



Palmitoylethanolamid, wirksames körpereigenes Analgetikum (Schmerzmittel) und Antiphlogistikum (Entzündungshemmer)

Was ist Palmitoylethanolamid?

Palmitoylethanolamid, N-(2-Hydroxyethyl)-Hexadecanamid oder Palmidrol, abgekürzt PEA, ist ein Fettsäureamid (siehe Abbildung 1), das natürlicherweise im Körper von Mensch, vielen Wirbeltieren und Wirbellosen⁽¹⁾, aber auch in Pflanzen vorkommt. Die Kohlenstoffatome im Palmitoylethanolamid-Molekül sind in einer einfachen linearen Kette angeordnet, und das zeigt, dass Palmitoylethanolamid fettlöslich ist.

Unsere Körperzellen bilden Palmitoylethanolamid als Antwort auf einen schädlichen Reiz. Dieser schädliche Reiz kann viele Ursachen haben: Gewebe- oder Zellschädigungen durch Sauerstoffmangel (Ischämie), durch von außen kommende schädliche Stoffe oder durch Traumata (Gewebsverletzungen z. B. bei einem Unfall). Sogar Pflanzenzellen bilden in Trockenperioden mehr Palmitoylethanolamid, um sich vor Trockenschäden zu schützen. In all diesen Fällen spielt Palmitoylethanolamid die Rolle eines schützenden und reparierenden Moleküls, das das Selbstheilungsvermögen des Körpers deutlich unterstützt. Außerdem enthalten Nahrungsmittel (vor allem Eier, Erdnüsse, Soja, Fleisch, Fisch und Innereien wie Leber, Herz und Nieren) kleine Mengen an Palmitoylethanolamid.

Schon vor über einem halben Jahrhundert hat sich erwiesen, dass ein Extrakt aus Eigelb eine entzündungshemmende Wirkung hat.⁽²⁾ Einige Jahre später stellte man fest, dass diese Eigenschaft dem Palmitoylethanolamid zuzuschreiben ist.⁽³⁾ Im Jahr 1957 wurde die Struktur dieser Verbindung aufgeklärt und gefunden, dass sie auch in weiteren Nahrungsmitteln vorkommt.⁽⁴⁾ Schon bald entdeckte man, dass Palmitoylethanolamid auch die Widerstandskraft erhöhen kann.^(5,6) In Tierstudien wurde nachgewiesen, dass es

hervorragend aus dem Verdauungstrakt aufgenommen wird und schnell seine therapeutische Wirkung entfaltet.^(7,8) Die therapeutische Wirkung von Palmitoylethanolamid wurde seit 1957 in über 300 wissenschaftlichen Artikeln dokumentiert.⁽⁹⁾

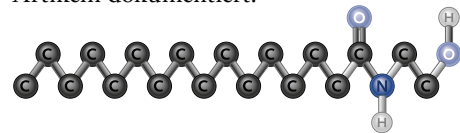


Abbildung 1: Strukturformel von Palmitoylethanolamid

Wirkungsmechanismus entdeckt von Nobelpreisträgerin Professor Rita Levi-Montalcini

Die schmerzstillende und entzündungshemmende Wirkung von Palmitoylethanolamid war Jahrzehnte lang bekannt (von 1957-1992), ohne dass irgendjemand diese Wirkung genau verstand.⁽¹⁰⁾ Daher ging das Interesse an dieser besonderen Verbindung irgendwann in den 80er-Jahren des vorigen Jahrhunderts verloren. Aber die Arbeit der italienischen Nobelpreisträgerin Rita Levi-Montalcini führte in den 90er-Jahren zu einer Veränderung. Sie wies nach, dass Palmitoylethanolamid die überaktiven Entzündungszellen (Mastzellen) bei vielen Krankheitsbildern zur Ruhe bringen kann.⁽¹¹⁻¹⁵⁾ Sie war der Motor, der in der damaligen Zeit dafür sorgte, dass Palmitoylethanolamid bei Ärzten und Wissenschaftlern wieder die nötige Aufmerksamkeit erfuhr. Dies führte zu einer Reihe klinischer Studien, die den Wert und die Unbedenklichkeit von Palmitoylethanolamid bei einer Vielzahl von Erkrankungen mit Schmerzerscheinungen deutlich machten. Inzwischen haben ihre Nachfolger viele neue Informationen zusammengetragen, die zeigen, wie wichtig die Wirkung von Palmitoylethanolamid bei der Regulation überaktiver Entzündungszellen und



Nervenzellen bei Schmerz ist.⁽¹⁶⁾ Die meisten Publikationen und Berichte der klinischen Studien zu dieser sehr interessanten Verbindung sind in der Zeit von Professor Levi-Montalcini und ihrer Forschungsgruppe in italienischer Sprache erschienen, so dass die Verbindung im Rest der Welt noch relativ unbekannt geblieben ist. Zum Glück hat sich dies in letzter Zeit geändert und es wurden viel mehr englischsprachige Artikel publiziert.

Zellschutz, Entzündungshemmung und Schmerzstillung

Palmitoylethanolamid hat im Körper drei Hauptfunktionen: Zellschutz, Entzündungshemmung und Schmerzstillung. Palmitoylethanolamid ist in vielen Körperzellen und Geweben vorhanden. Es ist essentiell für den Schutz von Zellen und Geweben vor schädlichen Reizen, die durch Sauerstoffmangel, mechanische Schädigung oder eine inflammatorische Schädigung (darunter chronische Low-grade-Entzündungen) entstehen können.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Darüber hinaus ist Palmitoylethanolamid eine entzündungshemmende Verbindung, die ihre Wirksamkeit unter anderem bei Grippe und Erkältung bewiesen hat.^(20,21) Schließlich ist Palmitoylethanolamid ein besonders guter Schmerzstiller, besonders bei chronischen Schmerzbeschwerden. Diese Wirkung wurde zuerst 1975 beschrieben.⁽²²⁾ Zusätzlich zur schmerzstillenden Wirkung wurde kürzlich erwiesen, dass Palmitoylethanolamid prinzipiell auch Angstgefühle und depressive Stimmungen abmildern kann und zudem in Tiermodellen antiepileptisch wirksam ist.⁽²³⁻²⁷⁾ Unlängst stellte sich heraus, dass Palmitoylethanolamid auch die Fähigkeit immunologisch aktiver Zellen verstärkt, Bakterien zu zerstören.⁽²⁸⁾

Wirkung und Anwendungsgebiete von Palmitoylethanolamid

Palmitoylethanolamid kann bei einer Vielzahl von Erkrankungen sinnvoll eingesetzt werden, die mit Schmerzen oder Entzündungen einhergehen. Die wissenschaftlichen Untersuchungen zu diesem Thema wurden 2012 und 2013 in zwei Monografien über Palmitoylethanolamid behandelt.^(32,33) Insgesamt wurden seit 1972 Dutzende klinischer Studien publiziert, mit denen bei Tausenden Patienten die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Palmitoylethanolamid u. a. bei chronischen Schmerzstörungen (aber auch bei akuter Zuständen wie z. B. Grippe oder Erkältung) nachgewiesen wurde. Es handelt sich um eine bedeutsame neue, von Nebenwirkungen freie Behandlungsmöglichkeit für Schmerzen und

um einen großen Durchbruch auf dem Gebiet der Bekämpfung chronischer Schmerzen.⁽³⁴⁾

Palmitoylethanolamid ist eine Verbindung, die im Laufe der Evolution vor Hunderten Millionen Jahren zuerst von Hohltieren, bestimmten im Meer lebenden Wirbellosen, gebildet wurde. Sogar Einzeller wie Hefezellen produzieren Palmitoylethanolamid.⁽³⁵⁾ Die zell- und gewebesetzende Wirkung von Palmitoylethanolamid wurde darauf in der Evolution von vielen Lebewesen übernommen, und das erklärt auch das Fehlen von Nebenwirkungen und die besonders breite Anwendbarkeit. Die präventiven und therapeutischen Wirkungen von Palmitoylethanolamid sind vor allem auf seine biologische Aktivität zurückzuführen. Palmitoylethanolamid normalisiert nämlich aus dem Gleichgewicht gebrachte biologische Prozesse wie z. B. chronische Entzündungen oder durch Traumata oder Sauerstoffmangel bedingte Schädigungen. Dies geschieht unter anderem über die Einwirkung auf einen bestimmten Kernrezeptor*, der als PPAR-Rezeptor* bezeichnet wird.^(36,37) Dieser Kernrezeptor stellt das Gleichgewicht in den gestörten Zellen wieder her, wodurch diese keine übermäßigen Entzündungsfaktoren und schmerzfördernden Substanzen mehr produzieren (siehe Abbildung 2).^(38,39) Die Aktivierung dieses Kernrezeptors spielt daher bei der Schmerzstillung eine wichtige Rolle.⁽⁴⁰⁾ Palmitoylethanolamid kann in vielen Zellen gebildet werden und auf diese Weise bei chronischen Schmerzbeschwerden wirksam sein.^(41,42) Es ist nämlich Bestandteil eines natürlichen körpereigenen Anti-Schmerz-Systems.⁽⁴³⁾ Bei jedem chronischen Schmerzsyndrom werden bestimmte Zellen, die bei Entzündungen eine Rolle spielen, übermäßig aktiviert, so die Mastzellen und die Gliazellen*. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass diese von den Neuronen abzugrenzenden Zellen im Nervengewebe chronische Schmerzen aufrechterhalten. Daher ist es sehr wichtig, diese aktivierten inflammatorischen Zellen in ihrer übermäßigen Aktivität zu bremsen. Und genau das macht Palmitoylethanolamid. Es bringt diese Zellen wieder zur Ruhe, wodurch sich chronische Schmerzsysteme im Körper erheblich verringern.^(44,45)

Neben dem beruhigenden Einfluss auf u.a. Mastzellen und Gliazellen wurden inzwischen noch viele weitere Wirkungsmechanismen identifiziert.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

Palmitoylethanolamid hat eine entzündungshemmende, zellschützende und schmerzstillende Wirkung. Darüber hinaus wirkt es auch antikarzinogen, neuroprotektiv und neuroregenerativ. Es bringt gestörte Körperprozesse wieder ins Gleichgewicht.^(49,50)

* = Erläuterung der Begriffe siehe Textende

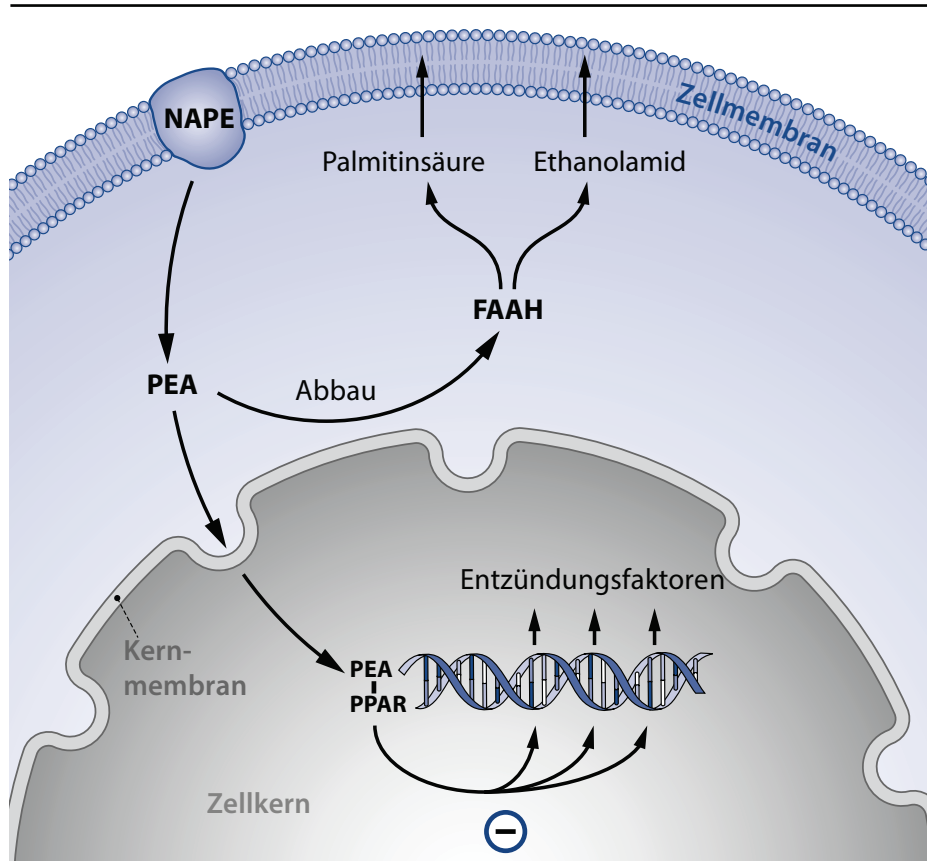


Abbildung 2: Die Wirkung von Palmitoylethanolamid FAAH: Fatty acid amide hydrolase (Fettsäureamid-Hydrolase) PPAR: Peroxisom-proliferator-aktivierter Rezeptor (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor) NAPE: N-Acyl-Phosphatidylethanolamin PEA: Palmitoylethanolamid

Dadurch lässt sich Palmitoylethanolamid bei vielen Krankheitsbildern einsetzen.⁽⁵¹⁻⁵³⁾ In Abbildung 3 sind einige der betreffenden Beschwerden in sechs Gruppen dargestellt.

Indikationen für Palmitoylethanolamid

Es gibt experimentelle Beweise und/oder Beweise aus klinischen Studien, dass Palmitoylethanolamid bei vielen Beschwerden⁽⁵⁴⁾ sinnvoll eingesetzt werden kann, dazu gehören:

Chronische Schmerzen⁽⁵⁵⁾, z. B. in folgenden Fällen:

1. Arthrose und Arthritis⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾
2. Migräne
3. Menstruation⁽⁵⁹⁾
4. Beckenbeschwerden^(60,61)
5. Prostatabeschwerden
6. Endometriose^(62,63)
7. Chronische Lumbalgie⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾
8. Chronische unerklärliche Bauchbeschwerden^(67,68)
9. Nackenschmerzen und Schleudertrauma
10. Fibromyalgie⁽⁶⁹⁾
11. Schmerzen nach Zahnextraktionen⁽⁷⁰⁾
12. Viscerale Schmerzsyndrome^(71,72)

Neuropathische Schmerzen⁽⁷³⁾, z. B. in folgenden Fällen:

1. Bandscheibenschaden⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾
2. Karpaltunnelsyndrom und anderen Nervenkompressionssyndrome^(77,78)

3. Gürtelrose⁽⁷⁹⁾
4. Multiple Sklerose^(80,81)
5. Schmerzen und Spasmen nach einem Schlaganfall (Stroke)⁽⁸²⁾
6. Chronische idiopathische axonale Neuropathie (CIAP)⁽⁸³⁾
7. Diabetes Typ 1 und 2⁽⁸⁴⁾
8. Chemotherapien⁽⁸⁵⁾
9. Bestrahlungen bei Krebs
10. Komplexes regionales Schmerzsyndrom* (engl.: CRPS) oder Sudeck-Schmerzen⁽⁸⁶⁾
11. Neuralgische Schmerzen⁽⁸⁷⁾

Chronische Entzündungen, z.B.

1. Chronische Low-grade-Entzündungen⁽⁸⁸⁾
2. Degenerative Erkrankungen wie z.B. Alzheimer und Parkinson^(89,90) (seit einigen Jahren wird immer deutlicher, dass die Neuroinflammation bei degenerativen Krankheitsbildern eine große Rolle spielt; es wurden allerdings noch keine klinischen Studien zu den Wirkungen von Palmitoylethanolamid bei diesen Erkrankungen durchgeführt)
3. MS und Amyotrophe Lateralsklerose^(91,92)
4. Entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Inflammatory Bowel Disease - IBD)
5. Metabolisches Syndrom bei Adipositas⁽⁹³⁾

* = Erläuterung der Begriffe siehe Textende

6. Atherosklerose⁽⁹⁴⁾
7. Keuchhusten⁽⁹⁵⁾
8. Vaginitis, Vulvodynie*, Vestibulitis^(96,97)
9. Blasenschmerzsyndrom*

Akute Entzündungen, z. B.

1. Grippe^(98,99)
2. Erkältungen⁽¹⁰⁰⁾
3. akute Traumata⁽¹⁰¹⁾

Da Palmitoylethanolamid einen universellen biologischen Mechanismus in Gang setzt, hat dieses Nahrungsergänzungsmittel auch bei Haustieren therapeutischen Wert, die an chronischen Schmerzzuständen oder Entzündungen leiden.⁽¹⁰²⁾ So wurden in den Niederlanden 2014 Hunderte von Hunden erfolgreich behandelt, die durch chronische Schmerzsyndrome starke Beschwerden hatten.

Chronische Schmerzen

Viele der Untersuchungen und klinischen Erfahrungen mit Palmitoylethanolamid stehen mit chronischen Schmerzbeschwerden in Zusammenhang, darunter mit schwierig zu therapierenden neuropathischen Schmerzen. Die umfangreichste klinische placebokontrollierte Studie bei chronischen Schmerzen wurde in Italien an 636 Probanden mit starken durch Bandscheibenprobleme verursachten Schmerzen durchgeführt. Hier wurde bei einer Dosierung von 600 mg Palmitoylethanolamid pro Tag nach einigen Wochen eine signifikante Abnahme der Schmerzen beobachtet (von 7 auf 2 auf einer visuellen Analogskala).⁽⁷⁴⁾ Zusätzlich zu dieser Studie

wurden auf dem Gebiet des chronischen Schmerzes noch viele andere klinische Studien durchgeführt, die positive Wirkungen erkennen ließen.⁽²⁹⁾

Eine gute Maßzahl für die Wirksamkeit eines Schmerzmittels ist die so genannte Number Needed to Treat (NNT) oder Anzahl der notwendigen Behandlungen. Sie gibt die Anzahl Patienten an, die behandelt werden müssen, um bei einem Patienten das gewünschte Therapieziel zu erreichen. Sehr beeindruckend ist, dass Palmitoylethanolamid bei chronischem Schmerz eine NNT von 1,5 hat. Das ist im Vergleich zu Amitriptylin, einem Schmerzmittel und Antidepressivum aus der Schulmedizin, das bei dieser Indikation oft eingesetzt wird, ein sehr gutes Ergebnis.

Amitriptylin hat eine NNT von nur 4,6 und erzeugt dadurch viel mehr Nebenwirkungen. Palmitoylethanolamid ist bei chronischem Schmerzen somit wirksam und unbedenklich und sollte viel öfter als Therapiemöglichkeit erwogen werden.⁽¹⁷⁸⁾

Schutz von Zellen und Geweben

Palmitoylethanolamid hat eine breite biologische Wirkung. Aus vielen Tierversuchen, bei denen Zell- oder Gewebeschädigungen provoziert wurden, geht hervor, dass Palmitoylethanolamid diese Zellen und Gewebe vor Schäden schützen kann.⁽¹⁰³⁾ Dies wurde zuerst in den 1980er-Jahren erkannt.^(104,105) Eines der ersten Gewebe, an denen die schützende Wirkung von Palmitoylethanolamid auffiel, war der Herzmuskel.⁽¹⁰⁶⁾ Kürzlich stellte sich



Abbildung 3: Indikationen für Palmitoylethanolamid (einige hier verwendete Begriffe finden Sie in der Erläuterung der Begriffe am Textende).

* = Erläuterung der Begriffe siehe Textende

heraus, dass Palmitoylethanolamid auch die Nierenzellen schützen kann, was besonders für Diabetiker eine wichtige Neuigkeit darstellt.⁽¹⁰⁷⁾

Prävention und Therapie von Diabetes-komplikationen

Palmitoylethanolamid kann bei Zell- und Gewebeschädigungen, die mit Diabetes Typ 1 oder 2 zusammenhängen, von präventivem und therapeutischem Nutzen sein. Mehrere Experimente weisen darauf hin, ebenso klinische Studien.⁽¹⁰⁸⁾ Die drei wichtigen Wirkungen von Palmitoylethanolamid dabei sind folgende:

- Hemmung der Zellschädigung infolge oxidativer oder inflammatorischer Prozesse
- Unterstützung von Reparaturmechanismen
- Anregung zur Regeneration

Diese Mechanismen können bei Gewebe- und Organschäden, die sich bei Diabetikern auf lange Sicht entwickeln, große Bedeutung haben.

Diabetische Polyneuropathie

Etwa die Hälfte aller Diabetiker entwickelt mit der Zeit eine periphere Neuropathie durch eine oxidative Schädigung des peripheren Nervensystems. Dies ist der Teil des Nervensystems, der die Reize zwischen dem zentralen Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) und den Muskeln, Drüsen und Sinnesorganen des Körpers weiterleitet. Die hieraus entstehenden Beschwerden offenbaren sich meist als Gefühlsminderung in den Gliedmaßen, Schmerzen, motorische Probleme und Ausfallerscheinungen. Aber auch die Nervenleitung zu den lebenswichtigen Organen wie Herz, Leber und Nieren kann gestört werden.

In Italien wird Palmitoylethanolamid schon seit Jahren bei diabetischer schmerzhafter Neuropathie, Retinopathie* und Augenbeschwerden verordnet.^(109,110) Klinische Studien lassen den Wert von Palmitoylethanolamid bei durch Diabetes verursachtem neuropathischen Schmerz erkennen.⁽¹¹¹⁾ Eine placebokontrollierte Studie hat gezeigt, dass Palmitoylethanolamid (1200 mg/Tag) eine Verbesserung der gestörten Nervenleitung und eine Schmerzminderung bewirken kann.⁽¹¹²⁾ Ferner wurde herausgefunden, dass Palmitoylethanolamid Nerven regenerierende und Nerven schützende Eigenschaften haben kann, was bei einer Erkrankung wie Diabetes von besonderer Bedeutung ist.⁽¹¹³⁾

Grauer Star und diabetische Retinopathie

Diabetes erhöht das Risiko, an Retinopathie und anderen Augenleiden zu erkranken. Palmitoylethanolamid wirkt der Entwicklung des Grauen Stars entgegen, indem es die inflammatorischen und oxidativen Prozesse hemmt.⁽¹¹⁴⁾ Es wird in den Nervenzellen des Auges gebildet, vermutlich um die Zellen vor den „Angriffen der Zuckermoleküle“ zu schützen.⁽¹¹⁵⁾ Studien an Ratten lassen erkennen, dass Palmitoylethanolamid die Entwicklung diabetischer Schäden an den Augen verzögern, darüber hinaus auch den Blutdruck senken kann (was für die Augen ebenfalls von Vorteil ist) und dass es zudem eine schützende Wirkung auf die Gefäßwände ausüben könnte.^(116,117)

Diabetische Nephropathie

Mittlerweise ist klar, dass die bei Diabetes eintretende Nierenschädigung auf eine chronische Entzündung zurückzuführen ist.^(118,119) Diabetes mellitus ist die wichtigste Ursache für chronisches Nierenversagen. Palmitoylethanolamid aktiviert den Kernrezeptor (PPAR) und schützt dadurch die Niere.⁽¹²⁰⁾ In einem Tiermodell für Diabetes mellitus schützt Palmitoylethanolamid (30 mg/kg/Tag) signifikant vor oxidativem Stress während des Krankheitsverlaufs.⁽¹²¹⁾ Auch scheint Palmitoylethanolamid Nierenschädigungen durch Sauerstoffmangel zu beschränken, weshalb seine Verwendung bei Nierentransplantationen in Betracht gezogen werden kann.⁽¹²²⁾

Schutz des Nervensystems

Palmitoylethanolamid passiert leicht die Blut-Hirn-Schranke und schützt das Nervengewebe vor oxidativem Stress, bei Sauerstoffmangel und vor Neuroinflammation.^(123,124) Vor allem im Gehirn (das einen hohen Energiebedarf hat) werden viele freie Radikale gebildet, so dass diese Verbindung eine wichtige Rolle spielen kann.⁽¹²⁵⁾ Es gibt Hinweise darauf, dass Palmitoylethanolamid das Nervengewebe vor Ischämierperfusionsschäden* (bei einem Schlaganfall) und akuten Schädigungen des Zentralnervensystems schützen kann. In einem Tiermodell für traumatische Hirnverletzungen schützt Palmitoylethanolamid sowohl das Nervengewebe als auch die Blutgefäße.⁽¹²⁶⁾ In diesem Modell zeigt Palmitoylethanolamid seine vielen wichtigen biologischen Wirkungen: Es hemmt die Infiltration von Entzündungszellen in das verletzte Hirngewebe und es regelt die homöostatischen Niveaus und die Niveaus einer Reihe wichtiger Marker, so von Nitrotyrosin* und iNOS*, wieder ein. Schließlich repariert Palmitoylethanolamid die gestörten Verhaltens-

* = Erläuterung der Begriffe siehe Textende

weisen der Tiere mit Hirnschädigung. Dies alles weist auf eine klare neuroprotektive Wirkung.⁽¹²⁷⁾ Auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wurde ein günstiger Einfluss festgestellt, u. a. bei Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Multipler Sklerose.⁽¹²⁸⁻¹³¹⁾ Palmitoylethanolamid hemmt die entzündungs- und altersbedingte Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten in Alzheimer-Modellen und verbessert das Langzeitgedächtnis bei älteren Tieren.⁽¹³²⁾ Auf Grundlage dieser Studien wird Palmitoylethanolamid daher als Neuroprotektivum angesehen.^(133,134)

Schutz von Nieren und Blase

Im Tierversuch wurde kürzlich beobachtet, dass Palmitoylethanolamid (30 mg/kg/Tag) die Nieren vor oxidativer Schädigung schützt.⁽¹³⁵⁾ Zudem kann es die Nieren vor Schäden durch zu hohen Blutdruck schützen.⁽¹²¹⁾ In Tiermodellen der Blasenentzündung konnte Palmitoylethanolamid sowohl die schmerzbezogenen Aspekte als auch die Entzündung hemmen.^(136,137) Auch die chronischen Schmerzreflexe, die bei chronischen Blasenentzündungen entstehen können, konnten mit Palmitoylethanolamid gedämpft werden.⁽¹³⁸⁾

Schutz von Herz und Blutgefäßen

Eine Funktionsstörung des Gefäßendothels (durch Abnahme der Stickstoffmonoxid-Bildung in der Gefäßwand) führt zu einer weniger guten Gefäßerweiterung (Vasodilatation), einer Erhöhung des Blutdrucks, Zunahme der Arteriosklerose und einem höheren Thromboserisiko. Palmitoylethanolamid hat auf diesen pathologischen Prozess einen günstigen Einfluss.^(139,140) In einer kürzlich veröffentlichten Tierstudie wurde gezeigt, dass Palmitoylethanolamid das Herz über antioxidative, antiapoptotische und antiinflammatorische Mechanismen vor Ischämie-reperfusionsschäden (bei Angina pectoris, Myokardinfarkt) schützt.

Unterstützung bei Krebs

Hinweise darauf, dass Palmitoylethanolamid eine Antikrebswirkung hat, stammen bereits aus dem vorigen Jahrhundert.⁽¹⁴¹⁾ Durch verschiedene Mechanismen, darunter die Inhibition proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , einen allgemein bekannten Wirkungsmechanismus dieser Substanz, schützt es möglicherweise vor Krebs bzw. Krebsprogression. Aber es gibt dazu noch weitere Gründe, die die Antikrebswirkung von Palmitoylethanolamid erklären können.^(142,143) Palmitoylethanolamid und ähnliche natürliche Verbindungen scheinen nämlich die Apoptose (Zelltod) von Krebszellen beschleunigen zu können.⁽¹⁴⁴⁾ In einem Modell für schwarzen

Hautkrebs (Melanom) zeigte sich, dass Palmitoylethanolamid das Wachstum der malignen Zellen hemmen konnte.⁽¹⁴⁵⁾ Die Nahrungsergänzung mit Palmitoylethanolamid in Tiermodellen konnte die Überlebenszeit bei bestimmten Krebsarten signifikant und auffallend verlängern.⁽¹⁴⁶⁾ Auch in Brustkrebsmodellen können Palmitoylethanolamid und ähnliche natürliche Verbindungen möglicherweise eine relevante Wirkung haben.^(147,148) Palmitoylethanolamid kann erwiesenermaßen auch den überaktiven Metabolismus von Krebszellen hemmen.⁽¹⁴⁹⁾

Schutz des Darms

In einem Tiermodell wurde durch Blockade der Blutzufuhr eine Darmschädigung provoziert. Wie sich erwies, konnte Palmitoylethanolamid diese Schädigung begrenzen.⁽¹⁵¹⁾ In einer kürzlich veröffentlichten In-vitro-Studie wurde beobachtet, dass Palmitoylethanolamid eine hemmende Wirkung auf verschiedene proinflammatorische Marker hatte und dass es makroskopische Manifestationen, die mit Darmentzündungen wie Colitis ulcerosa einhergehen, verbessern konnte.⁽¹⁷⁶⁾

Grippe und Erkältung

In sechs klinischen placebokontrollierten Doppelblind-Studien an über 3000 Probanden stellte sich heraus, dass Palmitoylethanolamid bei der Behandlung und Prophylaxe von Grippe und Erkältungen wirksam und unbedenklich ist. Die dabei eingesetzten Dosierungen variierten zwischen 1200 und 1600 mg pro Tag. Palmitoylethanolamid schien in diesen Studien unbedenklich und ohne Nebenwirkungen zu sein, selbst bei Kleinkindern über 4 Jahre. Bei Kindern wurde eine Dosierung von etwa 20 mg/kg Körpergewicht vorgenommen. Zusammengefasst reduzierte Palmitoylethanolamid das Grippeerisiko um 30-60%. Bei bereits bestehenden Grippeerkrankungen minderte die Nahrungsergänzung mit Palmitoylethanolamid die Symptomschwere und das Krankheitsgefühl. Außerdem war der Grippeverlauf signifikant kürzer als bei Personen, die keine Nahrungsergänzung erhielten. Palmitoylethanolamid scheint damit ein wichtiges neues prophylaktisches und therapeutisches Mittel zur Behandlung von Grippe zu sein. Seine Wirkung bietet Möglichkeiten zum Einsatz als natürliche und unbedenkliche Alternative zu Grippeimpfungen und Grippemedikamenten.⁽¹⁷⁷⁾

Weitere mögliche Anwendungsgebiete für Palmitoylethanolamid

Verschiedene (präklinische) Studien und klinische Erfahrungen lassen an weitere

mögliche Anwendungsgebiete für Palmitoylethanolamid denken:

- Zungenbrennen (Burning Mouth Syndrome): Diese Erkrankung ist wahrscheinlich die Folge einer Small-Fiber-Neuropathie. Palmitoylethanolamid (1200 mg/Tag) hilft manchmal in diesem Fall, vor allem in Kombination mit R-Alpha-Liponsäure.
- Osteoarthritis, Arthrose, rheumatoide Arthritis und andere rheumatoide Erkrankungen: In-vitro- und tier-experimentelle Studien lassen vermuten, dass Palmitoylethanolamid gegen Gelenkentzündung und die damit einhergehenden chronischen Schmerzen hilft.
- Migräne: Eine Pilotstudie legt nahe, dass Palmitoylethanolamid (1200 mg/Tag) die Häufigkeit, Dauer und Schwere von Migräneanfällen verringert.
- Glaukom: Verbindungen wie Palmitoylethanolamid spielen eine Rolle beim Schutz der Augen bei Glaukom (Grüner Star).⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾ Zwei verschiedenen klinischen Studien zufolge führte die Nahrungsergänzung mit Palmitoylethanolamid (1200 mg/Tag) zu einer Verbesserung des Augeninnendrucks.^(155,156) Die alleinige Anwendung von Palmitoylethanolamid bei Glaukom scheint aufgrund der mäßigen Wirkung jedoch nicht so ratsam. Allerdings kann es einem Behandlungskonzept für Glaukom beigelegt werden, wenn die Wirksamkeit der anderen Medikamente verbessert werden muss.
- Juckreiz: Palmitoylethanolamid wirkt schmerzstillend, scheint aber auch den Juckreiz zu besänftigen.⁽¹⁵⁷⁾
- Kounis-Syndrom: Diese besondere Form der Angina pectoris ist durch viele und übermäßig aktive Mastzellen im Herz gekennzeichnet^(158,159); Palmitoylethanolamid hemmt die Aktivierung der Mastzellen.⁽¹⁶⁰⁾
- Atopisches Ekzem und Psoriasis: Durch seine entzündungshemmende Wirkung kann Palmitoylethanolamid bei diesen beiden Hautentzündungen positive Unterstützung leisten.⁽¹⁶¹⁻¹⁶⁴⁾
- Verschiedene chronische Erkrankungen, bei denen Mastzellen eine pathologische Rolle spielen, von der Strahlenproktitis bis zum Reizdarmsyndrom (RDS).⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾

Metabolismus

Palmitoylethanolamid kann in nahezu jeder Körperzelle produziert werden. Die Palmitoylethanolamid-Synthese ist eine

so genannte „On-demand“-Synthese. Das bedeutet, dass die Zellen dann Palmitoylethanolamid produzieren, wenn es benötigt wird. Benötigt wird es in Situationen, in denen die Zelle oder das Gewebe geschädigt wird oder geschädigt zu werden droht. Diese Situationen reichen von Entzündungen wie Grippe oder Keuchhusten bis hin zu Infarkten und Nervenschädigungen, die zu chronischen Schmerzen führen. In bestimmten chronischen Situationen jedoch wird das intern gebildete Palmitoylethanolamid in der Zelle durch intrazelluläre Enzyme wie das Enzym FAAH^{*} beschleunigt wieder abgebaut. In Krebszellen beispielsweise ist dieses Enzym als Glied des übersteigerten Krebszellenmetabolismus zu aktiv. Das Krebszellen hemmende und schmerzstillende Palmitoylethanolamid ist dadurch in der Zelle in zu geringer Konzentration vorhanden. Gleiches gilt auch für andere chronische Erkrankungen. In solchen Situationen versucht die Zelle, zusätzliches Palmitoylethanolamid zu synthetisieren, aber das reicht nicht immer aus. In diesen pathologischen Situationen mit zu geringer Produktion und/oder zu starkem Abbau ist es sinnvoll, zusätzliches Palmitoylethanolamid als Nahrungsergänzung zuzuführen.

Der Metabolismus von Palmitoylethanolamid in der einzelnen Zelle ist im Ansatz einfach. Die Zelle kann Palmitoylethanolamid aus fettähnlichen Komponenten aufbauen, die in der Zellmembran bereits vorhanden sind (über die Vorstufe NAPE^{*}). Der Abbau ist ebenso einfach: jede Zelle, in der Palmitoylethanolamid gebildet werden kann, verfügt auch über das Enzym FAAH. Dieses Enzym kann Palmitoylethanolamid bis in seine Bausteine wieder abbauen, die dann erneut in die Membran aufgenommen werden. Ein schönes Beispiel für das Recycling im Körper.

Sicherheit

In den Studien zu Palmitoylethanolamid sind keine unerwünschten Nebenwirkungen aufgetreten, auch nicht bei älteren Personen und Kindern.^(29,30) In klinischen Studien wurden ohne unerwünschte Nebenwirkungen Dosierungen bis zu 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag angewendet (abgesehen von harmlosen Nebenwirkungen, die auch beim Placebo vorkommen).⁽¹⁶⁸⁾ Der LD50-Wert (die Dosierung, bei der 50% der Versuchstiere sterben) lässt sich nicht bestimmen, weil die Verbindung ein natürliches Fett ist, das bei Verabreichung höherer Dosierungen von den Enzymen im Darm (Lipasen) einfach verdaut wird. Ob es unbedenklich ist, Palmitoylethanolamid während der Schwangerschaft anzuwenden,

* = Erläuterung der Begriffe siehe Textende

ist noch unzureichend untersucht. Vermutlich ist es ebenso unbedenklich wie Erdnüsse und Eier. Da der Abbau von Palmitoylethanolamid so einfach ist und auf Zellniveau erfolgt, ist eine Dosisanpassung bei Nierenerkrankungen wahrscheinlich nicht erforderlich. Das gilt auch für Leberinsuffizienz. Dennoch wird empfohlen, bei Nieren- und Leberinsuffizienz mit 1 x 400 mg pro Tag vorsichtig zu beginnen und die Dosis langsam (innerhalb einer Woche) auf die normale Dosierung von 1200 mg/Tag zu steigern.

Nach dem jetzigen Kenntnisstand gibt es keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen Palmitoylethanolamid und schulmedizinischen Arzneimitteln.

Synergie

In Kombination mit Schmerzmitteln: Palmitoylethanolamid erhöht die Wirksamkeit von Schmerzmitteln wie Opiaten, Amitriptylin und Pregabalin. Auch kann es eingesetzt werden, um die Dosierung dieser Arzneimittel zu senken oder sie nach einiger Zeit sogar ganz zu ersetzen.⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾

In Kombination mit Zytostatika: Palmitoylethanolamid schützt vor den toxischen Wirkungen vieler Medikamente, die in einer Chemotherapie verabreicht werden. Es wird empfohlen, möglichst nach Rücksprache mit dem Onkologen bereits vor der Chemotherapie mit Palmitoylethanolamid (1200 mg/Tag) zu beginnen und die Einnahme erst einige Monate nach Ende der Chemotherapie zu beenden. Zudem hat Palmitoylethanolamid eine intrinsische Anti-Tumor-Wirkung, weshalb die Verabreichung einer Chemotherapie in Kombination mit Palmitoylethanolamid einen zweifachen therapeutischen Nutzen haben kann: eine bessere Wirkung der Chemotherapie und einen besseren Schutz der Körperzellen vor den Nebenwirkungen der Chemotherapie.

Bei Diabetes: Da Palmitoylethanolamid und R-Alpha-Liponsäure bei oxidativem Stress durch Diabetes synergistisch wirken, sollte erwogen werden, außer Palmitoylethanolamid auch R-Alpha-Liponsäure zu verabreichen (mindestens 3x täglich 100 mg). Die Kombination von Palmitoylethanolamid und R-Alpha-Liponsäure wirkt schmerzstillend und zellschützend.

Sonstiges: Bei neuropathischen Beschwerden kann Palmitoylethanolamid auch zusammen mit Nahrungsergänzungsmitteln wie Acetyl-L-Carnithin verabreicht werden. Die Kombination mit Vitamin D3 kann bei chronischen Schmerzbeschwerden ebenfalls sehr sinnvoll sein.

Palmitoylethanolamid: Wählen Sie eine reine Form!

Damit Palmitoylethanolamid seine beste Wirkung erzielen kann, sollten Sie ein möglichst reines Produkt wählen, ohne Zusatz unnötiger Hilfsstoffe oder anderer Zutaten wie Heilkräuter, deren Wirksamkeit in Kombination mit Palmitoylethanolamid nicht untersucht wurde.⁽³¹⁾ Außerdem ist auch die Dosierung wichtig. Nicht alle Produkte auf dem Markt enthalten eine ausreichend hohe Dosis pro Kapsel oder Tablette.

Dosierung und Anwendung

Die empfohlene Standard-Tagesdosis Palmitoylethanolamid für therapeutische Zwecke beträgt 1200 mg und sollte am besten über den Tag verteilt eingenommen werden (z. B. je 400 mg am Morgen, Mittag und Abend oder 800 mg am Morgen und 400 mg am Abend).

Palmitoylethanolamid hat mehrere verschiedene Wirkungsmechanismen, darunter schnelle^(172,173) und langsamere.^(174,175) Es kann daher auch vorkommen, dass die schmerzstillende Wirkung erst langsam einsetzt. Nehmen Sie dieses Mittel deshalb mindestens zwei Monate lang ein. Erst nach zwei Monaten konsequenter Anwendung kann die Wirkung von Palmitoylethanolamid richtig beurteilt werden. Wenn die Wirkung nach einem Monat als zu gering empfunden wird, kann die Dosis verdoppelt werden. Wenn eine schnelle Schmerzstillung erforderlich ist, hat sich in der Praxis bewährt, Palmitoylethanolamid bei der Einnahme unter die Zunge zu streuen. Dies führt über die Blutgefäße in der Mundschleimhaut möglicherweise zu einer schnelleren Aufnahme in den Blutkreislauf. Wenn der gewünschte Effekt nach zwei Monaten erreicht ist, kann die Dosierung in vielen Fällen auf 800 mg pro Tag verringert werden.

Nach vier Monaten kann man manchmal sogar mit 400 mg pro Tag auskommen oder versuchen, die Einnahme ganz zu beenden. Wenn das Ergebnis nach Absenken der Dosis abnimmt, wird empfohlen, die Dosierung wieder auf 800-1200 mg pro Tag zu steigern.

Als Erhaltungsdosis für Personen ohne ernsthafte gesundheitliche Beschwerden sind ca. 400 mg pro Tag ausreichend. In Grippeperioden können 2 x 400 mg pro Tag als vorbeugende Dosierung eingenommen werden. Beim Ausbrechen der Grippe werden 1200-1600 mg pro Tag empfohlen.

Die Resorption von Palmitoylethanolamid ist vermutlich besser, wenn das Ergänzungsmittel nach der Mahlzeit eingenommen

wird, aber darüber gibt es keine eindeutigen Untersuchungen.

Erläuterung der Begriffe

Mastzellen: Zellen, die unter anderem in der Schleimhaut von Luftwegen, Nase und Darm vorkommen, aber auch in der Haut und anderen Geweben. Diese Zellen produzieren unter anderem Histamin, das in körnchenförmigen Einlagerungen (sog. Granula) gespeichert wird. Mastzellen können beispielsweise durch Beschädigung oder den Kontakt mit einem Allergen aktiviert werden. Der Inhalt der Granula wird dann freigesetzt (Degranulation) und verursacht eine Entzündungsreaktion.

Kernrezeptor: Ein Rezeptor, der sich im Zellkern befindet und Bindungen mit bestimmten Stoffen wie Hormonen eingehen kann. Durch die Bindung dieser Stoffe an den Kernrezeptor übt dieser in der Folge Einfluss auf die DNA aus, wodurch bestimmte Gene mehr oder minder exprimiert werden (ein Beispiel dafür ist, dass Palmitoylethanolamid an den Kernrezeptor bindet und dieser die DNA so beeinflusst, dass die Bildung von Entzündungsfaktoren verringert wird).

PPAR-Rezeptor: Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor, ein spezifischer Kernrezeptor, der in verschiedenen Geweben vorkommt. Ursprünglich wurde angenommen, dass diese Rezeptoren die Zahl der Peroxisome (Zellorganellen, die u.a. die Entgiftung bestimmter Schadstoffe übernehmen) in der Zelle vergrößern könnten. Später stellte sich heraus, dass die PPAR viel mehr Funktionen haben und dass sie bei der Zelldifferenzierung, Entwicklung und dem Metabolismus höherer Organismen eine unabdingbare Rolle spielen.

Gliazellen: (griechisch: glia = Leim) von den Neuronen abzugrenzende Zellen, die im Nervensystem vorkommen und die Neuronen schützen und versorgen. Das Verhältnis Gliazellen/Nervenzellen beträgt etwa 10:1. Im Gegensatz zu den Neuronen können sich Gliazellen teilen.

CIAP: Chronische idiopathische axonale Neuropathie, eine Erkrankung der Nerven mit unbekannter Ursache, die zu einer Gefühlsverminderung oder -veränderung und einem mehr oder minder starken Ausfall der Muskelfunktion führt.

Ischias: vollständige Bezeichnung: Ischiasneuralgie. Eine Form von Nervenschmerzen (Neuralgie) im Rücken. Die Schmerzen werden durch Druck auf die Wurzel des Ischiasnervs ausgelöst, wo dieser aus der Wirbelsäule austritt. Ischias wird oft durch einen Bandscheibenvorfall verursacht.

Perineale Nervenschmerzen: Nervenschmerzen im Gebiet zwischen Anus und äußeren Geschlechtsorganen (Perineum).

Vulvodynie: Missempfindungen (Brennen, Irritationen und Schmerzen) im Bereich der Vulva.

Interstitielle Zystitis: auch schmerzhaftes Blasensyndrom oder chronisches Blasen-schmerzsyndrom genannt; dabei handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die Missempfindungen und Schmerzen in der Blase und dem umgebenden Beckenbereich verursacht und nicht auf eine Blaseninfektion oder Nierensteine zurückzuführen ist.

Stille Entzündung: chronische Low-grade-Entzündungsprozesse.

Viszerale Schmerzsyndrome: Schmerzen in einem oder mehreren Organen (Viscera).

Komplexes regionales Schmerzsyndrom* (engl.: CRPS) oder Sudeck-Schmerzen: Ein Syndrom mit lang andauernden Schmerzen in einem Gliedmaßenabschnitt, oft ein brennendes Gefühl, meist nach einem Trauma, einer Operation und Immobilisierung. Dabei treten Gefühlsveränderungen, Muskelabbau und Durchblutungsstörungen auf.

Neuralgische Schmerzen: Nervenschmerzen.

Vestibulitis: eine Erkrankung, die zu einem Wund- oder Schmerzgefühl und Brennen am Scheideneingang führt.

Retinopathie: (Retina = Netzhaut; -pathie = Erkrankung) eine Schädigung der Netzhaut, der lichtempfindlichen Auskleidung des inneren Auges. Sie ist oft eine Folge der zunehmenden Schädigung kleiner Blutgefäße im Auge, u. a. hervorgerufen durch einen schlecht eingestellten Diabetes mellitus.

Ischämie-Reperfusionsschädigung: Gewebeschädigung als Folge der wiederhergestellten Durchblutung nach Minderdurchblutung/Sauerstoffmangel beispielweise durch einen Infarkt. Anstelle zur Wiederherstellung der ursprünglichen Funktion führt eine Wiederherstellung der Durchblutung zunächst zu einer Zunahme von oxidativem Stress und einer Entzündung.

Nitrotyrosin: ein Stoff, der im Körper infolge einer oxidativen Schädigung entstehen kann. Er dient als Biomarker für Zellschäden und Entzündungserkrankungen und ist bei bestimmten Krankheitsbildern wie z. B. rheumatoider Arthritis erhöht.

iNOS: induzierbare NO-Synthase; Enzym, das die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) katalysieren kann. NO ist ein sehr wichtiger Botenstoff im Körper. iNOS sorgt speziell bei Abwehrreaktionen für die Bildung von NO und ist bei Entzündungsprozessen erhöht.

* = Erläuterung der Begriffe siehe Textende

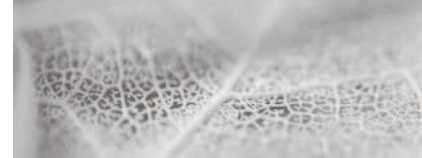
FAAH-Enzym: Fatty Acid Amide Hydrolase (Fettsäureamid-Hydrolase); ein Enzym, das für den Abbau von Palmitoylethanolamid und ähnlichen Verbindungen in der Zelle sorgt.

NAPE: N-Acyl-Phosphatidylethanolamin, der Vorläuferstoff (Präkursor) von Palmitoylethanolamid in der Zelle. NAPE wird aus Phosphorlipiden gebildet, die in der Zellmembran vorhanden sind, und danach mit Hilfe bestimmter Enzyme u. a. zu Palmitoylethanolamid umgesetzt.

Literaturhinweise

- Sepe N, et al. Bioactive long chain N-acylethanolamines in five species of edible bivalve molluscs. Possible implications for mollusc physiology and sea food industry. *Biochim Biophys Acta*. 1998 Jan 15;1389(2):101-11.
- Coburn AF, Graham CE, Hanninger J. The effect of egg yolk in diets on anaphylactic arthritis (passive Arthus phenomenon) in the guinea pig. *J Exp Med*. 1954;100:425-435.
- Ganley OH, Graeseli E, Robinson HJ. Anti-inflammatory activity on compounds obtained from egg yolk, peanut oil, and soybean lecithin. *J Lab Clin Med*. 1958;57:709-723.
- Kuehl FA, et al. The identification of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory agent. *J Am Chem Soc*. 1957;79:5577-5578.
- Raskova H, Masek K, Linet O. Nonspecific resistance induced by palmitoylethanolamide. *Toxicol*. 1972;10:485-490.
- Raskova H, Masek K. Nouvelles possibilités d'augmentation de la résistance non-spécifique. [Novel possibilities of enhancing non specific resistance]. *Therapie*. 1967;22:1241-1246.
- Costa B, et al. Therapeutic effect of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: inhibition of nitric oxide and cyclo-oxygenase systems. *Br J Pharmacol*. 2002 Oct;137(4):413-20.
- Mazzari S, et al. N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol* 1996;300:227-236.
- Keppel Hesselink JM. Evolution in pharmacologic thinking around the natural analgesic palmitoylethanolamide: from nonspecific resistance to PPAR- α agonist and effective nutraceutical. *J Pain Res*. 2013;6:625-34. doi: 10.2147/JPR.S48653.
- Calignano A, et al. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature*. 1998 Jul 16;394(6690):277-81.
- Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast cells increase in tissues of neonatal rats injected with the nerve growth factor. *Brain Res*. 1977;133:358-366.
- Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions*. 1993;39 Spec No:C145-147.
- Levi-Montalcini R, et al. Nerve growth factor: from neurotrophin to neokine. *Trends Neurosci*. 1996;19:514-520.
- Keppel Hesselink JM, Professor Rita Levi-Montalcini on nerve growth factor, mast cells and palmitoylethanolamide, an endogenous antiinflammatory and analgesic compound. *J Pain Relief*. 2013;2:114.
- De Filippis D, et al. New Insights in Mast Cell Modulation by Palmitoylethanolamide. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 2013, 12, 78-83
- Skaper SD, Facci L, Giusti P. Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? *Immunology*. 2013 Sep 11. doi: 10.1111/imm.12170.
- Bachur NR, et al. Fatty acid amides of ethanolamine in mammalian tissues. *J Biol Chem*. 1965;240:1019-1024.
- Hansen HS. Palmitoylethanolamide and other anandamide congeners. Proposed role in the diseased brain. *Experimental Neurology* 2010 July ; 224.(1): Pages 48-55
- Endocannabinoid Research Group, De Filippis D, et al. Levels of endocannabinoids and palmitoylethanolamide and their pharmacological manipulation in chronic granulomatous inflammation in rats. *Pharmacol Res*. 2010 Apr;61(4):321-8. Epub 2009 Nov 17.
- Perlik F, Rasková H, Elis J. Anti-inflammatory properties of N(2-hydroxyethyl) palmitamide. *Acta Physiol Acad Sci Hung*. 1971;39: 395-400.
- Kahllich R, et al. Studies on prophylactic efficacy of N-2-hydroxyethyl palmitamide (Impulsin) in acute respiratory infections. Serologically controlled field trials. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1979;23:11-24.
- Masek K, Perlik F. Letter: slow encephalopathies, inflammatory responses, and arachis oil. *Lancet*. 1975;2:558.
- Yu HL, et al. N-palmitoylethanolamide, an endocannabinoid, exhibits antidepressant effects in the forced swim test and the tail suspension test in mice. *Pharmacol Rep*. 2011 May-Jun;63(3):834-9.
- Moise AM, et al. An endocannabinoid signaling system modulates anxiety-like behavior in male Syrian hamsters. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Oct;200(3):333-46. doi: 10.1007/s00213-008-1209-5. Epub 2008 Jun 11.
- Citraro R, et al. Antiepileptic action of N-palmitoylethanolamine through CB1 and PPAR- α receptor activation in a genetic model of absence epilepsy. *Neuropharmacology*. 2013 Jun;69:115-26. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.017. Epub 2012 Dec 1.
- Sheerin AH, et al. Selective antiepileptic effects of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid. *Epilepsia*. 2004 Oct;45(10):1184-8.
- Lambert DM, et al. Anticonvulsant activity of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid, in mice. *Epilepsia*. 2001 Mar;42(3):321-7.
- Redlich S, et al. Palmitoylethanolamide stimulates phagocytosis of *Escherichia coli* K1 and *Streptococcus pneumoniae* R6 by microglial cells. *J Neuroimmunol*. 2012 Mar;244(1-2):32-4. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.12.013. Epub 2012 Jan 12.
- Keppel Hesselink JM. New targets in pain, non-neuronal cells, and the role of palmitoylethanolamide. *Open Pain J*. 2012;5:12-23.
- Perlik F, et al. Controlled clinical trial with "PEA" in children institutions. (in Czech) *Cs Fysiol*. 1969; 18: 345-346 .
- Keppel Hesselink JM. Chronic idiopathic axonal neuropathy and pain, treated with the endogenous lipid mediator palmitoylethanolamide: a case collection. *International Medical Case Reports Journal* 2013;6:1-5
- Keppel Hesselink JM. New targets in pain, non-neuronal cells, and the role of palmitoylethanolamide. *Open Pain J*. 2012;5:12-23.
- Keppel Hesselink JM, de Boer T, Witkamp R. Palmitoylethanolamide: a natural body-own anti-inflammatory agent, effective and safe against influenza and common cold. *Int J Inflam*. 2013;2013:151028. Epub 2013 Aug 27.
- Palomba R, et al. The novel therapeutic targets in the treatment of chronic pain. *Transl Med UniSa*. 2012 Apr 30;3:57-61.
- Giulio G, et al. Genetic Manipulation of Palmitoylethanolamide Production and Inactivation in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS ONE* 4(6): e5942. doi:10.1371/journal.pone.0005942
- Di Cesare ML, et al. Palmitoylethanolamide is a disease-modifying agent in peripheral neuropathy: pain relief and neuroprotection share a PPAR-alpha-mediated mechanism. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:328797.
- LoVerme J, et al. The search for the palmitoylethanolamide receptor. *Life Sci*. 2005;77:1685-1698.
- Khasabova IA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor mediates acute effects of palmitoylethanolamide on sensory neurons. *J Neurosci*. 2012;32: 12735-12743.
- Paterniti I, et al. Molecular evidence for the involvement of PPAR- α and PPAR- γ in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma. *J Neuroinflammation*. 2013;10:20.
- LoVerme J, et al. Rapid broad-spectrum analgesia through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 319 (3): 1051-1061. doi: 10.1124/jpet.106.111385
- Muccioli GG, Stella N. Microglia produce and hydrolyze palmitoylethanolamide. *Neuropharmacology*. 2008 Jan; 54(1): 16-22
- Skaper SD, Facci L. Mast cell-glia axis in neuroinflammation and therapeutic potential of the anandamide congener palmitoylethanolamide. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012 Dec 5;367(1607):3312-25. doi: 10.1098/rstb.2011.0391.
- Starowicz K, Przewlocka B. Modulation of neuropathic-pain-related behaviour by the spinal endocannabinoid/endovanilloid system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012 Dec 5;367(1607):3286-99. doi: 10.1098/rstb.2011.0392
- Luongo L, et al. Palmitoylethanolamide reduces formalin-induced neuropathic-like behaviour through spinal glial/microglial phenotypical changes in mice. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Feb 1;12(1):45-54.
- De Filippis D, et al. New insights in mast cell modulation by palmitoylethanolamide. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Feb 1;12(1):78-83.
- Syed SK, et al. Regulation of GPR119 receptor activity with endocannabinoid-like lipids. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Dec 15;303(12):E1469-78. doi: 10.1152/ajpendo.00269.2012. Epub 2012 Oct 16.
- Ambrosino P, et al. Activation and desensitization of TRPV1 channels in sensory neurons by the PPAR α agonist palmitoylethanolamide. *Br J Pharmacol*. 2013 Mar;168(6):1430-44. doi: 10.1111/bph.12029.
- Romero TR, Duarte ID. N-palmitoylethanolamine (PEA) induces peripheral antinociceptive effect by ATP-sensitive K $^{+}$ -channel activation. *J Pharmacol Sci*. 2012;118(2):156-60.
- di Marzo V, Skaper SD. "Editorial: palmitoylethanolamide: biochemistry, pharmacology and therapeutic use of a pleiotropic anti-inflammatory lipid mediator." *CNS Neurol Disord Drug Targets* 12(1): 4-6.
- Di Cesare Mannelli L, et al. Palmitoylethanolamide is a disease-modifying agent in peripheral neuropathy: pain relief and neuroprotection share a PPAR- α -mediated mechanism. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:328797.
- Keppel Hesselink JM, Hekker TA. Therapeutic utility of palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with various pathological conditions: a case series. *J Pain Res*. 2012;5: 437-442.
- di Marzo V, Skaper SD. Palmitoylethanolamide: biochemistry, pharmacology and therapeutic use of a pleiotropic anti-inflammatory lipid mediator. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Feb 1;12(1):4-6.
- Bettoni I, et al. Non-neuronal cell modulation relieves neuropathic pain: efficacy of the endogenous lipid palmitoylethanolamide. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Feb 1;12(1):34-44.
- Petrosino S, Iuvone T, Di Marzo V. N-palmitoylethanolamine: Biochemistry and new therapeutic opportunities. *Biochimie* 2010;92:724-727.
- DiPaolo A et al. Palmitoylethanolamide (PEA) as a treatment for various chronic painstates. Presented at the 34 AISD congress in Riccione, 2011
- Marini I, et al. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain*. 2012 Spring;26(2):99-104.
- Conti S, et al. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol* 2002;135:181-187.
- Costa B, et al. Therapeutic effect of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation:

- Inhibition of nitric oxide and cyclo-oxygenase systems. *Br J Pharmacol* 2002;137:413–420.
59. Fulghesu A et al. Pain during menstruation in young adults treated with palmitoylethanolamide and polidatidina. Presented at the 16th world congress for child and adolescent gynaecology, Montpellier, 2010
 60. Calabrò RS, et al. Misdiagnosed chronic pelvic pain: Pudendal neuralgia responding to a novel use of palmitoylethanolamide. *Pain Med* 2010;11:781–784.
 61. Indraccolo U, Barbieri F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 May;150(1):76–9. Epub 2010 Feb 21.
 62. Indraccolo U, Barbieri F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: Preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:76–79.
 63. Palomba R et al. PEA and polidatidina in pelvic pains. Presented at 64th congress SIAART, Parma, 2010.
 64. C Morera Domínguez, et al. N-palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with lumbosciatica. *Pain Management*, March 2012, Vol. 2, No. 2, Pages 119-124
 65. Desio, P et al. Efficacy of palmitoylethanolamide and oxycodone in patients with low back pain. *Anesthesia and medicina critica (AMC)* 2011, 2: 62-71.
 66. Palomba R et al. Efficacy of palmitoylethanolamide as part of multimodal analgesic therapy in patients with low back pain. Presented at 33rd AISD congress, 2010, Florence
 67. Kraneveld AD, et al. Neuro-immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: future therapeutic targets. *Eur J Pharmacol*. 2008 May 13;585(2-3):361-74. Epub 2008 Mar 18.
 68. Taylor TJ, et al. The association of mast cells and serotonin in children with chronic abdominal pain of unknown etiology. *BMC Res Notes*. 2010 Oct 21;3:265.
 69. Ghafouri N, et al. Palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide levels in the interstitium of the trapezius muscle of women with chronic widespread pain and chronic neck-shoulder pain correlate with pain intensity and sensitivity. *Pain*. 2013;S0304–S3959
 70. Christian Bacci, et al. Research Article Randomized Split-Mouth Study on Postoperative Effects of Palmitoylethanolamide for Impacted Lower Third Molar Surgery Volume 2011: Article ID 917350, 6 pages doi:10.5402/2011/917350
 71. Jaggari SI, et al. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain*. 1998 May;76(1-2):189-99.
 72. Schicho R, Storr M. Alternative targets within the endocannabinoid system for future treatment of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol*. 2011 Jul;25(7):377-83.
 73. Bettoni I, et al. Non-neuronal cell modulation relieves neuropathic pain: efficacy of the endogenous lipid palmitoylethanolamide. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Feb 1;12(1):34-44.
 74. Guida G, et al. La palmitoiletanolamida (Normast) en el dolor neuropático crónico por lumbociatalgia de tipo compresivo: estudio clínico multicéntrico. <http://www.dolor.es/resumen.asp?id=858>; *Dolor*;2010, 25:35-42
 75. Canteri L et al. Reduction of analgesics in patients suffering from lumbosciatic pain, treated with palmitoylethanolamide. *Dolor* 2010 25:227-234
 76. Domínguez CM et al. Palmitoylethanolamide on standard care in lumbosciatic pain, a pragmatic trial. Presented at 8th congress of Pain algologists, Madrid, 2010.
 77. Assini A, et al. The carpal tunnel syndrome in diabetes: clinical and electrophysiological improvement after treatment with palmitoylethanolamide *Eur J Neurol* 2010; 17(S3):295
 78. Conigliaro R, et al. Use of palmitoylethanolamide in the entrapment neuropathy of the median in the wrist. *Minerva Med*. 2011 Apr;102(2):141-7.
 79. Phan NQ, et al. Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Feb;8(2):88-91. Epub 2009 Sep 10.
 80. Loría F, et al. Study of the regulation of the endocannabinoid system in a virus model of multiple sclerosis reveals a therapeutic effect of palmitoylethanolamide. *Eur J Neurosci* 2008;28:633–641.
 81. Kopsky DJ, Hesselink JM. Multimodal stepped care approach with acupuncture and PPAR- α agonist palmitoylethanolamide in the treatment of a patient with multiple sclerosis and central neuropathic pain. *Acupunct Med*. 2012 Mar;30(1):53-5. doi: 10.1136/acupmed-2011-010119. Epub 2012 Feb 1.
 82. Russo G, Parabita M. Decrease of spasticity and pain after stroke due to treatment with PEA. Presented at 14th congress European Shock Soc, Taormina, 2011
 83. Keppel Hesselink, JM. Chronic idiopathic axonal neuropathy and pain, treated with the endogenous lipid mediator palmitoylethanolamide: a case collection. *International Medical Case Reports Journal* 2013; 6 1–5
 84. Schiffliti C, et al. Efficacy of palmitoylethanolamide in pain and neuropathic symptoms in diabetic patients. Presentation at IV congress of European Shock society, Taormina, 2011
 85. Truini A, et al. Palmitoylethanolamide restores myelinated-fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011 Dec;10(8):916-20.
 86. Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ. Treatment of chronic regional pain syndrome type I with palmitoylethanolamide and topical ketamine cream: modulation of nonneuronal cells. *J Pain Res*. 2013 Mar 21;6:239-45. doi: 10.2147/JPR.S42417.
 87. Calabrò RS, Bramanti P. Occipital Neuralgia Responding to Palmitoylethanolamide. *Headache*. 2013 May 23. doi: 10.1111/head.12136.
 88. Skaper SD. Conference report: 1st workshop on "palmitoylethanolamide: biochemistry, pharmacology and therapeutic use of a pleiotropic anti-inflammatory lipid mediator". *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012 May;11(3):191.
 89. Scuderi C, Steardo L. Neuroglial roots of neurodegenerative diseases: therapeutic potential of palmitoylethanolamide in models of Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Feb 1;12(1):62-9.
 90. Esposito E, et al. Neuroprotective activities of palmitoylethanolamide in an animal model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2012;7(8):e41880. doi: 10.1371/journal.pone.0041880. Epub 2012 Aug 17.
 91. Clemente S. Amyotrophic lateral sclerosis treatment with ultramicrozoned palmitoylethanolamide: a case report. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012 Nov 1;11(7):933-6.
 92. Mancardi GL et al. Palmitoylethanolamide in neuropathic pain in MS patients. Presented at the 15th Italian neurological meeting in Padua, 2009
 93. Hoareau L, et al. Anti-inflammatory effect of palmitoylethanolamide on human adipocytes. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Mar;17(3):431-8. Epub 2009 Jan 8.
 94. Bouchard JF, Lépiciér P, Lamontagne D. Contribution of endocannabinoids in the endothelial protection afforded by ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Life Sci*. 2003 Mar 7;72(16):1859-70.
 95. NN. Denk bij kinkhoest aan behandeling met palmitoylethanolamide (PeaPure)! <http://palmitoylethanolamide4pain.com/2013/07/28/denk-bij-kinkhoest-aan-behandeling-met-palmitoylethanolamide-peapure/>
 96. Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;58(3):171-8. Epub 2004 Jul 9.
 97. Murina F, et al. Palmitoylethanolamide and polidatidina in the treatment of vestibulodynia, and the reduction of the C fibre activation. Presented at the world congress of pathology of the vulva, Parigi, september 2011
 98. Masek K, et al. Prophylactic efficacy of N-2-hydroxyethyl palmitamide (impulsin) in acute respiratory tract infections. *Europ. J. clin. Pharmacol*. 7, 415-419.
 99. Plesnk V, et al. Impulsin in the prevention of acute respiratory diseases in school children. *Cesk Pediatr* 1977;32: 365–369.
 100. NN. Palmitoylethanolamide: werkzaam tegen griep en verkoudheden. <http://palmitoylethanolamide4pain.com/2013/08/27/palmitoylethanolamide-werkzaam-tegen-griep/>
 101. Esposito E, Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide is a new possible pharmacological treatment for the inflammation associated with trauma. *Mini Rev Med Chem*. 2013;13(2):237–255.
 102. Re G, et al. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabinomimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *Vet J* 2007;173:23–32.
 103. Raso GM, et al. Palmitoylethanolamide stimulation induces allopregnanolone synthesis in C6 Cells and primary astrocytes: involvement of peroxisome-proliferator activated receptor- α . *J Neuroendocrinol*. 2011 Jul;23(7):591-600. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02152.x.
 104. Epps DE, et al. N-Acylethanolamine accumulation in infarcted myocardium. *Biochem Biophys Res Commun*. 1979;90:628–633.
 105. Schmid HH, Schmid PC, Natarajan V. N-acylated glycerophospholipids and their derivatives. *Prog Lipid Res*. 1990;29:1–43.
 106. Natarajan V, et al. N-Acylation of ethanolamine phospholipids in canine myocardium. *Biochim Biophys Acta*. 1982;712:342–355.
 107. Di Paola R, et al. Palmitoylethanolamide reduces early renal dysfunction and injury caused by experimental ischemia and reperfusion in mice. *Shock*. 2012 Oct;38(4):356-66.
 108. Darmani NA, et al. Involvement of the cannabinomimetic compound, N-palmitoylethanolamine, in inflammatory and neuropathic conditions: review of the available pre-clinical data, and first human studies. *Neuropharmacology*. 2005 Jun;48(8):1154-63.
 109. Pescosolido N, Puzzone M. First clinical case of effective medical treatment of the vitreoretinal traction with recovery of the visual acuity. *Clin Ter*. 2010;161(4):e143-7.
 110. Schiffliti C, et al. Efficacy of palmitoylethanolamide in pain and neuropathic symptoms in diabetic patients. Presentation at IV congress of European Shock society, Taormina, 2011
 111. Adiletta S et al. Pregabalin and Palmitoylethanolamide in diabetic neuropathic pain: a randomized clinical trial. Presented at the 34th AISD meeting, 2011, Riccione.
 112. Biasiotta A, et al. Efficacy of palmitoylethanolamide in patients with painful neuropathy. A clinical and neurophysiological open study. Preliminary results. *European Journal of Pain Supplements Volume 4, Issue S1, page 77, April 2010*
 113. Di Cesare Mannelli L, et al. Palmitoylethanolamide is a disease-modifying agent in peripheral neuropathy: pain relief and neuroprotection share a PPAR- α -mediated mechanism. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:328797. doi: 10.1155/2013/328797. Epub 2013 Feb 25.
 114. Strobbe E, Cellini M, Campos EC. Effectiveness of palmitoylethanolamide on endothelial dysfunction in ocular hypertensive patients: a randomized, placebo-controlled crossover study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Feb 1;54(2):968-73. doi: 10.1167/iovs.12-10899.
 115. Matias I, et al. Changes in endocannabinoid and palmitoylethanolamide levels in eye tissues of patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006 Dec;75(6):413-8. Epub 2006 Oct 2.
 116. Mattace Raso G, et al. N-Palmitoylethanolamide protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress. *Pharmacol Res*. 2013 Aug 2;76C:67-76. doi: 10.1016/j.phrs.2013.07.007.
 117. Romano MR, Lograno MD. Involvement of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α in vascular response of endocannabinoids in the bovine ophthalmic artery. *Eur J Pharmacol*. 2012 May 15;683(1-3):197-203. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.02.049.
 118. Kanasaki K, et al. Diabetic nephropathy: the role of inflammation in fibroblast activation and kidney fibrosis. *Frontiers in Endocrinology*. 2013;4(7):1-15. doi: 10.3389/fendo.2013.00007



119. Lim AK, Tesch GH. Inflammation in diabetic nephropathy. *Mediators of Inflammation*. 2012; doi:10.1155/2012/146154.
120. Chung S, Park CW. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Metab J*. 2011 Aug;35(4):327-36. doi:10.4093/dmj.2011.35.4.327. Epub 2011 Aug 31.
121. Mattace Raso G, et al. N-Palmitoylethanolamide protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress. *Pharmacol Res*. 2013 Aug 2;76C:67-76. doi: 10.1016/j.phrs.2013.07.007.
122. Di Paola R, et al. Palmitoylethanolamide reduces early renal dysfunction and injury caused by experimental ischemia and reperfusion in mice. *Shock*. 2012 Oct;38(4):356-66.
123. Genovese T, et al. Effects of palmitoylethanolamide on signaling pathways implicated in the development of spinal cord injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326:12-23.
124. Ahmad A, et al. Reduction of ischemic brain injury by administration of palmitoylethanolamide after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res*. 2012;1477: 45-58.
125. Esposito E, Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide in homeostatic and traumatic central nervous system injuries. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Feb 1;12(1):55-61.
126. Ahmad A, et al. Administration of palmitoylethanolamide (PEA) protects the neurovascular unit and reduces secondary injury after traumatic brain injury in mice. *Brain Behav Immun*. 2012 Nov;26(8):1310-21. doi: 10.1016/j.bbi.2012.07.021. Epub 2012 Aug 3.
127. Esposito E, Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide in homeostatic and traumatic central nervous system injuries. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Feb 1;12(1):55-61.
128. Ahmad A, et al. Reduction of ischemic brain injury by administration of palmitoylethanolamide after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res*. 2012;1477: 45-58.
129. Ahmad A, et al. Administration of palmitoylethanolamide (PEA) protects the neurovascular unit and reduces secondary injury after traumatic brain injury in mice. *Brain Behav Immun*. 2012;26:1310-1321.
130. Scuderi C, et al. Palmitoylethanolamide exerts neuroprotective effects in mixed neuroglial cultures and organotypic hippocampal slices via peroxisome proliferator-activated receptor- α . *J Neuroinflammation*. 2012;9:49.
131. Scuderi C, et al. "Palmitoylethanolamide counteracts reactive astrogliosis induced by beta-amyloid peptide". *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 15 (12): no. doi:10.1111/j.1582-4934.2011.01267.x
132. D'Agostino G, et al. Palmitoylethanolamide protects against the amyloid-induced learning and memory impairment in mice, an experimental model of Alzheimer disease. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37: 1784-1792.
133. Skaper SD, Facci L, Giusti P. Glia and Mast Cells as Targets for Palmitoylethanolamide, an Anti-inflammatory and Neuroprotective Lipid Mediator. *Mol Neurobiol*. 2013 Jun 28.
134. Kapoor S. Emerging neuroprotective effects of N-palmitoylethanolamide besides its significant antinociceptive effects. *Pain Med*. 2013 May;14(5):773-4. doi: 10.1111/pme.12118. Epub 2013 Apr 12.
135. Di Paola R, et al. Palmitoylethanolamide reduces early renal dysfunction and injury caused by experimental ischemia and reperfusion in mice. *Shock*. 2012 Oct;38(4):356-66.
136. Farquhar-Smith WP, Jaggar SI, Rice AS. Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2)-like receptors. *Pain*. 2002 May;97(12):11-21.
137. Farquhar-Smith WP, Rice AS. Administration of endocannabinoids prevents a referred hyperalgesia associated with inflammation of the urinary bladder. *Anesthesiology*. 2001 Mar;94(3):507-13.
138. Jaggar SI, et al. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain*. 1998 May;76(1-2):189-99.
139. Montecucco F, et al. Regulation and possible role of endocannabinoids and related mediators in hypercholesterolemic mice with atherosclerosis. *V. Atherosclerosis*. 2009 Aug;205(2):433-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.040. Epub 2009 Jan 9.
140. Ho WS, Barrett DA, Randall MD. 'Entourage' effects of N-palmitoylethanolamide and N-oleoylethanolamide on vasorelaxation to anandamide occur through TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol*. 2008 Nov;155(6):837-46. doi:10.1038/bjp.2008.324. Epub 2008 Aug 11.
141. Svec P, et al. The effect of long-term administration of N-(2-hydroxyethyl)palmitamide on the chemotherapy of RBA rat leukemia. *Neoplasma*. 1975;22:625-630.
142. De Petrocellis L, et al. Endocannabinoids and fatty acid amides in cancer, inflammation and related disorders. *Chem Phys Lipids*. 2000 Nov;108(1-2):191-209.
143. Di Marzo V, et al. Cannabimimetic fatty acid derivatives in cancer and inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2000 Apr;61(1-2):43-61.
144. Parolaro D, et al. Endocannabinoids in the immune system and cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002 Feb-Mar;66(2-3):319-32.
145. Hamtiaux L, et al. The association of N-palmitoylethanolamide with the FAAH inhibitor URB597 impairs melanoma growth through a supra-additive action. *BMC Cancer*. 2012 Mar 19;12:92. doi: 10.1186/1471-2407-12-92.
146. Svec P, Bédarová E, Svec J. The influence of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide on virus-induced sarcomas in chickens and Rauscher leukemia in mice. *Neoplasma*. 1975;22:519-524.
147. Di Marzo V, et al. Palmitoylethanolamide inhibits the expression of fatty acid amide hydrolase and enhances the anti-proliferative effect of anandamide in human breast cancer cells. *Biochem J*. 2001 Aug 15;358(Pt 1):249-55.
148. Melck D, et al. Suppression of nerve growth factor Trk receptors and prolactin receptors by endocannabinoids leads to inhibition of human breast and prostate cancer cell proliferation. *Endocrinology*. 2000 Jan;141(1):118-26.
149. Hamtiaux L, et al. Increasing antiproliferative properties of endocannabinoids in N1E-115 neuroblastoma cells through inhibition of their metabolism. *PLoS One*. 2011;6(10):e26823. doi: 10.1371/journal.pone.0026823. Epub 2011 Oct 27.
150. I.Khasabova. personal communication to prof. dr. Jan M. Keppel Hesselink op het Pijn oosteuropees congress te Yalta. (18-20-9-2013) <http://palmitoylethanolamide4pain.com/scientific-sources/palmitoylethanolamide-in-cancer/>
151. Di Paola R, et al. Effects of palmitoylethanolamide on intestinal injury and inflammation caused by ischemia-reperfusion in mice. *J Leukoc Biol*. 2012;91:911-920.
152. Chen J, et al. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 May 20;330(4):1062-7.
153. Pescosolido N, et al. Palmitoylethanolamide effects on intraocular pressure after Nd:YAG laser iridotomy: an experimental clinical study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011 Dec;27(6):629-35. doi: 10.1089/jop.2010.0191. Epub 2011 Aug 10.
154. Caterina Gagliano et al. Ocular hypotensive effect of oral palmitoylethanolamide: a clinical trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. June 24, 2011 iovs.10-7057
155. Strobbe E, Cellini M, Campos EC. Effectiveness of palmitoylethanolamide on endothelial dysfunction in ocular hypertensive patients: a randomized, placebo-controlled cross-over study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Feb 15;54(2):968-73. doi: 10.1167/iov.12-10899.
156. Caterina Gagliano et al Ocular hypotensive effect of oral palmitoylethanolamide: a clinical trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. June 24, 2011 iovs.10-7057
157. Szepletowski JC, Reich A, Szepletowski T. Emollients with endocannabinoids in the treatment of urticarial pruritus: discussion of the therapeutic options. *Ther Apher Dial*. 2005 Jun;9(3):277-9.
158. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol*. 2006 Jun 7;110(1):7-14. Epub 2005 Oct 24.
159. Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. [2010 Sep;6(5):777-88.
160. De Filippis D, D'Amico A, Iuvone T. Cannabinomimetic control of mast cell mediator release: new perspective in chronic inflammation. *J Neuroendocrinol*. [2008 May;20 Suppl 1:20-5.
161. Eberlein B, et al. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2008 Jan;22(1):73-82.
162. Petrosino S, et al. Protective role of palmitoylethanolamide in contact allergic dermatitis. *Allergy*. 2010 Jun 1;65(6):698-711. Epub 2009 Nov 11.
163. Hatano Y, et al. Murine atopic dermatitis responds to peroxisome proliferator-activated receptors alpha and beta/delta (but not gamma) and liver X receptor activators. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan;125(1):160-9.e1-5. Epub 2009 Oct 8.
164. Cerrato S, et al. Effects of palmitoylethanolamide on the cutaneous allergic inflammatory response in *Ascaris* hypersensitive Beagle dogs. *Vet J*. 2012 Mar;191(3):377-82. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.04.002. Epub 2011 May 20.
165. Blirando K, et al. Mast cells are an essential component of human radiation proctitis and contribute to experimental colorectal damage in mice. *Am J Pathol*. 2011 Feb;178(2):640-51.
166. Kraneveld AD, et al. Neuro-immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: future therapeutic targets. *Eur J Pharmacol*. [2008 May 13;585(2-3):361-74. Epub 2008 Mar 18.
167. Zhao J, et al. S100A8 modulates mast cell function and suppresses eosinophil migration in acute asthma. *Antioxid Redox Signal*. 2011 May 1;14(9):1589-600. Epub 2011 Feb 28.
168. Esposito E, Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide is a new possible pharmacological treatment for the inflammation associated with trauma. *Mini Rev Med Chem*. 2013 Feb;13(2):237-55.
169. Desio P, Pregabalin and Palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain. *Pathos* 2010;17:9-14
170. Desio, P et al. Efficacy of palmitoylethanolamide and oxycodone in patients with low back pain. *Anesthesia and medicina critica (AMC)* 2011, 2: 62-71.
171. Deslo. P. Combination of pregabalin and palmitoylethanolamide (PEA) for neuropathic pain treatment. *Pathos*, 2010, 17:4-9-14
172. Ambrosino P, et al. Activation and desensitization of TRPV1 channels in sensory neurons by the PPAR α agonist palmitoylethanolamide. *Br J Pharmacol*. 2013 Mar;168(6):1430-44. doi:10.1111/bph.12029.
173. Godlewski G, et al. Receptors for acylethanolamides- GPR55 and GPR119. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2009;89(3-4):105-111.
174. D'Agostino G, et al. Central administration of palmitoylethanolamide reduces hyperalgesia in mice via inhibition of NF-kappaB nuclear signalling in dorsal root ganglia. *Eur J Pharmacol* 2009;613:54-59.
175. Costa B, et al. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: Involvement of CB(1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors. *Pain* 2008;139:541-550.
176. Esposito G et al. Palmitoylethanolamide improves colon inflammation through an enteric gliatoll like receptor 4-dependent PPAR- α activation. *Gut* 2013 Sep 30. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305005. [Epub ahead of print]
177. De Boer T, Keppel Hesselink JM, Witkamp RF. Palmitoylethanolamide: A natural body-own anti-inflammatory agent, effective and safe against influenza and common cold. *Int J Inflamm*. 2013;2013:151028. Epub 2013 Aug 27. Review.
178. Keppel Hesselink JM. Primumnon Nocere: Supplements as Analgesics, a Neglected Area. *J Pain Relief* 2:e116. doi: 10.4172/2167-0846.1000e116

Rheumatische Schmerzen:

**Rheumatische Arthritis
Bechterew
Arthrose**

Neuropatische Schmerzsyndrome:

**Schmerzen nach einer Chemotherapie
Diabetische Schmerzen
Gürtelrose
Schmerzen bei MS
CIAP, Polyneuropathie**

Schmerzen bei eingeklemmten Nerven:

**Karpal Tunnel Syndrom
Tarsal Tunnel Syndrom
Perineale Nervenschmerzen
Bandschebevorfall
Ischias**

**Palmitoylethanolamid
Kreis der Indikationen**

Beckenschmerzsyndrome:

**Vaginale Schmerzen und Vulvodynia
Chronische Prostataschmerzen
Interstitielle Zystitis
Menstruationsschmerzen
Endometrioseschmerzen**

Entzündungen:

**Chronische Entzündung
Crohn und IBD
Erkältungen
Grippe**

Chronische Schmerzsyndrome:

**Chronische verbreitete Schmerzen
Schmerzen nach einem
Schleudertrauma
Fibromyalgie
IBS, Reizdarm Syndrom**