

Diplomarbeit

**Palmitoylethanolamid in der Behandlung von
Schmerzen**

eingereicht von

Christian Lasser

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. Helmar Bornemann-Cimenti, MSc

und

Dr.med.univ. Kordula Lang-Illievich, MSc

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.06.2021

Christian Lasser eh

Danksagungen

Großer Dank geht an meine Betreuer Priv.-Doz. Dr. Helmar Bornemann-Cimenti und Dr. Kordula Lang-Illievich, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind und mir ohne jeglichen Zeitdruck mit dieser Arbeit die Möglichkeit gaben mich dem spannenden Thema des Schmerzes zu widmen.

Weiters danke ich ganz besonders meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Großmutter, die mich seit Tag 1 meines Studiums und natürlich auch schon davor in jeglicher Form bedingungslos unterstützen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Freunden und Kollegen, die mir als Wegbegleiter im und außerhalb des Studiums immer zur Seite standen und dies auch hoffentlich weiter werden.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	ix
Abstract.....	x
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	iv
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
1 Einleitung	1
1.1 Schmerz	1
1.2 Schmerzmechanismus.....	1
1.2.1 Periphere Mechanismen	1
1.2.2 Zentrale Mechanismen	3
1.3 Einteilung.....	6
1.3.1 Einteilung nach der Pathophysiologie	6
1.3.2 Zeitliche Einteilung	6
1.3.3 Einteilung nach anatomischer Region	6
1.3.4 Akuter und chronischer Schmerz heute.....	7
1.3.5 Das Problem der Einteilung.....	9
1.4 Palmitoylethanolamid	10
1.4.1 Geschichte	10
1.4.2 Wirkmechanismus	11
2 Material und Methoden	16
2.1 Suchstrategie	16
2.2 Screening und Auswertung.....	17
3 Ergebnisse – Resultate.....	18
3.1 Suche im PubMed.....	18
3.2 Suche im Web of Science	19
3.3 Jadad	20
3.4 Tabellarische Gesamtauswertung	21
3.5 Pathophysiologie.....	24
4 Diskussion	25
4.1 Einfluss der Schmerzart auf den Effekt von PEA.....	25
4.1.1 Multifaktorieller Schmerz.....	25
4.1.2 Nozizeptiv-inflammatorischer Schmerz	25
4.1.3 Neuropathischer Schmerz.....	25
4.2 Mikronisierung.....	26
4.3 Nebenwirkungen	28
4.4 Die Dosis.....	28
4.5 Sekundäre Outcomes	29
4.6 Einnahmedauer	29
4.7 Schmerzdauer.....	31
4.8 Applikation	31
4.9 Co-Medikation	32
5 Conclusio	33
6 Literaturverzeichnis	34

Glossar und Abkürzungen

AAPT	ACTTION-APS Pain Taxonomy
ACTTION	Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks
Adj.	Adjuvans
AE	Adverse Event
AEA	Anandamid
ALIA	autakoider lokaler Inflammationsantagonismus
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure
Appl.	Applikation
APS	American Pain Society
BMS	Burnig Mouth Syndrome
CB1	Cannabinoidrezeptor 1
CB2	Cannabinoidrezeptor 2
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
Clx.	Celecoxib
co-m	co-mikronisiert
conf.of int.	conflict of interest
COPC-s	Chronic Overlapping Pain Conditions
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome
CTS	carpal tunnel syndrome
d	Tag
d.b.	doppelblind
D50	mittlere Partikelgröße
Dysm.	Dysmenorrhoe
EDSS	The Expanded Disability Status Scale
End.	Endometriose
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
FAAH	Fatty acid amide hydrolase
FSS	Fatigue Severity Scale
GABA	gamma-Aminobutyric acid
GPR55	G-Protein-gekoppelter Rezeptor 55
Hpt.Aut.	Hauptautor
IASP	International Association for the Study of Pain
Ibp.	Ibuprofen
IBS	Irritable Bowel Syndrome/ Reizdarmsyndrom
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems/ Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Ind.S.	Industrial support
Int.	Intervention
Interf.	Interferon
IOM	Institute of Medicine
Jad.	Jadad
k.A.	keine Angabe
Kieferg.	Kiefergelenk
KOA	Knieosteoarthritis
KTS	Karpaltunnelsyndrom
Lap.	Laparoskopie
m	mikronisiert
mo	Monat

MSQoL 54	Multiple Sclerosis Quality of Life 54
NAAA	N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase
NAPE	N-palmitoyl-phosphatidyl-ethanolamin
NAPE-PLD	N-acyl phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NGF	nerve growth factor/Nervenwachstumsfaktor
NK 1	Neurokinin 1
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	Numeric Rating Scale
NW	Nebenwirkung
o.l.	open label
OA	Osteoarthritis
Op.	Operation
p.o.	per os
Pat.	Patient
Pd.	Polydatin
PE	Phosphatidylethanolamin
PEA	Palmitoylethanolamid
pers. int.	personal interest
PGE 2	Prostaglandin E2
PGI 2	Prostaglandin I2
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
Plc.	Placebo
PNS	peripheres Nervensystem
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
prim.	Primär
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
QoL	Quality of Life
RCT	Randomised Controlled Trial
RMV	Rückenmarksverletzung
RR-MS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
s.c.	subkutan
s.l.	sublingual
SAE	Serious Adverse Event
sign.	Signifikant
SSS	Symptom Severity Scale
t.b.	tripleblind
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
Th.	Therapie
th.ass.	therapieassoziiert
TRPA 1	Transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1/Transienter Rezeptor-Potential-Kationenkanal V Subtyp 1
TRPV 1	transient receptor potential cation channel subfamily V member 1/Transienter Rezeptor-Potential-Kationenkanal V Subtyp 1
um	ultramikronisiert
Unt.	Unterschied
VAS	Visuell Analog Scale
Vest.	Vestibulodynie
VR 1	Vanilloidrezeptor 1
w	Woche

WDR	wide dynamic range
WHO	World Health Organisation/Weltgesundheitsorganisation
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aussortierung PubMed.....	18
Abbildung 2: Aussortierung Web of Science	19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schmerz ICD 11	8
Tabelle 2: chron.Schmerz AAPT	9
Tabelle 3: Jadad Score.....	20
Tabelle 4: Gesamtauswertung	22
Tabelle 5:Pathophysiologie	24

Zusammenfassung

Schmerz, insbesondere chronischer Schmerz ist ein Thema, das einen beachtlich hohen Teil der Gesellschaft betrifft. Beeinflusst wird nicht nur der Mensch als Individuum, sondern auch unser Gesundheitssystem. Trotz immer neuer Therapiemöglichkeiten sind manche Schmerzsyndrome nach wie vor nicht suffizient behandelbar. Palmitoylethanolamid, ein endogenes Amid mit geringem bis nicht vorhandenem Nebenwirkungsprofil, stellt durch seine nachgewiesenen antiinflammatorischen und antinozizeptiven Fähigkeiten eine mögliche Alternative zu den derzeit etablierten Therapievarianten dar.

Diese Diplomarbeit stellt eine Übersichtsarbeit zu den aktuellen Studien über Palmitoylethanolamid in der Therapie von Schmerzen dar. Dafür wurden die Datenbanken PubMed und Web of Science nach klinischen Studien für Palmitoylethanolamid gegen schmerzassoziierte Krankheiten durchsucht. Die Arbeiten wurden einzeln auf sich verbessernde Schmerz-Scores und Quality of Life-Scores analysiert und versucht untereinander zu vergleichen.

Aus den daraus 69 bzw. 90 gefundenen Titeln wurden insgesamt elf Arbeiten für diese Literaturrecherche verwendet. Palmitoylethanolamid zeigte in 8 der 11 klinischen Studien eine signifikante Verbesserung in den Schmerz-Scores im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. In mehr als der Hälfte aller Arbeiten konnten zusätzlich Parameter in verschiedenen Quality of Life-Scores verbessert werden. Palmitoylethanolamid zeigte v.a. in Schmerzsyndromen, bei denen die Pathophysiologie bzw. Ätiologie des Schmerzes multifaktoriell und noch nicht eindeutig geklärt ist, gute Ergebnisse. Hingegen zeigte Palmitoylethanolamid keine guten Ergebnisse in der Mehrzahl der rein neuropathischen Schmerzsituationen wie beim Karpaltunnelsyndrom oder Rückenmarksverletzungen. Palmitoylethanolamid zeigte so gut wie keine Nebenwirkungen.

Da v.a. in solchen Schmerzsyndromen die derzeitigen Therapieoptionen begrenzt bzw. nicht befriedigend sind, könnte Palmitoylethanolamid in Zukunft eine gute Alternative bzw. adjuvante Therapieoption sein. Die Studiendesigns waren heterogen in Bezug auf Krankheitsbilder, Einnahmedauer und Einnahmedosis und daher nicht immer gut vergleichbar. Weitere Studien sind notwendig, um ein kompletteres Verständnis von Palmitoylethanolamid bzw. auch anderen endogenen Amididen zu erhalten.

Abstract

Pain, especially chronic pain is an issue which concerns a respectable amount of our population. It impacts not only the daily life of an individual rather it is also linked with high costs for our health care system. Despite newer therapy options some pain syndromes still have a lack of sufficient therapies. Palmitoylethanolamide, an endogenous amide with antiinflammatory and antinoceptive properties, which hasn't showed almost any side effects, presents a new alternative to current therapy options.

This systematic review provides an overview of the present studies with Palmitoylethanolamide in the use against pain. Therefore the databases Pubmed and Web of Science were searched for clinical trials for Palmitoylethanolamide against pain associated diseases. All relevant studies were analysed of changes in pain scale and quality of life scores and were tried to compare with each other

Out of 69 titles from PubMed and 90 titles from Web of Science, eleven papers were used for this systematic review. Palmitoylethanolamide showed in 8 of 11 clinical studies a significant reduction in pain scale compared to a control group. In more than half of the studies, there were also positive changes in different quality of life scores. Palmitoylethanolamide especially improved pain situations with complex and multifactorial and partially still unknown pain physiology. However, Palmitoylethanolamide wasn't beneficial in most neuropathic pain situations such as CTS and spinal cord injuries. Almost no side effects were reported for Palmitoylethanolamide.

While there is still a lack of adequate therapy options in pain conditions such as described above, Palmitoylethanolamide could be a good alternative or rather be used as adjuvant to current therapy options. As study designs were heterogenous in relation to disease pattern, duration and dosage, results were not always comparable. Further studies of Palmitoylethanolamide or other endogenous amides are required to get a fuller understanding of its abilities.

1 Einleitung

1.1 Schmerz

Laut der IASP (International Association for the study of pain) definiert sich Schmerz als „unangenehmes sensorisches oder emotionales Gefühl, welches einen potentiellen oder aktuellen Schaden einer Gewebestruktur beschreibt“ [1]. Diese Definition ist seit der ersten Veröffentlichung 1979 unverändert. Jedoch hat sich das Verständnis von Schmerz verändert. Ein umfangreicheres Verständnis, multidisziplinäre Herangehensweisen, Miteinbeziehen vom biopsychosozialen Modell sind unter anderem Gründe, wieso die derzeitige Definition erweitert werden könnte [2]. In einer 2006 publizierten Studie ermittelte man, dass in Europa 19% der Bevölkerung an chronischen Schmerzen (definiert als Schmerz, der länger als sechs Monate andauert) leiden. Schmerz ist daher eines der Hauptprobleme im europäischen Gesundheitswesen [3]. Nicht zuletzt auch deshalb, weil die Behandlung von Schmerzen einen hohen finanziellen Aufwand erfordert. Anhand von 54 chronischen Schmerzpatient*innen in Wien berechnete man einen jährlichen Kostenaufwand von 10191€ pro Patient*in [4]. In den USA sind ähnlich hohe bis sogar höhere Zahlen zu vermelden. Das „Institute of Medicine (IOM)“ berichtete im Jahr 2011 von 116 Millionen erwachsenen Amerikanern, die an chronischen Schmerzen leiden, was sogar die Prävalenz von Herzerkrankungen, Krebs und Diabetes zusammengezählt überschreitet [5].

1.2 Schmerzmechanismus

1.2.1 Periphere Mechanismen

Als zentrale Struktur für die Schmerzweiterleitung dienen die Neuronen, welche sich im peripheren Nervensystem (PNS) in Form von Bahnen bündeln. Diese Nervenbündel werden im PNS entweder von markscheidenbildenden Zellen, den Schwann Zellen, umhüllt und damit myelinisiert oder sie bleiben unmyelinisiert [6]. Je nach Grad der Myelinisierung und dem Faserdurchmesser der peripheren Nervenfasern können Informationen unterschiedlich schnell weitergeleitet werden. Für die Schmerzweiterleitung kommen die myelinisierten, und damit schnelleren, A δ - und die unmyelinisierten, langsameren C-Fasern zum Einsatz [7]. Der Aktivierungsmechanismus des Schmerzleitungssystems wird durch periphere freie Nervenendigungen sensibler Neurone, den sogenannten Nozizeptoren, eingeleitet [7]. Sie werden durch mechanische, thermische oder chemische Reize aktiviert und leiten die Information in Form von Aktionspotentialen

zum zentralen Nervensystem weiter [8]. Nozizeptoren lösen nur dann ein Aktionspotential aus, wenn ihre Reizschwelle erreicht ist. Diese Reizschwelle lässt sie selektiv potenziell schädliche Stimuli erkennen [9]. Hierbei versteht man unter chemischen Reizen häufig das Reagieren der Nozizeptoren auf entzündungszellassoziierte Mediatoren. Vor allem die Aktivierung der an den Nozizeptoren befindlichen Transient-Rezeptor-Potential Kanälen („TRP channels“) sind hier bedeutend bei der Schmerzentstehung [10]. Neben dem Vorhandensein von „TRP channels“ lassen sich einzelne Subpopulationen von Nozizeptoren anhand ihrer Zellbestandteile und Rezeptorexpression unterscheiden, wobei hier peptiderge von nicht-peptidergen Nozizeptoren unterschieden werden. Peptiderge Nozizeptoren sind unter anderem durch das Vorhandensein des Neuropeptids Substanz P oder CGRP (calcitonin gene-related peptide) charakterisiert. Diese Neurotransmitter/Neuromodulatoren sind mit einem Regulationsmechanismus vom NGF (nerve growth factor) vergesellschaftet [11].

Nozizeptoren findet man in einer Vielzahl von Geweben und Organen wie Epidermis, Dermis, Blut- und Lymphgefäße, Gelenkkapseln, Sehnen, im Bindegewebe von Skelettmuskulatur und in der Wand von Hohlorganen wie Gastrointestinaltrakt, Ureter, Herz, Trachea und Bronchialbaum [7]. Während Nozizeptoren der A δ -Fasern einen stechenden, scharfen, gut lokalisierbaren Schmerz vermitteln [6], lassen sich die sensiblen Nervenendigungen der C-Fasern weniger gut lokalisieren und weisen eher einen dumpfen, brennenden Schmerz auf [12]. Weiters lassen sich die Nozizeptoren anhand ihrer Modalität unterscheiden. C-Nozizeptoren sind weitgehend polymodal und reagieren auf mechanische, thermische und chemische Reize. A δ -Nozizeptoren sind hauptsächlich hitze- und mechanosensitiv [13]. Die afferenten A δ - und C-Fasern werden über deren im Spinalganglion befindlichen Perikaryen weiter zum Hinterhorn des Rückenmarks und damit ins zentrale Nervensystem geführt [6].

1.2.1.1 Periphere Sensibilisierung

Nozizeptoren besitzen im Gegensatz zur früheren Annahme nicht immer ein hohes Schwellenpotential und lassen sich anhand dessen auch nicht immer von nicht-nozizeptiven Mechanorezeptoren unterscheiden [14]. Viel mehr kann sich das Schwellenpotential eines Nozizeptors im Zuge der Sensibilisierung erniedrigen und damit das Ausmaß eines Stimulus erhöhen [15]. Zusätzlich können dadurch Reize, welche zuvor als nicht schmerzhaft empfunden wurden, schmerzhaft werden bzw. Schmerzreize auch spontan entstehen [16]. Sensibilisierung von Nozizeptoren entsteht meistens durch anhaltende pathologische Verhältnisse wie Verletzungen im unmittelbarem Gewebe oder

anhaltenden entzündlichen Prozessen und wird als eine der Ursachen für die Entstehung von chronischem Schmerz beschrieben [14]. Vor allem bei entzündlichen Prozessen werden die dünnen unmyelinisierten („small diameter sensory neurons“) Neurone von endogenen chemischen Mediatoren erregt. Entzündungsmediatoren, bewirken eine verstärkte afferente Aktivität auf einen bestimmten Stimulus, was auch als primäre Hyperalgesie bezeichnet wird. Diese Entzündungsmediatoren können unter anderem von nicht-neuronalen Zellen, den afferenten Nervenfasern selbst oder aber von Komponenten, die durch die körpereigene Immunabwehr getriggert werden, gebildet werden [17]. Periphere Sensibilisierung wird durch unterschiedlichste inflammatorische Mediatoren, wie Prostaglandin E2 (PGE2), Prostaglandin I2 (PGI2) [18], Bradykinin [19], NGF [20], beeinflusst. Entzündungsmediatoren aktivieren im weiteren Verlauf intrazelluläre Signalwege wie Proteinkinase A oder Proteinkinase C, welche über Phosphorylierung und Aktivierung von Rezeptoren wie TRPV1 zu einer Sensibilisierung führen [21, 22]. In einer neuen Tierstudie scheint eine der Hauptursachen beim Entstehen der peripheren Sensibilisierung die Co-Expression und Interaktion von TRPV1 (transient receptor potential V1) und TRPA1 (transient receptor potential A1) zu sein [23].

1.2.2 Zentrale Mechanismen

Im Hinterhorn des Rückenmarks reichen die afferenten Fasern der A δ - und C- Fasern unterschiedlich tief, wo sie dann mit weiteren Neuronen verschaltet sind. Die Tiefenschicht wird dabei in fünf Laminae eingeteilt. A δ -Fasern gelangen zum einen zu Projektionsneuronen an der oberflächlichen Lamina I und zu Interneuronen der Lamina II oder gehen tiefer bis zur Lamina V. C-Fasern werden in peptiderge und non-peptiderge unterschieden, wobei die peptidergen an Projektionsneuronen der Lamina I und Interneurone der äußeren Lamina II und die non-peptidergen zu Interneurone der inneren Lamina II reichen [24]. Anatomische Studien haben ergeben, dass die in Lamina I liegenden Neurone der A δ - und C-Fasern die Hauptfunktion für das Weiterleiten von schmerzhaften Reizen bilden. Neurone der Lamina III und IV verarbeiten hauptsächlich nicht schmerzhaft Reize über A β -Fasern. Neurone der Lamina V erhalten gleichzeitig schmerzhaft Reize direkt von A δ - und indirekt von C-Fasern und nicht schmerzhaft Reize direkt von A β -Fasern. Wegen diesen vielfachen Stimuli werden diese Neurone in der Lamina V auch WDR (wide dynamic range) Neurone genannt [25]. Ca. 80% aller Neurone in Lamina I besitzen den NK1 (Neurokinin 1) Rezeptor für Substanz P [26]. Das Neuropeptid Substanz P wird von Afferenzen der Nozizeptoren exprimiert. Daher sind Neurone mit NK1 Rezeptor auch fähig Schmerzreize wahrzunehmen [27]. Die NK1

Rezeptor Neurone der Lamina I projizieren ihre Informationen in mehrere Bereiche des Gehirns wie Thalamus, periaquäduktales Grau und den parabrachialen Komplex [26]. Informationen werden vom Thalamus weiter in kortikale Regionen geleitet, wobei kein definiertes Schmerzzentrum zuordenbar ist sondern eher verschiedenste Regionen mit der Schmerzverarbeitung assoziiert sind, welche während eines Schmerzreizes aktiviert werden oder auch inaktiviert bleiben [17]. Über das periaquäduktale Grau und über den Hirnstamm, im genaueren über die rostral ventromediale Medulla, kommt es zu einer absteigenden Hemmung des Schmerzreizes [28].

Die Fähigkeit potenziell schädigende Reize über diese Mechanismen zu erkennen und richtig zu beurteilen sind für uns substanziell und lebensnotwendig. Eine seltene Mutationskrankheit, bei der diese Fähigkeit verloren geht, zeigt, dass Individuen ohne Schmerzempfinden durch z.B. unerkannte Knochenbrüche, nicht detektierbare innere Verletzungen etc. in lebensbedrohliche Zustände geraten können [25].

1.2.2.1 Zentrale Sensibilisierung

Zentrale Sensibilisierbarkeit entsteht durch eine gesteigerte Aktivität bzw. Funktion von nozizeptiven Signalwegen im ZNS, welche durch eine gesteigerte Membranerregbarkeit, gesteigerte synaptische Übertragung („synaptic efficacy“) oder eine verringerte Inhibierung verursacht wird. Diese Mechanismen gehen mit einer Veränderung der Neurone im ZNS einher und sind damit nicht mehr an die Präsenz einer peripheren Pathologie bzw. eines peripheren noxischen Stimulus gebunden [29]. Schmerz, welcher nicht mehr an nozizeptive Reize gebunden ist, hat seine physiologische Aufgabe als Warnmechanismus verloren und wird auch als dysfunktional oder maladaptiv bezeichnet [30]. Normalerweise wird im Dorsalhorn nicht jeder synaptische Input auch als Aktionspotential weitergegeben. Reize welche unter der Reizschwelle liegen führen somit zu keiner weiteren Erregung [31]. Durch langanhaltende Schmerzreize kann dieser „Normalzustand“ verändert werden, sodass auch weniger schmerzhafte Reize einen starken Schmerzreiz auslösen. Zwei dafür verantwortliche Mechanismen ließen sich früh in verschiedensten experimentellen Verfahren nachweisen:

1.2.2.1.1 Wind-up Phänomen

Das Wind-up Phänomen wurde schon von Mendell und Wall et al. 1965 in Tierstudien elektrophysiologisch nachgewiesen. Hierbei kam es durch wiederholende gleichbleibende Stimulation der Neurone im Hinterhorn von Katzen zu einer vermehrten Aktionspotentialentladung in C-Fasern, was als „wind-up“ einer Zelle bezeichnet wurde.

Zusätzlich konnte man feststellen, dass eine solche Nervenzelle nach Beenden dieses externen Stimulus eine langanhaltende höhere Entladungsaktivität als die vormalige Spontanaktivität aufwies [32]. In weiteren Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei niedrigen Stimulationsfrequenzen von 0,5-1 Hz manche dünn myelinisierte A δ -Fasern und unmyelinisierte C-Fasern eine Summierung der postsynaptischen Depolarisation und damit eine kumulative erhöhte Depolarisation entwickelten. Ein NMDA-Antagonist konnte die Dauer und Amplitude der verlängerten postsynaptischen Depolarisationen verringern [33]. Diese Erkenntnisse sprechen dafür, dass längere und häufige Episoden von Wind-up Phänomenen Trigger für das Auftreten von Langzeitpotenzierung sein könnten [34].

1.2.2.1.2 Langzeitpotenzierung

Unter Langzeitpotenzierung versteht man einen langzeitigen verstärkten Effekt in der synaptischen Transmission oder auch ein Entstehen von erhöhten exzitatorischen postsynaptischen Potenzialen (EPSP) durch einen hochfrequenten präsynaptischen Stimulus [34].

Während zu Beginn Langzeitpotenzierung nur mit kortikalen Mechanismen assoziiert wurde, konnte später ein derartiger Mechanismus auch in anderen cerebralen und spinalen Regionen nachgewiesen werden. Das Phänomen der Langzeitpotenzierung wird hier nur vereinfacht aus den Arbeiten von Sandkühler et al. beschrieben. Präsynaptische Stimulation mit hohen Frequenzen von 20-200 HZ führt zu erhöhten postsynaptischen Calcium Werten. Erhöhte postsynaptische Calciumwerte aktivieren im weiteren u.a. PKA (Proteinkinase A), PKC (Proteinkinase C), was zu einer Phosphorylierung verschiedener synaptischer Phosphoproteine wie z.B. AMPA-Rezeptoren führt und damit die Funktion dieser Rezeptoren erhöht. Weiters führen diese Phosphorylisierungsprozesse zu einer erhöhten Aktivität von NMDA Rezeptoren. Normalerweise sind die meisten NMDA Rezeptoren durch Magnesium-Ionen blockiert, weshalb eine durch präsynaptische Erregung erhöhte synaptische Konzentration von Glutamat zu keiner Erregung der NMDA-Kanäle führt. Erst bei starker postsynaptischer Depolarisation verlieren Magnesium-Ionen ihre Bindung zu den NMDA Rezeptoren und führen dann in weiterer Folge zu einer erhöhten Zahl sowie Verstärkung von postsynaptischen AMPA und NMDA Rezeptoren [35].

1.3 Einteilung

1.3.1 Einteilung nach der Pathophysiologie

Eine pathophysiologische Einteilung von Schmerzen richtet sich danach, ob Schmerz ein nozizeptiver ist und somit durch eine funktionierende neuronale Signalübertragung durch z.B. Gewebsschaden oder potentiell schädlichen Stimulus erfolgt, oder neuropathisch ist und durch eine Läsion im Nervensystem selbst erfolgt [36]. Schon 1965 beschreiben Melzack und Wall et al. Unterschiede im Schmerzerlebnis zwischen einem von einem peripheren Schmerzrezeptor ausgelöstem Schmerz, oder dem brennenden Schmerz, resultierend aus einer Läsion von peripheren Nerven durch z.B. chirurgische Verletzung oder Amputationen [37]. Nach der IASP definiert sich neuropathischer Schmerz als „Schmerz verursacht durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems“ [38] und nozizeptiver Schmerz als „Schmerz, der durch aktuellen oder drohenden Schaden von nicht neuronalem Gewebe und aufgrund einer Aktivierung von Nozizeptoren entsteht“ [39]. Eine strenge Trennung dieser zwei Schmerzarten ist allerdings nicht immer möglich. Sie können genauso überlappen bzw. kombiniert auftreten und werden dann als „mixed pain“ bezeichnet [40].

1.3.2 Zeitliche Einteilung

Die Einteilung von Schmerz nach der zeitlichen Dauer ist die Einteilung, die am einfachsten zu veranschaulichen ist [41]. Man unterscheidet hier akuten von chronischem Schmerz, wobei die zeitlichen Definitionen nicht immer gleichbleibend sind. Während in den letzten Jahrzehnten chronischer Schmerz noch als Schmerz, der länger als sechs Monate andauert, definiert wurde [41], spricht man nach der heutigen ICD 11 Klassifikation von chronischem Schmerz als Schmerz, der wiederholend oder persistierend für mehr als drei Monate auftritt [42]. Als Akutschmerz wird aus dem Aspekt der zeitlichen Einteilung derzeit jener Schmerz bezeichnet, der kürzer als drei Monate andauert [43]. Eine „akut vs. chronisch Terminologie“ mit reinem Bezug auf die Zeit ist allerdings klinisch nicht immer hilfreich, da damit keine Aussage über den Schmerzmechanismus gemacht werden kann [44].

1.3.3 Einteilung nach anatomischer Region

Schmerz kann sich auf eine bestimmte Körperregion beziehen. Mittels anatomischer Klassifikation lässt sich also Schmerz einem spezifischen anatomischen Bereich oder

einem spezifischen Körpersystem wie z.B. muskuloskelettal, neurologisch oder vaskulär zuordnen [41]. Eine reine anatomische Einteilung wäre allerdings nicht sinnbringend, weil dadurch Schmerzarten mit sehr klaren und auch unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen in die gleiche Gruppe fallen würden. Als Beispiel könnte man hier die Unterschiede von peripherer diabetischer Neuropathie der unteren Extremität und Knieosteoarthritis nennen, welche in diesem Fall in der gleichen Gruppe wären [45].

1.3.4 Akuter und chronischer Schmerz heute

Grundsätzlich bezeichnet man akuten Schmerz als Symptom einer stattfindenden Erkrankung oder eines traumatischen Ereignisses [46]. Schmerz ist somit die physiologische nozizeptive Antwort auf einen thermischen, chemischen oder mechanischen Stimulus. Wenn die Unterdrückung von akuten Schmerzen nicht adäquat erfolgt, kann sich jede kleine Verletzung in chronischen Schmerz weiterentwickeln. Akutschmerz sollte daher als beginnender Mechanismus einer extensiven nozizeptiven behavioralen Kaskade gesehen werden, die durch eine Gewebsverletzung initiiert wird [47]. Während Akutschmerz seine Geltung als Symptom behält, wird bei chronischem Schmerz diskutiert, ob dieser als Symptom oder eigenständige Krankheit zu sehen ist. Neurogene Veränderungen, wie zentrale Sensibilisierung oder das Betrachten von chronischem Schmerz mit einer biopsychosozialen Herangehensweise, sprechen für ein eigenständiges Krankheitsbild [46]. Wie in 1.3.1 erwähnt, ist eine reine zeitliche Einteilung für chronischen Schmerz nicht zielführend. Bisherige Schmerzklassifikationssysteme waren bis auf die Einteilung einiger chronischer Schmerzzustände weder in einer guten systemischen Art klassifiziert, noch waren sie hinsichtlich der Epidemiologie des chronischen Schmerzes ausreichend. Die fehlende adäquate Einteilung von Schmerzen führt dazu, dass die Erfassung epidemiologischer Daten erschwert wird. Dadurch entstehen Kosten und Probleme in der Therapie bzw. in der Entwicklung neuer Therapien [45, 48]. In der 11. Version der ICD (International Classification of Diseases) der WHO wurde daher von der IASP eine überarbeitete neue Einteilung für chronische Schmerzen ausgearbeitet. Hier wurde die Klassifikationspriorität auf die Ätiologie, danach auf die stattfindenden pathophysiologischen Mechanismen und zuletzt auf die anatomische Region des Schmerzes gelegt [48]. Nach ICD 11 wird nun chronischer und akuter Schmerz in folgende Unterkategorien eingeteilt:

Tabelle 1: Schmerz ICD 11

MG 30 Chronischer Schmerz [42]	MG 31 Akuter Schmerz [43]
MG 30.0 Chronischer primärer Schmerz	MG 31.0 Akuter Gesichtsschmerz, nicht anders klassifiziert
MG 30.1 Chronischer Krebs-assoziiertes Schmerz	MG 31.1 Akuter Kopfschmerz, nicht anders klassifiziert
MG 30.2 Chronischer postoperativer oder posttraumatischer Schmerz	MG 31.2 Akuter postoperativer Schmerz, nicht anders klassifiziert
MG 30.3 Chronischer sekundärer viszeraler Schmerz	MG 31.Y Anders spezifizierter akuter Schmerz
MG 30.4 Chronischer sekundärer muskuloskelettaler Schmerz	MG 31.Z Akuter Schmerz unspezifiziert
MG 30.5 Chronischer neuropathischer Schmerz	
MG 30.6 Chronischer sekundärer Kopf- oder orofazialer Schmerz	
MG 30.Y Anders spezifizierter chronischer Schmerz	
MG 30.Z Chronischer Schmerz, unspezifiziert	

Etwa zur selben Zeit wurde von den ACTION (Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks) zusammen mit der APS (American pain society) auch an einem neuen Klassifikationssystem für chronische Schmerzen, der AAPT (ACTION-APS Pain Taxonomy), gearbeitet. In der AAPT wurden chronische Schmerzzustände wie folgt kategorisiert [45]:

Tabelle 2: chron.Schmerz AAPT

Peripheres und zentrales Nervensystem
- Periphere Neuropathie
- Zentrale Neuropathie
Muskuloskelettales Schmerzsystem
- Osteoarthritis
- Andere Arthritiden (z.B. Rheumatoide Arthritis, Gicht, Kollagenosen)
- Muskuloskelettaler unterer Rückenschmerz
- Myofaszialer Schmerz, Fibromyalgie
- Andere in der Hauptursache muskuloskelettale Schmerzen
Orofazialer Schmerz und Kopfschmerz
- Kopfschmerzerkrankung
- Temporomandibuläre Erkrankungen
- Anderer orofazialer Schmerz
Viszeraler-, pelviner-, und urogenitaler Schmerz
- Viszeral Schmerz: Abdominal, Pelviner, und urogenitaler Schmerz
Krankheits-assoziierte Schmerzen, nicht anders klassifizierbar
-z.B. Schmerz assoziiert mit: aktiver Krebserkrankung, Sichelzellerkrankung, oder Lyme-borreliose.

1.3.5 Das Problem der Einteilung

Eine einheitliche und genaue Schmerzeinteilung ist essentiell, um sich im klinischen Alltag besser austauschen zu können und um einzelne Fälle von chronischen Schmerzen besser unterscheiden zu können [49]. Neuere Erkenntnisse machen deutlich, dass viele chronische Schmerzen nicht eindeutig zuordenbar sind und vielmehr mit anderen Schmerzzuständen koexistieren. Die „U.S. Congress and National Institutes of Health“ beschrieben daher Krankheiten, welche oft mit einem Überlappen verschiedener Schmerzzustände einhergehen und nannten diese COPC-s (chronic overlapping pain conditions). Dazu zählt man derzeit Vulvodynie, temporomandibuläre Störungen, myalgische Enzephalomyelitis/chronisches Erschöpfungssyndrom, Reizdarmsyndrom, interstitielle Zystitis/painful bladder syndrome, Fibromyalgie, Endometriose, chronischer Spannungskopfschmerz und Migräne sowie chronische Rückenschmerzen. Viele dieser Schmerzzustände werden noch unzureichend verstanden und haben kein suffizient

funktionierendes Therapieschema [50]. Neben COPC-s stellt das Phänomen vom, wie schon in 1.3.1 erwähnten, „mixed pain“ ein Problem in der Klassifizierung dar. Schmerzen lassen sich oft nicht klar in neuropathische oder nozizeptive Schmerzen unterteilen. Der im Sprachgebrauch verwendete Begriff „mixed-pain“ wurde bislang noch nicht in der IASP Terminologie aufgenommen und eine reine Unterteilung in neuropathisch und nozizeptiv lässt eine große Patientengruppe, welche klinisch überlappende neuropathische und nozizeptive Symptome aufweisen sowie Patient*innen, welche keine Zeichen einer Gewebsschädigung bzw. Zeichen einer Läsion oder Schädigung des somatosensorischen Systems aufweisen, unklassifiziert [49]. Es wurde nach Vorschlägen vor ein paar Jahren der Begriff „noziplastisch“ in die derzeitige IASP Terminologie aufgenommen, welcher als Beschreibung für funktionelle Veränderungen im nozizeptiven Signalweg dient und unter anderem bei Erkrankungen wie Fibromyalgie, CRPS I (complex regional pain syndrome I) und Reizdarmsyndrom Anwendung findet [51, 52]. Die nach wie vor unzureichenden Möglichkeiten, diese heterogene Gruppe an Schmerzzuständen und Schmerzmechanismen zu erfassen, stellen eine Herausforderung für die Zukunft dar und sind essentiell für zukünftige bessere Therapie- und Diagnoseschemata [49]. Eine weitere Aufgabe besteht in einer umfassenderen Erfassung biopsychosozialer Daten, welche neue Subgruppen pathophysiologischer Mechanismen aufzeigen könnte. Ein breitbasiges Repertoire an phänotypischen Profilen mit Einbezug von sensorischen, kognitiven, affektiven und behavioralen Komponenten, könnte für zukünftige Forschung neue und bessere Schmerzsubklassifikationen mit besseren Therapiestrategien bringen [53].

1.4 Palmitoylethanolamid

1.4.1 Geschichte

Palmitoylethanolamid (PEA) ist ein natürlich vorkommendes Fettsäureamid, welches das erste mal 1957 als N-(2hydroxyethyl)-palmitamide beschrieben wurde. N-(2hydroxyethyl)-palmitamide wurde aus Lecithin aus Sojabohnen aber auch aus einer Phospholipidfraktion im Eidotter und Erdnussmehl extrahiert und zeigte eine anti-inflammatorische Aktivität [54]. Den Grundstein für die Erforschung natürlich vorkommender Amide legten 1943 Coburn und Moore, die das Auftreten von rheumatischem Fieber nach Infektionen durch A- Streptokokken unter Einhaltung verschiedener Diäten bei Kindern untersuchten. Hier bemerkte man, dass keines der Kinder, welches pro Tag zusätzlich vier Eidotter zu essen bekam, an rheumatischem Fieber erkrankte. Coburn und Moore schlossen daraus, dass ein

möglicher Zusammenhang zwischen der Prävalenz an rheumatischem Fieber und der Menge an zugeführten tierischen Fetten liegen könnte [55]. Etwa zehn Jahre darauf konnten Coburn et al. nachweisen, dass eine Nahrungsergänzung von manchen Eidotter Lipid-Bestandteilen bei Meerschweinchen anaphylaktische Reaktionen inhibieren konnte und bei Supplementation über mehrere Wochen einen protektiven Effekt gegen Arthritis hatte [56]. Dass es sich bei PEA um ein endogenes Amid handelt, konnte von Bachur et al. 1965 festgestellt werden. Hier wurde die enzymatische Synthese von Fettsäureamiden im Gehirn, Leber und Niere von Ratten und Meerschweinchen nachgewiesen. Auch wenn in der Niere synthetisiert, trat PEA hier nicht auf, sondern konnte nur in Gehirn, Leber und im Skelettmuskel detektiert werden [57]. Klinisch wurde PEA dann das erste Mal in den 70er Jahren unter dem Handelsnamen Impulsin in der damaligen Tschechoslowakei benutzt. Masek et al. veröffentlichten 1974 eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit einer Teilnehmerzahl von 1386 Freiwilligen. Die Studienpopulation umfasste hauptsächlich junge Soldaten und Mitarbeiter*innen der Firma Skoda. Es konnte dabei herausgefunden werden, dass PEA zu einer signifikanten Reduktion in Schmerz und Fieberepisoden führte und das Auftreten von respiratorischen Infekten verringert worden ist [58]. Nach mehreren Jahren wurde Impulsin aus unbekanntem Gründen wieder vom Markt genommen. Zusätzlich zur beendeten klinischen Anwendung verstand man nach wie vor die genauen molekularen Mechanismen von PEA nicht, was dazu führte, dass PEA für eine längere Zeit nicht weiter erforscht wurde [59]. Knapp 20 Jahre später veröffentlichten Devane et al. ihre Arbeit zu Arachidonylethanolamid oder auch Anandamid, welches in Gehirnen von Schweinen auftrat. Dies sorgte für neues Interesse in diesem Bereich, da damit das erste Mal ein spezifischer endogener Ligand für den Cannabinoidrezeptor nachgewiesen werden konnte [59, 60].

1.4.2 Wirkmechanismus

Bei der endogenen Biosynthese von PEA erfolgt zuerst ein Transfer einer Fettsäure von membrangedundenen Phospholipiden zu PE (Phosphatidylethanolamin). Diese werden dann mittels NAT (N-acyltransferase) zum direkten Phospholipid Vorläufer NAPE (N-palmitoyl-phosphatidyl-ethanolamin) umgewandelt [59]. Durch die katalytische Aktivität von NAPE-PLD (N-acyl phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D) wird dann aus NAPE PEA katalysiert. PEA kann dann weiter über FAAH (Fatty acid amide hydrolase) oder NAAA (N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase) zu Palmitinsäure und Ethanolamin metabolisiert werden [61]. PEA weist zwar keine direkte Affinität zu den

Cannabinoidrezeptoren auf, wird aber wegen seiner Ähnlichkeit des gleichen Biosynthesemechanismus wie AEA (Anandamid), einem schon in 1.4.1 erwähnten endogenen Agonisten beider Cannabinoidrezeptoren, zum „erweiterten Endocannabinoidsystem“ gezählt [61]. Bis heute konnte man als direkte molekulare Ziele von PEA PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor α) [62] und GPR55 [63] feststellen. Über z.B. Inhibierung von FAAH und damit verbunden einer erhöhten Konzentration von endogenem Anandamid oder bisher noch unbekanntem Mechanismen, gelten die Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 und TRPV1 als indirekte Rezeptoren von PEA [64].

1.4.2.1 PPAR- α

Die PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) zählen zur Familie der nukleären Hormonrezeptoren, zu welchen unter anderem auch die Östrogen-, Progesteron-, Thyroid- und Glukokortikoidrezeptoren zählen [65]. Sie wurden das erste Mal von Isseman et al. aus der DNA von Mäuseleber geklont [66] und bekamen ihren Namen deshalb, weil sie durch Aktivierung sowohl Zahl als auch Aktivität von Peroxisomen erhöhen [65]. Bis heute wurden drei Isoformen von PPAR (PPAR- α , PPAR- β , PPAR- γ) identifiziert. Diese drei Isoformen sind strukturell sehr homolog, weisen aber eine unterschiedliche Gewebsaufteilung sowie unterschiedliche regulatorische Funktionen auf [67]. PPARs weisen eine wichtige Rolle bei der Regulation verschiedener inflammatorischer Prozesse auf. Diese Mechanismen werden unter anderem durch Transrepression, d.h. einer Antagonisierung verschiedener Signaltransduktionswege und somit einer Inaktivierung zuvor aktivierter Transkriptionsfaktoren, wie z.B. NF- κ B (nuclear factor- κ B), verursacht [67]. Lo Verme et al. konnten als erster nachweisen, dass PEA ein direkter Ligand für PPAR- α ist. In derselben Arbeit wurde auch der anti-inflammatorische Effekt in Bezug auf PPAR- α nachgewiesen. Hierbei verabreichte man Ratten mit induziertem Pfotenödem PEA, wobei eine Gruppe der Ratten eine PPAR- α Defizienz hatte. Ratten vom Wildtyp erreichten durch die systemische PEA Gabe eine Verringerung des Pfotenödems, während sich das Pfotenödem bei den Ratten mit PPAR- α Defizienz leicht vergrößerte [62]. Diese Ergebnisse lassen sich vereinbaren mit neueren Studien von Couch et al., wo die antiinflammatorischen Effekte von PEA im Kolon von Ratten belegt und anschließend durch den PPAR- α Antagonisten -GW6471 aufgehoben wurden [68].

1.4.2.2 GPR55

GPR55 gehört zur Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren und wurden 1999 von Swazdargo et al. das erste Mal experimentell im Nukleus Caudatus und Putamen des menschlichen Gehirns nachgewiesen. Zusätzlich konnte man in dieser Arbeit GPR55 Expression in Milz, Darm und fetalem Gewebe von Ratten nachweisen [69]. GPR55 zählt zu den Cannabinoidrezeptoren. Ryberg et al. konnten 2007 die potente selektive agonistische Aktivität von PEA und anderen Endocannabinoiden wie Anandamid, 2-Arachidonylglycerol oder Oleoylethanolamid nachweisen. Cannabidiol hingegen wirkt antagonistisch [63]. GPR55 spielt eine Rolle in der Regulation mehrerer Zytokine und kann somit auch Einfluss auf das Entstehen von inflammatorischem und neuropathischem Schmerz haben. Die antiinflammatorischen Effekte durch GPR55 sind weit weniger eindeutig als die von PPAR- α und zum Teil auch kontroversiell, da aus Studien mit GPR55 Knockout-Mäusen dem Rezeptor eine proinflammatorische Rolle zugeschrieben werden konnte [70], während in anderen Studien nach Gabe von PEA die antiinflammatorischen Effekte mittels GPR55 Antagonist aufgehoben werden konnte [71]. GPR55 wird auch als vermeintlicher „Typ 3“ Cannabinoid Rezeptor betrachtet und spielt eine Rolle in Triggermechanismen bzw. Signalwegen für inflammatorische Prozesse. Nichts desto trotz ist seine kontroversielle Pharmakologie noch nicht geklärt und es bräuchte weitere Studien um bessere Erkenntnisse zu erhalten [72].

1.4.2.3 CB1- CB2- Rezeptor

Die Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 gehören wie GPR55 zu den G-Protein gekoppelten Rezeptoren. CB1, ein eher zentraler Rezeptor, befindet sich hauptsächlich im zentralen Nervensystem, wobei er in geringerer Menge auch in verschiedenen peripheren Geweben wie Nebenniere, Herz, Lunge, Prostata, Uterus, Ovarien, Hoden, Rückenmark, Thymus und Tonsillen gefunden werden kann [73]. CB1 Rezeptoren sind in erster Linie an den Nervenenden zentraler und peripherer Neurone lokalisiert und spielen dort eine inhibitorische Rolle in der glutamatergen, GABAergen, glycinergen, cholinergen, noradrenergen und serotonergen Neurotransmitterfreisetzung, was unter anderem durch die negative Beeinflussung spannungsabhängiger Calcium Kanäle geschieht [74]. Allgemein wird den CB1 Rezeptoren im ZNS eine beitragende Funktion in der Kontrolle von Analgesie, motorischer Funktion, Kognition und Erinnerung zugeschrieben [75]. Daneben konnte man auch antiinflammatorische und antihyperalgetische Effekte in peripheren Geweben durch Aktivierung von CB1 Rezeptoren feststellen [76, 77]. Andererseits gibt es andere Studien, die auf einen antiinflammatorischen Effekt durch Blockade von CB1

Rezeptoren hinweisen [78]. CB2 hingegen wird im Hirn wenig exprimiert, tritt jedoch in verschiedenen peripheren Geweben auf und ist vor allem bei Immunzellen, wie B- und verschiedenen T-Lymphozyten, Monozyten, Mastzellen, natürlichen Killerzellen, sowie peripherem Gewebe wie Milz, Hoden, Thymus und Lunge exprimiert [73, 79, 80]. Weiters befinden sich CB2 Rezeptoren auf ins ZNS immigrierten Mastzellen, dem sogenannten Mikroglia, weshalb man davon ausgeht, dass CB2 Rezeptoren auch im ZNS eine relevante immunoregulatorische Rolle spielen [81]. CB2 scheint ein potenter Rezeptor antiinflammatorischer und immunoregulatorischer Prozesse zu sein. Wie auch bei den CB1 Rezeptoren gibt es auch hier kontroversielle Modelle, wo man mit CB2 Antagonisten verminderte Entzündungszeichen erreichen konnte. Diese Ergebnisse weisen wie auch bei den CB1 Rezeptoren auf komplexe und je nach Ort auf unterschiedliche zelluläre Regulationsmechanismen hin, die nach wie vor noch nicht zur Gänze verstanden sind [82]. Das Vorhandensein von CB2 Rezeptoren auf Mastzellen in Kombination mit dem downregulatorischen Effekt von Mastzellen durch PEA führte zu Beginn zu der Annahme, dass PEA ein direkter Ligand vom CB2 Rezeptor ist. Der antiinflammatorische Effekt wurde als „autakoider lokaler Inflammationsantagonismus (ALIA)“ bezeichnet, weshalb für PEA und andere endogene Amide der Begriff „ALIamide“ eingeführt wurde [79]. Man gelangte allerdings bald zur Erkenntnis, dass PEA nicht direkt an CB1 oder CB2 bindet [83]. Die Aktivierung von CB1 und CB2 Rezeptoren durch PEA wird über den sogenannten „entourage Effekt“ erklärt. D.h. PEA inhibiert FAAH, welches wiederum für den Metabolismus von Anandamid zuständig ist. Eine verminderte Aktivität von FAAH führt also zu höheren Anandamidspiegeln und damit auch zur direkten Bindung von Anandamid an die Cannabinoidrezeptoren [84, 85].

1.4.2.4 TRPV-1

Der transiente Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V, Subtyp 1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) oder auch VR1 (Vanilloid Rezeptor 1) oder Capsaicin-Rezeptor ist ein nicht selektiver Kationen-Kanal, welcher zur Familie der TRP Ionenkanäle zählt. Der TRPV-1 Rezeptor ist vor allem in zentralen und peripheren sensorischen Neuronen hoch exprimiert [86]. TRPV-1 wird z.B. durch Hitze und ein saures Milieu ($\text{pH} \leq 5,9$) aktiviert und kann daher als molekularer Schmerzvermittler physikalischer und chemischer Stimuli betrachtet werden [87]. Als nicht selektiver Kationenkanal ist er permeabel für verschiedene Kationen wie Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Cs^+ , wobei die mit Abstand höchste Permeabilität für Calcium Ionen besteht. Die

sehr hohe Ca^{2+} Permeabilität ist ähnlich wie die von NMDA-Typ Glutamatrezeptoren [86]. TRPV-1 Rezeptoren vermitteln Schmerz und können experimentell durch einen „knock-down“ mittels RNA-Interferenz bzw. klinisch in manchen Studien mittels TRPV-1 Antagonisten Schmerzen reduzieren [88, 89]. Kontroversiell wird der TRPV-1 Rezeptor aber durch Aktivierung in der Schmerzmedizin eingesetzt. Hierbei kommt es durch permanenten Stimulus zu einer sogenannten Desensibilisierung des Rezeptors und damit zu einer verminderten Schmerzweiterleitung. Hierbei spielt vor allem das Vorhandensein von intrazellulärem Calcium und die Calcium-abhängige Dephosphorylierung eine wichtige Rolle [90]. Zusätzlich wird dem TRPV-1 Rezeptor auch eine Rolle im antinozizeptiven absteigenden Signalweg über Aktivierung von TRPV-1 Rezeptoren im periaquäduktalen Grau zugeschrieben [28]. Die Wirkweise von PEA auf diesen Rezeptor lässt sich nun wieder gleich wie in 1.4.2.3 über den „entourage Effekt“, also über eine Inhibierung von FAAH und damit ein erhöhtes Angebot von Anandamid, erklären [84, 85]. Zusätzlich geht man noch davon aus, dass die PPAR- α Aktivierung durch PEA auch eine Rolle in der Desensibilisierung der TRPV-1 Rezeptoren spielt [91].

2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit stellt eine Übersichtsarbeit zu den aktuellen Arbeiten über PEA in der Therapie von Schmerzen dar. Zur Erfassung der aktuellen Studienlage wurde eine systemische Literaturübersicht durchgeführt. Hierbei wurden die Datenbanken PubMed und Web of Science durchsucht.

Um die wissenschaftliche Literaturrecherche genauer definieren zu können wurde vorab das „PICO-Modell“ angewandt:

- Population: Erwachsene Patient*innen mit chronischen, akuten oder experimentellen Schmerzen
- Intervention: PEA in jeder Dosis und Einnahmedauer, in jeder Form, allein oder in Kombination mit anderen Substanzen
- Control: placebokontrollierte, mit Vergleichsmedikation kontrollierte und unkontrollierte prospektive Studien
- Outcome primär: Schmerzwert
- Outcome sekundär: Funktion, Verwendung von Analgetika, Lebensqualität

Als ideal galt eine randomisiert kontrollierte doppelblind Studie mit Placebo-Kontrollgruppen. Da die Datenlage zu diesem Zeitpunkt noch nicht ganz klar war wurden vorerst auch andere Formen von prospektiven Studien eingeschlossen.

2.1 Suchstrategie

Um den Gesamtbestand der Datenbanken zum gewünschten Thema möglichst gut abzudecken wurde folgender Suchbegriff eingegeben:

(PEA OR palmitoylethanolamide OR n palmitoyl ethanol amine OR um-pea OR palmidrol) AND (human OR female OR male OR proband OR patient OR volunteer) AND (prospective OR randomised OR controlled OR observational) AND (pain OR chronic pain OR acute pain OR neuropathic pain OR nociceptive pain OR allodynia OR analgesia OR arthralgia OR brachialgia OR causalgia OR cephalalgia OR cephalic OR cervicodynia OR colic OR eudynia OR fibromyalgia OR headache OR hyperalgesia OR hypoalgesia OR hyperpathia OR maldynia OR migraine OR neuralgia OR nociceptive OR odontalgia OR ophthalmodynia OR vulvodynia OR otalgia OR radiculopathy OR toothache OR orchidodynia OR coccygodynia OR crps OR nuchalgia OR lumbalgia OR lumboischialgia OR cervicobrachialgia)

2.2 Screening und Auswertung

Als nächstes mussten die gefundenen Arbeiten nach Relevanz bzw. Eignungsfähigkeit gescreent werden. Hierbei erfolgte zunächst ein reines Titelscreening zum Erfassen der für diese Literaturrecherche relevanten Arbeiten. Danach wurden die übriggebliebenen Abstracts gescreent bzw. bei Uneinigkeiten auch der Volltext herangezogen. Nach dem ersten Screening wurde dann noch gemeinsam mit den Diplomarbeitbetreuern über den Ein- bzw. Ausschluss von Arbeiten diskutiert, welche sich auf den ersten Blick nicht klar ein- oder ausschließen ließen. All jene Studien, welche nach diesem beschriebenen Aussortierungsverfahren noch übriggeblieben sind, wurden dann für diese Übersichtsarbeit herangezogen. Alle übriggebliebenen Arbeiten sollten anhand von Parametern wie z.B. Darreichungsform, Dosis, Dauer, Outcomes, etc. analysiert und so gut wie möglich miteinander verglichen werden. Um die Qualität der einzelnen Studien bewerten zu können wurden sie mit dem Jadad- und modifizierten Jadad-Score bewertet [92]. Die selbstgewählte Mindestanforderung der Studien war Jadad ≥ 3 und modifizierter Jadad ≥ 5 .

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Suche im PubMed

Durch die Suche im PubMed (Suche vom 07.01.2020) entstand folgende Verteilung:

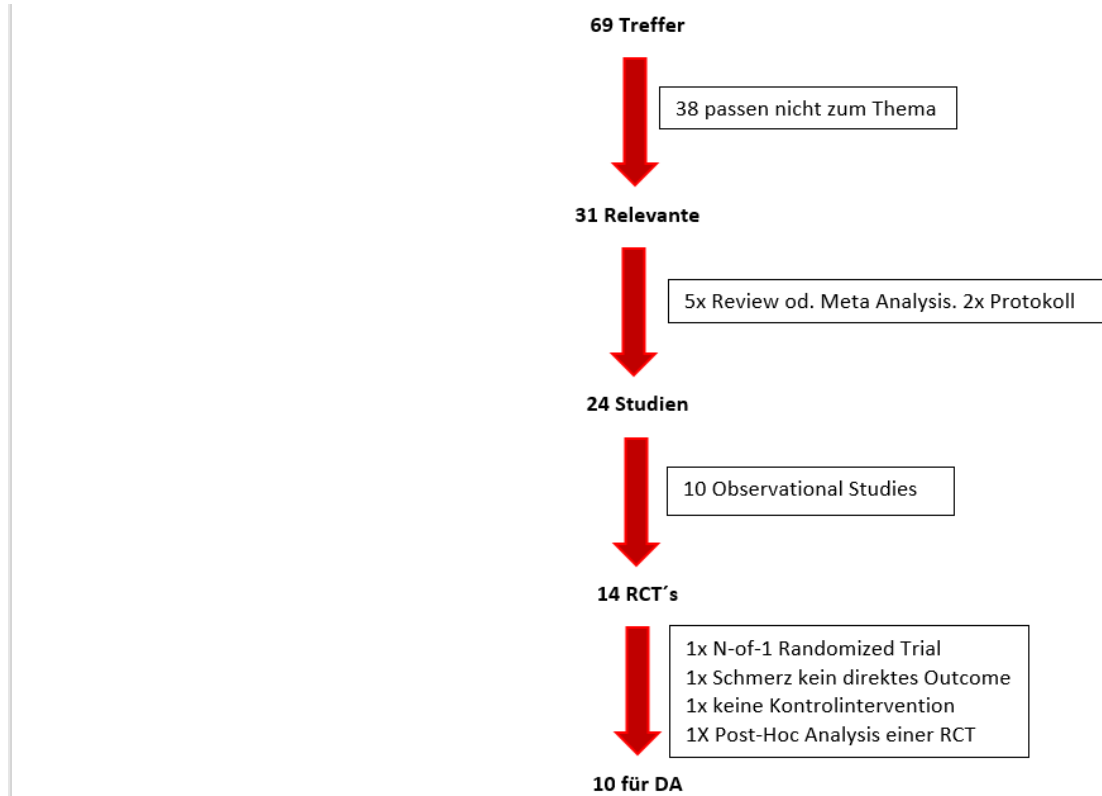


Abbildung 1: Aussortierung PubMed

Sieben dieser Arbeiten waren doppelblind und Placebo kontrolliert, eine doppelblind mit anderen Analgetika als Kontrollgruppe, eine tripleblind mit entweder Analgetika oder Placebo als Kontrollgruppe und eine Arbeit war eine open-label Studie.

3.2 Suche im Web of Science

Durch die Suche im Web of Science (Suche vom 07.01.2020) entstand folgende Verteilung:

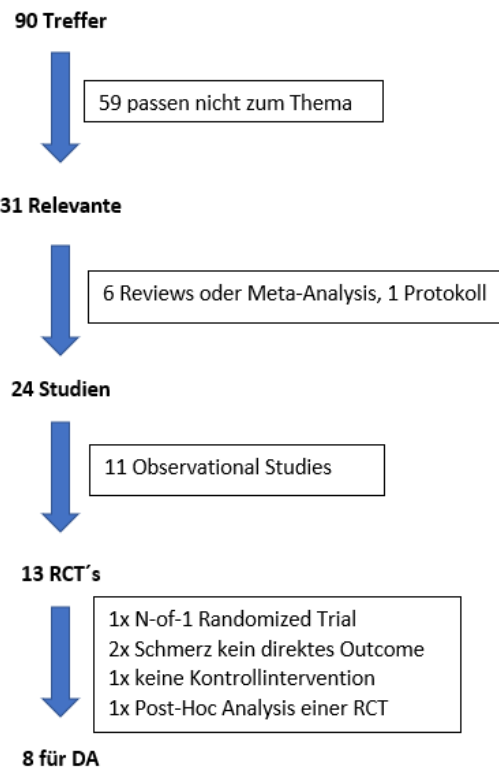


Abbildung 2: Aussortierung Web of Science

Fünf dieser Arbeiten waren doppelblind und Placebo kontrolliert, eine doppelblind mit Placebo oder anderen Analgetika als Kontrollgruppe, eine trippleblind mit Ibuprofen als Kontrollgruppe und eine Arbeit war eine open-label Studie.

7 der 8 Werke wurden bereits im Pubmed gefunden, weshalb sich nun insgesamt eine Anzahl von elf Arbeiten für diese Literaturarbeit ergeben.

3.3 Jadad

Tabelle 3: Jadad Score

	Wurde die Studie als randomisiert beschrieben	War die Randomisierung sachgerecht	Wurde die Studie als doppelblind beschrieben	War die Verblindung sachgerecht	Wurden die Ausfälle (Dropouts) begründet	Gab es eine klare Beschreibung von Einschluss und Ausschlusskriterien	Wurde die Methode um Adverse Events zu erfassen beschrieben	Wurde die Methode der statistischen Analyse beschrieben	Summe normaler Jadad	Summe modified Jadad
Steels et al. [93]	1	1	1	1	1	1	1	1	5	8
Ottaviani et al. [94]	1	1	1	0	1	1	0	1	4	6
Evangelista et al. [95]	1	1	0	0	1	1	1	1	3	6
Faig-Marti et al. [96]	1	0	1	0	1	1	0	1	3	5
Andresen et al. [97]	1	1	1	0	1	1	1	1	4	7
Cremon et al. [98]	1	1	1	1	1	1	0	1	5	7
Orefici et al. [99]	1	1	1	0	0	1	1	1	3	6
Tartaglia et al. [100]	1	1	0	0	1	1	0	1	3	5
Murina et al. [101]	1	1	1	0	1	1	0	1	4	6
Marini et al. [102]	1	1	1	1	0	1	1	1	4	7
Cobellis et al. [103]	1	1	1	0	0	1	0	1	3	5

Alle Studien erfüllten die Mindestanforderungen von Jadad ≥ 3 und modifizierter Jadad ≥ 5 .

3.4 Tabellarische Gesamtauswertung

Insgesamt wurden in elf Studien 749 Personen mit PEA behandelt. 9 der 11 Studien zeigten signifikante Schmerzsenkungen. 8 der 11 Studien zeigten eine signifikante Schmerzsenkung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit einer anderen Interventionsform. In sieben der elf Studien konnte ein sekundärer Outcome wie Funktion, Verwendung von Analgetika und Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verbessert werden.

Tabelle 4: Gesamtauswertung

Autor, Jahr	Populati on	onset	Int.	Appl.	Dosis PEA	mikr.	Adj.	Dauer	Vergl.	Outcome primär	Outcome sekundär	Design	Jad.	Dropout	Hersteller	AE's	Conf. of int.	Ind. S.
Steels et al., 2019 [93]	111 Pat mit KOA	chronisch, ohne genaue Zeitangabe	PEA	p.o.	150mg/300mg 2x/d	nein	nein	8w	Plc.	signifikante bessere Schmerzsenkung im Vergleich zu Placebo	WOMAC scores in PEA Gruppe sign. besser, Reduktion der rescue medication , Verbesserung im anxiety score, restliche Scores unverändert	d.b. RCT	5	11/111= 12,2%	Gencor Pacific	keine SAE's berichtet	no conf. of int. ang.	ja
Ottaviani et al., 2019 [94]	35 Pat. mit BMS=> NRS>4	>3 Monate	PEA	s.l.	600mg 2x/d	um	nein	60d	Plc.	signifikant bessere Schmerzsenkung im Vergleich zu Placebo	keine	d.b. RCT	4	6/35= 17,1%	Epitech Group SpA	keine th.ass. NW	no conf. of int. ang.	k.A.
Evangelista et al., 2018 [95]	42 Pat. mit KTS preoperativ	>6 Monate	PEA	s.l. + p.o.	600mg 2x/d	um	nein	150d	nur Op.	signifikant bessere Schmerzsenkung im Vergleich zur Kontrollgruppe	sign. Verbesserung in PSQI in PEA Gruppe vor der Operation, Phalens Test signifikant besser in PEA Gruppe nach 60 Tagen	o.l. RCT	3	0/42= 0%	Epitech Group SpA	keine th.ass. AE's in PEA Gruppe	no conf. of int. ang.	k.A.
Faig-Marti et al., 2017 [96]	68 Pat. mit low od. moderate KTS	>3 Monate	PEA	p.o.	300mg 2x/d	k.A.	nein	60d	Plc.	keine signifikanten Unterschiede	Levaines Questionnaire: SSS und FSS zeigten keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen, Phalens Test gleich	d.b. RCT	3	7/68= 10,3%	Valpharma SpA	k.A.	no conf. of int. ang.	k.A.
Cremon et al., 2017 [98]	54 Pat. mit IBS und 12 Gesunde	>3 Monate	PEA+Pd.	p.o.	200mg 2x/d	co-m	Pd. 20mg 2x/d	12w	Plc.	signifikant bessere Schmerzsenkung im Vergleich zu Placebo	General well being Questionnaire in beiden Gruppen ohne sign. Unterschied verbessert, Rescue Medication Einnahme ohne sign. Unterschiede	d.b. RCT	5	0/54=0%	Epitech Group SpA	keine sign. Unt. in NW	no pers. int. ang.	ja

Andresen et al., 2016 [97]	73 Pat. mit RMV und neur.pain	>6 Monate	PEA	s.l.	600mg 2x/d	um	nein	12w	Plc.	keine signifikanten Unterschiede	Rescue Medication Einnahme in PEA Gruppe signifikant reduziert, keine sign. Verbesserung in QoL	d.b. RCT	4	5/73=6,8%	Epitech Group SpA	keine Unt. in NW's im Vergl. zu Plc.	Hpt. Aut. gibt no conf. of int. an	ja
Orefice et al., 2016 [99]	29 Pat. mit RR-MS und Interf. Th.	>6 Monate	PEA	p.o.	600mg 1x/d	um	nein	12m	Plc.	signifikant bessere Schmerzsenkung im Vergleich zu Placebo	MSQoL-54 questionnaire mit signifikanter Verbesserung nach 12 Monaten im Vergleich zu Placebo, keine sign. Änderungen im EDSS score	d.b. RCT	3	k.A.	Epitech Group SpA	keine beh.ass. AE's	k.A.	k.A.
Tartaglia et al., 2015 [100]	220 Frauen mit prim. Dym. (16-24a)	akut	PEA+Pd.	p.o.	400mg 1x/d	k.A.	Polyd atin 40mg 1x/d	10d	Plc.	signifikante bessere Schmerzsenkung im Vergleich zu Placebo	keine	d.b. RCT	3	0/220=0%	k.A.	keine sign. Unt. in NW	no conf. of int. ang.	k.A.
Murina et al., 2013 [101]	20 Frauen mit Vest. unter TENS Th.	>6 Monate	PEA+Pd.	p.o.	400mg 2x/d	k.A.	Pd. 40mg 2x/d	60d	Plc.	in beiden Gruppen signifikante Schmerzsenkung, kein signifikanter Vorteil zwischen Placebo u. PEA	Marinoff Dyspareunie Skala in beiden Gruppen signifikant verbessert jedoch kein sign. Vorteil zwischen Placebo und PEA	d.b. RCT	4	0/20=0%	k.A.	2 AE's in PEA, 1 in Plc. Gruppe	k.A.	k.A.
Marini et al., 2012 [102]	24 Pat. mit Kieferg. OA	chronisch, ohne genaue Zeitangabe	PEA	p.o.	(300mg+600mg)/d (1.-7.d), (2x 300mg)/d (8.-14.d)	m	nein	14d	Ibp. 600mg 3x/d	signifikant bessere Schmerzsenkung im Vergleich zu Ibuprofen	Änderung der maximalen Mundöffnung nach Therapie in PEA Gruppe signifikant höher als in Ibuprofen Gruppe	t.b. RCT	4	k.A.	Epitech Group SpA	keine AE's in PEA Gruppe berichtet	k.A.	nein
Cobellis et al., 2011 [103]	61 Frauen mit End.assoz. Schmerz nach Lap.	chronisch, ohne genaue Zeitangabe	PEA+Pd.	p.o.	400mg 2x/d	m	Pd. 40mg 2x/d	3m	Plc. od. Clx. 200mg 2x/d	signifikant bessere Schmerzsenkung im Vergleich zu Placebo	Zufriedenheit über Therapie in Celecoxib und PEA Gruppe signifikant höher als in Placebo Gruppe	d.b. RCT	3	0/61=0%	k.A.	keine sign. Unt. in NW	k.A.	k.A.

3.5 Pathophysiologie

Schmerz ist komplex und eine Empfindung, die sowohl psychisch als auch physisch und mit sensorischen, kognitiven und affektiven Aspekten in Verbindung steht [123]. Bei vielen Krankheitsbildern sind die Ätiologie bzw. Pathophysiologie des Schmerzes nicht klar und eindeutig. Wie schon in 1.3.5 beschrieben, kann man auch den Schmerz oft nicht klar in nozizeptiv oder neuropathisch unterteilen [49]. In dieser Tabelle wurde deshalb versucht anhand von verschiedenen in der Tabelle zitierten Arbeiten einzelne pathophysiologische bzw. ätiologische Bausteine der einzelnen Krankheitsbilder zu definieren, um so einen besseren Überblick aller Einflüsse zu bekommen. Weiters wurde in 1.3.5 auch der Begriff der „Chronic Overlapping Pain Conditions (COPC)“ beschrieben [50]. Da mehrere der Arbeiten Krankheitsbilder sind, die zum neu definierten Begriff der COPCs zählen, wurde dies auch in die Tabelle eingetragen:

Tabelle 5: Pathophysiologie

Autor	Krankheitsbild	Pathophysiologie
Steels et al., 2019 [93]	Knieosteoarthritis	Nozizeptiv-inflammatorisch, neuropathisch, multifaktoriell [104-107]
Ottaviani et al., 2019 [94]	Burning mouth syndrom	Weitgehend unklar, psychogen, neuropathisch [108]
Evangelista et al., 2018 [95]	KTS	Neuropathisch [109]
Faig-Marti et al, 2017 [96]	KTS	Neuropathisch [109]
Cremon et al., 2017 [98]	Reizdarmsyndrom	Weitgehend unklar, psychogen, multifaktoriell [110, 111], COPC [50]
Andresen et al., 2016 [97]	Rückenmarksverletzungen	Neuropathisch [112, 113]
Orefice et al., 2016 [99]	s.c. Interferon Therapie bei RR-MS	Nozizeptiv-inflammatorisch [114]
Tartaglia et al., 2015 [100]	prim. Dysmenorrhoe	Nozizeptiv- inflammatorisch [115]
Murina et al., 2013 [101]	Vestibulodynie	Weitgehend unklar [116], inflammatorisch [117], neuropathisch [101], COPC [50]
Marini et al., 2012 [102]	Kiefergelenks Osteoarthritis	Nozizeptiv- inflammatorisch [118, 119], psychogen [120], neuropathisch [106], COPC [50]
Cobellis et al., 2011 [103]	Endometriose nach Laparoskopie	Nozizeptiv- inflammatorisch [121], neuropathisch [122], COPC [50]

4 Diskussion

4.1 Einfluss der Schmerzart auf den Effekt von PEA

Aufgrund der Komplexität des Symptomes Schmerz [123] war es bei den meisten Krankheitsbildern nicht eindeutig, welche Schmerzkomponente im Vordergrund steht. Während die meisten dieser Erkrankungen zu Beginn eine nozizeptiv-inflammatorische Schmerzkomponente aufweisen zeigt sich, dass zu den inflammatorischen Prozessen im Verlauf oft eine neuropathische Schmerzkomponente hinzukommt [124]. Die in Tab.5 ausgearbeiteten Schmerzarten lassen die elf Studien in drei Untergruppen unterteilen:

4.1.1 Multifaktorieller Schmerz

In sechs Studien ließ sich eine multifaktorielle bzw. noch nicht eindeutig geklärte Schmerzpathophysiologie ermitteln [93, 94, 98, 101-103]. In 5 dieser 6 Studien konnte durch Gabe von PEA eine signifikante Senkung im subjektiven Schmerzscore erzielt werden [93, 94, 98, 102, 103]. In der sechsten Studie von Murina et al. konnte zwar eine signifikante Schmerzsenkung erzielt werden, jedoch zeigte sich derselbe signifikante Effekt auch in der Vergleichsgruppe. In dieser Studie zur Behandlung von Vestibulodynie ließ sich allerdings eine Subgruppe erstellen, wo Patientinnen mit noch relativ neu aufgetretenen Symptomen durch das PEA einen Vorteil im Vergleich zum Placebo hatten. Dies könnte auf einen positiven Effekt von PEA hindeuten, solange die Symptome der Vestibulodynie noch akut und damit auch eher von inflammatorischer Natur sind [101].

4.1.2 Nozizeptiv-inflammatorischer Schmerz

In zwei Arbeiten [99, 100] ergab sich nach Tab.5 eine nozizeptiv-inflammatorische Schmerzkomponente, wobei hier einmal Schmerzen bei primärer Dysmenorrhoe und einmal Schmerzen an der Einstichstelle nach subkutaner Gabe von Interferon- β bei Patient*innen mit multipler Sklerose behandelt wurden. In beiden Studien konnte eine signifikante Schmerzsenkung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erzielt werden. Diese Ergebnisse sprechen für die schon in vielen anderen Studien nachgewiesenen anti-inflammatorischen Effekte von PEA [125].

4.1.3 Neuropathischer Schmerz

In drei Arbeiten konnte man den Krankheiten eine primär neuropathische Schmerzkomponente zuordnen [95-97]. In 2 der 3 Studien kam es zu keiner signifikanten Schmerzsenkung durch die Therapie mit PEA [96, 97]. In einer Studie mit Patient*innen

mit Rückenmarksverletzung, konnte zumindest gezeigt werden, dass sich in der PEA Gruppe die Einnahme an „rescue medication“ signifikant verringerte [97]. Nur in einer open-label Studie von Patient*innen mit KTS, konnte bei einer 60 tägigen präoperativen Phase eine signifikante Schmerzsenkung mit PEA erzielt werden. Die Kontrollgruppe erhielt allerdings kein Placebo oder eine sonstige Intervention. Zusätzlich ist zu sagen, dass am Anfangspunkt die NRS Schmerzwerte für die beiden Gruppen sehr unterschiedlich waren (NRS PEA Gruppe: 3.1 ± 0.9 ; NRS Kontrollgruppe: 0.5 ± 1.3), weshalb die Ergebnisse der Studie kritisch betrachtet werden sollten [95].

Diese Ergebnisse zeigen, dass PEA bei nozizeptiv-inflammatorischen sowie multifaktoriell bzw. derzeit noch nicht eindeutig geklärten Schmerzarten einen positiven analgetischen Effekt erzielte.

Vier dieser Studien mit multifaktorieller Pathophysiologie können zu den sog. „Chronic Overlapping Pain Conditions“ oder auch COPCs gezählt werden [50, 98, 101-103]. Dieser neu definierte zusammenfassende Begriff verschiedener Schmerzzustände definiert sich unter anderem dadurch, dass die Therapieoptionen dafür derzeit beschränkt und unzureichend sind [50]. Die positiven analgetischen Ergebnisse dieser Studien könnten darauf hinweisen, dass PEA eine gute alternative Therapieoption für COPCs ist.

Auch wenn der positive Effekt von PEA gegen neuropathische Schmerzen schon in Tiermodellen belegt werden konnte [126], ließ sich kein eindeutiger Beweis für einen analgetischen Effekt von PEA in der Behandlung neuropathischer Schmerzen zeigen, weshalb hier weitere Studien erforderlich sind.

4.2 Mikronisierung

Die schlechte Wasserlöslichkeit von PEA kann die Absorption und Bioverfügbarkeit bei peroraler Aufnahme limitieren [125]. Um eine bessere orale Bioverfügbarkeit zu erreichen, wird die Methode der Mikronisierung bei verschiedensten pharmazeutischen Produkten angewandt [127]. Ob in den Studien ein Zusammenhang zwischen Partikelgröße und Wirksamkeit des verabreichten PEA bestand, wird im Folgenden erläutert.

In Tierstudien sowie in in-vitro-Versuchen wurde bereits nachgewiesen, dass die Partikelgröße von PEA eine Rolle für die Absorptionsfähigkeit spielt [128, 129]. So

konnten Impelizzeri et al. in einem Rattenmodell nachweisen, dass nach Carrageen induziertem Pfotenödem die Inflammation mit mikronisierter oder ultramikronisierter Formulierung signifikant besser reduziert werden konnte als mit einer nicht-mikronisierter Form. In derselben Studie wurde auch die Partikelgröße der unterschiedlichen Formulierungen quantitativ bestimmt, wobei hier unmikronisiertes PEA einen D50 Wert von 21.1 µm, mikronisiertes einen D50 Wert von 4,5 µm und ultramikronisiertes einen D50 Wert von 2,57 µm hatte [128].

Von den für die Literaturrecherche verwendeten elf Arbeiten wird viermal ultramikronisiertes [94, 95, 97, 99], zweimal mikronisiertes [102, 103], einmal co-mikronisiertes [98] und einmal nicht mikronisiertes [93] PEA verwendet. Bei drei Arbeiten [96, 100, 101] war weder in der Studie der Grad der Mikronisierung angegeben, noch war es durch Nachfragen möglich diese Information zu erhalten. Da es sowohl in einer Studie mit ultramikronisiertem PEA [97] als auch in einer Studie mit unbekanntem Mikronisierungsgrad [96], zu keiner signifikanten Schmerzsenkung kam, lässt sich die Bedeutung der Partikelgröße nicht klar beweisen.

Gegen die Notwendigkeit einer Mikronisierung oder Ultramikronisierung des Wirkstoffes spricht die Arbeit von Steels et al., da hier mit nicht-mikronisiertem PEA eine klare, signifikante Schmerzsenkung im Vergleich zu Placebo bei Patient*innen mit Knieosteoarthritis erzielt wurde [93].

Während mikronisiertes und ultramikronisiertes PEA in Tier- und in in-vitro-Studien gute Ergebnisse aufweisen, bräuchte es weitere pharmakokinetische Studien, um diesen Effekt auch am Menschen nachzuweisen [125]. Außerdem wird von Briskey et al., die Möglichkeit diskutiert, mit einer neuen Dispersionstechnologie die PEA-Plasmakonzentrationen im Vergleich zu normalem PEA signifikant zu erhöhen [130].

Die orale Bioverfügbarkeit des fettlöslichen PEA könnte laut den oben erwähnten Studien durch Mikronisierungsverfahren oder Dispersion gesteigert werden. Pharmakokinetische Humanstudien mit ausreichender Studienpopulation sind notwendig um den Stellenwert der Mikronisierung eindeutiger darzulegen.

4.3 Nebenwirkungen

Die Angaben über das Nebenwirkungsprofil sind nicht in allen Studien homogen. In einer Studie wird von keinen Nebenwirkungen [93], in einer Studie von keinen Nebenwirkungen in der PEA Gruppe [102], in vier von keinen therapieassoziierten Nebenwirkungen [94, 95, 99, 103], in drei von keinem Unterschied im Nebenwirkungsprofil zwischen Placebo und PEA [97, 98, 100] und in einer Studie über ein sehr niedriges Auftreten von Nebenwirkungen [101] berichtet. In einer Studie ließen sich keine Angaben zu den Nebenwirkungen finden [96]. Weiters berichten Marini et al. über, im Vergleich zur Abwesenheit von Nebenwirkungen in der PEA Gruppe, von drei Patient*innen aus der Ibuprofen Gruppe, welche in der 2. Woche gastrointestinale Symptome zeigten [102]. Diese Ergebnisse bestätigen die schon in den 70er Jahren durchgeführte Studie von Masek et al, wo beim Einsatz von PEA keine Nebenwirkungen auffindbar waren [58].

Zusammenfassend fand man in keiner der elf Studien ernsthafte, durch PEA verursachte, Nebenwirkungen. Der Einsatz von PEA gestaltet sich als unbedenklich und könnte insbesondere für vulnerable Personen in Betracht gezogen werden, bei welchen Analgetika kontraindiziert sind.

Ein weiterer Ansatz könnte sein, PEA additiv zu verabreichen und damit Dosis und Nebenwirkungen von anderen Analgetika zu reduzieren. In einer Pilotstudie aus 2017 konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit Rückenschmerzen, die mit Tapentadol therapiert wurden, bei zusätzlicher Gabe von PEA die Dosis von Tapentadol sowie die Nebenwirkungen reduziert werden konnten [136].

4.4 Die Dosis

Die Gesamttagesdosis variiert in den einzelnen Studien zwischen 300mg [93] und 1200 mg pro Tag [94, 95, 97]. In sechs Arbeiten wird die Dosiswahl damit begründet, dass dieselbe oder eine höhere Dosis zuvor schon in anderen Studien verwendet wurde [93-95, 97-99]. In fünf Arbeiten wird die Dosiswahl nicht begründet [96, 100-103]. Durch alleiniges Betrachten der Dosis lässt sich keine klare Dosis/Wirkungsbeziehung erkennen. Bei Steels et. al. konnte sowohl mit einer Dosis von 300mg/d als auch mit 600mg/d eine signifikante Schmerzsenkung erreicht werden, wobei die 600mg Gruppe keinen signifikanten Vorteil zur Gruppe mit der halb so hohen Dosis hatte [93]. Die zwei Studien, in welchen ein Karpaltunnelsyndrom behandelt wurde, zeigten in der Studie, wo 1200mg/d eingesetzt

wurden eine signifikante Schmerzsenkung. In der anderen Studie mit einer Dosis von 600mg/d war dies nicht der Fall [95, 96].

In 9 der 11 Studien wurde PEA mit einer Frequenz von zweimal pro Tag eingenommen. In zwei Studien wurde PEA nur einmal pro Tag eingenommen. Die Tatsache, dass nach Einnahme von mikronisiertem PEA die Plasmakonzentration nach zwei Stunden ihren Peak erreicht hat und nach vier Stunden nur mehr leicht über dem Konzentrationswert des endogenen PEA liegt [129], könnte den Vorteil einer dreimaligen Einnahme pro Tag begründen. Nichtsdestotrotz zeigte sich in beiden Studien, in denen PEA nur einmal pro Tag verabreicht wurde, eine signifikante Schmerzsenkung [99, 100]. Das nahezu komplette Fehlen von Nebenwirkungen, sowie die in Rattenmodellen ausgetesteten PEA Plasmaspiegel von 2000mg/kg, welche ohne irgendwelche klinischen Symptome einhergegangen sind [137], lassen für die Dosiswahl jedenfalls viel Spielraum offen.

Die zitierten Studien widersprechen einander bzw. gibt es Unstimmigkeiten hinsichtlich der Dosis und auch der Aufteilung derselben. Somit kann, nach Interpretation der derzeitigen Literatur keine klare Dosisempfehlung abgegeben werden.

4.5 Sekundäre Outcomes

In zwei Studien wurden keine sekundären Outcomes erwähnt [94, 100]. In 5 der 11 Studien konnte neben einer signifikant besseren Schmerzsenkung auch ein Parameter zur Lebensqualität oder Funktion signifikant verbessert werden [93, 95, 99, 102, 103]. Eine Studie wies, trotz signifikant besserer Schmerzsenkung, keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität auf [98]. Insgesamt gab es, wie in 4.1 schon erwähnt, drei Studien, bei denen sich der Schmerzwert nicht signifikant verbessern konnte. In denselben Studien zeigten sich auch, bis auf eine Ausnahme, keine positiven Veränderungen in den sekundären Outcomes. Eine Ausnahme beschreibt allerdings eine verringerte Einnahme an „Rescue Medication“ bei Andresen et al. [97]. Eine verbesserte Funktion im betroffenen Gelenk konnte bei zwei Osteoarthritisstudien vermerkt werden [93, 102].

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass ein durch PEA verringerter Schmerzwert durchaus mit verbesserten Ergebnissen in funktionalen und emotionalen Parametern assoziiert war und somit einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität hatte.

4.6 Einnahmedauer

Die Einnahmedauer war innerhalb der Studien verschieden. In zwei Studien wurde mit zehn bzw. 14 Tagen eine im Vergleich kurze Einnahmedauer ausgewählt [100, 102]. In

sieben Studien war die Einnahmedauer nahezu vergleichbar, wobei in einer acht Wochen [93], in drei Studien 60 Tage [94, 96, 101], in zwei Studien zwölf Wochen [97, 98] und in einer drei Monate [103] als Einnahmedauer bestimmt wurde. In zwei Studien wurde mit 150 Tagen [95] und zwölf Monaten [99] eine verhältnismäßig lange Einnahmedauer gewählt.

In der Literatur lässt sich keine klar empfohlene Anwendungsdauer für verschiedene Einsatzgebiete von PEA finden. In den Studien für diese Literaturübersicht wird am häufigsten als Begründung die bewährte Einnahmedauer aus früheren Studien als Argument herangezogen. In der ersten großen klinischen Studie von Masek et al. 1974 wurden die Effekte von PEA nach sechs und acht Wochen evaluiert und damit begründet, dass die Wirkung von PEA am stärksten sechs Wochen nach Einnahmebeginn ist und danach wieder schrittweise sinkt [58]. Die Empfehlungen zur Einnahmedauer der einzelnen Hersteller sind unterschiedlich und werden unter anderem damit begründet, dass je nach Indikationsstellung die Einnahmedauer variieren kann.

Bei Tartaglia et al. sowie Marini et al. war eine kurze Einnahmedauer von zehn bzw. 14 Tagen ausreichend, um eine signifikante Schmerzsenkung zu erzielen [100, 102]. Diese kurze Einnahmedauer hätte bei anderen Studien allerdings zu noch keiner bzw. weniger signifikanten Veränderung geführt. Exemplarisch sind hier die Arbeiten von Ottaviani et al., Orefici et al. und Steels et al. zu nennen, da bei diesen Studien zur Hälfte der Studiendauer (nach 30 Tagen bzw. vier Wochen), Schmerzwert und funktionelle Scores erhoben wurden und noch weniger positive Resultate als am Endpunkt gezeigt werden konnten [93,94, 99]. Bei Evangelista et al. und bei Cobellis et al. war der erste Datenerhebungszeitpunkt nach 60 Tagen bzw. drei Monaten Einnahmedauer. Hier ergaben sich bei beiden Studien signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo [95, 103].

Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen somit keinen klaren Schluss über eine angemessene Einnahmedauer zu. Nachdem bei mehreren Studien die positiven Effekte erst nach der vierten Woche gezeigt werden konnten, wäre ein Unterschreiten dieser Studiendauer für weitere Studien nicht empfehlenswert.

4.7 Schmerzdauer

Es gibt bislang keine eindeutigen Kriterien wann und weshalb ein Schmerz als chronisch zu bezeichnen ist. Einer der am häufigsten zur Beschreibung des Chronifizierungsprozesses von Schmerz verwendete Begriff ist die Zeit [140]. In den meisten Studien wurde eine klare Erkrankungsdauer als Einschlusskriterium vorgegeben.

In vier Studien musste die Dauer der Erkrankung sechs Monate oder länger [95, 97, 99, 101], in drei Studien drei Monate oder länger [94, 96, 98] sein. In drei Studien wird von chronischem Schmerz gesprochen, jedoch keine genaue Zeitdauer angegeben [93, 102, 103]. Bei Tartaglia et al. wird ein genauer Onset der primären Dysmenorrhoe nicht beschrieben [100], jedoch definiert sich primäre Dysmenorrhoe als klares vorhersehbares Muster, mit Beginn kurz vor oder während der Menstruation [141] und einer typischen Schmerzdauer von 8-72 Stunden [142], weshalb hier eher von einem akuten Schmerz ausgegangen werden kann.

Diese Ergebnisse zeigen, dass PEA derzeit primär im chronischen Schmerzbereich angewendet wird. Die positiven Ergebnisse von Tartaglia et al.[100] sowie die Erkenntnis bei Murina et.al., dass Patientinnen mit kürzerer Erkrankungsdauer einen Vorteil durch PEA hatten [101], sind Hinweise dafür, dass PEA auch für akute Schmerzen angewendet werden könnte.

4.8 Applikation

PEA ist derzeit in Tablettenform oder als orale Suspension für die p.o. Einnahme, in Form von Mikrogranulat für s.l. Einnahme oder als Bestandteil einer Creme für äußere Anwendungen auf dem Markt. Von den elf Studien wird PEA achtmal p.o. [93, 96, 98-103], zweimal s.l [94, 97] und einmal kombiniert die ersten zehn Tage s.l und danach p.o. appliziert. In der Studie von Evangelista et.al. wird der Einstieg mit s.l. Applikation und der Wechsel auf p.o. damit begründet, dass durch die schnellere sublinguale Absorption ein Vermeiden vom First-Pass Effekt und damit ein rascherer Wirkungseintritt erzielt werden kann. Der anschließende Umstieg auf p.o. soll dann für die Aufrechterhaltung der Wirkung sorgen [95]. In allen anderen Studien wird die Applikationswahl nicht begründet. Ein Grund für die Wahl der sublingualen Applikationsform bei Ottaviani et.al. könnte sein, dass man sich einen direkten Effekt in der Mundhöhle gegen das Burning Mouth Syndrom der Patienten*innen erwartet hat. Weiters spricht für eine sublinguale Applikationsform

vom lipophilen PEA, dass lipophile Stoffe sublingual besser durch passive Diffusion aufgenommen werden als gastrointestinal [143].

Die sublinguale Applikation wurde zwar mit einer besseren Wirkstoffaufnahme begründet, jedoch existieren keine pharmakokinetische Studien mit sublingual verabreichtem PEA. Es bräuchte daher weitere Studien, um die unterschiedlichen Effekte zwischen peroraler und sublingualer Aufnahme für PEA zu belegen.

4.9 Co-Medikation

In 4 der 11 Studien wird zur Behandlung ein Kombinationspräparat von PEA und Transpolydatin verwendet. Das Wirkstoffmengenverhältnis von PEA zu Transpolydatin ist dabei jeweils 10:1. Transpolydatin, ein in der Natur vorkommendes Glukosid von Resveratrol, lässt sich in pflanzlichen Substanzen wie Weintrauben, Hopfen oder Kakao nachweisen [144, 145]. Transpolydatin wurde in den letzten Jahren in verschiedenen Studien auf positive kardiovaskuläre Effekte, Neuroprotektion, Antiinflammation, Antioxidation, immunoregulative Effekte, etc. getestet [145]. Die Substanz konnte in einer Tierstudie eine verminderte Mastzelldegranulation im Dünndarm von Ratten nachweisen [146]. Zusammen mit dem nachgewiesenen Effekt der Downregulation von Mastzellen durch PEA [147] begründen Cremon et.al. den Einsatz eines Kombinationspräparates bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom. Nach der zwölfwöchigen Therapie wurde hierfür eine Dünndarmbiopsie mit einer Dünndarmbiopsie vor Beginn verglichen. Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl und Aktivität der Mastzellen in den beiden Gruppen [98].

Zusammenfassend ist ein synergistischer Effekt von Polydatin und PEA zu vermuten, dieser scheint allerdings unabhängig von einer Beeinflussung der Mastzellaktivität zu sein.

5 Conclusio

PEA zeigte in der Mehrzahl der hier aufgelisteten Studien gute Ergebnisse in der Behandlung von Schmerzen verschiedenster Krankheitsbilder. Das Einsatzgebiet in den verschiedenen Studien war ein sehr heterogenes, weshalb noch nicht eindeutig klar ist, welche Möglichkeiten in der Anwendung gegeben sind. Nichtsdestotrotz zeigte sich vor allem bei Krankheitsbildern deren Pathophysiologie und Ätiologie des Schmerzes noch nicht eindeutig geklärt sind und bei Erkrankungen mit inflammatorischer Komponente ein beachtlicher Erfolg in der Behandlung. Seine Grenzen könnte PEA in der Behandlung rein neuropathischer Schmerzen wie z.B. Karpaltunnelsyndrom oder Rückenmarksverletzungen haben, da die Ergebnisse in 2 von 3 Studien keinen Vorteil ergaben. Eine Gemeinsamkeit aller Studien ist das fast vollständige Fehlen von Nebenwirkungen. Somit könnte PEA in Zukunft eine gute alternative oder additive Therapieform zur Behandlung von Schmerzerkrankungen darstellen. Auch der Einsatz als Adjuvans zur Dosisreduktion anderer nebenwirkungsreicherer Medikamente ist denkbar. Neben den hier verwendeten Studien ließen sich in der Literatur noch viele weitere Anwendungsgebiete für PEA finden und lassen es somit als vielversprechende Substanz darstellen. Weitere klinische Studien über PEA in der Behandlung von Schmerzen sind erforderlich, um ein kompletteres Verständnis dieses endogenen Amids zu bekommen. Die Erforschung und Entdeckung neuer Substanzen wie PEA oder anderer endogener Amide sind weitere Bausteine für unser Verständnis des wohl nie zur Gänze erklärbaren Phänomen des Schmerzes.

6 Literaturverzeichnis

1. IASP. *pain*. 2017, December 14; Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>.
2. Williams, A.C. and K.D. Craig, *Updating the definition of pain*. *Pain*, 2016. **157**(11): p. 2420-2423.
3. Breivik, H., et al., *Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment*. *Eur J Pain*, 2006. **10**(4): p. 287-333.
4. Mayer, S., et al., *The societal costs of chronic pain and its determinants: The case of Austria*. *PLoS One*, 2019. **14**(3): p. e0213889.
5. Steglitz, J., J. Buscemi, and M.J. Ferguson, *The future of pain research, education, and treatment: a summary of the IOM report "Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research"*. *Transl Behav Med*, 2012. **2**(1): p. 6-8.
6. Lorke, D., *Nozizeptives System: Struktur und normale Funktion*, in *Schmerztherapie : Akutschmerz, Chronischer Schmerz, Palliativmedizin*, T. Standl, et al., Editors. 2016, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 10-24.
7. Halata, Z., *Die Sinnesorgane der Haut und der Tiefensensibilität*. 1993: W. de Gruyter.
8. Sisignano, M., *Periphere und spinale Mechanismen*, in *Schmerzmedizin*, C. Maier, H.C. Diener, and U. Bingel, Editors. 2017, Elsevier: München. p. 6-10.
9. Meyer, R.A., *Peripheral mechanisms of cutaneous nociception*. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 2006.
10. Schmelz, M., *Entzündungsprozesse und periphere Sensibilisierung*, in *Schmerztherapie : Akutschmerz, Chronischer Schmerz, Palliativmedizin*, T. Standl, et al., Editors. 2016, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 25-29.

11. Snider, W.D. and S.B. McMahon, *Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors*. *Neuron*, 1998. **20**(4): p. 629-32.
12. Ochoa, J. and E. Torebjork, *Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves*. *J Physiol*, 1989. **415**: p. 583-99.
13. Dubin, A.E. and A. Patapoutian, *Nociceptors: the sensors of the pain pathway*. *J Clin Invest*, 2010. **120**(11): p. 3760-72.
14. Gold, M.S. and G.F. Gebhart, *Nociceptor sensitization in pain pathogenesis*. *Nat Med*, 2010. **16**(11): p. 1248-57.
15. Bessou, P. and E.R. Perl, *Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli*. *J Neurophysiol*, 1969. **32**(6): p. 1025-43.
16. Kuner, R., *Central mechanisms of pathological pain*. *Nat Med*, 2010. **16**(11): p. 1258-66.
17. D'Mello, R. and A.H. Dickenson, *Spinal cord mechanisms of pain*. *Br J Anaesth*, 2008. **101**(1): p. 8-16.
18. Moriyama, T., et al., *Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins*. *Mol Pain*, 2005. **1**: p. 3.
19. Cesare, P. and P. McNaughton, *A novel heat-activated current in nociceptive neurons and its sensitization by bradykinin*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. **93**(26): p. 15435-9.
20. McMahon, S.B., *NGF as a mediator of inflammatory pain*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1996. **351**(1338): p. 431-40.
21. Bhave, G., et al., *cAMP-dependent protein kinase regulates desensitization of the capsaicin receptor (VR1) by direct phosphorylation*. *Neuron*, 2002. **35**(4): p. 721-31.
22. Bhave, G., et al., *Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. **100**(21): p. 12480-5.

23. Patil, M.J., et al., *Sensitization of small-diameter sensory neurons is controlled by TRPV1 and TRPA1 association*. *FASEB J*, 2020. **34**(1): p. 287-302.
24. Basbaum, A.I., *The perception of pain*. Principles of Neural Science, 2000.
25. Basbaum, A.I., et al., *Cellular and molecular mechanisms of pain*. *Cell*, 2009. **139**(2): p. 267-84.
26. Todd, A.J., *Anatomy of primary afferents and projection neurones in the rat spinal dorsal horn with particular emphasis on substance P and the neurokinin 1 receptor*. *Exp Physiol*, 2002. **87**(2): p. 245-9.
27. Doyle, C.A. and S.P. Hunt, *Substance P receptor (neurokinin-1)-expressing neurons in lamina I of the spinal cord encode for the intensity of noxious stimulation: a c-Fos study in rat*. *Neuroscience*, 1999. **89**(1): p. 17-28.
28. Palazzo, E., F. Rossi, and S. Maione, *Role of TRPV1 receptors in descending modulation of pain*. *Mol Cell Endocrinol*, 2008. **286**(1-2 Suppl 1): p. S79-83.
29. Latremoliere, A. and C.J. Woolf, *Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity*. *J Pain*, 2009. **10**(9): p. 895-926.
30. Costigan, M., J. Scholz, and C.J. Woolf, *Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage*. *Annu Rev Neurosci*, 2009. **32**: p. 1-32.
31. Woolf, C.J. and A.E. King, *Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord*. *J Neurophysiol*, 1989. **62**(4): p. 907-16.
32. Mendell, L.M. and P.D. Wall, *Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres*. *Nature*, 1965. **206**: p. 97-9.
33. Thompson, S.W., A.E. King, and C.J. Woolf, *Activity-Dependent Changes in Rat Ventral Horn Neurons in vitro; Summation of Prolonged Afferent Evoked Postsynaptic Depolarizations Produce a d-2-Amino-5-Phosphonovaleric Acid Sensitive Windup*. *Eur J Neurosci*, 1990. **2**(7): p. 638-49.

34. Pockett, S., *Spinal cord synaptic plasticity and chronic pain*. *Anesth Analg*, 1995. **80**(1): p. 173-9.
35. Sandkuhler, J., *Learning and memory in pain pathways*. *Pain*, 2000. **88**(2): p. 113-8.
36. Nicholson, B., *Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain*. *Am J Manag Care*, 2006. **12**(9 Suppl): p. S256-62.
37. Melzack, R. and P.D. Wall, *Pain mechanisms: a new theory*. *Science*, 1965. **150**(3699): p. 971-9.
38. IASP. *neuropathic pain*. 2017, December 14; Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Neuropathicpain>.
39. IASP. *nociceptive pain*. 2017, December 14; Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Nociceptivepain>.
40. Freynhagen, R., *"Mixed Pain" als neue Rationale: Pie in the Sky or Pie on the Plate?* *psychoneuro*, 2005. **31**(2): p. 103-105.
41. Thienhaus, O. and E. Cole, *The classification of pain*, in *Pain Management*, R.S. Weiner, Editor. 2002, CRC Press: Boca Raton p. 27-36.
42. Organization, W.H. *MG 30 Chronic pain* 2019, Apr; Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficsd%2fentity%2f1581976053>.
43. Organization, W.H. *MG 31 Acute pain* 2019, Apr; Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficsd%2fentity%2f1404135736>.
44. Woolf, C.J., et al., *Towards a mechanism-based classification of pain?* *Pain*, 1998. **77**(3): p. 227-9.
45. Fillingim, R.B., et al., *The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): an evidence-based and multidimensional approach to classifying chronic pain conditions*. *J Pain*, 2014. **15**(3): p. 241-9.

46. Taylor, A.M., et al., *Is Chronic Pain a Disease in Its Own Right? Discussions from a Pre-OMERACT 2014 Workshop on Chronic Pain*. J Rheumatol, 2015. **42**(10): p. 1947-1953.
47. Carr, D.B. and L.C. Goudas, *Acute pain*. Lancet, 1999. **353**(9169): p. 2051-8.
48. Treede, R.D., et al., *A classification of chronic pain for ICD-11*. Pain, 2015. **156**(6): p. 1003-7.
49. Freynhagen, R., et al., *Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review*. Curr Med Res Opin, 2019. **35**(6): p. 1011-1018.
50. Veasley, C., et al. *Impact of chronic overlapping pain conditions on public health and the urgent need for safe and effective treatment: 2015 analysis and policy recommendations*. 2015, May.
51. Kosek, E., et al., *Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?* Pain, 2016. **157**(7): p. 1382-6.
52. IASP. *IASP Council Adopts Task Force Recommendation for Third Mechanistic Descriptor of Pain*. 2017, November 14; Available from: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=6862&navItemNumber=643>.
53. Maixner, W., et al., *Overlapping Chronic Pain Conditions: Implications for Diagnosis and Classification*. J Pain, 2016. **17**(9 Suppl): p. T93-T107.
54. Kuehl, F.A., et al., *The Identification of N-(2-Hydroxyethyl)-Palmitamide as a Naturally Occurring Anti-Inflammatory Agent*. Journal of the American Chemical Society, 1957. **79**(20): p. 5577-5578.
55. COBURN, A.F. and L.V. MOORE, *NUTRITION AS A CONDITIONING FACTOR IN THE RHEUMATIC STATE*. American Journal of Diseases of Children, 1943. **65**(5): p. 744-756.
56. Coburn, A.F., C.E. Graham, and J. Haninger, *The effect of egg yolk in diets on anaphylactic arthritis (passive*

- Arthus phenomenon) in the guinea pig.* J Exp Med, 1954. **100**(5): p. 425-35.
57. Bachur, N.R., et al., *Fatty acid amides of ethanol-amine in mammalian tissues.* Journal of Biological Chemistry, 1965. **240**: p. 1019-1024.
 58. Masek, K., et al., *Prophylactic efficacy of N-2-hydroxyethyl palmitamide (impulsin) in acute respiratory tract infections.* Eur J Clin Pharmacol, 1974. **7**(6): p. 415-9.
 59. LoVerme, J., et al., *The search for the palmitoylethanolamide receptor.* Life Sci, 2005. **77**(14): p. 1685-98.
 60. Devane, W.A., et al., *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor.* Science, 1992. **258**(5090): p. 1946-9.
 61. Iannotti, F.A., V. Di Marzo, and S. Petrosino, *Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders.* Prog Lipid Res, 2016. **62**: p. 107-28.
 62. Lo Verme, J., et al., *The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-alpha mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide.* Mol Pharmacol, 2005. **67**(1): p. 15-9.
 63. Ryberg, E., et al., *The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor.* Br J Pharmacol, 2007. **152**(7): p. 1092-101.
 64. 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. **358**(Pt 1): p. 249-55.
 65. Gonzalez, F.J., *The role of peroxisome proliferator activated receptor alpha in peroxisome proliferation, physiological homeostasis, and chemical carcinogenesis.* Adv Exp Med Biol, 1997. **422**: p. 109-25.
 66. Issemann, I. and S. Green, *Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators.* Nature, 1990. **347**(6294): p. 645-50.

67. Daynes, R.A. and D.C. Jones, *Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity*. Nat Rev Immunol, 2002. **2**(10): p. 748-59.
68. Couch, D.G., et al., *Cannabidiol and palmitoylethanolamide are anti-inflammatory in the acutely inflamed human colon*. Clin Sci (Lond), 2017. **131**(21): p. 2611-2626.
69. Sawzdargo, M., et al., *Identification and cloning of three novel human G protein-coupled receptor genes GPR52, PsiGPR53 and GPR55: GPR55 is extensively expressed in human brain*. Brain Res Mol Brain Res, 1999. **64**(2): p. 193-8.
70. Staton, P.C., et al., *The putative cannabinoid receptor GPR55 plays a role in mechanical hyperalgesia associated with inflammatory and neuropathic pain*. Pain, 2008. **139**(1): p. 225-36.
71. Borrelli, F., et al., *Palmitoylethanolamide, a naturally occurring lipid, is an orally effective intestinal anti-inflammatory agent*. Br J Pharmacol, 2015. **172**(1): p. 142-58.
72. Yang, H., J. Zhou, and C. Lehmann, *GPR55 - a putative "type 3" cannabinoid receptor in inflammation*. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2016. **27**(3): p. 297-302.
73. Galiegue, S., et al., *Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations*. Eur J Biochem, 1995. **232**(1): p. 54-61.
74. Szabo, B. and E. Schlicker, *Effects of cannabinoids on neurotransmission*. Handb Exp Pharmacol, 2005(168): p. 327-65.
75. Howlett, A.C. and M.E. Abood, *CB1 and CB2 Receptor Pharmacology*. Adv Pharmacol, 2017. **80**: p. 169-206.
76. Richardson, J.D., S. Kilo, and K.M. Hargreaves, *Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors*. Pain, 1998. **75**(1): p. 111-9.
77. Schäfer, C., et al., *Cannabinoide, Rausch oder neuer Therapieansatz: Die Rolle von CB1-Rezeptoren bei der*

- akuten Pankreatitis – Untersuchungen an einem Mausmodell. Z Gastroenterol, 2007. 45(10): p. A_61.*
78. Mehrpouya-Bahrami, P., et al., *Blockade of CB1 cannabinoid receptor alters gut microbiota and attenuates inflammation and diet-induced obesity. Sci Rep, 2017. 7(1): p. 15645.*
 79. Facci, L., et al., *Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. 92(8): p. 3376-80.*
 80. Brown, S.M., J. Wager-Miller, and K. Mackie, *Cloning and molecular characterization of the rat CB2 cannabinoid receptor. Biochim Biophys Acta, 2002. 1576(3): p. 255-64.*
 81. Cabral, G.A., et al., *CB2 receptors in the brain: role in central immune function. Br J Pharmacol, 2008. 153(2): p. 240-51.*
 82. Basu, S. and B.N. Dittel, *Unraveling the complexities of cannabinoid receptor 2 (CB2) immune regulation in health and disease. Immunol Res, 2011. 51(1): p. 26-38.*
 83. Lambert, D.M. and V. Di Marzo, *The palmitoylethanolamide and oleamide enigmas : are these two fatty acid amides cannabimimetic? Curr Med Chem, 1999. 6(8): p. 757-73.*
 84. Smart, D., et al., *'Entourage' effects of N-acyl ethanolamines at human vanilloid receptors. Comparison of effects upon anandamide-induced vanilloid receptor activation and upon anandamide metabolism. Br J Pharmacol, 2002. 136(3): p. 452-8.*
 85. Jonsson, K.O., et al., *Effects of homologues and analogues of palmitoylethanolamide upon the inactivation of the endocannabinoid anandamide. Br J Pharmacol, 2001. 133(8): p. 1263-75.*
 86. Caterina, M.J., et al., *The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature, 1997. 389(6653): p. 816-24.*

87. Tominaga, M., et al., *The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli*. *Neuron*, 1998. **21**(3): p. 531-43.
88. Christoph, T., et al., *Silencing of vanilloid receptor TRPV1 by RNAi reduces neuropathic and visceral pain in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006. **350**(1): p. 238-43.
89. Schaffler, K., et al., *An oral TRPV1 antagonist attenuates laser radiant-heat-evoked potentials and pain ratings from UV(B)-inflamed and normal skin*. *Br J Clin Pharmacol*, 2013. **75**(2): p. 404-14.
90. Koplas, P.A., R.L. Rosenberg, and G.S. Oxford, *The role of calcium in the desensitization of capsaicin responses in rat dorsal root ganglion neurons*. *J Neurosci*, 1997. **17**(10): p. 3525-37.
91. Ambrosino, P., et al., *Activation and desensitization of TRPV1 channels in sensory neurons by the PPARalpha agonist palmitoylethanolamide*. *Br J Pharmacol*, 2013. **168**(6): p. 1430-44.
92. Jadad, A.R., et al., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* *Control Clin Trials*, 1996. **17**(1): p. 1-12.
93. Steels, E., et al., *A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis*. *Inflammopharmacology*, 2019. **27**(3): p. 475-485.
94. Ottaviani, G., et al., *Efficacy of ultramicronized palmitoylethanolamide in burning mouth syndrome-affected patients: a preliminary randomized double-blind controlled trial*. *Clin Oral Investig*, 2019. **23**(6): p. 2743-2750.
95. Evangelista, M., et al., *Ultra-micronized Palmitoylethanolamide Effects on Sleep-wake Rhythm and Neuropathic Pain Phenotypes in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: An Open-label, Randomized Controlled Study*. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018. **17**(4): p. 291-298.

96. Faig-Marti, J. and A. Martinez-Catassus, *Use of palmitoylethanolamide in carpal tunnel syndrome: a prospective randomized study*. J Orthop Traumatol, 2017. **18**(4): p. 451-455.
97. Andresen, S.R., et al., *Ultramicronized palmitoylethanolamide in spinal cord injury neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Pain, 2016. **157**(9): p. 2097-103.
98. Cremon, C., et al., *Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **45**(7): p. 909-922.
99. Orefice, N.S., et al., *Oral Palmitoylethanolamide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon-beta1a and Circulating Proinflammatory Cytokines in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. Neurotherapeutics, 2016. **13**(2): p. 428-38.
100. Tartaglia, E., et al., *Effectiveness of the Association N-Palmitoylethanolamine and Transpolydatin in the Treatment of Primary Dysmenorrhea*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2015. **28**(6): p. 447-50.
101. Murina, F., et al., *Vestibulodynia: synergy between palmitoylethanolamide + transpolydatin and transcutaneous electrical nerve stimulation*. J Low Genit Tract Dis, 2013. **17**(2): p. 111-6.
102. Marini, I., et al., *Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain*. J Orofac Pain, 2012. **26**(2): p. 99-104.
103. Cobellis, L., et al., *Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **158**(1): p. 82-6.

104. Mora, J.C., R. Przkora, and Y. Cruz-Almeida, *Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities*. J Pain Res, 2018. **11**: p. 2189-2196.
105. Schaible, H.G., *Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis*. Curr Rheumatol Rep, 2012. **14**(6): p. 549-56.
106. Hochman, J.R., et al., *The nerve of osteoarthritis pain*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(7): p. 1019-23.
107. Polat, C.S., et al., *Is There a Possible Neuropathic Pain Component in Knee Osteoarthritis?* Arch Rheumatol, 2017. **32**(4): p. 333-338.
108. Fedele, S., et al., *Burning mouth syndrome (stomatodynia)*. QJM, 2007. **100**(8): p. 527-30.
109. Ibrahim, I., et al., *Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature*. Open Orthop J, 2012. **6**: p. 69-76.
110. Chang, J.Y. and N.J. Talley, *Current and emerging therapies in irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment*. Trends Pharmacol Sci, 2010. **31**(7): p. 326-34.
111. Drossman, D.A., et al., *AGA technical review on irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 2002. **123**(6): p. 2108-31.
112. Scholz, J., et al., *The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain*. Pain, 2019. **160**(1): p. 53-59.
113. Bryce, T.N., et al., *International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. March 6-7, 2009*. Spinal Cord, 2012. **50**(6): p. 413-7.
114. Buttman, M., et al., *Subcutaneous interferon-beta injections in patients with multiple sclerosis initiate inflammatory skin reactions by local chemokine induction*. J Neuroimmunol, 2005. **168**(1-2): p. 175-82.
115. Harel, Z., *Dysmenorrhea in adolescents and young adults: etiology and management*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2006. **19**(6): p. 363-71.
116. Bodden-Heidrich, R., *Schmerzsyndrom in der Gynäkologie*. Der Gynäkologe, 2007. **40**: p. 178-183.

117. Bornstein, J., N. Goldschmid, and E. Sabo, *Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis*. Gynecol Obstet Invest, 2004. **58**(3): p. 171-8.
118. Ibi, M., *Inflammation and Temporomandibular Joint Derangement*. Biol Pharm Bull, 2019. **42**(4): p. 538-542.
119. Kidd, B.L., R.M. Langford, and T. Wodehouse, *Arthritis and pain. Current approaches in the treatment of arthritic pain*. Arthritis Res Ther, 2007. **9**(3): p. 214.
120. Fillingim, R.B., et al., *Psychological factors associated with development of TMD: the OPPERA prospective cohort study*. J Pain, 2013. **14**(12 Suppl): p. T75-90.
121. Kennedy, S., et al., *ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis*. Hum Reprod, 2005. **20**(10): p. 2698-704.
122. Anaf, V., et al., *Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis*. Fertil Steril, 2006. **86**(5): p. 1336-43.
123. Murray, J.B., *The puzzle of pain*. Percept Mot Skills, 1969. **28**(3): p. 887-99.
124. Moalem, G. and D.J. Tracey, *Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain*. Brain Res Rev, 2006. **51**(2): p. 240-64.
125. Petrosino, S. and V. Di Marzo, *The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations*. Br J Pharmacol, 2017. **174**(11): p. 1349-1365.
126. 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**(3): p. 541-50.
127. Rasenack, N. and B.W. Muller, *Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques*. Pharm Dev Technol, 2004. **9**(1): p. 1-13.
128. Impellizzeri, D., et al., *Micronized/ultramicronized palmitoylethanolamide displays superior oral efficacy*

- compared to nonmicronized palmitoylethanolamide in a rat model of inflammatory pain. J Neuroinflammation, 2014. 11: p. 136.*
129. Petrosino, S., et al., *The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. Br J Pharmacol, 2016. 173(7): p. 1154-62.*
130. Briskey, D., A. Mallard, and A. Rao, *Increased absorption of Palmitoylethanolamide Using a Novel Dispersion Technology System (LipiSpense®). J Neutraceuticals Food Sci, 2020. 5 No.2:3.*
131. Del Giorno, R., et al., *Palmitoylethanolamide in Fibromyalgia: Results from Prospective and Retrospective Observational Studies. Pain Ther, 2015. 4(2): p. 169-78.*
132. Guida, G., et al., *La palmitoiletanolamida (Normast®) en el dolor neuropático crónico por lumbociatalgia de tipo compresivo: estudio clínico multicéntrico, in Dolor. Investigación Clínica & Terapéutica. 2010. p. 35-42.*
133. Cruccu, G., et al., *Micronized Palmitoylethanolamide: A Post Hoc Analysis of a Controlled Study in Patients with Low Back Pain - Sciatica. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2019. 18(6): p. 491-495.*
134. Phalen, G.S., *The carpal-tunnel syndrome. Seventeen years' experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. J Bone Joint Surg Am, 1966. 48(2): p. 211-28.*
135. Moulin, D.E., K.M. Foley, and G.C. Ebers, *Pain syndromes in multiple sclerosis. Neurology, 1988. 38(12): p. 1830-4.*
136. Passavanti, M.B., et al., *The beneficial use of ultramicronized palmitoylethanolamide as add-on therapy to Tapentadol in the treatment of low back pain: a pilot study comparing prospective and retrospective observational arms. BMC Anesthesiol, 2017. 17(1): p. 171.*

137. Nestmann, E.R., *Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): lack of toxicity and genotoxic potential*. Food Sci Nutr, 2017. **5**(2): p. 292-309.
138. Gerstle, D.S., A.C. All, and D.C. Wallace, *Quality of life and chronic nonmalignant pain*. Pain Manag Nurs, 2001. **2**(3): p. 98-109.
139. Marcus, D.A., et al., *Nonpharmacological treatment for migraine: incremental utility of physical therapy with relaxation and thermal biofeedback*. Cephalalgia, 1998. **18**(5): p. 266-72; discussion 242.
140. Nilges, P. and B. Nagel, *[What is chronic pain?]*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**(41): p. 2133-8.
141. Harel, Z., *Dysmenorrhea in adolescents*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1135**: p. 185-95.
142. Iacovides, S., I. Avidon, and F.C. Baker, *What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review*. Hum Reprod Update, 2015. **21**(6): p. 762-78.
143. Narang, N. and J. Sharma, *Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2011. **3**(SUPPL. 2): p. 18-22.
144. Mikulski, D. and M. Molski, *Quantitative structure-antioxidant activity relationship of trans-resveratrol oligomers, trans-4,4'-dihydroxystilbene dimer, trans-resveratrol-3-O-glucuronide, glucosides: trans-piceid, cis-piceid, trans-astringin and trans-resveratrol-4'-O-beta-D-glucopyranoside*. Eur J Med Chem, 2010. **45**(6): p. 2366-80.
145. Du, Q.-H., C. Peng, and H. Zhang, *Polydatin: A review of pharmacology and pharmacokinetics*. Pharmaceutical Biology, 2013. **51**(11): p. 1347-1354.
146. Yang, B., et al., *Polydatin attenuated food allergy via store-operated calcium channels in mast cell*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(25): p. 3980-9.
147. Piomelli, D. and O. Sasso, *Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators*. Nat Neurosci, 2014. **17**(2): p. 164-74.

