Wetenschap & Praktijk

STICHTING
OrthoKennis

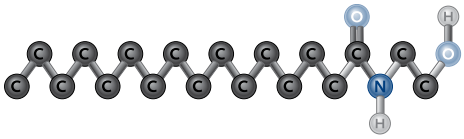
Palmitoylethanolamide, effectieve lichaamseigen pijnstiller en ontstekingsremmer

Wat is palmitoylethanolamide?

Palmitoylethanolamide (N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide of palmidrol, afgekort PEA, spreek uit als peejaa) is een vetzuuramide (zie figuur 1) dat van nature voorkomt in het menselijk lichaam, in de lichamen van vele gewervelde en ongewervelde dieren[1] en ook in planten. De koolstofatomen in palmitoylethanolamide zijn in een simpele lineaire structuur met elkaar verbonden en dit geeft aan dat palmitoylethanolamide vetoplosbaar is.

Onze lichaamscellen maken palmitoylethanolamide aan als antwoord op een schadelijke prikkel. Deze schadelijke prikkel kan van alles zijn: weefsel- of celbeschadigingen door zuurstoftekort (ischemie), door externe schadelijke stoffen of door traumata (beschadigingen van weefsels door bijvoorbeeld een ongeluk). Zelfs plantencellen maken meer palmitoylethanolamide aan tijdens droogte om de cellen te beschermen tegen droogtebeschadigingen. In al die gevallen speelt palmitoylethanolamide de rol van een beschermend en reparerend molecuul, dat het zelfherstellend vermogen van het lichaam duidelijk ondersteunt. Daarnaast bevat voedsel (voornamelijk eieren, pinda's, soja, vlees, vis en orgaanvlees zoals lever, hart en nier) kleine hoeveelheden palmitoylethanolamide.

Al meer dan een halve eeuw geleden bleek dat een extract uit eigeel is voorzien van een ontstekingsremmende werking.[2] Enkele jaren later werd gevonden dat deze eigenschap toe te dichten is aan palmitoylethanolamide.[3] In 1957 werd de structuur van deze stof opgehelderd en werd duidelijk dat het gevonden kan worden in meer voedingsmiddelen.[4] Al snel werd ontdekt dat palmitoylethanolamide eveneens de weerstand kan verhogen.[5,6] Dieronderzoek heeft aangetoond dat het uitstekend wordt opgenomen vanuit het maagdarmkanaal en snel haar therapeutische werking ontvouwt.[7,8] De therapeutische werking van palmitoylethanolamide is sinds 1957 in meer dan 300 wetenschappelijke artikelen gedocumenteerd.[9]



Figuur 1: structuurformule van palmitoylethanolamide

Werkingsmechanisme ontdekt door Nobelprijswinnares professor Rita Levi-Montalcini

De pijnstillende en ontstekingsremmende werking van palmitoylethanolamide is decennia lang (van 1957-1992) bekend geweest zonder dat iemand deze werking precies begreep.[10] Daarom verdween de belangstelling voor deze bijzondere stof ergens in de tachtiger jaren van de vorige eeuw. Het werk van de Italiaanse Nobelprijswinnares Rita Levi-Montalcini bracht daar in de jaren negentig verandering in. Zij toonde aan dat palmitoylethanolamide de overactieve ontstekingscellen (mestcellen*) bij veel ziektebeelden tot rust kan brengen.[11-15] Zij was de motor die er in die tijd voor zorgde dat

* = Zie verklarende woordenlijst achterin.

COMPACT COMPLEMENTAIR COMPLEET

palmitoylethanolamide weer hernieuwde belangstelling kreeg van artsen en wetenschappers. Dit leidde tot een aantal klinische studies die de waarde en de veiligheid van palmitoylethanolamide bij een groot aantal aandoeningen met pijn duidelijk maakte. Inmiddels hebben haar opvolgers veel nieuwe informatie verzameld, waaruit blijkt hoe belangrijk de werking van palmitoylethanolamide is bij de regulatie van overactieve ontstekingscellen en zenuwcellen bij pijn.[16] De meeste publicaties en klinische onderzoeksverslagen over deze zeer interessante stof zijn sinds de tijd van Professor Levi-Montalcini en haar onderzoeksgroep in het Italiaans verschenen, vandaar dat de stof in de rest van de wereld nog relatief onbekend is gebleven. Gelukkig is daar recent verandering in gekomen en zijn er veel meer Engelstalige artikelen verschenen.

Celbescherming, ontstekingsremming en pijnstilling

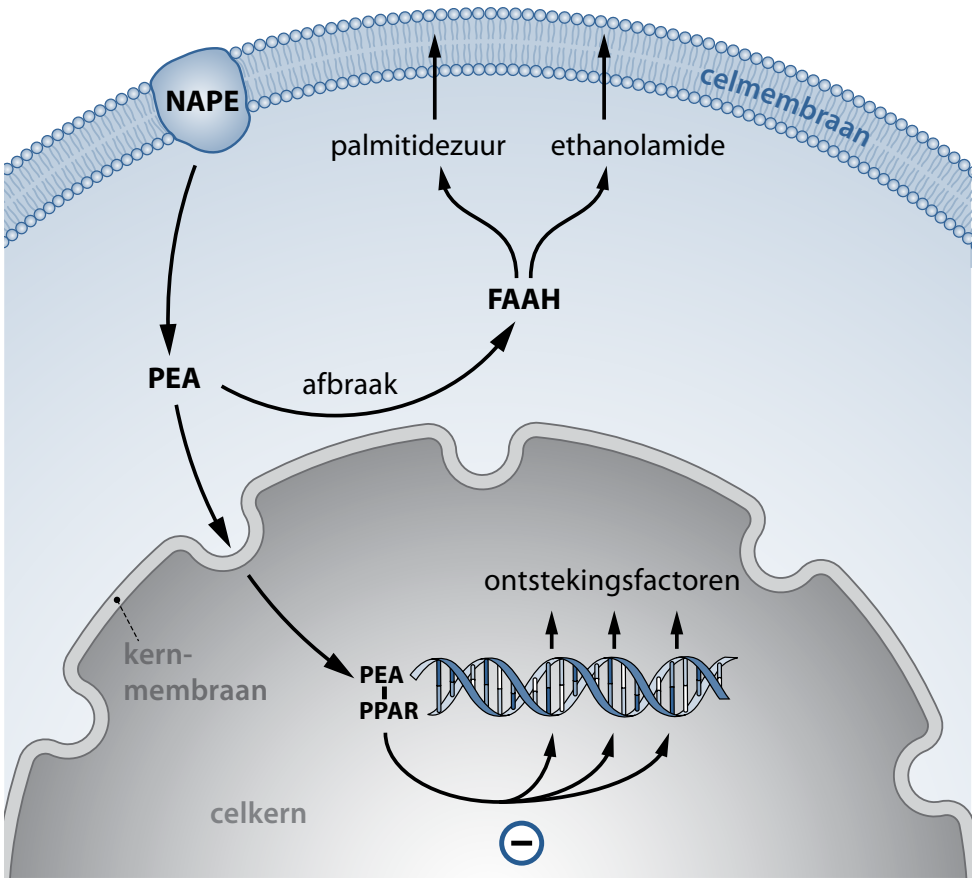
Palmitoylethanolamide heeft drie hoofdfuncties in het lichaam: celbescherming, ontstekingsremming en pijnstilling. Palmitoylethanolamide is aanwezig in vele lichaamscellen en weefsels. Het is essentieel voor de bescherming van cellen en weefsels tegen schadelijke prikkels die kunnen ontstaan door zuurstoftekort, mechanische schade of schade door ontstekingen (inclusief chronische laaggradige ontstekingen).[17-19] Daarnaast is palmitoylethanolamide een ontstekingsremmende stof die onder andere een bewezen werkzaamheid heeft bij griep en verkoudheid.[20,21] Ten slotte is palmitoylethanolamide een bijzonder goede pijnstiller, met name bij chronische pijnklachten. Deze werking is voor het eerst beschreven in 1975.[22] In aanvulling op de pijnstilling is recent duidelijk geworden dat palmitoylethanolamide in principe ook angst en depressieve gevoelens kan verlichten en tevens in diermodellen een anti-epileptisch effect heeft.[23-27] Recent bleek dat palmitoylethanolamide ook de capaciteit versterkt van immunologisch actieve cellen om bacteriën te vernietigen.[28]

Werking en toepassingen van palmitoylethanolamide

Palmitoylethanolamide kan zinvol ingezet worden bij een veelheid van aandoeningen die gepaard gaan met pijn of ontstekingen. De wetenschappelijke studies over dit onderwerp zijn in twee monografieën over palmitoylethanolamide in 2012 en 2013 besproken.[32,33] In totaal zijn er vele tientallen klinische studies gepubliceerd sinds 1972, waaruit bij duizenden patiënten is gebleken dat palmitoylethanolamide werkzaam en veilig is bij onder andere chronische pijnaandoeningen (maar ook in meer acute situaties, zoals bij griep en verkoudheid). Het is een belangrijke nieuwe bijwerkingsvrije behandelmogelijkheid voor pijn en een grote doorbraak op het gebied van chronische pijnbestrijding. [34]

Palmitoylethanolamide is een molecuul dat in de evolutie honderden miljoenen jaren geleden voor het eerst gesynthetiseerd werd door holtedieren, bepaalde ongewervelde dieren die in de zee leven. Zelfs eencelligen zoals gistcellen produceren palmitoylethanolamide.[35] De cel- en weefselbeschermende werking van palmitoylethanolamide is vervolgens in de evolutie van vele dieren opgenomen en dat verklaart ook de afwezigheid van bijwerkingen en de bijzonder brede toepasbaarheid. De preventieve en therapeutische effecten van palmitoylethanolamide zijn vooral terug te voeren op de biologische werking ervan. Palmitoylethanolamide normaliseert namelijk uit balans gebrachte biologische processen zoals chronische ontstekingen of beschadigingen door trauma of zuurstofgebrek. Dit gebeurt onder andere via de invloed op een bepaalde kernreceptor*, die de PPAR receptor* genoemd wordt.[36,37] Deze kernreceptor herstelt het evenwicht in cellen die uit balans gebracht zijn waardoor deze cellen niet langer te veel ontstekingsfactoren en pijnbevorderende stoffen aanmaken (zie figuur 2).[38,39] Het activeren van deze kernreceptor speelt dan ook een belangrijke rol bij pijnstilling.[40] Palmitoylethanolamide kan in veel cellen gevormd worden en kan op deze manier werkzaam zijn bij chronische pijnklachten.[41,42] Het maakt namelijk deel uit van een natuurlijk antipijn systeem in ons lichaam.[43] Bij elk chronisch pijnsyndroom vindt er overmatige activatie plaats van bepaalde cellen die bij ontsteking een rol spelen, zoals de mestcellen en de gliacellen*. Sinds een aantal jaren is bekend dat deze niet-neuronale cellen chronische pijn in stand houden. Daarom is het van groot belang deze geactiveerde ontstekingsachtige cellen in hun overmatige activiteit te remmen. Dat is precies wat palmitoylethanolamide doet. Het brengt deze cellen weer tot rust, waardoor chronische pijnsystemen in het lichaam aanmerkelijk zullen verminderen.[44,45]

* = Zie verklarende woordenlijst achterin.



Figuur 2: de werking van palmitoylethanolamide
FAAH: Fatty acid amide hydrolase* PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor*
NAPE: N-acyl phosphatidylethanolamine* PEA: Palmitoylethanolamide

Naast de kalmerende invloed op onder andere mestcellen en gliacellen zijn er inmiddels nog vele andere werkingsmechanismen geïdentificeerd. [46-48]

Palmitoylethanolamide heeft een ontstekingsremmende, celbeschermende en pijnstillende werking. Daarnaast heeft het ook anticarcinogene, neuroprotectieve en neuroregeneratieve effecten. Het brengt evenwicht in verstoorde lichaamsprocessen.[49,50] Hierdoor is palmitoylethanolamide bij een groot aantal ziektebeelden in te zetten.[51-53] In figuur 3 zijn een aantal van de betreffende aandoeningen in een zestal groepen weergegeven.

Indicaties voor palmitoylethanolamide

Er zijn experimentele bewijzen en/of bewijzen vanuit klinische studies, dat palmitoylethanolamide zinvol inzetbaar is bij een groot aantal aandoeningen[54] waaronder:

Chronische pijnen[55], zoals pijnen bij:

1. artrose en artritis[56-58]
2. migraine
3. menstruatie[59]
4. bekkenaandoeningen[60,61]
5. prostaataandoeningen
6. endometriose[62,63]
7. chronische lage rugpijn[64-66]
8. chronische onbegrepen buikklachten [67,68]
9. nekpijnen en whiplash klachten
10. fibromyalgie[69]
11. pijnen na kiesextracties[70]
12. viscerale pijnsyndromen*[71,72]

Neuropathische pijnen[73], zoals pijnen bij:

1. hernia[74-76]
2. carpaal tunnel syndroom en andere zenuwbeklemmingssyndromen[77,78]
3. gordelroos[79]
4. multiple sclerose[80,81]
5. pijnen en spasmen na een beroerte (stroke)[82]
6. chronische idiopathische axonale neuropathie (CIAP*)[83]
7. diabetes type 1 en 2[84]
8. chemokuren[85]
9. bestralingen bij kanker
10. complex regionaal pijnsyndroom* (CRPS) of Sudeck pijnen[86]
11. neuralgische pijnen*[87]

Chronische ontstekingen, zoals bij:

1. chronische laaggradige ontstekingen[88]

* = Zie verklarende woordenlijst achterin.

2. degeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson[89,90] (sinds enkele jaren is duidelijk aan het worden dat bij degeneratieve ziektebeelden neuro-inflammatie een grote rol speelt; er zijn alleen nog geen klinische studies gedaan naar de effecten van palmitoylethanolamide bij deze aandoeningen)
3. MS en amyotrofe laterale sclerose[91,92]
4. darmontstekingen (Crohn, Inflammatory Bowel Disease)
5. metabool syndroom bij obesitas[93]
6. atherosclerose[94]
7. kinkhoest[95]
8. vaginitis, vulvodynia*, vestibulitis*[96,97]
9. blaaspijnsyndroom*

Acute ontstekingen, zoals bij:
1. griep[98,99]
2. verkoudheden[100]
3. acute trauma's[101]

Omdat palmitoylethanolamide een universeel biologisch mechanisme activeert, is dit supplement ook van therapeutische waarde bij huisdieren die chronische pijnen of ontstekingen hebben.[102] Zo zijn er in Nederland anno 2014 vele honderden honden succesvol behandeld, die veel last hadden van chronische pijnsyndromen.

Chronische pijn

Veel van de onderzoeken en klinische ervaringen met palmitoylethanolamide zijn gericht op chronische pijnklachten, waaronder moeilijk behandelbare neuropathische pijnen. De meest omvangrijke klinische placebogecontroleerde studie bij chronische pijn is uitgevoerd in Italië met 636 patiënten met ernstige pijnen door een hernia. Hier werd na enkele weken een significante afname van pijn waargenomen (van 7 naar 2 op een Visual Analogue Scale) bij een dosering van 600 mg palmitoylethanolamide per dag.[74] Naast deze studie zijn er nog vele andere klinische studies gedaan op het gebied van chronische pijn die gunstige effecten lieten zien.[29]

Een goede maat voor de effectiviteit van een pijnstiller is de Number Needed to Treat (NNT). Dit geeft het aantal patiënten weer dat behandeld moet worden om één patiënt te krijgen die baat heeft bij de behandeling. Erg indrukwekkend is dat palmitoylethanolamide een NNT heeft van 1,5 bij chronische pijn. Dat is een zeer goede score vergeleken met amitriptyline, een reguliere pijnstiller en antidepres-

Figuur 3: indicaties voor palmitoylethanolamide (een aantal termen hieruit staat in de verklarende woordenlijst achterin).

* = Zie verklarende woordenlijst achterin.

sivum, die vaak wordt ingezet bij deze indicatie. Amitriptyline heeft een NNT van slechts 4,6 en geeft daarnaast veel meer bijwerkingen. Palmitoylethanolamide is dus effectief en veilig bij chronische pijn en zou veel vaker als behandelmogelijkheid overwogen moeten worden.[178]

Bescherming van cellen en weefsels
Palmitoylethanolamide heeft een brede biologische werking. Uit vele dierexperimenten waarbij cel- of weefselbeschadigingen plaatsvonden blijkt dat palmitoylethanolamide deze cellen en weefsels kan beschermen tegen schade.[103] Dit werd in de jaren tachtig voor het eerst duidelijk.[104,105] Een van de eerste weefsels waar de beschermende werking van palmitoylethanolamide opviel was de hartspier.[106] Recent bleek palmitoylethanolamide ook de niercellen te kunnen beschermen, hetgeen vooral voor diabetici belangrijk nieuws is.[107]

Preventie en behandeling van diabetescomplicaties
Palmitoylethanolamide kan van preventieve en therapeutische waarde zijn bij cel- en weefselbeschadigingen gerelateerd aan diabetes type 1 en 2. Diverse experimenten wijzen daarop, evenals klinische studies.[108] De drie belangrijke effecten van palmitoylethanolamide hierbij zijn:

- remt celschade ten gevolge van oxidatieve en inflammatoire processen
- bevordert reparatiemechanismen
- zet aan tot regeneratie

Deze mechanismen kunnen van grote betekenis zijn bij de weefsel- en orgaanschade die zich bij mensen met diabetes op de langere termijn kunnen ontwikkelen.

Diabetische polyneuropathie
Ongeveer de helft van alle diabetici krijgt te maken met perifere neuropathie door oxidatieve beschadiging van het perifere zenuwstelsel. Dit is het gedeelte van het zenuwstelsel dat prikkels doorgeeft tussen het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) en de spieren, klieren en zintuigen van het lichaam. De klachten die hieruit voortvloeien, openbaren zich meestal door verminderd gevoel in de ledematen, pijn, motorische problemen en uitvalsverschijnselen. Maar ook de zenuwgeleiding naar vitale organen als hart, lever en nieren kan worden verstoord.

In Italië wordt palmitoylethanolamide al jaren voorgeschreven bij diabetische pijnlijke neuropathie, retinopathie* en oogaandoeningen.[109,110] Klinische studies laten de waarde zien van palmitoylethanolamide bij neuropathische pijn door diabetes.[111] Een placebogecontroleerde studie heeft aangetoond dat palmitoylethanolamide (1200 mg/dag) verbetering kan geven van de verstoorde zenuwgeleiding en vermindering van pijn.[112] Voorts is ontdekt dat palmitoylethanolamide zenuwregenererende en zenuwbeschermende eigenschappen kan hebben, wat vooral van belang is bij een aandoening als diabetes.[113]

Cataract en diabetische retinopathie
Diabetes vergroot de kans op retinopathie en andere oogaandoeningen. Palmitoylethanolamide gaat de ontwikkeling van staar tegen door de ontstekings- en oxidatieve processen af te remmen.[114] Het wordt in de zenuwcellen van het oog gevormd, vermoedelijk om de cellen te beschermen tegen 'de aanvallen van suikers'.[115] Onderzoek met ratten laat zien dat palmitoylethanolamide de ontwikkeling van diabetische schade aan de ogen kan vertragen, daarnaast ook de bloeddruk kan laten dalen (wat eveneens gunstig is voor de ogen) en dat het tevens een beschermend effect zou kunnen hebben op de vaatwand.[116,117]

Diabetische nefropathie
Inmiddels is duidelijk dat de nierschade die bij suikerziekte optreedt het resultaat is van een chronische ontsteking.[118,119] Diabetes mellitus is de belangrijkste oorzaak van chronisch nierfalen. Palmitoylethanolamide activeert de kernreceptor (PPAR-receptor) waardoor de nier beschermd wordt.[120] In een diermodel voor diabetes mellitus beschermt palmitoylethanolamide (30 mg/kg/dag) significant tegen oxidatieve stress tijdens het ziekteproces.[121] Ook lijkt palmitoylethanolamide nierschade te beperken door gebrek aan zuurstof, waardoor de stof tijdens niertransplantaties in overweging kan worden genomen.[122]

Bescherming van het zenuwstelsel
Palmitoylethanolamide passeert gemakkelijk de bloedhersenbarrière en beschermt het zenuwweefsel tegen oxidatieve stress, zuurstoftekort en neuroinflammatie.[123,124] Vooral in de hersenen (die een hoge energiebehoefte hebben) worden veel vrije radicalen gevormd en kan deze stof een belangrijke bescher-

* = Zie verklarende woordenlijst achterin.

mende rol spelen.[125] Er zijn aanwijzingen dat palmitoylethanolamide het zenuwweefsel kan beschermen tegen ischemie-reperfusieschade* (bij een beroerte) en acute beschadigingen van het centrale zenuwstelsel. Palmitoylethanolamide beschermt zowel het zenuwweefsel als de bloedvaten in een diermodel van hersenweefselschade.[126] In dit model blijkt palmitoylethanolamide vele belangrijke biologische effecten te hebben: het remt de infiltratie van ontstekingscellen in het beschadigde hersenweefsel, het herstelt het niveau van de homeostase en van een aantal belangrijke markers, zoals nitrotyrosine* en iNOS*. Ten slotte herstelt palmitoylethanolamide de gestoorde gedragingen van de dieren met hersenschade. Dit alles leidt tot een duidelijk neuroprotectief effect.[127] Bij neurodegeneratieve aandoeningen is eveneens een gunstige invloed waargenomen waaronder de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson en multiple sclerose.[128-131] Palmitoylethanolamide remt de ontstekingsgerelateerde en leeftijdsgebonden cognitieve achteruitgang in Alzheimer modellen en verbetert het lange termijn geheugen bij oudere dieren.[132] Op basis van deze onderzoeken wordt palmitoylethanolamide dan ook gezien als een neuroprotectieve stof.[133,134]

Bescherming van nieren en blaas

Recent proefdieronderzoek laat zien dat palmitoylethanolamide (30 mg/kg/dag) de nieren beschermt tegen oxidatieve beschadiging.[135] Tevens kan het de nieren beschermen tegen schade door een te hoge bloeddruk.[121] In experimentele blaasontstekingsmodellen kon palmitoylethanolamide zowel de pijngerelateerde aspecten als de ontsteking remmen.[136,137] Ook de chronische pijnreflexen die kunnen ontstaan bij chronische blaasontstekingen konden met palmitoylethanolamide afgeremd worden.[138]

Bescherming van hart en bloedvaten

Dysfunctie van vaatendotheel (door afname van de vorming van stikstofoxide in de vaatwand) leidt tot een minder goede vaatverwijding, verhoging van de bloeddruk, toename van atherosclerose en een grotere kans op trombose. Palmitoylethanolamide heeft een gunstige invloed op dit pathologische proces.[139,140] In een recente dierstudie is aangetoond dat palmitoylethanolamide het hart beschermt tegen beschadiging door ischemie-reperfusie (bij angina pectoris, myocardinfarct) via antioxidatieve, anti-apoptotische en ontstekingsremmende mechanismen.

Ondersteuning bij kanker

Aanwijzingen dat palmitoylethanolamide een anti-kanker werking heeft stammen al uit de vorige eeuw.[141] Het beschermt mogelijk tegen kanker(progressie) door diverse mechanismen, waaronder inhibitie van pro-inflammatoire cytokines zoals TNF-α, een welbekend werkingsmechanisme van deze stof. Maar er zijn ook aanvullende redenen die de anti-kanker werking van palmitoylethanolamide kunnen verklaren.[142,143] Palmitoylethanolamide en vergelijkbare natuurlijke moleculen lijken namelijk de apoptose (celdood) bij kankercellen te kunnen bevorderen.[144] In een model met melanoomkanker bleek palmitoylethanolamide de groei van de kwaadaardige cellen te kunnen remmen.[145] Suppletie met palmitoylethanolamide in diermodellen kon de overleving bij bepaalde soorten kanker significant en opvallend verlengen.[146] Ook in borstkankermodellen lijken palmitoylethanolamide en verwante natuurlijke moleculen een relevant effect te kunnen hebben.[147,148] Palmitoylethanolamide blijkt tevens het overmatig actieve metabolisme van kankercellen te kunnen remmen.[149]

Bescherming van darmen

In een diermodel werd schade in de darmen veroorzaakt door een blokkade van de bloedtoevoer. Palmitoylethanolamide bleek deze schade te kunnen beperken.[151] In een recente in-vitro studie werd waargenomen dat palmitoylethanolamide een remmend effect had op verschillende proinflammatoire markers en dat het macroscopische aspecten die gepaard gaan met darmontstekingen zoals colitis ulcerosa kon verbeteren.[176]

Griep en verkoudheid

In zes klinische dubbelblinde en placebo-gecontroleerde studies bij meer dan 3000 mensen is gebleken dat palmitoylethanolamide werkzaam en veilig is bij de behandeling en het voorkomen van griep en verkoudheid. De doseringen die hierbij gebruikt werden, varieerden tussen de 1200 en 1800 mg per dag. Palmitoylethanolamide bleek in deze studies veilig en zonder bijwerkingen te zijn, zelfs bij jonge kinderen vanaf 4 jaar. Voor kinderen werd een dosering aangehouden van ongeveer 20 mg/kg lichaamsgewicht. Samengevat gaf palmitoylethanolamide 30-60% minder kans op het krijgen van griep. Als de griep al aanwezig was zorgde suppletie met palmitoylethanolamide

* = Zie verklarende woordenlijst achterin.

voor een vermindering van de ernst van de symptomen en het ziektegevoel. Daarnaast duurde de griep significant minder lang dan bij mensen die niet gesuppleerd werden. Palmitoylethanolamide lijkt een belangrijke nieuwe profylactische en therapeutische behandeling voor griep te zijn. De werking biedt mogelijkheden om ingezet te kunnen worden als natuurlijk en veilig alternatief voor griepvaccinaties en griepmiddelen.[177]

Andere mogelijke toepassingen van palmitoylethanolamide
Diverse (preklinische) studies en klinische ervaringen wijzen op andere mogelijke toepassingen van palmitoylethanolamide:

- Mondbranden/tongbranden (burning mouth syndrome): deze aandoening is waarschijnlijk het gevolg van een dunne vezelneuropathie. Palmitoylethanolamide (1200 mg/dag) helpt in dit geval soms, vooral als het ingezet wordt samen met R-alfaliponzuur.
- Osteoartritis, artrose, reumatoïde artritis en overige reumatoïde aandoeningen: in-vitro studies en dieronderzoek doen vermoeden dat palmitoylethanolamide helpt tegen gewrichtsontsteking en de daarmee gepaard gaande chronische pijnen.
- Migraine: een pilotstudie suggereert dat palmitoylethanolamide (1200 mg/dag) de frequentie, duur en ernst van migraineaanvallen vermindert.
- Glaucoom: stoffen zoals palmitoylethanolamide spelen een rol bij het beschermen van het oog bij glaucoom.[152-154] Suppletie met palmitoylethanolamide (1200 mg/dag) zorgde voor verbetering van de oogboldruk volgens twee verschillende klinische studies.[155,156] Het als stand-alone gebruiken van palmitoylethanolamide bij glaucoom lijkt echter gezien de matige effectiviteit niet zo verstandig. Wel kan het goed toegevoegd worden aan een behandelingsregime van glaucoom als de effectiviteit van de andere middelen verbeterd moet worden.
- Jeuk: palmitoylethanolamide werkt pijnstillend maar lijkt ook jeuk tegen te gaan.[157]
- Kounis angina pectoris: deze specifieke vorm van angina pectoris wordt gekenmerkt door veel en overmatig actieve mestcellen in het hart[158,159]; palmitoylethanolamide remt de mestcelactivatie.[160]
- Atopisch eczeem en psoriasis: door de ontstekingsremmende werking kan palmitoylethanolamide deze beide huidontstekingen positief ondersteunen.[161-164])
- Diverse chronische aandoeningen waarbij mestcellen een pathologische rol spelen, van bestralingsproctitis tot en met irritable bowel syndrome. [165-167]

Metabolisme

Palmitoylethanolamide kan in vrijwel elke lichaamscel geproduceerd worden. De synthese ervan is een zogenaamde 'on demand' synthese. Dat wil zeggen dat er door de cellen palmitoylethanolamide geproduceerd wordt, als het nodig is. Dit is nodig in situaties waarbij de cel of het weefsel beschadigd wordt of dreigt beschadigd te raken. Deze situaties variëren van ontstekingen, zoals griep of kinkhoest, tot en met infarcten en situaties met beschadigingen van zenuwen die tot chronische pijn leiden. Echter, in bepaalde chronische situaties wordt het eigen gevormde palmitoylethanolamide in de cel versneld afgebroken door intracellulaire enzymen, zoals het FAAH enzym*. Bij kankercellen bijvoorbeeld is dat enzym te actief als onderdeel van het opgezweepte kankercelmetabolisme. Het kankercelremmende en pijnstillende palmitoylethanolamide is daardoor in een te lage concentratie aanwezig in de cel. Datzelfde geldt ook voor andere chronische aandoeningen. In dit soort situaties tracht de cel extra palmitoylethanolamide te synthetiseren, maar dit is niet altijd voldoende. In die pathologische situaties met te weinig productie en/of te veel afbraak is het zinvol extra palmitoylethanolamide toe te dienen als voedingssupplement.

Het metabolisme van palmitoylethanolamide in elke cel is in principe simpel. De cel kan palmitoylethanolamide maken uit vetachtige stofjes die in het celmembraan al aanwezig zijn (via de precursor NAPE*). De afbraak is ook simpel, elke cel waarin palmitoylethanolamide gemaakt kan worden heeft beschikking over het enzym FAAH. Dit enzym kan palmitoylethanolamide weer afbreken tot de bouwstenen ervan die dan weer in het membraan opgenomen worden. Een mooi voorbeeld dus van recycling binnen het lichaam.

Veiligheid

Uit de studies naar palmitoylethanolamide zijn geen negatieve bijwerkingen naar

* = Zie verklarende woordenlijst achterin.

voren gekomen, zelfs niet bij ouderen en kinderen.[29,30] In klinische studies zijn doseringen tot 100 mg/kg lichaamsgewicht per dag gebruikt zonder negatieve effecten (afgezien van onschuldige bijwerkingen die ook bij placebo voorkomen).[168] De LD50 (de dosering waarbij 50% van de proefdieren dood gaat) is niet bepaalbaar, omdat de stof een natuurlijk vet is dat bij het geven van hogere doseringen gewoon verteerd wordt door de enzymen (lipases) van de darm.

Of het veilig is om palmitoylethanolamide tijdens de zwangerschap te gebruiken is nog onvoldoende onderzocht. Vermoedelijk is het net zo veilig als pinda's en eieren. Omdat de afbraak van palmitoylethanolamide zo eenvoudig is en op celniveau plaatsvindt, is dosisaanpassing bij nieraandoeningen waarschijnlijk niet noodzakelijk. Dat geldt ook voor leverinsufficiëntie. Toch wordt er aanbevolen om bij nier- en leverinsufficiëntie voorzichtiger te starten met eenmaal daags 400 mg en de dosis langzaam (binnen een week) te verhogen tot de normale dosering van 1200 mg/dag.

Voor zover bekend zijn er geen negatieve interacties tussen palmitoylethanolamide en reguliere geneesmiddelen.

Synergie

Samen met pijnstillers: palmitoylethanolamide verhoogt de effectiviteit van pijnstillers zoals opiaten, amitriptyline en pregabaline. Ook kan het ingezet worden om de dosering van die stoffen te verminderen, of zelfs na enige tijd te vervangen.[169-171]

Samen met cytostatica: palmitoylethanolamide beschermt tegen toxische effecten van vele middelen die gegeven worden als onderdeel van chemokuren. Aanbevolen wordt, indien mogelijk en in samenspraak met de oncoloog, om palmitoylethanolamide (1200 mg/dag) te starten voor de chemokuur en het middel pas te stoppen enkele maanden na de chemokuur. Voorts heeft palmitoylethanolamide een intrinsieke anti-tumor werking, waardoor het toedienen van een chemokuur samen met palmitoylethanolamide een dubbel therapeutisch effect kan hebben: een betere werking van de chemokuur en een betere bescherming van de lichaamscellen tegen de bijwerkingen van de chemokuur.

Bij diabetes: aangezien palmitoylethanolamide en R-alfaliponzuur synergetische effecten hebben bij oxidatieve stress bij diabetes, is het te overwegen om naast palmitoylethanolamide R-alfaliponzuur te suppleren (ten minste driemaal daags 100 mg). De combinatie van palmitoylethanolamide en alfaliponzuur heeft een pijnstillende en celbeschermende werking.

Overig: palmitoylethanolamide kan ook samen met supplementen zoals acetyl-l-carnitine gegeven worden bij klachten van neuropathische aard. De combinatie met vitamine D3 suppletie kan eveneens zeer zinvol zijn bij chronische pijnklachten.

Palmitoylethanolamide: kies voor een zuivere vorm

Voor de meest optimale werking van palmitoylethanolamide is het van belang om voor een zo zuiver mogelijk product te kiezen, zonder toevoeging van onnodige hulpstoffen of andere ingrediënten zoals kruiden waarvan de werkzaamheid in combinatie met palmitoylethanolamide niet is onderzocht.[31] Daarnaast is ook de dosering van belang. Niet alle producten die op de markt aangetroffen worden, bevatten een voldoende hoge dosering per capsule of tablet.

Dosering en gebruik

De aanbevolen standaard dagdosering van palmitoylethanolamide voor therapeutische doeleinden is 1200 mg, het liefst gespreid over de dag (bijvoorbeeld 400 mg in de ochtend, middag en avond of 800 mg in de ochtend en 400 mg in de avond).

Palmitoylethanolamide heeft een aantal verschillende werkingsmechanismen, waaronder snelle[172,173] en langzamere werkingsmechanismen.[174,175] Het kan dan ook zijn dat de pijnstillende werking langzaam op gang komt. Zet daarom ten minste gedurende twee maanden deze stof in. Pas na twee maanden consequent gebruik kan de werking van palmitoylethanolamide goed beoordeeld worden. Indien na één maand te weinig effect wordt bemerkt, kan de dosis verdubbeld worden. Daar waar snelle pijnstilling noodzakelijk is, is in de praktijk gebleken dat inname van palmitoylethanolamide gestrooid onder de tong zinvol kan zijn. Dit geeft mogelijk een versnelde opname in het bloed via de bloedvaten van de mondslijmvliezen. Wanneer na twee maanden het gewenste effect bereikt is, kan de dosering in veel gevallen worden verlaagd naar 800 mg per dag.

Na vier maanden kan soms zelfs volstaan worden met 400 mg per dag of kan er geprobeerd worden de inname helemaal te beëindigen. Indien het resultaat na het verlagen van de dosering afneemt, wordt geadviseerd om de dosering weer te verhogen tot 800-1200 mg.

Als onderhoudsdosering voor mensen zonder ernstige gezondheidsklachten kan circa 400 mg per dag worden aangehouden. Als profylactische dosering ten tijde van griepepidemieën kan tweemaal daags 400 mg genomen worden. Bij het uitbreken van griep is 1200-1600 mg per dag aan te bevelen.

De opname van palmitoylethanolamide is vermoedelijk beter als het supplement na de maaltijd wordt ingenomen, maar daar is geen duidelijk onderzoek naar gedaan.

Verklarende woordenlijst

Mestcellen: cellen die onder andere in het slijmvlies van de luchtwegen, neus en darm voorkomen, maar ook in de huid en andere weefsels. Deze cellen produceren onder andere histamine dat wordt opgeslagen in korrels. Mestcellen kunnen geactiveerd raken door bijvoorbeeld beschadiging of contact met een allergeen. De inhoud van de korrels wordt dan vrijgegeven en veroorzaakt een ontstekingsreactie.

Kernreceptor: een receptor die zich bevindt in de celkern en die kan binden met bepaalde stoffen zoals hormonen. Door de binding van deze stoffen aan de kernreceptor oefent deze vervolgens invloed uit op het DNA waardoor bepaalde genen vervolgens meer of minder tot expressie komen (een voorbeeld hiervan is dat palmitoylethanolamide bindt aan de kernreceptor en deze het DNA zodanig beïnvloedt dat de aanmaak van ontstekingsfactoren verminderd wordt).

PPAR receptor: peroxisome proliferator-activated receptor; een specifieke kernreceptor die voorkomt in verschillende soorten weefsels. Oorspronkelijk werd gedacht dat deze receptoren het aantal peroxisomen (een celorganel dat onder andere voor de detoxificatie van bepaalde schadelijke stoffen kan zorgen) in de cel konden laten toenemen. Later bleek dat PPAR receptoren veel meer functies hebben en dat ze een essentiële rol spelen bij de celdifferentiatie, ontwikkeling en het metabolisme van hogere organismen.

Gliacellen: (Grieks: glia = lijm) niet-neuronale cellen die in het zenuwstelsel voorkomen en de neuronen beschermen en verzorgen. De verhouding gliacellen/zenuwcellen is ongeveer 10:1. In tegenstelling tot de neuronen zijn gliacellen wel in staat zich te delen.

CIAP: chronische idiopathische axonale neuropathie; een aandoening van de zenuwen met onbekende oorzaak die leidt tot een vermindering of verandering van gevoel en een niet of onvoldoende functioneren van spieren.

Ischias: voluit ischiasneuralgie; een vorm van zenuwpijn (neuralgie) in de rug. De pijn wordt veroorzaakt door druk op wortels van de ischiaszenuw, waar deze uit de wervelkolom naar buiten komen. Ischias wordt vaak veroorzaakt door een rughernia.

Perineale zenuwpijn: zenuwpijn in het gebied tussen de geslachtsorganen en de anus.

Vulvodynia: gevoel van branderigheid, prikkeling en pijn aan de vulva.

Interstitiële cystitis: ook wel pijnlijke blaassyndroom of **blaaspijnsyndroom**; dit is een steeds terugkerende aandoening die ongemak en pijn in de blaas en de omringende bekkenstreek geeft en die niet veroorzaakt wordt door bijvoorbeeld een blaasinfectie of nierstenen.

Slow inflammation: chronische laaggradige ontstekingsprocessen.

Viscerale pijnsyndromen: pijnen in een of meerdere organen (viscera).

Complex regionaal pijnsyndroom (CRPS of Sudeck pijnen): een syndroom met continue pijn in een ledemaat, vaak een brandend gevoel, meestal na een letsel of operatie en inactiviteit. Hierbij treden veranderingen op in het gevoel, de spierwerking en de doorbloeding.

Neuralgische pijnen: zenuwpijnen.

Vestibulitis: een aandoening die een schraal, pijnlijk en branderig gevoel geeft bij de ingang van de vagina.

Retinopathie: (retina = netvlies; -pathie = ziekte van) een aantasting van het netvlies, het lichtgevoelige vlies achter in het oog. Dit is vaak een gevolg van schade aan kleine slagadertjes en haarvaten van het oog, wat onder andere voorkomt bij slecht gereguleerde diabetes mellitus.

Ischemie-reperfusieschade: schade die ontstaat in de weefsels als gevolg van het herstel van de doorbloeding in weefsels die zuurstoftekort hebben gehad door bijvoorbeeld een infarct. In plaats van herstel van de oorspronkelijke functie geeft een herstel van de doorbloeding in eerste instantie een toename in oxidatieve stress en ontsteking.

Nitrotyrosine: een stof die in het lichaam kan ontstaan als gevolg van oxidatieve schade. Het wordt gebruikt als marker voor celschade en ontsteking en is verhoogd bij bepaalde aandoeningen zoals reumatoïde artritis.

iNOS: nitric oxide synthases; enzymen die de aanmaak van stikstofoxide (NO) katalyseren. NO is een zeer belangrijke boodschapperstof in het lichaam. iNOS (inducible NOS) zorgt specifiek voor de aanmaak van NO bij afweerreacties en is verhoogd bij ontstekingsprocessen.

FAAH enzym: fatty acid amide hydrolase; een enzym dat zorgt voor de afbraak van palmitoylethanolamide en verwante moleculen in de cel.

NAPE: N-acyl phosphatidylethanolamine; de precursor van palmitoylethanolamide in de cel. NAPE wordt gevormd uit fosfolipiden die aanwezig zijn in het celmembraan en vervolgens met behulp van bepaalde enzymen omgezet in onder andere palmitoylethanolamide.

Referenties

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

56. Marini I, et al. *Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain.* J Orofac Pain. 2012 Spring;26(2):99-104.
57. Conti S, et al. *Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat.* Br J Pharmacol 2002;135:181–187.
58. Costa B, et al. *Therapeutic effect of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: Inhibition of nitric oxide and cyclo-oxygenase systems.* Br J Pharmacol 2002;137:413–420.
59. Fulghesu A et al. *Pain during menstruation in young adults treated with palmitoylethanolamide and polidatina.* Presented at the 16th world congress for child and adolescent gynaecology, Montpellier, 2010
60. Calabró RS, et al. *Misdiagnosed chronic pelvic pain: Pudendal neuralgia responding to a novel use of palmitoylethanolamide.* Pain Med 2010;11:781–784.
61. Indraccolo U, Barbieri F. *Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 May;150(1):76-9. Epub 2010 Feb 21.
62. Indraccolo U, Barbieri F. *Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: Preliminary observations.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;150:76–79.
63. Palomba R et al. *PEA and polidatin in pelvic pains.* Presented at 64th congress SIAART, Parma, 2010.
64. C Morera Domínguez, et al. *N-palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with lumbosciatica.* Pain Management, March 2012, Vol. 2, No. 2 , Pages 119-124
65. Desio,P et al. *Efficacy of palmitoylethanolamide and oxycodon in patients with low back pain.* Anesthesia and medicina critica (AMC) 2011, 2: 62-71.
66. Palomba R et al. *Efficacy of palmitoylethanolamide as part of multimodal analgesic therapy in patients with low back pain.* Presented at 33rd AISD congress, 2010, Florence
67. Kraneveld AD, et al. *Neuro-immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: future therapeutic targets.* Eur J Pharmacol. 2008 May 13;585(2-3):361-74. Epub 2008 Mar 18.
68. Taylor TJ, et al. *The association of mast cells and serotonin in children with chronic abdominal pain of unknown etiology.* BMC Res Notes. 2010 Oct 21;3:265.
69. Ghafouri N, et al. *Palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide levels in the interstitium of the trapezius muscle of women with chronic widespread pain and chronic neck-shoulder pain correlate with pain intensity and sensitivity.* Pain. 2013:S0304–S3959
70. Christian Bacci, et al. *Research Article Randomized Split-Mouth Study on Postoperative Effects of Palmitoylethanolamide for Impacted Lower Third Molar Surgery* Volume 2011: Article ID 917350, 6 pages doi:10.5402/2011/917350
71. Jaggar SI, et al. *The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain.* Pain. 1998 May;76(1-2):189-99.
72. Schicho R, Storr M. *Alternative targets within the endocannabinoid system for future treatment of gastrointestinal diseases.* Can J Gastroenterol. 2011 Jul;25(7):377-83.
73. Bettoni I, et al. *Non-neuronal cell modulation relieves neuropathic pain: efficacy of the endogenous lipid palmitoylethanolamide.* CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Feb 1;12(1):34-44.
74. Guida G, et al. *La palmitoiletanolamida (Normast) en el dolor neuropatico cronico por lumbociatalgia de tipo compresivo: estudio clinico multicentrico.* http://www.dolor.es/resumen.asp?id=858; Dolor;2010, 25:35-42
75. Canteri L et al. *Reduction of analgesics in patients suffering from lumbosciatic pain, treated with palmitoylethanolamide.* Dolor 2010 25:227-234
76. Dominguez CM et al. *Palmitoylethanolamide on standard care in lumbosciatic pain, a pragmatic trial.* Presented at 8th congres of Pain algologists, Madrid, 2010.
77. Assini A, et al. *The carpal tunnel syndrome in diabetes: clinical and electrophysiological improvement after treatment with palmitoylethanolamide* Eur J Neurol 2010: 17(S3):295
78. Conigliaro R, et al. *Use of palmitoylethanolamide in the entrapment neuropathy of the median in the wrist.* Minerva Med. 2011 Apr;102(2):141-7.
79. Phan NQ, et al. *Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia.* J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Feb;8(2):88-91. Epub 2009 Sep 10.
80. Loría F, et al. *Study of the regulation of the endocannabinoid system in a virus model of multiple sclerosis reveals a therapeutic effect of palmitoylethanolamide.* Eur J Neurosci 2008;28:633–641.
81. Kopsky DJ, Hesselink JM. *Multimodal stepped care approach with acupuncture and PPAR-a agonist palmitoylethanolamide in the treatment of a patient with multiple sclerosis and central neuropathic pain.* Acupunct Med. 2012 Mar;30(1):53-5. doi: 10.1136/acupmed-2011-010119. Epub 2012 Feb 1.
82. Russo G, Parabita M. *Decrease of spasticity and pain after stroke due to treatment with PEA.* Presented at 14th congress European Shocj Soc, Taormina, 2011
83. Keppel Hesselink, JM. *Chronic idiopathic axonal neuropathy and pain, treated with the endogenous lipid mediator palmitoylethanolamide: a case collection.* International Medical Case Reports Journal 2013:6 1–5
84. Schifiliti C, et al. *Efficacy of palmitoylethanolamide in pain and neuropathic symptoms in diabetic patients.* Presentation at IV congress of European Shock society, Taormina, 2011
85. Truini A, et al. *Palmitoylethanolamide restores myelinated-fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy.* CNS Neurol Disord Drug Targets. 2011 Dec;10(8):916-20.
86. Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ. *Treatment of chronic regional pain syndrome type 1 with palmitoylethanolamide and topical ketamine cream: modulation of nonneuronal cells.* J Pain Res. 2013 Mar 21;6:239-45. doi: 10.2147/JPR.S42417.
87. Calabrò RS, Bramanti P. *Occipital Neuralgia Responding to Palmitoylethanolamide.* Headache. 2013 May 23. doi: 10.1111/head.12136.
88. Skaper SD. *Conference report: 1st workshop on "palmitoylethanolamide: biochemistry, pharmacology and therapeutic use of a pleiotropic anti-inflammatory lipid mediator".* CNS Neurol Disord Drug Targets. 2012 May;11(3):191.
89. Scuderi C, Steardo L. *Neuroglial roots of neurodegenerative diseases: therapeutic potential of palmitoylethanolamide in models of Alzheimer's disease.* CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Feb 1;12(1):62-9.
90. Esposito E, et al. *Neuroprotective activities of palmitoylethanolamide in an animal model of Parkinson's disease.* PLoS One. 2012;7(8):e41880. doi: 10.1371/journal.pone.0041880. Epub 2012 Aug 17.
91. Clemente S. *Amyotrophic lateral sclerosis treatment with ultramicronized palmitoylethanolamide: a case report.* CNS Neurol Disord Drug Targets. 2012 Nov 1;11(7):933-6.
92. Mancardi GL et al. *Palmitoylethanolamide in neuropathic pain in MS patients.* Presented at the 15th Italian neurological meeting in Padua, 2009
93. Hoareau L, et al. *Anti-inflammatory effect of palmitoylethanolamide on human adipocytes.* Obesity (Silver Spring). 2009 Mar;17(3):431-8. Epub 2009 Jan 8.
94. Bouchard JF, Lépicier P, Lamontagne D. *Contribution of endocannabinoids in the endothelial protection afforded by ischemic preconditioning in the isolated rat heart.* Life Sci. 2003 Mar 7;72(16):1859-70.
95. NN. *Denk bij kinkhoest aan behandeling met palmitoylethanolamide (PeaPure)!* http://palmitoylethanolamide4pain.com/2013/07/28/denk-bij-kinkhoest-aan-behandeling-met-palmitoylethanolamide-peapure/
96. Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. *Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis.* Gynecol Obstet Invest. 2004;58(3):171-8. Epub 2004 Jul 9.
97. Murina F, et al. *Palmitoylethanolamide and polidatina in the treatment of vestibulodynia, and the reduction of the C fibre activation.* Presented at the world congress of pathology of the vulva, Parigi, september 2011
98. Masek K, et al. *Prophylactic efficacy of N-2-hydroxyethyl palmitamide (impulsin) in acute respiratory tract infections.* Europ. J. clin. Pharmacol. 7 , 415-419.
99. Plesník V, et al. *Impulsin in the prevention of acute respiratory diseases in school children.* Cesk Pediatr 1977;32: 365–369.
100. NN. *Palmitoylethanolamide: werkzaam tegen griep en verkoudheden.* http://palmitoylethanolamide4pain.com/2013/08/27/palmitoylethanolamide-werkzaam-tegen-griep/
101. Esposito E, Cuzzocrea S. *Palmitoylethanolamide is a new possible pharmacological treatment for the inflammation associated with trauma.* Mini Rev Med Chem. 2013;13(2):237–255.
102. Re G, et al. *Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals.* Vet J 2007;173:23–32.
103. Raso GM, et al. *Palmitoylethanolamide stimulation induces allopregnanolone synthesis in C6 Cells and primary astrocytes: involvement of peroxisome-proliferator activated receptor-a.* J Neuroendocrinol. 2011 Jul;23(7):591-600. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02152.x.
104. Epps DE, et al. *N-Acylethanolamine accumulation in infarcted myocardium.* Biochem Biophys Res Commun. 1979;90:628–633.
105. Schmid HH, Schmid PC, Natarajan V. *N-acylatedglycerophospholipids and their derivatives.* Prog Lipid Res. 1990;29:1–43.
106. Natarajan V, et al. *N-Acylation of ethanolaminephospholipids in canine myocardium.* Biochim Biophys Acta. 1982;712:342–355.
107. Di Paola R, et al. *Palmitoylethanolamide reduces early renal dysfunction and injury caused by experimental ischemia and reperfusion in mice.* Shock. 2012 Oct;38(4):356-66.
108. Darmani NA, et al. *Involvement of the cannabimimetic compound, N-palmitoylethanolamine, in inflammatory and neuropathic conditions: review of the available preclinical data, and first human studies.* Neuropharmacology. 2005 Jun;48(8):1154-63.
109. Pescosolido N, Puzzono M. *First clinical case of effective medical treatment of the vitreoretinal traction with recovery of the visual acuity.* Clin Ter. 2010;161(4):e143-7.
110. Schifiliti C, et al. *Efficacy of palmitoylethanolamide in pain and neuropathic symptoms in diabetic patients.* Presentation at IV congress of European Shock society, Taormina, 2011
111. Adiletta S et al. *Pregabalin and Palmitoylethanolamide in diabetic neuropathic pain: an randomized clinical trial.* Presented at the 34th AISD meeting, 2011, Riccione.
112. Biasiotta A, et al. *Efficacy of palmitoylethanolamide in patients with painful neuropathy. A clinical and neurophysiological open study. Preliminary results.* European Journal of Pain Supplements Volume 4, Issue S1, page 77, April 2010
113. Di Cesare Mannelli L, et al. *Palmitoylethanolamide is a disease-modifying agent in peripheral neuropathy: pain relief and neuroprotection share a PPAR-alpha-mediated mechanism.* Mediators Inflamm. 2013;2013:328797. doi: 10.1155/2013/328797. Epub 2013 Feb 25.
114. Strobbe E, Cellini M, Campos EC. *Effectiveness of palmitoylethanolamide on endothelial dysfunction in ocular hypertensive patients: a randomized, placebo-controlled cross-over study.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Feb 1;54(2):968-73. doi: 10.1167/iovs.12-10899.
115. Matias I, et al. *Changes in endocannabinoid and palmitoylethanolamide levels in eye tissues of patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration.* Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006 Dec;75(6):413-8. Epub 2006 Oct 2.
116. Mattace Raso G, et al. *N-Palmitoylethanolamide protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress.* Pharmacol Res. 2013 Aug 2;76C:67-76. doi: 10.1016/j.phrs.2013.07.007.
117. Romano MR, Lograno MD. *Involvement of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha in vascular response of endocannabinoids in the bovine ophthalmic artery.* Eur J Pharmacol. 2012 May 15;683(1-3):197-203. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.02.049.
118. Kanasaki K, et al. *Diabetic nephropathy: the role of inflammation in fibroblast activation and kidney fibrosis.* Frontiers in Endocrinology. 2013;4(7):1-15. doi: 10.3389/fendo.2013.00007
119. Lim AK, Tesch GH. *Inflammation in diabetic nephropathy. Mediators of Inflammation.* 2012; doi:10.1155/2012/146154.
120. Chung S, Park CW. *Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor a in Diabetic Nephropathy.* Diabetes Metab J. 2011 Aug;35(4):327-36. doi: 10.4093/dmj.2011.35.4.327. Epub 2011 Aug 31.
121. Mattace Raso G, et al. *N-Palmitoylethanolamide protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress.*

Pharmacol Res. 2013 Aug 2;76C:67-76. doi: 10.1016/j.phrs.2013.07.007.
122. Di Paola R, et al. *Palmitoylethanolamide reduces early renal dysfunction and injury caused by experimental ischemia and reperfusion in mice.* Shock. 2012 Oct;38(4):356-66.
123. Genovese T, et al. *Effects of palmitoylethanolamide on signaling pathways implicated in the development of spinal cord injury.* J Pharmacol Exp Ther. 2008;326:12–23.
124. Ahmad A, et al. *Reduction of ischemic brain injury by administration of palmitoylethanolamide after transient middle cerebral artery occlusion in rats.* Brain Res. 2012;1477: 45–58.
125. Esposito E, Cuzzocrea S. *Palmitoylethanolamide in homeostatic and traumatic central nervous system injuries.* CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Feb 1;12(1):55-61.
126. Ahmad A, et al. *Administration of palmitoylethanolamide (PEA) protects the neurovascular unit and reduces secondary injury after traumatic brain injury in mice.* Brain Behav Immun. 2012 Nov;26(8):1310-21. doi: 10.1016/j.bbi.2012.07.021. Epub 2012 Aug 3.
127. Esposito E, Cuzzocrea S. *Palmitoylethanolamide in homeostatic and traumatic central nervous system injuries.* CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Feb 1;12(1):55-61.
128. Ahmad A, et al. *Reduction of ischemic brain injury by administration of palmitoylethanolamide after transient middle cerebral artery occlusion in rats.* Brain Res. 2012;1477: 45–58.
129. Ahmad A, et al. *Administration of palmitoylethanolamide (PEA) protects the neurovascular unit and reduces secondary injury after traumatic brain injury in mice.* Brain Behav Immun. 2012;26:1310–1321.
130. Scuderi C, et al. *Palmitoylethanolamide exerts neuroprotective effects in mixed neuroglial cultures and organotypic hippocampal slices via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha.* J Neuroinflammation. 2012;9:49.
131. Scuderi C, et al. *"Palmitoylethanolamide counteracts reactive astrogliosis induced by beta-amyloid peptide".* Journal of Cellular and Molecular Medicine 15 (12): no. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01267.x
132. D'Agostino G, et al. *Palmitoylethanolamide protects against the amyloid-induced learning and memory impairment in mice, an experimental model of Alzheimer disease.* Neuropsychopharmacology. 2012;37: 1784–1792.
133. Skaper SD, Facci L, Giusti P. *Glia and Mast Cells as Targets for Palmitoylethanolamide, an Anti-inflammatory and Neuroprotective Lipid Mediator.* Mol Neurobiol. 2013 Jun 28.
134. Kapoor S. *Emerging neuroprotective effects of N-palmitoylethanolamide besides its significant antinociceptive effects.* Pain Med. 2013 May;14(5):773-4. doi: 10.1111/pme.12118. Epub 2013 Apr 12.
135. Di Paola R, et al. *Palmitoylethanolamide reduces early renal dysfunction and injury caused by experimental ischemia and reperfusion in mice.* Shock. 2012 Oct;38(4):356-66.
136. Farquhar-Smith WP, Jaggar SI, Rice AS. *Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2)-like receptors.* Pain. 2002 May;97(1-2):11-21.
137. Farquhar-Smith WP, Rice AS. *Administration of endocannabinoids prevents a referred hyperalgesia associated with inflammation of the urinary bladder.* Anesthesiology. 2001 Mar;94(3):507-13
138. Jaggar SI, et al. *The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain.* Pain. 1998 May;76(1-2):189-99.
139. Montecucco F, et al. *Regulation and possible role of endocannabinoids and related mediators in hypercholesterolemic mice with atherosclerosis.* V. Atherosclerosis. 2009 Aug;205(2):433-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.040. Epub 2009 Jan 9.
140. Ho WS, Barrett DA, Randall MD. *'Entourage' effects of N-palmitoylethanolamide and N-oleoylethanolamide on vasorelaxation to anandamide occur through TRPV1 receptors.* Br J Pharmacol. 2008 Nov;155(6):837-46. doi: 10.1038/bjp.2008.324. Epub 2008 Aug 11.
141. Svec P, et al. *The effect of long-term administration of N-(2-hydroxyethyl)palmitamide on the chemotherapy of RBA rat leukemia.* Neoplasma. 1975;22:625–630.
142. De Petrocellis L, et al. *Endocannabinoids and fatty acid amides in cancer, inflammation and related disorders.* Chem Phys Lipids. 2000 Nov;108(1-2):191-209.
143. Di Marzo V, et al. *Cannabimimetic fatty acid derivatives in cancer and inflammation.* Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2000 Apr;61(1-2):43-61.
144. Parolaro D, et al. *Endocannabinoids in the immune system and cancer.* Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2002 Feb-Mar;66(2-3):319-32.
145. Hamtiaux L, et al. *The association of N-palmitoylethanolamine with the FAAH inhibitor URB597 impairs melanoma growth through a supra-additive action*. BMC Cancer. 2012 Mar 19;12:92. doi: 10.1186/1471-2407-12-92.
146. Svec P, Béderová E, Svec J. *The influence of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide on virus-induced sarcomas in chickens and Rauscher leukemia in mice.* Neoplasma. 1975;22:519–524.
147. Di Marzo V, et al. *Palmitoylethanolamide inhibits the expression of fatty acid amide hydrolase and enhances the anti-proliferative effect of anandamide in human breast cancer cells.* Biochem J. 2001 Aug 15;358(Pt 1):249-55.
148. Melck D, et al. *Suppression of nerve growth factor Trk receptors and prolactin receptors by endocannabinoids leads to inhibition of human breast and prostate cancer cell proliferation*. Endocrinology. 2000 Jan;141(1):118-26.
149. Hamtiaux L, et al. *Increasing antiproliferative properties of endocannabinoids in N1E-115 neuroblastoma cells through inhibition of their metabolism.* PLoS One. 2011;6(10):e26823. doi: 10.1371/journal.pone.0026823. Epub 2011 Oct 27.
150. I.Khasabova. *personal communication to prof. dr. Jan M. Keppel Hesselink op het Pijn oosteuropese congress te Yalta.* (18-20-9-2013) http://palmitoylethanolamide-4pain.com/scientific-sources/palmitoylethanolamide-in-cancer/
151. Di Paola R, et al. *Effects of palmitoylethanolamide on intestinal injury and inflammation caused by ischemia-reperfusion in mice.* J Leukoc Biol. 2012;91:911–920.
152. Chen J, et al. *Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma.* Biochem Biophys Res Commun. 2005 May 20;330(4):1062-7.
153. Pescosolido N, et al. *Palmitoylethanolamide effects on intraocular pressure after Nd:YAG laser iridotomy: an experimental clinical study.* J Ocul Pharmacol Ther. 2011 Dec;27(6):629-35. doi: 10.1089/jop.2010.0191. Epub 2011 Aug 10.
154. Caterina Gagliano et al. *Ocular hypotensive effect of oral palmitoylethanolamide: a clinical trial.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. June 24, 2011 iovs.10-7057
155. Strobbe E, Cellini M, Campos EC. *Effectiveness of palmitoylethanolamide on endothelial dysfunction in ocular hypertensive patients: a randomized, placebo-controlled cross-over study.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Feb 1;54(2):968-73. doi: 10.1167/iovs.12-10899.
156. Caterina Gagliano et al *Ocular hypotensive effect of oral palmitoylethanolamide: a clinical trial.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. June 24, 2011 iovs.10-7057
157. Szepietowski JC, Reich A, Szepietowski T. *Emollients with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: discussion of the therapeutic options.* Ther Apher Dial. 2005 Jun;9(3):277-9.
158. Kounis NG. *Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm?* Int J Cardiol. 2006 Jun 7;110(1):7-14. Epub 2005 Oct 24.
159. Biteker M. *Current understanding of Kounis syndrome.* Expert Rev Clin Immunol. |2010 Sep;6(5):777-88.
160. De Filippis D, D'Amico A, Iuvone T. *Cannabinomimetic control of mast cell mediator release: new perspective in chronic inflammation.* J Neuroendocrinol. | 2008 May;20 Suppl 1:20-5.
161. Eberlein B, et al. *Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study)*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Jan;22(1):73-82.
162. Petrosino S, et al. *Protective role of palmitoylethanolamide in contact allergic dermatitis.* Allergy. 2010 Jun 1;65(6):698-711. Epub 2009 Nov 11.
163. Hatano Y, et al. *Murine atopic dermatitis responds to peroxisome proliferator-activated receptors alpha and beta/delta (but not gamma) and liver X receptor activators.* J Allergy Clin Immunol. 2010 Jan;125(1):160-9.e1-5. Epub 2009 Oct 8.
164. Cerrato S, et al. *Effects of palmitoylethanolamide on the cutaneous allergic inflammatory response in Ascaris hypersensitive Beagle dogs.* Vet J. 2012 Mar;191(3):377-82. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.04.002. Epub 2011 May 20.
165. Blirando K, et al. *Mast cells are an essential component of human radiation proctitis and contribute to experimental colorectal damage in mice.* Am J Pathol. 2011 Feb;178(2):640-51.
166. Kraneveld AD, et al. *Neuro-immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: future therapeutic targets.* Eur J Pharmacol. | 2008 May 13;585(2-3):361-74. Epub 2008 Mar 18.
167. Zhao J, et al. *S100A8 modulates mast cell function and suppresses eosinophil migration in acute asthma.* Antioxid Redox Signal. 2011 May 1;14(9):1589-600. Epub 2011 Feb 28.
168. Esposito E, Cuzzocrea S. *Palmitoylethanolamide is a new possible pharmacological treatment for the inflammation associated with trauma.* Mini Rev Med Chem. 2013 Feb;13(2):237-55.
169. Desio P, *Pregabalin and Palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain.* Pathos 2010l17:9-14
170. Desio,P et al. *Efficacy of palmitoylethanolamide and oxycodon in patients with low back pain.* Anesthesia and medicina critica (AMC) 2011, 2: 62-71.
171. Deslo. P. *Combination of pregabalin and palmitoylethanolamide (PEA) for neuropathic pain treatment.* Pathos, 2010, 17,4:9-14
172. Ambrosino P, et al. *Activation and desensitization of TRPV1 channels in sensory neurons by the PPARa agonist palmitoylethanolamide.* Br J Pharmacol. 2013 Mar;168(6):1430-44. doi: 10.1111/bph.12029.
173. Godlewski G, et al. *Receptors for acylethanolamides-GPR55 and GPR119.* Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2009;89(3–4):105–111.
174. D'Agostino G, et al. *Central administration of palmitoylethanolamide reduces hyperalgesia in mice via inhibition of NF-kappaB nuclear signalling in dorsal root ganglia*. Eur J Pharmacol 2009;613:54–59.
175. Costa B, et al. *The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: Involvement of CB(1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors.* Pain 2008;139:541–550.
176. Esposito G et al. *Palmitoylethanolamide improves colon inflammation through an enteric glia/toll like receptor 4-dependent PPAR-a activation.* Gut 2013 Sep 30. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305005. [Epub ahead of print]
177. De Boer T, Keppel Hesselink JM, Witkamp RF. *Palmitoylethanolamide: A natural body-own anti-inflammatory agent, effective and safe against influenza and common cold.* Int J Inflam. 2013;2013:151028. Epub 2013 Aug 27. Review.
178. Keppel Hesselink JM. *Primumnon Nocere: Supplements as Analgesics, a Neglected Area.* J Pain Relief 2:e116. doi: 10.4172/2167-0846.1000e116

© 2014 Stichting OrthoKennis. Alle rechten voorbehouden. Disclaimer: de inhoud van deze brochure is niet bedoeld als voorschrift voor het voorkomen, lenigen of genezen van ziektes. De diagnose en behandeling dient te geschieden onder de verantwoordelijkheid van een gezondheidsprofessional. Deze brochure is met de grootst mogelijke zorg samengesteld. Noch stichting OrthoKennis noch de auteurs stellen zich aansprakelijk voor eventuele schade, voortvloeiend uit mogelijke onjuistheden, onvolledigheden of toepassing van de hierin beschreven adviezen.