

NEUE ERKENNTNISSE IN DER IMMUNOLOGISCHEN BEHANDLUNG
BEI PATIENTEN MIT AQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROM
IM STADIUM DES PRE-AIDS

Vortrag anlässlich der AIDS-Therapie-Debatte der
Studiengruppe für AIDS-Therapie in Zürich,
vom 8. Juli 1989 in Olten (CH)

*Autor: Dr. med. Peter Schleicher
(Fellow of the World Academy of Art and Science)
(FWAAS)*

Pathophysiologie des HIV-Infektes

Umfangreiche Forschungen haben den pathophysiologischen Wirkmechanismus bei der Aids-Erkrankung weitgehend geklärt. Dringt ein HIV-Virus in den Körper, entsteht meist eine Virusinfektion mit typischem Prodromalstadium, ähnlich der Grippe-symptomatik. Danach klingt das Krankheitsbild rasch ab. Der Körper des HIV-Infizierten bildet Antikörper gegen das HIV-Virus. Anhand dieses immunologischen Vorgangs gelingt die Diagnostik des HIV-Infektes.

Erst viele Jahre später (ca. 10 Jahre) kommt es zur Immunschwäche Aids.

Die derzeitig eingesetzten Therapien zielen darauf ab, das Virus zu töten. Antivirale Substanzen wirken jedoch meist immunsuppressiv und bremsen die Virusvermehrung. Der Viruspool wird vermindert.

Eine gewisse Wirksamkeit ist den Virustatika, insbesondere bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium mit bereits stark supprimiertem Immunsystem, nicht abzuspochen. Tatsache bleibt jedoch, dass diese Substanzen selbst immunsuppressiv auf verschiedene Systeme unseres Immunapparates wirken. Insofern bleibt ein Widerspruch, da bei diesen Behandlungsverfahren das Acquired Immundeficiency Syndrom, eine Immunschwäche, mit immunschwächenden Arzneimitteln behandelt wird. Aus vielen anderen virusbedingten Krankheitsbildern weiss der Immunologe, dass sich Virusinfektionen am besten mit abwehrsteigernden Methoden behandeln lassen. Gelingt eine Immunstimulation, oder ein Abbau immunblockierender Substanzen, kann auch die Krankheit verbessert oder erfolgreicher behandelt werden. Unser Immunsystem muss mit all den zur Verfügung stehenden Methoden dazu gebracht werden, die Progredienz einer viralen Erkrankung zu beeinflussen.

Vieles deutet darauf hin, dass immunologisch aktive Therapien, also Methoden der Abwehrsteigerung, oder Therapien des immunpathogenen Endproduktes (Immunkomplexe) das Schicksal des AIDS-Patienten entscheidend beeinflussen können. Dies ist auf Grund neuer Erkenntnisse über das Autoimmungeschehen bei Aids auch zu erwarten.

Beim Aids-Patienten bilden sich nach HIV-Infektionen Antikörper. HIV-Viren replizieren sich in der Helferzelle und werden so nach Zerstörung der Helferzelle in grösserer Menge frei. Zusammen mit dem HIV-Virus (Antigen) und dem dagegen gebildeten Antikörper entstehen circulierende Immunkomplexe (CIC). Makrophagen müssen diese Immunkomplexe phagozytieren und auch Viren über denselben Mechanismus abbauen. Die zunehmende Bildung von circulierenden Immunkomplexen hemmt jedoch ab einer bestimmten Konzentration das phagozytäre System. Nach Inkorporation von Antigenen zerlegen Makrophagen die Substanz (HIV-Virus, circulierender Immunkomplex) und präsentieren die immunologisch wichtigsten Erkennungsmerkmale des Antigens oder circulierenden Immunkomplexes der T-Lymphozyten-Linie. Dies ist ein wichtiger Regulationsfaktor, da, ähnlich wie bei der Blutgerinnung, die immunologische Abwehrkaskade so aktiviert werden kann. Nimmt die Konzentration circulierender Immunkomplexe jedoch stark zu, werden Makrophagen gehemmt. Ihr primärer Kampf gegen Viren und circulierende Immunkomplexe erlischt. Die Präsentation von Antigenen zur T-Zell-Linie nimmt ab. HIV-Viren können sich ungehindert in ihrer Wirtszelle, der Helferzelle, replizieren. Die Immunkomplexe sind messbar deutlich erhöht bei allen Aids-Infizierten in Korrelation zur Krankheitsprogredienz. Sie sind verantwortlich für die fast vollständige Hemmung der Makrophagenaktivität und damit für die Lähmung der Phagozytose. Als Folge davon persistieren die Immunkomplexe im Blut, sie werden durch die verminderte Phagozytose nicht mehr ausreichend eliminiert. Man spricht vom "gestörten Immunkomplexcleaning". Diese Immunkomplexe besitzen durch das darin enthaltene HIV-Antigen eine starke Kreuzreaktivität mit Rezeptoren auf den Helferlymphozyten. Durch ihre Bindung an diese Zelle kommt es zur Komplementaktivierung mit der Folge der Zerstörung der Helfer-Lymphozyten.

Eine vom Körper reaktiv ausgelöste Steigerung der immunkompetenten Zellen führt zur permanenten Zunahme der Suppressorzellen. Suppressorzellen selbst hemmen jedoch die Proliferation der Helferzellen und blockieren ihre immunologische Wirksamkeit im Kampf gegen Antigen. So kommt es in zweiter Linie zu einem

vom Körper signalisierten Proliferationsstop bei parallel ablaufendem vermehrtem Zerstörungsmechanismus für diese wichtige Zelle.

Kompetente Fachleute der Immunologie sehen in dieser durch Immunkomplexe verursachten Zerstörung der Helfer-Lymphozyten die Hauptursache für die tödliche Immunschwäche. Vielfältige immunologische Untersuchungsergebnisse und klinische Beobachtungen untermauern dies.

Jede immunologisch wirksame Therapie zur Behandlung von Aids-Patienten muss die Mobilisierung und Elimination von Immunkomplexen ermöglichen. Padma 28 zeigt klinisch eindeutig die Wirkmechanismen, die zur erfolgreichen Behandlung und Elimination von Immunkomplexen gefordert werden müssen. Es ermöglicht die Verminderung gewebsschädigender Immunkomplexe und führt damit zur Normalisierung der Makrophagenaktivität. So wird auch die Komplementaktivierung an den Helferlymphozyten und ihre Lyse verhindert. Die körpereigene Abwehrleistung bleibt erhalten. Insbesondere wird der immunologisch stärkste antivirale Mechanismus normalisiert, nämlich die Makrophagenfunktion und ihre Phagozytosefähigkeit. Die Immunschwäche wird zurückgebildet, ihre weitere Progredienz beeinflusst. So kann erwartet werden, dass ein bereits erkrankter HIV-Positiver in den Subpopulationen der Lymphozyten stabilisiert wird und sich seine Phagozytoseleistung verbessert. Padma 28 zeigt ähnliche Therapieerfolge auch bei anderen Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus Erythematodes). Auch dabei sind die zu Grunde liegenden immunologischen Mechanismen immer die gleichen, lediglich die Immunkomplexe sind dabei nicht gegen Helfer-Lymphozyten, sondern gegen andere Strukturen gerichtet. Circulierende Immunkomplexe wirken z.B. pathologisch beim Systemischen Lupus Erythematodes gegen Nucleinsäure, bei der chronischen Polyarthrit gegen Knorpelgewebe, bei der Immunvasculitis gegen Intimazellen der Arterie, wenn sie gewebsfixiert werden. Beim AIDS-Infizierten greifen sie jedoch über Rezeptoranbindung bereits im zirkulierenden Zustand zirkulierende Helferzellen an.

Kompetenz des Immunsystems am Beispiel der Tumorabwehr

Seit es möglich wurde, immunkompetente Zellen radioaktiv zu markieren, und sie in ihrer Wanderung durch den Körper zu identifizieren, wurde sichtbar, dass bestimmte Subpopulationen der Lymphozyten Tumorzellen direkt zerstören können.

Das Ziel jeder onkologischen Behandlung ist die Zerstörung der Tumormasse. Dabei werden als dominante onkologische Verfahren die Operation, die Zytostase und die Bestrahlung eingesetzt. In höchster Dosierung verabreicht, hofft man die entarteten Zellen radikal auszurotten. Die zellzerstörenden Substanzen schädigen jedoch nicht nur den Tumor, sondern auch alle anderen Systeme des Körpers. Neueste Erkenntnisse zeigen, dass am Ende dieser "harten" Therapie immer noch ca. 0,1% an Resttumorzellen im Körper verbleiben. Unser Immunsystem kann das verbleibende Resttumorgewebe zerstören.

Durch elektronenmikroskopische Aufnahme und Isotopenmarkierung von immunkompetenten Zellen konnte man nachweisen, dass Makrophagen, Natural-Killerzellen, Zytotoxische Zellen und auch Helferzellen tumoröses Gewebe angreifen und vernichten könnten. Vor und zum Zeitpunkt der Diagnose eines Tumors findet man bei betroffenen Patienten eine extrem niedrige zelluläre Abwehrleistung. Neben der Verminderung der Gesamt-T-Zellen, der Natural-Killerzellen, der Helferzellen und der Zytotoxischen Zellen ist die Makrophagenfunktion eingeschränkt. Das Verhältnis zwischen Helfer- und Suppressorzellen ist mit einem Faktor von 0,4 - 0,9 viel schlechter als bei anderen chronischen Krankheiten. (1,0 - 1,3). Der Körper ist dann nicht mehr in der Lage, mit eigener Kraft entartete Zellen zu zerstören.

Die Immunologie des Körpers gewinnt zunehmend Bedeutung in der Behandlung der Tumorleiden.

Seit man durchflusszytometrisch die Subpopulationen der Lymphozyten aus der Lymphozytenmischkultur mit monoklonalen Antikörpern markieren und bestimmen kann, gewinnt man messbar exakte Aussagen über die zelluläre Abwehr des Körpers. Man bestimmt die T-Zellen, B-Zellen (Plasma-Zellen), Suppressor-Zellen, Zytotoxische-Zellen, Helferzellen, NK-Zellen (Natural-Killer-Zellen),

Makrophagen und Immunkomplexe. Auch Funktionstests einzelner Zellpopulationen können bei spezieller Fragestellung gemessen werden und wichtige Aussagen über die Flexibilität des Immunsystems geben.

T - Zellen
B - Zellen
Helper-Zellen
Suppressor-Zytotox. Zellen
Natural-Killerzellen

Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
Monozyten (Makrophagen)

Zirkulierende Immunkomplexe
Phagozytoseleistung

Analog Contrast Enhancement

Messparameter zur Bewertung des Immunmonitoring

Abb. 1

T-Lymphozyten

Etwa 65 - 80% der peripheren Blutlymphozyten sind T-Lymphozyten. Sie repräsentieren einen wichtigen Teil der zellgesteuerten Eigenabwehr und wirken bei Pilzinfektionen, gegen Viren und auch gegen Tumorzellen. Sie kontrollieren die zelluläre Abwehr über Botenstoffe (Lymphokine). Innerhalb der T-Zellpopulation werden zwei funktionale Subklassen identifiziert: Helfer-Zellen,

Suppressor-Zellen. Diese Unterklassen sind an der Regulation der Antikörperproduktion der B-Zelle (z.B. tumorassoziierte Antikörper) beteiligt. Der Gesunde hat etwa 25% Suppressor-Zellen. Diese Suppressor-Zellen hemmen die Differenzierung der antikörperproduzierenden Plasmazellen. Ein Teil der Suppressor-Zellen zerstört mit Viren infizierte und genetisch veränderte Zellen. Etwa 35% der T-Zellen sind Helfer-Zellen. Sie stimulieren die Antikörperproduktion. Beim Gesunden ist das Verhältnis zwischen Helfer- und Suppressor-Zellen 1,5 : 1. Eine Änderung dieser Relation führt zur Änderung der körpereigenen Abwehr.

Natural-Killer-Zellen

Die Natural-Killer-Zellen sind entwicklungsgeschichtlich älter und haben eine wichtige Funktion in der Tumorabwehr. Sie regulieren die B-Zell-Differenzierung und die Hämatopoese. Aktivierte Natural-Killer-Zellen sind unter dem Begriff der lymphokinaktivierten Killer-Zellen bereits erfolgreich zur in-vivo-Behandlung von humanen Tumoren eingesetzt worden.

Makrophagen, Granulozyten

Makrophagen präsentieren den T-Zellen Antigene und sensibilisieren so die T-Zelle. Sie wirken zellzerstörend gegen Viren und Tumorzellen über Mechanismen der Chemotaxis, enzymatisch und durch Phagozytose. So spielen sie eine entscheidende Rolle in der zellulären Abwehr bei Viren, Tumoren und anderen chronischen Erkrankungen. Ueber ihre phagozytierenden Eigenschaften ermöglichen sie ein optimales Antigencleaning. Sie eliminieren ausserdem zirkulierende und pathogene gewebsfixierte Immunkomplexe.

B-Lymphozyten

B-Lymphozyten werden zu antikörperproduzierende Plasmazellen nach Stimulation durch ein Antigen oder einer entarteten Zelle. Diese Antikörper dienen als Schutz gegen bakterielle und virale Infektionen und gegen antigenen Reiz. Beim Gesunden sind ca. 10-20% der peripheren Blutlymphozyten B-Zellen.

Nach Aktivierung entwickeln sich B-Zellen zu Plasmazellen und ein Teil davon zu Gedächtniszellen, die zum Teil bis zu 70 Jahre im Körper verweilen. Bei erneutem gleichen Antigenkontakt bilden sie sofort spezifische Antikörper gegen das Antigen.

Zirkulierende Immunkomplexe

Zirkulierende Immunkomplexe entstehen bei der Reaktion eines Antigens mit einem Antikörper. Beim chronisch Kranken werden Antikörper als Antwort auf das krankmachende Antigen produziert. Diese antigenassoziierten Antikörper können mit entsprechend antigenen Substanzen zirkulierende Immunkomplexe bilden. Ab einer gewissen Konzentration werden diese zirkulierenden Immunkomplexe von Makrophagen nicht mehr abgebunden und zerstören das Substrat. Sie lagern sich dann am Gewebe oder auch an Helferzellen (HIV) an und zerstören es nach Komplementaktivierung. In höherer Konzentration blockieren zirkulierende Immunkomplexe die Makrophagenfunktion und legen so einen entscheidenden Abwehrmechanismus in der Primärabwehr von Krankheiten lahm. Ausserdem wird der Informationsfluss von, an Makrophagen gebundenen, immunogenen Substanzen unterbrochen. Die Aktivierung der Immunkaskade von Makrophagen auf T-Zellen ist so blockiert. Das Immunsystem reagiert nur noch eingeschränkt gegen die bestehenden Antigene und Immunkomplexe (Bakterien, Viren, Pilze, Tumorzellen)

Material und Methode

Mit der Durchflusszytometrie lassen sich die Subpopulationen der Lymphozyten exakt prozentual und absolut bestimmen. Nach Entnahme von 5ml EDTA-Blut werden die Untergruppen der Lymphozyten mittels Gradientenzentrifugation und Auswaschverfahren isoliert. Nach Zugabe bestimmter monoklonaler Antikörper lagern sich diese jeweils an ihrer entsprechenden Referenzzelle an. Die monoklonalen Antikörper sind mit fluoreszierenden Farbstoffen markiert. Die so markierte Zellsuspension wird durch eine Nessel geschickt, deren Strahl durch Ultravibration zur Tropfenform abgerissen wird. Pro Tropfen schwimmt etwa eine immunkompetente Zelle. Der Laserstrahl trifft diesen Tropfen und misst die

immunkompetente Zelle. Ueber Fotomultiplier werden die energetischen Impulse verstärkt und einem Listmodus-Rechner übermittelt. Dieser integriert die Impulse und teilt das Ergebnis einer Computeranlage mit. So erhält man eine exakte Bewertung der Subpopulationen der Lymphozyten auf die Situation und den Tag bezogen.

Mit den neuen Messverfahren der Durchflusszytometrie ist es möglich exakte Aussagen über die zelluläre Abwehrkraft und deren Störung zu ermitteln. Die Fehlerbreiten der Messung liegen nur bei 1 bis 3%.

Endokrinium und Immunologie

Nach neuesten Erkenntnissen gilt als nachgewiesen, dass die Subpopulationen der Lymphozyten von endokrinen Organen gesteuert werden. Eine wichtige Rolle dabei spielt die Cortikotropinachse der Hypophyse zur Nebenniere und die Gonadotropinachse der Hypophyse zu den Gonaden mit den jeweils entsprechenden Endprodukten im Cortisolhaushalt und der Geschlechtshormone.

Beim Aids-Patienten muss bei vorliegender immunologischer Störung von einem zunehmenden Hypercortisolismus ausgegangen werden. Dies führt unweigerlich zur Suppression des gesamten Immunsystems.

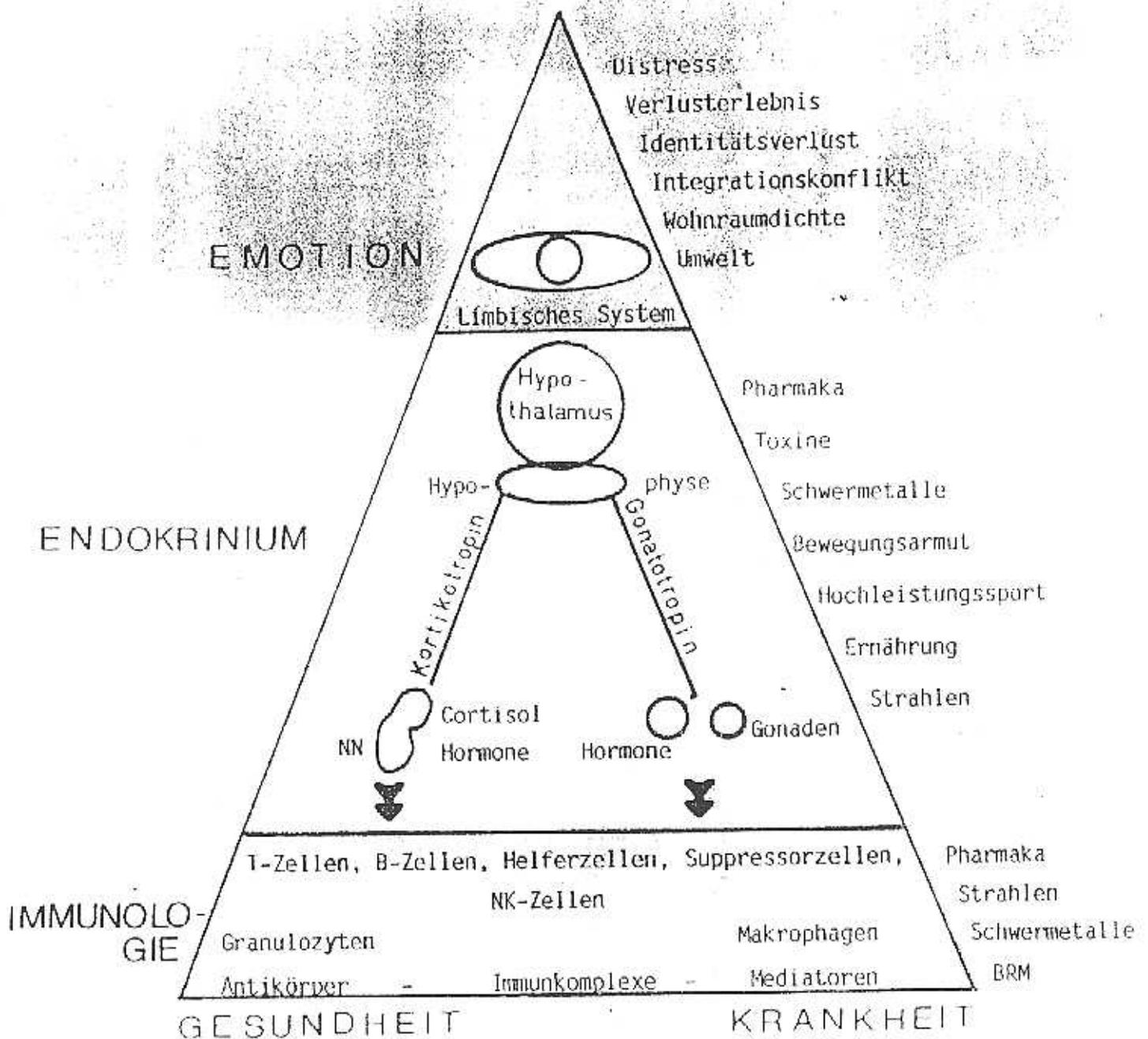


Abb. 2 Die Zusammenhänge von Psyche-Endokrinium-Immunologie. Negative Einflüsse können diese Regelkreise verstellen und Krankheiten erzeugen.

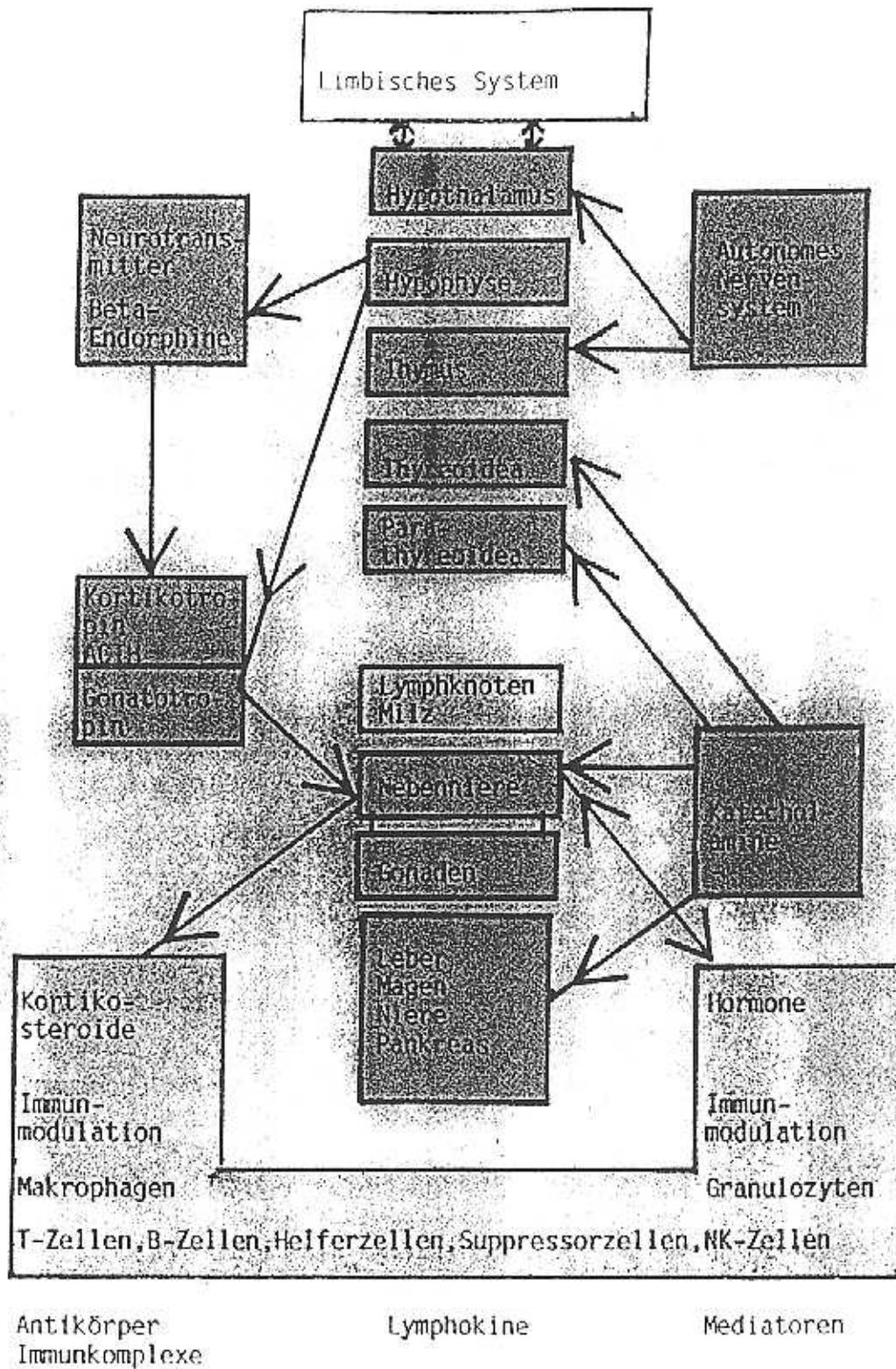


Abb. 3 Endokrinum, Mediatoren und Immunologie - Ein Regelkreissystem steuert die zelluläre Abwehr

Immunblockade

Eine bestimmte Anzahl chronisch Kranker hat bei diagnostizierter Erkrankung eine immunologische Regulationsstörung. Dabei imponiert ein autoaggressiver Immunstatus mit niedrigen Suppressorzellen und hohen Helferzellen. Ähnliche Verhältnisse findet man auch bei hohen Suppressor- und niedrigen Helferzellen als Ausdruck einer immunregulatorischen Störung. Dieser Zustand fördert die Produktion von pathogenen Immunkomplexen im Uebermass und führt so zur Funktionseinschränkung und Funktionsblockade der phagozytierenden Zellen. So wird ein entscheidender Mechanismus der Immunabwehr lahmgelegt. Hintergrund dieser immunregulatorischen Störung ist ein Defizit an Corticotropin oder Cortisol, also eine Hypophysen und/oder Nebennierenstörung.

Die Kompetenz des Immunsystems am Beispiel des Bronchialcarcinoms

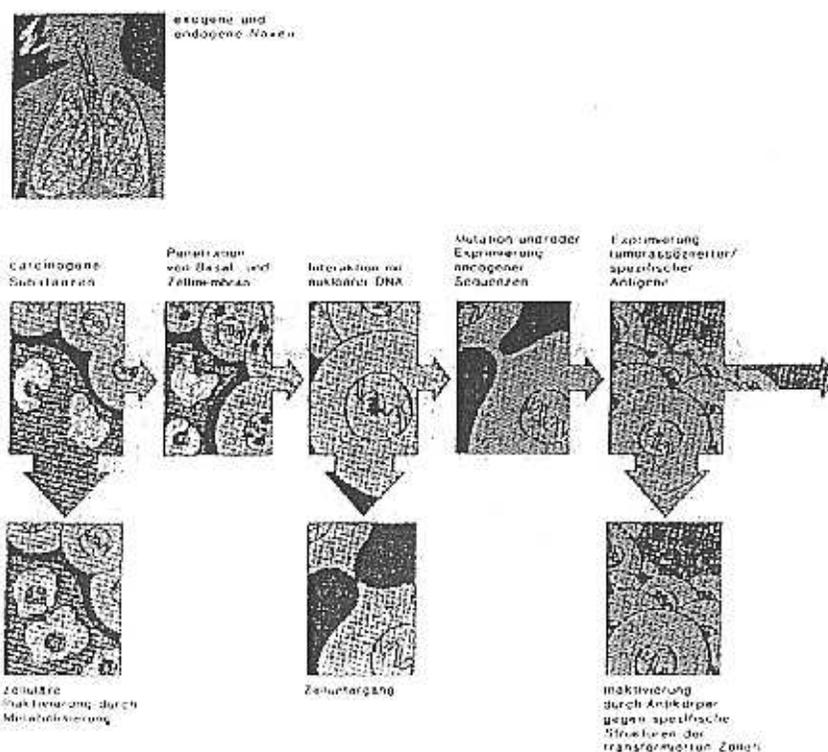
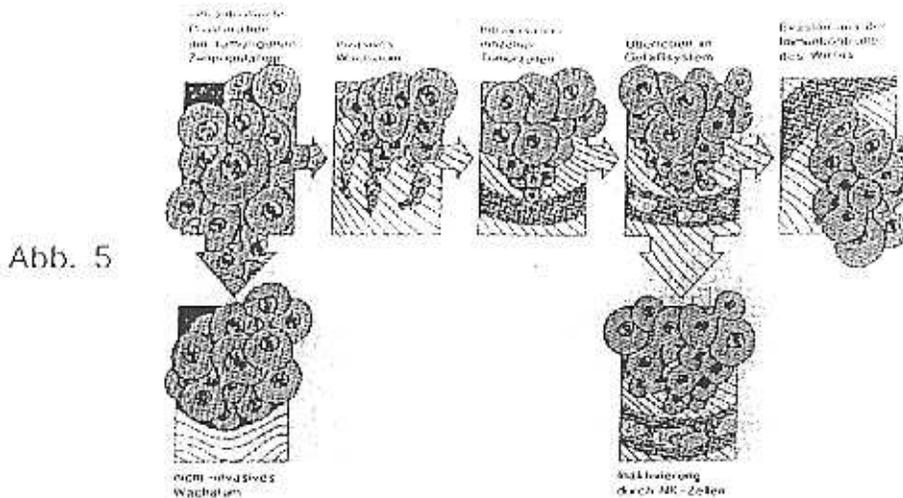


Abb. 4



Möglichkeiten und Grenzen der Tumorabwehr und Kontrolle durch unser Immunsystem

Nach Aufnahme einer exogenen oder endogenen Noxe mit carcinogener Wirkung wird bei intaktem Immunsystem die Noxe von den bezeichneten Abwehrzellen gefangen und zerstört. Eine Krankheit kann sich nicht manifestieren. Wird die Kompensationsgrenze des Immunsystems überschritten oder liegt eine zelluläre Abwehrschwäche vor, kommt es zur Penetration der cancerogenen Substanz in die Basal- oder Zellmembran der Zelle. Es beginnt eine Interaktion mit nukleärer DNA, die zur Veränderung der Gensubstanz oder zur Herstellung von onkogenen Zellen führt. Durch die Produktion spezieller, tumorangepasster Antigene können immunologisch Antikörper gebildet werden, die sich gegen spezifische Strukturen der veränderten Zelle richten. Der Entartungsvorgang kann bei intaktem Immunsystem noch unterbrochen und ausgeheilt werden. Ist die zelluläre Abwehrleistung zu schwach, kommt es zu unkontrolliertem Wachstum der Tumorzellen, entweder abgekapselt oder invasiv. Der abgekapselte Tumor kann im Ganzen operativ entfernt werden und eine Ausheilung ist möglich. Wächst das Carcinom invasiv, penetriert es in das Gefäßsystem und verstreut Tumorzellen über den gesamten Organismus. Auch hier ist ein kompetentes Immunsystem in der Lage, durch die beschriebenen Mechanismen die ins Blut abgegebenen Tumorzellen zu zerstören und das Fortschreiten der Krankheit zu verhindern. Geschieht dies nicht, kommt es zur Entgleisung aus der Immunkontrolle des Wirtes. Dies führt zum Tode des Patienten.

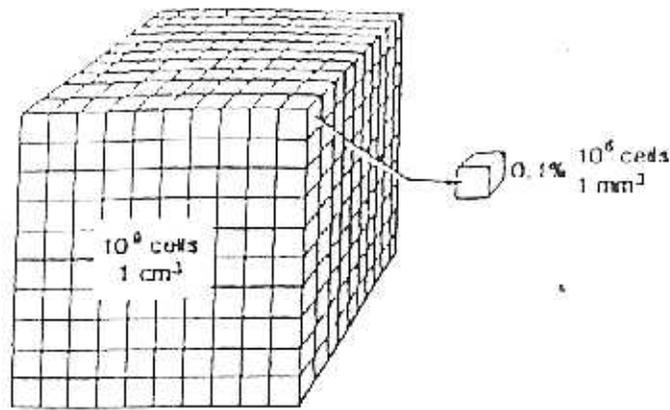


Abb. 6 Nach optimaler Tumorzerstörung durch Operation, Chemotherapie und Bestrahlung verbleiben noch ca. 0,1% Resttumorzellen im Körper

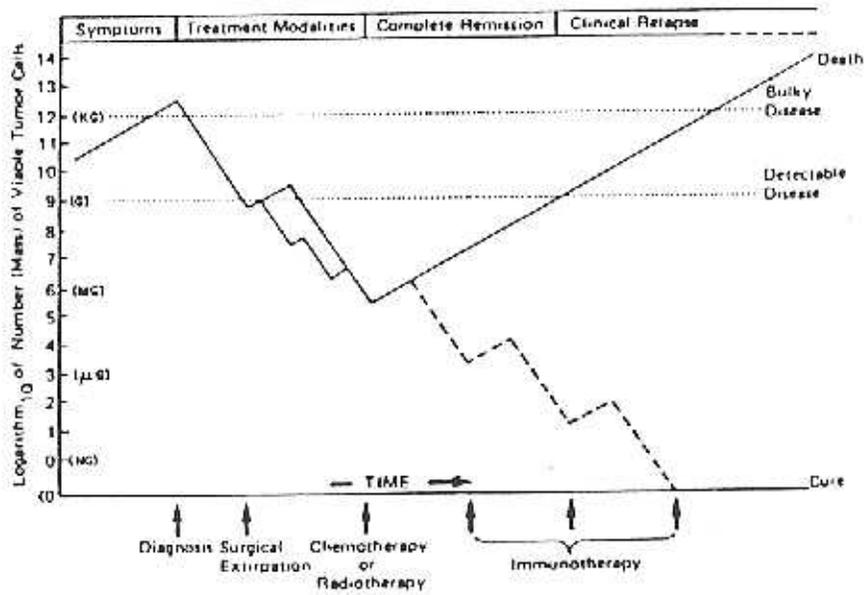


Abb. 7 Verkaufsmöglichkeiten in der Tumorbehandlung unter Berücksichtigung immunkompetenter Therapien

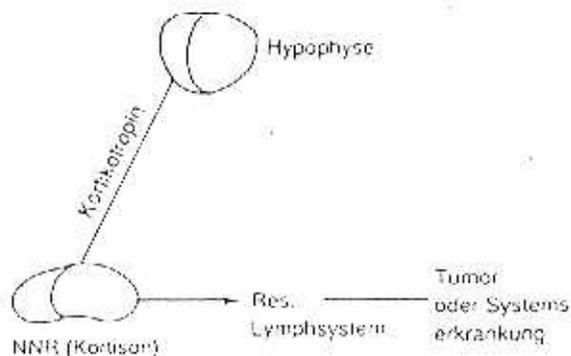


Abb. 8 Endokrine Achsenstörung bei Tumorpatienten mit nachfolgender Immunsuffizienz

Möglichkeiten der Immuntherapie beim AIDS-Patienten

Neue Therapieansätze für AIDS-Patienten werden anschliessend aufgeführt. Sie sind das Ergebnis abgeschlossener Studien und der klinischen Auswertung nach 5 Jahren Therapie.

Ein wichtiger Schritt in der optimalen immunologisch orientierten adjuvanten Therapie des AIDS-Patienten ist der Ausgleich endokrinologischer Störungen. Beim AIDS-Patienten ist dabei von entscheidender Wichtigkeit, einem Hypercortisolismus entgegenzuwirken. Dies gelingt über eine Stimulierung der Gonadotropinachse mit gesteigerter Progesteronwirkung. Progesteron hemmt die Cortisolwirkung. Hormonelle Substitution im herkömmlichen Sinne als Hormontherapie wirkt dabei nicht suffizient, da sie die Regelkreisfunktionen drosselt. Grund dafür ist die Zufuhr hoher Konzentrationen an Hormonen als Endprodukt eines Regelkreises.

Folge ist die weitere Reduzierung von Hormon-Releasing-Faktoren aus der Hypophyse. Optimale endokrinologische Therapie gelingt mit pflanzlichen Substanzen. So kann mit Phyt-Immun (nicht im Handel erhältlich) und Phyto-Hypophyson L eine Stimulierung der Drüsen zum Optimum erreicht werden. Sichtbar wird dies an den immunologischen Messwerten, die sich zur Norm einpendeln. Es folgt häufig eine Suppressorzellsenkung und ein Helfer-Zellanstieg. Während der phytoendokrinologischen Therapie muss stützend die Leberfunktion und der Mineral-Vitamin und Spurenelement-Haushalt behandelt werden.

Zusätzlich sollte die Darmflora saniert und Herde entfernt werden. Weitere wichtige ganzheitsmedizinische Punkte sind: Umstellung der Ernährung auf fleischarme Vollwertkost, erhöhte Sauerstoffzufuhr durch tägliches Bewegungstraining, psychologische Führung des Patienten, Angstintervention und Konfliktlösung sowie Meidung von Distress.

Klinische Untersuchung

Untersucht wurden 30 Patienten in einer kontrollierten prospektiven klinischen Studie. Diese 30 Patienten wurden ausgewählt nach Einteilung der Walter-Reed-Klassifikation im Stadium des Pre-Aids.

Geprüft wurde die Wirkung von Padma 28 auf die Subpopulationen der Lymphozyten, insbesondere auf die Helfer-Zellen und die Gesamt-T-Zellen und die eventuelle Möglichkeit einer Senkung erhöhter Suppressorzellen. Geprüft wurde ausserdem der Aktivierungsgrad der T-Zellen. Weiter wurde geprüft die Wirkung von Padma 28 auf den Abbau zirkulierender Immunkomplexe, einer Steigerung der Makrophagen- und Granulozytenfunktion als Aussage zur Phagozytoseleistung des PG-Systems (Polymorphkernige-Neutrophile Granulozyten, früher LS-System).

Von 10 Patienten wurden spezielle Untersuchungen zur Granulozytenfunktion am Analog-Contrast-Enhancement durchgeführt. Dabei wurde die Wirkung von Padma 28 auf die Adhärenz, Motilität und Phagozytoseleistung der Granulozyten getestet.

Ergebnisse

Parameter	vor	zwischen	nach
T-Zellen	76,6 %		77,8 %
B-Zellen	11,3 %		9,83 %
akt. T-Zellen	13,4 %		23,83 %
Suppressor/ zytotox. Zellen	49,7 %	46,8 %	49,43 %
Helferzellen	25,9 %	30,8 %	27,29 %
Killerzellen	6,4 %		7,2 %
NK-subsets	17,4 %		13,6 %
Ratio H/S	0,52	0,62	0,52

Wirkung von PADMA 28 auf die Subpopulationen der Lymphozyten
beim HIV-Patienten (t = 6 Mon.)

Gesamt-T-Zellen

Bei allen zehn Patienten zeigt sich keine auffällige Veränderung der Gesamt-T-Zellen, insbesondere keine bleibende Verschlechterung. In einzelnen Fällen kommt es bei normalen oder hohen Gesamt-T-Zellen zu einer weiteren Steigerung der Gesamt-T-Zellzahl. Insgesamt jedoch gleichbleibende Gesamt-T-Zellzahl über den definierten Beobachtungszeitraum. Im Mittelwert lagen dabei bei der Basisuntersuchung die Gesamt-T-Zellzahl bei 76,6% in der Verteilung der Subpopulationen der Lymphozyten. Bei der letzten Untersuchung nach mehr als 60 Tagen bei 77,8% in der Verteilung der Subpopulationen der Lymphozyten. Somit ergab sich keine wesentliche Veränderung unter der Behandlung mit Padma 28 bezogen auf die Gesamt-T-Zellverteilung.

B-Zellen

Ein Einfluss auf die Gesamt-B-Zellen kann auf statistischer Auswertung über den Gesamtuntersuchungsbereich nicht festgestellt werden. Im Mittelwert lagen die Gesamt-B-Zellen bei 11,3%. Am Ende der Therapie nach mehr als 60 Tagen bei 9,83%. Beide Zahlen liegen im Normbereich. Dabei waren 62,5% im Normbereich und blieben im Normbereich. 12,5% waren im Normbereich und bewegten sich über den Normbereich. 25% waren über dem Normbereich und bewegten sich in den Normbereich, bei der Untersuchung innerhalb der ersten 30 Tage. Bei den weiterführenden Untersuchungen ergab sich keine wesentliche Veränderung, insbesondere keine Verschlechterung der Gesamt-B-Zellen.

Aktivierte T-Zellen

Unter der Therapie mit Padma 28 fällt eine auffällige Aktivierung der T-Zellen auf. Der Aktivierungsgrad steigt dabei ab Basisuntersuchung im Mittelwert von 13,4 nach 30 Tagen Therapie auf 17,8%, nach 60 Tagen Therapie auf 20,29%, nach mehr als 60 Tagen Therapie auf 23,83% an.

Die Zunahme des Aktivierungsgrades der T-Zellen ist beim HIV positiven als sehr günstiger Effekt zu bezeichnen, da eine Aktivierung der Makrophagen die ansteigende immunologische Impulsivität auf die T-Zell-Linie auslösen kann. Die statistisch auffälligen Ergebnisse im Aktivierungsgrad der T-Zellen müssen klinisch die Forderung stellen, diese Phänomen in weiterführenden Studien wissenschaftlich genau zu erforschen.

Suppressor-Zytotoxische Zellen

Die Veränderung der Suppressor-Zytotoxischen Zellen sind ein wichtiges Beurteilungskriterium in der Progredienz der Erkrankung eines HIV positiven. Der kontinuierliche Anstieg der Suppressor-Zellen ist neben der daraus resultierenden Abnahme der Helfer-Zellen der am meisten limitierende Faktor in der erfolgreichen Behandlung von HIV-Patienten. Bei der Untersuchung der Suppressor-Zytotoxischen Zellen zeigt sich homogen über den gesamten Behandlungszeitraum eine Stabilisierung, d.h. keine Zunahme der Suppressor-Zellen. Vorübergehend kommt es bei einem Mittelwert in der Basisuntersuchung von 49,7% nach 30 Tagen zu einer Abnahme auf 46,8% und bis zum sechzigsten Tag zu einem neuen Angleich auf 49,43% und bei längerer Therapie von mehr als 60 Tagen zu einem Wert von 50,6%, der dem Ausgangswert gleicht. Anhand der Verlaufsuntersuchung kann statuiert werden, dass unter Padma 28 im untersuchten Zeitraum kein Anstieg der Suppressor-Zellen zu beobachten ist.

Helfer-Inducer-Zellen

Entsprechend den Verläufen der Suppressor-Zytotoxischen Zellen zeigen auch die Helfer-Inducer-Zellen eine Stabilität über den genannten Untersuchungszeitraum. Im Mittelwert hatten bei der Basisuntersuchung die Patienten einen Helfer-Inducer-Zellanteil von 25,9%, der nach 30 Tagen Therapie auf 30,8% anstieg, bis zum sechzigsten Therapietag auf 27,29% abfiel und sich bei einer längerer Therapie als 60 Tage auf 23,3% einpendelte. Patienten, bei denen sowohl innerhalb der ersten 30 Tage, nach 31 bis 60 Tagen, als auch nach mehr als 60 Behandlungstagen

eine Untersuchung durchgeführt wurde, zeigten eine ähnliche Stabilisierung mit 23,8% Helfer-Inducer-Anteilen bei der Basisuntersuchung, 27,8% im Mittelwert nach 30 Tagen Therapie, 25,8% nach 60 Tagen Therapie und 23,6% nach mehr als 60 Tagen Therapie.

Dies zeigt aus klinischer Sicht ebenfalls eine Stabilisierung der Helfer-Zellen, die sonst nach immunologischen Erfahrungen kontinuierlich weiter absinken. Analog zu den Suppressor-Zytotoxischen Zellen wird unter der Therapie mit Padma 28 über den genannten Zeitraum der Immunstatus nicht zum negativen verändert.

Killer-Zellen

Ein wesentlicher Unterschied unter der Therapie mit Padma 28 zeigt sich bei den Killer-Zellen nicht. Bei der Basisuntersuchung lag ein Mittelwert von 6,4% vor, nach 30 Tagen 5,6%, nach 60 Tagen 4,4% und bei einer Therapie länger als 60 Tage 7,2% in der Verteilung der Killer-Zellen.

Leu2+ 7+ T-Zellen + NK-Subpopulationen

Der benannte Faktor wird in der Immunologie als prognostischer Faktor in der Beurteilung des Krankheitsverlaufes von HIV positiven gewertet. Auffällig ist dabei, dass der prognostische Faktor über den gesamten Zeitraum der Untersuchung eine Tendenz zur Besserung zeigt, wobei sonst üblicherweise dieser Faktor kontinuierlich ansteigt. Im Mittelwert hatten die Patienten, die über den gesamten Behandlungszeitraum untersucht wurden, einen Ausgangswert von 17,4%, nach 30 Tagen 20,6%, nach 60 Tagen 13,6%, und bei einer längergehenden Therapie als 60 Tage 15,0%. Dieser sonst nicht übliche Effekt muss aus klinischer Sicht als positive Entwicklung in der Verschiebung der Subpopulationen der Lymphozyten beim HIV positiven gewertet werden.

Ratio Helfer-Suppressor-Zellen

Im Verhältnis der Helfer: Suppressor-Zellen zeigt sich über den gesamten Behandlungsverlauf eine stabile gleichbleibende Wertigkeit der Ratio Helfer: Suppressor-Zellen. Bei der Basisuntersuchung zeigt sich ein Mittelwert von 0,52 nach 30 Tagen 0,62 nach 60 Tagen 0,52 und bei längergehender Therapie als 60 Tage von 0,48. Die Ratio bleibt unverändert stabil.

Lymphozyten

Die Lymphozyten zeigen keine Veränderung über den gesamten Therapiebereich. Sie liegen bei der Basisuntersuchung bei 40%. Nach länger als 60tägiger Therapie bei 40,83%.

Monozyten

Die Monozyten zeigen keine wesentlichen Veränderungen über den gesamten Behandlungszeitraum. Mit einem Mittelwert bei der Basisuntersuchung von 7,4% stellt sich nach länger als 60tägiger Therapie ein Mittelwert von 6,2% ein. Es kann lediglich eine geringfügige Abnahme der Monozyten beobachtet werden.

Granulozyten

Bei den Granulozyten zeigt sich bei Patienten, die über den gesamten Behandlungszeitraum therapiert wurden, ein Anstieg der Granulozyten von 51,0% bei der Basisuntersuchung bei Therapie von mehr als 60 Tagen auf 53,8%. Da Granulozyten unter anderem mit ihrer phagozytierenden Eigenschaft in der Primärabwehr von Antigenen hohe Valenz haben, ist dieser Effekt als positiv zu bewerten. Der Anstieg der Granulozyten im dargestellten Zeitraum verlangt aus klinischer Sicht weitere wissenschaftliche Abklärung über den Einfluss von Padma 28 auf die Aktivitätssteigerung der Granulozyten und auch Monozyten zur Elimination von Antigenen (Retroviren) mit dem Abbau zirkulierender Immunkomplexe.

Phagozytoseleistung

Bei den bisher durchgeführten Voruntersuchungen mit dem Analog-Contrast-Enhancement (Spezialtest für Granulozytenfunktion), zeigt sich bei den Granulozyten eine starke Phagozytosesteigerung. Wurden im Normalfalle ein bis maximal drei Zymosan-Partikel phagozytiert, phagozytierten Granulozyten nach Padma 28-Einnahme bei HIV positiven drei bis fünf Zymosan-Partikel. Diese Phagozytosesteigerung ist in der Verlaufsbeurteilung eines HIV positiven von grösster Bedeutung, da es unter Padma 28 zu einem maximalen Viren-Cleaning kommt. Dies kann aus immunologischer Sicht einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität und die Lebensdauer von HIV positiven haben.

Spezialuntersuchung am Analog Contrast Enhancement

Durch die Entwicklung (Zeiss, Oberkochen) eines hochauflösenden inversen TV-Kamera-Mikroskops mit elektronischer analoger Kontrastverstärkung (ACE-System) ist es erstmals möglich, Bewegungs- und Funktionsabläufe vitaler Zellen in fünftausendfacher Vergrösserung auf einem Monitor darzustellen und über eine Videokamera aufzuzeichnen.

Damit kann die Wirkung von Medikamenten auf lebende Zellen in speziellen Kultivationskammern anhand morphologischer und funktioneller Parameter untersucht werden.

Anwendungsbeispiele:

Zytotoxische, (zytostatische) Wirkung auf kultivierte Tumorzellen: Einfluss auf Morphologie, Zellzyklus, Mitoserate, Motilität etc.

Wirkung auf immunkompetente Blutzellen: Einfluss auf Morphologie, Adhärenz, Stimulierbarkeit, Verteilung von Oberflächenrezeptoren, Filamentanordnung, Phagozytoserate etc.

Je nach Fragestellung werden die Untersuchungen im Durchlicht, Differenzialinterferenzkontrast, Phasenkontrast oder mittels Fluoreszenzmethode durchgeführt.

Durch die Einführung dieser neuen mikroskopischen Technologie war es möglich, den Einfluss von Padma 28 ex vivo an isolierten Zellen zu prüfen. Untersucht wurden speziell die Adhärenz, Motilität und Phagozytoserate der Granulozyten nach Einnahme von 3x3 Tabletten Padma 28.

Es zeigte sich unter der Therapie von Padma 28 über einen Zeitraum von 3 Wochen eine Verbesserung der Adhärenz, eine Zunahme der Motilität und eine ausgeprägte Steigerung der Phagozytoserate der Granulozyten.

Im ACE zeigt sich eine Steigerung der Adhärenz, Motilität und Phagozytoserate der Granulozyten unter Padma 28.

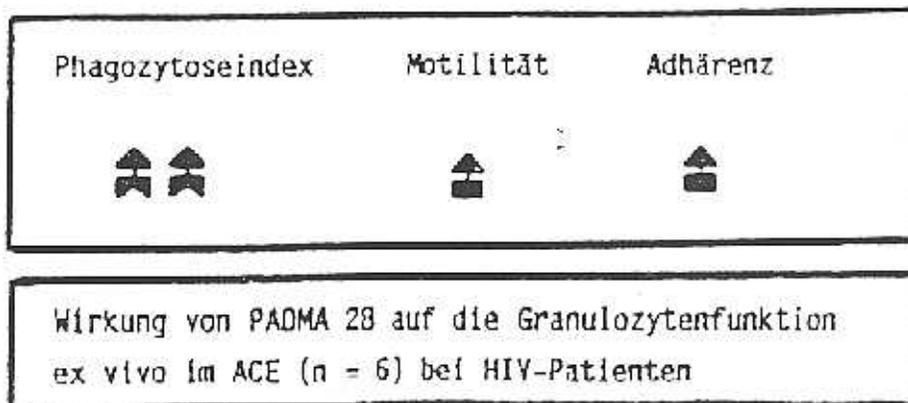


Abb. 9

Klinische Beobachtung aus anderen Studien

Nach den neuesten Erkenntnissen der HIV-Erkrankung sind entscheidende immunologische Funktionsparameter wie Phagozytoseleistung, Motilität und Adhärenz der primären Abwehrzellen

(Granulozyten, Makrophagen) beeinträchtigt. Ausserdem wird aufgrund eines möglich vorliegenden Hypercortisolismus eine starke Immunsuppression ausgelöst. Parallel dazu wird über Immunkomplexe (HIV-Viren plus Antikörper) die Helfer-Zelle zerstört.

Ziel jeder Behandlung muss die Aktivierung des Immunsystems sein. Ein wichtiger Schritt dabei ist die Elimination zirkulierender Immunkomplexe. Aus umfangreichen anderen Studien unseres Instituts zeigt sich eine deutliche Immunkomplexabnahme durch enzymatische Spaltung der Immunkomplexe. Dabei werden bestimmte Enzymkombinationen in hoher Dosierung appliziert.

Neues Therapiekonzept

Die immunologischen und klinischen Ergebnisse in der Behandlung von HIV-Patienten im Stadium des Pre-Aids zeigen positive Ergebnisse durch die Therapie des zirkulierenden Immunkomplexes und einer Aktivierung des Immunsystems. Durch die Applikation von 3x3 Tabletten Padma 28 und 3x5 bis 3x10 Drg. Wobenzym kommt es zu entscheidenden klinischen und auch messbaren Verbesserungen des HIV-Kranken. Enzymatisch gelingt es die Immunkomplexe signifikant zu senken. Padma 28 zeigt dabei selbst eine direkte Wirkung auf die Immunkomplexe. Zusätzlich ermöglicht Padma 28 eine Aktivierung der T-Zellen und erhöht im phagozytären System Adhärenz, Motilität und Phagozytoserate der Granulozyten und Makrophagen. In Kombination mit einem phyto-endokrinen Präparat (Phyt-Immun) gelingt es nach mehrwöchiger Therapie über die Steigerung von Progesteron den Hypercortisolismus zu beeinflussen. Es folgt eine Senkung der Suppressorzellen und entsprechend dazu ein Anstieg der Helfer-Zellen. So war es möglich, in dieser Dreier-Kombination der Therapie mit Padma 28, Wobenzym und Phyt-Immun HIV-Patienten über mehrere Jahre stabil zu halten und sogar messbare Verbesserungen der zellulären Abwehr herbeizuführen.

Mögliche Konsequenzen aus den Studienergebnissen

Sollten sich die bisher beobachteten klinischen Wirkmechanismen des Präparates Padma 28 in weiterführenden Studien bei Langzeituntersuchungen bestätigen, hätte dies im Zusammenhang der zusätzlich durchgeführten Studien über enzymatische Wirkung und phyto-endokrinologische Therapien folgende Konsequenzen:

1. Die Frühstadien der HIV-Erkrankung (LAS und ARC) werden durch die Behandlung mit Padma 28, Wobenzym und Phyt-Immun in ihrer Progredienz gehemmt und wahrscheinlich remittiert. Dem Patienten geht es symptomatisch besser.
2. Bei HIV-positiven Gesunden kann durch den Einsatz von Padma 28, Wobenzym und Phyt-Immun der Krankheitsbeginn verzögert oder auch verhindert werden. Gelänge es, diese Verhinderung des Krankheitsausbruchs immer wieder möglich zu machen, das heisst sie langfristig zu erhalten, käme dies symptomatisch einer Heilung nahe, obwohl der Patient Infektionsträger bleibt.
3. Eine beginnende Helfer-Lymphozytendepression kann durch Padma 28, Wobenzym und Phyt-Immun günstig beeinflusst werden. Eine Suppressorzellerhöhung kann stabil gehalten oder gesenkt werden. Der Hypercortisolismus kann durch endokrine Therapie positiv beeinflusst werden.
4. Durch den aktiven Einfluss von Padma 28, Wobenzym und Phyt-Immun werden durch Normalisierung der gestörten Immunlage Infektionskrankheiten und evtl. auch maligne Erkrankungen verhindert. Durch die gesteigerte Makrophagenaktivität, Wiederherstellung der Phagozytose und verbesserter Helfer-Lymphozytenabwehr werden die beim AIDS-Patienten typischen Krankheitssymptome ganz oder teilweise verhindert.

Zusammenfassung

Zusammenfassend muss der Einsatz der immunologisch aktiven Substanzen Padma 28, des Enzympräparates Wobenzym und der phyto-endokrinologischen Therapie (Phyt-Immun) in der Behandlung bei AIDS-Patienten empfohlen werden. Im Gegensatz zu anderen Therapieansätzen hat diese Dreier-Kombination keine Nebenwirkungen und arbeitet auf der Basis der Immunmodulation und des Immunkomplex- und Virencleanings. Somit ist Padma 28, Wobenzym und Phyt-Immun geeignet, klinisch zu einem frühen Zeitpunkt adjuvant eingesetzt zu werden um eventuell neben der Verbesserung klinischer Symptomatik auch ein steady state bei der sonst tödlich verlaufenden Erkrankung anzustreben.

Literatur

Bartsch, W., *acta medica empirica* 3 (1983) 122, 124

Scheef, W., in: *Systemische Enzymtherapie*, 3 Arbeitstagung, Hamburg, 6.9.1987, Med. Enzymforschungs-Gesellschaft, Geretsried

Kleine, M.-W., *Ther.Woche* 37 (1987) 1108 - 1112

Euler H.H., P. Kern, H. Löffler, M. Dietrich, *Clin. exp. Immunol.* 59 (1985) 267

Bicker U., L. Wieczorek, *Fortsch. Med.* 105 (1987) 509-512

Virgin H.V., E. Unanue, *Ann. NY Acad.Sci* 437 (1984) 163-174

Steffen C., J. Menzel, *Z. Rheumatol.* 42 (249-255)

Nachbar F., T. Leskovar, M. Meschik, T. Heid, submitted to 8th Congress of the European Ass. of Urology, London May 1988

Steffen C., J. Menzel, *Wien, klin. Wschr.* 99 (1987) 525-531

Jäger H., M. Popescu, W. Kaboth et al., 2nd International Symposium on Immunobiology in Clinical Oncology und Immune Dysfunctions, Nice, April 4-7, 1987

Schleicher P., *Immundiagnostik für Klinik und Praxis*, Sonderdruck der Zytognost GmbH München, 1986

Schleicher P., Baltin H., *Behandlung chronischer Krankheiten mit immunologisch aktiven Substanzen*, *Naturheilpraxis* Nr. 7, 1987

Schleicher P., Baltin H., *Immunologische Behandlung chron. Krankheiten*, *Naturmedizin*, 11/87