



DOSSIER · NATURSTOFF

Palmitoylethanolamid (PEA)

Diese Seite ordnet die Arbeiten zu Palmitoylethanolamid, einem körpereigenen Fettsäureamid, das als Nutraceutical zugeführt wird. Der größte Teil der Forschung betrifft Schmerz und Entzündung. Auffällig ist, wie oft Kombinationspräparate untersucht wurden — dadurch lässt sich die Wirkung des Einzelstoffs selten trennen.

118

STUDIEN
INSGESAMT

88

AM MENSCHEN

60

DAVON
KONTROLLIERT

10

AN TIEREN

1

IM LABOR

Zahlen aus der IHR-Studiendatenbank · Stand 2026-10-15

So lesen Sie dieses Dossier

BELEGT

am Menschen gemessen, mit
Vergleichsgruppe

PLAUSIBEL

gestützt durch Wirkmechanismus,
Tierversuch oder Beobachtung

VERMUTUNG

ein naheliegender Zusammenhang,
der noch geprüft werden muss

Palmitoylethanolamid (PEA) auf einen Blick

HERKUNFT:

Palmitoylethanolamid, kurz PEA, ist ein körpereigener Fettsäureamid-Verwandter, den die Arbeiten als entzündungshemmenden Botenstoff des Körpers beschreiben; zugeführt wird er als Nutraceutical. Seit 1957 ist PEA als Nahrungsbestandteil bekannt, der in tierischen Zellen über mehrere Enzyme gebildet und abgebaut wird. Der Forschungsschwerpunkt liegt seit der Arbeit des Nobelpreisträgers Levi-Montalcini 1993 auf neuropathischen Schmerzzuständen.

STUDIENLAGE:

118 ausgewertete Arbeiten · 60 kontrollierte Studien am Menschen · 28 Beobachtungsstudien · 9 Übersichtsarbeiten · 10 Tierversuche · 0 Zellkulturarbeiten

STÄRKSTE BELEGE:

- **Belegt:** Die Meta-Analyse von 2023 zu chronischem Schmerz bündelte 11 randomisierte Studien mit 774 Patienten; gepoolt ergab sich eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 1.68 (95 %-KI 1.05 bis 2.31).
- **Plausibel:** In einer placebokontrollierten Studie an 111 Erwachsenen mit Kniegelenkarthrose sank der WOMAC-Gesamtscore unter 300 mg (p = 0.0372) und 600 mg PEA (p = 0.0012) gegenüber Placebo über acht Wochen.
- **Plausibel:** Die Übersicht von 2015 zu Nervenkompressionssyndromen nennt für Ischiasschmerz eine number needed to treat von 1,5 nach drei Wochen Behandlung, erhoben an 636 Patienten.
- **Plausibel:** Eine Übersichtsarbeit von 2016 sichtete 16 klinische Studien und eine Meta-Analyse; für Behandlungszeiten bis 49 Tage sprechen die Daten gegen schwerwiegende unerwünschte Wirkungen ab einer Inzidenz von 1/200.
- **Plausibel:** In einer vorläufigen randomisierten doppelblinden Studie reduzierte 600 mg ultramikronisiertes PEA zweimal täglich über 60 Tage die Brennpfempfindung beim Burning-Mouth-Syndrom signifikant (p < 0.0132).

GRENZEN:

- Kombinationsstudien mit Luteolin, trans-Polydatin, Cannabidiol oder einem Antipsychotikum lassen keine Aussage über PEA allein zu; welchen Anteil der Einzelstoff hat, ist offen.
- Direkte Vergleiche von mikronisiertem und ultramikronisiertem PEA stehen aus; welche Zubereitung überlegen ist, bleibt eine prüfbare Frage.
- Zwei Arbeiten bestimmten körpereigenes PEA als Marker, nicht zugeführtes PEA; ob eine Zufuhr die dort beobachteten Verschiebungen reproduziert, ist noch nicht geprüft.

EINORDNUNG:

PEA ist ein körpereigener Fettsäureamid-Botenstoff, der als Nutraceutical zugeführt wird; die belastbarste Ebene erreicht die Forschung beim chronischen Schmerz.

1. Was Palmitoylethanolamid ist

Palmitoylethanolamid, kurz PEA, ist ein **körpereigener Fettsäureamid-Verwandter**. Die Arbeiten beschreiben ihn als **entzündungshemmenden Botenstoff des Körpers**; zugeführt wird er als **Nutraceutical**, also als Nahrungsergänzung und nicht als klassisches Arzneimittel. Als Wirkmechanismus nennt die Übersichtsarbeit die Bindung an den **PPAR- α -Rezeptor**; frühere Einordnungen sprachen von unspezifischer Widerstandserhöhung. Im Umfeld stehen Arbeiten zur **Hemmung der Fettsäureamidhydrolase (FAAH)** und zu **Cannabidiol**, also zu Enzymen und Stoffen desselben Fettsäureamid-Stoffwechsels. Die erfassten Arbeiten decken Schmerz, Entzündung, Stoffwechsel, Kognition, Immunsystem, Onkologie und virale Infekte ab. Für die Einordnung sind zwei Dinge zu trennen: der körpereigene Botenstoff und das zugeführte Präparat.

Für die Bewertung entscheidend ist die **Zubereitungsform**. Die Arbeiten unterscheiden **mikronisiertes** und **ultramikronisiertes** PEA; eine feinere Vermahlung soll die Aufnahme verbessern, direkte Vergleiche der Zubereitungen gehören aber zu den offenen Fragen. Ein Teil der Studien prüft PEA nicht allein, sondern in **Kombination** mit Luteolin, mit trans-Polydatin oder mit Cannabidiol; eine weitere prüft PEA als Zusatz zu einem Antipsychotikum. Aus solchen Ansätzen lässt sich keine Aussage über den Einzelstoff ableiten. Dazu kommt die **Endpunktvelfalt**: erfasst werden Schmerzintensität und Fragebögen, Zytokinspiegel, Schlaf-Wach-Rhythmus, Riechvermögen oder die Permeabilität von Darmzellen im Labor. Laborwerte und Fragebögen sind Marker, kein Krankheitsverlauf. Wer die Arbeiten nebeneinanderlegt, vergleicht also unterschiedliche Zubereitungen, Kombinationen und Endpunkte.

2. Was die Studien im Einzelnen zeigen

Die tragenden Arbeiten am Menschen und die wichtigsten Übersichten — nach Anwendungsgebiet, mit Population, Dauer, Zubereitung, Messgröße und Ergebnis, so wie die Originalarbeiten es berichten. Zahlen stehen nur dort, wo die Arbeit sie nennt.

Verteilung der **kontrollierten Studien am Menschen** nach Anwendungsgebiet — die Zahlen sind nicht addierbar, da eine Arbeit mehreren Gebieten zugeordnet sein kann:

ANWENDUNGSGEBIET	KONTROLLIERTE STUDIEN
Entzündungsgeschehen	30
Sicherheit und Verträglichkeit	26
Stoffwechsel	18

ANWENDUNGSGEBIET	KONTROLLIERTE STUDIEN
Kognition und Psyche	18
Bewegungsapparat	16
Erschöpfung und Stress	16
Immunsystem	9
Onkologie	6

Stoffwechsel

An 58 Männern und Frauen (mittleres Alter 21 Jahre) untersuchte eine kontrollierte Studie, ob der schmerzlindernde Effekt isometrischer Muskelarbeit über Opioid- und Endocannabinoid-Mechanismen läuft. Nach doppelblinder Gabe von 50 mg Naltrexon oder Placebo absolvierten die Teilnehmer in drei Sitzungen drei Minuten submaximale isometrische Übung; vor und nach der Übung wurde Blut abgenommen und die Intensität von Hitzepulsen, die Druckschmerzschwelle, das Druckschmerzrating sowie die zeitliche Summation von Hitzeschmerz erfasst. Die zirkulierenden Konzentrationen von N-Arachidonylethanolamin und 2-Arachidonoylglycerol sowie der verwandten Lipide Oleoylethanolamid, Palmitoylethanolamid, N-Docosahexaenoylethanolamin und 2-Oleoylethanolamid stiegen nach der Übung signifikant ($P < .05$). Druckschmerzschwellen stiegen, Druckschmerzratings und die zeitliche Summation sanken ebenfalls signifikant ($P < .05$), ohne Unterschied zwischen Placebo- und Naltrexon-Bedingung ($P > .05$). Gemessen wurde körpereigenes PEA als Marker, nicht zugeführtes PEA.

Eine randomisierte, doppelblinde Studie an 42 Patienten mit totaler Knieendoprothese prüfte, ob intrathekales Morphin den postoperativen Schmerz senkt und wie sich dabei die Spiegel der schwach analgetischen Endocannabinoide Anandamid und 2-Arachidonoylglycerol sowie der verwandten Lipide Palmitoylethanolamid und Oleoylethanolamid verhalten¹⁸. Die Intervention bestand aus 200 µg intrathekalem Morphin oder Placebo zum Zeitpunkt der Spinalanästhesie; der Schmerz wurde in den ersten vier Stunden nach der Operation gemessen, die Serumspiegel von Anandamid, 2-AG, PEA, OEA und Cortisol zu Baseline und vier Stunden postoperativ. Morphin senkte den postoperativen Schmerz vier Stunden nach der Operation gegenüber Placebo ($p = 0.005$) und reduzierte den systemischen Opioidverbrauch ($p = 0.001$). Zu Baseline führte Morphin zu einer signifikanten Reduktion von Anandamid, 2-AG und OEA, ließ PEA- und Cortisolspiegel jedoch unbeeinflusst; unter Placebo stiegen die 2-AG-Spiegel vier Stunden nach der Operation, während Patienten mit Morphin Reduktionen von Anandamid, PEA und OEA gegenüber Placebo zeigten. Auch hier wurde PEA als endogener Marker bestimmt, nicht als Präparat gegeben.

VERMUTUNG Dass körpereigenes PEA und verwandte Fettsäureamide bei Muskelarbeit und unter dem Einfluss von Morphin messbar schwanken, legt nahe, dass sie an der endogenen Schmerzmodulation beteiligt sind. Ob eine Zufuhr von PEA diesen Regelkreis in gleicher Richtung beeinflusst, ist damit nicht gezeigt; beide Arbeiten untersuchten keine Substitution, sondern die Konzentration im Blut. Die naheliegende nächste Frage ist, ob sich die bei Belastung und unter Morphin beobachteten Verschiebungen mit einer exogenen Gabe reproduzieren lassen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Eine Übersichtsarbeit von 2016 sichtet 16 klinische Studien, sechs Fallberichte oder Pilotstudien und eine Meta-Analyse zu PEA als Analgetikum und prüfte die wiederholt vertretene Annahme, PEA sei wirksam und frei von unerwünschten Wirkungen². Für Behandlungszeiten bis 49 Tage sprechen die vorliegenden klinischen Daten gegen schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen ab einer Inzidenz von 1/200. Für Behandlungen über 60 Tage reicht die Zahl der behandelten Patienten nicht aus, um eine Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter 1/100 auszuschließen. Die sechs publizierten randomisierten klinischen Studien sind nach Einschätzung der Autoren von unterschiedlicher Qualität; zu den identifizierten Problemen gehören die Darstellung von Daten ohne Angabe zur Streuung und das Fehlen von Berichten zu anderen Zeitpunkten als der Endmessung. Direkte Vergleiche von unmicronisierten und mikronisierten Formulierungen stehen aus; welche Formulierung überlegen ist, bleibt eine prüfbare Frage. Die Autoren halten fest, dass die klinischen Daten eine analgetische Wirkung von PEA stützen.

Im Burning-Mouth-Syndrom prüfte eine vorläufige randomisierte doppelblinde kontrollierte Studie ultramikronisiertes PEA¹¹. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Brennintensität über 4 auf der Numeric Rating Scale; sie wurden auf Placebo oder 600 mg ultramikronisiertes PEA zweimal täglich für 60 Tage randomisiert. Bewertet wurde zu Baseline, nach 30 und 60 Tagen sowie vier Monate nach Behandlungsende; die Änderung der Brennempfindung über die Zeit wurde mit einem generalisierten linearen gemischten Modell analysiert. Von 35 als geeignet beurteilten Patienten brachen sechs vor dem Behandlungsende ab. Am Ende der aktiven Behandlung zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Brennempfindung ($p < 0.0132$) in der PEA-Gruppe gegenüber Placebo. Nebenwirkungen der aktiven Behandlung wurden weder beobachtet noch von Patienten oder Ärzten berichtet. Die Autoren bezeichnen die Arbeit selbst als vorläufig.

Virale Infekte

An ambulanten Patienten mit bestätigter COVID-19-Erkrankung und postinfektöser Riechstörung, die mindestens 90 Tage nach negativem SARS-CoV-2-Test fortbestand, untersuchte eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie, ob ein Supplement aus PEA und Luteolin die Erholung des Riechens unterstützt³. Patienten mit vorbestehenden Riechstörungen waren ausgeschlossen. Randomisiert wurde zu zweimal täglicher Riechrehabilitation allein oder zu wöchentlicher Riechrehabilitation plus täglicher oraler Gabe des Supplements. Die Riechleistung wurde mit Sniffin' Sticks zu Baseline und 30 Tage nach Behandlungsbeginn erfasst, ergänzt um Angaben zu Geschlecht, Alter und Zeit seit der Infektion; verglichen wurden die Varianzen der Sniff-Scores zwischen den Gruppen über die Zeit mit dem Kruskal-Wallis-Test, Zusammenhänge mit Geschlecht oder Dauer über Spearman-Korrelationskoeffizienten. Da die Kombination aus PEA und Luteolin untersucht wurde, lässt die Arbeit keine Aussage über PEA allein zu. Zu klären bleibt, welchen Anteil PEA an einer möglichen Erholung hat.

Eine Übersichtsarbeit von 2013 zeichnet nach, dass PEA ein seit 1957 bekannter Nahrungsbestandteil ist, der in tierischen Zellen über mehrere Enzyme gebildet und abgebaut wird, und dass zu seinen physiologischen Eigenschaften mehr als 350 in PubMed referenzierte Arbeiten vorliegen³³. Der Schwerpunkt der PEA-Forschung liegt seit der Arbeit des Nobelpreisträgers Levi-Montalcini 1993 auf neuropathischen Schmerzzuständen und Mastzell-

Erkrankungen. Die Arbeit erinnert daran, dass bereits im vorigen Jahrhundert sechs klinische Studien mit insgesamt nahezu 4000 Menschen speziell PEA als Therapie bei Influenza und Erkältung untersuchten, und zwar vor der Aufklärung des Wirkmechanismus durch Levi-Montalcini. Die Autoren werten diese Ergebnisse als Stütze für Wirksamkeit und Sicherheit von PEA bei Grippe und Atemwegsinfekten. Eine Nachprüfung dieser Befunde mit heutigen Methoden steht aus.

Entzündungsgeschehen

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde ultramikronisiertes PEA zusätzlich zur Interferon- β 1a-Therapie bei klinisch definierter schubförmig-remittierender Multipler Sklerose geprüft ⁴. Primäre Ziele waren, ob Patienten unter um-PEA eine Verbesserung von Schmerz und eine Abnahme der Erythembreite an der IFN- β 1a-Injektionsstelle sowie eine Verbesserung der Lebensqualität wahrnehmen. Sekundär wurden nach einem Jahr Behandlung die Serumspiegel von Interferon- γ , Tumornekrosefaktor- α und Interleukin-17, die Plasma-N-Acylethanolamin-Spiegel, der Verlauf auf der Expanded Disability Status Scale sowie Sicherheit und Verträglichkeit erfasst. Die Autoren berichten, dass Patienten mit MS unter um-PEA eine Verbesserung wahrnahmen. Offen ist, ob sich die wahrgenommene Verbesserung in den sekundären Labor- und Verlaufsmaßen abbildet.

An 111 Erwachsenen mit leichter bis mittlerer Kniegelenkarthrose verglich eine einfach-zentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie 300 mg PEA, 600 mg PEA und Placebo, jeweils täglich in geteilten Dosen b.i.d. über acht Wochen ⁵. Primärer Endpunkt war der Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC); sekundär wurden Numerical Rating Scales für Schmerz, Depression Anxiety Stress Scale, Perceived Stress Scale, Pittsburg Sleep Quality Index, Short Form Health Survey, der Verbrauch an Rettungsschmerzmedikation und eine klinische Sicherheitsbewertung erhoben. Gegenüber Placebo sank der WOMAC-Gesamtscore in der 300-mg-Gruppe ($p = 0.0372$) und in der 600-mg-Gruppe ($p = 0.0012$), der WOMAC-Schmerzscore (300 mg: $p = 0.0074$; 600 mg: $p < 0.001$), der WOMAC-Steifigkeitsscore (300 mg: $p < 0.0490$; 600 mg: $p = 0.001$) und der WOMAC-Funktionsscore in der 600-mg-Gruppe ($p = 0.033$). Die NRS-Bewertungen für „worst pain“ und „least pain“ waren in der 300-mg-Gruppe ($p < 0.001$, $p = 0.005$) und in der 600-mg-Gruppe signifikant reduziert.

BELEGT Eine systematische Übersicht und Meta-Analyse von 2023 durchsuchte MEDLINE und Web of Science nach doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien, die PEA mit Placebo oder aktiven Vergleichssubstanzen bei chronischem Schmerz verglichen ⁶. Von 253 identifizierten Artikeln wurden 11 in die narrative Synthese und Meta-Analyse aufgenommen; zusammen beschreiben sie 774 Patienten. Im gepoolten Schätzer reduzierte PEA die Schmerzscores gegenüber den Komparatoren mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz von 1.68 (95 %-KI 1.05 bis 2.31). Lebensqualität, Funktionsstatus und Nebenwirkungen wurden narrativ dargestellt. Da Placebo und aktive Vergleichssubstanzen gemeinsam als Komparator geführt werden, lässt die gepoolte Zahl keinen Rückschluss darauf zu, wie groß der Abstand zu Placebo allein ist.

Eine Übersicht von 2015 fasst alle klinischen Studien zusammen, die PEA bei Nervenkompressionssyndromen, nämlich Ischiasschmerz und Schmerz beim Karpaltunnelsyndrom, geprüft haben ⁸. In einer pivotale doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 636 Patienten mit Ischiasschmerz betrug die number needed to treat für eine 50%ige Schmerzreduktion gegenüber dem Ausgangswert 1,5 nach drei Wochen Behandlung. Arzneimittelinteraktionen oder störende Nebenwirkungen wurden nach Angabe der Autoren bisher nicht beschrieben. Eine unabhängige Nachprüfung der NNT steht aus.

Am gesunden Menschen untersuchte eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Crossover-Studie den Wirkmechanismus von PEA ¹⁰. Vierzehn gesunde Freiwillige nahmen vier Wochen lang 3×400 mg PEA pro Tag oder Placebo ein. Als Schmerzmodell diente die wiederholte phasische Hitzeapplikation, die sich zur Untersuchung analgetischer und antihyperalgetischer Effekte bei gesunden Probanden eignet; erfasst wurden Parameter der peripheren und zentralen Sensibilisierung sowie der Schmerzmodulation. Nach der PEA-Behandlung war der repetitive Hitzeschmerz signifikant vermindert und die Kälteschmerztoleranz signifikant verlängert; Druckempfindlichkeitstoleranz und konditionierte Schmerzmodulation waren erhöht, die Wind-up-Ratio und die mittlere Distanz der Allodynie signifikant vermindert. Diese experimentellen Endpunkte sind keine klinischen Schmerzmaße; ob sich dieselben Mechanismen bei Patienten mit chronischem Schmerz wiederfinden, ist offen.

An 70 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und diabetischer peripherer neuropathischer Schmerz untersuchte eine einfach-zentrische, vierfach verblindete, placebokontrollierte Studie 600 mg PEA oder Placebo täglich über acht Wochen, mit einer Abschlussrate von 94 % ¹⁵. Primäre Endpunkte waren neuropathischer Schmerz und spezifische Schmerztypen, erfasst mit BPI-DPN und NPSI; sekundär wurden Schlafqualität (MOS-Schlafskala), Stimmung (DASS-21), Glukosestoffwechsel und Entzündung bewertet. Gegenüber Placebo sanken der BPI-DPN-Gesamtschmerz und die Schmerzinterferenz sowie der NPSI-Gesamtscore und dessen Subskalen mit Ausnahme des evozierten Schmerzes ($P = 0.09$) signifikant ($P \leq 0.001$). Der MOS-Schlafproblemindeks und seine Subskalen verbesserten sich signifikant ($P \leq 0.001$), die DASS-21-Depressionswerte sanken ($P = 0.03$), Angst- und Stresswerte nicht. Interleukin-6 und erhöhtes C-reaktives Protein waren in der PEA-Gruppe signifikant reduziert ($P = 0.05$); diese Laborwerte sind nicht als klinische Wirkung zu lesen.

Eine Fallserie von 2012 beschreibt Anwendung, mögliche Wirksamkeit und Sicherheit von PEA bei verschiedenen Syndromen mit chronischen Schmerzen, die auf Standardtherapien schlecht ansprechen, darunter diabetische Neuropathie, chemotherapieinduzierte periphere Neuropathie, Karpaltunnelsyndrom, Ischiasschmerz, Arthrose, Rückenschmerz, Failed-back-surgery-Syndrom, Zahnschmerzen, neuropathischer Schmerz bei Schlaganfall und Multipler Sklerose, chronischer Beckenschmerz, Postzosterneuralgie und vaginale Schmerzen ³⁴. Die beschriebenen Verläufe sind Erfahrungen aus der Anwendung ohne Kontrollgruppe, und eine systematische Erfassung dieser Syndrome steht aus.

An 80 Patienten mit Fibromyalgiesyndrom wurde in zwei Schritten untersucht, welchen Zusatznutzen PEA zu einer Kombination aus Duloxetin und Pregabalin hat ³⁶. Zunächst erhielten 45 Patienten in einer retrospektiven Beobachtung sechs Monate lang Duloxetin und Pregabalin; anschließend begannen 35 Patienten in einer prospektiven Beobachtung dieselbe Dosierung plus mikronisiertes und ultramikronisiertes PEA für drei Monate. Erfasst wurden positive Tenderpunkte, evozierter Schmerz und Schmerzintensität zu Baseline sowie nach drei und sechs Monaten. Die retrospektive Gruppe zeigte nach drei Monaten eine Abnahme der positiven Tenderpunkte. Da PEA hier nur zusätzlich zu zwei Analgetika gegeben wurde, lässt die Arbeit keine Aussage über PEA als Einzelstoff zu.

Eine Fall-Kontroll-Studie verglich die Konzentrationen von Arachidonylethanolamid und 2-Arachidonoylglycerol sowie der verwandten Lipide Oleoylethanolamid, Palmitoylethanolamid und Stearoylethanolamid bei 104 Frauen mit Fibromyalgie und 116 gesunden Kontrollpersonen ³⁸. Alle Teilnehmerinnen bewerteten Schmerz, Angst, Depression und aktuellen Gesundheitszustand; die Zusammenhänge zwischen Lipidkonzentrationen und klinischen Einschätzungen wurden multivariat und bivariat analysiert. OEA, PEA, SEA und 2-AG waren bei Frauen mit Fibromyalgie signifikant höher als bei gesunden Kontrollpersonen; für OEA und SEA blieb die Signifikanz auch nach Kontrolle für Body-Mass-Index und Alter bestehen. 2-AG korrelierte positiv mit

der Dauer der Fibromyalgie und dem Body-Mass-Index und in gewissem Maß negativ mit Schmerz, Angst, Depression und Gesundheitszustand. Diese Querschnittsdaten beschreiben Spiegel, keine Ursachen; ob die erhöhten PEA-Werte Ausdruck einer verstärkten körpereigenen Reaktion sind, ist eine offene Frage.

Eine Übersicht von 2021 ordnet PEA als endocannabinoidartigen Lipidmediator mit ausführlich dokumentierten entzündungshemmenden, analgetischen, antimikrobiellen, immunmodulatorischen und neuroprotektiven Eigenschaften ein, der bei Tieren und Menschen gut vertragen wird³⁹. PEA wirke auf mehrere molekulare Ziele und moduliere eine Vielzahl von Entzündungsmediatoren; die früher als Haupthindernis geltende schlechte orale Bioverfügbarkeit sei durch fortgeschrittene Darreichungssysteme überwunden worden. Die Aussagen stützen sich auf die referierte Literatur, nicht auf eigene neue Erhebungen. Eine systematische Übersicht von 2020 stellt die Regulation der Neuroinflammation über nicht-neuronale Zellen in den Mittelpunkt⁴⁰: Mastzellen im zentralen Nervensystem und in der Peripherie sowie Mikroglia auf spinaler und supraspinaler Ebene stehen in enger funktioneller Beziehung zu Neuronen, und die Kontrolle der Neuroinflammation hängt danach von der lokalen Synthese von PEA und verwandten Endocannabinoiden „on demand“ ab. Wird das Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau zugunsten verminderter Synthese oder erhöhten Abbaus verschoben, verhalten sich die nicht-neuronalen Zellen möglicherweise nicht mehr angemessen. Eine Messung, die diesen Mechanismus beim Menschen bestätigt, steht aus.

Eine Übersicht von 2022 zeichnet die Anwendung von PEA bei neurodegenerativen Erkrankungen nach⁴¹. PEA gehört danach zur Klasse der N-Acylethanolamine und wurde zuerst aus Sojalecithin, Eigelb und Erdnussmehl isoliert; verwendet wird es bei verschiedenen neuropathischen Schmerzbildern wie Fibromyalgie, Arthrose und Karpaltunnelsyndrom. Mikronisierte und ultramikronisierte Formen, die Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit erhöhen sollen, haben eine Reihe von Arbeiten angestoßen, die PEA als Therapeutikum bei neurodegenerativen Erkrankungen prüfen, darunter Alzheimer-, Parkinson- und Huntington-Erkrankung. Die Arbeit fasst In-vitro-, In-vivo- und Humanuntersuchungen zusammen und erhebt keine eigenen neuen Daten.

Eine Übersicht von 2013 ordnet die sechs Jahrzehnte der PEA-Forschung in die wissenschaftssoziologischen Konzepte von Ludwig Fleck und Thomas Kuhn ein⁴². PEA wurde in den 1950er Jahren als therapeutisches Prinzip mit entzündungshemmenden Eigenschaften identifiziert, seit 1975 werden seine analgetischen Eigenschaften in verschiedenen chronischen Schmerzzuständen untersucht, seit 2008 ist es als Nahrungsergänzungsmittel verfügbar. Die Entdeckung der Cannabinoidrezeptoren und der nukleären Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren war nach Darstellung der Arbeit die Voraussetzung dafür, die analgetische und entzündungshemmende Aktivität dieses körpereigenen Fettsäureamids zu verstehen. Eine Übersicht von 2022 widmet sich den ALIAMiden in der Kleintiermedizin und würdigt Francesco della Valle, der diesen „according-to-nature“-Ansatz zuerst vertreten hat⁴³. Der Name der Stofffamilie leitet sich vom Wirkprinzip ab, dem Autacoid Local Injury Antagonism; PEA als Stammolekül wird lokal auf Abruf aus einem Zellmembranvorläufer gebildet, um immun-inflammatorische Zellantworten zu steuern und chronisch nicht abklingende Entzündungen zu begrenzen. Schwesterverbindungen wie Adelmidrol und Palmitoylethanolamid teilen den Wirkmechanismus und können die körpereigenen PEA-Spiegel erhöhen; ihre Bioverfügbarkeit wird über eine Verkleinerung der Partikelgröße, etwa durch Mikronisierung, adressiert. Die Autoren halten fest, dass weitere Daten benötigt werden, und sehen in den ALIAMiden einen neuen, vielversprechenden Ansatz für die Gesundheit von Hunden und Katzen.

Erschöpfung und Stress

An 42 Patienten, die auf eine Operation wegen eines Karpaltunnelsyndroms warteten und unter Schlafstörungen und Schmerzen litten, prüfte eine offene kontrollierte Studie ultramikronisiertes PEA⁷. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert; eine erhielt in der prä- und postoperativen Phase 600 mg ultramikronisiertes PEA zweimal täglich, die andere keine Behandlung außer der Operation. Primärer Endpunkt war die Schlafqualität, erhoben mit dem Pittsburgh Sleep Quality Index, sekundär die Schmerzintensität auf der Numeric Rating Scale. Am Ende der präoperativen Phase (T1) zeigte sich eine hochsignifikante Verbesserung der Schlafqualität ($p < 0.0001$) mit Zunahme der durchgehenden Schlafzeit sowie Abnahme von Schlafapnoe und Schlafstörungen und eine signifikante Milderung der Schmerzsymptomatik ($p < 0.0001$) zugunsten der behandelten Gruppe. Die Studie ist offen geführt, eine Placebogruppe gab es nicht; die Autoren bezeichnen die Ergebnisse selbst als vorläufig. Ob der Effekt auf den Schlaf über die Schmerzlinderung vermittelt wird, bleibt zu prüfen.

Weitere Untersuchungen

Eine Meta-Analyse untersuchte die klinische Wirksamkeit der Kombination aus mikronisiertem PEA und trans-Polydatin bei endometriosebedingtem chronischem Beckenschmerz⁹. Systematisch durchsucht wurden PubMed, SCIELO, Scopus und AJOL; eingeschlossen wurden randomisierte Studien und Beobachtungsstudien, die bei Endometriosepatientinnen eine visuelle Analogskala oder ein vergleichbares Maß berichteten. Verglichen wurde die mittlere Verbesserung der VAS-Werte bei Einschluss und nach drei Monaten Nachbeobachtung. Es lagen vier Studien vor, die die Autoren selbst als von schlechter Qualität bezeichnen. Die Gabe von 400 mg mikronisiertem PEA und 40 mg trans-Polydatin zweimal täglich über drei Monate ergab in der heterogenen Stichprobe eine klinisch relevante Verbesserung von chronischem Beckenschmerz und Dysmenorrhoe sowie eine begrenzte Verbesserung der tiefen Dyspareunie; für Dyschazie fand sich keine klinisch relevante Verbesserung. Geprüft wurde die Kombination, nicht PEA allein.

Eine systematische Übersicht und Meta-Analyse von 2022 prüfte PEA bei nozizeptivem, muskuloskelettalem und neuropathischem Schmerz¹². Suche, Auswahl und Analyse folgten den PRISMA-2020-Empfehlungen; primärer Endpunkt war die Schmerzreduktion auf einer Schmerzskala, sekundär die Verbesserung von Lebensqualität und Funktionsparametern. Bei insgesamt 933 Patienten zeigte sich eine Wirksamkeit von PEA gegenüber der Kontrolle ($p < 0.00001$), insbesondere in sechs Studien neben den beiden eingeschlossenen randomisierten doppelblinden Studien. Die Autoren stufen die Ergebnisse wegen der hohen Heterogenität der Studien ($I^2 = 99\%$) herab und weisen darauf hin, dass der Funnel-Plot auf Publikationsbias hindeutet. Berichtet werden außerdem eine Verringerung des Bedarfs an Rettungsmedikation sowie Verbesserungen von Funktion, neuropathischen Symptomen und Lebensqualität. Eine Replikation an einer vorab stratifizierten Stichprobe steht aus.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder ultramikronisierte PEA-Tabletten zu 300 mg zweimal täglich über sechs Monate oder keine Behandlung. Bestkorrigierte Sehschärfe, Augeninnendruck und Gesichtsfeldtest wurden zu Baseline und am Ende der sechsmonatigen Nachbeobachtung erhoben; zu Baseline bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Nach sechs Monaten zeigte die Behandlungsgruppe eine signifikante Senkung des Augeninnendrucks (von 14.4 ± 3.2 mm Hg auf 11.1 ± 4.3 mm Hg, $p < 0.01$); die Sehschärfe veränderte sich in keiner Gruppe signifikant. Die Gesichtsfeldparameter verschlechterten sich gegenüber den Ausgangswerten (MD: -7.65 ± 6.55 dB vs. -4.55 ± 5.31 dB, $p < 0.001$; PSD: 5.21 ± 4.08 dB vs. 3.81 ± 3.02 dB, $p < 0.02$), während in der unbehandelten Gruppe keine signifikanten Veränderungen auftraten. Ein generalisiertes lineares Modell führte den finalen Augeninnendruck, MD und PSD allein auf die systemische PEA-Behandlung zurück ($p < 0.01$ jeweils). Ob sich der Befund in einer verblindeten Untersuchung mit größerer Fallzahl bestätigt, steht aus.

Zwanzig Frauen mit Vestibulodynie wurden randomisiert und erhielten oral 400 mg PEA und 40 mg Transpolydatin oder Placebo, zweimal täglich über 60 Tage; alle Patientinnen führten zusätzlich ein TENS-Programm nach einem selbst angewandten Heimprotokoll durch ³⁷. Erfasst wurden die visuelle Analogskala, der Marinoff-Score für Dyspareunie und die Stromwahrnehmungsschwelle im Vulvarvestibulum zu Baseline und am Ende der Behandlung; im Mittel absolvierten die Patientinnen 26,7 TENS-Sitzungen. Alle Scores verbesserten sich in beiden Gruppen signifikant, das Ausmaß der Verbesserung war zwischen den Gruppen jedoch ähnlich (VAS $p < .57$; Dyspareunie $p < .38$). Eine Regressionsanalyse der Symptome in Bezug auf die Krankheitsdauer ließ die Therapie wirksamer erscheinen. Da beide Gruppen TENS erhielten, lässt sich der Beitrag des TENS-Protokolls von dem der Kombination nicht trennen.

Kognition und Psyche

In einer achtwöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit stabiler Schizophrenie im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten zusätzlich zu einer stabilen Risperidon-Dosis entweder 600 mg PEA zweimal täglich oder ein passendes Placebo ¹³. Messzeitpunkte waren Baseline sowie Woche 4 und Woche 8; erfasst wurden die Positive and Negative Syndroms Scale, die Extrapyramidal Symptom Rating Scale und die Hamilton Depression Rating Scale, primärer Endpunkt war die Veränderung der Negativ-Subskala. Insgesamt 50 Teilnehmer schlossen die Studie ab, 25 je Gruppe; die Ausgangsmerkmale waren vergleichbar ($p > 0.05$). Für die Negativsymptome fand sich ein signifikanter Zeit-Behandlungs-Interaktionseffekt ($p = 0.012$) im Sinne einer stärkeren Symptomverbesserung in der PEA-Gruppe, während sich positive Symptome und depressive Symptome zwischen den Gruppen ähnlich verhielten ($p > 0.05$). Die Sicherheit der Interventionen wurde während der Studie kontrolliert. Offen ist, ob der Effekt auf die Negativsymptome über acht Wochen hinaus trägt.

Eine Übersichtsarbeit zur translationalen Evidenz bei Depression ging der Frage nach, ob PEA antidepressiv wirkt ¹⁴. PEA bindet danach nicht nur an den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor alpha, sondern auch an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor 55 und mit schwacher Affinität an die Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2. In präklinischen Studien zeigte PEA antidepressive Aktivität in Tiermodellen der Depression sowie der Depression in Verbindung mit neuropathischem Schmerz und traumatischer Hirnverletzung; unter Stressbedingungen ist PEA erhöht. Eine randomisierte doppelblinde Studie an depressiven Patienten deutete auf eine schnelle antidepressive Wirkung von PEA hin. Die Arbeit ist eine bibliografische Übersicht. Eine unabhängige Bestätigung dieser klinischen Beobachtung steht aus.

Onkologie

Für tumorassoziierte Schmerzen liegt mit den N-of-1-Studien von 2017 eine Arbeit vor, die chronischen Schmerz bei älteren Menschen untersucht hat, Krebs aber ausdrücklich ausschließt ¹⁶. Geprüft wurden randomisierte, verblindete N-of-1-Versuche mit zwei dreiwöchigen Vergleichen von ultramikronisiertem PEA gegen Placebo, getrennt durch zweiwöchige Auswaschphasen. Teilnehmer waren ambulante Patienten ab 65 Jahren mit chronischen, nicht tumorbedingten und nicht ischämischen Schmerzen im Rücken, in Gelenken oder Gliedmaßen; sie erhielten zweimal täglich 600 mg um-PEA oder Placebo. Gemessen wurden die Schmerzintensität auf einer 11-Punkte-Skala und die funktionelle Beeinträchtigung mit der Back Pain Functional Scale; zusätzlich wurde erfasst, wie sich jeder N-of-1-Versuch auf die Behandlungsabsicht und die Sicherheit des Klinikern auswirkte. Zehn von elf geeigneten Patienten willigten über sieben Monate ein (alle weiblich, mittleres Alter 83.2 Jahre, SD 4.6). Drei Patienten brachen ab: einer wegen Durchfall unter Placebo, einer wegen geringer Adhärenz und einer wegen einer interkurrenten Pneumonie. In der Mixed-Method-Analyse zeigte sich bei zwei Patienten ein kleiner statistisch signifikanter Effekt zugunsten von um-PEA, mit einer Effektstärke von 8 %. Ob PEA bei tumorbedingtem Schmerz wirkt, ist mit dieser Arbeit nicht geprüft und bleibt eine offene Frage.

Bewegungsapparat

An Muskelmembranen von ALS-Patienten und an menschlichen Acetylcholinrezeptoren untersuchte eine Arbeit von 2016, wie PEA die Acetylcholin-Ströme beeinflusst ³⁵. Ausgangspunkt war die Beobachtung, dass PEA bei einem ALS-Patienten den klinischen Zustand veränderte und Muskelkraft und respiratorische Effizienz verbesserte. Durch Mikrotransplantation von Muskelmembranen ausgewählter ALS-Patienten in Xenopus-Oozyten zeigte sich, dass PEA die Desensibilisierung acetylcholin-evozierter Ströme nach wiederholter Neurotransmittergabe, den sogenannten Rundown, verringerte; derselbe Effekt trat mit Muskelproben denervierter, nicht an ALS erkrankter Kontrollpatienten auf. Die Expression humaner rekombinanter $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ - und $\alpha 1\beta 1\epsilon\delta$ -Acetylcholinrezeptoren in Xenopus-Oozyten ergab, dass PEA selektiv den Rundown der ACh-Ströme an ϵ -AChRs beeinflusste. Die quantitative PCR zeigte eine deutliche Hochregulation der $\alpha 1$ -Untereinheit im Muskel von ALS-Patienten gegenüber nicht an ALS erkrankten Patienten, ohne unterschiedliche Expression anderer Untereinheiten. Klinisch nahm die forcierte Vitalkapazität bei mit PEA behandelten ALS-Patienten über die Zeit weniger stark ab als bei unbehandelten. Die Oozytenbefunde sind präklinisch; die klinische Aussage stützt sich auf eine Beobachtung ohne randomisierte Kontrolle und ohne im Ausschnitt genannte Fallzahl. Ob die geringere Abnahme der Vitalkapazität einer kontrollierten Prüfung standhält, ist offen.

Gesamtbild

Über die Gebiete hinweg tragen randomisierte, placebokontrollierte Studien mit Schmerz- und Funktionsskalen bei Kniegelenkarthrose, diabetischer Neuropathie und chronischem Schmerz, Studien zu Schizophrenie und zur Riechstörung nach COVID-19 mit PEA und Luteolin sowie Meta-Analysen, die 774 bzw. 933 Patienten zusammenfassen ^{6 12}. Der gepoolte Schätzer einer standardisierten Mittelwertdifferenz von 1.68 (95 %-KI 1.05 bis 2.31) und die Überlegenheit gegenüber der Kontrolle ($p < 0.00001$) bei 933 Patienten sind die am breitesten abgestützten Zahlen; beide werden von den Autoren selbst relativiert, im einen Fall durch die gemeinsame Führung von Placebo und aktiven Komparatoren, im anderen durch eine Heterogenität von $I^2 = 99$ % mit Hinweis auf Publikationsbias. Auf der Ebene einzelner randomisierter Studien stehen Arthrose, diabetische Neuropathie und Negativsymptome der Schizophrenie mit signifikanten Ergebnissen da, während die Mechanismusstudie an 14 gesunden Freiwilligen experimentelle Schmerzmaße verändert, aber keine klinischen Endpunkte prüft.

Wo Kombinationen geprüft wurden, lässt sich der Beitrag von PEA allein nicht ablesen: PEA mit Luteolin bei Riechstörung nach COVID-19, PEA mit trans-Polydatin bei Endometriose und Vestibulodynie, PEA zusätzlich zu Duloxetine und Pregabalin bei Fibromyalgie, ultramikronisiertes PEA zusätzlich zu Interferon- $\beta 1a$ bei Multipler Sklerose ^{3 9 36 37 4}. Mehrere Arbeiten sind offen geführt, mehrere berichten nur den Endzeitpunkt. Am Anfang steht die Forschung zu tumorassoziiertem Schmerz: die einzige ausgewertete Arbeit zu älteren Schmerzpatienten schloss Krebs ausdrücklich aus ¹⁶, und zur Influenza liegen die Befunde aus sechs Studien des vorigen Jahrhunderts vor, die eine Übersicht von 2013 zusammenfasst ³³. Zu klären bleibt, ob PEA bei tumorbedingtem Schmerz geprüft wird und welche Formulierung sich im direkten Vergleich durchsetzt.

Methodik

Die ausgewerteten Arbeiten umfassen randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studien, eine Crossover-Studie an gesunden Freiwilligen, verblindete N-of-1-Versuche, offene kontrollierte Studien, prospektive und retrospektive Beobachtungen, eine Fallserie, eine Fall-Kontroll-Studie sowie systematische Übersichten und Meta-Analysen. Die Behandlungsdauern reichen von vier und acht Wochen sowie 60 Tagen bis zu sechs Monaten und einem Jahr; daneben wurde eine submaximale isometrische Übung über drei Minuten untersucht. Endpunkte sind überwiegend Schmerz- und Funktionsskalen (NRS, VAS, WOMAC, BPI-DPN, NPSI), daneben Schlaf-, Stimmungs- und Symptomskalen (PSQI, MOS, DASS-21, PANSS, EDSS) sowie Labor- und Funktionsmaße (Interleukin-6, C-reaktives Protein, Augeninnendruck, Gesichtsfeld, forcierte Vitalkapazität, Sniffin' Sticks). Direkte Vergleiche zwischen unmikronisierten und mikronisierten Formulierungen, Angaben zur Streuung der Daten und Berichte zu Zeitpunkten außerhalb der Endmessung stehen aus.

Gesamtbild

Kombinationspräparate verdecken den Einzelstoff

Die These: Die Studienlage zu PEA trägt den Schmerz, nicht die Breite der Anwendungsgebiete. Die Aufstellung zeigt viele kontrollierte Arbeiten, doch sie verteilen sich auf Entzündung, Stoffwechsel, Kognition, Immunsystem, Onkologie, antivirale Fragen und Knochen. In den meisten dieser Felder steht eine einzelne Arbeit oder stehen wenige. Wer aus der Existenz einer Studie auf eine geprüfte Wirkung in einem Anwendungsgebiet schließt, überdehnt sie. Eine randomisierte Arbeit an gesunden Freiwilligen zeigt keine Wirkung bei Patienten, und ein Fragebogenwert ist kein Krankheitsverlauf.

Der zweite Punkt betrifft die

KOMBINATIONEN

. Mehrere viel zitierte Arbeiten prüfen PEA zusammen mit Luteolin, mit trans-Polydatin oder mit Cannabidiol, eine weitere als Zusatz zu einem Antipsychotikum. Solche Studien können zeigen, dass ein Gesamtregime verträglich ist; eine Wirkung des Einzelstoffs PEA belegen sie nicht. Dasselbe gilt für die Zubereitungen: mikronisiertes und ultramikronisiertes PEA sind nicht dasselbe Präparat, und die Arbeiten vergleichen sie selten direkt gegeneinander. Die offene Frage ist deshalb nicht, ob PEA in Studien vorkommt, sondern welche Aussage übrig bleibt, wenn man Kombinationsstudien und Vorarbeiten abzieht.

3. Wie belastbar die Forschung ist

Die Forschung zu PEA ist überwiegend **klinisch**: kontrollierte Studien am Menschen bilden den größten Block, daneben stehen Beobachtungsstudien, mechanistische Übersichten und tierexperimentelle Arbeiten. Nach Anwendungsgebieten dominieren **Entzündung** und **Verträglichkeit**, gefolgt von **Stoffwechsel**, **Kognition**, **Bewegungsapparat** und **Erschöpfung**. Kleinere Felder sind Immunsystem, Onkologie, antivirale Fragestellungen und Knochen. Der rote Faden läuft über den **Schmerz**: neuropathischer, nozizeptiver und muskuloskelettaler Schmerz, Karpaltunnelsyndrom, Ischiasschmerz, Endometriose-bedingter Schmerz, Knie-Arthrose und Burning-Mouth-Syndrom. Ein zweiter Strang betrifft entzündliche Begleitsituationen wie Nebenwirkungen einer Interferon-Therapie oder die Darmbarriere. Die Breite der Anwendungsgebiete übersteigt die Zahl der Arbeiten je Gebiet.

BELEGT Zu chronischen Schmerzen liegen systematische Übersichten und Metaanalysen doppelblinder randomisierter Studien vor; das ist die belastbarste Ebene, die dieses Feld erreicht, und die Richtung der Ergebnisse ist damit noch nicht gesagt. **Plausibel**: Für einzelne Indikationen wie Knie-Arthrose oder das Burning-Mouth-Syndrom stützt sich die Aussage auf einzelne randomisierte Studien, teils als vorläufig gekennzeichnet. **Vermutung**: Die tierexperimentellen Befunde zu Neuroinflammation und Darmbarriere beschreiben **präklinische** Mechanismen; ob sie sich am Menschen abbilden, ist offen. Methodisch fällt auf, dass mehrere kontrollierte Arbeiten offen geführt wurden und dass Studien an gesunden Freiwilligen andere Fragen stellen als Studien an Patienten. Zu klären ist, welche Zubereitung und welcher Endpunkt die Studien vergleichbar machen würden.

4. Was häufig behauptet wird — und was die Daten hergeben

AUSSAGE	STUDIENLAGE
Chronischer Schmerz	Hier liegen systematische Übersichten und Metaanalysen doppelblinder randomisierter Studien vor, die belastbarste Ebene dieses Feldes. Die Richtung der Er
Knie-Arthrose	Eine doppelblinde, placebokontrollierte randomisierte Studie prüfte Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit. Es bleibt bei einer einzelnen Arbeit; eine zusar
Schizophrenie	Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Arbeit untersuchte PEA als Zusatz zu Risperidon bei Negativsymptomen. Der adjuvante Aufbau erlaubt
Riechstörung nach COVID-19	Eine randomisierte Arbeit verglich Riechtraining mit einer Behandlung aus PEA und Luteolin; die Veröffentlichung ist als vorläufig gekennzeichnet. Kombinator

5. Steckbrief: Molekül und Ladung

Palmitoylethanolamid (PEA) sind kein Einzelmolekül, sondern ein **Gemisch** — es gibt keine Summenformel und keine feste Molekülmasse. Was sich beschreiben lässt, sind funktionelle Gruppen, Ladungsverhalten und Redox-Eigenschaften; genau darum geht es im nächsten Abschnitt.

6. Ladung, Elektronen, Radikale

PEA besitzt keine Radikalfänger-Aktivität, anders als Polydatin (PLD), ein natürlicher Vorläufer von Resveratrol ²⁷. Gemessen wurden die Sekretion von Tumornekrosefaktor alpha und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies durch stimulierte Makrophagen im Plasma sowie die Cholesterin-Efflux-Kapazität des Plasmas ²⁵. Vermutung: Die Senkung der reaktiven Sauerstoffspezies könnte über Signalwege laufen und nicht über eine direkte Radikalreaktion.

Zu Ladung, Kationenaustausch und Elektronenübertragung enthalten die Belege keine Messungen; ob PEA dort ansetzt, wäre zu prüfen. Untersucht wurden Signalwege in menschlichem Gewebe: Antagonisten an CB1, CB2, TRPV1 und PPAR sowie Hemmstoffe von PKA, Stickstoffmonoxid-Synthase, Phosphoinositid-3-Kinasen, MEK/ERK, Adenylylcyclase und Proteinkinase C kamen zum Einsatz ²⁶. Die Effekte von PEA und CBD wurden durch die Hemmung von PKA, MEK/ERK und Adenylylcyclase aufgehoben (P < 0,001) ²⁶. Ob dieser Rückgang an eine der genannten Kinasen gekoppelt ist, wäre der nächste Prüfschritt.

7. Wechselwirkungen mit anderen Stoffen

Mit welchen anderen Stoffen der Plattform dieser Stoff in Studien am Menschen und Übersichtsarbeiten **gemeinsam** untersucht oder besprochen wird — Kombination, Vergleich oder gemeinsamer Wirkweg. Die Zahl nennt Arbeiten, in denen beide vorkommen.

STOFF	GEMEINSAME ARBEITEN	DAVON KONTROLLIERT AM MENSCHEN
Hochintensives Intervalltraining (HIIT)	349	249
Chronische Entzündung	176	47
Rote Bete und Nitrat	103	69
Vitamin D	87	7
Atemtherapie und Breathwork	69	35
Stress, Cortisol und Entzündung	65	18
Koffein	63	56
Darmmikrobiom	61	5
Melatonin	60	7
Funktionelle Elektrostimulation (FES)	59	21

Für PEA sind bislang keine Arzneimittelwechselwirkungen oder belastenden Nebenwirkungen beschrieben ⁸. PEA kann zusätzlich zu anderen Analgetika ohne negative Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkungen gegeben werden oder als alleiniges Analgetikum eingesetzt werden ²². Als endogenes Fettsäureamid wird eine mögliche Interaktion mit dem Endocannabinoid-System diskutiert ²⁹; geprüft wurde eine tägliche PEA-Formulierung über 8 Wochen gegen Placebo an 103 Erwachsenen ²⁹. Untersucht sind zudem eine feste Kombination aus PEA und Melatonin in der Migräneprophylaxe ³² sowie PEA-um zusammen mit CBT bei PTSD ³¹. Zu Aufnahme, CYP-Enzymen oder Plasmaproteinbindung geben die vorliegenden Sätze nichts her.

Ein Anknüpfungspunkt ist der Sigma-1-Rezeptor: Haloperidol wirkt dort als Antagonist ³⁰. Für Haloperidol besteht klinisch nur niedriggradige Evidenz, dass es Schmerzen bessert, kombiniert mit Morphin, Methadon oder Tramadol, bei Krebs, Fibrose, Strahlennekrose oder neuropathischen Schmerzen ³⁰. PEA zählt zu den endogenen bioaktiven Lipiden der ALIAmides, die nicht-neuronale neuroinflammatorische Antworten auf neuropathische Verletzung und systemische Entzündung modulieren ³⁰, und moduliert Mastzellverhalten bei akuter und chronischer Entzündung ²⁸. Offen ist, ob eine Sigma-1-vermittelte Wechselwirkung von PEA mit Opioiden beim Menschen messbar ist.

8. Überdosierung, Verträglichkeit, Grenzen

In kontrollierten Studien am Menschen mit oraler Gabe von Palmitoylethanolamid (PEA) über ein Jahr wurden Sicherheit und Verträglichkeit als sekundäre Ziele geprüft; die Autoren berichten, dass um-PEA als Add-on-Therapie bei IFN-β1a-bedingten unerwünschten Wirkungen in Betracht gezogen werden kann ^{4 4}. Bei Knie-Arthrose zeigten sich keine Veränderungen klinischer Marker, das Produkt war gut verträglich ⁵. In einer Studie an 50 Teilnehmenden (25 pro Gruppe) wurden Sicherheitsparameter kontrolliert und behandelt ¹³; die Sicherheitsbewertung ergab keinen signifikanten Unterschied bei extrapyramidalen Symptomen (ESRS) und der Häufigkeit anderer Komplikationen zwischen PEA- und Placebogruppe (p > 0,05) ¹³. Bei diabetischer peripherer neuropathischer Schmerz war die Behandlung gut verträglich, ohne Veränderungen der Sicherheitsparameter ¹⁵.

In einer weiteren kontrollierten Studie am Menschen wurden okuläre Toxizität und Hautverträglichkeit von CBD-, PEA- und Hanfsamenöl-Formulierungen geprüft: Bei gesunden Teilnehmenden traten im Patch-Test keine Irritationen oder Sensibilisierungen auf ¹⁹; eine milde Phototoxizität eines Hanfsamenöl-Produkts wurde nach 48 Stunden im Vergleich zur Negativkontrolle beobachtet ¹⁹. Die Autoren schließen, dass diese spezifischen Formulierungen bei gesunden Erwachsenen nicht irritierend und nicht sensibilisierend sind, und regen weitere Forschung zur Langzeitsicherheit an dermatologischen Erkrankungen an ¹⁹. Zu Obergrenzen oder Gegenanzeigen machen die Belege keine Angaben; offen bleibt, welche Dosisbereiche über die geprüften Zeiträume hinaus als sicher gelten und wie sich die Verträglichkeit bei längerer Anwendung und bei dermatologischen Erkrankungen darstellt ¹⁹.

9. Die belastbarsten Arbeiten

Geordnet nach Aussagekraft, nicht nach Bekanntheit. Die vollständige Auswertung umfasst deutlich mehr Arbeiten; hier stehen die tragfähigsten.

Kontrollierte Studien am Menschen

- ¹ Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia (2014)
- ² Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy (2016)
- ³ Randomized clinical trial "olfactory dysfunction after COVID-19: olfactory rehabilitation therapy vs. intervention treatment with ... (2021)
- ⁴ Oral Palmitoylethanolamide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon-β1a and Circulating Proinflammatory Cytokines ... (2016)
- ⁵ A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee ... (2019)
- ⁶ Palmitoylethanolamide in the Treatment of Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials (2023)
- ⁷ Ultra-micronized Palmitoylethanolamide Effects on Sleep-wake Rhythm and Neuropathic Pain Phenotypes in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: An ... (2018)
- ⁸ Palmitoylethanolamide, a nutraceutical, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome (2015)
- ⁹ Micronized palmitoylethanolamide/trans-polydatin treatment of endometriosis-related pain: a meta-analysis (2017)
- ¹⁰ The Effect of Palmitoylethanolamide on Pain Intensity, Central and Peripheral Sensitization, and Pain Modulation in Healthy Volunteers-A Randomized ... (2022)
- ¹¹ Efficacy of ultramicronized palmitoylethanolamide in burning mouth syndrome-affected patients: a preliminary randomized double-blind controlled trial (2019)
- ¹² Effects of Palmitoylethanolamide (PEA) on Nociceptive, Musculoskeletal and Neuropathic Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Evidence (2022)
- ¹³ Adjuvant palmitoylethanolamide therapy with risperidone improves negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomized, double-blinded ... (2022)
- ¹⁴ Role of palmitoylethanolamide (PEA) in depression: Translational evidence: Special Section on "Translational and Neuroscience Studies in Affective ... (2019)
- ¹⁵ A randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of palmitoylethanolamide for treating diabetic-related peripheral neuropathic pain (2022)
- ¹⁶ N-of-1 Randomized Trials of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide in Older Patients with Chronic Pain (2017)
- ¹⁷ Effect of palmitoylethanolamide on visual field damage progression in normal tension glaucoma patients: results of an open-label six-month follow-up (2014)
- ¹⁸ Intrathecal morphine administration reduces postoperative pain and peripheral endocannabinoid levels in total knee arthroplasty patients: a ... (2018)
- ¹⁹ Tolerability profile of topical cannabidiol and palmitoylethanolamide: a compilation of single-centre randomized evaluator-blinded clinical and in ... (2021)
- ²⁰ Efficacy and safety of palmitoylethanolamide as an adjunctive treatment for acute mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (2022)
- ²¹ Effectiveness of palmitoylethanolamide on endothelial dysfunction in ocular hypertensive patients: a randomized, placebo-controlled cross-over study (2013)
- ²² Chronic idiopathic axonal neuropathy and pain, treated with the endogenous lipid mediator palmitoylethanolamide: a case collection (2013)
- ²³ Micronized Palmitoylethanolamide: A Post Hoc Analysis of a Controlled Study in Patients with Low Back Pain - Sciatica (2019)
- ²⁴ Effects of Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA) in COVID-19 Early Stages: A Case-Control Study (2022)

10. Resümee

BELEGT Beim chronischen Schmerz liegen systematische Übersichten und Metaanalysen doppelblinder randomisierter Studien vor; die Übersicht von 2023 nahm 11 Arbeiten mit 774 Patienten auf und schätzte die standardisierte Mittelwertdifferenz auf 1.68 (95 %-KI 1.05 bis 2.31). Placebo und aktive Vergleichssubstanzen werden dort gemeinsam als Komparator geführt, sodass die gepoolte Zahl den Abstand zu Placebo allein nicht zeigt. Die Übersichtsarbeit von 2016 zu Sicherheit und Verträglichkeit sichtet 16 klinische Studien und hält fest, dass die klinischen Daten eine analgetische Wirkung von PEA stützen; für Behandlungszeiten bis 49 Tage sprechen die Daten gegen schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen ab einer Inzidenz von 1/200.

PLAUSIBEL Für die Kniegelenkarthrose stützt sich die Aussage auf einzelne randomisierte Studien: An 111 Erwachsenen sank der WOMAC-Gesamtscore unter 300 mg (p = 0.0372) und 600 mg PEA (p = 0.0012) gegenüber Placebo. Für das Burning-Mouth-Syndrom zeigte eine vorläufige randomisierte doppelblinde Studie unter 600 mg ultramikronisiertem PEA zweimal täglich über 60 Tage eine signifikante Reduktion der Brennpfindung (p < 0.0132).

Vermutung: Dass körpereigenes PEA bei Muskelarbeit und unter Morphin messbar schwankt, legt eine Beteiligung an der endogenen Schmerzmodulation nahe; ob eine Zufuhr diesen Regelkreis in gleicher Richtung bewegt, ist nicht gezeigt.

Direkte Vergleiche von mikronisiertem und ultramikronisiertem PEA stehen aus; in den Kombinationsstudien mit Luteolin, trans-Polydatin oder Cannabidiol lässt sich der Einzelstoff nicht trennen. Ebenso offen ist, ob sich die präklinischen Befunde zu Neuroinflammation und Darmbarriere am Menschen abbilden. Für die sechs klinischen Studien zu Influenza und Erkältung mit nahezu 4000 Menschen steht eine Nachprüfung mit heutigen Methoden aus.

11. Was offen ist

- **Zubereitung:** Welche mikronisierte oder ultramikronisierte Form und welches Zufuhrregime eine direkte Vergleichbarkeit der Studien herstellen, ist nicht geklärt.
- **Einzelstoff:** Arbeiten, die PEA allein gegen PEA in Kombination prüfen, würden zeigen, welcher Anteil der Befunde auf PEA entfällt.
- **Endpunkte:** Ob sich Veränderungen von Zytokinen, Fragebögen und Schlaf-Wach-Rhythmus in klinischen Verläufen abbilden, ist die entscheidende offene Frage.

12. Abzweige

Themen, Wirkwege und Ketten, in denen dieser Stoff vorkommt — für alle, die über den Stoff hinausschauen wollen.

- Wechselwirkungsnetz

Häufige Fragen

Warum unterscheiden die Studien zwischen mikronisiertem und ultramikronisiertem PEA?

Die Arbeiten verwenden unterschiedliche Vermahlungsgrade. **Vermutung:** Eine feinere Zubereitung wird besser aufgenommen. Ein direkter Vergleich der Zubereitungen am Menschen steht noch aus. Für die Bewertung heißt das, dass zwei Studien mit verschiedenen Zubereitungen nicht ohne Weiteres nebeneinandergelegt werden können und dass eine Aussage über die tatsächlich aufgenommene Menge daraus nicht folgt.

Wie ist die Verträglichkeit untersucht?

Sicherheit und Verträglichkeit bilden neben der Entzündung das größte Anwendungsgebiet der kontrollierten Studien. Erfasst wurden sie unter anderem in placebokontrollierten Arbeiten zu Knie-Arthrose und zu Schmerzbildern sowie in der pharmakokinetischen Übersicht zur Schmerzbehandlung. Diese Arbeiten führen Verträglichkeit als eigenen Endpunkt; konkrete Häufigkeiten gibt diese Seite nicht wieder.

Gibt es einen direkten Vergleich mit einem Schmerzmedikament?

Ja, eine viel zitierte kontrollierte Arbeit von 2012 verglich PEA mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum bei entzündlichem Schmerz des Kiefergelenks. Der Titel nennt das Ergebnis nicht; aus der Existenz des Vergleichs folgt keine Gleichwertigkeit. Solche Head-to-head-Arbeiten sind die aussagekräftigste Form, um PEA gegenüber einer etablierten Behandlung zu verorten, und es ist im erfassten Material im Wesentlichen diese eine.

Quellen

- 1 Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia
Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, Sehgal N, Hillard C · 2014
- 2 Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy
Gabrielsson L, Mattsson S, Fowler CJ · 2016
- 3 Randomized clinical trial "olfactory dysfunction after COVID-19: olfactory rehabilitation therapy vs. intervention treatment with Palmitoylethanolamide and Luteolin": preliminary results
D'Ascanio L, Vitelli F, Cingolani C, Maranzano M, Brenner MJ, Di Stadio A · 2021
- 4 Oral Palmitoylethanolamide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon- β 1a and Circulating Proinflammatory Cytokines in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
Orefice NS, Alhouayek M, Carotenuto A, Montella S, Barbato F, Comelli A et al. · 2016
- 5 A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis
Steels E, Venkatesh R, Steels E, Vitetta G, Vitetta L · 2019
- 6 Palmitoylethanolamide in the Treatment of Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials
Lang-Ilievich K, Klivinyi C, Lasser C, Brenna CTA, Szilagyi IS, Bornemann-Cimenti H · 2023
- 7 Ultra-micronized Palmitoylethanolamide Effects on Sleep-wake Rhythm and Neuropathic Pain Phenotypes in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: An Open-label, Randomized Controlled Study
Evangelista M, Cilli, De Vitis R, Militerno A, Fanfani F · 2018
- 8 Palmitoylethanolamide, a nutraceutical, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome
Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ · 2015
- 9 Micronized palmitoylethanolamide/trans-polydatin treatment of endometriosis-related pain: a meta-analysis
Indraccolo U, Indraccolo SR, Mignini F · 2017
- 10 The Effect of Palmitoylethanolamide on Pain Intensity, Central and Peripheral Sensitization, and Pain Modulation in Healthy Volunteers-A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Crossover Trial
Lang-Ilievich K, Klivinyi C, Rumpold-Seitlinger G, Dorn C, Bornemann-Cimenti H · 2022
- 11 Efficacy of ultramicrozoned palmitoylethanolamide in burning mouth syndrome-affected patients: a preliminary randomized double-blind controlled trial
Ottaviani G, Rupel K, Gobbo M, Poropat A, Zoi V, Faraon M et al. · 2019
- 12 Effects of Palmitoylethanolamide (PEA) on Nociceptive, Musculoskeletal and Neuropathic Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Evidence
Scuteri D, Guida F, Boccella S, Palazzo E, Maione S, Rodríguez-Landa JF et al. · 2022
- 13 Adjuvant palmitoylethanolamide therapy with risperidone improves negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial
Salehi A, Namaei P, TaghaviZanjani F, Bagheri S, Moradi K, Khodaei Ardakani MR et al. · 2022
- 14 Role of palmitoylethanolamide (PEA) in depression: Translational evidence: Special Section on "Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders". Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. This Section of JAD focuses on the relevance of translational and neuroscience studies in providing a better understanding of the neural basis of affective disorders. The main aim is to briefly summaries relevant research findings in clinical neuroscience with particular regards to specific innovative topics in mood and anxiety disorders
De Gregorio D, Manchia M, Carpinello B, Valtorta F, Nobile M, Gobbi G et al. · 2019
- 15 A randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of palmitoylethanolamide for treating diabetic-related peripheral neuropathic pain
Pickering E, Steels EL, Steadman KJ, Rao A, Vitetta L · 2022
- 16 N-of-1 Randomized Trials of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide in Older Patients with Chronic Pain
Germini F, Coerezza A, Andreinetti L, Nobili A, Rossi PD, Mari D et al. · 2017
- 17 Effect of palmitoylethanolamide on visual field damage progression in normal tension glaucoma patients: results of an open-label six-month follow-up
Costagliola C, Romano MR, dell'Omo R, Russo A, Mastropasqua R, Semeraro F · 2014
- 18 Intrathecal morphine administration reduces postoperative pain and peripheral endocannabinoid levels in total knee arthroplasty patients: a randomized clinical trial
Kaczocha M, Azim S, Nicholson J, Rebecchi MJ, Lu Y, Feng T et al. · 2018
- 19 Tolerability profile of topical cannabidiol and palmitoylethanolamide: a compilation of single-centre randomized evaluator-blinded clinical and in vitro studies in normal skin
Maghfour J, Rietcheck H, Szeto MD, Rundle CW, Sivesind TE, Dellavalle RP et al. · 2021
- 20 Efficacy and safety of palmitoylethanolamide as an adjunctive treatment for acute mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial
Abedini T, Hosseyni R, Ghannadi F, Moghaddam HS, Ardakani MK, Taleai A et al. · 2022
- 21 Effectiveness of palmitoylethanolamide on endothelial dysfunction in ocular hypertensive patients: a randomized, placebo-controlled cross-over study
Strobbe E, Cellini M, Campos EC · 2013
- 22 Chronic idiopathic axonal neuropathy and pain, treated with the endogenous lipid mediator palmitoylethanolamide: a case collection
Hesselink JM · 2013
- 23 Micronized Palmitoylethanolamide: A Post Hoc Analysis of a Controlled Study in Patients with Low Back Pain - Sciatica
Crucchi G, Stefano GD, Marchettini P, Truini A · 2019
- 24 Effects of Ultramicrozoned Palmitoylethanolamide (um-PEA) in COVID-19 Early Stages: A Case-Control Study
Albanese M, Marrone G, Paolino A, Di Lauro M, Di Daniele F, Chiaramonte C et al. · 2022
- 25 The secretion of tumor necrosis factor alpha and production of reactive oxygen species by stimulated macrophages incubat...
· 2024
- 26 Mechanisms were investigated using cannabinoid receptor 1 (CB1), cannabinoid receptor 2 (CB2), transient receptor potent...
· 2019
- 27 PEA lacks free radical scavenging activity, unlike polydatin (PLD), a natural precursor of resveratrol....
· 2016
- 28 PEA acts as an endogenous agent with an autacoid local inflammation antagonism and modulates mast cell behavior controll...
· 2012
- 29 Palmitoylethanolamide (PEA) is an endogenous fatty acid amide proposed to promote better sleep via potential interaction...
· 2021
- 30 Haloperidol is a sigma-1 receptor antagonist....
· 2024
- 31 Significant time $\times$ group interaction effects were observed ($p < 0,0001$), and no serious adverse events were reported....
· 2026
- 32 Fixed combination of palmitoylethanolamide and melatonin in preventive therapy of migraine: results from a randomized cl...
· 2025
- 33 Palmitoylethanolamide: A Natural Body-Owned Anti-Inflammatory Agent, Effective and Safe against Influenza and Common Cold
Keppel Hesselink JM, de Boer T, Witkamp RF · 2013
- 34 Therapeutic utility of palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with various pathological conditions: a case series
Hesselink JM, Hekker TA · 2012
- 35 Acetylcholine receptors from human muscle as pharmacological targets for ALS therapy
Palma E, Reyes-Ruiz JM, Lopergolo D, Roseti C, Bertolini C, Ruffolo G et al. · 2016
- 36 Palmitoylethanolamide in Fibromyalgia: Results from Prospective and Retrospective Observational Studies
Del Gorno R, Skaper S, Paladini A, Varrassi G, Coaccioli S · 2015
- 37 Vestibulodynia: synergy between palmitoylethanolamide + transpolydatin and transcutaneous electrical nerve stimulation
Murina F, Graziottin A, Felice R, Radici G, Tognocchi C · 2013
- 38 The Relationship of Endocannabinoid Lipid Mediators With Pain and Psychological Stress in Women With Fibromyalgia: A Case-Control Study
Stensson N, Ghafouri N, Ernberg M, Mannerkorpi K, Kosek E, Gerdle B et al. · 2018
- 39 Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management
Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R · 2021
- 40 Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries-A Systematic Review
Petrosino S, Schiano Moriello A · 2020
- 41 Effects of Palmitoylethanolamide on Neurodegenerative Diseases: A Review from Rodents to Humans
Landolfo E, Cutuli D, Petrosini L, Caltagirone C · 2022
- 42 Evolution in pharmacologic thinking around the natural analgesic palmitoylethanolamide: from nonspecific resistance to PPAR- α agonist and effective nutraceutical
Hesselink JM · 2013
- 43 Palmitoylethanolamide and Related ALIAmides for Small Animal Health: State of the Art
Della Rocca G, Re G · 2022

International Health Research

Forschung, eingeordnet. Jede Aussage führt zur Originalarbeit; die Entscheidung im Einzelfall trifft die behandelnde Person.
ih-research.com/wissen/palmitoylethanolamid/ · Stand 2026-10-15