

# Die Rolle des Cannabinoids PEA (Palmitoylethanolamid) bei der Regeneration des entzündeten Vaginalepithels

---

Dr. Emmo von Tresckow, Christian Parvany, Oberhaching 2014

---

## Entzündungen der Vagina durch Antiöstrogentherapie

Über die Hälfte (54 %) der mit dem Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen behandelten Frauen weisen nach 30–45 Tagen der Behandlung im Vaginalbereich Entzündungssymptome wie Schmerzen, Brennen und vaginalen Ausfluss auf.<sup>1,2</sup> Diese sind auf eine agonistische Wirkung von Tamoxifen an den Östrogenrezeptoren der Zellmembran von Mastzellen, die in der Vaginalschleimhaut in hoher Zahl vorkommen<sup>3</sup>, zurückzuführen.<sup>4,5,6</sup>

Werden die Östrogenrezeptoren an der Mastzellmembran durch Estradiol stimuliert, kommt es in Folge zur Degranulation von Histamin und Serotonin und damit zur Ausprägung von Inflammationsprozessen.<sup>7</sup> Aus diesem Grund reagieren Mastzellen in Geweben der Vagina, auf welche Tamoxifen eine proöstrogene Wirkung hat, hyperaktiv auf diesen Wirkstoff.<sup>1</sup>

Die trockene, entzündete Schleimhaut der Vagina kann nicht nur beim Geschlechtsverkehr sehr unangenehm sein. Sie ist aufgrund einer reduzierten Barriere-Funktion auch ein Risikofaktor für Infektionen.

## Cannabinoid in der Supportivtherapie

Als Cannabinoide werden Substanzen bezeichnet, die sog. Cannabinoid-Rezeptoren aktivieren. Chemisch handelt es sich um N-Acyamide.<sup>8,9,10</sup>

Bisher sind zwei Cannabinoid-Rezeptoren beschrieben:

- Der **Cannabinoid-Rezeptor 1** (= **CB1**) ist vor allem in Nervenzellen zu finden.
- Der **Cannabinoid-Rezeptor 2** (= **CB2**) findet sich vor allem auf Zellen des Immunsystems (z. B. Mastzellen)

Die Bezeichnung Cannabinoide leitet sich aus dem vom Marihuana bekannten Wirkstoff Tetrahydrocannabinol (THC) ab. Die psychogene Wirkung von THC ist vor allem auf eine Aktivierung von CB1-Rezeptoren in Nervenzellen des Gehirns zurückzuführen. Cannabinoide kommen auch im menschlichen Körper vor. Diese Endocannabinoide wirken ebenfalls im zentralen Nervensystem, aber auch peripher in der Haut und Schleimhaut. Durch Stimulation von CB1- und CB2-Rezeptoren zeigen sie hier antiinflammatorische und antinozizeptive (analgetische) Effekte.<sup>8,9,10</sup>

Die antiinflammatorische Wirkung ist vor allem auf agonistische Effekte an CB2-Rezeptoren zurückzuführen.<sup>11</sup> Als wichtigste Substanz wurde in diesem Zusammenhang N-Palmitoylethanolamid (PEA) identifiziert.<sup>11, 12</sup>

Eine weitere Wirkung der Endocannabinoide besteht in einer Capsaicin-ähnlichen Stimulation von Vanilloid-Rezeptoren (TRPV1-Rezeptoren) auf sensorischen Nervenzellen.<sup>12</sup> Diese führt zu einer Abnahme der Sensibilisierung der TRPV1-Rezeptoren durch biogene Amine, die von aktivierten Mastzellen ausgeschüttet werden. In der Folge kommt es zu einer Verminderung von Schmerz- und Pruritusempfindungen.<sup>13,14</sup> Die antiinflammatorische und analgetische Wirkung der Cannabinoide entsteht also zum einen durch eine Hemmung der Degranulation von Mastzellen und zum anderen durch eine Desensibilisierung transdermaler Nervenzellen.<sup>15</sup>

## Die Rolle von PEA bei der CIPN (Chemotherapie-induzierte peripheren Neuropathie)

Durch moderne Chemotherapien kann sowohl bei soliden Tumoren als auch bei hämatologischen Erkrankungen eine CIPN entstehen. Ausgelöst durch die Reaktion der Mastzelle kann dabei die Hautreaktion (Pruritus) oder die Nervenentzündung (Periphere Neuropathie) im Vordergrund stehen. Beim Hand-Fuß-Syndrom sind Nerven und Haut betroffen.

Wie vorstehend beschrieben, wirkt PEA in diesem immunologischen Regelkreis modulierend. Durch die topische Applikation wird, unter Umgehung des First-Pass-Effekts, rasch eine hohe periphere Konzentration erreicht. So können Schmerzen reduziert und anhaltende Schäden der peripheren Nerven vermieden werden. Angepasst an den jeweiligen Wirkort (Haut, Schleimhaut, Vaginalepithel) wird PEA in unterschiedlicher Galenik (Creme, Gel, Mundwasser) verabreicht.

## Studien belegen Wirksamkeit

Die beschriebenen Wirkungen der Cannabinoide sind durch zahlreiche Studien belegt. In einer Studie mit 101 Mamma-CA Patientinnen, die postoperativ mittels Radiotherapie behandelt wurden, zeigten sich bei Frauen, die begleitend eine Cannabinoid-haltigen Creme applizierten, signifikant seltener Hautschäden als bei Frauen, die eine Panthenol-haltige Creme verwendeten.<sup>16</sup>

Einen besonders klinisch relevanten Effekt hat die Cannabinoid-Anwendung bei der Behandlung von Frauen, die in Folge einer onkologischen Therapie unter Entzündungen der Vaginalschleimhaut leiden, wie u. a. eine Anwendung bei 28 Frauen unter Tamoxifenbehandlung zeigt. Nach einer 4 x täglichen Applikation eines Cannabinoid-haltigen Produktes über drei Wochen, konnten lediglich bei zwei Patientinnen keine Verbesserung festgestellt werden. Bei 50 % zeigte sich eine deutliche Verbesserung bereits ab Beginn der zweiten Woche und bei 20 Patientinnen (70 %) waren die Symptome vollständig verschwunden.<sup>17</sup>

Eine Pilot-Studie bei 20 Patienten mit Multiplem-Myelom, die unter der Behandlung mit Thalidomid und Bortezomib eine periphere Neuropathie entwickelt haben, zeigt, dass durch die Behandlung mit PEA eine Besserung der CIPN-Symptome erreicht werden kann.<sup>18</sup>

### Fazit

Die Fähigkeit von endogenem PEA als Bestandteil des komplexen immunologischen Regelsystems besteht also darin, Entzündung und Schmerz zu modulieren. Der Substanz kommt damit eine Schlüsselrolle beim Erhalt des zellulären Gleichgewichts von Entzündungen zu. Durch die topische Substitution von PEA kann die Immunreaktion kontrolliert und der Entzündungsvorgang reguliert und vermindert werden.

### Quellen

- 1) Capasso, I. et al. 2001. Uso di Adelmidrol in donne operate di ca. mammario ed in trattamento con ormonoterapia affette da vulvovaginite: studio clinic, in press.
- 2) Mortimer, J. E. et al. 1999. Effect of Tamoxifen on Sexual Functioning in Patients with Breast Cancer. *J of Clin Oncol.* 17: 1488–1492.
- 3) Shafik, A. et al. 2005. Immuno-histochemical identification of the pacemaker cajal cells in the normal human vagina. *Arch Gynecol Obstet* 272: 13–16.
- 4) Ferrazzi, E. et al. 1977. Oestrogen-like effect of Tamoxifen on vaginal epithelium. *Br Med J* 1: 1351–1352.
- 5) Boccardo, F. et al. 1981. Estrogen-like action of Tamoxifen on vaginal epithelium in breast cancer patients. *Oncology* 38: 281–285.
- 6) Zhao, H. J. et al. 2001. Expression of oestrogen and progesterone receptors by mast cells alone, but not lymphocytes, macrophages or other immune cells in human upper airways. *Thorax* 56: 205–211.
- 7) Vliagoftis, H. et al 1992. Estradiol augments while Tamoxiphen inhibits rat mast cell secretion. *Int Arch Allergy Immunol* 98: 398–409.
- 8) Di Marzo, V. 2010. Anandamide serves two masters in the brain. *Nature Neuroscience* 13: 1446–1448.
- 9) Ständer, S. et al. 2005. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci* 38 (3): 177–188.
- 10) Wright, K. et al. 2005. Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: cannabinoids promote epithelial wound healing. *Gastroenterology* 129 (2):437–453.
- 11) Sudano, I. et al. 2008. Das Endocannabinoid-System. *Praxis* 97: 375–380.
- 12) Costa, B. et al. 2004. Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. *Br J Pharmacol* 143 (2): 247–250.
- 13) Paus, R. et al. 2006. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *The Journal of Clinical Investigation* 116 (5): 1174–1185.
- 14) Guindon, J. Beaulieu, P. 2009. The Role of the Endogenous Cannabinoid System in Peripheral Analgesia. *Current Molecular Pharmacology* 2: 134–139.
- 15) Re, G. et al. 2007. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannbinimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential
- 16) Becker-Schiebe, M. et al. 2011. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis: results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlentherapie und Onkologie* 187 (8): 485–491.
- 17) Donofrio, P. 2003. Valutazione dell' efficacia e della tollerabilità di Saginil gel nel trattamento di donne affette da vulvovaginiti e vulvovestiboliti aspecifiche. Epitech data on file.
- 18) Palmitoylethanolamide Restores Myelinated-Fibre Function in Patients with Chemotherapy-Induced Painful Neuropathy. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2012