

Sonderdruck aus:

Rheuma

Therapeutische Richtlinien Diagnosehilfen

3. Jahrgang
Juli/August 1983
ISSN 0720-390X

4

Therapie der chronischen Polyarthritis nach immunologischen Gesichtspunkten

Von Z. Hoffmann

vfm

Verlag für Medizin Dr. Ewald Fischer GmbH, Heidelberg

Therapie der chronischen Polyarthrit nach immunologischen Gesichtspunkten

Z. Hoffmann

Anmerkung der Redaktion

Die Krankheitsursache der chron. Polyarthrit ist noch unbekannt. Es werden ein exogenes Agens bzw. polyfaktorielle Ursachen vermutet, die Immunreaktionen am Gefäß-Bindegewebs-Apparat induzieren. Allgemeine Übereinstimmung besteht darin, daß Immunfaktoren als wesentliche Mediatoren der Perpetuation beteiligt sind. Deshalb bestimmen Immunphänomene den Prozeß.

Das von der Arbeitsgruppe von Ärzten für zytoplasmatische Therapie und den Methoden der Serum-Desensibilisierung nach *Theurer* zu therapeutischem Einsatz kommende Prinzip einer Antigenisierung pathogener Autoantikörper (Gegensensibilisierung), stellt möglicherweise eine semi-kausale Behandlungsmöglichkeit dar in Verbindung mit anderen Arzneimitteln der zytoplasmatischen Therapie.

In der vorliegenden Arbeit von *Hoffmann* werden die Therapieergebnisse nach einer Behandlungsdauer von 4 Jahren vorgestellt und erläutert. Neben der Auswertung des globalen Entzündungsparameters der BSG wäre bei solchen Verlaufsbeobachtungen eine Auswertung weiterer differenzierter Entzündungsparameter wie Elektropherogramm, CRP, die Eisen- und Kupferwerte im Serum, das Verhalten des Hämoglobins u. a. wünschenswert.

Der Abdruck dieser Therapieergebnisse erfolgt, um bei der Problemkrankheit cP einen neuen Therapieaspekt auf diese Weise zur Diskussion zu stellen. Auch unter Berücksichtigung von Spontanverläufen und Remissionen der cP scheint uns das Behandlungsergebnis mittelswert.

Zusammenfassung

In der vorliegenden katamnesticen Studie werden die Ergebnisse einer neuartigen ambulanten Therapie mit sogenannten «biological response modifiers» bei 150 Patienten beschrieben, die an progressiver chronischer Polyarthrit erkrankt waren. Bei allen Patienten war bereits eine klassische Basistherapie zusammen mit Antirheumatika und Antiphlogistika durchgeführt worden. Diese Therapieform mußte wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden; andere Probanden des Patientengutes waren gegen die klassischen Pharmaka therapieresistent.

Diagnostik und Einteilung der Erkrankungsstadien erfolgten nach den Richtlinien der American Rheumatism Associa-

tion. Die Therapie erfolgte nach einem Mehrstufenschema, bei dem die polypeptidhaltigen Präparate zunächst einschleichend dosiert wurden. Zur Anwendung kamen die Präparate NeyArthros, Neythymun f, NeyNormin und NeyTroph. Appliziert wurden die Substanzen subcutan; bei NeyArthros zum Teil auch intraartikulär. Gleichzeitig wurde eine immunbiologische Behandlung mit autologen Antikörpern bzw. Antikörperfragmenten (Gegensensibilisierung und Hydrolysat) durchgeführt. Bei etwa 50 % aller Stadien trat eine Konversion des zuvor positiven Rheumafaktors ein. Im Stadium I u. II waren nach der Behandlung 93 %, im Stadium III 69 % und im Stadium IV 24 % frei von Entzündung und Medikamenten. Das ist in der Rheuma-

therapie allgemein die positivste Formulierung, die für jegliche Therapieform gilt. Die therapeutische Effizienz dieser neuartigen Behandlungsmethode zwingt zur weiteren Analyse der Wirkungsmechanismen sowie zu breit angelegten prospektiven klinischen Doppelblindstudien.

Summary

The present catamnestic study describes the results of a new way of ambulant therapy with the help of so-called «biological response modifiers» with 150 patients with progressive-chronic polyarthrit. All patients had already undergone a classic basic therapy with antirheumatic and antiphlogistic agents. Due to intolerance, these kinds of therapy had been stopped; some test persons of the group came already into our ambulatory treatment during a condition of therapy resistance against classic pharmaca. Diagnosis and classification of disease phases had been effected according to the guidelines of the American Rheumatism Association. The therapy had been carried out on the basis of a multistage-scheme in which the polypeptide-containing preparations had been dosed in a slowly progressive manner. The following preparations had been applied: NeyArthros, Neythymun f, NeyNormin and NeyTroph. The substances had been applied i. m, NeyArthros to some extent even i. artic. At the same time an immuno-biological treatment with autologous antibodies and antibody fragments respectively (countersensitization and hydrolysate) had been carried through. The previously positive rheumatoid factor converted in approximately 50 % of all stages. After treatment 93 % of the test persons of stage I + II, 69 % of stage III and 24 % of stage IV showed no symptoms. The therapeutic efficiency of this new method of treatment suggests to effect further analysis of the therapeutic mechanism as well as wide-planned prospective clinical double-blind studies.

Therapie der chronischen Polyarthrititis nach immunologischen Gesichtspunkten

Eine Statistik von *Rainer und Ullrich* [14] hat ergeben, daß **30 % aller cP-Patienten ihre Basistherapie wieder abbrechen müssen**. Das bedeutet, daß die Klinik ein Therapieprogramm aufgestellt hat, den Patienten in die ambulante Praxis entläßt, wo sich dann nach einiger Zeit die Unverträglichkeit einstellt. Diese Praxis hat sich nun mit dem Versagen der chemischen Immunsuppression und der evtl. Allergie auseinanderzusetzen. Für 30 % aller cP-Patienten ist mithin eine alternative Therapieform notwendig. Diese Form der biologischen Immunsuppression wurde an 300 cP-Patienten durchgeführt, davon wurden 150 Fälle mit einer Beobachtungszeit von 1½–4 Jahren ausgewählt und vorgestellt.

Eine kausale Therapie chronischer Polyarthritiden wird durch die heute zur Verfügung stehenden Chemopharmaka nur in Ansätzen ermöglicht. Dies ist in erster Linie darauf zurückzuführen, daß die Grundlagenforschung noch zu wenig über die Mechanismen weiß, die für den Verlauf dieser Erkrankungen verantwortlich sind [19]. Eine Gruppe pharmakologisch aktiver Substanzen, die sogenannten **«biological response modifiers»**, scheinen eine neue Ära in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen einzuleiten. Diese äußerst komplexen Gemische aus Peptiden und Proteinen werden nach patentierten Herstellungsverfahren aus tierischen Organismen isoliert und in speziellen Bioassays nach ihrer biologischen Aktivität standardisiert. Diese natürlichen Faktoren greifen physiologisch in den Zellmetabolismus ein, ohne den Organismus zu schädigen [11, 13, 18].

Die therapeutischen Ansatzpunkte einer sinnvollen biologischen Behandlung der chronischen Polyarthrititis müssen demnach auf 3 Ebenen liegen:

1. Die Hyperreagibilität des Immunsystems muß allgemein gedämpft werden. Hierzu wird das biologische Immunsuppressivum Neythymun f*, das fötale Thy-mushormone enthält, eingesetzt. Andererseits müssen immuno-pathogene Antigen-Antikörper-Reaktionen spezifisch — also selektiv — zurückgedrängt werden. Dies wird durch Einsatz autologer Antikörper und Antikörperfragmente (Gegensensibilisierung und Hydrolysat) erreicht. Dazu wurden von jedem Patienten 2mal 10 ml Zitratblut entnommen und dem Blutlabor der Firma vitOrgan zur Bearbeitung zugeschickt. Dort wurden injektionsfertige Präparate hergestellt.

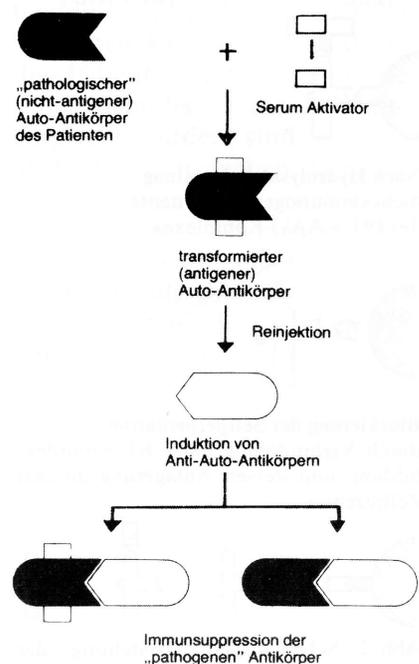
2. Die infektanfälligen Schleimhäute müssen für die Abwehrfunktion im mikrobiologischen Bereich der Zellen wieder intakte Informationen für eine normale Funktion erhalten. Dazu erwies sich NeyNormin* für Rachenraum und Luftwege oder NeyNephri* für die Harnwege als besonders gut wirksam.

3. Der Stoffwechsel und die mitotische Aktivität der Chondrozyten [3] sowie der Stoffwechsel der Mesothelzellen der Synovialis müssen reaktiviert werden. Dazu erwies sich das Präparat NeyArthros* als besonders geeignet, da die in diesem Präparat enthaltenen Faktoren aus Knorpelgewebe die Mitose der Chondrozyten nachhaltig aktivieren. Dies konnte in vitro an menschlichen Knorpelzellkulturen nachgewiesen werden.

Andererseits wird in diesen Zellen die Syntheserate der sauren Glykosaminoglykane signifikant gesteigert. Diese Effekte erklären auch die Zunahme der Elastizität eines bereits arthrotisch veränderten Knorpelgewebes, wie sie von *Dahmen et al.* (Universitäts-

klinik Eppendorf) durch Inkubation von arthrotisch veränderten Gelenkknorpelfragmenten mit NeyArthros demonstriert werden konnte [20].

Die Behandlung mit patienteneigenen, krankheitsauslösenden und unterhaltenden Autoantikörpern, die aus dem Serum der Patienten isoliert und durch einen biochemischen Prozeß mit anschließender Anlagerung an Aluminiumhydroxyd antigenisiert wurden, nützt die körpereigenen Abwehrmechanismen zur Regulation pathologischer Immunreaktionen. Diese Antigenisierung pathogener Autoantikörper (Gegensensibilisierung) [17, 18] induziert im Organismus die Bildung von Antiidiotypantikörpern, also kreuzreagierende Antikörper, die auch gegen das noch vorhandene pathogene Agens gerichtet sind. Die pathogene Antigen-Antikörper-Reaktion wird dadurch spezifisch zurückgedrängt (Abb. 1).



* Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH, 7302 Ostfildern

Abb. 1: Ablauf der Immunmechanismen bei der Gegensensibilisierung

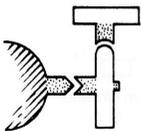
Therapie der chronischen Polyarthritis nach immunologischen Gesichtspunkten

Die Wirksamkeit dieser Antigenisierung autologer pathogener Antikörper wurde von *Seifert et al.* (Institut für experimentelle Chirurgie, München) an mehreren Tiermodellen nachgewiesen. Der zweite Bestandteil der Serumkur (Hydrolysat) wirkt über einen kompetitiven Mechanismus der pathologischen Aktivierung des Komplementsystems entgegen. Nach Isolierung der pathogenen Autoantikörper aus den Serumproben der Patienten erfolgt eine enzymatische Spaltung in Fab- und Fc-Fragmente. Diese autologen Antikörperfragmente blockieren nach subkutanen Injektionen den ablaufenden Immunprozeß durch kompetitive Inhibition an den Autoantigenen sowie den Bindungsstellen der Autoantikörper für das Komplementsystem (Abb. 2).

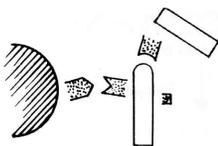
Auslösung des Rheumaschubes

durch Bindung des Komplexes von Rheumafaktor und Autoantikörper (RF + AAK) an das Zellhaptan (Zh).

Rezeptor v. Zellhaptan (Zh). Komplex: Rheumafaktor plus Autoantikörper (RF + AAK)



Nach Hydrolysat-Behandlung nicht-immunogene Fragmente des (RF + AAK)-Komplexes.



Blockierung der Selfperpetuation

durch Verhinderung einer RF-Komplexbildung und dessen Anlagerung an den Zellrezeptor.

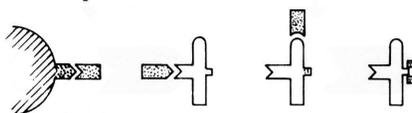


Abb. 2: Schematische Darstellung der Wirkungsweise autologer Antikörperfragmente (Hydrolysat) nach *K. Theurer* (1979)

Die Bedeutung der Infektion für die cP

Entgegen der Meinung der Kliniker war im Kreis der niedergelassenen Ärzte immer wieder die Beobachtung gemacht worden, daß vorwiegend Infekte den rheumatischen Schub auslösten. Ich fand das im Laufe der Jahre bestätigt. Immer wieder zeigte die Laborkontrolle der cP den positiven ASL, eine Lymphozytose von 40–50 % und eine relative Leukopenie um 2 bis 3 000. Das wertete ich als chronischen Infekt bei Abwehrschwäche. Ich hatte früher viel mit Autovakzinen gearbeitet und wußte, daß sich aus dem Blut von Polyarthritikern verschiedene Mikroorganismen züchten lassen. Auch im Blutausschlag von cP-Patienten finden wir hin und wieder erhebliche Mengen von kokkenartigen Mikroorganismen, die sich teils extra- und intrazellulär von neutrophilen Granulozyten befanden. Bei solchen Patienten lag durchaus kein septischer Allgemeinzustand vor, lediglich bestand eine gewisse Abgespanntheit bei leicht erhöhter BKS über 20 mm n. W.

Dazu gibt es aufschlußreiche Parallelen bei der cP verschiedener Tierarten, die *L. Cl. Schulz* und *S. Ueberschär* [16] untersuchten. Die cP beginnt mit einer Infektion durch verschiedene Mikroorganismen oder Viren.

Dadurch wird ein **vaskuläres Syndrom** im Grenzgebiet der bradytrophischen Gewebe (Gelenk, Herzklappen, Arterien, Auge) ausgelöst mit **Absiedlung der Erreger** vorwiegend im Gelenk. Das Erregerantigen löst eine Immunphase und damit die Polyarthritis aus und bestimmt im Zusammenwirken mit Leukozyten die frühe Phase der Knorpeldestruktion. Bei Persistieren des Fremdanthigens und durch Autoantigene werden Immunprozesse moduliert. Bei der cP von

Tieren läuft die Proliferation und Destruktion weiter, wenn die in den Gelenken ohnehin lange nachweisbaren Erreger auch nicht mehr mit mikrobiologischen Methoden zu isolieren sind. Beim Rotlauf z. B. konnten nach diesem Zeitpunkt antigenwirksame Komponenten des Erregers mittels der Immuneffloreszenz dargestellt werden; und es besteht eine Korrelation zwischen dem Nachweis des bakteriellen Antigens und der Aktivität der lysosomalen Enzyme.

Unterschiedliche Mikroorganismen können fast identische proliferativ-destruktive Prozesse an der Synovialis-Knorpelgrenze auslösen.

Es bedeutet also bei der cP des Menschen ein mikrobiologisch negativer Befund nicht, daß vorher keine Besiedlung mit lebenden Mikroorganismen vorgelegen hat [16].

W. Drommer [3] zeigt den Angriff von Bakterien und neutrophilen Granulozyten auf den Gelenkknorpel 1–2 Tage p. i. und Fibrininkorporation in die oberflächlichen Schichten mit Degeneration einzelner Chondrozyten und Fibrillendemaskierung schon nach 3–4 Tagen p. i.

Während die einzelnen Organe des Körpers die Mikroorganismen rasch eliminieren, persistieren sie sehr lange in den Gelenken (*Erysipelothrix rhusiopa.*, *Mycoplasmen*, *Reovirus*). Es wird geschlossen, daß im menschlichen Organismus der Ablauf genauso sein könnte.

Therapie der chronischen Polyarthritits nach immunologischen Gesichtspunkten

Durchführung der Behandlung

Eine Behandlungskur dauerte ca. 2 Monate (Therapieschema siehe Abb. 3). Sehr wichtig ist die einschleichende Dosierung dieser Präparate, beginnend mit Stär-

ke I der Dilutionen (10^{-12} g Protein/ml) über Stärke II (10^{-9} g Protein/ml), Stärke III (10^{-6} g Protein/ml) zu den Trockensubstanzen bzw. Sol-Präparaten (15 mg), die nach Suspension mit dem beigelegten Lösungsmittel intramuskulär appliziert werden.

Die autologen Antikörperbehandlungen wurden ab dem 10. Behandlungstag ebenfalls in ansteigender Dosierung vorgenommen. Wenn die cP über 3 Jahre dauerte und wenn gegen Chemotherapeutika Resistenz eingetreten war, dann wird man eine 2. Behandlungsserie anschließen müssen, um zum Erfolg zu kommen.

Tab. 1: Einteilung der Krankheitsstadien der progressiv-chronischen Polyarthritits in Anlehnung an die Normen der American Rheumatism Association

Stadium	Klinisches Bild
I	1 Arthralgien, keine klinischen oder serologischen Entzündungszeichen
II	1 Arthralgien 2 Entzündungszeichen in einem oder mehreren Gelenken 3 röntgenologisch keine Gelenkveränderungen (4) gelegentlich beginnende, gelenknahe Osteoporose
III	1 Polyarthritits 2 röntgenologisch: Osteoporose mit beginnenden Skelettdestruktionen, beginnende Knorpelschäden 3 keine Deformierung, allerdings beginnende Einschränkung der Beweglichkeit (4) Atrophie benachbarter Muskelpartien (5) extraartikuläre Bindegewebsschäden (Knötchen, Tendovaginitis)
IV	1 Polyarthritits 2 röntgenologisch: Nachweis von Knorpel- und Knochenschäden, Osteoporose 3 Gelenkdeformierung (Subluxation, Ulnardeviation, Hyperextension) ohne Ankylose (4) ausgeprägte Muskelatrophie (5) wie bei II

Kursive Zahlen = obligatorische Zeichen
Zahlen in Klammern = mögliche zusätzliche Zeichen

Gesamtzahl der Patienten

In einem Zeitraum von 4 Jahren wurden in unserer Ambulanz 150 nach statistischen Kriterien ausgewählte Patienten mit chronischer Polyarthritits mit dem angegebenen Therapieschema behandelt. Die Patienten befanden sich in den Stadien I + II (n = 57), III (n = 59) und IV (n = 34) der Erkrankung. Die Hälfte der Patienten wies einen positiven Rheumafaktor, aber alle eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit auf. Bei Beginn der Behandlung wurden die Patienten nach den Richtlinien der American Rheumatism Association in die Stadien I–IV eingeteilt. Die obligatorischen und möglichen zusätzlichen Kriterien, nach denen die Patienten anhand ihrer Beschwerdebilder in diese Stadien eingeteilt wurden, sind in Tab. 1 ausführlich angegeben. Bei 80 % der Patienten hatte eine zuvor durchgeführte chemische Immunsuppression nicht den erhofften Erfolg gebracht, sie litten unter den typischen starken Nebenwirkungen.

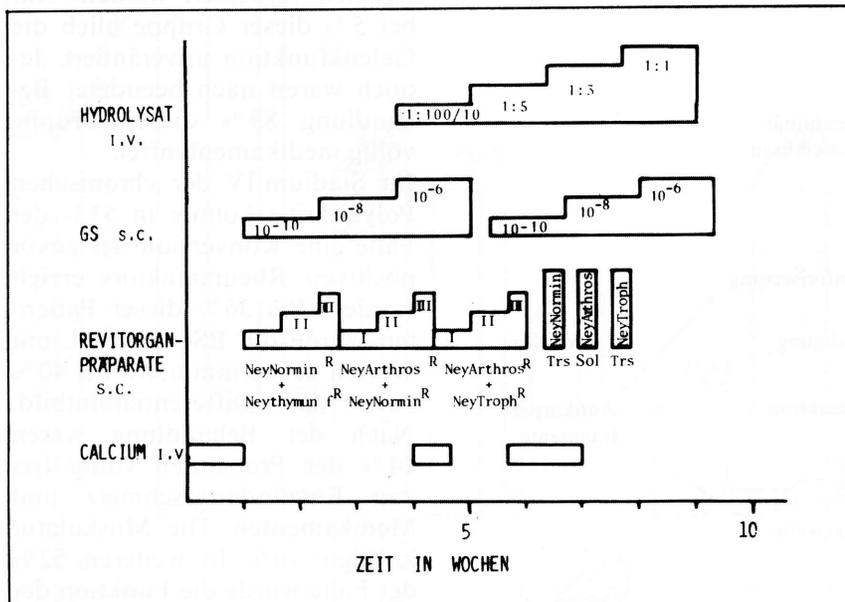


Abb. 3: Behandlungsschema der katamnestischen Studie an 150 ambulanten Patienten mit chronischer Polyarthritits (GS = Gegensensibilisierung; Trs = Trockensubstanz; Sol = Solubile)

Therapie der chronischen Polyarthritits nach immunologischen Gesichtspunkten

Untersuchungskriterien und -methoden

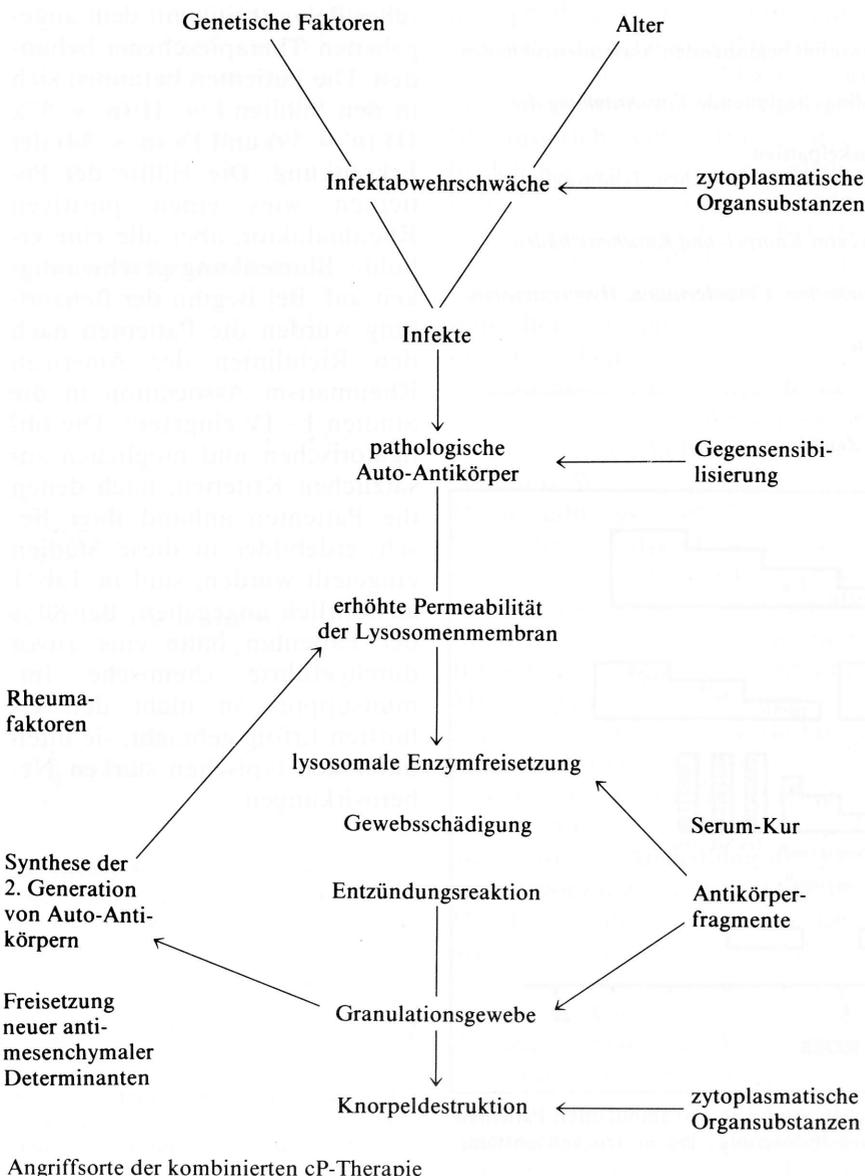
Für die Verlaufsuntersuchungen der Patienten wurden ebenfalls die von der American Rheumatism Association empfohlenen Untersuchungsmethoden angewendet. Ebenso wurde der Gelenkindex nach *Ritchie* erstellt und die Greifkraft durch Messungen mittels eines Vigrometers vor und nach der Behandlung ermittelt. Unter den routinemäßig durchgeführten Laboruntersuchungen wurde in erster Linie

das Absinken unter 10 mm n. W. der bei Behandlungsbeginn in allen Fällen erhöhten BSG beurteilt. Ebenso wurde die Normalisierung von Blutbildverschiebungen berücksichtigt. Als Normalbereiche wurden die Daten des Systeme International d'Unité herangezogen. Zur Bestimmung des Rheumafaktors wurde die Agglutinationsreaktion des Latex-Rheumafaktor-Tests verwendet.

Wie in den Abb. 4 und 5 erkennbar, konnten im Stadium I+II bei 57 % der Fälle eine Konversion des zuvor positiven Rheumafaktors erzielt werden. Eine Normalisierung der BSG und des Blutbildes wurde in 74 % der Fälle erreicht. Nach Beendigung der Behandlung waren von den Patienten im Stadium I 93 % völlig beschwerdefrei, sie hatten freies Gelenkspiel und gute Muskelkräftigung wieder erlangt. Bei weiteren 7 % war die Gelenkfunktion wesentlich verbessert worden, sie waren schmerzfrei. 89 % der Probanden dieser Gruppe benötigten nach der Behandlung überhaupt keine weitere Medikation.

Im Stadium III der Erkrankung konnte bei 57 % der Fälle, bei denen vorher der Rheumafaktor positiv gewesen war, eine Konversion nachgewiesen werden. Die BSG normalisierte sich bei 64 % der Probanden, das Differentialblutbild bei 51 %. Nach der Behandlung waren in dieser Gruppe 69 % der Patienten völlig entzündungs- und beschwerdefrei, und bei weiteren 26 % konnte die Gelenkfunktion nachweislich verbessert werden. Nur bei 5 % dieser Gruppe blieb die Gelenkfunktion unverändert. Jedoch waren nach beendeter Behandlung 85 % dieser Gruppe völlig medikamentenfrei.

Im Stadium IV der chronischen Polyarthritits konnte in 53 % der Fälle eine Konversion des zuvor positiven Rheumafaktors erzielt werden. Bei 36 % dieser Patienten wurde die BSG normal, mit Werten bei 10 mm n.W., bei 40 % auch das Differentialblutbild. Nach der Behandlung waren 24 % der Probanden völlig frei von Entzündungsschmerz und Medikamenten. Die Muskulatur kräftigte sich. In weiteren 52 % der Fälle wurde die Funktion der Gelenke gebessert, sie benötigten nur noch eine geringe abendliche Dosis von Antirheumatika.



Therapie der chronischen Polyarthrits nach immunologischen Gesichtspunkten

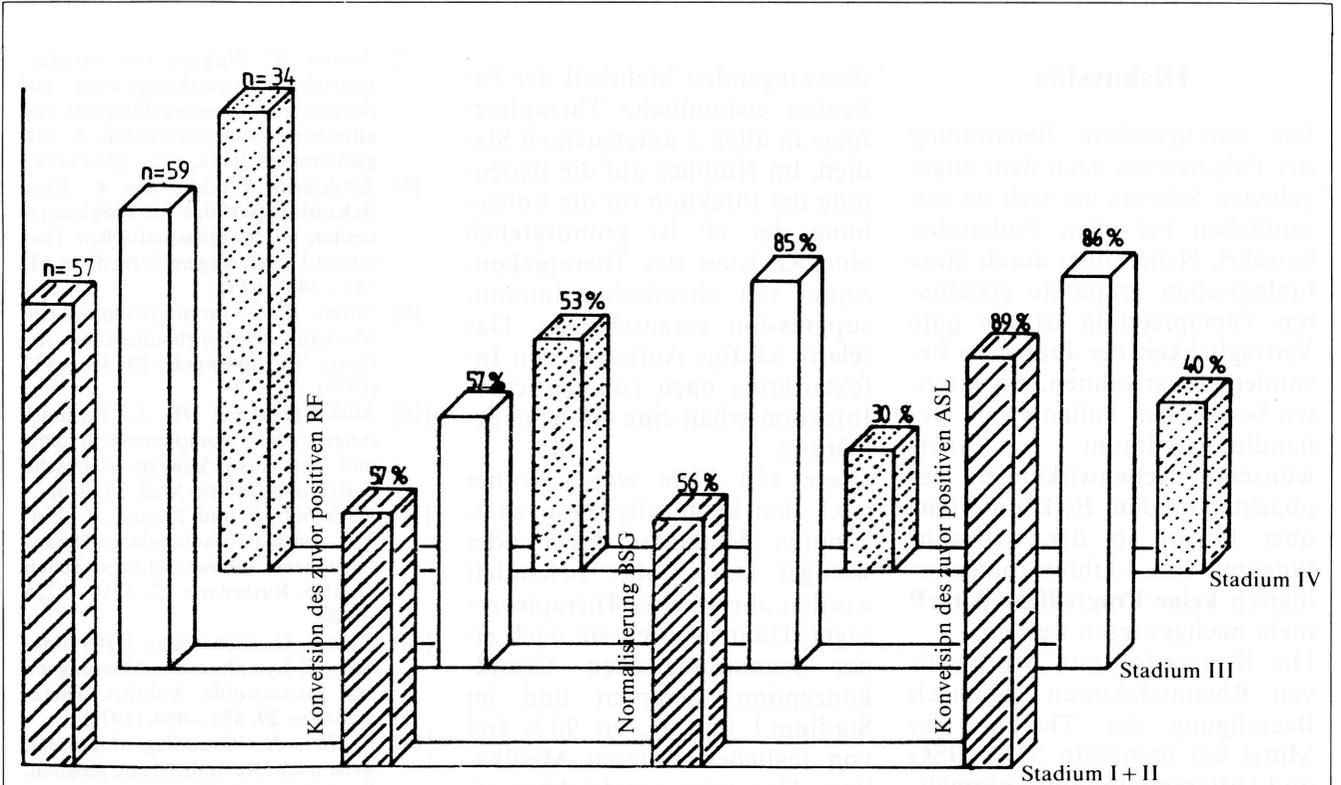


Abb. 4: Ergebnisse der katamnestischen Studie an 150 Patienten mit chronischer Polyarthrits der Stadien I+II, III und IV nach ambulanter Behandlung mit REVITORGAN®-Präparaten

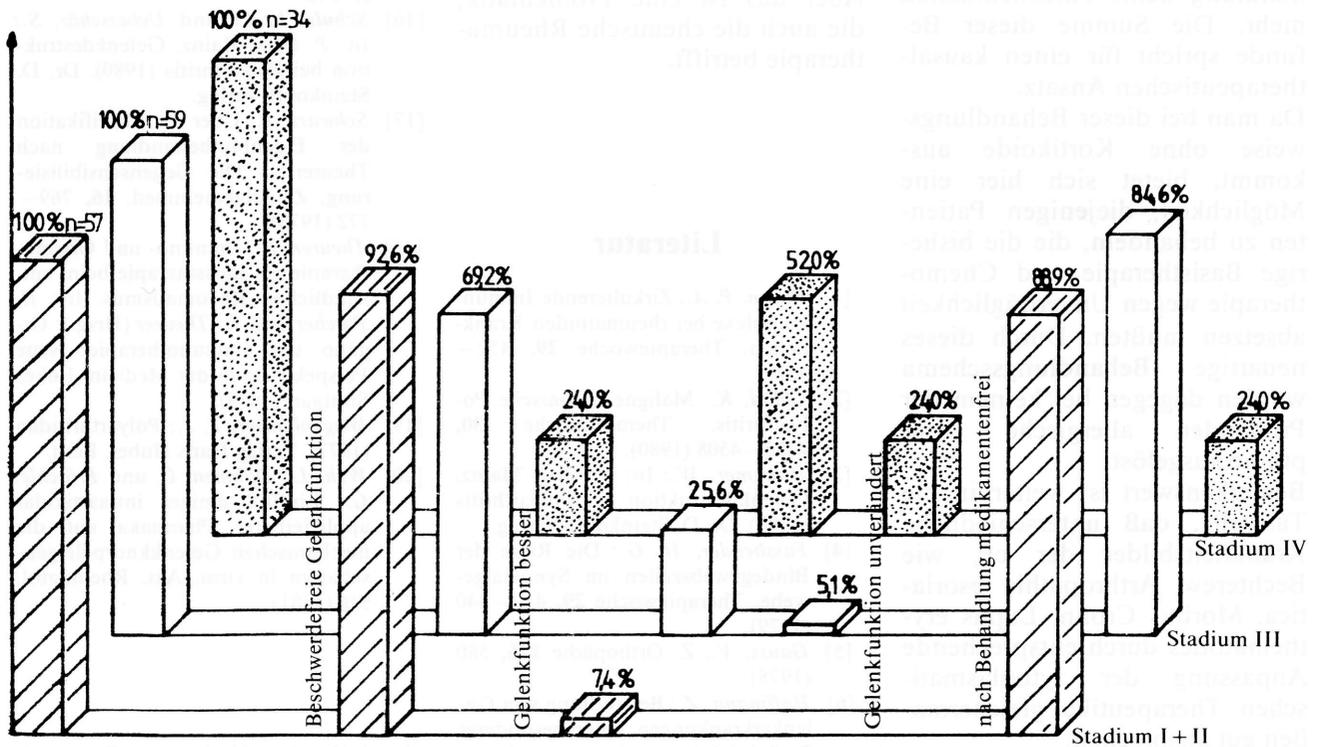


Abb. 5: Ergebnisse der katamnestischen Studie an 150 Patienten mit chronischer Polyarthrits der Stadien I+II, III und IV nach ambulanter Behandlung mit REVITORGAN®-Präparaten

Therapie der chronischen Polyarthritis nach immunologischen Gesichtspunkten

Diskussion

Die durchgeführte Behandlung der Polyarthritis nach dem angegebenen Schema hat sich im wesentlichen bei allen Probanden bewährt. Neben dem durch diese biologischen Präparate erzielbaren Therapieerfolg ist die gute Verträglichkeit der Präparate besonders zu erwähnen. So konnten bei keinem Patienten im Behandlungszeitraum unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet werden. Es konnte darüber hinaus in der Beobachtungszeit von 4 Jahren röntgenologisch **keine Progredienz der cP** mehr nachgewiesen werden.

Die Konversionsrate der positiven Rheumafaktoren lag nach Beendigung der Therapie im Mittel bei immerhin 57 %. BSG und Differentialblutbild normalisierten sich im Durchschnitt bei 60–85 % der Patienten. Fast 90 % der Kranken im Stadium I und II benötigten außerdem nach dieser biologischen Behandlung keine Antirheumatika mehr. Die Summe dieser Befunde spricht für einen kausaltherapeutischen Ansatz.

Da man bei dieser Behandlungsweise ohne Kortikoide auskommt, bietet sich hier eine Möglichkeit, diejenigen Patienten zu behandeln, die die bisherige Basistherapie und Chemotherapie wegen Unverträglichkeit absetzen mußten. Durch dieses neuartige Behandlungsschema wurden dagegen bei keinem der Probanden allergische Symptome ausgelöst.

Bemerkenswert ist weiterhin die Tatsache, daß unterschiedliche Krankheitsbilder der cP, wie Bechterew, Arthropathia psoriatica, Morbus Crohn, Lupus erythematoses durch entsprechende Anpassung der zytoplasmatischen Therapeutika gleichermaßen gut ansprechen.

Die Auswertung dieser katamnesticen Studie ergab bei der

überwiegenden Mehrheit der Patienten erstaunliche Therapieerfolge in allen 3 untersuchten Stadien. Im Hinblick auf die Bedeutung der Infektion für die Entstehung der cP ist grundsätzlich eine Revision des Therapiekonzeptes mit chemischer Immunsuppression vorzuschlagen. Das relativ häufige Auftreten von Infektarthritis nach i.a. Corticoid-Injektion erhält eine einfache Erklärung.

Diese 150 Fälle waren vorher nach den heute allgemein anerkannten Methoden mehr oder weniger lange Jahre behandelt worden, aber blieben Therapieversager. Dann wurden sie nach einer immunologischen Grundkonzeption therapiert und im Stadium I und II, zu 90 % frei von jeglicher weiteren Medikation. Das wäre vergleichbar einem Doppelversuch. Weitere Analysen des Wirkungsprinzips der verwendeten Substanzen und klinische Doppelblindstudien sollten jetzt angestrebt werden. Aber das ist eine Problematik, die auch die chemische Rheumatherapie betrifft.

Literatur

- [1] Bacon, P. A.: Zirkulierende Immunkomplexe bei rheumatoiden Krankheiten. *Therapiewoche* **29**, 452–457.
- [2] Chlud, K.: Maligne chronische Polyarthritis. *Therapiewoche* **30**, 4486–4508 (1980).
- [3] Drommer, W.: In: P. Otte, Mainz. Gelenkdestruktion bei Polyarthritis (1980). Dr. D. Steinkopff-Verlag.
- [4] Fassbender, H. G.: Die Rolle der Bindegewebszellen im Synovialgewebe. *Therapiewoche* **29**, 439–440 (1979).
- [5] Gauss, V.: *Z. Orthopädie* **116**, 580 (1978).
- [6] Hoffmann, Z.: Behandlung von Gelenkerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung immunopathogener Prozesse. *Z. Allgemeinmedizin* **15**, 847–851 (1978).

- [7] Jansen, W.: Wirkung von zytoplasmatischen Organtherapeutika auf die zerebrale Leistungsfähigkeit und altersbedingte Beschwerden. *Z. Allgemeinmedizin* **15**, 852–854 (1978).
- [8] Lindstaedt, R. und Wahn, K.: Über Behandlungserfolge bei Problempatienten mit zytoplasmatischen Therapeutika. *Z. Allgemeinmedizin* **11**, 545–548 (1975).
- [9] Maini, R. N.: Immunpathologische Mechanismen bei rheumatoider Arthritis. *Therapiewoche* **29**, 466–472 (1979).
- [10] Müller-Eberhard, H. J.: Veränderungen des Komplement-Systems und ihre Auswirkungen: Klinische Bedeutung, *Tempo Med.* **2** (1980).
- [11] Paffenholz, V. und Theurer, K.: Einfluß von makromolekularen Organsubstanzen auf menschliche Zellen in vitro. *Kassenarzt* **27**, 5218–5226 (1978).
- [12] Panayi, G.: Genetische Determination, B-Lymphocyt-Alloantigene und rheumatoide Arthritis. *Therapiewoche* **29**, 458–464, (1979).
- [13] Porcher, H.: Grundlagenforschung weist nach: Revitalisierung möglich. *Ärztliche Praxis* **29**, 1461 (1979).
- [14] Rainer und Ulreich: *Therapiewoche* **32**, 5892–5897 (1982).
- [15] Rüther, W. et al.: Die Bearbeitung zytoplasmatischer Probleme unter Verwendung von Radioeweißkörpern. *Med. Klinik* **17**, 691–694 (1964).
- [16] Schulz, L. Cl. und Ueberschär, S.: In: P. Otte, Mainz. Gelenkdestruktion bei Polyarthritis (1980). Dr. D. Steinkopff-Verlag.
- [17] Schwarz, P.: Über die Modifikation der Eigenblutbehandlung nach Theurer — Die Gegsensibilisierung. *Z. Allgemeinmed.* **16**, 769–772 (1978).
- [18] Theurer, K.: Immuno- und Organotherapie als Basistherapie beim entzündlichen Rheumatismus. In: H. Porcher und K. Theurer (Hrsg.): *Organo- und Immunotherapie: Neue Perspektiven in der Medizin.* Enke, Stuttgart (1979).
- [19] Wagenhäuser, F. J.: *Polyarthritiden* (1977). Verlag Hans Huber, Bern.
- [20] Weh, L., Dahmen, G. und Fröschle, G.: Einfluß einiger intraartikulär applizierbarer Pharmaka auf die mechanischen Gelenkknorpel-eigenschaften in vitro. *Akt. Rheumatol.* **5/6** (1981).

(Anschrift des Verfassers: Dr. med. Z. Hoffmann, Arzt für Orthopädie, Bahnhofstr. 26, 2805 Stuhr 1)