

# Der regulative Einfluss von Proteasen auf *low-level*-Entzündungen und AGEs (Advanced Glycation Endproducts)

RUDOLF INDERST

## Zusammenfassung

Die aus der Erfahrungsheilkunde stammenden Proteasen (Bromelain, Papain) sowie die Muramidase Lysozym werden in jüngster Zeit intensiver wissenschaftlich untersucht. Die typischen Einsatzgebiete stellen Entzündungen mit Ödem, Ödeme nach Sportverletzungen oder chirurgischen Eingriffen sowie die additive Tumorthherapie dar. Als Wirkmechanismen wurden Beeinflussung von Prostanoiden, Spaltung von pathogenen Immunkomplexen und Zellaktivierung erkannt. Die umfassende Wirkung lässt aber erst dann richtig einschätzen, wenn man den Einfluss auf das Grundgewebe einschließlich der Regulierung ihrer zellulären Bestandteile berücksichtigt. Aufgrund der aktuellen Zunahme von sogenannten *low-level*-Entzündungen auch im Zusammenhang mit Entstehung von Tumoren wird die „Regulative Enzymtherapie“ daher an Bedeutung gewinnen.

**Schlüsselwörter:** naturheilkundliche Therapie von *low-level*-Entzündung, Rolle von AGEs bei der Niederregulierung der Körperabwehr, Regulative Enzymtherapie mit Bromelain und Lysozym

## Einführung

Die 1995 vom damaligen Inhaber der Fa. MUCOS Pharma gegründete firmenunabhängige Karl-Ransberger-Stiftung (Grassau) sowie die ca. 1967 von WOLF & RANSBERGER ins Leben gerufene Medizinische Enzymforschungsgesellschaft (MEF e. V.) verfolgen beide das Ziel, die aus der Naturheilkunde stammende Therapie mit pflanzlichen und/oder Säugetier-Proteasen wissenschaftlich intensiv zu erforschen. Für den Autor dieses Artikels, der seit Gründung der Stiftung Stiftungsrat und auch im Vorstand der MEF ehrenamtlich tätig ist, bedeutet das die Verpflichtung, die besonderen Möglichkeiten der „Regulativen Enzymtherapie“ aus Sicht der biologischen Medizin zu belegen.

In den bisherigen Veröffentlichungen wurden mögliche Wirkmechanismen der „Oralen/Systemischen“ Enzymtherapie diskutiert und daraus verschiedene Einsatzgebiete abgeleitet, wie beispielsweise der Einsatz bei Sportunfällen, Operationen, akut oder chronisch verlaufenden Entzündungen oder bei Gefäßerkrankungen.

Bei tiefergehender Betrachtung lassen sich aber die biologischen Wirkungen derartiger Proteasen aus Ananasstängeln, Bromelain, aus Blättern und Früchten der Papaya gewonnenes Papain oder Säugetier-Proteasen aus dem Pankreas mühelos den naturmedizinischen Konzepten von Grundregulation und der extrazellulären Matrix zuordnen.

Zu den o. g. Proteasen muss hier zusätzlich das durch ALEXANDER FLEMING 1924 beschriebene Lysozym, eine Muramidase, gezählt werden. Enzymmischungen allerdings aus Kiwi, Feigen oder die sogenannten Krillenzyme konnten sich bisher nicht etablieren (Tabelle 1: Übersicht Enzympräparate).

Bereits der Begründer dieser Enzymtherapie, Prof. MAX WOLF, hatte Kombinationen mit Mineralstoffen (Selen, Zink), sekundären Pflanzenstoffen (Flavonoide) und auch Lektinen (aus Erbsen und Linsen) für besonders vorteilhaft gehalten, auch wenn sich unabhängig von ihm innerhalb und außerhalb Europas eine ausschließliche Bromelaintherapie entwickelte, die auch den Saft der Pflanzen einsetzte, also nicht auf die „Enzymaktivität“ als wirksames Prinzip setzte (RANSBERGER, 1994).

Wenn wir uns den Auf- und Abbau des Grundgewebes und dessen Regulierung durch Proteasen und Antiproteasen (MMP und TIMP), seine zellulären Bestandteile einschließlich des Zytokin-Netztes vor Augen führen, fällt es nicht schwer, solche Proteasen als regulativ zu bezeichnen. Dazu zählen: Die Wirkungen von Bromelain oder Papain auf pathogene Immunkomplexe, die spezifische Wirkung von Bromelain, Papain oder Lysozym auf Immunzellen des angeborenen und des spezifischen Systems oder

## Autor



Dr. med. Rudolf Inderst  
Hirschweg 9  
85598 Baldham/Vaterstetten  
Tel. 0 81 06 / 30 21 70  
dr.inderst@web.de

Tab. 1: Übersicht Enzympräparate

Präparatenamen	Hersteller	Inhaltsstoffe	Anwendungsgebiete
Bromelain POS®	Ursapharm	Bromelain	Akute Schwellungszustände nach OP und Verletzungen, insbes. der Nase und Nebenhöhlen
Dontisanin®	Aventis	Bromelain	Einsatz vorwiegend in der Zahnheilkunde
Enzym Wied N	Wiedemann	Bromelain, Papain, Traubenkernextrakt und andere	Nahrungsergänzungsmittel zur Besserung von Verdauungsbeschwerden
Innovazym	innovavital	Bromelain, Papain, Lysozym, Zn, Se, Mg, und B Vitamine	zur gezielten Regulation der Körperabwehr
Innovazym plus		+ Omega-3-Fettsäuren	
regazym plus®	Syxl	Aspergillus-Proteasen, Bromelain, Papain	Entzündungshemmende und verdauungsfördernde Enzyme aus Pflanzen und Pilzen Nahrungsergänzungsmittel
traumanase®	Casella-med	Bromelain	(Siehe oben!)
Varidase Gel	Riemser	Streptokinase, Streptodornase	Zur lokalen Anwendung: Ödeme, Hämatome
Wobenzym® Plus Wobe-Mucos NEM	Mucos	Bromelain, Trypsin, Rutosid Typsin, Chymotrypsin Papain, Selen	Entzündungen  NEG

auf Oberflächenmoleküle, die bei Entzündungen die Wanderung von Abwehrzellen kontrollieren oder bei Tumorzellen ihre Metastasierungsfähigkeit erst ermöglichen (SCHMIEDEL *et al.*, 2012)

Aus Sicht der Naturheilkunde und der biologischen Medizin besonders relevant ist die Tatsache, dass Proteasen im Rahmen ihrer Resorption als ganzes Molekül durch spezifische Zellen im Darmepithel (den sogenannten M-Zellen) hindurchtreten und dabei in unmittelbarem Kontakt zum „Darm-assoziierten-Immunsystem“ treten, also mit Makrophagen, B-Zellen und regulativ wirksamen T-Zellpopulationen kommunizieren. Auf ihrem Weg zum Wirkort (Lymphe, Blut) treten Proteasen mit Transportproteinen wie alpha-2-Makroglobulin in Wechselbeziehung, die ihrerseits für die Entsorgung von proinflammatorischen Zytokinen oder dem Masterzytokin TGF-beta beitragen (LAMARRE *et al.*, 1999).

## Moderne Aspekte bei Entzündungen (*low-level/low-grade inflammation*)

Die Hauptanwendungsgebiete sind für Enzymgemische wie auch für Bromelain entzündliche Reaktionen mit Ödemen, angenommenen Veränderungen, die exogen allergisch bedingt sind. Zu Beginn der pharmakologischen Erforschung der Enzymwirkung (1965-1970) diskutierten Pharmakologen den Einfluss der Proteasen auf Entzündungsmediatoren einschließlich Bradykinin, später schien die Reduktion von pathogenen Immunkomplexen und die Verhinderung einer abnormen Komplementaktivierung die wesentliche Wirkung. Hierzu hatte der Autor auch eine erste Arbeit 1986 mit KARL RANSBERGER veröffentlicht!

Nach 1990 hielt man den Einfluss auf proinflammatorisch wirkende Zytokine einschließlich der dadurch vermehrt ausgeprägten Signalmoleküle (CD11, CD44) für die wesentliche Wirkung. *Die Vielzahl solcher Wirkungen der Proteasen lässt sich am besten dadurch erklären, dass man sie als naturheilkundliche Therapeutika begreift, die eine nachhaltige Regulierung des Grundgewebes bewirken.*

Dazu eine wichtige Erläuterung: Der beschleunigte Ablauf einer Entzündung unter Enzymtherapie ist sehr charakteristisch und lässt sich auf eine gezielte Wirkung auf auswandernde Zellen bei entzündlichen Reaktionen zurückführen. Es ist auch möglich, regulatorisch wirksame T-Zellsubpopulationen zu beeinflussen. Erstaunlicherweise sogar bei Modellerkrankungen im Rahmen von Tierstudien, wie sie Pharmakologen bei der menschlichen MS oder bei einer rheumatoiden Arthritis durchführen (LEHMANN).

Die Regulative Enzymtherapie bewährt sich im Praxisalltag als Basisbehandlung bei chronischen Entzündungen. Ernährung, *life style* einschließlich einer besonderen „Stress-Symptomatik“ und die Besonderheiten der einzelnen Lebensabschnitte (besonders das Altern) müssen aber im Vordergrund der Betrachtung bleiben.

Bei der Erforschung von Veränderungen des Grundgewebes im Alterungsprozess zeigen sich beispielsweise typische Modifikationen der Matrixbausteine, eine latente Azidose mit erhöhter Gerinnungstendenz sowie zunehmende Autoantikörperbildung (Rheumafaktoren). In jüngster Zeit wird erhöhtem Körpergewicht und besonders bei einem metabolischen Syndrom zu Recht auch Störungen des Lipid- und Glukosestoffwechsels zugeschrieben. Denn im Fettgewebe vermehren sich Makrophagen, die zunehmend proinflammatorisches Potenzial aufbauen und eine Insulinresistenz bedingen. Zusammen mit der körperlichen Inaktivität und sonstigen Risikofaktoren wird so der Grundstein zur latenten Azidose und zur Entstehung von vermehrt AGEs (*advanced glycation endproducts*) gelegt. AGEs führen nun zur Daueraktivierung eines zentralen Mediators im Immunsystem, dem Transkriptionsfaktor NF-KappaB (NF- $\kappa$ B) (MERFORT).

In jüngster Zeit werden Veränderungen des Essverhaltens (Fastfood) neben einer erhöhten Glukosekonzentrationen für die zunehmende Bildung von sogenannten Amadoriprodukten (AGEs) verantwortlich gemacht, die nun nicht mehr über Makrophagen, sondern wegen der Überproduktion auch über die Niere entsorgt werden müssen. Die über spezifische Rezeptoren an Makrophagen andockenden AGEs können über die Aktivierung des NF-KappaB-Faktors eine chronische Entzündungsreaktion einleiten (siehe Abbildung 1).

Es wurde daher in der Schulmedizin versucht, diese Rezeptoren zu blockieren (BIERHAUS *et al.*, 2005). Ein anderes Vorgehen

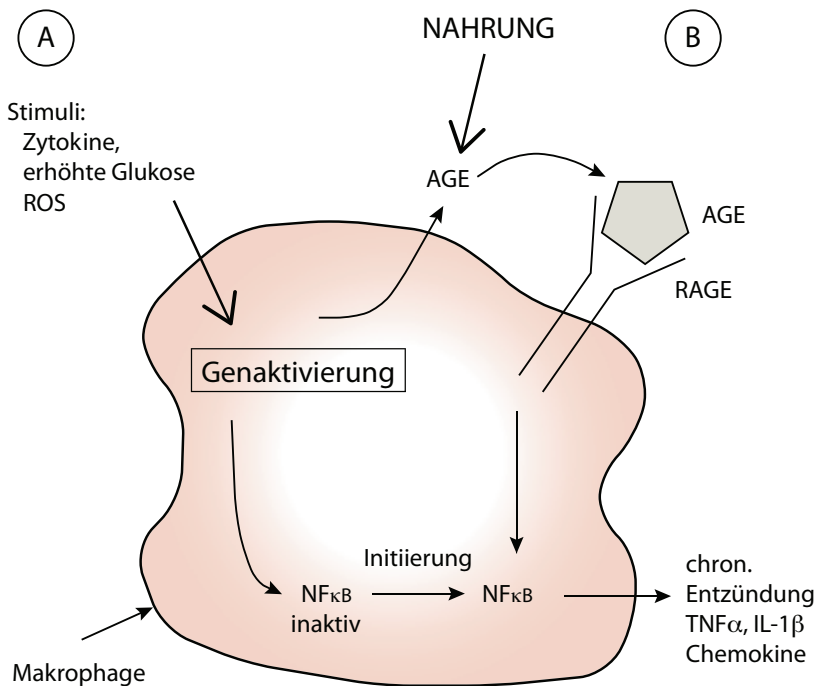


Abb. 1: AGEs und Entstehung chronischer Entzündungen (modifiziert nach HEINE, 2010 und BIERHAUS *et al.*, 2005)

**A Makrophage: verschiedene Stimuli induzieren AGE Bildung und initiieren NF-kappaB**  
**B über RAGE (Rezeptor für AGE) Aktivierung von NF kappa B und fortgesetzte Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF alpha, IL1beta) sowie Chemokine.**  
**Folge: low-level-Entzündung.**

erweist sich überraschenderweise ebenfalls als wirksam: oral verabreichtes Lysozym senkt den Plasmaspiegel von AGE, auch Inhaltsstoffe des Knoblauchs haben eine ähnliche Funktion. Bromelain könnte zudem durch Erhöhung von löslichen Rezeptoren einen ähnlichen Effekt auslösen (COCCHIETTO *et al.*, 2008; PACZEK, 2012).

*Low-level-Entzündungen (chronisch verlaufende Entzündungen) sind daher das eigentliche Zielobjekt für Enzymgemische, zumindest für solche, die Bromelain und Lysozym enthalten! Enzyme reduzieren AGEs und ändern zusätzlich das Bindungsverhalten am Rezeptor. Dadurch wird die intrazelluläre Daueraktivierung von NF-kappaB unterbunden.*

Offensichtlich ist Sport in wohldosierter Form auch hilfreich bei der Bewältigung von *low-level-Entzündungen*. Die Erkenntnis von Ärzten, dass Sport bei Tumoren so wichtig wie ein Medikament ist, gilt auch für *low-level-Entzündungen*, weil *das während des Sports im Muskel freigesetzte IL6 auf abnorm erhöhte TNF-alpha-Spiegel einwirkt* (BRUUNSGAARD, 2005).

## Klinische Ergebnisse zur Regulativen Enzymtherapie Chronische Entzündungen

### A chronische Parodontitis

Prof. STEFFEN, ehemaliger Lehrstuhlinhaber der Immunologie an der Universität Wien, hatte bereits anfangs der 80er Jahre darauf

hingewiesen, dass chronische Entzündungen der Gingiva und des Zahnhalteapparats bei Menschen zu vermehrten Myokardinfarkten führt. Als Ursache vermutete er damals pathogene Immunkomplexe, die im Sinne einer Typ III-Reaktion zu einer Immunvaskulitis führen.

Inzwischen ist durch umfangreiche Literatur belegt, dass beispielsweise durch eine Parodontitis bei Diabetikern die Insulinresistenz gefördert wird, dass damit eine erhöhte Tendenz zu Autoimmunerkrankungen assoziiert ist und dass möglicherweise sich mehr Apoplexe oder Myokardinfarkte ereignen.

Die Parodontitis kann als typischer Vertreter für chronische Entzündungen gewertet werden, so dass das Grundgewebe sich erheblich verändert und ungewöhnliche immunologische Reaktionen auftreten. Dies wurde von HEINE in Band 2 „Lehrbuch der biologischen Medizin“ ausführlich dargestellt und von DUMBACH/INDERST 2005 ergänzt: Neben den typischen Bauelementen (fibro-monozytäre Zellen) wird auch vermehrtes TGF beta nachgewiesen. STEFFEN hatte schon 1985 angeregt, Proteasen wegen der immunkomplex-resolvierenden Wirkung einzusetzen. Aufgrund der vorher geschilderten Möglichkeiten ist daher die

Regulative Enzymtherapie als Basis jeder Therapie anzusehen, nicht zuletzt weil damit der Th2 *shift* verändert wird. Insbesondere Lysozym scheint zusätzlich die elastischen Fasern des Grundgewebes zu schützen und so der übermäßigen Bildung kollagener Fasern vorzubeugen.

In diesem Zusammenhang muss im Rahmen dieser Erkrankung auf die Entwicklung einer abnormen Mundflora mit Auftreten von *Streptokokkus mutans* und/oder *Candida albicans* hingewiesen werden. Das Bienenkittharz, die Propolis, kann zusammen mit Enzymen und der Symbioselenkung eine erhebliche Milieuverbesserung bewirken, vorausgesetzt dass auch der Patient seinen *life style* (Mundhygiene, Zufuhr von Genussmittel, Rauchen) nachhaltig ändert. Erfolgreiche Behandlungen erfordern die tatkräftige Unterstützung durch Zahnärzte und länger dauernde Enzymtherapie.

Tab. 2: Ursachen, Prophylaxe und Therapie der Parodontose / Parodontitis

Lokale Ursachen wie Zahntaschen	Regelmäßige zahnärztliche Kontrolle
Essen + Trinken	konsequente Mundhygiene
Fehlerhaftes Zähneputzen	Arzneimittel (Propolis, Zink) und NEG (wie innovazym)
Genetische Besonderheiten	

Übrigens: Die **Mukositis** als typische Nebenwirkung nach Strahlen- oder Chemotherapie spricht ebenfalls auf Enzymtherapie an!

## B Chronische Entzündungen der Nasennebenhöhlen (NNH)

Die Behandlung einer akuten Sinusitis mittels Bromelain kann sogar laut Leitlinie zusammen mit schulmedizinischen Arzneimitteln erfolgreich sein. Ältere Doppelblind-Studien zeigen bereits in den 60er Jahren die Wirksamkeit von Mono-Bromelain oder Kombinationspräparaten mit sekundären Pflanzenstoffen. Kohortenstudien mit Erwachsenen oder Kindern bestätigen diese Ergebnisse. Nicht zuletzt wird auch die aus Japan stammende Serrapeptase als wirksam beschrieben.

Aber das Problem sind in unserer Zeit eher die chronisch verlaufenden Erkrankungen der Nebenhöhlen. Im Grundgewebe treten vermehrt regulatorisch offensichtlich nicht wirksame T-Zellen und Makrophagen mit Abgabe von abnormen Konzentrationen an proinflammatorisch wirkenden Zytokinen auf (Leitlinie Rhinosinusitis, 2011).

Solche Erkrankungen können zusätzlich mit Verringerung der sogenannten antimikrobiellen Peptide (AMP) im Schleimhautbereich einhergehen. Als typisches AMP gilt auch das Lysozym. (GUGGENBICHLER, 2009).

Es wird zusätzlich diskutiert, inwieweit auch Verschiebungen des pH-Wertes im Gewebe zu Veränderungen bei Mineralstoffen wie des Zinks zu extrazellulärem Austritt dieses Mineralstoffes führen. Daher ist zusätzliche Basentherapie so wichtig und ferner ergänzt die sogenannte Symbioselenkung das naturheilkundliche Therapiekonzept.

Der Einsatz von Enzympräparaten mit Lysozym in Kombinationen mit Mineralien ist daher aus Sicht der Matrixmedizin sinnvoll. Die Behandlungsdauer sollte aufgrund von Studien hier mindestens sechs Wochen betragen.

## C Chronisch abakterielle Prostatitis/ chronisches Beckenschmerzsyndrom

Inwieweit tatsächlich typische Veränderungen des Grundgewebes auch bei chronisch verlaufenden Prostataerkrankungen auftreten, ist bisher nicht hinreichend untersucht. Aber aufgrund des Verlaufs der gerade bei jungen Männern diagnostizierten abakteriellen Prostatitis (fehlender Nachweis von Erregern im Prostataexprimat) mit den typischen Beschwerden wie Müdigkeit und sinkendes Leistungsvermögen liegt diese Vermutung nahe. Wagenlehner *et al.* berichten von Studien, nach denen solche Patienten erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen und erniedrigte Spiegel von antiinflammatorischen Zytokinen aufweisen. Ferner sollen Autoimmunprozesse stattfinden.

Aufgrund von Therapiestudien kommen sowohl Bromelainpräparate wie Enzymkombinationen mit Flavonoidzusatz bei der Behandlung über sechs Wochen zum Einsatz.

Mögliche Besserung durch Entspannungsmethoden wie autogenes Training oder mittels psychotherapeutischer Gespräche deutet auf die Mitbeteiligung des sympathischen Nervensystems hin. Nachdem das Grundgewebe von sympathischen Nervenendigungen durchzogen ist, lässt sich diese Beeinflussung durch komplexe Methoden einer Matrixtherapie durchaus erklären!

## D Rheumatische Erkrankungen (Proteasen als Ersatz für NSAR bei aktivierter Arthrose und als Adjuvans bei Fibromyalgie)

RIMPLER (2005) beschreibt ausführlich die Besonderheiten von Matrixstörungen bei unterschiedlichen Gelenkerkrankungen. Demgemäß kommt es bei Osteoarthrosen zur erhöhten Konzentrationen an Glucosaminoglykanen und demzufolge zur erhöhten Wasserspeicherung. Gleichzeitig wird die Bildung von kollagenen Fasern angeregt, allerdings auch ein atypisches Kollagenetz gebildet. Die Filterfunktion des Grundgewebes (der extrazellulären Matrix) geht dadurch verloren, es kommt zur Versumpfung des betroffenen Gewebes. Über die im Grundgewebe verlaufenden sogenannten C-Fasern können Informationen aus der Großhirnrinde („Stress“, Zytokine) und Veränderungen des Grundgewebes umgekehrt an das innersekretorische System und das Großhirn zurückgespiegelt werden.

Ergänzend aus der Literatur wird darauf hingewiesen, dass vor Ort zunehmend proinflammatorisch wirkende Zytokine gemessen werden (evtl. Herkunft aus Makrophagen bzw. Synovialzellen des Synovialgewebes), wodurch die Ernährung der Knorpelzellen aufgrund der entstehenden Ödeme nachhaltig behindert wird.

Es verwundert nicht, dass sowohl Bromelain wie Enzymgemische (besonders in Kombination mit Omega-3-Fettsäuren plus Spurenelementen wie Selen) bei Arthrosen erfolgreich eingesetzt werden. Offensichtlich kann die Regulative Enzymtherapie zumindest bei Unverträglichkeit und erhöhtem Risikopotential NSAR ersetzen. Dies haben Kohortenstudien mit über 2.500 Patienten und kleinere placebokontrollierte prospektive Studien gezeigt (WITTENBORG, 2000).

Im Rahmen von älteren Untersuchungen wurden Proteasen auch bei rheumatoider Arthritis (RA) oder Spondylosis ankylosans eingesetzt. STEFFEN (1985) regte die erste Untersuchung bei 44 Patienten mit RA in Österreich, Miehle *et al.*, (Wiesbaden) in Deutschland an. Je effektiver Proteasen die pathogenen Immunkomplexe reduzierten, umso deutlich fiel die Besserung aus. Allerdings mussten die Studienteilnehmer bis zu 32 Enzymtabletten/Tag einnehmen, was die Akzeptanz deutlich reduzierte. Später wurden Patienten mit mild verlaufender RA gegen standardisierte Basistherapie geprüft, die Studien konnten aber keine signifikanten Verbesserungen aufzeigen.

Interessante Aspekte bietet die Enzymtherapie für Patienten mit schulmedizinisch schwer einstellbarer Fibromyalgie (FM), auch wenn die aktuelle Therapieleitlinie von komplementären Heilverfahren von Proteasen insgesamt wenig hält. Für den Autor ist die von HEINE vor 2000 in die Pathogenese der FM eingeführte neurogene Entzündung der Schlüssel für den Einsatz der Regulativen Enzymtherapie. Dadurch gelangen Substanz P und andere proinflammatorisch wirkende Zytokine in das Grundgewebe, verändern besonders die Kollagenfasern, woraus die typische Symptomatik erklärbar wird.

Übrigens: Die aktuelle Leitlinie zu FM gibt für *Rhus toxicodendron* eine offene Empfehlung ab, nachdem es in einer 3 Monatsstudie die Schmerzen im Bereich der sogenannten Tenderpoints reduzierte und die Lebensqualität verbesserte (Heyn, 2009).

In Patientenratgebern (TEMPELHOFF, 2007) wird der Enzymtherapie ein eigenständiges Kapitel gewidmet und auf die gute Kombination mit Omega-3-Fettsäuren und Mineralstoffen wie



Magnesium und Zink hingewiesen. Es ist wichtig, mit kleinen Dosen der Enzympräparate zu beginnen, da es häufig zu „Erstverschlimmerungen“ kommt und die Patienten dann keinen weiteren Therapieversuch akzeptieren (INDERST *et al.*, 2004). Die Therapiedauer sollte mehrere Monate betragen und basische Kost und stützende Psychotherapie mit einschließen.

**Patientenbeispiel** (aus der Praxisgemeinschaft Dr. HELLMUT MÜNCH, Unterwössen; Stiftungsrat und Vorstand MEF)

Frau R. K. geb. 1957: Seit 10 Jahren zunehmende Schmerzen und Schwellungen in Finger- und Zehengelenken. Unruhe und brennende Fußsohlen. Laborbefunde ausser einer geringgradigen Erhöhung der BKS unauffällig, RF negativ. Nach Stellung der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis im örtlichen Krankenhaus wird die Patientin auf Methotrexat eingestellt und erhält nach einem Kortisonstoss eine Dauermedikation mit Prednisolon 5 mg sowie Cox II-Hemmer. Wegen Unverträglichkeit werden die Symptomatika wieder abgesetzt, Frau K verwendet jetzt seit knapp 2 Jahren neben Kyberg aminoplus® auch innovazym® und berichtet über eine gute Lebensqualität: Das Brennen an den Fußsohlen sowie die Schmerzen und Schwellungen sind verschwunden.

## Regulative Enzymtherapie bei Tumorerkrankungen

BEUTH (2003) vertrat die Ansicht, dass Enzyme/Enzymgemische mittlerweile bei drei Tumorarten EbM Level II erreicht haben: das sind Brust- und Darmkrebs sowie das Multiple Myelom. Deutlich vorsichtiger formulierten Dobos *et al.* (2006) bei der Beurteilung des Proteasen-Einsatzes in der „komplementären Medizin“, es geht um Verbesserung der Lebensqualität nach Bestrahlung und/oder Chemotherapie.

HAGER (1999) erwähnt zusätzliche Studien und Erfahrungen bei fortgeschrittenem Lungenkrebs und HNO-Tumoren und berichtet über eine von ihm selbst durchgeführte Therapiestudie an Patienten mit Pankreaskrebs. Dieser Erfahrungsbericht zeigt das typische Vorgehen bei solchen Studien: Neben Proteasen und Chemotherapeutika werden Mistelpeptide, Thymus und Cimetidin parallel eingesetzt.

Aus Tier- bzw. *in vitro*-Untersuchungen könnten hinsichtlich Veränderungen des Grundgewebes bei Tumoren folgende Besonderheiten bestehen: Chronische Entzündungen fördern das Entstehen von pathogenen Immunkomplexen, führen zu einem Th2 *shift*, zu vermehrter Produktion von TGF-beta, erhöhter Konzentration von AGE und dadurch zu einer Niederregulierung der gesamten Immunabwehr. Nach HEINE versklaven Tumorzellen die umliegenden Fibroblasten und auch Makrophagen, so dass zudem ein vermehrt thrombogenes Material gebildet wird und schließlich bereiten sich metastasierende Zellen auf ihre Wanderung durch Ausprägung von *homing*-Rezeptoren (CD44) vor.

Proteasen können in mehrfacher Weise regulierend eingreifen: überschießendes TGF-beta wird über alpha-2-Makroglobulin rasch entsorgt, CD44-Rezeptoren werden reduziert und die zugunsten der Th2-Zellen verschobene T-Zell-Achse lässt sich

in Richtung Th1 (vermehrter Möglichkeit zu abwehrfördernder Entzündung) verschieben.

Sekundäre Pflanzenstoffe, Zink (bis 15 mg/Tag) und Selen (bis 200 µg/Tag) in physiologischen Konzentrationen verstärken diesen Effekt und sind daher ideale Kombinationspartner.

Proteasen eignen sich in der Prophylaxe für Risikopatienten, während Chemotherapie und Bestrahlung zur Verminderung von typischen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Müdigkeit, Tendenz zu depressiver Verstimmung und in der Nachbehandlungsphase. Üblicherweise werden Enzyme (einschließlich Lysozym) bei fortgeschrittenen Tumoren mit Mistelpeptiden kombiniert.

Besonders wichtig ist die „Aktivierung“ des Patienten sowohl geistig wie körperlich. Sport ist so wichtig wie ein Medikament, aber das geistige Potenzial muss parallel angeregt werden. So lassen sich sogar Metastasierungsvorgänge günstig beeinflussen.

**Patientenbeispiel** (Dr. MÜNCH)

Die Bäuerin M. G. stellte sich 1997 im Alter von 74 Jahren im Krankenhaus Traunstein wegen eines szirrhösen Mammakrebses (Stadium IV) vor. Die Untersuchungen zeigten neben einer blutenden Mamma 3 Metastasen im BWS-Bereich. Die Brust wurde abladiert, sie erhielt Chemo- und Strahlentherapie. Seit 1999 wird sie mit Enzymkombinationen behandelt, wegen eines Rezidivs 2004 wurde auch die Enzymkombination umgestellt. Frau G. führt nach wie vor ihren eigenen Haushalt und versorgt sich selbst. Übrigens: Ihre Vorsorgetermine im Krankenhaus nimmt sie kontinuierlich wahr!

## Besondere Hinweise für Therapeuten

- Bei regulativ wirksamen Proteasen immer die Nüchterneinnahme empfehlen
- Keine Enzymtherapie bei gleichzeitiger Gabe von gerinnungshemmenden Medikamenten (außer bei niedrig dosierter ASS-Therapie)
- Einzelenzyme immer hinsichtlich ihrer Aktivität (FIP-Einheiten) beurteilen. Aber: Da jede Protease andere Wirkmodi besitzt, ist die Bestimmung einer Gesamtaktivität klinisch nicht sinnvoll
- Auf magensaft-resistente Formulierung achten
- Möglichst keine Farbstoffe (Pseudo-/Allergie möglich) und Verzicht auf Zusätze wie Laktose
- Jährliche Fortbildungen in Deutschland und Österreich (Enzymdiplom) durch M.E.F. (siehe [www.enzymforschungsgesellschaft.de](http://www.enzymforschungsgesellschaft.de)).

## Literaturangaben

- BEUTH J: Proteolytic enzyme therapy in evidence-based complementary oncology: fact or fiction. *Integr Cancer Ther* 7, 2008
- BIERHAUS A *et al.*: Advanced Glycation End Product Receptor-mediated Cellular Dysfunction. *Ann NY Acad. Sci* 1043, 2005

- BRUUNSGAARD H: Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 78, 2005
- COCCHIETTO M *et al.*: Orally administered microencapsulated lysozyme downregulates serum AGE and reduces the severity of early-stage diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 34, 2008
- DOBOS G *et al.*: Chronische Erkrankungen. Urban & Fischer, München 2006
- DUMBACH J und R INDERST: Dentale Implantate: Chancen, Risiken und additive Behandlungsmöglichkeiten. Oemus Verlag 2005
- GUGGENBICHLER JP: Mechanismen der körpereigenen Abwehr. *Internist. Prax.* 49, 2009
- HAGER ED (Hrsg.): Komplementäre Onkologie. Forum Medizin. Stockdorf 1997
- HEINE H: Lehrbuch der Biologischen Medizin, 2. und 3. Auflage. Hippokrates Stuttgart 2007
- HEINE H: Kontakt, Begrenzung und Verschlackung: Zelladhäsion, Basalmembran und Glykosylierung. *Die Naturheilkunde* 4/2010
- HEYN G: Chronischen Schmerz abgestuft therapieren. *PZ* 154, 2009
- INDERST R *et al.*: Immunkomplexerkrankungen: Pathogenese und Therapie. *Der Kassenarzt* 27, 1987
- LAMARRE J *et al.*: An alpha-2 macroglobulin receptor-dependent mechanism for the plasma clearance of transforming growth factor beta 1 in mice. *J Clin Invest* 87, 1991
- LEHMANN PV: Immunomodulation by proteolytic enzymes. *Nephrol. Dial Transplant* 11, 1996
- Leitlinie Rhino-Sinusitis 017/49 Stand 3/2011
- MERFORT I: Transkriptionsfaktor NF-kappa B: zentraler Mediator im Immunsystem und bei Entzündungen. *Pharma Z online* 02/1999
- MIEHLKE K. und R INDERST: Moderne Proteasentherapie bei rheumatischen Beschwerden. *Ä Zeitschr. NHV* 45, 2004
- PACEK L *et al.* (letter to the editor): Modulation of serum levels of sRage by Bromelain in patients with chronic kidney diseases: A pilot study. *Polks Arch.* 122, 2012
- RANSBERGER K: Max Wolf – Ein Leben für die Enzymtherapie. *Forum Medizin*, Stockdorf 1994
- RIMPLER M.: Prävention von Gelenkerkrankungen. *Biologische Medizin* 34, 2005
- SCHMIEDEL V, AUGUSTIN M: Leitfaden Naturheilkunde (6. Aufl.). Kapitel Enzymtherapie. Urban & Fischer, München, 2012
- STEFFEN C (1980-1985) persönliche Mitteilungen
- STEFFEN C *et al.*: Enzymtherapie im Vergleich mit Immunkomplexbestimmungen bei chronischer Polyarthritis. *Wien Klin Wschr* 97, 1985
- TEMPELHOFF S: Fibromyalgie. GU Ratgeber Gesundheit, München 2007
- WAGENLEHNER FM *et al.*: Prostatitis und männliches Beckenschmerzsyndrom: Diagnostik und Therapie. *Deutsch Ärztebl Int* 106, 2009
- WITTENBORG A *et al.*: Comparative epidemiological study in patients with rheumatic diseases illustrated in an example of a treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs versus an oral enzyme combination. *Arzneimittelforschung* 50, 2000