

Welche Rolle spielt mit Luteolin co-ultramikronisiertes Palmitoylethanolamid auf die Symptome, die von Patienten mit Long-COVID berichtet werden? Eine retrospektive Analyse, durchgeführt von einer Gruppe von Allgemeinärzten in einer realen Umgebung

 [mdpi.com/2072-6643/15/17/3701](https://doi.org/10.3390/nu15173701)

Offener Zugang Artikel

1

Lokale Gesundheitsbehörde (ASL), Regionales Gesundheitssystem, 00012 Rom, Italien

2

Institut für Anästhesiologie und Reanimation, Katholische Universität Sacred Heart, 00168 Rom, Italien

3

Abteilung für chemische, biologische, pharmazeutische und Umweltwissenschaften, Universität Messina, 98166 Messina, Italien

4

Abteilung für klinische und experimentelle Medizin, Universität Messina, 98166 Messina, Italien

*

Autor, an den die Korrespondenz gerichtet werden soll.

Nährstoffe **2023**, *15* (17), 3701; <https://doi.org/10.3390/nu15173701>

Eingegangen: 18. Juli 2023 / Überarbeitet: 17. August 2023 / Angenommen: 22. August 2023 / Veröffentlicht: 24. August 2023

(Dieser Artikel gehört zur Rubrik [Ernährungsepidemiologie](#))

[Herunterladen](#)

[Durchsuchen Sie Abbildungen](#)

[Versionshinweise](#)

Abstrakt

Long COVID ist ein anerkanntes postvirales Syndrom, das durch neurologische, somatische und neuropsychiatrische Symptome gekennzeichnet ist, die noch lange nach einer SARS-CoV-2-Infektion anhalten können. Immer mehr Patienten kommen zur Beobachtung von Hausärzten und klagen nach Abklingen der akuten Infektion über leichte oder mittelschwere Symptome. Neun Allgemeinmediziner aus der Region Rom (Italien) führten eine retrospektive Analyse durch, um die Rolle der Ergänzung mit

Palmitoylethanolamid co-ultramikronisiert mit Luteolin (PEALUT) auf neurologische und klinische Symptome zu bewerten, die von ihren Patienten nach dem Abklingen von COVID-19 gemeldet wurden. Die Ergänzung mit PEALUT trug dazu bei, alle von Patienten berichteten Symptome zu verbessern, insbesondere Schmerzen, Angstzustände und Depressionen, Müdigkeit, Gehirnebel, Anosmie und Dysgeusie. Dies führt zu einer allgemeinen Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten. Nach unserem Kenntnisstand sind dies die ersten Daten zu Long-COVID-Patienten, die in einem territorialen Rahmen erhoben wurden. Trotz ihres vorläufigen Charakters unterstreichen diese Ergebnisse die pathogenetische Rolle der „nicht auflösenden“ Neuroinflammation bei der Entwicklung von Long-COVID und folglich die Bedeutung ihrer Kontrolle bei der Auflösung der Pathologie und rücken den Hausarzt als primäre Figur für die Früherkennung in den Mittelpunkt und Management des Long-COVID-Syndroms in einer realen Umgebung. Zukünftige randomisierte, kontrollierte, perspektivische klinische Studien sind erforderlich, um diese vorläufige Beobachtung zu bestätigen. Diese Ergebnisse unterstreichen die pathogenetische Rolle der „nicht auflösenden“ Neuroinflammation bei der Entwicklung von Long-COVID und folglich die Bedeutung ihrer Kontrolle bei der Auflösung der Pathologie und rücken den Hausarzt als primäre Figur für die Früherkennung und Behandlung von Long-COVID in den Mittelpunkt Syndrom in einer realen Umgebung. Zukünftige randomisierte, kontrollierte, perspektivische klinische Studien sind erforderlich, um diese vorläufige Beobachtung zu bestätigen. Diese Ergebnisse unterstreichen die pathogenetische Rolle der „nicht auflösenden“ Neuroinflammation bei der Entwicklung von Long-COVID und folglich die Bedeutung ihrer Kontrolle bei der Auflösung der Pathologie und rücken den Hausarzt als primäre Figur für die Früherkennung und Behandlung von Long-COVID in den Mittelpunkt Syndrom in einer realen Umgebung. Zukünftige randomisierte, kontrollierte, perspektivische klinische Studien sind erforderlich, um diese vorläufige Beobachtung zu bestätigen.

Schlüsselwörter:

langes COVID ; Neuroinflammation ; PEALUT ; reale Umgebung ; Schmerz ; Gehirnebel ; Anosmie ; Dysgeusie ; Ermüdung

1. Einleitung

Long COVID ist ein anerkanntes postvirales Syndrom, das durch neurologische, somatische und neuropsychiatrische Symptome gekennzeichnet ist, die nach einer SARS-CoV-2-Infektion noch lange anhalten können und die täglichen Lebensaktivitäten erheblich beeinträchtigen können [1 , 2] .

In der Literatur wird im Allgemeinen von etwa 10 % der Infizierten berichtet, die an Long COVID erkranken, auch wenn in einigen Arbeiten die Prävalenz zwischen etwa 20 % und 45 % ansteigt [3 , 4 , 5] .

Allgemeinmediziner haben es immer häufiger mit Patienten zu tun, die sich mit SARS-CoV-2 angesteckt haben und nach Abklingen der Infektion immer noch über verschiedene Symptome von leicht bis mittelschwer klagen. Zu den Hauptsymptomen gehören der Beginn schmerzhafter Syndrome (neuropathischer, muskuloskelettaler,

noziplastischer Schmerz) oder die Verschlechterung eines chronisch bestehenden Syndroms, ein Gefühl von Müdigkeit, Schwäche, Anosmie und anhaltender Dysgeusie, Depression, Angstzustände und kognitive Störungen wie Gehirnebel und Gedächtnisstörungen [[6](#) , [7](#) , [8](#) , [9](#) , [10](#)].

Der Long-COVID-Zustand ist die Folge eines entzündlichen Prozesses, der durch eine übermäßige Leukozyteninfiltration und eine beeindruckende Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen und Proteasen, den Entzündungsförderern, gekennzeichnet ist [[11](#)] . Zahlreiche Belege zeigen, dass Mastzellen (MC) zusammen mit Makrophagen und Neutrophilen eine relevante Rolle beim Einsetzen eines peripheren neuroinflammatorischen Prozesses spielen und die Sekretion und Synthese „ex novo“ entzündungsfördernder Mediatoren induzieren [[12](#) , [13](#)] . [14](#)]. Der systemische Entzündungssturm verursacht auch eine signifikante Veränderung der Blut-Hirn-Schranke (BBB), was zu einer Hyperaktivierung von Mikroglia, den im Zentralnervensystem (ZNS) ansässigen Immunzellen, führt [[15](#) , [16](#) , [17](#) , [18](#) , [19](#)]. Die Folge ist die Auslösung einer Neuroinflammation auf zentraler Ebene, deren Auswirkungen insbesondere bei älteren Menschen aufgrund des mit dem Altern einhergehenden neuroinflammatorischen Zustands (Entzündung) und der damit einhergehenden neuroinflammatorischen Diskrepanz aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion sehr schwerwiegend sein können , wird es noch wichtiger, präventiv zu handeln, um eine Verschlimmerung des anhaltenden kognitiven Verfalls zu vermeiden [[20](#) , [21](#) , [22](#)].

Aus all diesen Gründen ist es von entscheidender Bedeutung, neue Ansätze zu finden, um den neuroinflammatorischen Prozess, der auf die Regulierung des Immunsystems einwirkt, so früh wie möglich zu kontrollieren. Aus dieser Perspektive könnte Palmitoylethanolamid (PEA) eine mögliche Intervention darstellen. PEA ist ein endogenes Molekül aus der N -Acylethanolamin-Familie, das „bei Bedarf“ als Reaktion auf Stressfaktoren synthetisiert wird, um die Gewebekomöostase wiederherzustellen. Es übt seine Schutzwirkung dank seiner Fähigkeit aus, die Hyperaktivierung von Mastzellen durch das sogenannte ALIA „Autacoid Local“ zu modulieren „Injury Antagonism“- Mechanismus [[23](#)]. Auf molekularer Ebene interagiert PEA direkt mit den Rezeptoren PPAR- α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha) und GPR55 (G Protein-Coupled Receptor 55) und indirekt über einen „Entourage-Effekt“ mit CB1, CB2 (Cannabinoidrezeptor Typ 1). und 2) und TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) [[24](#) , [25](#) , [26](#) , [27](#) , [28](#)]. Darüber hinaus zeigt das obige Profil von Palmitoylethanolamid und Luteolin, dass beide Verbindungen starke Antioxidantien und Neuroprotektoren sind [[29](#)].

Eine sehr große Anzahl von Veröffentlichungen im präklinischen Bereich haben seine Wirksamkeit bei zahlreichen Pathologien dokumentiert, die trotz unterschiedlicher Ätiologie und Topographie durch den pathogenetischen Mechanismus einer nicht auflösenden Neuroinflammation vereint sind.

Aufgrund seiner lipophilen Natur und der großen Partikelgröße im nativen Zustand weist PEA bei oraler Verabreichung Einschränkungen hinsichtlich der Löslichkeit und Bioverfügbarkeit auf. Aus diesem Grund wird PEA für die orale Verabreichung durch einen Prozess mikronisiert (mPEA) und ultramikronisiert (umPEA), der durch die Reduzierung seiner Partikelgröße seine Absorption und Verteilung verbessert und so

seine biologische Wirksamkeit erhöht [30, 31] .]. Viele klinische und präklinische Studien zu chronischen Schmerzen und neurodegenerativen Syndromen, die durch einen gemeinsamen neuroinflammatorischen Pathogenmechanismus gekennzeichnet sind (neuropathischer Schmerz, noziplastischer Schmerz, chronischer Schmerz, Fibromyalgie, Alzheimer- und Parkinson-Krankheit, Multiple Sklerose und Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen), haben die Wirksamkeit von nachgewiesen m/umPEA bei der Verbesserung des gesamten klinischen Bildes [32 , 33 , 34 , 35 , 36 , 37 , 38 , 39 , 40]. Die Wirksamkeit von UmPEA wurde auch bei Patienten mit COVID-19-Paucisymptomen nachgewiesen, wo es Entzündungs- und oxidative Stressmarker reduzierte [41]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Co-Ultramikronisierung zwischen umPEA und spezifischen Polyphenolen wie Polydatin oder Luteolin Mikrokomposite mit höheren neuroprotektiven, entzündungshemmenden und antioxidativen Eigenschaften entstehen lässt [42 , 43 , 44] . Die Co-Ultramikronisierung von PEA mit Luteolin (PEALUT) erwies sich als ein therapeutisches Instrument mit hohem Potenzial für die Behandlung mehrerer Krankheiten, die durch das Vorhandensein einer Neuroinflammation gekennzeichnet sind [45 , 46 , 47] und in ähnlicher Weise auch bei COVID-19-Folgeerkrankungen, wo dies der Fall ist Durch orale Behandlung wurde eine Verbesserung der Anosmie und der geistigen Trübung erreicht [48 , 49 , 50] und auch die Wiederherstellung der GABAB-ergen Aktivität und der kortikalen Plastizität bei Long-COVID-Patienten [51]. In Übereinstimmung mit dem, was bereits bei anderen klinischen Erkrankungen beobachtet wurde, ist eine Neuroimmunentzündung nicht nur die Ursache der COVID-19-Erkrankung, sondern auch die Hauptursache für ihre Folgen, die das Atmungsorgan sowie das Nerven- und Magen-Darm-System betreffen und beeinträchtigen , wodurch neue Krankheitsbilder entstehen oder bereits bestehende verschlimmert werden. Basierend auf diesen Erkenntnissen beschloss eine Gruppe von Allgemeinmedizinern, die Daten ihrer Long-COVID-Patienten retrospektiv zu analysieren, um die Rolle der PEALUT-Supplementierung bei der Lösung des Syndroms zu überprüfen.

2. Materialien und Methoden

Neun Allgemeinmediziner aus der Region Rom (Italien) analysierten nachträglich die Krankenakten ihrer Long-COVID-Patienten, die im Jahr 2022 mit dem Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (FSMP) PEALUT (Glialia ® , Epitech Group SpA, Saccolongo, Italien) ^{behandelt} wurden zur Kontrolle der nach einer SARS-CoV-2-Infektion auftretenden Symptome.

PEALUT wurde gemäß seinen Anwendungsindikationen und den vorhandenen Literaturdaten in einer Dosierung von 700 mg + 70 mg, 2 Beutel pro Tag für 90 Tage, als Ergänzung zu einer Begleittherapie der Patienten (Antihypertensiva, Antikoagulanzen, Antithyreostatika) verschrieben usw.) [48 , 49 , 50].

Patienten \geq 18 Jahre beiderlei Geschlechts, die in den letzten 2–4 Monaten an COVID-19 erkrankt waren und mindestens zwei neurologische oder körperliche Symptome (Schmerzen, Depression, Angst, Müdigkeit, Brain Fog, Anosmie oder andere klinische Symptome) aufwiesen Für diese Analyse wurden die folgenden Symptome berücksichtigt, die nach einer SARS-CoV-2-Infektion auftraten. Es wurden keine

Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen, neuropsychiatrischen Pathologien oder Schmerzsyndromen eingeschlossen, die die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigt haben könnten. Keiner der berücksichtigten Patienten war während der akuten Phase von COVID-19 im Krankenhaus gewesen und zum Zeitpunkt der Behandlung erhielt keiner eine spezifische Therapie gegen die gemeldeten Symptome. Die berücksichtigten Patienten haben ihre laufenden Therapien für ihre Begleiterkrankungen (leichte Hypertonie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Thyreoiditis) noch haben sie während des gesamten Beobachtungszeitraums neue Behandlungen begonnen (pharmakologisch, mit anderen Nahrungsergänzungsmitteln oder rehabilitativ, weder physisch noch psychisch). Es wurden keine schwangeren oder stillenden Frauen berücksichtigt.

Die von den Patienten gemeldeten und zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (T0) festgestellten Symptome waren vorhanden und hielten nach dem negativen Ergebnis des Abstrichs mindestens acht Wochen lang an. Keines der Symptome war vor der SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19 vorhanden; im Zeitraum vor dem ersten Besuch (T0) und keiner der Patienten hatte eine spezifische oder allgemeine Therapie erhalten.

Während des Beobachtungszeitraums wurden die Patienten mithilfe einer Reihe validierter selbstverabreichter Tools bewertet, um ihre Gesamtverbesserung zu bewerten. Alle Untersuchungen wurden vor Beginn der Behandlung mit PEALUT (T0) sowie nach 60 und 90 Tagen (T60 und T90) gemäß der in der betreffenden Ambulanz geltenden klinischen Praxis durchgeführt.

Zu den Bewertungen gehörten:

- Intensität und Art der Schmerzsymptome mithilfe des Pain Detect Questionnaire (PD-Q), einem validierten Instrument zum Screening neuropathischer Schmerzen bei verschiedenen klinischen Zuständen und anschließend auch zur Überwachung des klinischen Verlaufs von Patienten [52]. PD-Q ist ein selbstberichteter Fragebogen, der in vier Abschnitte unterteilt ist: Schmerzintensität, Schmerzverlaufsmuster, Vorhandensein/Fehlen von ausstrahlendem Schmerz und Bewertung der sensorischen Symptome. Die Schmerzintensität wird durch drei Fragen zum aktuellen Schmerz „aktueller Schmerz“, dem stärksten „Schmerz des letzten Monats“ und dem Mittelwert „Schmerz des letzten Monats“ bewertet. Jedem wird eine Punktzahl von 0–10 NRS (Numerische Bewertungsskala) zugewiesen, wobei 0 „kein Schmerz“ und 10 „Schmerz maximaler Intensität“ bedeutet. Das Schmerzverlaufsmuster wird durch vier Diagramme bewertet, die die vier möglichen Optionen darstellen (nur eine Antwort möglich): anhaltender Schmerz mit leichten Schwankungen (0 Punkte), anhaltender Schmerz mit Schmerzattacken (-1 Punkt), Schmerzattacken ohne Schmerzen dazwischen (+ 1 Punkt) und Schmerzattacken mit Schmerzen dazwischen (+1 Punkt). Die Beurteilung des ausstrahlenden Schmerzes ist eine eindeutige Ja/Nein-Frage zum Vorhandensein (+2 Punkte) oder Fehlen (0 Punkte) von Schmerzausstrahlungen; Mithilfe einer Körperdiagrammzeichnung kann ein Patient die Richtung angeben, in die der Schmerz ausstrahlt. Die Bewertung der sensorischen Symptome besteht aus sieben Fragen zu sieben Themen: Brennen, Kribbeln oder Kribbeln, dynamisch-mechanische Allodynie, elektrischer Schlag, thermische Hyperalgesie, Taubheitsgefühl und statische (Druck-)Allodynie. Jeder von ihnen wird anhand einer Skala von 0 bis 5 bewertet, wobei 0 „nie bemerkt“ und 5 „sehr stark“ bedeutet. Die Punktzahl in diesem Abschnitt variiert zwischen 0 und 35 und stellt die PD-Q-Gesamtpunktzahl dar. Addiert man zu diesem Gesamtscore die Punkte aus den beiden vorherigen Abschnitten: Schmerzverlaufsmuster (-1, 0 oder +1) und ausstrahlender Schmerz (0 oder +2), ist es möglich, den PD-Q-Endscore zu berechnen.53].
- Depressions- und Angstsymptome anhand der Hamilton-Bewertungsskala für Depression (HAM-D) und Angstzustände (HAM-A). HAM-D ist ein Fragebogen, der das Vorhandensein und die Schwere depressiver Symptome durch die Auswertung von 21 Items beurteilt. Ein Wert <7 bedeutet, dass keine Depression vorliegt; 8–17 entsprechen einer leichten Depression, 18–24 einer mittelschweren und >25 einer schweren Depression [54]. HAM-A ist ein Fragebogen, der aus 14 symptomdefinierten Elementen besteht, die auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (schwerwiegend) bewertet werden, mit einem Gesamtbewertungsbereich von 0–56, wobei <17 einen leichten Schweregrad und 18–24 einen leichten Schweregrad anzeigt bis mittelschwer und 25–30 mittelschwer bis schwer [55].
- Langzeit-COVID-Symptomatik durch Bewertung des Fortbestehens oder des erneuten Auftretens klinischer Anzeichen/Symptome, die als Folgeerscheinungen der COVID-19-Pathologie erkannt werden, wie Gehirnnebel, Schwierigkeiten beim Multitasking, Müdigkeit, Reizbarkeit, Unfähigkeit, das richtige Wort zu finden, Gedächtnisverlust und Schwäche [56] , zusätzlich zu den anerkannten olfaktorischen und geschmacklichen Veränderungen Anosmie und Dysgeusie [57].

- Subjektive Verbesserung des Patienten am Ende der Studie durch den Patient Global Impression of Change (PGIC). PGIC ist ein validiertes Tool, das sich in der täglichen klinischen Praxis leicht anwenden lässt, damit Kliniker, die nicht in der Forschung tätig sind, den Patientenfortschritt und das Ansprechen auf die Behandlung im Laufe der Zeit quantifizieren und überwachen können [58] . PGIC bewertet die Variation des von jedem Patienten wahrgenommenen Gesundheitszustands anhand von sieben möglichen Optionen, die von „extrem schlechter“ bis „extrem verbessert“ reichen [59].

Zur Bewertung der Behandlungswirksamkeit im Zeitverlauf wurde eine statistische Analyse mittels GLMM (General Linear Mixed Model) durchgeführt. Eine Post-hoc-Analyse unter Verwendung eines Tukey-Kramer-Mehrfachvergleichstests wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit der Behandlung zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zum vorherigen Zeitpunkt (T60 vs. T0 und T90 vs. T60) zu bewerten. Die Werte werden als Mittelwert \pm Standardfehler (SE) oder Standardabweichung (SD) ausgedrückt. Ein p - Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

In dieser retrospektiven Analyse wurden 49 ambulante Patienten (18 Männer und 31 Frauen) mit einem Durchschnittsalter \pm SD von $53,4 \pm 12,0$ Jahren berücksichtigt. Die Grundcharakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführt . Während der Behandlung wurden weder Nebenwirkungen noch pharmakologische Wechselwirkungen mit Begleitmedikamenten berichtet.

Tabelle 1. Grundmerkmale des Patienten.

Tabelle 2. Vorerkrankungen des Patienten.

3.1. Schmerzbewertung durch den Pain Detect-Fragebogen (PD-Q)

In dieser Studie werden die Ergebnisse der ersten drei Abschnitte des PD-Q-Fragebogens berichtet.

3.1.1. Schmerzintensität

Die Schmerzintensität, die von den Patienten bei T0 anhand der drei verschiedenen PD-Q-NRS („aktueller Schmerz“, „stärkster Schmerz im letzten Monat“ und „durchschnittlicher Schmerz im letzten Monat“) selbst beurteilt wurde, zeigte das Vorhandensein von Schmerzen von leichter bis mittelschwerer Intensität. Die Intensität nahm während der 90 Tage der Beobachtung zunehmend ab und erreichte am Ende der Behandlung Werte, die nicht mehr klinisch relevant waren.

Insbesondere sanken die mittleren NRS-Scores von $3,8 \pm 0,44$ (T0) auf $2,2 \pm 0,36$ (T60) und auf $1,7 \pm 0,36$ (T90) für den „aktuellen Schmerz“ (T60 vs. T0 $p < 0,0001$; T90 vs. T60 $p < 0,0099$) ([Abbildung 1 a](#)); von $6,1 \pm 0,34$ (T0) auf $3,6 \pm 0,37$ (T60) und auf $2,8 \pm 0,38$ (T90) für den „stärksten letzten Monat Schmerz“ (T60 vs. T0 $p < 0,0001$; T90 vs. T60 $p < 0,0005$) ([Abbildung 1 b](#)) und von $5,0 \pm 0,35$ (T0) auf $3,1 \pm 0,33$ (T60) und auf $2,5 \pm 0,36$ (T90) für den „durchschnittlichen letzten Monat Schmerz“ (T60 vs. T0 $p < 0,0001$; T90 vs. T60 $p < 0,0029$) ([Abbildung 1 c](#)).

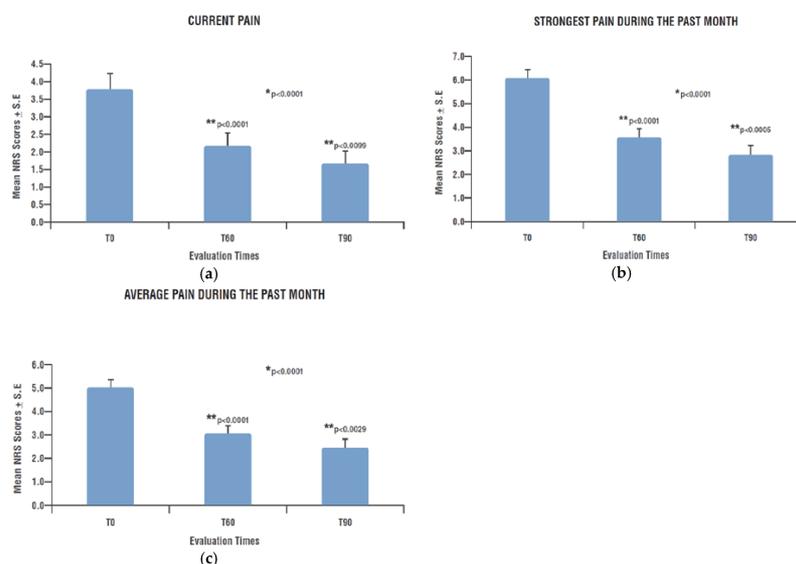


Abbildung 1. Schmerzintensität im Zeitverlauf (PD-Q NRS-Scores). (**a**) Aktuelle Schmerzintensität zu jedem Zeitpunkt; (**b**) stärkste Schmerzintensität im Vormonat zu jedem Zeitpunkt; (**c**) durchschnittliche Schmerzintensität während des Vormonats zu jedem Zeitpunkt. * Signifikante Veränderung im Laufe der Zeit (GLMM); ** Signifikante Änderung im Vergleich zur vorherigen Bewertung (Post-hoc-Analyse). PD-Q: Fragebogen zur Schmerzerkennung; NRS: Numerische Bewertungsskala; T0: Untersuchung vor Beginn der Behandlung mit PEALUT; T60: Untersuchung nach 60 Tagen Behandlung mit PEALUT; T90: Untersuchung nach 90 Tagen Behandlung mit PEALUT.

Die Abnahme der Schmerzintensität war im Laufe der Zeit für alle drei Schmerzarten statistisch signifikant ($p < 0,0001$ für jede einzelne). Darüber hinaus zeigte die Post-hoc-Analyse, wie die oben angegebenen p -Werte zeigen, dass die Schmerzintensität zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zum vorherigen Zeitpunkt in statistisch signifikanter Weise abnahm ([Abbildung 1 a–c](#)).

3.1.2. Schmerzverlaufsmuster und Beurteilung des ausstrahlenden Schmerzes

Die Auswertung des Schmerzverlaufsmusters zeigte, dass bei T0 nur 8,2 % der Patienten über keine Schmerzen berichteten, während bei T90 die Zahl der Patienten, die keine Schmerzen verspürten, auf 33,3 % anstieg. Die Muster „Anhaltender Schmerz mit Schmerzattacken“ und „Schmerzattacken mit Schmerzen dazwischen“ zeigten im Laufe der Zeit eine Verbesserung: Der Prozentsatz der Patienten, bei denen diese Art von Schmerzen auftraten, sank von 16,3 % zu Studienbeginn auf 6,5 % bei T60 und auf 4,8 % bei T90 und von 18,4 % bei T0 auf 10,9 % bei T60 bzw. auf 9,5 % bei T90.

„Anhaltende Schmerzen mit leichten Schwankungen“ traten bei 22,4 % der Patienten bei T0, bei 28,3 % bei T60 und bei 21,4 % bei T90 auf. Ähnliche Ergebnisse wurden für „Schmerzattacken ohne Schmerzen dazwischen“ berichtet: 34,7 % der Patienten erlebten diese Art von Schmerzen bei T0, 23,9 % bei T60 und 31,0 % am Ende des Beobachtungszeitraums (Tabelle 3) .

Tabelle 3. Patientenverteilung nach Schmerzverlaufsmuster zu jedem Zeitpunkt.

Von den Patienten, die zu Studienbeginn die Frage nach ausstrahlenden Schmerzen beantworteten, beschrieben 36,2 % ihre Schmerzen als ausstrahlend. Bei T60 berichteten 26,1 % der Patienten und bei T90 38,1 % der Patienten über eine Schmerzbestrahlung.

3.2. Depressions- und Angstsymptome nach Hamilton-Bewertungsskala für Depression (HAM-D) und Angst (HAM-A)

Die durch die Fragebögen HAM-D und HAM-A bewertete depressive und ängstliche Symptomatik wurde während des Beobachtungszeitraums und zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zum vorherigen zunehmend und signifikant schwächer. Der HAM-D-Score sank signifikant von einem Mittelwert von $16,4 \pm 1,04$ (T0) auf $11,2 \pm 1,16$ (T60) und auf $7,5 \pm 1,03$ (T90) ($p < 0,0001$) (T60 vs. T0 $p < 0,0001$; T90 vs. T60). $p < 0,0004$) (Abbildung 2 a). Der HAM-A-Score sank im Laufe der Zeit signifikant von einem Mittelwert von $18,9 \pm 1,27$ (T0) auf $10,6 \pm 1,33$ (T60) und auf $6,1 \pm 1,14$ (T90) ($p < 0,0001$) (T60 vs. T0 $p < 0,0001$; T90 vs. T60 $p < 0,0001$) (Abbildung 2 b).

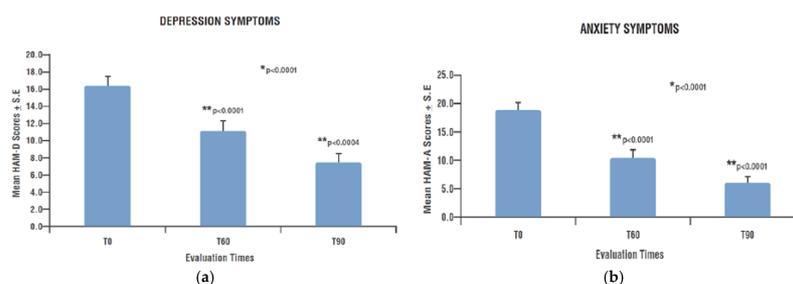


Abbildung 2. Depressions- und Angstsymptome im Zeitverlauf. (a) HAM-D-Score; (b) HAM-A-Score. * Signifikante Veränderung im Laufe der Zeit (GLMM); ** Signifikante Änderung im Vergleich zur vorherigen Bewertung (Post-hoc-Analyse). HAM-D: Fragebogen zur Hamilton-Depression; HAM-A: Hamilton-Angstfragebogen; T0: Untersuchung vor Beginn der Behandlung mit PEALUT; T60: Untersuchung nach 60 Tagen Behandlung mit PEALUT; T90: Untersuchung nach 90 Tagen Behandlung mit PEALUT.

3.3. Lange COVID-Symptome

Das Vorhandensein und die Verteilung der beurteilten klinischen Symptome wie Anosmie, Dysgeusie, Brain Fog, Schwierigkeiten beim Multitasking, Müdigkeit, Reizbarkeit, Unfähigkeit, das richtige Wort zu finden, Gedächtnisverlust und Schwäche, verbesserten sich während des Behandlungszeitraums deutlich.

Insbesondere zeigten die Patienten bei T0 durchschnittlich $5,4 \pm 0,26$ Symptome, sanken bei T60 auf $2,2 \pm 0,31$ und am Ende der Behandlung (T90) auf $1,0 \pm 0,22$ ($p < 0,0001$). Diese Verringerung war bereits nach 60 Behandlungstagen (T60) statistisch signifikant und zeigte einen weiteren signifikanten Rückgang bei T90 (T60 vs. T0 $p < 0,0001$; T90 vs. T60 $p < 0,0001$) ([Abbildung 3](#)).

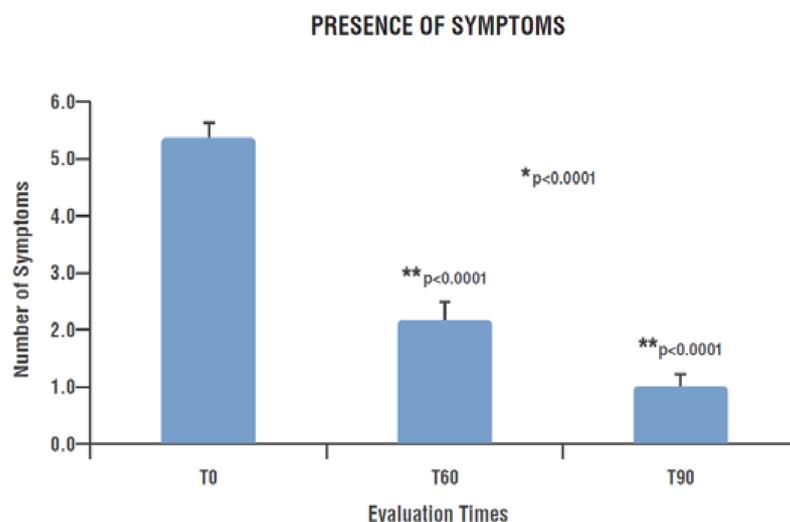


Abbildung 3. Anzahl der Symptome, die die Patienten zu jedem Zeitpunkt zeigten. * Signifikante Veränderung im Laufe der Zeit (GLMM); ** Signifikante Änderung im Vergleich zur vorherigen Bewertung (Post-hoc-Analyse). T0: Untersuchung vor Beginn der Behandlung mit PEALUT; T60: Untersuchung nach 60 Tagen Behandlung mit PEALUT; T90: Untersuchung nach 90 Tagen Behandlung mit PEALUT.

Der Prozentsatz der Patienten, die sich über jedes bewertete Symptom beschwerten, nahm vom Beginn (T0) bis zum Ende der Behandlung (T90) im Laufe der Zeit für jedes betrachtete Element erheblich ab (Abbildung 4 und [Tabelle 4](#)). Insbesondere:

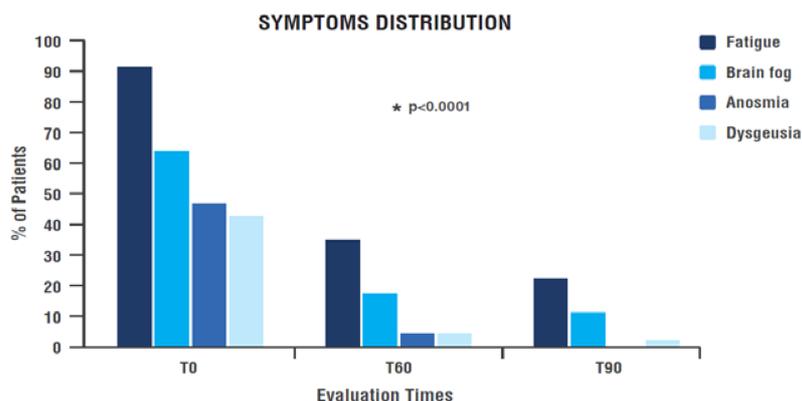


Abbildung 4. Symptomverteilung bei Patienten im Zeitverlauf. * Signifikante Veränderung im Laufe der Zeit (GLMM). T0: Untersuchung vor Beginn der Behandlung mit PEALUT; T60: Untersuchung nach 60 Tagen Behandlung mit PEALUT; T90: Untersuchung nach 90 Tagen Behandlung mit PEALUT.

Tabelle 4. Symptomverteilung bei Patienten im Zeitverlauf.

Symptomverteilung bei Patienten im Zeitverlauf			

- Anosmie und Dysgeusie, über die 46,8 % bzw. 42,6 % der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme berichteten, waren nach 90 Tagen der Behandlung mit PEALUT nahezu nicht mehr vorhanden: Kein Patient berichtete über Anosmie und nur ein Patient hatte noch Dysgeusie ($p < 0,0001$) (Abbildung 4) und Tabelle 4).

- 91,5 % der Patienten berichteten zum Zeitpunkt T0 über Müdigkeit, was eine deutliche Verbesserung im Laufe der Zeit zeigte ($p < 0,0001$). Während des Behandlungszeitraums sank der Prozentsatz der Patienten, die über Müdigkeit berichteten, bei T60 auf 34,8 % und bei T90 auf nur 22,2 % (Abbildung 4 und Tabelle 4).

- Die Verteilung des Gehirnnebels bei den Patienten erreichte während der Behandlung eine deutliche und signifikante Verbesserung ($p < 0,0001$): Der Prozentsatz der Patienten, die über dieses Symptom berichteten, sank von 63,8 % bei T0 auf 17,4 % bei T60 und 11,1 % bei T90 (Abbildung 4 und Tabelle 4).

Bezüglich aller anderen berücksichtigten Symptome berichteten am Ende des Beobachtungszeitraums von 45 Patienten nur 5 (11,1 %) über Schwierigkeiten beim Multitasking, Gedächtnisverlust und die Unfähigkeit, das richtige Wort zu finden, verglichen mit 28 (59,6 %), 24 (51,1 %) und 20 (42,6 %) bei T0; Nur 7 Patienten (15,6 %) zeigten Schwäche und Reizbarkeit, im Vergleich zu 35 (74,5 %) und 30 (63,8 %) zu Beginn. Die Verteilung der einzelnen berücksichtigten Symptome unter den Patienten

zeigte im Laufe der Zeit einen statistisch signifikanten Rückgang, wie in Tabelle 4 dargestellt .

3.4. Subjektive Verbesserung der Patienten (PGIC-Skala)

Laut PGIC-Ergebnissen fühlten sich am Ende der Therapie 95,3 % der Patienten besser; Insbesondere gaben 32,4 % der Patienten an, sich „extrem gebessert“ zu haben, 38,1 % der Patienten gaben an, dass es ihnen „stark gebessert“ sei, und 28,6 % gaben an, dass es ihnen „geringfügig besser gegangen“ sei. Nur 4,8 % von ihnen gaben an, dass sie sich „unverändert“ fühlten und kein Patient beklagte sich über eine Verschlechterung (Abbildung 5).

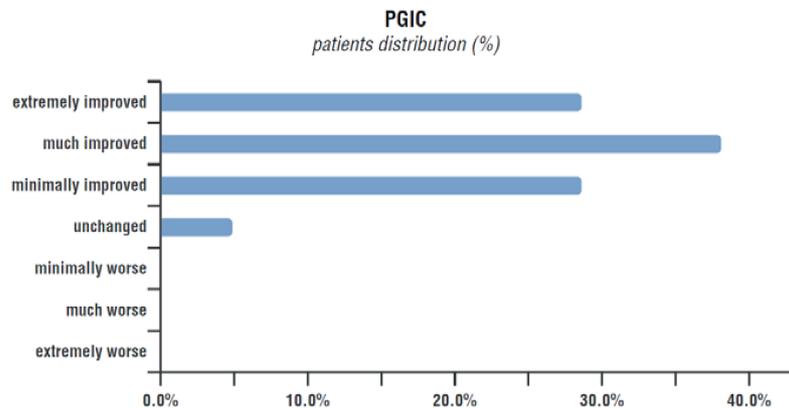


Abbildung 5. Veränderung des von Patienten wahrgenommenen Gesundheitszustands gemäß der PGIC-Skala am Ende der Behandlung.

4. Diskussion

Long-COVID ist nach Definition der WHO ein klinischer Zustand, der bei Personen mit einer Vorgeschichte einer wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2-Infektion auftritt, in der Regel 3 Monate nach Beginn der COVID-19-Erkrankung mit Symptomen und die mindestens 2 Monate andauert kann nicht durch eine alternative Diagnose erklärt werden [3]. Sie äußert sich in Symptomen unterschiedlicher Intensität und Dauer, die viele Systeme und Organe betreffen, und hat nicht nur im medizinischen, sondern auch im psychologischen, wirtschaftlichen und sozialen Bereich erhebliche Auswirkungen [19] . Eine kürzlich in „Nature“ veröffentlichte Übersicht berichtete, dass weltweit bereits mindestens 65 Millionen Menschen diese Pathologie erlebt haben [4] und Prognosen der maßgeblichsten wissenschaftlichen Literatur gehen davon aus, dass Long COVID in Zukunft mehr als 200 Millionen Menschen betreffen wird, hauptsächlich im Alter zwischen 20 und 50 Jahren. Im August 2022 berechnete die Brookings Institution, dass Long COVID das Äquivalent von zwei bis vier Millionen Vollzeitbeschäftigten von der amerikanischen Erwerbsbevölkerung fernhält, was zu etwa 170 Milliarden US-Dollar an Verdienstaufschlägen pro Jahr führt [60]. Der Ökonom David Cutler kam zu ähnlichen Schlussfolgerungen und schätzte die Kosten im Zusammenhang mit Long-COVID für das US-Gesundheitssystem auf etwa 100 Milliarden US-Dollar pro Jahr [61]. Die Kombination dieser Daten würde zu Kosten von mehr als \$ führen1 Billion über einen Zeitraum von fünf Jahren, noch bevor der Verlust an Lebensqualität, erhöhte

Invaliditätskosten und die Belastung für Pflegekräfte und das Gesundheitssystem berücksichtigt werden [62].

Klinisch umfasst Long COVID das Auftreten verschiedener Erkrankungen, darunter Herz-Kreislauf-, thrombotische und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Typ-2-Diabetes mellitus, myalgische Enzephalomyelitis/chronisches Müdigkeitssyndrom (ME/CFS) und Dysautonomie, insbesondere posturale orthostatische Tachykardie. Zu den möglichen Neuropathologien gehören koagulopathiebedingte Blutgefäßschäden, endotheliale Dysfunktion und neuronale Schäden, wobei die Symptome jahrelang und sogar lebenslang anhalten können [4 , 63]_. Darüber hinaus sind zusätzlich zu den bekannteren und klinisch definierten Störungen mehrere kleinere Funktionsstörungen dokumentiert, wie z. B. Müdigkeit, ängstliche und depressive Symptome, Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns sowie das Anhalten oder Verschlimmern von Muskel-Skelett-Schmerzen, die große Auswirkungen auf die Gesundheit der Menschen haben Lebensqualität in all ihren globalen und täglichen Aspekten [1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 49 , 50]. Darüber hinaus sind kognitive Dysfunktionen wie Gehirnnebel, Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisstörungen sowie Probleme mit Sprache und Sprache die häufigsten Symptome, über die während Long-COVID berichtet wird. Sie treten bei etwa 70 % der Patienten auf und liegen nach Müdigkeit an zweiter Stelle [64] _]. Der Grund für die unspezifischen/subjektiven und anhaltenden Symptome, die bei manchen Patienten auftreten und typischerweise in keinem Verhältnis zum Ausmaß der Lungenschädigung stehen, könnte die massive Freisetzung von Zytokinen, Interleukinen und anderen proinflammatorischen Molekülen und das anschließende Einsetzen eines neuroinflammatorischen Status sein das charakterisiert die COVID-19-Pathologie [65]. Derzeit gibt es keine wirksamen validierten Behandlungen für das Long-COVID-Syndrom: Mechanistische Studien befinden sich im Allgemeinen in einem frühen Stadium und obwohl die Forschung zu postviralen Erkrankungen wie ME/CFS zu einigen Spekulationen geführt hat, bleiben viele Fragen ungelöst [4] . Dies brachte die wissenschaftliche Gemeinschaft dazu, sich die Frage zu stellen, ob sie eine Strategie zur Bewältigung dieser schlecht definierten Pathologie finden sollte, die ohnehin schon eine so schwerwiegende biopsychosozioökonomische systemische Belastung hervorrufen kann.

Unter den neuen Strategien, die sich bei der Behandlung von Long-COVID herausgebildet haben, sticht die Verwendung von umPEA in Kombination mit Luteolin hervor. PEALUT ist eine neuroprotektive Verbindung, die kürzlich bei Patienten mit COVID-19 und Long-COVID-Syndrom mit hervorragenden Ergebnissen untersucht wurde [48 , 49 , 50 , 51]. Vor diesem Hintergrund führte eine Gruppe von Allgemeinmedizinern aus der Region Rom (Italien) eine retrospektive Analyse ihrer Long-COVID-Patienten durch, um die Wirksamkeit von PEALUT bei der beanstandeten Symptomatik zu bewerten. Den Ergebnissen des PD-Q-Fragebogens zufolge kamen Patienten mit leichten bis mäßig starken Schmerzen zum Hausarzt, die nach einer SARS-CoV-2-Infektion auftraten, und zeigten nach Beginn der PEALUT-Behandlung im Laufe der Zeit eine statistisch signifikante Verbesserung, die Werte erreichte, die nicht mehr klinisch erkennbar waren relevant bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Sowohl Anosmie als auch Dysgeusie, die zu Studienbeginn bei mehr als 40 % der Patienten auftraten, waren am Ende der Behandlung nahezu nicht mehr vorhanden. Das Gleiche galt für

Müdigkeit, eine der Hauptfolgen von Long-COVID, über die 91,5 % der Patienten im Ausgangszustand und nur 22,2 % am Ende der Behandlung berichteten. Ähnliche Ergebnisse wurden für Schwäche, Gehirnebel, Reizbarkeit und alle bewerteten Symptome erzielt, deren Vorhandensein drastisch abnahm und am Ende des Beobachtungszeitraums irrelevant wurde. Darüber hinaus war das Vorhandensein von Angstzuständen und Depressionen mit leichtem Schweregrad bei den eingeschlossenen Patienten, die durch die HAM-D- und HAM-A-Score-Analyse hervorgehoben wurden, nach der PEALUT-Supplementierung signifikant verringert. Das Abklingen der analysierten Symptome ging mit einer deutlichen Verbesserung des von den Patienten wahrgenommenen Gesundheitszustands einher, wie die Ergebnisse der PGIC-Skala zeigen, wobei über 95 % der Patienten der Meinung waren, dass sich ihr Gesundheitszustand nach Abschluss der PEALUT-Behandlung verbessert habe. Das Vorhandensein von Angstzuständen und Depressionen mit leichtem Schweregrad bei den eingeschlossenen Patienten, die durch die HAM-D- und HAM-A-Score-Analyse hervorgehoben wurden, war nach der PEALUT-Supplementierung signifikant verringert. Das Abklingen der analysierten Symptome ging mit einer deutlichen Verbesserung des von den Patienten wahrgenommenen Gesundheitszustands einher, wie die Ergebnisse der PGIC-Skala zeigen, wobei über 95 % der Patienten der Meinung waren, dass sich ihr Gesundheitszustand nach Abschluss der PEALUT-Behandlung verbessert habe. Das Vorhandensein von Angstzuständen und Depressionen mit leichtem Schweregrad bei den eingeschlossenen Patienten, die durch die HAM-D- und HAM-A-Score-Analyse hervorgehoben wurden, war nach der PEALUT-Supplementierung signifikant verringert. Das Abklingen der analysierten Symptome ging mit einer deutlichen Verbesserung des von den Patienten wahrgenommenen Gesundheitszustands einher, wie die Ergebnisse der PGIC-Skala zeigen, wobei über 95 % der Patienten der Meinung waren, dass sich ihr Gesundheitszustand nach Abschluss der PEALUT-Behandlung verbessert habe. Die aktuellen klinischen Ergebnisse stützen nachdrücklich die früheren präklinischen Studien und unterstreichen die Bedeutung der an diesen Verbindungen durchzuführenden Arbeiten für die Behandlung von COVID-bedingten Komplikationen.

Unseres Wissens handelt es sich hierbei um die ersten Daten zu Long-COVID-Patienten, die zuvor nicht ins Krankenhaus eingeliefert wurden und die in einem territorialen Rahmen erhoben wurden. Bemerkenswert ist, dass die Arzt-Patient-Beziehung, die durch einen vertrauten Ansatz gekennzeichnet ist (weniger verzögert durch logistische und bürokratische Nachteile), die frühzeitige Identifizierung von Long-COVID-Patienten ermöglichte, was es uns ermöglichte, dem neuroinflammatorischen Prozess in seiner Anfangsphase entgegenzuwirken.

Unser derzeitiges Gesundheitssystem ist tatsächlich fragmentiert, auf Symptome und Fachgebiete ausgerichtet und daher nicht für die Behandlung von Long-COVID geeignet. Die Erfassung einer solchen Vielzahl von Symptomen erfordert eine Reihe untergeordneter fachärztlicher Versorgung, die aufgrund der 5,6 Millionen Patienten, die allein im Vereinigten Königreich auf eine Krankenhausbehandlung warten, immer unzureichender wird. Der erste „Landepunkt“ für viele Patienten ist in der Regel ihr Hausarzt, von dem sie Vertrauen, Empathie und Verständnis benötigen und dessen

Unterstützung während der Genesung und Rehabilitation von COVID-19 noch wichtiger ist [66]. Dies deutet darauf hin, dass der Hausarzt zumindest in den Prodromalphasen die am besten geeignete Person im territorialen Umfeld für die Behandlung des Long-COVID-Syndroms sein könnte und dass der Einsatz einfacher und leicht verständlicher Instrumente zur Verabreichung an Patienten von grundlegender Bedeutung ist Bedeutung.

Wenn dieser Ansatz validiert wird, könnte er eine Alternative oder ein ergänzendes Modell zur Krankenhausversorgung darstellen (bei der die Behandlung zeitlich verzögert und sowohl in zwischenmenschlicher als auch in logistischer Hinsicht weniger angenehm ist) und auch nachhaltiger für das gesamte Gesundheitssystem sein.

Die in diesem Beitrag berichteten Ergebnisse sind sehr vorläufig und stammen aus einer retrospektiven Analyse, die von einer Gruppe von Allgemeinmedizinern in einem territorialen Umfeld durchgeführt wurde. Das Fehlen einer Kontrollgruppe ist die größte Einschränkung dieser Analyse; Tatsächlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Symptomverbesserung auf die natürliche Erholung von Long COVID im Laufe der Zeit zurückzuführen ist. Leider sind unseres Wissens nach die verfügbaren Literaturdaten unterschiedlich und oft widersprüchlich hinsichtlich der Dauer der Long-COVID-Symptome und dem Zeitpunkt ihrer spontanen Auflösung: Einerseits wird akzeptiert, dass die Symptome spontan zurückgehen können; Andererseits ist es offensichtlich, dass sie in wichtigen Prozentsätzen bestehen bleiben können [67]. Allerdings könnte die PEALUT-Supplementierung durch die Reduzierung der der Pathologie zugrunde liegenden Neuroinflammation auch dazu beigetragen haben, die Symptome des Patienten zu verbessern und das Risiko einer Chronifizierung von COVID-19-Folgeerkrankungen zu verringern.

5. Schlussfolgerungen

Aufgrund seines hervorragenden Verträglichkeitsprofils und des Fehlens pharmakologischer Wechselwirkungen sowie der zahlreichen und früheren Beweise (präklinisch und klinisch), die die Wirksamkeit von PEA bei der Linderung nicht auflösender Neuroinflammationen belegen, könnte PEALUT ein wertvolles Hilfsmittel für den Alltag von Allgemeinmedizinern darstellen klinische Praxis zur Unterstützung der Genesung von Patienten, die über Long-COVID-Symptome klagen.

Die aktuellen klinischen Ergebnisse stützen nachdrücklich frühere präklinische Studien und unterstreichen die Bedeutung der an diesen Verbindungen durchzuführenden Arbeiten für die Behandlung von COVID-bedingten Komplikationen.

Zukünftige randomisierte, prospektive, kontrollierte klinische Studien sind erforderlich, um diese vorläufigen Ergebnisse zu bestätigen und die Rolle von PEALUT bei der Genesung von Patienten von den Symptomen und bei der Linderung der schwerwiegenden biopsychosozialen Auswirkungen im Zusammenhang mit dem Long-COVID-Syndrom zu verifizieren.

Darüber hinaus bieten die gemeldeten Daten trotz ihrer Einschränkungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft die Möglichkeit, über einige Aspekte nachzudenken, die aus unterschiedlichen Gründen gleichzeitig eine Person betreffen, die an Long-COVID leidet, und die im Folgenden kurz zusammengefasst werden können:

- die pathogenetische Rolle einer „nicht auflösenden“ Neuroinflammation bei Long COVID;
- die Bedeutung der Neuroinflammationsmodulation durch eine Substanz wie umPEA;
- die primäre Rolle des Allgemeinarztes und die reale Situation bei der Frühdiagnose und Behandlung dieser Pathologie;
- Der Vorteil besteht darin, diese Schlüsselfigur und die territoriale Umgebung als am besten geeignet für die Behandlung des Long-COVID-Syndroms anzuerkennen.

Autorenbeiträge

Konzeptualisierung, ME; Datenerfassung, MP, LF, LP, AMB, FB, AR, AP, PLC, ML und AMR; Supervision, ME und SC; Manuskripterstellung, ME Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und ihr zugestimmt.

Finanzierung

Diese Forschung erhielt keine externe Finanzierung.

Erklärung des Institutional Review Board

Für diese Studie wurde auf eine ethische Prüfung und Genehmigung verzichtet, da nur anonymisierte Daten verwendet wurden.

Einverständniserklärung

Von allen Probanden wurde die Einverständniserklärung eingeholt, ihre Daten für Forschungszwecke zu sammeln.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Daten sind auf Anfrage beim entsprechenden Autor erhältlich.

Danksagungen

Im Gedenken an Francesco della Valle für sein endloses Engagement und seine leidenschaftliche Hingabe an die wissenschaftliche Forschung, insbesondere auf dem Gebiet der Neurowissenschaften, wobei er das vorrangige Ziel des Einzelnen verfolgte. Die Autoren danken Epitech Group SpA für die freundliche Bereitstellung des Nahrungsergänzungsmittels.

Interessenskonflikte

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Verweise

1. van Kessel, SAM; Olde Hartman, TC; Lucassen, PLBJ; van Jaarsveld, CHM Postakute und lange COVID-19-Symptome bei Patienten mit leichten Erkrankungen: Eine systematische Überprüfung. *Fam. Üben.* **2022** , 39 , 159–167. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Alkodaymi, MS; Omrani, OA; Fawzy, NA; Shaar, BA; Almamlouk, R.; Riaz, M.; Obeidat, M.; Obeidat, Y.; Gerberi, D.; Taha, RM; et al. Prävalenz postakuter COVID-19-Syndrom-Symptome in verschiedenen Nachbeobachtungszeiträumen: Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. *Klin. Mikrobiol. Infizieren.* **2022** , 28 , 657–666. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Soriano, JB; Murthy, S.; Marshall, JC; Relan, P.; Diaz, JV Arbeitsgruppe zur klinischen Falldefinition der WHO zum Zustand nach COVID-19. Eine klinische Falldefinition des Post-COVID-19-Zustands durch einen Delphi-Konsens. *Lanzetteninfektion. Dis.* **2022** , 22 , e102–e107. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
4. Davis, HE; McCorkell, L.; Vogel, JM; Topol, EJ Long COVID: Wichtige Erkenntnisse. Mechanismen und Empfehlungen. *Nat. Rev. Microbiol.* **2023** , 21 , 133–146. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
5. Chen, C.; Hauptert, SR; Zimmermann, L.; Shi, X.; Fritsche, LG; Mukherjee, B. Globale Prävalenz der Post-Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) oder Long-COVID: Eine Metaanalyse und systematische Überprüfung. *J. Infizieren. Dis.* **2022** , 226 , 1593–1607. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
6. Nationales Institut für Gesundheitsforschung. Leben mit COVID-19 – Zweite Rezension. Eine dynamische Überprüfung der Erkenntnisse zu anhaltenden COVID-19-Symptomen (oft als Long-COVID bezeichnet). Online verfügbar: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19-second-review/> (abgerufen am 16. Mai 2023).
7. Theoharides, TC; Conti, P. COVID-19 und das Multisystem-Entzündungssyndrom oder ist es ein Mastzellaktivierungssyndrom? *J. Biol. Regul. Homeost. Agenten* **2020** , 34 , 1633–1636. [[Google Scholar](#)]
8. Moldofsky, H.; Patcai, J. Chronische weit verbreitete Schmerzen des Bewegungsapparates, Müdigkeit, Depression und Schlafstörungen beim chronischen Post-SARS-Syndrom; eine fallkontrollierte Studie. *BMC Neurol.* **2011** , 11 , 37. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

9. Kingstone, T.; Taylor, AK; O'Donnell, Kalifornien; Atherton, H.; Blane, DN; Chew-Graham, CA Den „richtigen“ Hausarzt finden: Eine qualitative Studie über die Erfahrungen von Menschen mit Long-COVID. *BJGP Open* **2020** , 4 , bjpgopen20X101143. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
10. Almeria, M.; Cejudo, JC; Sotoca, J.; Deus, J.; Krupinski, J. Kognitives Profil nach einer COVID-19-Infektion: Klinische Prädiktoren, die zu einer neuropsychologischen Beeinträchtigung führen. *Gehirnverhalten. Immun. Gesundheit* **2020** , 9 , 100163. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
11. Noce, A.; Albanese, M.; Brown, G.; Di Lauro, M.; Pietroboni Zaitseva, A.; Palazzetti, D.; Guerriero, C.; Paolino, A.; Pizzenti, G.; Di Daniele, F.; et al. Ultramikronisiertes Palmitoylethanolamid (um-PEA): Eine neue mögliche adjuvante Behandlung bei COVID-19-Patienten. *Pharmaceuticals* **2021** , 14 , 336. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Afrin, LB; Ackerley, MB; Bluestein, LS; Brewer, JH; Brook, JB; Buchanan, AD; Cuni, JR; Davey, WP; Dempsey, TT; Dorff, SR; et al. Diagnose des Mastzellaktivierungssyndroms: Ein globaler „Konsens-2“. *Diagnose* **2020** , 8 , 137–152. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Giannetti, A.; Filice, E.; Caffarelli, C.; Ricci, G.; Pession, A. Mastzellaktivierungsstörungen. *Medizin* **2021** , 57 , 124. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
14. Xanthos, DN; Sandkühler, J. Neurogene Neuroinflammation: Entzündliche ZNS-Reaktionen als Reaktion auf neuronale Aktivität. *Nat. Rev. Neurosci.* **2014** , 15 , 43–53. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Conti, P. Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) induziert über IL-1 eine akute schwere Lungenentzündung, die bei COVID-19 einen Zytokinsturm verursacht: Eine vielversprechende Hemmstrategie. *J. Biol. Regul. Homeost. Agenten* **2020** , 34 , 1971–1975. [[Google Scholar](#)]
16. Steardo, L.; Steardo, L., Jr.; Zorec, R.; Verkhatsky, A. Eine Neuroinfektion kann möglicherweise zur Pathophysiologie und den klinischen Manifestationen von COVID-19 beitragen. *Acta Physiol.* **2020** , 229 , e13473. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
17. Xu, J.; Zhong, S.; Liu, J.; Kleine.; Li, Y.; Wu, X.; Li, Z.; Deng, P.; Zhang, J.; Zhong, N.; et al. Nachweis des schweren Coronavirus mit akutem respiratorischem Syndrom im Gehirn: Mögliche Rolle des Chemokins Mig bei der Pathogenese. *Klin. Infizieren. Dis.* **2015** , 41 , 1089–1096. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
18. Gigante, A.; Aquili, A.; Farinelli, L.; Caraffa, A.; Ronconi, G.; Gallenga, CE; Tetè, G.; Kritas, SK; Conti, P. Natriumchromoglycat und Palmitoylethanolamid: Eine mögliche Strategie zur Behandlung einer durch Mastzellen induzierten Lungenentzündung bei COVID-19. *Med. Hypotheses* **2020** , 143 , 109856. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
19. Afrin, LB; Weinstock, LB; Schimmelbildung, GJ-Covid-19-Hyperinflammation und Post-COVID-19-Erkrankungen können auf das Mastzellaktivierungssyndrom zurückzuführen sein. *Int. J. Infizieren. Dis.* **2020** , 100 , 327–332. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

20. Liu, YH; Wang, YR; Wang, QH; Chen, Y.; Chen, X.; Li, Y.; Cen, Y.; Xu, C.; Hütte.; Liu, XD; et al. Kognitive Beeinträchtigungen nach der Infektion in einer Kohorte älterer Patienten mit COVID-19. *Mol. Neurodegener.* **2021** , 16 , 48. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. Mansell, V.; Hall Dykgraaf, S.; Kidd, M.; Goodyear-Smith, F. Long COVID und ältere Menschen. *Lancet Healthy Longev.* **2022** , 3 , e849–e854. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Chen, Y.; Klein, SL; Garibaldi, BT; Li, H.; Wu, C.; Osevala, NM; Zündete.; Margolick, JB; Pawelec, G.; Leng, SX Altern bei COVID-19: Vulnerabilität, Immunität und Intervention. *Alterungsres. Rev.* **2021** , 65 , 101205. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Aloe, L.; Leon, A.; Levi-Montalcini, R. Ein vorgeschlagener Autakoidmechanismus zur Steuerung des Mastozytenverhaltens. *Agents Actions* **1993** , 39 , 145–147. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
24. Petrosino, S.; Schiano Moriello, A.; Cerrato, S.; Fusco, M.; Puigdemont, A.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V. Der entzündungshemmende Mediator Palmitoylethanolamid erhöht den Spiegel von 2-Arachidonoylglycerin und verstärkt seine Wirkung auf transiente Rezeptorpotential-Vanilloid-Typ-1-Kanäle. *Br. J. Pharmacol.* **2016** , 173 , 1154–1162. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
25. Facci, L.; Dal Toso, R.; Romanello, S.; Buriani, A.; Skaper, SD; Leon, A. Mastzellen exprimieren einen peripheren Cannabinoidrezeptor mit unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber Anandamid und Palmitoylethanolamid. *Proz. Natl. Acad. Wissenschaft. USA* **1995** , 92 , 3376–3380. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Cerrato, S.; Brazis, P.; della Valle, MF; Miolo, A.; Puigdemont, A. Auswirkungen von Palmitoylethanolamid auf die immunologisch induzierte Histamin-, PGD₂- und TNFalpha-Freisetzung aus Hautmastzellen von Hunden. *Tierarzt. Immunol. Immunopathol.* **2010** , 133 , 9–15. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
27. Skaper, SD; Facci, L.; Fusco, M.; Della Valle, MF; Zusso, M.; Costa, B.; Giusti, P. Palmitoylethanolamid, ein natürlich vorkommendes krankheitsmodifizierendes Mittel bei neuropathischen Schmerzen. *Inflammopharmacology* **2014** , 22 , 79–94. [[Google Scholar](#)]
28. Skaper, SD; Facci, L.; Zusso, M.; Giusti, P. Eine entzündungszentrierte Sicht auf neurologische Erkrankungen: Jenseits des Neurons. *Vorderseite. Zelle. Neurosci.* **2018** , 12 , 72. [[Google Scholar](#)]
29. Beggiato, S.; Tomasini, MC; Cassano, T.; Ferraro, L. Die chronische orale Verabreichung von Palmitoylethanolamid behebt kognitive Defizite und reduziert Neuroinflammation, oxidativen Stress und Glutamatspiegel in einem transgenen Mausmodell der Alzheimer-Krankheit. *J. Clin. Med.* **2020** , 9 , 428. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Petrosino, S.; Cordaro, M.; Grün, R.; Schiano Moriello, A.; Marcolongo, G.; Schievano, C.; Syracuse, R.; Piscitelli, F.; Peritore, AF; Crupi, R.; et al. Orales ultramikronisiertes Palmitoylethanolamid: Plasma- und Gewebespiegel und antihyperalgetische Wirkung auf die Wirbelsäule. *Vorderseite. Pharmakol.* **2018** , 9 , 249. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

31. Impellizzeri, D.; Bruschetta, G.; Cordaro, M.; Crupi, R.; Siracusa, R.; Esposito, E.; Cuzzocrea, S. Mikronisiertes/ultramikronisiertes Palmitoylethanolamid zeigt in einem Rattenmodell für entzündliche Schmerzen eine überlegene orale Wirksamkeit im Vergleich zu nichtmikronisiertem Palmitoylethanolamid. *J. Neuroinflammation* **2014** , 28 , 136. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Crupi, R.; Impellizzeri, D.; Cordaro, M.; Siracusa, R.; Casili, G.; Evangelista, M.; Cuzzocrea, S. N -Palmitoylethanolamid verhindert Parkinson-Phänotypen bei alten Mäusen. *Mol. Neurobiol.* **2018** , 55 , 8455–8472. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Fusco, R.; Gugliandolo, E.; Campolo, M.; Evangelista, M.; Di Paola, R.; Cuzzocrea, S. Wirkung einer neuen Formulierung von mikronisiertem und ultramikronisiertem N-Palmitoylethanolamin in einem Tibiafraktur-Mausmodell des komplexen regionalen Schmerzsyndroms. *PLoS ONE* **2017** , 12 , e0178553, Erratum in: *PLoS ONE* **2018** , 13 , e0201501. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Impellizzeri, D.; Peritore, AF; Cordaro, M.; Gugliandolo, E.; Syracuse, R.; Crupi, R.; D'Amico, R.; Fusco, R.; Evangelist, M.; Cuzzocrea, S.; et al. Die neuroprotektiven Wirkungen der mikronisierten PEA (PEA-m)-Formulierung auf diabetische periphere Neuropathie bei Mäusen. *FASEB J.* **2019** , 33 , 11364–11380. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
35. Syracuse, R.; Fusco, R.; Cordaro, M.; Peritore, AF; D'Amico, R.; Gugliandolo, E.; Crupi, R.; Genovese, T.; Evangelist, M.; DiPaola, R.; et al. Die schützenden Wirkungen der prä- und postoperativen Verabreichung einer mikronisierten Palmitoylethanolamid-Formulierung auf postoperative Schmerzen bei Ratten. *Int. J. Mol. Sci.* **2020** , 21 , 7700. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
36. Evangelista, M.; Cilli, V.; De Vitis, R.; Militenno, A.; Fanfani, F. Auswirkungen von ultramikronisiertem Palmitoylethanolamid auf den Schlaf-Wach-Rhythmus und neuropathische Schmerzphänotypen bei Patienten mit Karpaltunnelsyndrom: Eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. *ZNS Neurol. Unordnung. Drug Targets* **2018** , 17 , 291–298. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
37. Petrosino, S.; Schiano Moriello, A. Palmitoylethanolamid: Ein Ernährungsansatz, um Neuroinflammation innerhalb physiologischer Grenzen zu halten – eine systematische Übersicht. *Int. J. Mol. Wissenschaft.* **2020** , 21 , 9526. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Colizzi, M.; Bortoletto, R.; Colli, C.; Bonomo, E.; Pagliaro, D.; Maso, E.; Di Gennaro, G.; Balestrieri, M. Therapeutische Wirkung von Palmitoylethanolamid bei kognitivem Verfall: Eine systematische Überprüfung und vorläufige Metaanalyse präklinischer und klinischer Beweise. *Vorderseite. Psychiatrie* **2022** , 13 , 1038122. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
39. Landolfo, E.; Cutuli, D.; Petrosini, L.; Caltagirone, C. Auswirkungen von Palmitoylethanolamid auf neurodegenerative Erkrankungen: Ein Rückblick von Nagetieren auf den Menschen. *Biomolecules* **2022** , 12 , 667. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

40. Scuteri, D.; Führer, F.; Boccella, S.; Palazzo, E.; Maione, S.; Rodriguez-Landa, JF; Martinez-Mota, L.; Tonin, P.; Bagetta, G.; Corasaniti, MT Wirkungen von Palmitoylethanolamid (PEA) auf nozizeptive, muskuloskelettale und neuropathische Schmerzen: Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse klinischer Beweise. *Pharmaceutics* **2022** , 14 , 1672. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
41. Albanisch, M.; Brown, G.; Paolino, A.; DiLauro, M.; Di Daniele, F.; Chiamonte, C.; D'Agostini, C.; Romani, A.; Ritter, A.; Krieger, C.; et al. Auswirkungen von ultramikronisiertem Palmitoylethanolamid (um-PEA) im Frühstadium von COVID-19: Eine Fall-Kontroll-Studie. *Pharmaceutics* **2022** , 15 , 253. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
42. Petrosino, S.; Di Marzo, V. Die Pharmakologie von Palmitoylethanolamid und erste Daten zur therapeutischen Wirksamkeit einiger seiner neuen Formulierungen. *Br. J. Pharmacol.* **2017** , 174 , 1349–1365. [[Google Scholar](#)]
43. Peritore, AF; Siracusa, R.; Crupi, R.; Cuzzocrea, S. Therapeutische Wirksamkeit von Palmitoylethanolamid und seinen neuen Formulierungen in Synergie mit verschiedenen in der Ernährung vorhandenen antioxidativen Molekülen. *Nutrients* **2019** , 11 , 2175. [[Google Scholar](#)]
44. Di Paola, R.; Fusco, R.; Gugliandolo, E.; Crupi, R.; Evangelista, M.; Granese, R.; Cuzzocrea, S. Die Behandlung mit co-mikronisiertem Palmitoylethanolamid/Polydatin führt in einem Nagetiermodell einer chirurgisch induzierten Endometriose zu einer Regression endometriotischer Läsionen. Vorderseite. *Pharmakol.* **2016** , 7 , 382. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
45. Paterniti, I.; Impellizzeri, D.; Di Paola, R.; Navarra, M.; Cuzzocrea, S.; Esposito, E. Ein neues co-ultramikronisiertes Komposit aus Palmitoylethanolamid und Luteolin zur Vorbeugung von Neuroinflammationen bei Rückenmarksverletzungen. *J. Neuroinflamm.* **2013** , 23 , 91. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Cordaro, M.; Impellizzeri, D.; Paterniti, I.; Bruschetta, G.; Siracusa, R.; De Stefano, D.; Cuzzocrea, S.; Esposito, E. Neuroprotektive Wirkungen von PEALUT auf sekundäre Entzündungsprozesse und Autophagie bei traumatischen Hirnverletzungen. *J. Neurotrauma* **2016** , 33 , 132–146. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Siracusa, R.; Impellizzeri, D.; Cordaro, M.; Crupi, R.; Esposito, E.; Petrosino, S.; Cuzzocrea, S. Entzündungshemmende und neuroprotektive Wirkung von PEALUT in einem Mausmodell für vaskuläre Demenz. Vorderseite. *Neurol.* **2017** , 8 , 233. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Di Stadio, A.; D'Ascanio, L.; Vaira, LA; Cantone, E.; De Luca, P.; Cingolani, C.; Motta, G.; De Riu, G.; Vitelli, F.; Spriano, G.; et al. Ultramikronisiertes Palmitoylethanolamid und Luteolin-Ergänzungsmittel kombiniert mit Riechtraining zur Behandlung von Riechstörungen nach COVID-19: Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie. *Curr. Neuropharmakol.* **2022** , 20 , 2001–2012. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

49. D'Ascanio, L.; Vitelli, F.; Cingolani, C.; Maranzano, M.; Brenner, MJ; Di Stadio, A. Randomisierte klinische Studie „Riechstörung nach COVID-19: Olfaktorische Rehabilitationstherapie vs. Interventionsbehandlung mit Palmitoylethanolamid und Luteolin“: Vorläufige Ergebnisse. EUR. Rev. Med. Pharmakol. Wissenschaft. **2021** , 25 , 4156–4162. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
50. De Luca, P.; Camaioni, A.; Marra, P.; Salzano, G.; Carriere, G.; Ricciardi, L.; Pucci, R.; Montemurro, N.; Brenner, MJ; Di Stadio, A. Wirkung von ultramikronisiertem Palmitoylethanolamid und Luteolin auf Geruchssinn und Gedächtnis bei Patienten mit Long-COVID: Ergebnisse einer Längsschnittstudie. Zellen **2022** , 11 , 2552. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
51. Versace, V.; Ortelli, P.; Dezi, S.; Ferrazzoli, D.; Alibardi, A.; Bonini, I.; Engl, M.; Maestri, R.; Assogna, M.; Ajello, V.; et al. Co-ultramikronisiertes Palmitoylethanolamid/Luteolin normalisiert die GABAB-erge Aktivität und kortikale Plastizität bei langem COVID-19-Syndrom. Klin. Neurophysiol. **2023** , 145 , 81–88. [[Google Scholar](#)]
52. Freynhagen, R.; Tölle, TR; Gockel, U.; Baron, R. Das Projekt „painDETECT“ – Weit mehr als ein Screening-Tool für neuropathische Schmerzen. Curr. Med. Res Meinung. **2016** , 32 , 1033–1057. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Haefeli, M.; Elfering, A. Schmerzbeurteilung. EUR. Spine J. **2006** , 15 , 17–24. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Sharp, R. Die Hamilton-Bewertungsskala für Depressionen. Besetzen. Med. **2015** , 65 , 340. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Thompson, E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). Besetzen. Med. **2015** , 65 , 601. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Theoharides, TC; Cholevas, C.; Polyzoidis, K.; Politis, A. Long-COVID-Syndrom-assoziierter Brain Fog und Chemofog: Luteolin zur Rettung. Biofaktoren **2021** , 47 , 232–241. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
57. Raciti, L.; De Luca, R.; Raciti, G.; Arcadi, FA; Calabrò, RS Der Einsatz von Palmitoylethanolamid bei der Behandlung von Long-COVID: Eine retrospektive Kohortenstudie aus dem wirklichen Leben. Med. Wissenschaft. **2022** , 10 , 37. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
58. Busner, J.; Targum, SD Die Skala klinischer globaler Eindrücke: Anwendung eines Forschungsinstruments in der klinischen Praxis. Psychiaty **2007** , 4 , 28–37. [[Google Scholar](#)]
59. Rampakakis, E.; Ste-Marie, PA; Sampalis, JS; Karellis, A.; Shir, Y.; Fitzcharles, MA Praxisnahe Bewertung der Gültigkeit des Gesamteindrucks des Patienten hinsichtlich der Veränderung bei Fibromyalgie. RMD Open **2015** , 1 , e000146. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
60. Verschärft „Long COVID“ den Arbeitskräftemangel? Online verfügbar: <https://www.brookings.edu/articles/is-long-covid-worsening-the-labor-shortage/> (abgerufen am 16. Mai 2013).
61. Die wirtschaftlichen Kosten von Long COVID: Ein Update – David Cutler. Online verfügbar: <https://www.hks.harvard.edu/centers/mrcbg/programs/growthpolicy/economic-cost-long-covid-update-david-cutler> (abgerufen am 16. Mai 2023).

62. Wir brauchen eine Operation Warp-Geschwindigkeit für Long COVID. Online verfügbar: <https://www.scientificamerican.com/article/we-need-an-operation-warp-speed-for-long-covid/> (abgerufen am 16. Mai 2023).
63. Spudich, S.; Nath, A. Folgen von COVID-19 für das Nervensystem. *Wissenschaft* **2022**, *375*, 267–269. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
64. Guo, P.; Benito Ballesteros, A.; Yeung, SP; Liu, R.; Saha, A.; Curtis, L.; Kaser, M.; Haggard, Abgeordneter; Cheke, LG COVCOG 2: Kognitive und Gedächtnisdefizite bei Long-COVID: Eine zweite Veröffentlichung aus der COVID- und Kognitionsstudie. Vorderseite. *Alternde Neurowissenschaften*. **2022**, *14*, 804937. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
65. Raciti, L.; Arcadi, FA; Calabrò, RS Könnte Palmitoylethanolamid eine wirksame Behandlung für langes COVID-19 sein? Hypothese und Einblicke in mögliche Wirkmechanismen und klinische Anwendungen. *Innov. Klin. Neurosci.* **2022**, *19*, 19–25. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
66. Thompson, DR; Al-Jabr, H.; Windle, K.; Ski, CF Long COVID: Menschen durch den Sumpf unterstützen. *Br. J. Gen Pract.* **2021**, *71*, 561. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Hastie, CE; Lowe, DJ; McAuley, A.; Mills, NL; Winter, AJ; Schwarz, C.; Scott, JT; O'Donnell, Kalifornien; Blane, DN; Browne, S.; et al. Naturgeschichte von Long COVID in einer landesweiten Bevölkerungskohortenstudie. *Nat. Komm.* **2023**, *14*, 3504. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Haftungsausschluss/Hinweis des Herausgebers: Die in allen Veröffentlichungen enthaltenen Aussagen, Meinungen und Daten sind ausschließlich die der einzelnen Autoren und Mitwirkenden und nicht die von MDPI und/oder der Herausgeber. MDPI und/oder der/die Herausgeber lehnen jede Verantwortung für Personen- oder Sachschäden ab, die sich aus Ideen, Methoden, Anweisungen oder Produkten ergeben, auf die im Inhalt Bezug genommen wird.

© 2023 bei den Autoren. Lizenznehmer MDPI, Basel, Schweiz. Bei diesem Artikel handelt es sich um einen Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution (CC BY)-Lizenz (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) verbreitet wird.

Teilen und zitieren

MDPI- und ACS-Stil

Pirro, M.; Ferri, L.; Piccioni, L.; Bellucci, AM; Bartolucci, F.; Russo, A.; Piga, A.; Ciaramaglia, PL; Lucangeli, M.; Russo, AM; et al. Welche Rolle spielt mit Luteolin co-ultramikronisiertes Palmitoylethanolamid auf die Symptome, die von Patienten mit Long-COVID berichtet werden? Eine retrospektive Analyse, durchgeführt von einer Gruppe von Allgemeinärzten in einer realen Umgebung. *Nährstoffe* **2023**, *15*, 3701. <https://doi.org/10.3390/nu15173701>

AMA-Stil

Pirro M, Ferri L, Piccioni L, Bellucci AM, Bartolucci F, Russo A, Piga A, Ciaramaglia PL, Lucangeli M, Russo AM, et al. Welche Rolle spielt mit Luteolin co-ultramikronisiertes Palmitoylethanolamid auf die Symptome, die von Patienten mit Long-COVID berichtet werden? Eine retrospektive Analyse, durchgeführt von einer Gruppe von Allgemeinärzten in einer realen Umgebung. *Nährstoffe* . 2023; 15(17):3701. <https://doi.org/10.3390/nu15173701>

Chicago/Turabischer Stil

Pirro, Maurizio, Luana Ferri, Licia Piccioni, Anna Maria Bellucci, Federica Bartolucci, Arianna Russo, Andrea Piga, Paola Lucia Ciaramaglia, Marco Lucangeli, Anna Maria Russo und et al. 2023. „Welche Rolle spielt mit Luteolin co-ultramikronisiertes Palmitoylethanolamid bei der Symptomatik von Patienten, die an Long-COVID leiden? Eine retrospektive Analyse, durchgeführt von einer Gruppe von Allgemeinmedizinern in einer realen Umgebung“ *Nutrients* 15, Nr . 17: 3701. <https://doi.org/10.3390/nu15173701>

Finden Sie andere Stile

Beachten Sie, dass diese Zeitschrift ab der ersten Ausgabe von 2016 Artikelnummern anstelle von Seitenzahlen verwendet. Weitere Details finden Sie [hier](#) .

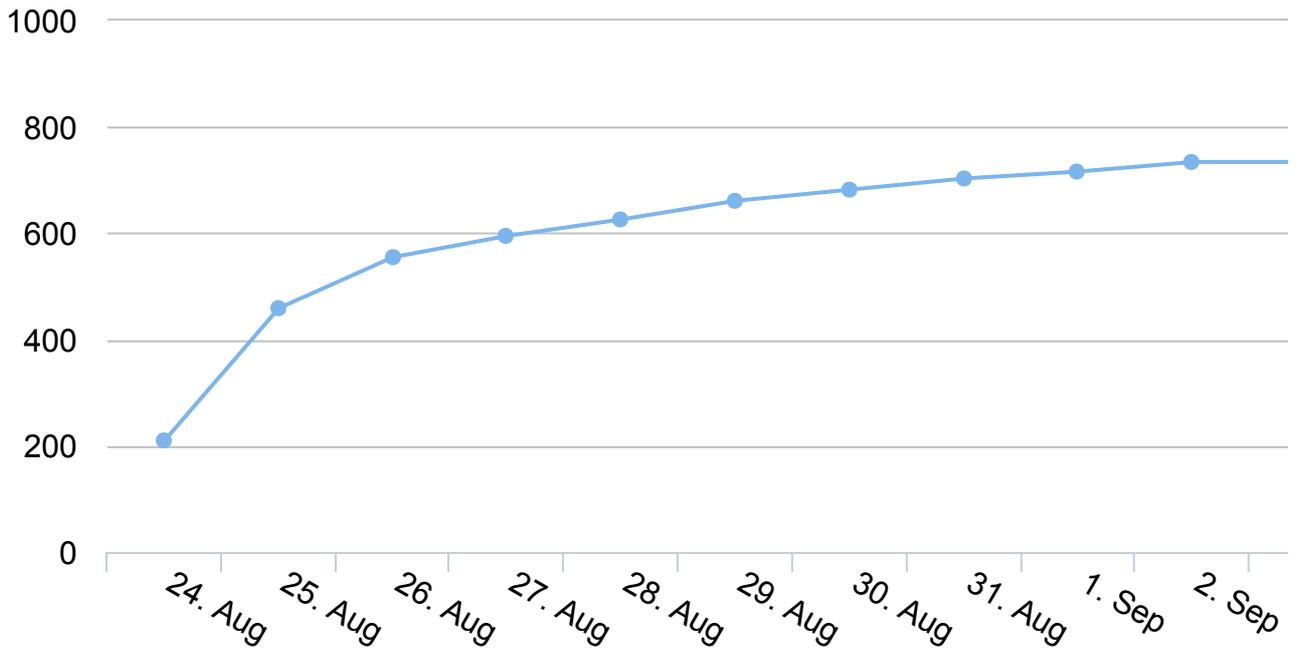
Artikelmetriken

Zitate

Für diesen Artikel wurden keine Zitate gefunden, Sie können jedoch bei [Google Scholar](#) nachsehen

Article Access Statistics

Article access statistics



For more information on the journal statistics, click [here](#).

Multiple requests from the same IP address are counted as one view.