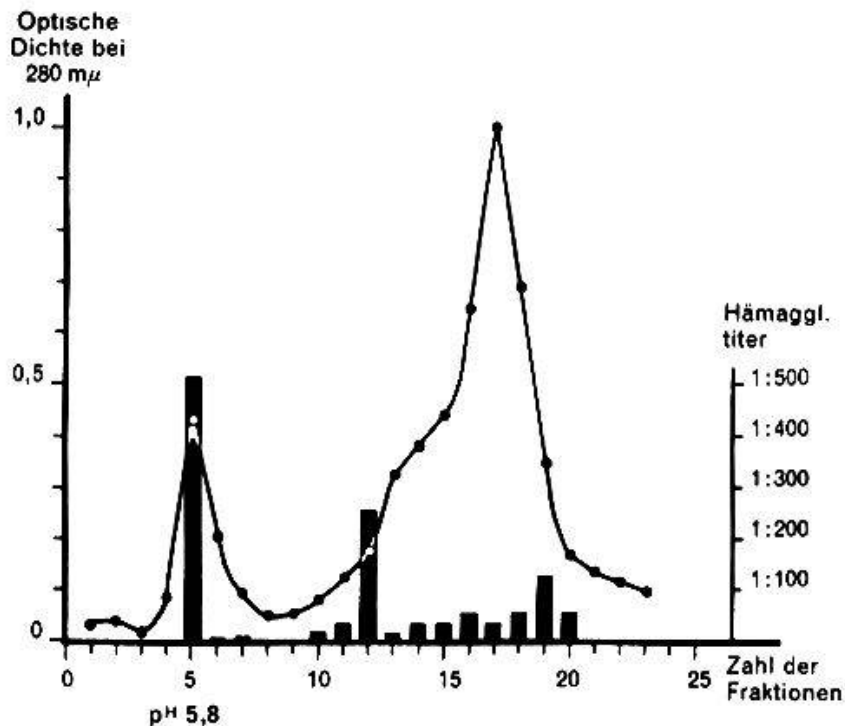


Abb. 6. Chromatographie von Kältepräzipitat auf Carboxymethylcellulose.

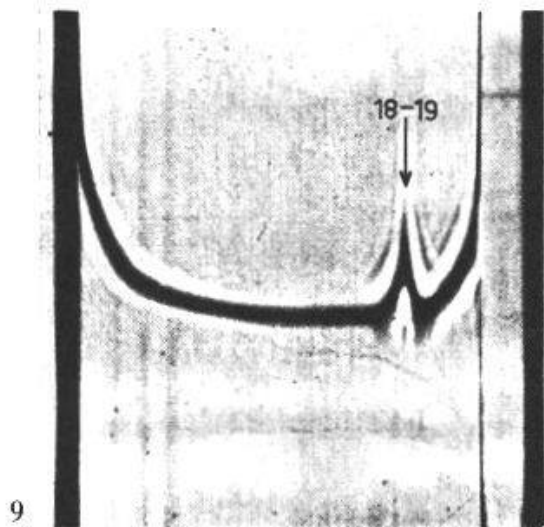
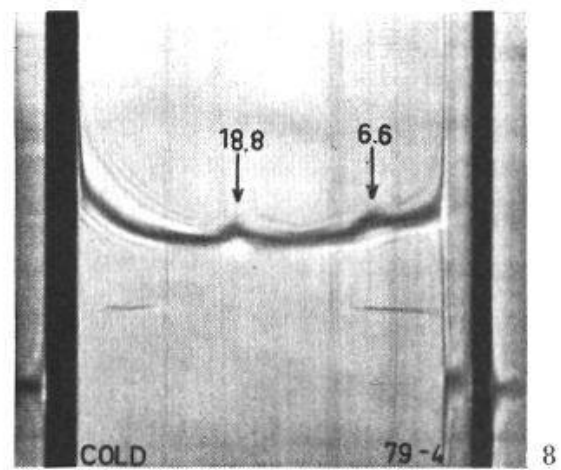
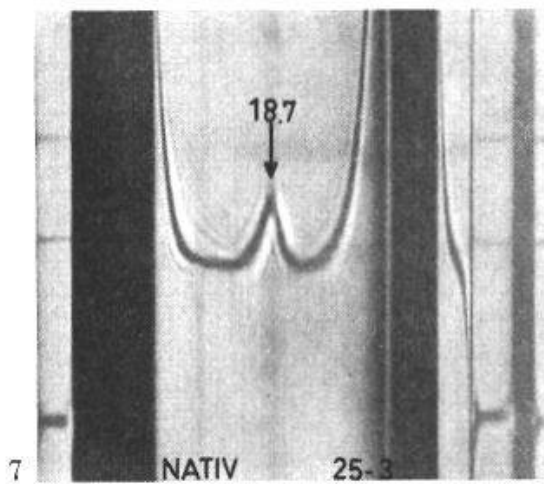


Abb. 7. Ultrazentrifugierung unbehandelten Rheumatoidserums.

Abb. 8. Ultrazentrifugierung von Kältepräzipitat desselben Serums wie in Abb. 7. Sehr wenig 6-7 S ist übriggeblieben.

Abb. 9. Isolierter Rheumatoidfaktor.

Faktoren gibt. Es dürfte sich wahrscheinlich um durch den benutzten Gradienten mit sukzessiver Erhöhung der Elektrolyten und des pH veränderte Rheumatoidfaktoren handeln. Die Fraktion, die den höchsten Hämagglutinationstiter aufwies, wurde mit der Ultrazentrifuge untersucht. In solchen Fraktionen schien der Rheumatoidfaktor oft in reiner Form vorhanden zu sein. Nach Ultrazentrifugierung einer solchen Fraktion trat nämlich nur ein einziger, völlig homogener Gipfel in Erscheinung, und diese Fraktion löste eine positive Hämagglutinationsreaktion aus, mit ungefähr demselben Titer wie das Originalserum. Die nächsten Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Ultrazentrifugierung in verschiedenen Stadien des Reinigungsprozesses, und zwar unbehandeltes Serum, Kältepräzipitat und Chromatographie. Abb. 7 zeigt, daß das Makroglobulin des unbehandelten Serums eine Sedimentationskonstante von 18,7 S aufwies. Auffallenderweise zeigen die gereinigten RF-Makroglobuline ungefähr denselben Sedimentationskoeffizienten. Abb. 8 zeigt Kältepräzipitat und Abb. 9 chromatographisch isoliertes Makroglobulin. Wenn absolut frisches, auf nüchternen Magen und unter sterilen Be-

dingungen gewonnenes Serum zentrifugiert wird, hat dieses Makroglobulin gewöhnlich eine Sedimentationskonstante von 18,2–18,8 S, doch meistens ungefähr 18,7 S_{20,w}. In frischem Rheumaserum haben wir nur in ganz seltenen Fällen ein Makroglobulin gefunden, das einen höheren Sedimentationskoeffizienten aufwies. In solchen Fällen haben wir fast immer zwei Gipfel gesehen, einen sehr kleinen von z. B. 21–23 S und einen größeren von ungefähr 18,7 S. Die erstgenannte Fraktion kann nicht isoliert werden und ist in diesem Zusammenhang wahrscheinlich ohne Bedeutung. Es liegt nämlich eine Proportionalität vor zwischen der Quantität 19 S und dem Titer der Hämagglutination.

Im vergangenen Jahr sind zwei neue Serien von Untersuchungen durchgeführt worden. In der einen Serie versuchten wir den Rheumatoidfaktor zu spalten, um zu erforschen, ob er dabei seine hämagglutinierende Fähigkeit behalten könne oder nicht. In der anderen Serie untersuchten wir die chemische Natur des Makroglobulins. Zur ersten Frage muß hervorgehoben werden, daß es selbstverständlich nicht schwer ist, das den Rheumatoidfaktor enthaltende Makroglobulin zu spalten. Es zeigte sich aber bald, daß das Makroglobulin dabei fast immer seine hämagglutinierende Fähigkeit verliert. Wir haben verschiedene Methoden geprüft, um die hämagglutinierende Fähigkeit trotz der Spaltung zu bewahren. Schließlich fanden wir, daß bei Anwendung von Ammoniumsulfat in einer Konzentration von 1,23 mol das Rheumatoidfaktor-Makroglobulin verändert werden kann, ohne daß es dabei seine häm-

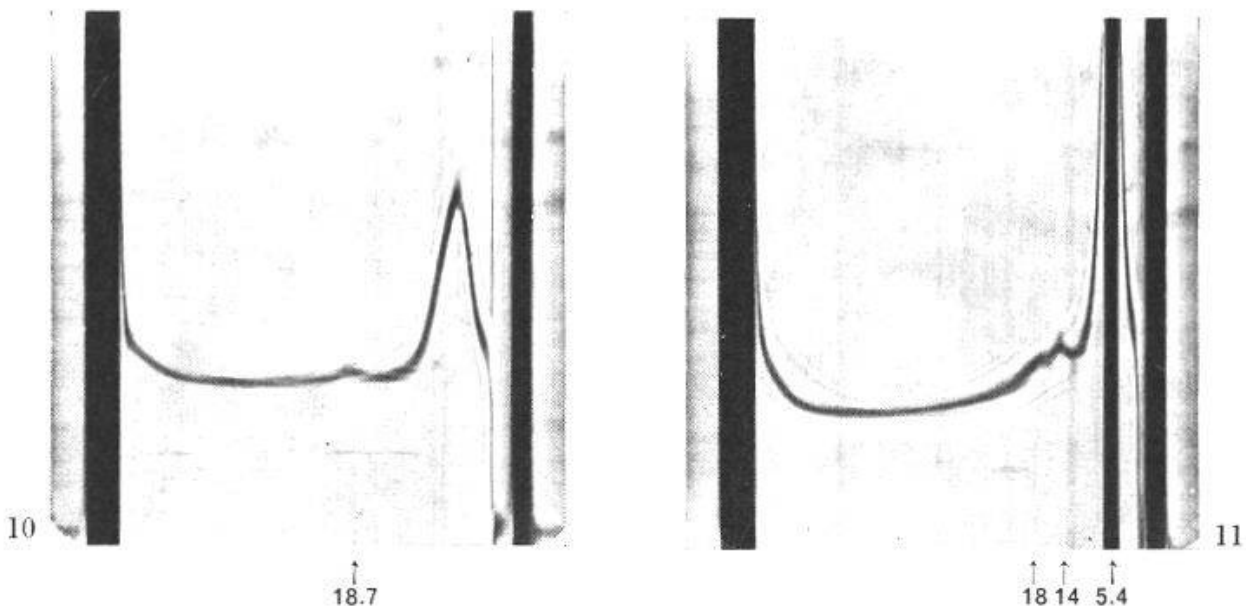


Abb. 10. Ultrazentrifugierung von unbehandeltem Serum. Der Rheumatoidfaktor ist an eine Fraktion mit einem Sedimentationskoeffizienten von 18,7 S gebunden.

Abb. 11. Ultrazentrifugierung des aufgelösten Präzipitats von Ammoniumsulfatfraktionierung. Verdoppelung des Makroglobulingipfels.

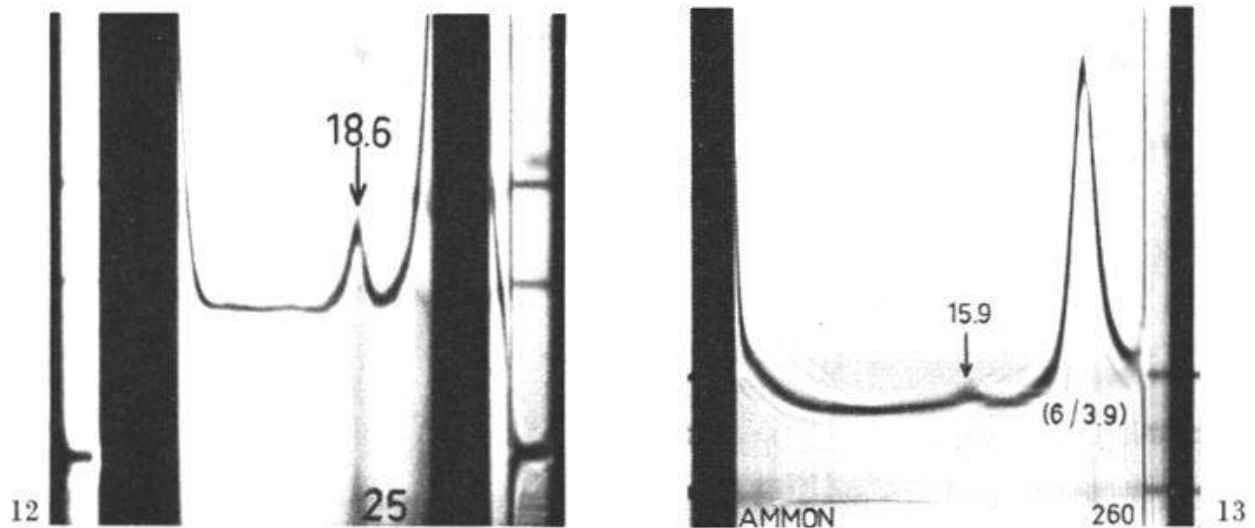


Abb. 12. Unbehandeltes Serum. Rheumatoidfaktor an Fraktion 18,6 S gebunden.
Abb. 13. Präzipitat von Ammoniumsulfatfraktionierung. Rheumatoidfaktoreffekt an 15,9 S gebunden. Keine 18–19 S-Fraktion.

agglutinierende Fähigkeit verliert. Die Abb. 10–16 zeigen die bei der Ultrazentrifugierung von unbehandeltem Serum erzielten Ergebnisse verglichen mit den Ergebnissen der Fraktionierung desselben Serums mit Ammoniumsulfat.

Wenn man die Abb. 10 und 11 vergleicht, findet man, daß die in der Abb. 10 veranschaulichte Fraktion, die ungefähr 18,7 S aufweist, bei Fraktionierung mit Ammoniumsulfat durch zwei Gipfel ersetzt wurde (Abb. 11). In dem wiederaufgelösten Ammoniumpräzipitat ist nämlich neben dem jetzt viel niedrigeren Gipfel mit 18–19 S ein neuer Gipfel mit 14 S erschienen.

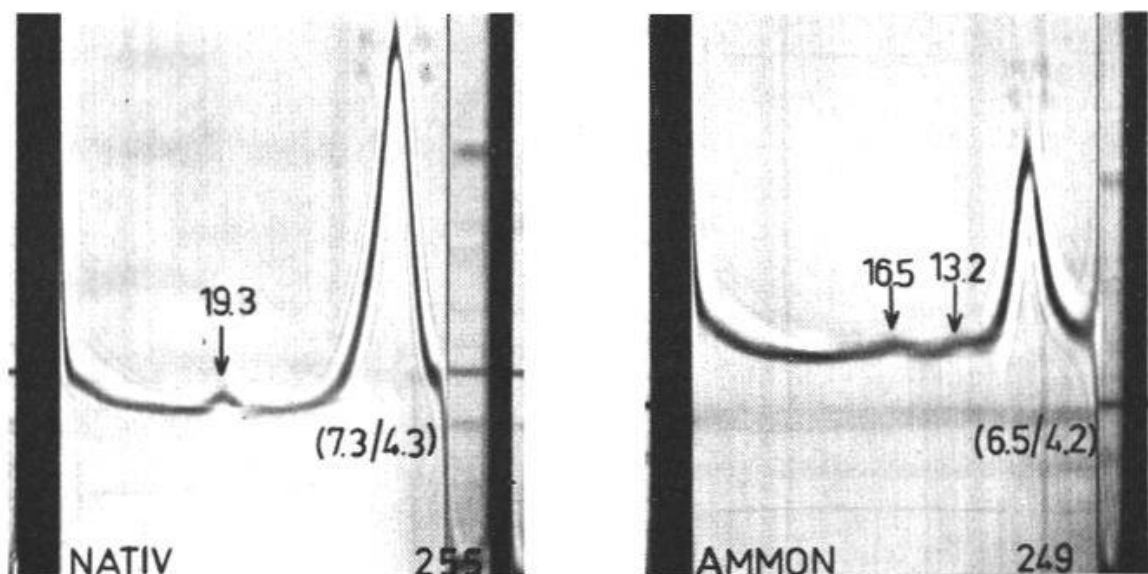


Abb. 14. Unbehandeltes Serum links; Präzipitat von Ammoniumsulfatfraktionierung rechts.

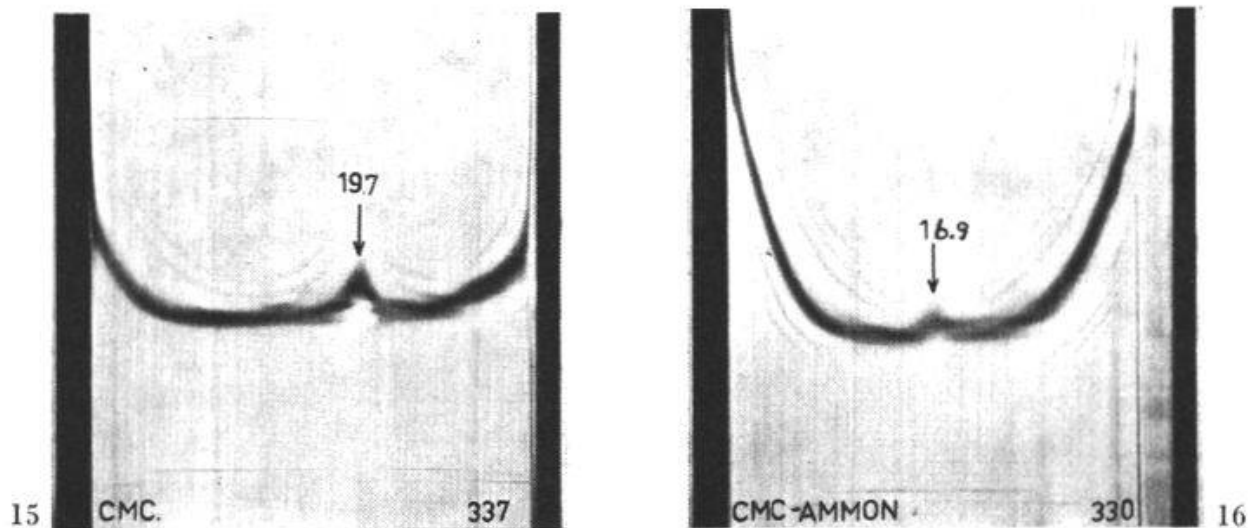


Abb. 15. Isolierter Rheumatoidfaktor.

Abb. 16. Ammoniumsulfatfraktionierung der Fraktion in Abb. 15. Der Sedimentationskoeffizient des Makroglobulins ist jetzt 16,9 S.

Der nächste Versuch (Abb. 12) zeigt ein unbehandeltes Serum mit einem Makroglobulin mit 18,6 S. Nach $(\text{H}_4\text{N})_2\text{SO}_4$ -Fraktionierung (Abb. 13) ist der Gipfel mit 18,6 S überhaupt nicht mehr sichtbar. Nichtsdestoweniger hat die Lösung ihre hämagglutinierende Fähigkeit bewahrt. Der neue Gipfel hat einen Sedimentationskoeffizienten von 15,9 S. Die Quantität 4–6 S ist gleichzeitig erhöht. Die Abb. 14 (rechts) zeigt zwei Gipfel mit niedrigerem Sedimentationskoeffizienten (16,5 bzw. 13,2) anstatt 19,3 S (links).

Es dürfte wohl das erste Mal sein, daß chemische Veränderung des den Rheumatoidfaktor enthaltenden Makroglobulins dessen hämagglutinierende Fähigkeit völlig verschont hat. Selbstverständlich war es wichtig zu untersuchen, ob dieselben Veränderungen auch an dem gereinigten RF Makroglobulin mit $(\text{H}_4\text{N})_2\text{SO}_4$ festgestellt werden können. Wir haben daher folgende Versuche gemacht. Das Originalserum wurde in der Kälte fraktioniert. Das aufgelöste Kältepräzipitat wurde mit Kationenaustauscher chromatographiert. Die Fraktionen wurden mit der Hämagglutinationsreaktion geprüft. Die Fraktion, die den höchsten Hämagglutinationstiter gab, wurde ultrazentrifugiert. In diesem Fall war der gereinigte Sedimentationskoeffizient ungewöhnlich hoch, das heißt 19,7 S (Abb. 15). Ein Teil dieser Fraktion wurde mit Ammoniumsulfat gefällt. Das ausgelöste und dialysierte Präzipitat wurde ultrazentrifugiert. Der Sedimentationskoeffizient war 16,9 S, d.h. beinahe 3 Einheiten niedriger als vor der Ammoniumsulfat-Präzipitation (Abb. 16). Also konnte man mit dem isolierten Faktor dasselbe Verhältnis wie mit dem Originalserum konstatieren. Weitere Untersuchungen dieser Beobachtungen sind im Gang.

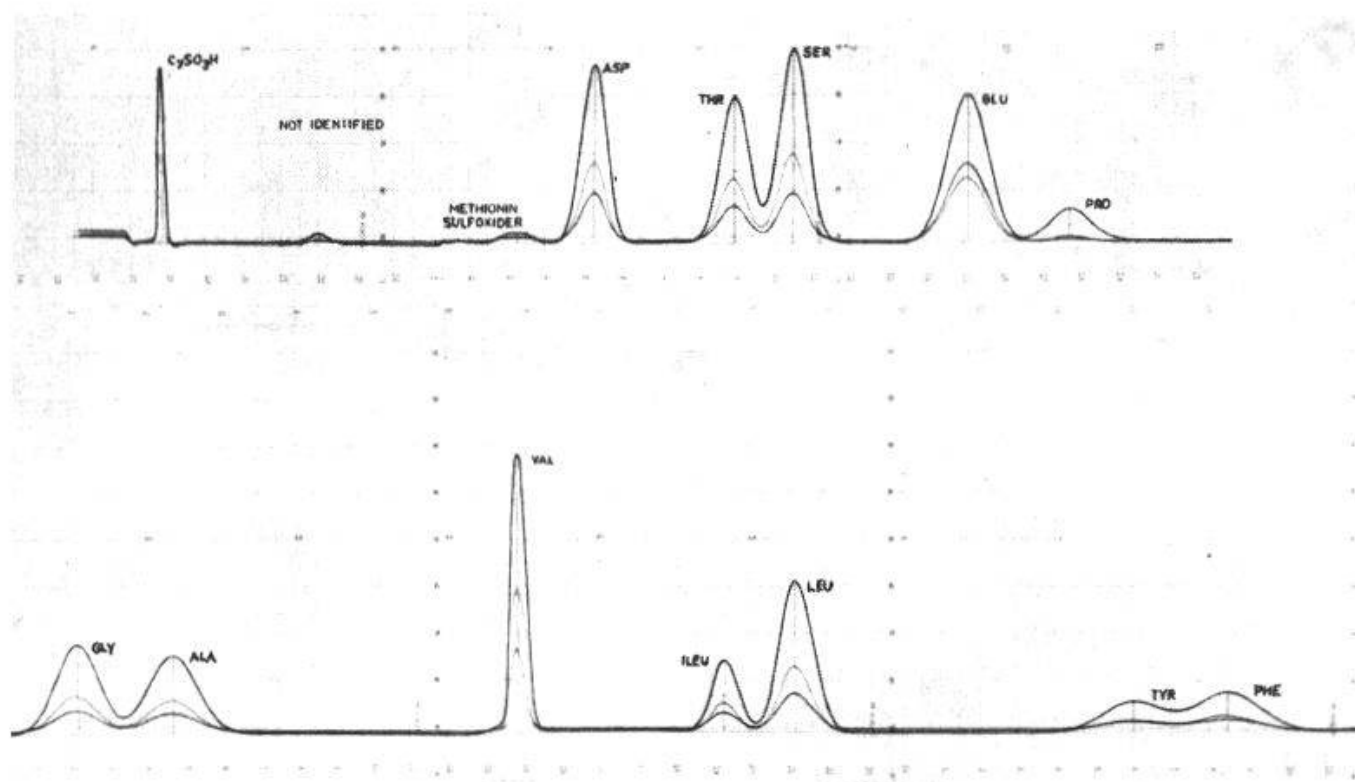


Abb. 17. Aminosäureanalyse eines isolierten Rheumatoidfaktor-Makroglobulins.

Wie schon hervorgehoben, ist der Rheumatoidfaktor an ein Makroglobulin mit einer Sedimentationskonstante von $18-19 S_{20, w}^{\circ}$ gebunden. Am häufigsten beträgt diese $18,7 S$, ein Wert, der durch Extrapolierung von 7-14 Bestimmungen an ein und derselben Serumprobe in verschiedenen Konzentrationen festgelegt wurde. Der Gehalt dieses Makroglobulins an Kohlenhydraten beträgt ungefähr 9%. Das Makroglobulin ist im Serum von Patienten mit rheumatoider Arthritis in Mengen vorhanden, die 3-10% der Gesamtmenge der Proteine entsprechen. Es unterscheidet sich in wesentlichen Beziehungen von dem normalerweise im Serum vorhandenen Makroglobulin. Das Rheumatoidfaktor-Makroglobulin läßt sich unter anderem bedeutend leichter in der Kälte präzipitieren als das normal vorkommende. Des weiteren verursacht es die Agglutination von Schaf- oder anderen Erythrocyten, die mit Antierythrocytenserum vorbehandelt wurden. Selbst wenn das normal vorkommende Makroglobulin zweimal oder höher konzentriert wurde, verblieb die Hämagglutinationsreaktion negativ.

In diesem Stadium der Studien war es selbstverständlich wünschenswert, die Aminosäuren des Makroglobulins zu studieren. Professor *E. Jorpes* hat es uns entgegenkommenderweise ermöglicht, die Aminosäureanalysen des chromatographisch gereinigten, den Rheumatoidfaktor enthaltenden Makroglobulins im Moore- und Stein-Apparat durchzuführen.

Die Analysen sind von Ingenieur *J. Liljamaa* ausgeführt worden. Mit Ausnahme eines einzigen Falles konnte man in allen Fällen eine fast vollständige Übereinstimmung feststellen. Abb. 17 veranschaulicht ein typisches Aminosäurediagramm.

Einzelheiten über die Zusammensetzung chemisch isolierter Makroglobuline sind in der Literatur kaum zu finden. Hingegen sind zahlreiche Ergebnisse von Aminosäureanalysen gewöhnlicher γ -Globuline, die meistens einen Sedimentationskoeffizienten von 6–7 S aufweisen, veröffentlicht. Diese 6–7 S γ -Globuline machen bekanntlich ungefähr 95% der gesamten normal vorkommenden γ -Globuline des Serums aus. Den markantesten Unterschied zwischen 18–19 S Makroglobulinen und 6–7 S Globulinen weisen Serin, Prolin und Tyrosin auf, die bei den Makroglobulinen relativ niedrigere Werte zeigen (Tab. 2). Die Quantität Alanin scheint dagegen etwas größer zu sein. Die basischen Aminosäuren zeigen keine Differenzen. Mehrere Kontrollen sind indessen wünschenswert.

Das normal vorkommende Makroglobulin haben wir mit großer Mühe aus Serum von Blutspendern isoliert. Wir wollten die gleichen Reinigungsverfahren wie für das Rheumatoidmakroglobulin, nämlich Kältefraktionierung und Chromatographie, anwenden. Wie schon erwähnt,

Tabelle 2
Aminosäure-Analysen
(Kolonne 1–5 Makroglobulin, Kolonne 6 γ -Globulin 7 S)

Aminosäure	A-L I %	A-L II %	E:son %	B:son %	Normal %	γ -Glob. 7 S %
Alanin	4,2	4,7	4,1	5,4	5,0	3,6
Arginin	4,0	3,5	4,8	4,4	6,3	4,0
Asparagin	8,9	9,3	8,4	8,8	8,3	8,5
CySO ₃ H	3,0	1,8	2,5	2,7	3,2	1,5
Glutaminsäure	11,7	12,8	10,9	12,6	11,8	12,1
Glycin	3,1	3,2	3,7	3,3	2,4	4,0
Histidin	2,0	1,8	2,7	2,5	3,8	2,2
Isoleucin	2,9	3,0	3,0	2,9	1,9	2,2
Leucin	8,0	8,7	7,6	8,5	8,0	7,6
Lysin	5,3	4,9	6,1	6,0	10,5	7,6
Methionin und Met. sulfox.	0,5	0,6	0,7	0,5	0,5	0,6
Phenylalanin	5,1	4,7	4,3	5,6	4,9	4,3
Prolin	5,1	4,7	6,6	4,9	3,7	7,8
Serin	7,4	7,2	7,5	6,3	5,0	10,4
Threonin	7,4	7,5	6,8	6,4	5,1	7,8
Tyrosin	3,1	3,4	3,7	3,7	2,6	5,4
Valin	9,2	9,5	7,8	6,6	8,3	8,5
Amid-NH ₃	—	—	—	—	—	1,5

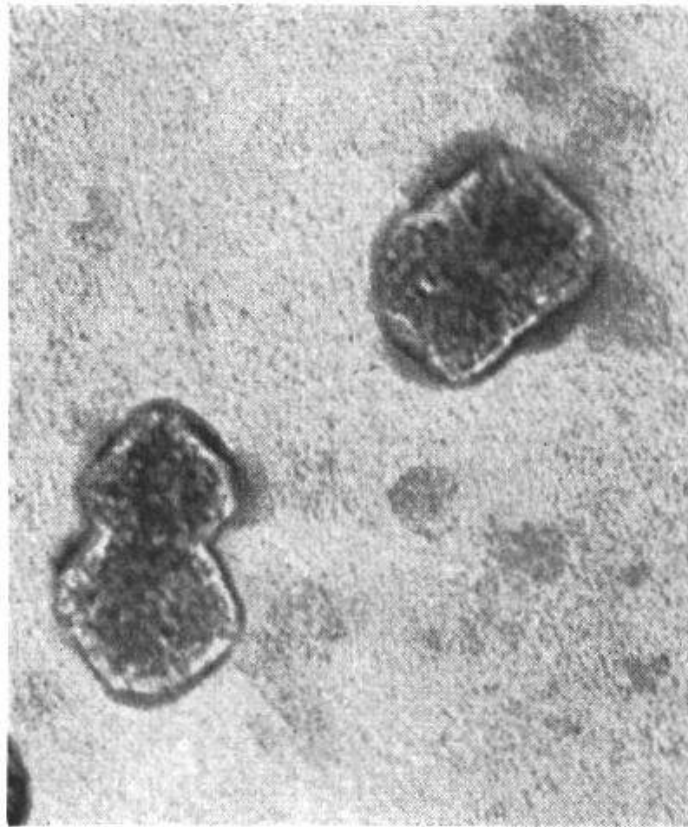


Abb. 18. Ein Versuch, den Rheumatoidfaktor mit Elektronenmikroskop zu studieren.

präzipitiert das Makroglobulin des Serums gesunder Menschen nur in sehr geringem Grad bei $+4^{\circ}$ C. Bei Anwendung einer sehr großen Menge von Ursprungsmaterial ist es uns schließlich gelungen, ein Quantum normal vorkommenden Makroglobulins zu isolieren, das für eine Analyse ausreichte. Eigentlich zu unserer Enttäuschung ergab das normal vorkommende Makroglobulin beinahe das gleiche Aminosäurediagramm wie das Rheumatoidfaktor-Makroglobulin. Also müssen andere Umstände für den Unterschied in den Eigenschaften verantwortlich sein. Höchstwahrscheinlich sind sie durch verschiedene Gruppierung der Aminosäuren in den Molekülen bedingt. Versuche auf diesem Gebiet sind im Gang. Schließlich erlaube ich mir, einen ersten Versuch eines elektronenmikroskopischen Bildes des RF-Makroglobulins wiederzugeben (Abb. 18). Das Präparat ist mit Platina und Palladium schattiert.

Zusammenfassung

Die Möglichkeit hat sich ergeben, mit Hilfe von Streptokokken, die der B-Gruppe angehören, auf experimentellem Weg bei weißen Ratten und Schweinen ein Makroglobulin zu erzeugen, das ähnliche Eigenschaften aufweist wie das den Rheumatoidfaktor enthaltende Makroglobulin.

Das RF-Makroglobulin kann mittels Kältefraktionierung, Chromato-

graphie und Ultrazentrifugierung gereinigt werden. Es weist meistens eine Sedimentationskonstante von ungefähr $18,7 S_{20, w}^{\circ}$ auf. Unter dem Einfluß von 1,23 mol Ammoniumsulfat kann sich dieses Makroglobulin so verändern, daß anstatt 18,7 S eine Fraktion mit einem Sedimentationskoeffizienten von 14–16 S in Erscheinung tritt. Auch diese Fraktion löst eine positive Hämagglutinationsreaktion aus.

Der Gehalt an Kohlenhydraten des gereinigten, den Rheumatoidfaktor enthaltenden Makroglobulins ist ungefähr 9%. Dessen Gehalt an Aminosäuren wurde bestimmt. Diese Versuche haben ergeben, daß der Unterschied zwischen den verschiedenen Makroglobulinen nicht auf Unterschieden ihres Gehaltes an Aminosäuren zurückzuführen ist, sondern wahrscheinlich auf verschiedener Gruppierung dieser Säuren in den Molekülen des Makroglobulins beruht.

Résumé

L'expérience montre qu'il est possible, à l'aide de streptocoques appartenant au groupe B, de provoquer chez le rat blanc et le porc l'apparition d'une macroglobuline, qui a les mêmes propriétés que la macroglobuline contenant le facteur rhumatoïde.

La RF-macroglobuline de malades souffrant de l'arthrite rhumatoïde peut être purifiée par le fractionnement à froid, la chromatographie et l'ultracentrifugation. Elle présente généralement une constante de sédimentation d'environ $18,7 S_{20, w}^{\circ}$. En présence de 1,23 mol de sulfate d'ammonium, cette macroglobuline peut se transformer au point d'avoir un coefficient de sédimentation de 14–16 S au lieu de 18,7 S. Cette nouvelle fraction donne également une réaction d'hémagglutination positive.

La macroglobuline contenant le facteur rhumatoïde a une teneur en hydrates de carbone de 9% environ. La teneur en acides aminés a également été déterminée. Ces recherches ont montré que les variations entre les différentes macroglobulines ne sont pas dues à des teneurs différentes en acides aminés, mais bien plutôt à des groupements différents de ces acides aminés dans les molécules des macroglobulines.

Riassunto

L'Autrice dimostra che è stato possibile ottenere sperimentalmente in ratti bianchi e maiali, mediante streptococchi del gruppo B, una macroglobulina presentante proprietà analoghe a quelle della macroglobulina che contiene il fattore reumatoide.

La macroglobulina del fattore reumatoide può essere purificata mediante frazionamento a freddo, cromatografia ed ultracentrifugazione.

La costante di sedimentazione di questa macroglobulina è di circa $18,7 S^{\circ}_{20,w}$. Dopo trattamento con solfato d'ammonio 1,23 mol essa si trasforma, per cui appare una frazione con un coefficiente di sedimentazione di 14–16 S. Anche questa frazione dà una reazione di emagglutinazione positiva.

Il contenuto di idrati di carbonio della macroglobulina contenente il fattore reumatoide, purificata, è di circa 9%. Venne determinato il contenuto in aminoacidi della macroglobulina stessa. Queste ricerche hanno dimostrato che la diversità delle macroglobuline non va posta in relazione con il loro diverso contenuto in aminoacidi, ma che consiste piuttosto nel diverso raggruppamento degli aminoacidi nella molecola della macroglobulina stessa.

Summary

It was found possible to produce experimentally, by aid of streptococci of the B-group, in white rats and swine, a macroglobulin which shows similar characteristics as the macroglobulin which contains the rheumatoid factor.

The RF-macroglobulin can be purified by means of cold fractionation, chromatography, and ultra-centrifugation. It usually shows a sedimentation constant of about $18,7 S^{\circ}_{20,w}$. Under the influence of 1.23 mol ammonium sulphate, this macroglobulin can change so that, instead of 18.7 S, a fraction with a sedimentation coefficient of 14–16 S appears. This fraction also produces a positive hemagglutination reaction.

The content of carbohydrates of the purified macroglobulin containing the rheumatoid factor is about 9%. The content of amino acids was estimated. These experiments have shown that the difference between the different macroglobulins is not due to a difference in their content of amino acids, but probably to a difference in the grouping of these acids in the molecule of the macroglobulin.

1. Collins D.: Proc. Symp. Rheum. Arthr., April 1957. Acta med. scand., Suppl. 341, S. 5. – 2. Franklin E. C., Colman H. R., Müller-Eberhard H. J. und Kunkel H. G.: J. exp. Med. 105, 425 (1957). – 3. Ogryzlo M. A. und Franklin E. C.: Bull. rheum. Dis. 10, 207 (1960). – 4. Peterson E. A. und Sober H. A.: J. Amer. chem. Soc. 8, 53 (1956). – Steffen C., Rosak M. und Tatzreither H.: Schweiz. med. Wschr. 91, 178 (1961). – Svartz N.: An. Prim. Congr. Pan-Amer., p. 191 (1955); Acta med. scand., Suppl. 259, 18 (1959); Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 12, 94 (1956); Proc. Symp. Rheum. Arthr., April 1957. Acta med. scand., Suppl. 341, S. 111; Ann. rheum. Dis. 16, 441 (1957); Acta med. scand. 168, 285 (1960); J. Amer. med. Ass. 177, 50 (1961); Acta med. scand., Suppl. 78 (1937); Suppl. 89, 302 (1938); 167, 77 (1960). – Svartz N. und Carlson L. A.: Schlossman K. und Ehrenberg A.: Acta med. scand. 160, 87 (1958). – Svartz N. und Ehrenberg A.: Schweiz. med. Wschr. 91, 1076 (1961). – Svartz N. und Schlossman K.: Ann. rheum. Dis. 9, 1 (1950); Schweiz. med. Wschr. 83, 782 (1953); Ann. rheum. Dis. 16, 73 (1957). – Wöhler F., Müller W. und Hofmann A.: Ann. rheum. Dis. 19, 163 (1960).