

A. Hässig
H. Kremer
St. Lanka
Liang Wen-Xi
K. Stampfli

15 Jahre AIDS

Eine kritische Stellungnahme zur Situation

AIDS ist die Abkürzung für Acquired Immunodeficiency Syndrome. AIDS als Krankheitsbegriff geht zurück auf die Suche der amerikanischen Seuchenbehörde (Centers for Disease Control) nach kranken homosexuellen Männern, bei denen ein Kaposi Sarkom (KS) und/oder eine Pneumocystis Carinii Pneumonie (PCP) beobachtet wurde. Im Jahr 1983 beschrieben BARRÉ-SINOUSI et al. ein T-lymphotropes Retrovirus, das sie aus dem vergrößerten Lymphknoten eines homosexuellen Patienten angeblich isoliert hatten [1]. Im Jahre 1984 beschrieben GALLO et al. die angebliche Isolation eines identischen Retrovirus aus CD4-Lymphzellen von homosexuellen Patienten, welche klinisch als AIDS diagnostiziert worden waren [2]. BARRÉ-SINOUSI et al. hatten die fraglichen Lymphzellen der Patienten mit foetalem Nabelschnurblut und GALLO et al. mit Leukämiezellen kokultiviert. Diese Labortechniken mussten von vornherein Zweifel erwecken, ob die erhobenen Labordaten die Isolation eines neuen, humanen Retrovirus beweisen konnten. GALLO et al. behaupteten jedoch, das von ihnen angeblich isolierte Retrovirus sei die Ursache der Zerstörung der CD4-Lymphozyten bei denjenigen Patienten, deren heterogene Erkrankungen als angenommene Folge der CD4-Zell-

Nachdem sich gezeigt hat, dass die durch Co-Kultivation von Patientenlymphozyten mit foetalem Nabelschnurblut durch BARRÉ-SINOUSI et al. bzw. mit Leukämiezellen durch GALLO et al. gewonnenen viralen Anreicherungen ausschliesslich Proteine der in der Zellkultur verwendeten Zelltypen enthalten, die eine saubere Auftrennung in angeblich retrovirale und zelluläre Proteine bzw. extrazelluläre Matrix-Proteine verunmöglichen, musste die Frage der Spezifität des Anti-HIV-Antikörpertests neu bewertet werden. Dabei zeigte sich, dass dieser Autoimmun-Antikörper gegen zytoskelettale Proteine der Leberzellen nachweist. Stark erhöhte Anti-Aktin-Autoantikörper sind pathognomonisch für chronisch aktive Hepatitiden. Die ursprüngliche Annahme, die «Reverse Transcription» von RNA zu DNA sei ein Beweis für die Existenz von Retroviren, erwies sich als falsch. Die «Reverse Transcription» ist ein unverzichtbarer Mechanismus zur Aufrechterhaltung des Genoms. Der Schwund von zirkulierenden CD4-Lymphozyten erwies sich als Ausdruck eines stressinduzierten Hyperkortisolismus. Eine HIV-bedingte Zerstörung von CD4-Lymphozyten wurde bis heute nicht belegt. Dasselbe gilt für die Messung des «Viral Loads». Dieser hat wegen der Fehleranfälligkeit der angewandten Methode individuell keine Voraussagekraft und kann allenfalls als Ausdruck einer stressinduzierten Schwächung der zellulären Immunreaktionen betrachtet werden, wobei die Nukleosid-Bruchstücke des laufenden Zellumsatzes unzureichend eliminiert werden. Ferner verursacht die Behandlung mit Nukleosidanaloga Giftwirkungen am Genom der Zellkerne und an den Mitochondrien, die nunmehr ungenügend ATP produzieren, was beim Patienten zu Organschäden und schliesslich zum Tode führt. Die derzeit in der Verhütung und Behandlung von AIDS eingeführten, synthetischen Proteasehemmer sind mit massiven Nebenwirkungen belastet, sodass es sich lohnt, bei diesen Patienten ihre katabole Ganzkörperentzündung mit anabolen pflanzlichen Polyphenolgemischen zur homeostatischen Mittelstufe zurückzuführen.

destruktion unter dem Sammelbegriff «AIDS» subsumiert wurden. Ausserdem verkündeten GALLO et al., in Kürze würden Impfstoffe zur Antikörperbildung gegen das entdeckte Retrovirus zur Verfügung stehen [2]. Heute, 15 Jahre später, ist es eine mehr als offene Frage,

ob HI-Retroviren überhaupt existieren, oder ob es sich bei den postulierten retroviralen HIV-Antigenen sowie bei der postulierten HIV-reversen Transcription um Eiweissmoleküle bzw. Eigenschaften der von BARRÉ-SINOUSI et al. und GALLO et al. verwendeten Zellen

in der kokultivierten Zellkultur handelt. Die umfassendsten Untersuchungen über diese Frage verdanken wir ELENI PAPADOPULOS-ELEOPULOS mit ihrer Arbeitsgruppe in Perth, Australien. Im Jahre 1993 veröffentlichte sie eine Übersicht, in welcher sie zum Schluss kam, dass der Beweis für die Existenz von HI-Viren keineswegs erbracht worden sei [3]. LANKA zeigte 1994, dass alle Retroviren, einschliesslich HIV, biologisch nicht existent sind und ihre Phänomenologie auf Laborartefakten beruht [4-6]. Diese Auffassung von LANKA hat ELENI PAPADOPULOS in einer umfassenden Befundübersicht bezüglich HIV kürzlich bestätigt [7].

Diese fundamentalen Gegenbefunde zur herrschenden HIV-AIDS-Theorie erhielten während der letzten Jahre eine starke Stütze. Im Rahmen der laufenden Versuche, Impfstoffe gegen «HIV» zu entwickeln, hat es sich nämlich gezeigt, dass die bisher weitgehend als rein befundenen Anreicherungen von angeblichen HIV-1-Präparationen ausschliesslich Proteine der in der Zellkultur verwendeten Zelltypen enthalten, die eine saubere Auftrennung in angeblich retrovirale und zelluläre Proteine bzw. extrazelluläre Matrix-Proteine verunmöglichen. Es handelt sich dabei vor allem um Zellproteine, die auch im Innern von extrazellulären, exozytotischen Partikeln vorkommen, welche von den Retrovirologen allem Anschein nach als sog. HI-Virionen verkannt worden sind [8-10]. Diese Befunde waren zu erwarten, da GALLO bei der Entwicklung des AIDS-Tests das Proteingemisch, welches bei der Kokultivierung von Patientenlymphozyten und Leukämiezellen freigesetzt wird, nicht auf die Anwesenheit von zelleigenen Proteinen untersucht hat. Es wäre bei der Entwicklung des ELISA- und Western Blot-Tests zwingend gewesen, die von stimulierten Leukämiezellen, denen keine Patientenlymphozyten zugesetzt worden waren, freigesetzten Proteine zu erfassen und von jenen, die nur bei Zugabe von Patientenlymphozyten entstehen, abzugrenzen.

Angesichts dieser Gegebenheiten erscheint es uns zwingend, die Frage der Spezifität des Anti-HIV-Antikörpertests neu zu bewerten.

Worauf beruht der Laborbefund «Anti-HIV-positiv»?

In einer Reihe vorangegangener Arbeiten haben wir diese Frage eingehend behandelt [11-14]. Wir sind dabei zu folgenden Schlussfolgerungen gelangt: Der Laborbefund «Anti-HIV-positiv» ist primär Ausdruck der an persistierende katabole Stoffwechselsituationen gebundenen autoimmunen Aktivierung des Immunsystems. Angesichts der Beschränkung der Erkrankungen, die unter dem Sammelbegriff AIDS gesehen werden, auf Risikogruppen wie Homosexuelle, Drogensüchtige, und Empfänger von Blutpräparaten, die mit parenteral übertragbaren Hepatitisinduktoren kontaminiert sind, stellte sich die Frage, ob der Anti-HIV-Test Autoantikörper gegen Zellhüllenstrukturen mit Spezifitäten von körpereigenen Proteinen der Wirtzellen nachweist. Seit über zwanzig Jahren weiss man, dass chronisch aktive Hepatitiden (nach heutigem Verständnis Hepatitis B, Hepatitis C und Autoimmunhepatitiden ohne Nachweis von antiviralen Antikörpern) mit der Bildung von Autoimmunreaktionen gegen zytoskelettale Proteine der Leberzellen reagieren. Dabei sind stark erhöhte Anti-Aktin-Autoantikörper pathognomonisch für chronisch aktive Hepatitiden [15].

Die Erstbeschreibung von Anti-Aktin-Autoantikörpern erfolgte 1965 durch JOHNSON et al. [16]. Sie beschrieben den Nachweis von Autoantikörpern gegen glatte Muskelzellen und zeigten, dass dies als charakteristischer Hinweis auf «lupoide Hepatitis» zu werten ist. GABBIANI et al. zeigten 1973, dass Autoantikörper gegen glatte Muskelzellen mit aktinhaltigen Mikrofilamenten der Zellen reagieren [17]. Weitere Untersuchungen zeigten, dass Autoantikörper mit Anti-Aktin-Spezifität in die grosse Gruppe der Auto-

antikörper gegen filamentöse Eiweisse der glatten Muskelfasern einzureihen sind. Dabei weisen 3-18% der gesunden Individuen niedertitrig Autoantikörper gegen zytoskelettale Proteine auf [18]. Demgegenüber finden sich hochtitrige Anti-Aktin-Autoantikörper ausschliesslich bei Patienten mit chronisch-aktiver Hepatitis und solchen mit biliärer Zirrhose [19]. Im Jahr 1994 zeigten BERMAS et al., dass Seren von Patienten mit Lupus erythematoses und von Mäusen mit derselben Erkrankung mit Glykoprotein 120 und Peptiden der postulierten HIV-1-Hülle reagieren [20]. Sie zeigten ferner, dass Kontrollseren von Gesunden und von Patienten mit anderen Autoimmun-erkrankungen, geringe Mengen derselben Autoantikörper enthalten. Im weiteren zeigten sie, dass die mit Glykoprotein 120 reagierenden Autoantikörper keine antinukleäre Spezifität aufweisen. Sie unterliessen es, diese Autoantikörper auf Spezifitäten gegen zytoskelettale Proteine zu untersuchen.

Dass der Anti-HIV-Test keine Antikörperbildung gegen die postulierten Retroviren anzeigt, ist auch aus dem Umstand zu ersehen, dass in der BRD während der vergangenen zehn Jahren bei inhaftierten Drogenabhängigen keine einzige Serokonversion beobachtet wurde. Alle seropositiven Drogenabhängigen hatten ihre Anti-HIV-Positivität vor ihrer Einlieferung in die Haftanstalt erworben. Dagegen wurden Serokonversionen während der Haft durch Hepatitis-B-Induktoren bei intravenös Drogenabhängigen nachgewiesen [21-23]. Desgleichen wurde bei den Hämophilen beobachtet, dass trotz dauernder Substitution mit hepatitisverseuchten Blutprodukten ca ein Drittel nie anti-HIV-positiv wird. Dieses Verhalten ist charakteristisch für die individuelle Ansprechbarkeit von Autoimmunreaktionen gegen zytoskelettale Proteine der Wirtszellen, bei denen GIRARD und SENÉCAL eine ausgesprochene Polyreaktivität festgestellt hatten [24]. Die individuelle Autoimmunreaktivität tritt bereits beim Erst-

kontakt mit dem speziellen Antigen auf oder bleibt auch bei späteren Mehrfachkontakten aus.

Zusammenfassend halten wir fest, dass ein positiver Anti-HIV-Test keine Antikörperbildung gegen «retrovirale HIV-Antigene» nachweist. Niedertitrige «Anti-HIV»-Antikörper sind selbst bei Gesunden weitverbreitet. Hochtitrige «Anti-HIV»-Antikörper sind pathognomonisch für chronisch aktive Hepatitiden. Der Anti-HIV-Test gibt keine Antwort auf die Frage, ob Anti-HIV-Antikörper vorkommen oder fehlen; er differenziert zwischen «reichlich = positiv» und «wenig = negativ».

Umdenken bezüglich «Reverse Transcription»

Der Irrtum, dass es sich bei Eiweissen, die bei der sog. «HIV»-Isolation gewonnen wurden, um retrovirale Eiweisse handelt, datiert auf das Jahr 1970 zurück. Das Paradigma, das noch heute weite Bereiche der Biomedizin und Biotechnologie dominiert, wonach die DNA Informationen und das Programm für alle physiologischen und phänomenologischen Aspekte aller Organismen kodiert, führte dazu, dass der genetische Informationsfluss zur Synthese von Eiweissen – von DNA über die Botensubstanz (RNA) zu Eiweissen – als unumkehrbar postuliert wurde. Das war das zentrale genetische Dogma [25]. Die 1970 bewiesene Umkehrbarkeit, das Faktum, dass aus RNA wieder DNA entstehen kann, wurde als Ausnahme von der Regel postuliert und mit der Existenz von Retroviren erklärt, denen diese Fähigkeit zugesprochen wurde und die damals ausschliesslich als Tumoviren betrachtet wurden [26, 27].

Dass der Nachweis der Funktion der Zurückschreibung von RNA in DNA die «Reverse Transcription», keinesfalls ein Beweis für die Existenz von Retroviren darstellt,

wurde schon früh klar, als diese enzymatische Aktivität in allen Lebensformen entdeckt und klar wurde, dass das Genom auch aller Eukaryoten deutliche Spuren dieser Aktivität trägt [28, 29]. Rückblickend wirkt es umso verwunderlicher, dass noch 1983 MONTAGNIER und 1984 GALLO ein neues Retrovirus postulierten, obwohl niemals eine neue retrovirale Entität tatsächlich nach den Standardregeln der Virologie isoliert oder dargestellt werden konnte. In der Tat wurde auch niemals das Enzym Reverse Transcriptase aus «HIV» isoliert und dargestellt, sondern immer nur auf dessen Existenzfunktion zurückgefolgt, wenn eine Neubildung von DNA aus RNA labortechnisch nachweisbar war.

Seit 1985 weiss man, dass die «Reverse Transcription» eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Struktur des Genoms spielt, indem sie hilft, Chromosomenbrüche zu reparieren und namentlich den Schwund der Endstücke der Chromosomen, der Telomere bei der Zellteilung in Schranken zu halten [30–33]. Die entsprechenden Enzyme für diese Art der reversen Transkription, die Telomerasen verfügen über artspezifische RNA-Matrizen zum Bau der sich wiederholenden Telomer-Einheiten. Somatische, nicht der Keimbahn angehörige menschliche Zellen können das Schrumpfen ihrer Telomere bei der Replikationsrunde nicht voll ausgleichen und stellen daher, ab einem bestimmten Verkürzungsgrad, die Teilung ein.

Die Einwirkung von Nukleosidanalogen auf das Verhalten der Telomere bei der Zellteilung wurde offensichtlich bis heute nicht untersucht. Wir fanden in der Literatur lediglich zwei Arbeiten aus dem Jahre 1996, bei welchen in vitro gezeigt wurde, dass Nukleosidanaloga die Telomeraseaktivität hemmen. Unseres Erachtens hätten die bereits in den 80er Jahren gewonnenen Erkenntnisse über die unverzichtbare physiologische Funktion der «Reverse Transcription» zwingend dazu führen müssen, die Einführung von Nukleosidanaloga

als pharmakologische Hemmer der «Reverse Transcription» der postulierten HI-Viren zu überdenken und, aufgrund der damaligen Kenntnisse über die physiologischen Funktionen der «Reverse Transcription», abzulehnen [34, 35].

Worauf beruht der Schwund von CD4-Lymphozyten?

Die Abnahme der im Blut zirkulierenden CD4-Lymphozyten beim Fortschreiten der Immunschwäche bei AIDS wird allgemein durch ihre zunehmende Zerstörung durch HI-Viren erklärt [36]. Vor vier Jahren zeigten CARBONARI et al., dass die Apoptose der Lymphozyten bei AIDS-Patienten im in-vitro-Ver such vornehmlich CD8 T-Zellen und CD19 B-Zellen betrifft [37]. FINKEL et al. zeigten daraufhin, dass die Apoptose vornehmlich «bystander»-Zellen betrifft und als infiziert angesehene Zellen aus sog. HIV- und SIV-Lymphknoten ausspart [38]. Diese Arbeiten erinnerten uns an die klassischen Arbeiten von FAUCI und seiner Arbeitsgruppe aus den 70er Jahren, wo er eindeutig gezeigt hat, dass bei einem persistierenden Hyperkortisolismus eine zunehmende Zahl von CD4-Zellen aus der Blutbahn austritt, um im Knochenmark B-Zellen zu aktivieren [39–44]. Beim Absinken des Kortisolspiegels zur Norm kehren die aus der Blutbahn ausgewanderten CD4-Zellen in diese zurück.

Anfangs 1995 haben WEI und HO et al. zwei Arbeiten veröffentlicht, in welchen sie die Behauptung aufstellen, die Vermehrung von HI-1-Viren verlaufe ausserordentlich schnell und bewirke einen stark erhöhten Umsatz der CD4-Lymphozyten [45, 46]. Ende 1996 zeigten WOLTERS et al., dass die Telomerlänge von CD4-Lymphozyten bei anti-HIV-positiven Individuen normal bleibt, während jene der CD8-Zellen abnimmt [47].

Der jüngste internationale Kongress der führenden HIV-Forscher hat die langjährige Auffassung der

Kritiker der HIV/AIDS-Theorie bestätigt, dass nämlich trotz intensiver Detailforschung kein pathophysiologischer Mechanismus nachgewiesen werden konnte, der das unterschiedliche Verhalten der CD4- und CD8-Lymphozyten durch das postulierte Retrovirus HIV erklären könnte [48]. Es wird wörtlich festgestellt: «The riddle of CD4 cell loss remains unresolved.» Die Ratlosigkeit der konventionellen AIDS-Forschung brachte der AIDS-Immunologe Paul Johnson von der Harvard Medical School in Boston mit der ernüchternden Feststellung zum Ausdruck: «We are still very confused about the mechanisms that lead to CD4 depletion; but at least now we are confused at a higher level of understanding». Dies zeigt, dass die auf der Grundlage der 70er Jahre von FAUCI durchgeführten Pionierarbeiten auf dem Gebiet der experimentellen Traumatologie vergessen worden sind. In einer 1986 veröffentlichten Übersichtsarbeit belegt CALVANO in eindeutiger Weise, dass der selektive Abfall der CD4-Lymphozyten durch die neuroendokrinen Steuerungsmechanismen bei Traumazuständen wie Verletzungen und Verbrennungen induziert wird, wobei das Ausmass sich nach dem Ausmass des Hyperkortisolismus bei diesen Zuständen richtet [49]. Es ist uns völlig unverständlich, weshalb FAUCI nach seinem Übertritt in die AIDS-Forschung seine eigenen Arbeiten nie mehr erwähnt hat.

Was misst die Messung des «Viral Loads»?

Unmittelbar nach der Veröffentlichung im Januar 1995 der Arbeiten von HO und WEI, in welchen sie die mathematische Hypothese aufstellten, dass HI-Viren sich rasend schnell vermehren und dabei eine ähnlich hohe Zahl CD4-Helferzellen zerstören, wurden quantitative Testverfahren auf der Basis der genetischen Vermehrungsmethode PCR eingeführt, um sehr grosse Mengen an «HIV» im Blut

zu postulieren [45, 46]. Unter HIV-Forschern, nicht aber in der Öffentlichkeit, ist es jedoch Konsens, dass beim sog. Viral Load, der Bestimmung der Virus-Last, «in keinem Fall das gesamte Virusgenom resp. intakte Viren nachgewiesen werden können» [50].

Der «Viral Load» besteht in der Messung von kurzen Stücken von Botensubstanz RNA, die den HI-Viren zugeschrieben werden. Da das HI-Virus-Genom nie als solches dargestellt werden konnte, ist es nicht möglich, diese RNA Stückchen als viral zu bezeichnen. Aus den Protokollen zur vermeintlichen Charakterisierung von HIV kann gefolgert werden, dass alle Bestandteile, Eiweisse und genetische Substanz, die HIV zugeschrieben werden, rein zellulären Ursprungs sind [3–7]. Den Ergebnissen des «viral loads» ist somit nur eine indirekte Bedeutung zuzuschreiben, nämlich die relative Messung eines Anstiegs oder Abfalls von zellulärer Botensubstanz RNA, wie sie vermehrt im katabolen Zustand des Zellzerfalls bzw. vermindert in anabolen Zustand beobachtet werden kann. Da neben den technischen Unzulänglichkeiten auch niemals Kontrollversuche mit nicht-positiv definierten gesunden und kranken Menschen publiziert worden sind, kann diesen Ergebnissen jedoch keine klinische Bedeutung beigemessen werden.

Die Polymerase Chain Reaction (PCR) ist eine vom Nobelpreisträger für Chemie, Kary Mullis, entwickelte Methode zur millionenfachen Vermehrung von kurzen DNA-Stücken. Bei der Messung des «Viral Loads» müssen die im Blut befindlichen RNA-Stückchen zunächst in DNA umgebaut werden und dann als solche vervielfacht werden. Die einzelnen aufeinander aufgebauten technischen Schritte dieser Methode sind sehr fehleranfällig. Geringste Verunreinigungen, Medikamente wie z.B. Heparin und viele andere Substanzen verunmöglichen ein reproduzierbares Funktionieren der PCR-Methode, vor allem der Quantifizierung [53], deren Erfinder, Kary Mullis, auch keine

Gelegenheit ungenutzt lässt, um die Anwendung seiner Technologie bei AIDS scharf zu kritisieren [52].

Ausserdem wird verschwiegen, dass es praktisch und theoretisch keinen Sinn macht, Stückchen genetischer Substanz erst massenhaft zu vermehren, um dann deren massenhafte Anwesenheit zu postulieren. Wären sie in den Blutproben tatsächlich vorhanden, wäre es kein Problem, diese mit einfachen, schnellen und kostengünstigen Standardverfahren direkt und sicher nachzuweisen [51]. Wären tatsächlich Viren im Blut vorhanden, wäre es sicherlich schon gelungen, diese darin sichtbar zu machen, was bis heute allerdings noch von keinem Forscher demonstriert werden konnte und 1996 vom Deutschen Gesundheitsministerium unter Aussagezwang bestätigt wurde. Nach dem Bericht über die Erzeugung von «Positivität» im «Viral Load» einer zuvor negativ-definierten Testperson in einem Impfvorsuch mit Eiweissen [54] wird nun rundheraus zugegeben: «Mehrfache falsch-positive Resultate im viral load sind ein sehr wohl wahrgenommenes Phänomen» [55].

Schädigung der Energiebildung in Mitochondrien durch Nukleosidanaloga

AIDS-Patienten zeigen häufig eine starke Schwächung ihrer Skelettmuskulatur. Dies wurde bis 1990 als durch HI-Viren bedingte Muskelschäden betrachtet. Im Jahre 1990 dokumentierten DALAKAS et al., dass diese Muskelerkrankungen auf einer durch AZT-Behandlung verursachten Schädigung der Mitochondrien in den Muskelzellen zurückzuführen sind. Die Mitochondrien werden durch übermässige Freisetzung von Sauerstoffradikalen in ihrer Hauptaufgabe, der Bildung von ATP als Schlüsselsubstanz der Stoffwechselenergie, beeinträchtigt [56]. HAYAKAWA et al. haben 1991 massive Veränderungen in der mitochondrialen DNA

(mtDNA) in der Leber von Mäusen nach Administration von AZT nachgewiesen. Der Schluss-Satz dieser Arbeit lautet: «However, for AIDS patients it is urgently necessary to develop a remedy substituting this toxic substance AZT» [57]. Im selben Jahr wurden diese Befunde durch CHARIOT und GHERARDI mit histochemischen Methoden bestätigt [58].

Während der folgenden Jahre wurde diese Giftwirkung von Nucleosidanalogen bei der Behandlung viraler Erkrankungen eingehend bearbeitet, wobei gezeigt werden konnte, dass diese Giftwirkung Multiorganschäden an der Herzmuskulatur, dem Hirn- und Nervensystem sowie an der Leber und dem Pankreas verursachen [59]. Im weiteren wurde gezeigt, dass die Nachfolgepräparate von AZT wie ddI und ddC dieselbe Schädigung der Mitochondrien hervorrufen [60].

Seit 1991 wären die Pharmaindustrie und die Registrierungsbehörden gezwungen gewesen, diese Schädigungen einer Langfristbehandlung mit Nucleosidanaloga ernst zu nehmen und den Beweis zu erbringen, dass der Tod von AIDS-Patienten nicht mit ihrer medikamentösen Behandlung in Verbindung steht. Sie sind generell dieser Verpflichtung ausgewichen und stehen damit heute vor dem Problem, diesbezügliche Haftpflichtfragen zu beantworten.

HIV-Proteasehemmer: Neues Therapieprinzip bei AIDS?

Laut HIV-Modell entstehen im viralen Vermehrungsprozess lange Vorläufermoleküle von Eiweissen, die an bestimmten Stellen exakt auseinandergeschnitten werden müssen, um die funktionellen HIV-Eiweisse zu erzeugen, aus denen sich letztendlich die neuen HI-Viren bilden. Künstlich hergestellte kurze Eiweissmoleküle, die den zu schneidenden Stellen des Vorläufer-eiweisses nachgebildet wurden, aber selbst nicht schneidbar sind,

würden laut Modell die natürliche Aktivität der HIV-Protease hemmen und so die Bildung neuer HI-Viren verhindern. In Wirklichkeit konnte die HIV-Protease nicht isoliert werden, sondern sie wurde gentechnisch rekonstruiert, wobei gefunden wurde, dass dieses Enzym dem menschlichen Verdauungsenzym Pepsin aus der Klasse der sauren Aspartat-Proteasen sehr ähnelt.

Das Problem dieses Modells besteht darin, dass man ein und dieselbe HIV-Protease an mehreren ganz unterschiedlichen Stellen schneiden müsste, um funktionelle Eiweisse und letztendlich HIV zu erzeugen. Dies ist praktisch nicht vorstellbar und wird dadurch erklärt, «dass dem Enzym keine hohe Sequenzspezifität zukommt», obwohl gleichzeitig gefordert wird: «ein therapeutisch einsetzbarer Inhibitor muss jedoch spezifisch sein und sollte menschliche Enzyme dieser Substanzklasse nicht hemmen» [61].

Aus diesen Ausführungen des Abteilungsleiters im chemisch-wissenschaftlichen Labor der Bayer AG geht hervor, dass es theoretisch nicht möglich ist, die postulierte HIV-Protease punktgenau zu treffen. Dabei ist es unmöglich, das zelluläre Geschehen im Auf- und Abbau einer Vielzahl von Eiweissen unbehelligt zu lassen. Beim entzündlichen Autoimmungs geschehen bei AIDS ist eine Hemmung der aktivierten Protease an sich sinnvoll. Dabei ist aber die pharmakologische Zufuhr grosser Dosen von aromatischen Einzelverbindungen als unphysiologische Massnahme mit schweren Nebenwirkungen verbunden, die ihre Anwendung verbieten.

In der Tat zeigt sich schon heute, dass die pharmakologischen HIV-Proteasehemmer mit Nebenwirkungen behaftet sind, die ihren Ersatz durch physiologische, phytotherapeutische Gemische unumgänglich macht. Nebst Nebenwirkungen wie Nierensteine, Leberschäden, Verstärkung diabetischer Stoffwechselstörungen, CMV-Retinitis und hämolytischen Anämien zeitigen diese Proteasehemmer nach

kurzer Zeit einen Wirkungsverlust auf entzündliche Geschehen, was fälschlicherweise als Folge von Resistenzbildung des «HIV» interpretiert wird, sowie Unverträglichkeit mit zahlreichen Medikamenten, namentlich aus der Gruppe der Cytochrom-P450-Inhibitoren und -Induktoren [62].

Nutritive Möglichkeiten bei AIDS

Wenn man die Strukturformeln der künstlichen Proteaseinhibitoren ansieht, erkennt man, dass es sich um synthetisch hergestellte aromatische Verbindungen handelt. Wie wir vor kurzem gezeigt haben, sind Polyphenole wie Flavonoide und Tannine pflanzliche Schutzstoffe gegen schädigende Ausseninflüsse. Als aromatische Verbindungen mit Benzolringen können sie vom tierischen Organismus nicht synthetisiert werden. Die nutritive Zufuhr einer Vielzahl von pflanzlichen Polyphenolen hat im tierischen Organismus die Aufgabe, als Redoxpuffer zu wirken und oxidative Stresszustände mit ihrer katabolen Stoffwechsellage schiebung zum anabol-katabolen Gleichgewichtszustand zurückzuführen [63].

Die Flavonoide und Tannine erbringen folgende Wirkungen:

1. Hemmung der Lipidperoxidation
2. Abfangen von Sauerstoffradikalen
3. Bindung und Inaktivierung von prooxidativ wirksamen Metallen wie Fe und Cu
4. Bindung von Proteinen mit Dämpfung ihrer enzymatischen Aktivität (Proteasehemmer).

Bei diesen reduktiven Aktivitäten werden die Flavonoide und Tannine selbst oxidiert. Als bekanntes Beispiel kann die Reduktion von Vitamin E durch Vitamin C oder Coenzym Q angeführt werden. Diese Mechanismen stehen am Anfang einer Rezyklierungskaskade. Dieses Einzelbeispiel zeigt, dass

die Vielfalt der gegen 5000 verschiedenen Flavonoide und Tannine dazu dient, am Ende der Rezyklierungskaskade den Oxydationszustand der antioxidativ wirksam gewesenen Moleküle schadlos zu überwinden, indem dieser auf eine Vielzahl von nativen Molekülen übertragen wird.

Bei AIDS steht ein stressinduzierter kataboler Stoffwechsellzustand im Mittelpunkt der Pathogenese. Die Korrektur der damit verbundenen Ganzkörperentzündung durch Sauerstoffradikale und Proteaseaktivierung ist die dringendste präventive und therapeutische Massnahme. Sie verlangt dringend den Einsatz von phytotherapeutischen Polyphenolgemischen.

Hepatitisbehandlung bei Anti-HIV-Positiven

Charakteristisch für die parenteral übertragenen Inokulations-Hepatitis (Hepatitis B und Hepatitis C) ist bei Gesunden die Symptomfreiheit und die stressinduzierte Aktivierung der Leberentzündung. Das klassische Beispiel für dieses Geschehen liefern die posttransfusionellen Hepatitis mit Blut und Blutpräparaten von klinisch gesunden Blutspendern. Anlässlich der in den frühen 50er Jahren im Blutspendedienst des Schweizerischen Roten Kreuzes durchgeführten Studien bei Empfängern von lyophilisiertem Mischplasma von 50–70 gesunden Blutspendern, beobachteten wir Pools, die bei zahlreichen kranken Empfängern schwere und mitunter tödlich verlaufende Hepatitis verursachten [64–66].

Dabei ist es wichtig festzuhalten, dass bei Kontamination des Organismus mit parenteral übertragenen Hepatitisinduktoren (heute bezeichnet als Hepatitisviren B und C) das Behandlungsziel sich damit begnügen muss, einen normalen

Gesundheitszustand zu erreichen. Die Behandlung mit viruziden, zytotoxischen Pharmaka ist nicht imstande, diese Induktoren aus dem Organismus zu eliminieren. Ausgehend von dieser Erkenntnis hat die Arbeitsgruppe um BRZOSKO in Polen während zwei Jahrzehnten Erfahrungen mit der tibetischen, phytotherapeutischen Rezeptformel PADMA 28 gesammelt [67]. Dabei haben sie gezeigt, dass diese polyphenolreiche Pflanzenmischung imstande ist, bei Hepatitis-B-Patienten den Serumspiegel an Hepatitis-B-Antigenen zu senken und denjenigen an Hepatitis-B-Antikörpern zu erhöhen. Gleichzeitig verbesserte sich bei diesen Patienten das klinische Befinden sowie die biochemischen und histologischen Befunde ihrer Hepatitis. Aufgrund ihrer Pionierarbeiten hat heute die Substitution mit pflanzlichen Polyphenolgemischen, wie PADMA 28, bei Patienten mit chronisch aktiven Hepatitis Vorrang vor anderen Behandlungsverfahren.

Effekt von Nukleosidanaloga auf den Krankheitsverlauf bei AIDS

Bei der Durchsicht von 8 Arbeiten über HIV-positive «long term non Progressors», die über 10 Jahre klinisch symptomfrei verblieben sind, fiel uns auf, dass sie ausnahmslos nicht mit Nukleosidanaloga behandelt worden sind [68–75]. Wir betrachten diese Beobachtung als Bestätigung der in dieser Arbeit beschriebenen Warnung vor dem prophylaktischen und therapeutischen Einsatz dieser zur Krebsbehandlung entwickelten Zellgifte beim autoimmunem Krankheitsgeschehen von AIDS.

Polyphenolgemische als Basisbehandlung

Wie eingangs gezeigt, ist ein positiver Anti-HIV-Test ein Hinweis auf eine erhöhte Bildung von Auto-

antikörpern gegen zytoskelettale Proteine, namentlich Aktin. Dieser Zustand ist pathognomonisch für chronisch aktive Hepatitis. AIDS, als schwerwiegendes Immunschwäche-Syndrom, ist Ausdruck eines persistierenden hyperkatabolen Stoffwechsellzustandes mit einer stressinduzierten Ganzkörperentzündung. Die erfolgreiche Behandlung solcher Zustände besteht in der nutritiven Zufuhr ausreichender Mengen von antioxidativen und antiproteolytischen pflanzlichen Polyphenolgemischen, bestehend aus Flavonoiden und Tanninen. Da der tierische und menschliche Organismus nicht imstande ist, aromatische Verbindungen zu synthetisieren, ist er bezüglich des Ausgleichs von katabolen Stoffwechsellzuständen völlig auf die ausreichende Zufuhr von pflanzlichen anabol wirksamen Polyphenolgemischen angewiesen. Diese finden sich in Tee- und Gewürzdrogen. Am wirksamsten hat sich nach unserer Erfahrung die tibetische Kräutermischung PADMA 28 erwiesen. Im weiteren empfiehlt es sich, allfällige weitere Mängelzustände an unverzichtbaren Nahrungskomponenten wie Polyanionen und essentiellen Fettsäuren ebenfalls auszugleichen.

Beim Abschluss dieser Übersicht sind wir auf die Arbeit von PADIAN gestossen, welche die Bedeutungslosigkeit des heterosexuellen Geschlechtsverkehrs bei der Übertragung von «HIV» eindrücklich unterstreicht. Bei dieser Studie, die sich auf 10 Jahre erstreckt, sagen die Autoren «male-to-female transmission was approximately eight times more efficient, than female-to-male transmission and male-to-female per contact infectivity was estimated to be 0,0009».

AIDS ist offensichtlich keine virale Geschlechtskrankheit, sondern ein entzündliches Autoimmungeschehen [76].

PADMA 28, bei chronischer Hepatitis den Entzündungszustand nachhaltig verbessern [16].

Glutathionmangel von anti-HIV-Positiven – wie beheben?

Durch die Arbeiten von DRÖGE und HERZENBERG ist eindeutig bewiesen, dass ein zunehmender Mangel an Glutathion beim Übergang von Pre-AIDS zum Vollbild der Erkrankung eine entscheidende, pathogenetische Rolle spielt [10, 17]. Somit stellt sich die Frage, wie man diesen Mangel nutritiv und pharmakologisch beheben kann. Im akuten Stadium ist die ausreichende Verabreichung von Acetyl-Cystein als Glutathion-Agonist unerlässlich. Im chronischen Stadium ist es sinnvoll mit cystein- und methioninhaltigen Eiweissgemischen den Glutathionmangel auszukorrigieren. Wie BOUNOS gezeigt hat, ist hierfür die nutritive Verabreichung von nativen Molkepräparaten gut geeignet [15].

Fehlleistungen in der Behandlung von AIDS

Nachdem die Pathogenese von AIDS auf einer zunehmenden, oxidativen Stoffwechsellage beruht, weg vom Redox-Gleichgewicht beruht, basiert ihre Verhütung und Behandlung auf der Rückführung des Organismus zum homeostatischen Redox-Gleichgewicht. Nachdem die Erhaltung der Leistungsfähigkeit der aeroben Energiebildung in den Mitochondrien das Ziel der Prävention und Behandlung darstellt, ist die Verabreichung von Nukleosidanaloga, wie AZT, als ärztliche Fehlleistung zu beurteilen. Wie wir in unserer Übersichtsarbeit «15 Jahre AIDS» gezeigt haben, verursachen diese Medikamente in den Mitochondrien eine massive Schwächung der Bildung von ATP als Schlüsselsubstanz der Stoffwechselenergie. Dies bewirkt zunächst eine Schwächung der Ske-

lettmuskulatur, gefolgt von Multiorganschäden an der Herzmuskulatur, dem Hirn und Nervensystem sowie an der Leber und dem Pankreas, welche schliesslich zum Tod des Patienten führen [8].

Auch das neue Therapieprinzip der Tritherapie in Kombination mit HIV-Proteasehemmern ist mit massiven Nebenwirkungen behaftet. Nebst Nierensteinen, Leberschäden, diabetischen Stoffwechselstörungen, CMV-Retinitis und hämolytischen Anämien zeitigen diese Proteasehemmer nach kurzer Zeit einen Wirkungsverlust auf das entzündliche Geschehen, was fälschlicherweise als Folge von Resistenzbildung des «HIV» interpretiert wird [8].

Im weiteren hat sich eine Langzeit-Prävention und -Therapie mit Trimethoprim-Sulfametoxazolen bei AIDS-Patienten als ausserordentlich schädlich erwiesen [18].

Unseres Erachtens bleibt die AIDS-Problematik ungelöst, solange man versucht, mit antimikrobiellen und antikanzerösen Zellgiften die neuro-endokrine Fehlsteuerung des Immunsystems bei dieser Krankheitsgruppe zu beheben. Die AIDS-Probleme lassen sich erst lösen, wenn es gelingt, das bei der AIDS-Pathogenese im Zentrum stehende stressinduzierte Redox-Ungleichgewicht zum Gleichgewichtszustand zurückzuführen. Dies bedingt einen Paradigmenwechsel von der «Antibiose» zur «Symbiose», d.h. zum gedeihlichen Zusammenleben des Makroorganismus mit seinen Mikroorganismen.

Literatur

1. Lincoln J, Hoyle CHV, Burnstock G. Nitric oxide in health and disease. Cambridge: Cambridge University Press, 1997.
2. Liew FY. Nitric oxide in infectious and autoimmune diseases. In: T cell subsets in infectious and autoimmune diseases. Ciba Found Symp 195. Chichester, Wiley, 1995: 234–239; Discussion 239–244.
3. Hässig A, Kremer H, Liang WX, Stampfli K. Hyperkatabole Krankheiten. Schweiz Zschr GanzheitsMed 1997; 9: 79–85.
4. Crystal RG, Nolte D. Das Glutathionsystem und seine Bedeutung in der antioxidativen Abwehr. Amsterdam: Excerpta Medica, 1992.
5. Torún B, Chew F. Protein-Energy-Malnutrition. In: Modern Nutrition in health and disease. 8th ed. (Eds.: ME Shils, JA

Olson, M Shike) Philadelphia: Lea & Febiger, 1994: 950–976.

6. Purtilo DT, Connor DH. Fatal infections in protein-calorie malnourished children with thymolymphatic atrophy. Arch Dis Childhood 1975; 50: 149–152.
7. Beisel WR. History of nutritional immunology: Introduction and overview. J Nutr 1992; 122: 591–596.
8. Hässig A, Kremer H, Lanka St, Liang WX, Stampfli K. 15 Jahre AIDS. Schweiz Zschr GanzheitsMed 1998; 10: 208–216.
9. Hack V, Schmid D, Breitenkreuz R et al. Cystine levels, cystine flux and protein catabolism in cancer cachexia, HIV/SIV infection and senescence. FASEB J 1997; 11: 84–92.
10. Dröge W, Holm E. Role of cysteine and glutathione in HIV infection and other diseases associated with muscle wasting and immunological dysfunction. FASEB J 1997; 11: 1077–1089.
11. Dröge W, Schulze-Osthoff K, Mihm S et al. Functions of glutathione disulfide in immunology and immunopathology. FASEB J 1994; 8: 1131–1138.
12. Dröge W, Kinscherf R, Mihm S et al. Thiols and the immune system: effect of N-Acetylcysteine on T cell system in human subjects. Methods Enzymol 1995; 251: 255–270.
13. Sido B, Hack V, Hochlehnert A, Lipps H, Herfarth C, Dröge W. Impairment of intestinal glutathione synthesis in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1998; 42: 485–492.
14. Hässig A, Rütte B von, Vettiger K. Zur Frage der Hepatitisübertragung durch Blut- und Plasmatransfusionen. Schweiz Med Wschr 1953; 83: 487–492.
15. Bounos G, Baruchel S, Falutz J, Gold P. Whey proteins as a food supplement in HIV-seropositive individuals. Clin Invest Med 1993; 16: 204–209.
16. Brzosko WJ, Jankowski A. Padma 28 bei chronischer Hepatitis B. Klinische und immunologische Wirkungen. Schweiz Zschr GanzheitsMed 1992; 4 (Suppl.1): 13–14.
17. Herzenberg LA, De Rosa SC, Dubs JG et al. Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 1967–1972.
18. Mandell GL, Sande MA. Antimicrobial agents (continued). Sulfonamides, trimethoprim-sulfametoxazole, quinolones and agents for urinary tract infections. In: Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. (Eds.: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P.) New York: Pergamon, 1990: 1054–1057.

Adresse der Autoren:

Prof. Dr. med. Alfred Hässig
Prof. Dr. med. Wen-Xi Liang
Dr. med. Kurt Stampfli
Studiengruppe Ernährung und Immunität
Elisabethenstr. 51, CH–3014 Bern

Dr. med. Heinrich Kremer
Metzendorfer Weg 36
D–21224 Rosengarten-Tötensen / Hamburg

Literatur:

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-871.
2. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984;224:500-503.
3. Papadopoulos-Eleopoulos E, Turner VF, Papadimitriou JM. Is a positive western blot proof of HIV infection? *Biotechnology NY* 1993;11:696-707.
4. Lanka S. Fehldiagnose AIDS. *Wechselwirkung* 1994;16:48-53.
5. Lanka S. HIV-Realität oder Artefakt? *Raum und Zeit* 1995;77:17-27.
6. Lanka S. HIV - reality or artefact? *Continuum* 1995;3/1:4-9.
7. Papadopoulos-Eleopoulos E (Interview): Is HIV the cause of AIDS? *Continuum* 1997;5:8-19.
8. Gluschankof P, Mondor I, Gelderblom HR, Sattentau QJ. Cell membrane vesicles are a major contaminant of gradient-enriched human immunodeficiency virus type-1 preparations. *Virology* 1997;230:125-133.
9. Bess JW, Gorelick RJ, Bosche WJ, Henderson LE, Arthur LO. Micro-vesicles are a source of contaminating cellular proteins found in purified HIV-1 preparations. *Virology* 1997;230:134-144.
10. Ott DE, Coren LV, Kane BP et al. Cytoskeletal proteins inside human immunodeficiency virus type 1 virions. *J Virol* 1996;70:7734-7743.
11. Hässig A, Kremer H, Liang WX, Stampfli K. Offene Fragen zur Spezifität der Anti-HIV-Antikörper. *Schweiz Zschr GanzheitsMed* 1996;8(6):294-298.
12. Hässig A, Kremer H, Liang WX, Stampfli K. Parenteral übertragene Hepatitis-Viren und AIDS. *Schweiz Zschr GanzheitsMed* 1996;8(7/8):325-330.
13. Hässig A, Kremer H, Liang WX, Stampfli K. Hyperkatabole Krankheiten. *Schweiz Zschr Ganzheitsmed* 1997;9(2):79-85.
14. Hässig A, Kremer H, Lanka S, Liang WX, Stampfli K. AIDS und Autoimmunität. *Schweiz Zschr GanzheitsMed* 1997;9(5):219-221.
15. George J, Shoenfeld Y. Actin autoantibodies. In: *Autoantibodies* (Eds.: JP Peter, Y Shoenfeld). Amsterdam:Elsevier, 1996: 10-12.
16. Johnson GD, Holborow EJ, Glynn LE. Antibody to smooth muscle in patients with liver disease. *Lancet* 1965;II: 878-879.
17. Gabbiani G, Ryan GB, Lamelin JP et al. Human smooth muscle auto-antibody. Its identification as antiactin antibody and a study of its binding to «nonmuscular» cells. *Am J Pathol* 1973;72: 473-488.
18. Fagraeus A, Norberg R. Anti-actin antibodies. *Curr Top Microbiol Immunol* 1978 82:1-13.
19. Hamlyn AN, Berg PA. Haemagglutinating anti-actin antibodies in acute and chronic liver disease. *Gut* 1980;21: 311-317.
20. Bermas BL, Petri M, Berzofsky JA, Waisman A, Shearer GM, Mozes E. Binding of glycoprotein 120 and peptides from HIV-1 envelope by auto-antibodies in mice with experimentally induced systemic lupus erythematosus and in patients with the disease. *AIDS Res Hum Retro-viruses* 1994;10:1071-1077.
21. Weilandt C, Rotily M. European network on HIV/AIDS prevention in prisons. Final Report. Bonn, 1997.
22. Störer H, Weilandt C. Prävalenz viraler Infektionskrankheiten und infektionsrelevantem Risikoverhalten im deutschen Justizvollzug. *Infektionsepidem Forsch* 1997;6(II):22-27.
23. Meyenberg R, Störer H, Jacob J et al. Infektionsprophylaxe im niedersächsischen Justizvollzug. Bibliotheks- und Informationssystem der Universität Oldenburg. Oldenburg, 1996.
24. Girard D, Senécal JL. Anti-microfilament IgG antibodies in normal adults and in patients with autoimmune diseases; Immunofluorescence and immunoblotting analysis of 201 subjects reveals polyreactivity with microfilament-associated proteins. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;74:193-201.
25. Strohmman RC. The coming Kuhnian revolution in biology. *Nat Biotechnol* 1997; 15:194-200.
26. Temin HM, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature* 1970;226:1211-1213.
27. Temin HM, Baltimore D. RNA-directed DNA synthesis and RNA tumor viruses. *Adv Virus Res* 1972;17:129-186.
28. Temin HM. Reverse transcription in the eukaryotic genome: Retro-viruses, pararetroviruses, retrotransposons, and retrotranscripts. *Mol Biol Evol* 1985;2: 455-468.
29. Baltimore D. Retroviruses and retrotransposons: The role of reverse transcription in shaping the eukaryotic genome. *Cell* 1985;40:481-482.
30. Greider CW, Blackburn EH. Telomeres, telomerase and cancer. *Sci Am* 1996; 274(2):80-85.
31. Boeke JD. DNA repair. A little help for my ends. *Nature* 1996;383:579, 581.
32. Teng SC, Kim B, Gasbriel A. Retrotransposon reverse-transcriptase-mediated repair of chromosomal breaks. *Nature* 1996;383:641-644.
33. Teng SC, Gabriel A. DNA repair by recycling reverse transcripts. *Nature* 1997; 386:31-32.
34. Strahl C, Blackburn EH. Effects of reverse transcriptase inhibitors on telomere length and telomerase activity in two immortalized human cell lines. *Mol Cell Biol* 1996;16:53-65.
35. Yegorov YE, Chernov DN, Akimov SS, Bolsheva NL, Krayevsky AA, Zelenin AV. Reverse transcriptase inhibitors suppress telomerase function and induce senescence-like processes in cultured mouse fibroblasts. *FEBS Lett* 1996;389: 115-118.
36. Hässig A, Liang WX, Stampfli K. Reappraisal of the depletion of circulating CD4+ lymphocytes in HIV-carriers in transition to AIDS. *Continuum* 1996;3: 18-20.
37. Carbonari M, Cibati M, Cherchi M et al. Detection and characterization of apoptotic peripheral blood lymphocytes in human immunodeficiency virus infection and cancer chemotherapy by a novel flow immunocytometric method. *Blood* 1994;83:1268-1277.
38. Finkel TH, Tudor-Williams G, Banda NK et al. Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes. *Nat Med* 1995; 1:129-134.
39. Fauci AS, Dale DC. The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes. *J Clin Invest* 1974; 53:240-246.
40. Fauci AS, Dale DC. The effect of hydrocortisone on the kinetics of normal human lymphocytes. *Blood* 1975;46: 235-243.
41. Fauci AS, Pratt KR. Activation of human B lymphocytes. I. Direct plaque-forming cell assay for the measurement of polyclonal activation and antigenic stimulation of human B lymphocytes. *J Exp Med* 1976;144:674-684.
42. Fauci AS, Pratt KR, Whalen G. Activation of human B lymphocytes. II. Cellular interactions in the PFC response of human tonsillar and peripheral blood B lymphocytes to polyclonal activation by pokeweed mitogen. *J Immunol* 1976; 117:2100-2104.
43. Haynes BF, Fauci AS. Activation of human B lymphocytes. III. Concanavalin A-induced generation of suppressor cells of the plaque-forming cell response of normal human B lymphocytes. *J Immunol* 1977;118:2281-2287.
44. Fauci AS, Pratt KR, Whalen G. Activation of human B lymphocytes. IV. Regulatory effects of corticosteroids on the triggering signal in the plaque-forming cell response of human peripheral blood B lymphocytes to polyclonal activation. *J Immunol* 1977;119:598-603.
45. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117-122.
46. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-126.
47. Wolthers KC, Wisman GBA, Otto SA et al. T cell telomere length in HIV-1 infection: No evidence for increased CD4+ T cell turnover. *Science* 1996; 274:1543-1547.
48. Balter M. How does HIV overcome the body's T-cell body guards? 11th Collo-

- quium of the Cent-Gardes, Marnes-la-Coquette, France, 27 to 29 October, 1997. *Science* 1997;278:1399-1400.
49. Calvano SE. Hormonal mediation of immune dysfunction following thermal and traumatic injury. In: *Advances in host defence mechanisms* (Eds: JI Gallin, AS Fauci). Vol. 6. New York: Raven, 1986: 111-142.
 50. Wirthmüller U. Die Methode der PCR im Routinelabor. *Haemo* (Bern), 1997 (Juni):2-4.
Wirthmüller U. Die Anwendung der quantitativen PCR in der Diagnostik und Behandlung von virologischen Erkrankungen. *Haemo* (Bern), 1997 (Dezember):2-4.
 51. Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J. *Molecular cloning: A laboratory manual*. New York: Cold Spring Harbor, 1982.
 52. Null, G. AIDS - a second opinion. New York/London, 1997. (Video available at Continuum, 172 Foundling Court, Brunswick Centre, London WC1N 1 QE, UK.)
 53. Hagen-Mann K, Mann W. Quantitative PCR. In: *PCR im medizinischen und biologischen Labor*. (Hrsg.: M. Wink, H. Werle.) Darmstadt:GIT 1994:84-96.
 54. Schwartz DH, Laeyendecker OB, Arango-Jaramillo S, Castillo RC, Reynolds MJ. Extensive evaluation of a seronegative participant in an HIV-1 vaccine trial as a result of false-positive PCR. *Lancet* 1997; 350:256-259.
 55. Weber J. Distinguishing between response to HIV vaccine and response to HIV. *Lancet* 1997;350:230-231.
 56. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1098-1105.
 57. Hayakawa M, Ogawa T, Sugiyama S, Tanaka M, Ozawa T. Massive conversion of guanosine to 8-hydroxy-guanosine in mouse liver mitochondrial DNA by administration of azidothymidine. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 176:87-93.
 58. Chariot P, Gherardi R. Partial cytochrome c oxidase deficiency and cytoplasmic bodies in patients with zidovudine myopathy. *Neuromuscul Disorders* 1991;1:357-363.
 59. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995;1:417-422.
 60. Benbrik E, Chariot P, Bonavaud S et al. Cellular and mitochondrial toxicity of zidovudine (AZT), didanosine (ddl) and zalcitabine (ddC) on cultured human muscle cells. *J Neurol Sci* 1997;149: 19-25.
 61. Habich D. HIV-Infektion und AIDS. Biologische Grundlagen und chemotherapeutische Ansätze. *Chemie in unserer Zeit* 1991;25:295-307.
 62. Crixivan, Indinavir, MSD. Positiv länger leben. (Anzeige) *Deutsche Ärztezeitung* vom 21.11.97, S.12.
 63. Hässig A, Liang WX, Schwabl H, Stampfli K. Flavonoide und Tannine: Pflanzliche Antioxidanzien mit Vitamincharakter. Über die Bedeutung der nutritiven Zufuhr eines natürlichen Gemisches von Flavonoiden und Tanninen. *Schweiz Zschr GesamtheitsMed* 1997;9(4):171-175.
 64. Hässig A, Rütte B von, Vettiger K. Zur Frage der Hepatitisübertragung durch Blut- und Plasmatransfusionen. *Schweiz Med Wschr* 1953;83:487-492.
 65. Dubs P, Fellmann H, Hässig A, Heim U, Portmann U, Schreiner W, Zumstein P. Zur Frage der Hepatitisübertragung durch ultraviolett bestrahltes lyophilisiertes Mischplasma. *Schweiz Med Wschr* 1954;84:1187-1192.
 66. Hässig A, Heiz R, Stampfli K. Zur Prophylaxe von Hepatitisübertragungen bei Plasmatransfusionen. *Schweiz Med Wschr* 1955;85:614-615.
 67. Brzosko WJ, Jankowski A. PADMA 28 bei chronischer Hepatitis B: Klinische und immunologische Wirkungen. *Schweiz Zschr GanzheitsMed* 1992;4 (Suppl.1):13-14.
 68. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, O'Malley PM, Holmberg SD. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS* 1994;8:1123-1128.
 69. Hoover DR, Rinaldo Ch, He Y, Phair J, Fahey J, Graham NMH. Long-term survival without clinical AIDS after CD4⁺ cell counts fall below 200 × 10⁶/l. *AIDS* 1995;9:145-152.
 70. Hogervorst E, Jurriaans S, Wolf F de et al. Predictors for non- and slow progression in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection: Low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. *J Infect Dis* 1995; 171:811-821.
 71. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrin J, Ho DD. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995;332:201-208.
 72. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:209-216.
 73. Harrer T, Harrer E, Kalams SA et al. Strong cytotoxic T cell and weak neutralizing antibody responses in a subset of persons with stable nonprogressing HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996;12:585-592.
 74. Montefiori DC, Pantaleo G, Fink LM et al. Neutralizing and infection-enhancing antibody responses to human immunodeficiency virus type 1 in long-term nonprogressors. *J Infect Dis* 1996; 173:60-67.
 75. Garbuglia AR, Salvi R, Di Caro A et al. In vitro activation of HIV RNA expression in peripheral blood lymphocytes as a marker to predict the stability of nonprogressive status in long-term survivors. *AIDS* 1996;10:17-21.
 76. Padian NS, Shiboski SC, Glass SO, Vitginghoff E. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in Northern California: Results from a ten-year study. *Am J Epidemiol* 1997; 146:350-357.

Adressen der Autoren:

Prof. Dr. med. Alfred Hässig
 Prof. Dr. med. Liang Wen-Xi
 Dr. med. Kurt Stampfli
 Studiengruppe Ernährung und Immunität
 Elisabethenstr. 51, CH-3014 Bern
 Dr. med. H. Kremer
 Metzendorfer Weg 36
 D-21224 Rosengarten-Tötensen
 Dr. phil. St. Lanka
 Im Dreieck 8, D-44143 Dortmund