

Proteolytische Enzyme → Systemisches Anti-Aging!

Teil 1: Geschichte und Pharmakokinetik

Dr.med. Hellmut Münch

Als das Leben auf unserem Planeten begann, galt es, eines der größten Probleme zu lösen, nämlich auch bei niedrigen Temperaturen von ein- und mehrzelligen Lebewesen (ca. 35°C) einen schnellen Stoffwechsel zu gewährleisten.

Das war die evolutionäre Geburtsstunde der Enzyme, Biokatalysatoren des Lebens, die biologische Reaktionen beschleunigen und damit Leben überhaupt erst ermöglichen. Derzeit kennen wir im menschlichen Körper ca. 5.000 verschiedene Enzyme, die nach EC-Norm in 6 Klassen eingeteilt werden (Tab.1).

Für Prävention und Therapie von Erkrankungen wie Rheuma, Krebs, Diabetes rückte insbesondere die Gruppe der Hydrolasen in das Sichtfeld moderner Forscher.

Dem Arzt Prof. Wolf und dem Biologen Dr. Karl Ransberger fielen Anfang der 50er-Jahre die Proteasen auf, Enzyme, die unter Hydrolyse Eiweißverbindungen spalten.

Gab man diese Proteasen, wie Bromelain aus der Ananas, Papain aus der Papaya oder auch Trypsin/Chymotrypsin aus dem Pankreas in die Blutbahn von Tieren, die vorher Verletzungen mit Entzündungsreaktionen hatten, so heilten diese signifikant schneller aus [1].

Ransberger war es dann auch, der Anfang der 60er-Jahre in Deutschland die Medizinische Enzymforschungsgesellschaft (MEF e.V.) gründete und die Stoffgruppe der Proteasen wissenschaftlich auf ihr pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Verhalten untersuchte.

Die Forschungen bildeten die Grundlage für die Etablierung einer gänzlich neuen Therapieform, die heute jährlich von über 2 Millionen Patienten alleine in Deutschland genutzt wird.

Grundlagen der Pharmakokinetik von Enzymen:

Zunächst galt es, das saure Magenmilieu zu überwinden, das empfindliche Proteasen in ihrer Tertiärstruktur sofort zerstören würde. Deswegen ist es unerlässlich, alle Enzymtherapeutika so magensaftresistent zu verpacken, dass ihre Wirkstoffe erst im oberen Intestinaltrakt freigesetzt werden. Enzymtherapeutika sollten grundsätzlich auf nüchternen Magen-/Darmtrakt eingenommen werden, um eine proteolytische Interaktion mit Proteinen aus der Nahrung zu verhindern.

Hierzu empfiehlt sich die Gabe von Enzympräparaten generell nüchtern bis 1 Stunde vor dem Essen oder erst wieder 3 Stunden nach dem Essen.

Eine weitere Schwierigkeit war der Nachweis der systemischen Wirkung von Proteasen, die dazu vorher aus dem Intestinaltrakt als große Moleküle (ca. 45.000 Dalton) in die Blutbahn resorbiert werden mussten.

In dieser Zeit herrschte die Meinung vor, dass großmolekulare Proteine nicht in intakter Form resorbiert werden können. Seit Anfang der 90er-Jahre und dank der Forschungsbemühungen der MEF e.V. gilt diese Meinung mittlerweile als überholt.

Tab.1: Internationale Einteilung der Enzymklassen

1. Oxidoreduktasen	Übertragen Molekülgruppen von Donatoren auf Akzeptoren
3. Hydrolasen	Spalten zusammengesetzte Verbindungen unter Einlagerung von Wasser
4. Lyasen	Katalysieren den nicht hydrologischen Zerfall von Substraten in 2 Fragmente
5. Isomerasen	Katalysieren intramolekulare Umlagerungen
6. Ligasen	Katalysieren unter Verwendung energiereicher Cosubstrate energieverbrauchende endotherme Synthesereaktionen

Radioisotopenversuche, Gelchromatografie und Untersuchung der Effektkinetik von Proteasen zeigten, dass im oberen Intestinaltrakt Transportsysteme vorhanden sind, die den Transport großer Moleküle durch die Zellmembran ermöglichen. Die Mechanismen der Resorption sind:

- Endozytose über M-Zellen
- Persorption über Zottenspitzen
- Vagabundierende Lymphozyten

Heute gilt es als gesichert, dass je nach Protease etwa 6% (Papain) bis 38% (Bromelain) resorbiert werden [2, 3, 4].

In der Blutbahn werden Proteasen sofort durch Transportmoleküle, wie dem α -2-Makroglobulin gebunden, welche wiederum eine Strukturänderung erfahren (slow fast form). Diese Strukturänderung ermöglicht dem α -2-Makroglobulin eine höhere Bindungsaffinität für Cytokine, insbesondere tgf- β , welche besonders bei Stress, chronischen Entzündungen und Krebserkrankungen vermehrt gebildet werden. Enzyme entfalten ihre Wirkung sozusagen indirekt über eine Veränderung der Tertiärstruktur ihrer Transportmoleküle.

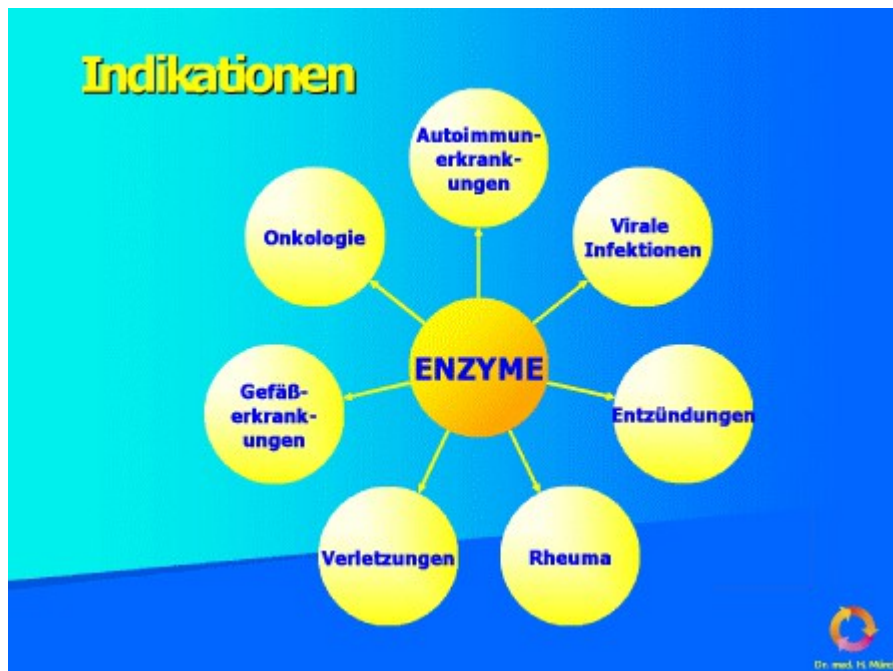
Die hierdurch erklärbar gewordenen immunmodulierenden Effekte von Enzymen in Prävention und Therapie bei akuten und chronischen Entzündungen werden im Teil 2 „Pharmakodynamik und Therapie“ näher betrachtet.

Hinweis: Für interessierte Ärzte und Apotheker besteht die Möglichkeit, an einem Wochenende die Intensiv-Ausbildung zum „Enzymtherapeuten“ mit Diplom durchzuführen. Weitere Infos unter www.enzymforschungsgesellschaft.de

Literatur:

1. *Wolf, Ransberger:* Enzym Therapie; 1972
2. *Seifert:* Resorption von Makromolekülen aus dem Magen-Darmtrakt. Handbuch Innere Medizin.
3. *Zech R, Domagk G:* Enzyme-Biochemie. VCH Verlagsgesellschaft ; 1986
4. *Zollner:* Innere Medizin. Springer Verlag; 1991

Teil 2 : Pharmakodynamik und therapeutische Möglichkeiten



Proteolytische Enzyme bewähren sich in Prophylaxe und Therapie von akuten und chronisch entzündlichen Erkrankungen. Insbesondere Patienten des rheumatischen Formenkreises berichten nach einer Therapie mit proteolytischen Enzymen (z.B. Lysozym, Bromelain, Papain) über eine Reduktion ihrer Schmerzen, bessere Beweglichkeit der Gelenke, insgesamt über eine höhere Lebensqualität.

Lange Zeit war die genaue Wirkungsweise der Enzyme nicht bekannt, man vermutete, dass nach der Resorption aus dem Intestinaltrakt (siehe Teil 1) in die

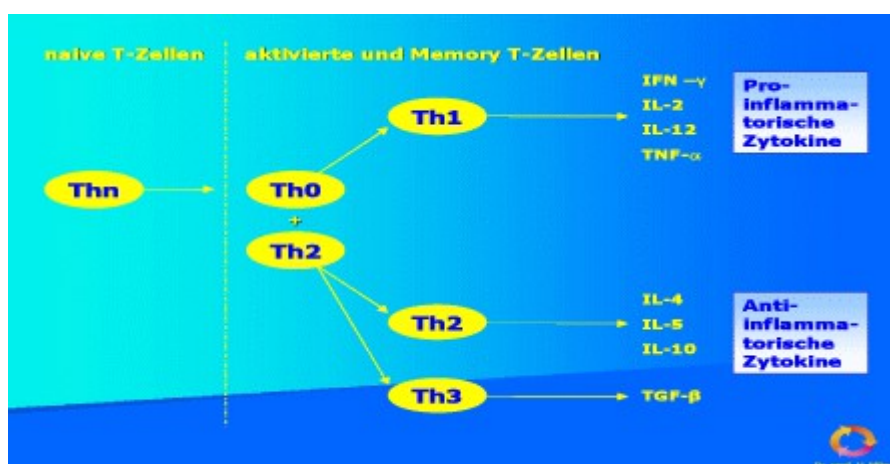
Blutbahn direkte katalytische Effekte des aktiven Enzymzentrums zu den therapeutischen Effekten führen würde. In der Traumatologie waren diese Effekte bereits für das Bromelain beschrieben worden. Hier kommt es bei akuten Entzündungen zu einem schnelleren Abbau von Ödemen, beruhend auf einer durch Proteasen bedingten Aktivierung des MPS (Mononukleär Phagozytäres Systems), einer Spaltung von Zelltrümmern und Eiweißen, wie z.B. Albuminen.

Doch mit diesen Mechanismen allein ließen sich andere positive Therapieeffekte, wie in der Behandlung von chronischen Entzündungen, bei Autoimmunerkrankungen, auch in der Onkologie, nicht erklären. So konzentrierten sich Mitte der 90er die Forschungen nicht nur auf Enzymmoleküle direkt, sondern auch auf deren Blutbahn-Transportmoleküle alpha – 1 – Antitrypsin und alpha – 2 – Makroglobulin, die sich nach erfolgter Resorption direkt an Proteasen binden.

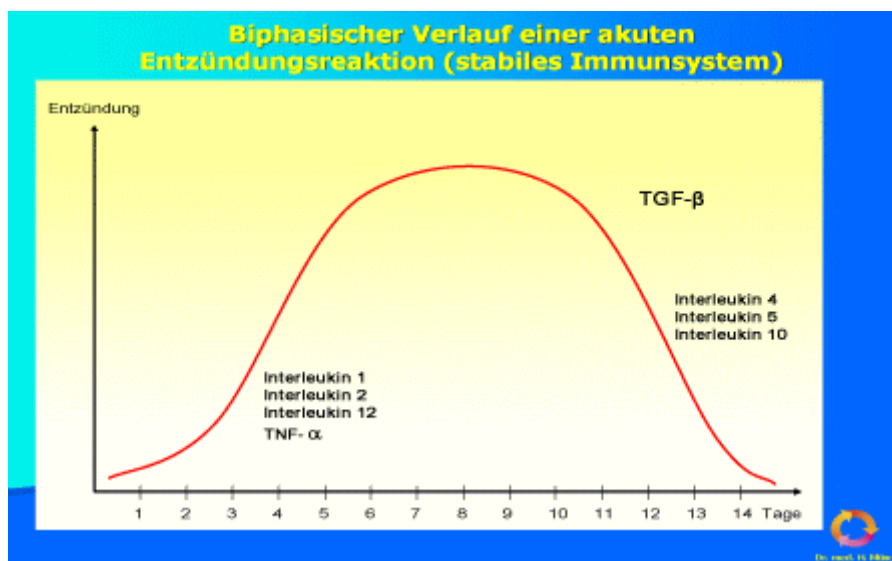
Durch diese Bindung erfahren alle Transportmoleküle, insbesondere das α -2-Makroglobulin eine Strukturänderung von der physiologisch eher inaktiven „Slow-Form“ in die aktive „Fast-Form“. Ab diesem Moment ändert sich das Bindungsverhalten für über das physiologische Mass ausgeschüttete Zytokine vehement.

In der im Körper vorliegenden „Slow-Form“ kann ein Transportmolekül zwei Zytokine reversibel binden. In der aktiven „Fast-Form“ kann ein Transportmolekül bis zu 5 Zytokine irreversibel binden und langfristig aus der Blutbahn eliminieren.

Mit diesen Forschungsergebnissen konnte man viele in der Empirie beobachteten Wirkungen von proteolytischen Enzymen wissenschaftlich über eine Modulation des Zytokinspiegels erklären.

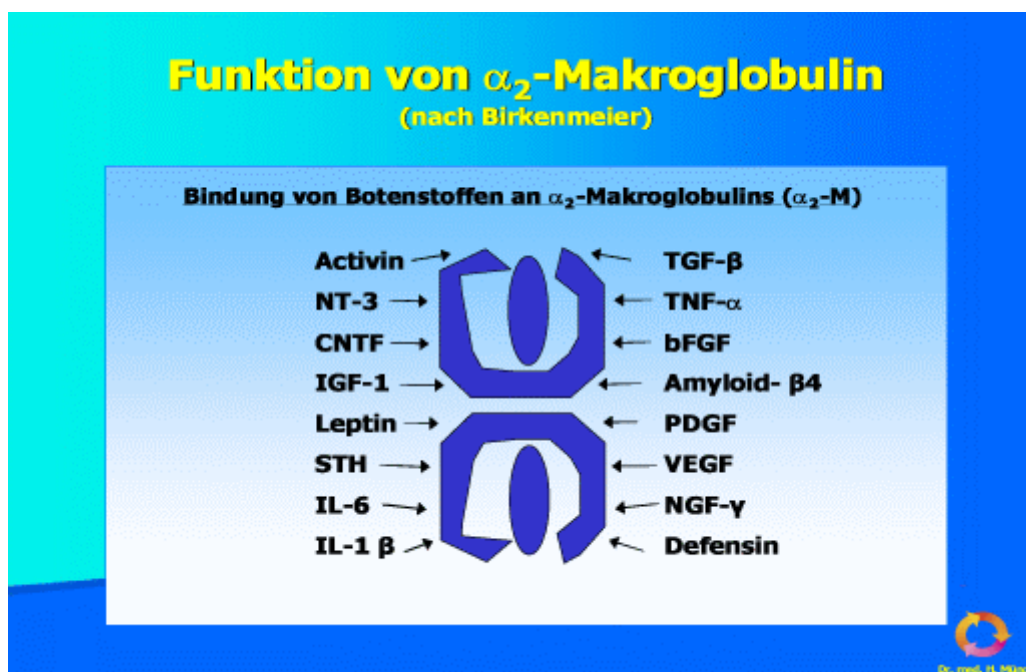


Alle Immunreaktionen des menschlichen Körpers haben als Grundlage eine Veränderung des Zytokinspiegels Richtung Aktivierung oder Deaktivierung einer z.B. Entzündungsreaktion.



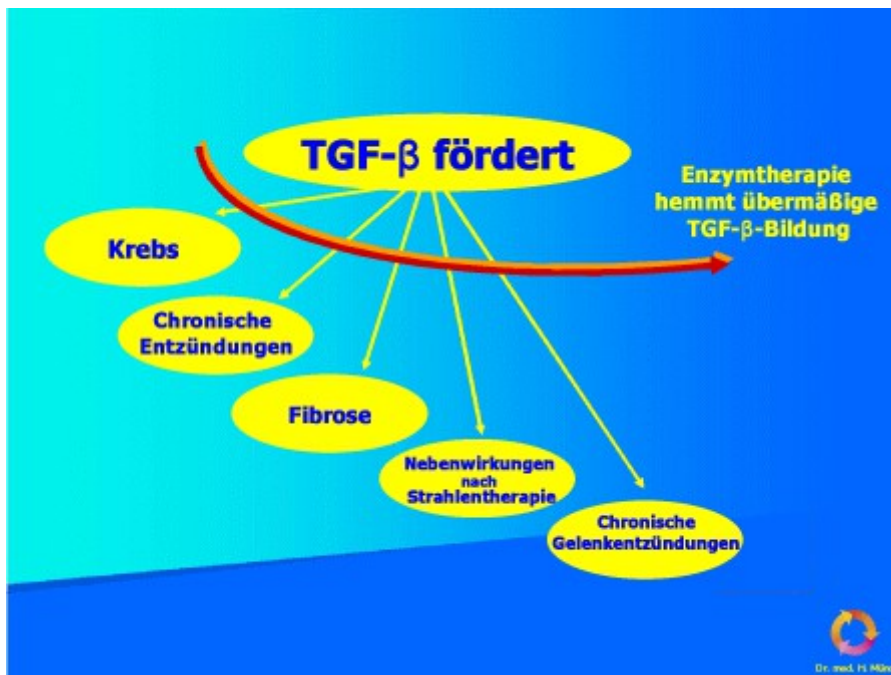
Werden bei einer akuten rheumatischen Entzündung vermehrt $\text{TNF-}\alpha$ und Interleukine 1 und 2 ausgeschüttet, binden durch Enzyme aktivierte Transportmoleküle diese nach quantitativen Gesichtspunkten, der Entzündungsschub wird wieder heruntergefahren. Hier erreichen Enzyme ähnliche Wirkungen wie teure $\text{TNF-}\alpha$ -Antikörper.

Werden bei einer chronischen Entzündung vermehrt $\text{TGF-}\beta$ und Interleukine 4/5 ausgeschüttet, binden durch Enzyme aktivierte Transportmoleküle diese vermehrt und helfen dem Körper, den Ablauf der chronischen Entzündung zu verbessern und steuern.



Die Wirkung der proteolytischen Enzyme lässt sich also über eine Modulation des Zytokinspiegels erklären.

Eine besondere Bedeutung erlangt die gezielte Reduktion des Zytokins TGF- β , der in übermäßiger Konzentration an der Entstehung verschiedener pathologischer Prozesse beteiligt ist.



Unabhängig von den Wirkungen proteolytischer Enzyme wird derzeit auch versucht, einen neuen Antikörper gegen TGF- β zu entwickeln. (www.antisense.de).

Insbesondere in der Onkologie, wo bei Patienten schon die 400 fache Konzentration des physiologischen TGF- β Spiegels gemessen wurde, erreicht eine gezielte Reduktion Vorteile für Lebenserwartung und Lebensqualität.

Pharmakodynamisch gesehen sind proteolytische Enzyme wertvolle Immunmodulatoren, die über eine Beeinflussung des Zytokinspiegels aktivierend oder deaktivierend wirken und eine Homöostase des Immunsystems erhalten.

Deshalb erscheint bei Patienten mit einem Enzymmangel (Kranke, Ältere..) eine vorbeugende Enzymsubstitution sinnvoll.

Teil 3 dieser Serie befasst sich mit indikationsbezogenen Vorschlägen zur Enzymtherapie.

Teil 3: Enzyme in der Praxis

Zusammenfassung: Enzyme wirken bei allen akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen und stellen für den Patienten eine wichtige Säule innerhalb eines ganzheitlichen Therapieprogramms dar.

Schlüsselwörter: Proteolytische Enzyme; Zytokine, Entzündungen, Immunmodulation, Therapiepläne

In den ersten zwei Teilen der Serie Enzyme haben wir ausführlich Phamakodynamik und Phamakokinetik von proteolytischen Enzymen besprochen.

Heute widmen wir uns den Möglichkeiten und Grenzen einer Enzymtherapie in der Praxis.

Generell haben proteolytische Enzyme ihre Wirkung bei allen akuten oder chronischen Entzündungen oder – immunologisch besser ausgedrückt – bei allen Erkrankungen, die unphysiologische Zytokinspiegel erreichen.

Dabei zeigt sich in der Praxis, dass man mit folgendem Therapieschema den besten Erfolg bei Patienten erreicht:



(Therapievorschlag bei akuten und chronischen Entzündungen)

So gibt man bei einer akuten Entzündung (z.B. Sportverletzung, Unfall) bis zu zwei Wochen eine eher hochdosierte Enzymtherapie. Das kann bis zum 3-fachen einer normalen Tagesdosis eines Enzympräperates betragen.

Bei chronischen Entzündungen oder chronischen Verschiebungen des Zytokinspiegels dagegen (z. B. bei rheumatischen Erkrankungen oder soliden Tumoren) therapiert man tendenziell mit einer normalen Tagesdosis, dafür aber über Monate und länger.

Die Erfahrung (jährlich werden etwa 2 Millionen Patienten in Deutschland mit Enzymen behandelt!) zeigt, dass eine Enzymtherapie zumeist zu folgenden Ergebnissen führt:

- schnelle Reduktion von Ödemen und Schwellungen
- schnelle Reduzierung von Schmerzen
- In Kombination mit Bioflavonoiden Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes
- Verringerung chronisch entzündlicher Symptome wie
 - Morgensteifigkeit der Gelenke
 - Gelenkschmerzen
 - Bewegungseinschränkung
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verbesserung der Überlebensdauer bei Krebspatienten (durch Tgf – β – Reduktion)

Tipps für Therapeuten in der Praxis:

1. Bevorzugen Sie Enzymkombinationen (z. B. Bromelain, Papain, Lysozym, Trypsin) vor Monopräparaten, da mehrere Enzyme im Körper synergistische Effekte entwickeln.
2. Kombinieren Sie Enzyme mit hochdosierten Vitalstoffen, da Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente als Co-Faktoren fungieren und Enzyme aktivieren. So aktiviert allein Zink über 150 verschiedene intrazelluläre Enzyme.
3. Kombinieren Sie die Wirkung von Ω -3-Fettsäuren und Bioflavonoiden bei chronischen Erkrankungen mit den Effekten einer Enzymtherapie.
4. Bei chronisch Kranken und insbesondere bei Krebspatienten stellt eine Therapie mit Enzymen eine wichtige Säule in einem ganzheitlichen Konzept dar, ersetzt aber nicht die Nutzung auch anderer Biological Response Modifiers (BRM), wie z. b. Vitamin C Infusionen, Misteltherapie etc.

Wie würde man einen chronisch kranken Patienten (z.B. Rheuma) optimal behandeln?

Erst einmal sollten die Möglichkeiten der Schulmedizin von ausführlicher Diagnostik bis hin zur Akuttherapie z.B. mit Analgetika oder Corticosteroiden genutzt werden.

Leider wird aus dieser Notfallbehandlung oft eine Dauertherapie, die dann bei Patienten zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann. Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte man sich überlegen, welche Alternativen (auch außerhalb des Kassenspektrums) unseren Patienten empfohlen werden können.

1) Allgemeine Maßnahmen im Bezug auf Lebensstil und Vitalstoffversorgung:

- Rauchen aufhören
- Täglich 2,5-3 Liter trinken, davon 2-3 Tassen grünen Tee
- Täglich 5 Stck. Obst, Gemüse oder Salat
- Täglich 7-8 Std. Schlaf
- 3 x in der Woche Fisch oder Geflügel (Schwein/Rindfleisch bitte vermeiden)
- 3-4 x Ausdauersport (Walking, Schwimmen, Radfahren)/Woche

2) Zusätzliche Maßnahmen zur Immunmodulation

- Enzyme, kombiniert mit Vitalstoffen, Ω -3-Fettsäuren, Bioflavonoiden (z.B. tgl. 1 Tagesdosis Innovazym oder Phlogenzym)
- Teufelskralle
- Vitamin C bis zu 2 g/Tag
- andere BRM wie z.B. Mikrobiologische Therapie

Weitere Informationen, sowie Therapiepläne für chronische Erkrankungen, wie z. b. Rheuma, Krebs, Diabetes uvm. als kostenfreies Download erhalten Sie direkt beim Autor unter www.Dr-H-Muench.de