

Reizdarmsyndrom und Papayamus

Phyto-Therapie durch klinische Studie belegt

Claus Muss MD DVM PhD¹; Wilhelm Mosgoeller MD²; Thomas Endler MD³.

¹ Assoc. Prof. DDr. med. Claus Muss; Internationale Gesellschaft für angewandte Präventionsmedizin I-GAP, oder Public Health Department St. Elisabeth University, Bratislava, SK.

² Prof. Dr. Wilhelm Mosgoeller; Inst. f. Krebsforschung, KIM-1, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien.

³ Primar Doz. Dr. med. Thomas Endler; Labor Endler, Währingerstrasse 63, A-1090 Wien.

Address for Correspondence:

Assoc. Prof. DDr. med. Claus Muss,

Internationale Gesellschaft für angewandte Präventionsmedizin (I-GAP),

Währingerstrasse 63, A-1090 Wien.

email: profmuss@gmail.com

Schlüsselwörter: Papaya (*Carica papaya* L.) bei Verdauungskrankheiten; Klinischer Wirkungsnachweis einer Papaya Zubereitung (Caricol®) bei Reizdarmsyndrom; doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie von I-GAP und SCIgenia Science Support für niedergelassene Ärzte.

Abstrakt

Das Reizdarmsyndrom (Colon Irritable oder spastischer Kolon) wird nach den so genannten ROM III Kriterien klassifiziert. Die klinische Diagnose erfolgt bei chronischen Bauchschmerzen, Unwohlsein, Blähungen und Veränderung der Stuhlgewohnheiten im Ausschlussverfahren. Es ist eine funktionelle Darmerkrankung mit noch teils ungeklärter Ursache, derzeit sind keine ursachengemäßen Behandlungen bekannt.

Papaya ist eine tropische Frucht mit langer Tradition in der Ethno-Medizin. Biochemisch betrachtet sind es eine Fülle von Inhaltsstoffe die z.B. mit freien Sauerstoffradikalen bei gastrointestinalen Störungen entzündungslindernd wirken. Die Papaya-Enzyme Papain, Trypsin und Chymotrypsin wirken verdauungsfördernd. Ein Papaya Inhaltsstoff der Histaminrezeptoren blockiert kann die Magensäurebildung und somit Sodbrennen reduzieren.

Wir untersuchten den klinischen Nutzen einer Papaya Zubereitung (Caricol®) in einer randomisiert doppelblinden Placebo kontrollierten Studie bei 139 Patienten mit Reizdarm Symptomen. In der Verum-Gruppe wurden statistisch signifikant weniger "Verstopfung" und "Blähungen" beobachtet. Die regelmäßige Einnahme bewirkte eine statistisch signifikante Reduktion von „schmerzhaftem Stuhlgang“ und bestätigte Hinweise zur Linderung von Sodbrennen. Überraschenderweise berichteten viele Probanden eine Verringerung des Hungergefühls.

Das Papaya Zubereitung Caricol® ist zur diätetischen Behandlung funktioneller Verdauungs-Störungen geeignet.

Schlüsselwörter: Papaya (Carica papaya L.) bei Verdauungskrankheiten. Klinischer Wirkungsnachweis einer Papaya Zubereitung (CARICOL®) bei Reizdarmsyndrom. Eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie der I-GAP.

English Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS, or spastic colon) is classified according to the criteria of ROME III. The syndrome is characterized by chronic abdominal pain, discomfort, bloating, and alteration of bowel habits. IBS is a functional bowel disorder with enigmatic pathophysiology. Because it has no known organic cause there is no causal treatment.

Ingredients of papaya can react with free oxygen radicals in gastrointestinal disorders and mediate anti-inflammatory effects. Also, the enzyme-rich ingredients of papaya (papain, trypsin and chymotrypsin) and a histamine-inhibiting impact of the test substance may explain the positive effect of the preparation. We investigated the clinical benefits of this papaya preparation (Caricol®) in a double-blind placebo-controlled study design with 139 patients suffering from irritable bowel syndrome. In the verum group participants who appeared for their final investigation directly after the end of the intake period (early returnees) a significant number experienced improvements of "constipation", "painful bowel movements" and "bloating". We conclude from these results, that the papaya preparation Caricol® contributes to the maintenance of digestive tract physiology ameliorating various functional disturbances.

1 Einleitung

1.1 Das Reizdarmsyndrom (Colon irritabile)

Das Reizdarmsyndrom ist in der europäischen Bevölkerung besonders unter Frauen weit verbreitet. Es ist durch Schmerzen oder Unwohlsein im Bauchraum zusammen mit einer Veränderung in den Stuhlgewohnheiten charakterisiert. Die Diagnose zur unspezifischen Symptomatik erfolgt nach Ausschluss von strukturellen oder biochemischen Ursachen (MUSC 2005, bitte Zitat einfügen). Die Klassifikation erfolgt gemäß American Gastroenterological Association nach den so genannten ROM III Kriterien [1].

Trotz der weiten Verbreitung der Reizdarm-Symptomatik gibt es wenig effektive Therapiekonzepte. Gewünscht ist eine effektive aber nebenwirkungsarme, oder sogar nebenwirkungsfreie Intervention. Die meisten Konzepte erfüllen diese Anforderung allerdings nicht (Tabelle 1).

Tabelle 1: typische therapeutische Konzepte bei Colon irritabile (Reizdarm):

Nicht-medikamentöse Behandlung	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Psychotherapie, 2. Hypnose, 3. kognitive Verhaltenstherapie, 4. psychodynamische Therapie, 5. Entspannungsverfahren und der 6. Besuch von Selbsthilfegruppen <p>können den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Nahrungsmittelunverträglichkeiten : Mögliche Auslöser sollen identifiziert, vermieden oder reduziert werden. 8. Ernährungsmedizin: Ballast- und Quellstoffe haben einen günstigen Einfluss. 	<p>Individuelle Konzeptionen entfaltete unterschiedlichen Nutzen beim Patienten können aber aufgrund fehlender Studien-Evidenz nicht generell empfohlen werden.</p>
Medikamentöse Therapie	
Antidiarrhoica	<p>Loperamid ist zur Behandlung chronischer Durchfalls-Erkrankungen zugelassen. Es wird von den Patienten auch vorbeugend eingenommen, sollte aber zurückhaltend eingesetzt werden.</p> <p>Pflanzliche Mittel wie zum Beispiel Schwarztee (10 Minuten ziehen lassen), Kohle, Heidelbeeren, und Brombeerblätter können als Adstringentien wirken. Langfristiger Gebrauch dieser Substanzen kann die</p>

	Symptomatik noch verschlechtern und zusätzlich Meteorismus auslösen.
Laxantien	Da es sich um eine chronische Störung handelt, sollten längerfristig gut verträgliche Mittel ausgewählt werden, wie zum Beispiel Quellstoffe (Ballaststoffe wie Flohsamen, Indischer Flohsamen, Weizenkleie) oder osmotische Laxantien. Stimulierende Laxantien wie Senna oder Bisacodyl sind bei längerer Anwendung schlechter verträglich und sollen zurückhaltend eingesetzt werden.
Mittel gegen Meteorismus	Antischaummittel Simeticon und Dimeticon oder verschiedene pflanzliche Mittel (Pfefferminze, Anis, Fenchel, Kümmel) werden gegen Blähungen eingesetzt. Sie sind in der Regel gut verträglich. Für Pfefferminöl gibt es nur Evidenz aus lediglich einer klinischen Studie mit wenig Fallzahlen
Spasmolytika	Metixen, Scopolaminbutylbromid oder Mebeverin können bei Krämpfen und Bauchmerzen helfen. Parasympatholytika können unerwünschte Wirkungen wie Müdigkeit, Sehstörungen und Harnverhaltung auslösen.
Trizyklische Antidepressiva	Arzneimittel wie z.B. Amitriptylin können die Schmerzsymptomatik und psychische Komorbiditäten verbessern. Sie können aufgrund ihrer anticholinergen Wirkungen auch gegen Durchfall wirksam sein, haben allerdings potentiell zahlreiche unerwünschte Wirkungen.

1.2 Papayamus

In Papaya produzierenden Ländern ist die Frucht ein traditionelles Heilmittel. Papaya enthält eine Fülle von bioaktiven Substanzen in der Schale, in den Samen und im Fruchtmark [2]. Der Enzymreichtum des Papaya-Saftes ist seit 1878 bekannt [3]. Osato et al. untersuchten die antimikrobielle und antioxidative Kapazität und fanden bakteriostatische Wirkung gegen verschiedenste Enteropathogene wie Bacillus Subtilis, Enterobakter Cloacae, Escherichia Coli, Salmonella Typhi, Staphylococcus Aureus, Proteus Vulgaris, Pseudomonas Aeruginosa und Klebsiella Pneumoniae [4].

Papaya enthält verschiedenste Antioxidantien und eine Fülle von teilweise noch unbekanntem proteolytischen Enzymen. Das wichtigste Enzym - Papain - wurde 1968 biochemisch strukturell aufgeklärt [5]. Die Enzyme Chymopapain und Papayaprotease III wurden in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts klinisch charakterisiert [6-7]. Neben den bekannten und vermuteten Proteasen enthält Papaya auch Lipasen [8]. Papaya enthält weitere noch nicht identifizierte Wirkstoffe [9].

Bei gastrointestinalen Erkrankungen wirken die Papaya-Inhaltsstoffe auf freie Sauerstoffradikale [4]. Chao und Han beschrieben im Tierversuch, dass die lokale Anwendung von Papayalatex und Papain die über Histamin vermittelte Magensäuresekretion reduziert [10]. Dazu kommt, dass eine fünfminütige Behandlung der

Schleimhäute mit nur 10mg/ml Papain die Freisetzung von intestinalen Oberflächenmembran-Glycoproteinen auslösen kann [11]. Die membrangebundenen Enzyme an der Schleimhautoberfläche sind resistent gegen Trypsin und Chymotrypsin. Sie können aber durch Behandlung mit Papain freigesetzt werden, und sind anschließend funktionstüchtig. Somit kann Papain die Wirkung der körpereigenen Verdauungsenzyme verstärken.

Aufgrund des traditionellen Heilwissens zu Papaya, sowie der Forschungsergebnisse und Beobachtungen führten wir mit Unterstützung niedergelassener Ärzte als Zuweiser eine randomisiert, Placebo kontrollierte, doppelt blinde Studie durch, um die gesammelten Hinweise im Sinne der Evidenz basierten Medizin klinisch zu objektivieren.

2 Material und Methode

Für diese Studie wurde das Papayamus Caricol® eingesetzt und prospektiv im doppelblind randomisierten Studiendesign gegen ein Placebo getestet. Die Studie wurde von der Internationalen Gesellschaft für Präventionsmedizin (I-GAP; Wien) in Kooperation mit SCIgenia Science Support (Studien-Beraterfirma, Wien, Österreich) GCP-konform (gemäß den Richtlinien für Good Clinical Practice) erstellt. Der Schwerpunkt lag in der Erhebung der Symptome und deren Häufigkeit, welche die Versuchspersonen aus den beiden Gruppen „Verum“ und „Placebo“ vor und nach der Einnahme berichteten.

2.1 Papayamus und Kontrollsubstanz

Das Fruchtmark aus der Papaya wurde drei Stunden gekocht und unter ständigem Rühren über fünf Stunden abgekühlt. Dieser Prozess führte zu einer ca. 30-prozentigen Eindickung (Konzentration) und erhöht die Papain-Aktivität um das 3,75-fache (Messbericht des LEFO Institut für Lebensmittel und Umweltforschung Arensburg, Befund vom 21.Mai 2004). Das Herstellungsverfahren bewirkte, dass die Papainmenge in einer Dosis Caricol® (20 ml) 1,78 mg Papain betrug. Aufgrund des schonenden Herstellungsprozesses konnten die hitzestabilen und oxidationsstabil bioaktiven Inhaltstoffe konserviert werden. Das Präparat wurde gegen das haptisch identische jedoch ohne ernährungs- bzw. pharmakologischer Wirkung konzipierte Placebopräparat getestet.

2.2 Zielparameter

Aufgrund von vorangegangenen klinischen Beobachtungen wurden die drei Symptome „Verstopfung“, „Blähungen“, und „Sodbrennen“ als primäre Zielparameter definiert. „Schmerzhafter Stuhlgang“ war ein sekundärer Parameter, der gegebenenfalls mit einer Anti-constipativen Therapie korrelieren muss.

2.3 Teilnehmer

Interessierte Patienten wurden der Studie von niedergelassenen Ärzten zugewiesen. Die Einschlusskriterien finden sich in Tabelle 1. Das Vorliegen eines der folgenden Kriterien führte zum Ausschluss.

- Fehlendes Einverständnis der Patienten
- akute Diarrhö, während der letzten 4 Wochen
- Regelmäßiger Laxantieneinnahme (Abführmittel)
- Einnahme v. Mittel zur Verdauungsförderung oder Probiotika, während der letzten 4 Wochen
- Erkrankung mit Fieber, während der letzten vier Wochen
- Einnahme Antibiotika (in den letzten 4 Wochen)
- Kolonkarzinomen, anderer Tumor oder konsumierende Erkrankung
- Bestrahlung / Chemotherapie (in den letzten 3 Monaten)
- chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (z.B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn)
- Aktuelle Einnahme: Cortison - oral
- Patienten mit Typ I Diabetes oder schwerer Stoffwechselstörung
- Chronischen Leber- und/oder Nierenschäden.
- Bekannte Papaya-Allergie
- Bekannte schwere Fruktoseintoleranz
- Patienten die Caricol® während der letzten 4 Wochen eingenommen haben.
- Drogen oder Alkoholabusus
- Teilnahme an einer anderen medizinischen Studie

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 139 Teilnehmer rekrutiert und erhielten ein umfangreiches Laborprofil ähnlich einer Gesunden-Untersuchung und gaben eine Selbstauskunft zu 22 Magen-Darm-Trakt assoziierten Symptomen zu Protokoll. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe des Programmes Rancode V. 3.6 (IDV- Datenanalyse und Versuchsplanung, D82152 - Kreiling, Deutschland). Der Ablauf für die Teilnehmer ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

Nach der Einnahmephase erfolgte dieselbe Selbstauskunft zu den 22 Symptomen ein zweites Mal. Auf Basis der Zeit, die nach Ende der Einnahmephase verstrich bis der/die Teilnehmerin zur Abschlussuntersuchung erschien, wurden die Teilnehmer in „Frühe“ und „Späte“ Rückkehrer gruppiert. „Frühe“ Rückkehrer erschienen nach Ende der Einnahmephase zur Abschlussuntersuchung ohne Verzögerung oder innerhalb von zwei Tagen (Mittelwert: $0,1 \pm 1,62$ Tage). Späte Rückkehrer erschienen zum Teilnahmeabschluss drei bis sechzehn Tage ($8,6 \pm 5,95$) nach Ende der Einnahmephase.

Jene Symptome, die bei der Eingangsuntersuchung in unterschiedlich starker Ausprägung vorhanden waren, wurden auf mögliche Veränderungen während der Einnahmezeit analysiert. Zur Auswertung kamen die Angaben „vor“ und „nach“ der Teilnahme. In jeder

Gruppe (Verum, Placebo) wurden die Ereignisse gezählt, die entweder eine Wirkung (Symptom-Reduktion), bzw. Nicht-Wirkung (Gleichstand oder Zunahme) anzeigten.

Die Symptom-Veränderungen pro Studienarm (Verum, Placebo) wurden mit dem „Mann Whitney U- Test“ statistisch gerechnet. Das Signifikanz-Niveau für den Unterschied zwischen Verum und Placebo wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Von 139 rekrutierten Teilnehmer beendeten 126 Teilnehmer deren Teilnahme ordnungsgemäß. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 90,65 %. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien und der zuvor durchgeführten Blutbefunde (Gesundheitsprüfung) wurden durchwegs gesunde Teilnehmer, mit milden aber lästigen Beeinträchtigungen im Verdauungstrakt (Colon Irritable; Reizdarm Syndrom) eingeschlossen. Bei keinem Patienten wurde im Zuge der Eingangs-Labor-Gesundheitsprüfung eine Krankheit festgestellt.

Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der Zielparameter Verstopfung, Schmerzen, Blähungen, Sodbrennen zusammen. Bezüglich des Symptoms Verstopfung ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo und Verumgruppe ($p < 0,031$). Dazu passend reduzierte sich die Häufigkeit von „schmerzhaftem, anstrengendem Stuhlgang“ ($p = 0,017$).

Beim Symptom 12 (Blähungen) profitierten in der Caricol-Gruppe 78% jener Teilnehmer, die bei Einschluss dieses Symptom angaben. Der Unterschied zur Placebogruppe war signifikant ($p = 0,017$).

Bei „Sodbrennen“ verbesserten sich nach der Caricol-Einnahme 85% der Teilnehmer, verglichen mit 55% in der Placebogruppe. Sodbrennen war beim Einschluss nur 24 mal vertreten, in der Verumgruppe 13 mal, in der Placebogruppe nur 11 mal. Bei dieser kleinen Fallzahl ergab die statistische Analyse zwar kein signifikantes Ergebnis, zeigte aber einen Trend der spezifischen Wirkung von Caricol® an ($p = 0,114$).

In der Verum-Gruppe berichteten 83% eine Reduktion des Hungergefühls (58% in der Placebo-Gruppe). Der Unterschied war knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,095$).

Keine der Teilnehmer in der Verum- oder Placebogruppe gab an irgendwelche Nebenwirkungen während der Einnahme gehabt zu haben.

Die signifikant überlegene Wirkung des Prüfpräparates hielt für die Dauer der Einnahme der Testsubstanz an. Danach war ein Auswascheffekt (Abnahme der Wirkung) zu beobachten.

4 Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen unter doppelt-blinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studienbedingungen, dass die regelmäßige Einnahme von Papayamus (Caricol®) zu einer

signifikanten Abnahme von Symptomen, wie Verstopfung, Blähungen und schmerzhaftem Stuhlgang führt.

4.1 Das Studiendesign entspricht der Evidenz Basierten Medizin

Anzumerken ist, dass es sich bei den rekrutierten Teilnehmern weitestgehend um intensiv - auch durch Laborbefunde abgesicherte gesunde Personen handelte, die typischerweise die untersuchten Symptome zu Beginn ihrer Teilnahme als „gar nicht“, oder nur als „mäßig“ bis „schwach“ vorhanden angaben.

Das angewandte Studiendesign entsprach in allen Punkten einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, prospektiven Kohorten Studie. Unsere Untersuchung zeigte, dass unter Einbindung niedergelassener Ärzte, in einer nahezu „gesunden Bevölkerung“, Studien mit diätetischen Lebensmitteln bei entsprechend sensitiver Fragestellung möglich sind.

Die vorliegenden Studienergebnisse sind besonders für Gastroenterologen relevant. Die Amerikanische Gesellschaft für Gastroenterologie (<http://www.gastro.org>) evaluiert laufend die sogenannten ROM III Konsensus Kriterien aus denen die Mehrheit unserer Fragebogen-Punkte entnommen wurden.

4.2 Papaya (Caricol®) wirkt

Die positive Wirkung von Caricol® bei Verstopfung, schmerzhaften Stuhlgang, Blähungen, und Sodbrennen wird unterstrichen durch die verringerte Wirkung bei den sogenannten „späten“ Rückkehrern. Aufgrund des Auswascheffektes zweigte sich nach Behandlungsende ein gewisser Trend zur positiven Wirkung, der aber nicht statistisch signifikant war. Dies weist darauf hin, dass die positiven Caricol-Wirkungen durch Inhaltsstoffe der Papaya vermittelt werden, die einem Auswascheffekt unterliegen.

Es ist bekannt, dass Papaya aufgrund des hohen Enzymgehaltes die Verdauung anregt, und somit Symptome von Maldigestion lindern kann [10-11]. Somit kann durch die Caricol®-Einnahme die beobachtete Reduktion der Symptome, welche mit Enzymmangel vergesellschaftet sind, erklärt werden.

Sodbrennen kann unter anderem durch die über Histamin stimulierte Magensäure ausgelöst werden. Inhaltsstoffe der Papaya Zubereitung blockierten im Laborversuch die Histamin-H1-Rezeptoren, welche die Magensäureproduktion stimulieren. Somit ist die beobachtete klinische Verbesserung bei Sodbrennen durch die Blockade der über Histamin vermittelten Magensäureproduktion durch einen Caricol® Inhaltsstoff plausibel.

Überraschenderweise berichteten in der Verum-Gruppe 83% eine Reduktion des Hungergefühls. Die Signifikanz lag bei $p=0,095$. Somit verfehlte dieser Befund nur knapp das Signifikanzniveau.

5 Zusammenfassung

Abbildung 2 fasst die wesentlichen Ergebnisse zusammen. Die signifikante Reduktion des Symptoms Verstopfung ergänzt stimmig die ebenfalls signifikante Reduktion des Symptoms „schmerzhafter Stuhlgang“. Beide Wirkungen unterstreichen den Status als wirksames diätetisches Lebensmittel von Caricol® bei Symptomen und Störungen im Verdauungstrakt.

Die signifikante Reduktion von Blähungen lässt sich durch den bekannt hohen Papain-Gehalt erklären, der die physiologische Verdauung durch körpereigene Enzyme unterstützt.

Die Analysen ergaben einen starken Trend zur positiven Wirkung bei „Sodbrennen“, wie auch bei „Hungergefühl“, die allerdings bei sehr kleinen Fallzahlen statistisch nicht signifikant waren. Wir regen an die Hinweise auf positive Wirkungen in einer größeren Studie zu prüfen.

Die Studie belegt die positiven Wirkungen von Papayamus im Sinne der Evidenz basierten Medizin. Caricol ist geeignet für Patienten mit spezifischen reizdarmartigen Verdauungsstörungen.

6 Abbildungen

6.1 Abbildung 1

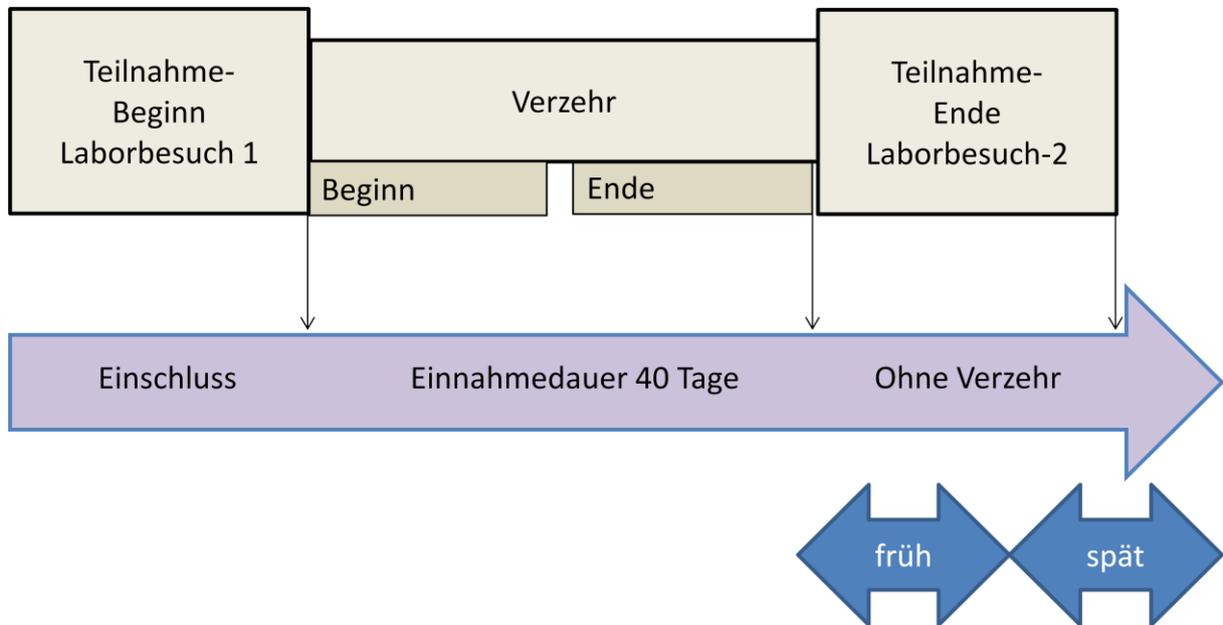


Abbildung 1; Ablauf klinische Studie zum Wirkungsnachweis von Papayamus (Caricol) und schematische Darstellung der Teilnahme für jeden Probanden.

Nachdem die Teilnehmer von niedergelassenen Ärzten der Studie zugeführt wurden, den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, und die Einverständniserklärung unterzeichneten, wurde die Einschlusserhebung durchgeführt und die Überweisung ans Studienzentrum zur Blutabnahme (Gesundheitscheck) durch einen Arzt oder Labormediziner vorgenommen. Die Selbstauskunft der Teilnehmer zu 22 gastrointestinalen Symptomen erfolgte anhand eines Fragebogens. Nach der Blutabnahme im Studienzentrum wurde den Teilnehmern gemäß der Randomisierungsliste die Studiensubstanz für die kommenden 40 Tage ausgehändigt. Zur Erhöhung der Einnahmetreue (Compliance) wurde jeder Teilnehmer während der Einnahmephase, im Rahmen der Studienbegleitung, zumindest zweimal telefonisch für ein strukturiertes Interview kontaktiert.

6.2 Abbildung 2

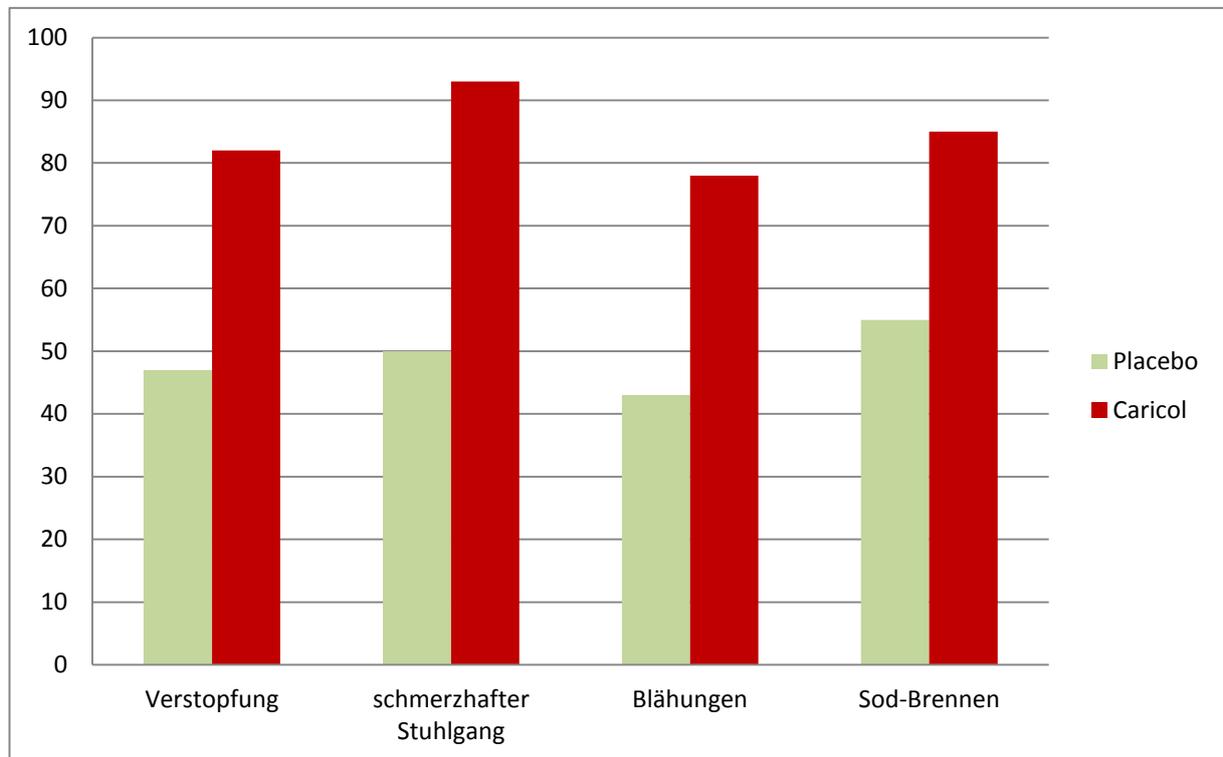


Abbildung 2; Zusammenfassung der Zielparameter-Ergebnisse, Caricol erwies sich gegenüber Placebo als signifikant überlegen bei Verstopfung, schmerzhafter Stuhlgang, und Blähungen. Bei Sodbrennen war die Überlegenheit statistisch nicht signifikant.

7 Tabellen

7.1 Tabelle 1 Einschluss-Kriterien

A	Alter zwischen 18-75 Jahre
B	Beschwerde-Beginn, länger als ½ Jahr
C	Die kommenden 6 Wochen nicht für mehrere Wochen auf Urlaub, und zur Abschlussuntersuchung in Wien (Umgebung)
1	Wiederkehrende Bauchschmerzen oder Missempfindungen im Abdomen
2	Besserung der Symptome nach dem Stuhlgang
3	Abnormales Absetzen von Stuhl (z. B. starkes Pressen, imperativer Stuhldrang)
4	Gefühl der unvollständigen Entleerung
5	Schleimiger Stuhl
6	Blähungen / Gefühl des Aufgebläht seins
7	Neigung zu harten Stühlen
8	Neigung zu ungeformten Stühlen
9	Sodbrennen

Tabelle 1, Einschlusskriterien, Die Kriterien A-C und zwei weitere der Kriterien 1-9 waren Voraussetzung für den Studieneinschluss. Anschließend wurden 22 gastrointestinale Symptome änderungssensitiv erhoben, um eine Vergleichsasis zur Erhebung nach der Einnahme zu erhalten.

8 Zitierte Literatur

- 1 Drossman DA: Rome iii: The new criteria. *Chin J Dig Dis* 2006;7:181-185.
- 2 Brocklehurst K, Salih E, McKee R, Smith H: Fresh non-fruit latex of carica papaya contains papain, multiple forms of chymopapain a and papaya proteinase omega. *Biochem J* 1985;228:525-527.
- 3 Witmann H: The fermentative action of the juice of the fruit of carica papaya *Pharm J Trans* 1878;9:449.
- 4 Osato JA, Santiago LA, Remo GM, Cuadra MS, Mori A: Antimicrobial and antioxidant activities of unripe papaya. *Life Sci* 1993;53:1383-1389.
- 5 Drenth J, Jansonius JN, Koekoek R, Swen HM, Wolthers BG: Structure of papain. *Nature* 1968;218:929-932.
- 6 Zucker S, Buttle DJ, Nicklin MJ, Barrett AJ: The proteolytic activities of chymopapain, papain, and papaya proteinase iii. *Biochim Biophys Acta* 1985;828:196-204.
- 7 Jacquet A, Kleinschmidt T, Schnek AG, Looze Y, Braunitzer G: The thiol proteinases from the latex of carica papaya I. Iii. The primary structure of chymopapain. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1989;370:425-434.
- 8 Dominguez de Maria P, Sinisterra JV, Tsai SW, Alcantara AR: Carica papaya lipase (cpl): An emerging and versatile biocatalyst. *Biotechnol Adv* 2006;24:493-499.

- 9 El Moussaoui A, Nijs M, Paul C, Wintjens R, Vincentelli J, Azarkan M, Looze Y: Revisiting the enzymes stored in the laticifers of carica papaya in the context of their possible participation in the plant defence mechanism. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:556-570.
- 10 Cho CH, Han PW: Papain reduces gastric acid secretion induced by histamine and other secretagogues in anesthetized rats. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 1984;8:177-181.
- 11 Forstner GG: Release of intestinal surface-membrane glycoproteins associated with enzyme activity by brief digestion with papain. *Biochem J* 1971;121:781-789.