

Η Κάνναβη και οι Νευρολογικές Διαταραχές **Επισκόπηση της έρευνας για την ιατρική χρήση της κάνναβης**

(Αναδημοσίευση με μετάφραση από: **IndyCann**, “Neurological Disorders – Medical Marijuana Research Overview”

<http://www.indycann.org/neurological-disorders-medical-marijuana-research-overview/>, March 11, 2017, Categories: Education

<http://www.indycann.org/category/education/>, Medical Marijuana Research

<http://www.indycann.org/category/education/medical-marijuana-research/>)

Οι ακόλουθες πληροφορίες παρουσιάζονται μόνο για εκπαιδευτικούς σκοπούς. Η Higher Society of Indiana Inc. παρέχει αυτές τις πληροφορίες για την κατανόηση των πιθανών εφαρμογών της κανναβιδιόλης (CBD). Οι συνδέσεις με ιστότοπους τρίτων δεν συνιστούν έγκριση αυτών.

Οι νευρολογικές διαταραχές είναι μια ομάδα ασθενειών και καταστάσεων που επηρεάζουν τον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και το νευρικό σύστημα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η κάνναβη μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση ή να περιορίσει την εξέλιξη διαφόρων διαταραχών καθώς και να διαχειριστεί τα με αυτές συνδεόμενα συμπτώματα όπως είναι οι σπασμοί, οι κρίσεις, τα τικ, ο πόνος και τα άλλα συμπτώματα.

Επισκόπηση των νευρολογικών διαταραχών

Οι νευρολογικές διαταραχές είναι διαταραχές του νευρικού συστήματος του σώματος, το νευρικό σύστημα αποτελείται από τον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και τα νεύρα. Σύμφωνα με το University of California San Francisco Medical Center, υπάρχουν περισσότερες από 600 ασθένειες του νευρικού συστήματος. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι περιλαμβάνουν τη νόσο του Parkinson, την επιληψία, το εγκεφαλικό επεισόδιο, την πολλαπλή σκλήρυνση, την ημικρανία, τους όγκους του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, το σύνδρομο Tourette, την περιφερική νευροπάθεια, τη βλάβη του νωτιαίου μυελού και την αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση (ALS).

Η βλάβη στο νευρικό σύστημα του σώματος μπορεί να προκληθεί από μια γενετική διαταραχή, ένα τραυματικό συμβάν που προκαλεί τραυματισμό του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού, από όγκους, εκφυλισμό, αυτοάνοσες διαταραχές ή διαταραχές της ροής αίματος. Η αιτία ορισμένων νευρολογικών διαταραχών, όπως η νόσος του Parkinson, παραμένει άγνωστη.

Ενώ τα συμπτώματα των νευρολογικών διαταραχών ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με τον συγκεκριμένο τύπο διαταραχής και μπορεί να περιλαμβάνουν την μυϊκή αδυναμία, την απώλεια μυϊκού ελέγχου ή τον ανεπαρκή συντονισμό, την παράλυση, την απώλεια αίσθησης, τους σπασμούς, τις επιληπτικές κρίσεις, την απώλεια πνευματικού ελέγχου, την απώλεια συνείδησης, την σύγχυση και τον πόνο.

Δεν υπάρχει θεραπεία για τις περισσότερες νευρολογικές διαταραχές, οπότε η εστίαση της θεραπείας είναι στον περιορισμό της εξέλιξης της διαταραχής και στη διαχείριση των συμπτωμάτων. Τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο του πόνου, των σπασμών και των επιληπτικών κρίσεων.

Ευρήματα: Επιδράσεις της κάνναβης στις νευρολογικές διαταραχές

Έρευνες έχουν δείξει ότι η κάνναβη έχει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα, τα οποία με τη σειρά τους στηρίζουν την υγεία του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού και των νεύρων και βοηθούν στην πρόληψη και τον περιορισμό της εξέλιξης διαφόρων νευρολογικών διαταραχών. Τα κύρια κανναβινοειδή που βρίσκονται στην κάνναβη, όπως η κανναβιδόλη (CBD) και η τετραϋδροκανναβινόλη (THC), έχουν δείξει ότι μπορούν να βοηθήσουν στην προστασία των νευρώνων, να διαμορφώσουν τη φλεγμονώδη ανταπόκριση και να ενθαρρύνουν τη νευροαναγέννηση. (Lafuente et al., 2011)[1], (Kubajewska & Constantinescu, 2010)[2], (Croxford et al., 2008)[3].

[1] Lafuente, H., Alvarez, F.J., Pazos, M.R., Alvarez, A., Rey-Santano, M.C., Mielgo, V., Murgia-Esteve, X., Hilario, E., and Martinez-Orgado, J. (2011, September). **"Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery after acute hypoxia-ischemia in newborn pigs"** (Η κανναβιδιόλη μειώνει την εγκεφαλική βλάβη και βελτιώνει τη λειτουργική αποκατάσταση μετά από οξεία υποξία-ισχαιμία σε νεογέννητα χοιρίδια) *Pediatric Research*, 70(3), 272-7.

Περίληψη

"Τα νεογέννητα χοιρίδια που εκτέθηκαν σε οξεία υποξία-ισχαιμία (hypoxia-ischemia, HI) έλαβαν i.v. (HI + CBD) ή φορέα (HI + VEH). Σε HI + VEH, η εγκεφαλική δραστηριότητα μετά από HI 72 ώρες, όπως εκτιμήθηκε με ενσωματωμένο πλάτος EEG (aEEG), ανακτήθηκε μόνο στο $42 \pm 9\%$ της γραμμής αναφοράς, οι παράμετροι φασματοσκοπίας εγγύς υπέρυθρης ακτινοβολίας (near-infrared spectroscopy, NIRS) παρέμειναν χαμηλότερες από τις φυσιολογικές και η νευροδιαφυλλητική απόδοση ήταν μη φυσιολογική ($27,8 \pm 2,3$ πόντους, κανονικό 36). Στον εγκέφαλο, υπήρχαν λιγότεροι

φυσιολογικοί και πιο πυκνωτικοί νευρώνες, ενώ τα αστροκύτταρα ήταν λιγότερο πολυάριθμα και πρησμένα. Η συγκέντρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού της νευρωνικής εξολλάσης (neuronal-specific enolase, NSE) και της πρωτεΐνης S100β και του εγκεφαλικού ιστού των κυττάρων TNFα(+) ήταν υψηλότερες. Αντίθετα, στην HI + CBD, η αEEG είχε ανακτήσει στα $86 \pm 5\%$, οι παράμετροι του NIRS αυξήθηκαν και η βαθμολογία της νευροπαρεμβολής ήταν κανονική ($34,3 \pm 1,4$ μονάδες). Οι προκαλούμενες από HI ιστολογικές μεταβολές και η συγκέντρωση NSE και S100β και οι αυξήσεις κυττάρων TNFα(+) καταστέλλονται από την CBD. Συμπερασματικά, η μετά-HI χορήγηση της CBD προστατεύει τους νευρώνες και τα αστροκύτταρα, οδηγώντας σε ιστολογικές, λειτουργικές, βιοχημικές και νευροανατομικές βελτιώσεις".

[2] Kubajewska, I., and Constantinescu, C.S. (2010, August). "**Cannabinoids and experimental models of multiple sclerosis**" (Κανναβινοειδή και πειραματικά μοντέλα πολλαπλής σκλήρυνσης) *Immunobiology*, 215(8), 647-57.

Περίληψη

"Η φλεγμονώδης απόκριση αποτελεί χαρακτηριστικό στοιχείο στην ανάπτυξη αυτοάνοσων μεσολαβούμενων νευροεκφυλιστικών ασθενειών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Έρευνα σε αυτά τα παθολογικά φαινόμενα διεξάγεται εκτενώς και η πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) χρησιμεύει ως πολύτιμο ζωικό μοντέλο. Μελέτες από αυτό το μοντέλο έχουν δημιουργήσει ενδιαφέρουσες γνώσεις σχετικά με τις βιολογικές επιδράσεις των κανναβινοειδών και μπορούν, τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό, να αντικατοπτρίζουν τους προστατευτικούς μηχανισμούς που μεσολαβούνται από τα κανναβινοειδή και σε ανθρώπινες ασθένειες με παρόμοια χαρακτηριστικά, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση (multiple sclerosis, MS). Τα κανναβινοειδή εμπλέκονται στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτά τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης μέσω συστατικών των έμφυτων και προσαρμοστικών ανοσοαποκρίσεων. Τα κανναβινοειδή παρέχουν επίσης νευροπροστασία και υποβοηθούν τη νευροαναγέννηση, διατηρώντας έτσι μια ισορροπία εντός του λεπτού μικροπεριβάλλοντος του ΚΝΣ και αποκαθιστώντας τη λειτουργία μετά από παθολογική κατάσταση, που συνήθως οδηγείται από νευροφλεγμονή. Οι συνεχείς μελέτες των δράσεων κανναβινοειδών στην παθογένεση EAE θα πρέπει να είναι επωφελείς για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν μια τόσο μεγάλη ποικιλία φυσιολογικών επιδράσεων και στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για τη θεραπεία των νευροφλεγμονωδών και νευροεκφυλιστικών νόσων του ανθρώπου".

[3] Croxford, J.L., Pryce, G., Jackson, S.J., Ledent, C., Giovannoni, G., Pertwee,

R.G., Yamamura, T., and Baker, D. (2008, January). "**Cannabinoid-mediated neuroprotection, not immunosuppression, may be more relevant to multiple sclerosis**" (Η νευροπροστασία που προκαλείται από κανναβινοειδή, όχι η ανοσοκαταστολή, μπορεί να είναι πιο σχετική με την πολλαπλή σκλήρυνση) *Journal of Neuroimmunology*, 193(1-2), 120-9.

Περίληψη

“Τα κανναβινοειδή μπορεί να εμφανίζουν έλεγχο των συμπτωμάτων στην πολλαπλή σκλήρυνση (*multiple sclerosis, MS*). Παρουσιάζουμε εδώ ότι οι αγωνιστές του υποδοχέα κανναβινοειδούς (*cannabinoid receptor, CBR*) μπορούν επίσης να είναι ανοσοκατασταλτικοί και νευροπροστατευτικοί σε μοντέλα *MS*. Η ανοσοκαταστολή συσχετίστηκε με μειωμένες: αποκρίσεις *T*-κυττάρων ειδικών σε μυελίνη, διείσδυση του κεντρικού νευρικού συστήματος και μειωμένη κλινική νόσο. Αυτό διαπιστώθηκε ότι ήταν σε μεγάλο βαθμό εξαρτώμενο από τον *CB(1)R* και παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντικά αποτελέσματα από την κάνναβη που δεν θα επιτυγχάνονταν κλινικά. Ωστόσο, οι χαμηλότερες, μη ανοσοκατασταλτικές δόσεις κανναβινοειδών επιβραδύνουν τη συσσώρευση των νευρικών απωλειών και της αναπηρίας, παρά το γεγονός ότι δεν αναστέλλουν τις υποτροπές. Αυτό υπογραμμίζει περαιτέρω το νευροπροστατευτικό δυναμικό των κανναβινοειδών για να επιβραδύνει την πρόοδο της *MS*”.

Αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)

Τα κανναβινοειδή στην κάνναβη έχουν δείξει ότι είναι ικανά να καθυστερήσουν την έναρξη της *ALS*, να παρατείνουν την επιβίωση των νευρώνων και να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου (Bilsland et al., 2006) [4], (Carter, Abood, Aggarwal & Weiss, 2010)[5], (Raman, et al., 2004)[6]. Ειδικά η *CBD* έχει βρεθεί ότι επιβραδύνει σημαντικά την έναρξη της *ALS* (Weydt, et al., 2005)[7]. Η κάνναβη μπορεί επίσης να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του πόνου, της απώλειας όρεξης, της κατάθλιψης, των προβλημάτων ύπνου, της σπαστικότητας και της σάλια που σχετίζονται με την *ALS* (Amtmann, et al., 2004)[8] (Carter, Abood, Aggarwal & Weiss, 2010)[9]. [4] Bilsland, L.G., Dick, J.R., Pryce, G., Petrosino, S., Di Marzo, V., Baker, D., and Greensmith, L. (2006). "**Increasing cannabinoid levels by pharmacological and genetic manipulation delay disease progression in *SOD1* mice**" (Η αύξηση των επιπέδων κανναβινοειδών με φαρμακολογικό και γενετικό χειρισμό καθυστερεί την πρόοδο της νόσου σε *SOD1* ποντικούς) *The FASEB Journal*, 20(7), 1003-1005.

Περίληψη

“Η αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση (*ALS*) είναι μια θανατηφόρα

νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την επιλεκτική απώλεια των κινητικών νευρώνων του νωτιαίου μυελού, του εγκεφαλικού στελέχους και του κινητικού φλοιού. Ωστόσο, παρά την εντατική έρευνα, μια αποτελεσματική θεραπεία για αυτή τη νόσο παραμένει ασαφής. Σε αυτή τη μελέτη δείχνουμε ότι η θεραπεία των μετασυμπτωματικών ποντικών SOD1G93A ηλικίας 90 ημερών με ένα συνθετικό κανναβινοειδές, WIN55,212-2, καθυστερεί σημαντικά την πρόοδο της νόσου. Επιπλέον, η γενετική απόσπαση του ενζύμου *Faah*, η οποία έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα του ενδοκανναβινοειδούς ανανδαμίδιο, εμπόδισε την εμφάνιση σημείων νόσου σε ποντίκια SOD1G93A ηλικίας 90 ημερών. Παραδόξως, η αύξηση των επιπέδων κανναβινοειδών είτε με WIN55,212-2 είτε με αφαίρεση του *Faah* δεν είχε καμία επίδραση στη διάρκεια ζωής. Η αποκομιδή του υποδοχέα CB1, αντίθετα, δεν είχε καμία επίδραση στην έναρξη της νόσου σε ποντίκια SOD1 (G93A) αλλά σημαντικά επεκτάθηκε η διάρκεια ζωής. Μαζί αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα κανναβινοειδή έχουν σημαντικές νευροπροστατευτικές επιδράσεις σε αυτό το μοντέλο ALS και υποδηλώνουν ότι αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα μπορούν να μεσολαβούν από μη-CB1 υποδοχείς μηχανισμούς”.

[5] Carter, G.T., Abood, M.E., Aggarwal, S.K and Weiss, M.D. (2010). **“Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials”** (Κάνναβη και αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση: υποθετικές και πρακτικές εφαρμογές και πρόσκληση για κλινικές δοκιμές) *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*, 27(5), 347-356.

Περίληψη

“Σημαντικές πρόοδοι έχουν αυξήσει την κατανόησή μας για τους μοριακούς μηχανισμούς της αμυοτροφικής πλάγιας σκλήρυνσης (ALS), αλλά αυτό δεν έχει μεταφραστεί σε πολύ αποτελεσματικές θεραπείες. Φαίνεται ότι ορισμένες ανώμαλες φυσιολογικές διεργασίες συμβαίνουν ταυτόχρονα σε αυτή την καταστροφική ασθένεια. Ιδανικά, ένα σχήμα πολλαπλών φαρμάκων, που περιλαμβάνει ανταγωνιστές γλουταμινικού, αντιοξειδωτικά, έναν κεντρικά δραστικό αντιφλεγμονώδη παράγοντα, διαμορφωτές μικρογλοιακών κυττάρων (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα [TNP-άλφα]), έναν αντι-ανατοπτικό παράγοντα, έναν ή περισσότερους νευροτροφικούς αυξητικούς παράγοντες και έναν παράγοντα ενίσχυσης της μιτοχονδριακής λειτουργίας θα πρέπει να αντιμετωπίσουν διεξοδικά τη γνωστή παθοφυσιολογία της ALS. Είναι αξιοσημείωτο ότι η κάνναβη φαίνεται να έχει δραστηριότητα σε όλους αυτούς τους τομείς. Τα προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η κάνναβη έχει ισχυρά αντιοξειδωτικά, αντιφλεγμονώδη και νευροπροστατευτικά αποτελέσματα. Στον ποντικό G93A-

SOD1 ALS, αυτό έχει μεταφραστεί σε παρατεταμένη επιβίωση νευρωνικών κυττάρων, καθυστερημένη έναρξη και βραδύτερη πρόοδος της νόσου. Η κάνναβη έχει επίσης ιδιότητες που είναι εφαρμόσιμες στη διαχείριση των συμπτωμάτων της ALS, συμπεριλαμβανομένης της αναλγησίας, της χαλάρωσης των μυών, της βρογχοδιαστολής, της μείωσης του σάλιου, της διέγερσης της όρεξης και της επαγωγής ύπνου. Όσον αφορά τη θεραπεία της ALS, από την άποψη της τροποποίησης της νόσου και της διαχείρισης των συμπτωμάτων, οι κλινικές δοκιμές με κάνναβη είναι το επόμενο λογικό βήμα. Με βάση τα διαθέσιμα σήμερα επιστημονικά δεδομένα, είναι λογικό να πιστεύουμε ότι η κάνναβη θα μπορούσε να επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της ALS, αυξάνοντας ενδεχομένως το προσδόκιμο ζωής και μειώνοντας σημαντικά την συνολική επιβάρυνση της νόσου”.

[6] Raman, C., McAllister, S.D., Rizvi, G., Patel, S.G., Moore, D.H., and Abood, M.E. (2004). “**Amyotrophic lateral sclerosis: delayed disease progression in mice by treatment with a cannabinoid**” (Αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση: πρόωρη καθυστέρηση της νόσου σε ποντικούς με θεραπεία με κανναβινοειδή) *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Other Motor Neuron Disorders*, 5(1), 33-30.

Περίληψη

“Η αποτελεσματική θεραπεία για την αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) παραμένει ασαφής. Δύο από τις βασικές υποθέσεις που υποκρύπτουν την ευαισθησία των κινητικών νευρώνων είναι η ευαισθησία στην διεγερτοτοξικότητα και την οξειδωτική βλάβη. Υπάρχουν ταχέως αναδυόμενες ενδείξεις ότι το σύστημα υποδοχέα κανναβινοειδών έχει τη δυνατότητα να μειώσει τόσο τη βλάβη των διεγερτοτοξικών όσο και των οξειδωτικών κυττάρων. Εδώ αναφέρουμε ότι η θεραπεία με Δέλτα(9)-τετραϋδροκανναβινόλη (Δέλτα(9)-THC) ήταν αποτελεσματική εάν χορηγηθεί είτε πριν είτε μετά την εμφάνιση σημείων στο μοντέλο ποντικού ALS (διαγονιδιακοί ποντικοί hSOD (G93A)). Η χορήγηση κατά την έναρξη των τρόμων καθυστέρησε την κινητική δυσλειτουργία και την παρατεταμένη επιβίωση σε ποντίκια που υπέστησαν αγωγή με Δέλτα(9)-THC σε σύγκριση με τα οχήματα ελέγχου. Επιπλέον, παρουσιάζουμε μια βελτιωμένη μέθοδο για την ανάλυση της εξέλιξης της νόσου στο μοντέλο ποντικού ALS. Αυτό το λογιστικό μοντέλο παρέχει μια εκτίμηση της ηλικίας κατά την οποία η αντοχή των μυών έχει μειωθεί κατά 50% με πολύ μεγαλύτερη ακρίβεια από ότι θα μπορούσε να επιτευχθεί για οποιοδήποτε άλλο μέτρο πτώσης. In vitro, η Δέλτα(9)-THC ήταν εξαιρετικά αποτελεσματική στη μείωση της οξειδωτικής βλάβης στις καλλιέργειες του νωτιαίου μυελού. Επιπλέον, η Δέλτα(9)-THC είναι αντι-διεγερτοτοξική in vitro. Αυτοί οι κυτταρικοί μηχανισμοί μπορεί να

υποστούν την υποτιθέμενη νευροπροστατευτική επίδραση στην ALS. Καθώς η Δέλτα(9)-THC είναι καλά ανεκτή, αυτή και άλλα κανναβινοειδή μπορεί να αποδειχθούν νέοι θεραπευτικοί στόχοι για τη θεραπεία της ALS”.

[7] Weydt, P., Hong, S., Witting, A., Moller, T., Stella, N., and Kliot, M. (2005).

“Cannabinol delays symptom onset in SOD1 transgenic mice without affecting survival” (Η κανναβινόλη καθυστερεί την εμφάνιση συμπτωμάτων σε διαγονιδιακούς ποντικούς SOD1 χωρίς να επηρεάζει την επιβίωση) *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Other Motor Neuron Disorders*, 6(3), 182-184.

Περίληψη

“Οι θεραπευτικές επιλογές για την αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis, ALS), η συνηθέστερη κινητική νευρωνική διαταραχή, εμφανίζονται περιορισμένες. Αναδυόμενα στοιχεία από κλινικές μελέτες και διαγονιδιακά μοντέλα ποντικού ALS δείχνουν ότι τα κανναβινοειδή, τα βιοδραστικά συστατικά της κάνναβης (*Cannabis sativa*) μπορεί να έχουν κάποιο θεραπευτικό όφελος σε αυτή την ασθένεια. Ωστόσο, η Δέλτα(9)-τετραϋδροκανναβινόλη (Δέλτα(9)-THC), το κυρίαρχο κανναβινοειδές στην κάνναβη, προκαλεί ερεθιστικά αποτελέσματα και είναι μερικώς εθιστική, θέτοντας σε κίνδυνο την κλινική της χρησιμότητα. Ως εκ τούτου, εξετάσαμε αν η κανναβινόλη (cannabinol, CBN), ένα μη ψυχοτρόπο κανναβινοειδές, επηρεάζει την πρόοδο της νόσου και την επιβίωση στο μοντέλο ALS ποντικού SOD1 (G93A). Η CBN χορηγήθηκε μέσω υποδόριων εμφυτευμένων οσμωτικών μίνι αντλιών (5 mg / kg / ημέρα) για περίοδο έως και 12 εβδομάδων. Διαπιστώσαμε ότι αυτή η θεραπεία καθυστερεί σημαντικά την έναρξη της νόσου κατά περισσότερο από δύο εβδομάδες, ενώ η επιβίωση δεν επηρεάστηκε. Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για να καθοριστεί εάν τα μη ψυχοτρόπα κανναβινοειδή θα μπορούσαν να είναι χρήσιμα για τη βελτίωση των συμπτωμάτων στην ALS”.

[8] Amtmann, D., Weydt, P., Johnson, K.L., Jensen, M.P., and Carter, G.T. (2004).

“Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis” (Έρευνα σχετικά με τη χρήση κάνναβης σε ασθενείς με αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση) *The American Journal of Hospice and Palliative Care*, 21(2), 94-104.

Περίληψη

“Η κάνναβη έχει προταθεί ως θεραπεία για ένα διευρυνόμενο φάσμα ιατρικών καταστάσεων και έχει πολλές ιδιότητες που μπορούν να εφαρμοστούν στη διαχείριση της αμυοτροφικής πλάγιας σκλήρυνσης (ALS). Αυτή η μελέτη είναι η πρώτη, ανώνυμη έρευνα ατόμων με ALS σχετικά με τη χρήση κάνναβης. Υπήρχαν 131 ερωτηθέντες, 13 από τους οποίους ανέφεραν τη χρήση κάνναβης τους τελευταίους 12 μήνες. Παρόλο που ο μικρός αριθμός

ατόμων με ALS που ανέφεραν χρήση κάνναβης περιορίζει την ερμηνεία των πορισμάτων της έρευνας, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η κάνναβη μπορεί να είναι μέτρια αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων απώλειας όρεξης, κατάθλιψης, πόνου, σπαστικότητας και ελέγχου του σάλιου. Η κάνναβη αναφέρθηκε αναποτελεσματικά στη μείωση των δυσκολιών με την ομιλία και την κατάποση και τη σεξουαλική δυσλειτουργία. Η μεγαλύτερη ανακούφιση αναφέρθηκε για την κατάθλιψη (περίπου δύο με τρεις ώρες)".

[9] Carter, Abood, Aggarwal & Weiss, 2010 (ό.π.)

Επιληψία

Σε πολλές μελέτες, η CBE (Cannabielsoin / Κανναβιελσοΐνη) έχει αποδείξει την ικανότητα της να μειώσει ή και να εξαλείψει τις επιληπτικές κρίσεις (Blair, Deshpande & DeLorenzo, 2015)[10], (Rosenberg, Tsien, Whalley & Devinsky, 2015)[11], (Devinsky et al., 2014)[12].

[10] Blair, R.E., Deshpande, L.S., and DeLorenzo, R.J. (2015, September).

"Cannabinoids: is there a potential treatment role in epilepsy?"

(Κανναβινοειδή: Υπάρχει πιθανός θεραπευτικός ρόλος στην επιληψία;) Expert Opinion on Pharmacology, 16(13), 1911-4.

Περίληψη

"Τα κανναβινοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί ιατρικά για αιώνες, και την τελευταία δεκαετία, η προσοχή επικεντρώθηκε στο ευρύ θεραπευτικό τους δυναμικό, ιδιαίτερα στη διαχείριση των επιληπτικών κρίσεων. Ενώ ορισμένα κανναβινοειδή έχουν επιδείξει αντισπασμωδική δράση σε πειραματικές μελέτες, η αποτελεσματικότητά τους για τη διαχείριση κλινικών κρίσεων δεν έχει αποδειχθεί πλήρως. Αυτό το σχόλιο θα αγγίξει την κατανόηση της ρύθμισης του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος του εγκεφάλου για τη συνοπτική μετάδοση τόσο στις φυσιολογικές όσο και τις παθοφυσιολογικές συνθήκες και θα επανεξετάσει τα ευρήματα από πειραματικές και κλινικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών για την καταστολή επιληπτικών κρίσεων. Προς το παρόν, υπάρχουν προκαταρκτικές αποδείξεις ότι τα μη ψυχοδραστικά κανναβινοειδή μπορεί να είναι χρήσιμα ως αντισπασμωδικά, αλλά χρειάζονται επιπρόσθετες κλινικές δοκιμές για την πλήρη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτών των ενώσεων για τη θεραπεία της επιληψίας".

[11] Rosenberg, E.C., Tsien, R.W, Whalley, B.J., and Devinsky, O. (2015, August 18). **"Cannabinoids and Epilepsy"** (Κανναβινοειδή και επιληψία)

Neurotherapeutics, Epub ahead of print. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282273>

Περίληψη

“Η κάνναβη έχει χρησιμοποιηθεί για αιώνες για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων. Πρόσφατες αναφορές, που συγκεντρώνουν δεδομένα ζωικών μοντέλων και μηχανιστικές πληροφορίες, έχουν προκαλέσει ενδιαφέρον για τις αντιεπιληπτικές θεραπείες που βασίζονται στην κάνναβη. Στη μελέτη αυτή, αναθεωρούμε την τρέχουσα κατανόηση του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος, χαρακτηρίζουμε τα προ- και τα αντι-σπασμωδικά αποτελέσματα των κανναβινοειδών [πχ. της Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης και της κανναβιδιόλης (CBD)] και υπογραμμίζουμε επιστημονικά στοιχεία από προκλινικές και κλινικές δοκιμές κανναβινοειδών στην επιληψία. Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι η CBD αποφεύγει τις ψυχοδραστικές επιδράσεις του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος ώστε να παρέχει ένα καλά ανεκτό, ελπιδοφόρο θεραπευτικό για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων, ενώ το φάρμακο από ολόκληρο το φυτό της κάνναβης μπορεί να συμβάλλει και να μειώνει τις επιληπτικές κρίσεις. Τέλος, συζητάμε τα αποτελέσματα από μια νέα πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη που χρησιμοποιεί CBD σε πληθυσμό με ανθεκτική στη θεραπεία επιληψία. Συνολικά, επιδιώκουμε να αξιολογήσουμε την τρέχουσα κατανόηση των κανναβινοειδών στην επιληψία και να καθοδηγήσουμε τις μελλοντικές βασικές επιστήμες και κλινικές μελέτες”.

[12] Devinsky, O., Cilio, M.R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., Katz, R., Di Marzo, V., Jutras-Aswad, D., Notcutt, W.G., Martinez-Orgado, J., Robson, P.J., Rohrback, B.G., Thiele, E., Whalley, B., and Friedman, D. (2014, June). **“Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders”** (Κανναβιδιόλη: φαρμακολογία και πιθανός θεραπευτικός ρόλος στην επιληψία και άλλες νευροψυχιατρικές διαταραχές) *Epilepsia*, 55(6), 791-802.

Περίληψη

“Να παρουσιάσουμε μια περίληψη των σημερινών επιστημονικών στοιχείων σχετικά με το κανναβινοειδές, την κανναβιδιόλη (CBD) όσον αφορά τη συνάφειά της με την επιληψία και άλλες επιλεγμένες νευροψυχιατρικές διαταραχές. Συνοψίζουμε τις παρουσιάσεις από μια διάσκεψη στην οποία οι προσκεκλημένοι συμμετέχοντες εξέτασαν σχετικές πτυχές της φυσιολογίας, των μηχανισμών δράσης, της φαρμακολογίας και των δεδομένων από μελέτες με ζωικά μοντέλα και ανθρώπινα υποκείμενα. Η κάνναβη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενειών από τους αρχαίους χρόνους. Η Δ(9)-Τετραϋδροκανναβινόλη (Δ(9)-THC) είναι το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό και η CBD είναι το κύριο μη ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης. Η κάνναβη και η Δ(9)-THC είναι αντισπασμωδικά στα περισσότερα ζωικά μοντέλα, αλλά μπορούν να προκαλέσουν παροξυσμό σε μερικά υγιή ζώα. Οι ψυχοτρόπες επιδράσεις της Δ(9)-THC ορίου ανεκτικότητας. Η CBD είναι αντισπασμωδική

σε πολλά οξεία ζωικά μοντέλα, αλλά υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε χρόνια μοντέλα. Οι αντιεπιληπτικοί μηχανισμοί της CBD δεν είναι γνωστοί, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν αποτελέσματα στον εξισορροπητικό μεταφορέα νουκλεοσιδίου, στον ορφανό υποδοχέα GPR55 συζευγμένος με O πρωτεΐνη, στο δυναμικό του παροδικού υποδοχέα του βανιλλοειδούς κανάλι 1 τύπου, στον υποδοχέα 5-HT_{1A} και στους α₃ και α₁ υποδοχείς γλυκίνης. Η CBD έχει νευροπροστατευτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και φαίνεται να είναι καλά ανεκτή στους ανθρώπους, αλλά μικρές και μεθοδολογικά περιορισμένες μελέτες της CBD στην ανθρώπινη επιληψία δεν έχουν καταλήξει σε αποτελέσματα. Πιο πρόσφατες ανεπίσημες αναφορές υψηλού λόγου CBD: Δ(9)-THC ιατρικής χρήσης κάνναβης έχουν ισχυριστεί την αποτελεσματικότητα, αλλά οι μελέτες δεν ελέγχθηκαν. Η CBD χρειάζεται έρευνα για επιληψία και άλλες νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως άγχος, σχιζοφρένεια, εθισμός και νεογνική υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα από καλά τεκμηριωμένες διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της καθαρής CBD για οποιαδήποτε διαταραχή. Οι αρχικής δόσης-ανεκτικότητα και οι διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες που επικεντρώνονται σε πληθυσμούς στόχου με επιληψία που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί, όπως οι ασθενείς με σύνδρομο Dravet και Lennox-Gastaut, σχεδιάζονται. Δοκιμές σε άλλες ανθεκτικές στη θεραπεία επιληψίες μπορεί επίσης να δικαιολογούνται”.

Ημικρανία

Μέσω της ενεργοποίησης των CB₁ και CB₂ υποδοχέων, τα κανναβινοειδή αναστέλλουν αποτελεσματικά την αντίδραση στον πόνο που προκαλείται από ημικρανίες (Akerman, Holland, Lasalandra & Goardsby, 2013)[13], (Baron, 2015)[14], (Greco, et al., 2014)[15].

[13] Akerman, S., Holland, P.R., Lasalandra, M.P. and Goadsby, P.J. (2013, September). **“Endocannabinoids in the brainstem modulate dural trigeminovascular nociceptive traffic via CB₁ and ‘triptan’ receptors: implications in migraine”** (Τα ενδοκανναβινοειδή στο εγκεφαλικό στέλεχος διαμορφώνουν τη σκληρή τριγεμινοαγγειακή αλυσιδωτή κυκλοφορία μέσω των υποδοχέων CB₁ και ‘triptan’: επιπτώσεις στην ημικρανία) *Journal of Neuroscience*, 33(37), 14869-77.

“Συνοπτικά, τα δεδομένα δείχνουν ότι οι ενδοκανναβινοειδείς μηχανισμοί εμπλέκονται στον φθίνοντα ρυθμιστικό έλεγχο της τριγεμινοαγγειακής αλυσιδωτής μετάδοσης από το εγκεφαλικό επεισόδιο, ένας μηχανισμός που υποτίθεται ότι συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας. Επιπλέον,

αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να συνεπάγονται ότι τα ενδοκανναβινοειδή θα μπορούσαν να είναι θεραπευτικά στην ημικρανία, και καθώς οι αποκρίσεις του αγωνιστή του υποδοχέα CB1 αναστρέφονται από έναν ανταγωνιστή *triptan* υποδοχέα, όταν εγχέεται απευθείας στο νΙΡΑΓ, αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να υποδηλώνει ότι συμμετέχουν ήδη στην μηχανισμό δράσης των *triptans*. Κλινικά, τα δεδομένα μπορεί να προσφέρουν την υπόσχεση μιας ενδιαφέρουσας οδού για τη θεραπευτική ανάπτυξη, αν και με προσεγγίσεις αγωνιστών υπάρχει μια θεωρητική πιθανότητα υπερβολικής χρήσης του αγωνιστή κανναβινοειδών. Αυτό μπορεί να περιορίσει το ανάπτυξη στοχοθετημένης θεραπείας παρά την πιθανή αποτελεσματικότητα στην κλινική πρακτική”.

[14] Baron, E.P. (2015, June). **“Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It’s Been...”** (Ολοκληρωμένη ανασκόπηση της φαρμακευτικής χρήσης της κάνναβης, των κανναβινοειδών και των θεραπευτικών επιπτώσεων στην ιατρική και την κεφαλαλγία: Τι μακρινό και παράξενο ταξίδι ήταν...) *Headache*, 55(6), 885-916.

“ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι η ιατρική χρήση της κάνναβης μπορεί να έχει θεραπευτικό ρόλο για ένα πλήθος ασθενειών, ιδιαίτερα για χρόνιες διαταραχές πόνου που περιλαμβάνουν κεφαλαλγία. Η υποστηρικτική βιβλιογραφία υποδεικνύει ένα ρόλο για τη φαρμακευτική κάνναβη και τα κανναβινοειδή σε διάφορους τύπους διαταραχών κεφαλαλγίας, συμπεριλαμβανομένης της ημικρανίας και της αθροιστικής κεφαλαλγίας, αν και περιορίζεται αρχικά σε επιστημονικές έρευνες που βασίζονται σε περιστατικά, ανέκδοτα ή εργαστηριακά. Η κάνναβη περιέχει έναν εκτεταμένο αριθμό φαρμακολογικών και βιοχημικών ενώσεων, από τις οποίες γίνεται αντιληπτή μόνο μια μειοψηφία, και πολλές πιθανές θεραπευτικές χρήσεις πιθανόν να παραμένουν άγνωστες. Τα κανναβινοειδή φαίνεται να ρυθμίζουν και να αλληλεπιδρούν σε πολλές οδούς που είναι συνυφασμένες με την ημικρανία, τους μηχανισμούς *triptan* δράσης και τις οπιούχες οδούς, γεγονός που υποδηλώνει πιθανά συνεργικά ή παρόμοια οφέλη. Η διαμόρφωση του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος μέσω του αγωνιστών ή ανταγωνιστών των υποδοχέων του, που στοχεύει τις μεταβολικές του οδούς ή συνδυάζει κανναβινοειδή με άλλα αναλγητικά για συνεργατικές δράσεις, μπορεί να αποτελέσει το θεμέλιο για πολλές νέες κατηγορίες φαρμάκων. Παρά τα περιορισμένα στοιχεία και έρευνες που υποδηλώνουν ένα ρόλο για την κάνναβη και τα κανναβινοειδή σε ορισμένες διαταραχές κεφαλαλγίας, οι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές λείπουν και είναι απαραίτητες για επιβεβαίωση και περαιτέρω αξιολόγηση”.

[15] Greco, R., Mangione, A.S., Sandrini, G., Nappi, G. and Tassorelli, C. (2014, March). **“Activation of CB2 receptors as a potential therapeutic target for migraine: evaluation in an animal model”** (Ενεργοποίηση υποδοχέων CB2 ως δυνητικού θεραπευτικού στόχου για ημικρανία: αξιολόγηση σε ζωικό μοντέλο) *The Journal of Headache and Pain*, 15, 14.

Περίληψη

“Ιστορικό: Τα πειραματικά πειραματόζωα σε μοντέλα ημικρανίας έχουν προτείνει την ύπαρξη αλληλεπιδράσεων μεταξύ του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος και της μεσολάβησης του πόνου στην ημικρανία. Εκτεταμένες αποδείξεις κατέδειξαν ρόλο για τον υποδοχέα κανναβινοειδούς-1 (CB1). Ωστόσο, πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι επίσης οι υποδοχείς CB2, που βρίσκονται ειδικά εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος, παίζουν ρόλο στην αντίληψη του πόνου. Η συστηματική χορήγηση νιτρογλυκερίνης (nitroglycerin, NTG) προκαλεί συστηματικά επιθέσεις κεφαλαλγίας που προκαλούν αυθόρμητες ενέργειες σε *migraneurs*, σε αρουραίους, η συστηματική NTG επάγει μια κατάσταση υπεραλγησίας, πιθανώς μέσω της ενεργοποίησης δομών εγκεφάλου / σπονδυλικής στήλης που εμπλέκονται σε μεταβίβαση μέσω της αντίληψης. Σε αυτή τη μελέτη εκτιμήσαμε το ρόλο των υποδοχέων CB2 σε δύο ζωικά μοντέλα πόνου που μπορεί να είναι σχετικά με την ημικρανία: η *tail flick test* και η *formalin test* που διεξάγεται κατά τη διάρκεια υπεραλγησίας που προκαλείται από NTG.

Μέθοδοι: Η μελέτη διεξήχθη σε αρσενικούς αρουραίους *Sprague-Dawley* προεπεξεργασμένους με NTG (10 mg / kg, i.p.) ή φορέα (4 ώρες πριν) και υποβλήθηκαν σε αγωγή με τον αγωνιστή CB2, AM1241 ο διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) 60 λεπτά πριν από το *tail flick test* και το *formalin test*.

Αποτελέσματα: Το AM1241 έδειξε σημαντικό αναλγητικό αποτέλεσμα στις αρχικές συνθήκες και στις δύο δοκιμές. Επιπλέον, όταν χορηγήθηκε 3 ώρες μετά τη χορήγηση NTG, το AM1241 σε αμφοτέρες τις δόσεις μείωσε σημαντικά τον συνολικό αριθμό των κνημών / κτυπήματα κατά τη φάση II της δοκιμασίας.

Συμπέρασμα: Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο φαρμακολογικός χειρισμός του υποδοχέα CB2 μπορεί να αποτελεί ένα πιθανό θεραπευτικό εργαλείο για τη θεραπεία της ημικρανίας”.

Πολλαπλή σκλήρυνση (Multiple Sclerosis, MS)

Τα κανναβινοειδή της κάνναβης επιβραδύνουν τη νευροεκφυλιστική διαδικασία της πολλαπλής σκλήρυνσης (ή σκλήρυνση κατά πλάκας) βοηθώντας στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού,

διαμορφώνοντας τη φλεγμονώδη ανταπόκρισή του και ενθαρρύνοντας τη νευροαναγέννηση (Kubajewska & Constantinescu, 2010)[16], (Croxford, et al., 2008)[17]. Μια μελέτη έδειξε ότι τα κανναβινοειδή μείωσαν τη βλάβη της μυελίνης που προκλήθηκε από τη φλεγμονή, προσφέροντας έτσι νευροπροστασία (Pryce, et al., 2003)[18]. Μια άλλη διαπίστωσε ότι τα κανναβινοειδή μείωσαν τη νευρολογική δυσλειτουργία, βελτίωσαν τον κινητικό συντονισμό και περιορίστηκαν την εξέλιξη της MS σε ζώα με μοντέλο πολλαπλής σκλήρυνσης (de Lago, et al., 2012)[19].

[16] Kubajewska & Constantinescu, 2010 (ό.π.)

[17] Croxford, et al., 2008 (ό.π.)

[18] Pryce, G., Ahmed, Z., Hankey, D.J., Jackson, S.J., Croxford, J.L. Pocock, J.M., Ledent, C., Petzold, A., Thompson, A.J., Giovannoni, G., Cuzner, M.L., and Baker, D. (2003, October). **"Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis"** (Τα κανναβινοειδή αναστέλλουν τον νευροεκφυλισμό σε μοντέλα πολλαπλής σκλήρυνσης) *Brain*, 126(Pt 10), 2191-202.

Περίληψη

“Η πολλαπλή σκλήρυνση αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως νευροεκφυλιστική ασθένεια που προκαλείται από φλεγμονώδη επίθεση του ΚΝΣ. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ικανοποιητική θεραπεία. Χρησιμοποιώντας πειραματική αλλεργική εγκεφαλική μυελίτιδα (*experimental allergic encephalo myelitis*, EAE), ένα ζωικό μοντέλο πολλαπλής σκλήρυνσης, καταδεικνύουμε ότι το κανναβινοειδές σύστημα είναι νευροπροστατευτικό κατά τη διάρκεια της EAE. Τα ποντίκια που είναι ανεπαρκή στον υποδοχέα κανναβινοειδών CB1 ανέχονται ανεπαρκώς τις φλεγμονώδεις και διεγερτοτοξικές προσβολές και αναπτύσσουν σημαντικό νευροεκφυλισμό μετά από ανοσολογική επίθεση στην EAE. Επιπλέον, οι εξωγενείς αγωνιστές CB1 μπορούν να παρέχουν σημαντική νευροπροστασία από τις συνέπειες της φλεγμονώδους νόσου του ΚΝΣ σε ένα πειραματικό μοντέλο αλλεργικής ραγοειδίτιδας. Ως εκ τούτου, εκτός από τη διαχείριση των συμπτωμάτων, η κάνναβη μπορεί επίσης να επιβραδύνει τις νευροεκφυλιστικές διεργασίες που τελικά οδηγούν σε χρόνια αναπηρία στην πολλαπλή σκλήρυνση και πιθανώς σε άλλες ασθένειες”.

[19] de Lago, E., Moreno-Martet, M., Cabranes, A., Ramos, J.A., and Fernandez-Ruiz, J. (2012, June). **"Cannabinoids ameliorate disease progression in a model of multiple sclerosis in mice, acting preferentially through CB1 receptor-mediated anti-inflammatory effects"** (Τα κανναβινοειδή βελτιώνουν την πρόοδο της νόσου σε ένα μοντέλο πολλαπλής σκλήρυνσης σε ποντίκια, ενεργώντας κατά προτίμηση μέσω των αντιφλεγμονωδών επιδράσεων που προκαλούνται από τον υποδοχέα CB1) *Neuropharmacology*, 62(7), 2299-308.

Περίληψη

“Η πολλαπλή σκλήρυνση (Multiple sclerosis, MS) είναι μια αυτοάνοση ασθένεια που επηρεάζει το ΚΝΣ και χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, απομυελίνωση, επαναμυελίνωση, γλοίωση και αξονική βλάβη που συμβαίνουν κυρίως στο νωτιαίο μυελό. Τα κανναβινοειδή έχουν προταθεί ως πολλά υποσχόμενα θεραπευτικά μέσα σε MS με δεδομένη την ικανότητά τους να ανακουφίζουν συγκεκριμένα συμπτώματα της MS (πχ. σπαστικότητα, πόνο). Αν και η MS θεωρήθηκε κυρίως ως φλεγμονώδης διαταραχή, πρόσφατες ενδείξεις αποκάλυψαν τη σημασία των νευροεκφυλιστικών συμβάντων, ανοίγοντας την πιθανότητα ότι οι αγωνιστές κανναβινοειδών, δεδομένης της κυτταροπροστατευτικής τους ιδιότητας, μπορούν επίσης να χρησιμεύσουν για τη μείωση του θανάτου ολιγοδενδροκυττάρων και της αξονικής βλάβης στα MS. Έτσι, η θεραπεία με τον WIN55,512-2, έναν ισχυρό αγωνιστή CB(1) και CB(2), αναφέρθηκε ότι είναι αποτελεσματική στην ανακούφιση του τρόμου και της σπαστικότητας σε ποντίκια με χρόνια υποτροπιάζουσα πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, ένα μοντέλο ποντικού MS, αλλά επίσης, να καθυστερήσει την εξέλιξη της νόσου σε αυτό και σε άλλα μοντέλα ποντικών με MS. Σκοπός αυτής της έρευνας ήταν να διερευνηθεί περαιτέρω ο μηχανισμός (ή οι μηχανισμοί) που στηρίζουν τη βελτίωση της εξέλιξης της νόσου που προκαλείται από το WIN55,212-2. Έχουμε επικεντρωθεί ιδιαίτερα στα αντι-γλουταμινεργικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα αυτού του αγωνιστή κανναβινοειδών. Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήσαμε ποντίκια που έλαβαν γλυκοπρωτεΐνη ολιγοδενδροκυττάρων μυελίνης (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) που επάγει ένα προοδευτικό πρότυπο της EAE και διεξήγαγε τα φαρμακολογικά πειράματα σε πρώιμα στάδια της νόσου. Όπως αναμενόταν, η χορήγηση του WIN55,512-2 (5 mg / kg, i.p) είχε θετική επίδραση στη μείωση της νευρολογικής ανικανότητας και στη βελτίωση του συντονισμού των EAE ποντικών. Τα επίπεδα γλουταμινικού και GABA στο νωτιαίο μυελό και επίσης στο εγκεφαλικό στέλεχος των ποντικών EAE ήταν παρόμοια με τα ζώα ελέγχου και, συνεπώς, δεν μεταβλήθηκαν με την αγωγή με WIN55,212-2. Ωστόσο, τα ποντίκια EAE έδειξαν κάποιες λεπτές μεταβολές στα επίπεδα mRNA για τον μεταφορέα γλουταμινικού GLT1 και, σε μικρότερο βαθμό, και για το GLAST, μεταβολές που άλλαξαν με τη θεραπεία με WIN55,212-2 στον νωτιαίο μυελό, αλλά όχι στο εγκεφαλικό. Αναφορικά με τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, τα ποντίκια EAE έδειξαν μια έντονη ρύθμιση των επιπέδων mRNA για COX-2, επαγωγίμο NOS και TNF-α στο νωτιαίο μυελό και στο εγκεφαλικό στέλεχος, οι οποίες αποκρίθηκαν μετά την αγωγή με WIN55,212-2. Παρατηρήσαμε επίσης την παρουσία συσσωματωμάτων κυττάρων στο νωτιαίο μυελό των ποντικών

ΕΑΕ τα οποία εξασθένησαν σημαντικά με την αγωγή με WIN55,212-2. Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση (με Iba-1 και Cd11b) αυτών των συσσωματωμάτων έδειξε ότι αντιστοιχούσαν σε μικρογλοία (μόνιμα μακροφάγα) και περιφερικά μακροφάγα. Τέλος, τα πειράματα που διεξήχθησαν με επιλεκτικούς ανταγωνιστές για τους υποδοχείς CB(1) (πχ. rimonabant) ή CB(2) (πχ. AM-630) αποκάλυψαν ότι τα αποτελέσματα WIN55,212-2 σε ποντίκια ΕΑΕ μεσολαβούν από την ενεργοποίηση CB(1) αλλά όχι CB(2) υποδοχείς, όπως αντικατοπτρίζει την αναστροφή των θετικών αποτελεσμάτων αυτού του κανναβινοειδούς στη νευρολογική κάμψη, την παραγωγή TNP-α και συσσώρευση συσσωματωμάτων κυττάρων στο νωτιαίο μυελό με rimonabant, αλλά όχι με AM-630. Αυτό ήταν σύμφωνο με την έλλειψη θετικών επιδράσεων στη νευρολογική κάμψη που παρατηρήθηκε σε ποντίκια ΕΑΕ όταν έλαβαν HU-308, έναν επιλεκτικό αγωνιστή υποδοχέα CB(2) αντί WIN55,212-2. Συνοπτικά, η θεραπεία των ποντικών ΕΑΕ με τον κανναβινοειδή αγωνιστή WIN55,212-2 μείωσε τη νευρολογική τους αναπηρία και την εξέλιξη της νόσου. Αυτή η επίδραση ασκήθηκε μέσω της ενεργοποίησης υποδοχέων CB(1), οι οποίοι θα ασκούσαν θετική επίδραση στη μείωση των φλεγμονωδών επεισοδίων που συνδέονται με την παθογένεση αυτής της ασθένειας”.

Νόσος του Parkinson

Μελέτες δείχνουν ότι τα νευροπροστατευτικά αποτελέσματα της κάνναβης μπορούν να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου του Parkinson. Τα κανναβινοειδή καταστέλλουν τη διεγερτοτοξικότητα, τη γλοιακή ενεργοποίηση και την οξειδωτική βλάβη που οδηγούν σε εκφυλισμό των νευρώνων. (Garcia-Arencibia, Garcia & Fernandez-Ruiz, 2009)[20], (Lastres-Becker & Fernandez-Ruiz, 2006)[21], (Zeissler et al., 2013) [22]. Η THC προλαμβάνει ειδικά τη βλάβη των νευρώνων που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες και ενεργοποιεί έναν υποδοχέα που ενθαρρύνει το σχηματισμό νέων μιτοχονδρίων (Zeissler et al., 2013)[23]. Η CBD έχει επίσης δείξει ότι υποστηρίζει την υγεία των μιτοχονδρίων των νευρικών κυττάρων (da Silva et al., 2014)[24], (Zuardi, 2008)[25].

[20] Garcia-Arencibia, M., Garcia, C., and Fernandez-Ruiz, J. (2009, December). **“Cannabinoids and Parkinson’s disease”** (Κανναβινοειδή και η νόσος του Parkinson) *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 8(6), 432-9.

Περίληψη

“Τα φάρμακα που βασίζονται σε κανναβινοειδή έχουν προταθεί ως κλινικά ελπιδοφόρες θεραπείες στη νόσο του Parkinson (Parkinson's disease, PD), δεδομένης της εξέχουσας τροποποιητικής λειτουργίας που παίζει το σύστημα σηματοδότησης κανναβινοειδών στα βασικά γάγγλια. Υποστηρίζοντας αυτό το

φαρμακολογικό δυναμικό, το σύστημα κανναβινοειδούς σηματοδότησης αντιμετωπίζει ένα διφασικό μοτίβο αλλαγών κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της PD. Έτσι, τα πρώιμα και προσυμπτωματικά στάδια, που χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργία νευρώνων, αλλά με ελάχιστες ενδείξεις νευρικού θανάτου, σχετίζονται με την απευαισθητοποίηση / μείωση των υποδοχέων CB(1). Προτάθηκε ότι αυτές οι απώλειες μπορεί να είναι μέρος της ίδιας της παθογένειας, καθώς μπορούν να επιδεινώσουν διάφορες κυτταροτοξικές προσβολές που ελέγχονται εν μέρει από κανναβινοειδή σήματα, κυρίως διεγερτοτοξικότητα, αλλά και οξειδωτικό στρες και ενεργοποίηση γλοίων. Αντίθετα, τα ενδιάμεσα και ιδιαίτερα προχωρημένα στάδια του παρκινσονισμού που χαρακτηρίζονται από βαθύ εκφυλισμό του νεύρου και εμφάνιση μεγάλων παρκινσονικών συμπτωμάτων (πχ. βραδυκινησία), σχετίζονται με αυξητικές αντιδράσεις των υποδοχέων CB(1), πιθανώς και των υποδοχέων CB(2) και των ενδοκανναβινοειδών προσδεμάτων και για τους δύο τύπους υποδοχέων. Αυτό θα εξηγήσει την κινητική αναστολή που είναι χαρακτηριστική αυτής της ασθένειας και το δυναμικό που προτείνεται για τους ανταγωνιστές των υποδοχέων CB(1) στην εξασθένηση της βραδυκινησίας που είναι χαρακτηριστική της PD. Επιπροσθέτως, ορισμένοι αγωνιστές κανναβινοειδών έχουν προταθεί ότι χρησιμεύουν ως νευροπροστατευτικά μόρια σε PD, δεδομένης της καλά αποδεδειγμένης ικανότητάς τους να μειώνουν τη διεγερτοτοξικότητα, την εισροή ασβεστίου, την ενεργοποίηση των νευρώνων και, ιδιαίτερα, την οξειδωτική βλάβη που συνεισφέρουν συνεργατικά στον εκφυλισμό των νευρώνων του νεύρου. Ωστόσο, το δυναμικό των φαρμάκων που βασίζονται σε κανναβινοειδή στην PD δεν έχει μελετηθεί ακόμη σε κλινικό επίπεδο, παρά την ύπαρξη στερεών και ελπιδοφόρων προκλινικών στοιχείων. Λαμβάνοντας υπόψη τη συνάφεια αυτών των προκλινικών δεδομένων, την ανάγκη εξεύρεσης θεραπειών για κινητικά συμπτώματα που μπορεί να είναι εναλλακτικά της κλασσικής ντοπαμινεργικής θεραπείας αντικατάστασης και την έλλειψη αποτελεσματικών στρατηγικών νευροπροστασίας στην PD, πιστεύουμε ότι είναι σημαντικό να αναπτυχθούν περαιτέρω μελέτες που θα επιτρέψουν υποσχόμενες προσδοκίες που δημιουργούνται για αυτά τα μόρια να προχωρήσουν από τα παρόντα προκλινικά στοιχεία προς μια πραγματική κλινική εφαρμογή”.

[21] Lastres-Becker, I., and Fernandez-Ruiz, J. (2006). **“An overview of Parkinson’s disease and the cannabinoid system and possible benefits of cannabinoid-based treatments”** (Μια επισκόπηση της νόσου του Πάρκινσον και του κανναβινοειδούς συστήματος και πιθανά οφέλη των θεραπειών που βασίζονται σε κανναβινοειδή) *Current Medicinal Chemistry*, 13(30) 3705-18.

Περίληψη

“Η νόσος του Parkinson (Parkinson's disease, PD) είναι μια αργά προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή με ετερογενή κλινική εικόνα και μεταβλητό ρυθμό εξέλιξης. Η PD χαρακτηρίζεται από εκφυλισμό των χρωστικών κυττάρων που φέρουν νευρομελανίνη του *pars compacta* του *substantia nigra* που οδηγεί σε σοβαρή ντοπαμινεργική απονεύρωση του ραβδωτού σώματος. Οι τρέχουσες θεραπείες για PD εξαρτώνται από τη θεραπεία αντικατάστασης ντοπαμίνης, συνηθέστερα με τη πρόδρομη ουσία *dopamine levodopa*. Παρά τις πολλές πρόσφατες εξελίξεις στη συμπτωματική θεραπεία της PD, δεν υπάρχει ακόμη ρεαλιστική προοπτική θεραπείας. Τα τελευταία χρόνια, νέα δεδομένα υποστηρίζουν την ιδέα ενός σχετικού ρόλου για το κανναβινοειδές σύστημα στην PD. Δεδομένου ότι τα κανναβινοειδή έχουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες, έχουν προταθεί ως δυνητικά χρήσιμες νευροπροστατευτικές ουσίες στην PD, καθώς και για την ανακούφιση ορισμένων συμπτωμάτων σε ειδικές περιστάσεις (δηλ. Παρκινσονικός τρόμος που σχετίζεται με υπερδραστηριότητα στον υποθάλαμο πυρήνα, προκαλούμενη από λεβοντόπα δυσκινησία). Αντιθέτως, οι ανταγωνιστές υποδοχέα CB(1) μπορεί να είναι χρήσιμοι για τη μείωση της βραδυκινησίας σε ασθενείς που δεν είναι ανθεκτικοί στην κλασική θεραπεία με λεβοντόπα. Το παρόν άρθρο θα εξετάσει όλα τα δεδομένα σχετικά με τη σχέση μεταξύ PD και του κανναβινοειδούς συστήματος που θα περιλαμβάνει: i) τη χρησιμότητα των σχετιζόμενων με κανναβινοειδή ενώσεων για την ανακούφιση ορισμένων συμπτωμάτων PD, ii) ότι οι ενώσεις που βασίζονται σε κανναβινοειδή θα μπορούσαν να παρέχουν προστασία έναντι της εξέλιξης της νευρωνικής βλάβης που είναι χαρακτηριστική αυτής της νόσου, iii) την επίδραση των κανναβινοειδών σε τοπικά φλεγμονώδη συμβάντα που σχετίζονται με την παθογένεση στην PD. Συλλογικά, όλα αυτά τα στοιχεία υποστηρίζουν ότι η διαχείριση του κανναβινοειδούς συστήματος μπορεί να αντιπροσωπεύει μια νέα προσέγγιση στη θεραπεία της PD”.

[22] Zeissler, M.L., Eastwood, J., Hanemann, C.O., Zajicek, J., and Carroll, C., (2013). “**9-Tetrahydrocannabinol is protective through PPAR γ dependent mitochondrial biogenesis in a cell culture model of Parkinson's disease**” (Η 9-τετραϋδροκανναβινόλη προστατεύει μέσω της εξαρτώμενης από PPAR γ μιτοχονδριακής βιογένεσης σε μοντέλο κυτταρικής καλλιέργειας της νόσου του Parkinson) *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84.

Περίληψη

“Η ενεργοποίηση του πολλαπλασιαστή υποδοχέα γ (PPAR γ) μπορεί να οδηγήσει σε μεταγραφή πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην υπεράσπιση του οξειδωτικού στρες και στη βιογένεση των μιτοχονδρίων, οι οποίες θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη διάσωση μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στη

νόσο του Parkinson (Parkinson's disease, PD). Ο αγωνιστής της PPAR γ πιογλιταζόνη προστατεύει σε μοντέλα PD. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν περιορίσει την κλινική χρήση. Το κανναβινοειδές Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ9-THC) μπορεί να έχει εξαρτώμενες από PPAR γ αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Εδώ εξετάζουμε τα αποτελέσματα της Δ9-THC και της πιογλιταζόνης στη μιτοχονδριακή βιογένεση και το οξειδωτικό στρες. Διαφοροποιημένα κύτταρα νευροβλαστώματος SH-SY5Y εκτέθηκαν στο σχετικό με PD μιτοχονδριακού συμπλόκου 1 ανασταλτικού παράγοντα 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (MPP $^{+}$). Ανακαλύψαμε ότι μόνο η Δ9-THC ήταν σε θέση να αποκαταστήσει το περιεχόμενο μιτοχονδρίων σε κύτταρα SH-SY5Y που υπέστησαν αγωγή με MPP $^{+}$ κατά τρόπο εξαρτώμενο από PPAR γ με αύξηση της έκφρασης του PPAR γ συν-ενεργοποιητή 1 α (PGC-1 α), του παράγοντα μεταγραφής του μιτοχονδρίου (mitochondrial transcription factor, TFAM) ως περιεχόμενο μιτοχονδριακού DNA. Η συγχορήγηση της Δ9-THC με την πιογλιταζόνη αύξησε περαιτέρω τη νευροπροστασία κατά της τοξικότητας της MPP $^{+}$ σε σύγκριση με τη θεραπεία με πιογλιταζόνη μόνο. Περαιτέρω, με τη χρησιμοποίηση λεντοϊκού προς τα κάτω του PPAR γ υποδοχέα δείξαμε ότι, σε αντίθεση με την πιογλιταζόνη, η Δ9-THC είχε ως αποτέλεσμα μια εξαρτώμενη από PPAR γ μείωση του επαγόμενου από το MPP $^{+}$ οξειδωτικού στρες. Συνεπώς, προτείνουμε ότι, σε αντίθεση με την πιογλιταζόνη, η Δ9-THC προκαλεί νευροπροστασία μέσω εξαρτώμενης από PPAR γ αποκατάστασης της μιτοχονδριακής περιεκτικότητας, η οποία μπορεί να είναι επωφελής για τη θεραπεία με PD”.

[23] Zeissler et al., 2013 (ό.π.)

[24] da Silva, V.K., de Freitas, B.S., da Silva Dornelles, A., Nery, L.R., Falavigna, L., Ferreira, R.D., Bogo, M.R., Hallak, J.E., Zuardi, A.W., Crippa, J.A., and Schroder, N. (2014, February). “**Cannabidiol normalizes caspase 3, synaptophysin, and mitochondrial fission protein DNM1L expression levels in rats with brain iron overload: implications for neuroprotection**” (Η κανναβιδιόλη ομαλοποιεί τα επίπεδα έκφρασης της κασπάσης 3, της συναπτοφυσίνης και της μιτοχονδριακής πρωτεΐνης σχάσης DNM1L σε αρουραίους με υπερφόρτωση σιδήρου στον εγκέφαλο: επιπτώσεις στη νευροπροστασία) *Molecular Neurobiology*, 49(1), 222-33.

Περίληψη

“Έχουμε δείξει πρόσφατα ότι η χρόνια θεραπεία με την κανναβιδιόλη (CBD) ήταν σε θέση να ανακτήσει τα ελλείμματα μνήμης που προκαλούνται από τη φόρτωση σιδήρου στον εγκέφαλο με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση σε αρουραίους. Η συσσώρευση σιδήρου εγκεφάλου εμπλέκεται στην παθογένεση των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των

νόσων του Parkinson και του Alzheimer, και σχετίζεται με γνωστικά ελλείμματα σε ζώα και σε ανθρώπους. Τα ελλείμματα στην παροχή συναπτικής ενέργειας έχουν συνδεθεί με νευροεκφυλιστικές ασθένειες, αποδεικνύοντας τον βασικό ρόλο που διαδραματίζουν τα μιτοχόνδρια στη διατήρηση βιώσιμων νευρικών κυττάρων και λειτουργικών κυκλωμάτων. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι οι εγκεφαλοι ασθενών που πάσχουν από νευροεκφυλιστικές ασθένειες έχουν αυξημένη έκφραση πρωτεϊνών που σχετίζονται με την απόπτωση και ειδικού κατακερματισμού DNA. Εδώ, αναλύσαμε το επίπεδο έκφρασης πρωτεϊνών του εγκεφάλου που εμπλέκονται με τους μηχανισμούς σύντηξης και σχάσης μιτοχονδρίων (DNM1L και OPA1), την κύρια ολοκληρωμένη διαμεμβρανική πρωτεΐνη των συναπτικών κυστιδίων (synaptophysin) και την κασπάση 3, μια πρωτεΐνη που σχετίζεται με την απόπτωση, την κατανόηση του δυναμικού της CBD για την αποκατάσταση των ζημιών που προκαλούνται από τη φόρτωση σιδήρου σε αρουραίους. Διαπιστώσαμε ότι η CBD διέσωσε τις επαγόμενες από σίδηρο επιδράσεις, μεταφέροντας τα επίπεδα ιππόκαμπου DNM1L, κασπάσης 3 και συναπτοφυσίνης σε τιμές συγκρίσιμες με την ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα μας υποδεικνύουν ότι ο σίδηρος επηρεάζει τη μιτοχονδριακή δυναμική, ενδεχομένως προκαλώντας συνοπτική απώλεια και αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο και υποδεικνύει ότι η CBD θα πρέπει να θεωρείται ως ένα δυνητικό μόριο με ιδιότητες διάσωσης και νευροπροστασίας που θα χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία των γνωστικών ελλειμμάτων που παρατηρούνται στις νευροεκφυλιστικές διαταραχές”.

[25] Zuardi, A.W. (2008, September). **“Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action”** (Κανναβιδιόλη: από ένα ανενεργό κανναβινοειδές σε ένα φάρμακο με ευρύ φάσμα δράσης) *Revista Brasileira De Psiquiatria*, 30(3), 271-80.

Περίληψη

“ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να περιγράψει την ιστορική εξέλιξη της έρευνας σχετικά με την κανναβιδιόλη.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Αυτή η ανασκόπηση έγινε με αναφορές από την Medline, Web of Science και SciELO.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Μετά την αποσαφήνιση της χημικής δομής της κανναβιδιόλης το 1963, οι αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η κανναβιδιόλη δεν μπόρεσε να μιμηθεί τα αποτελέσματα της κάνναβης. Στη δεκαετία του 1970 ο αριθμός των δημοσιεύσεων για την κανναβιδιόλη έφτασε σε μια πρώτη αιχμή, αφού η έρευνα επικεντρώθηκε κυρίως στην αλληλεπίδραση με την δέλτα9-THC και τα αντιεπιληπτικά και ηρεμιστικά της αποτελέσματα. Οι επόμενες δύο δεκαετίες κατέδειξαν χαμηλότερο βαθμό ενδιαφέροντος και οι πιθανές θεραπευτικές

ιδιότητες της κανναβιδιόλης που εξετάστηκαν ήταν κυρίως οι αγχολυτικές, οι αντιψυχωσικές και οι κινητικές επιδράσεις. Τα τελευταία πέντε χρόνια έχουν επιδείξει αξιοσημείωτη αύξηση στις δημοσιεύσεις σχετικά με την κανναβιδιόλη, η οποία κυρίως διεγείρεται από την ανακάλυψη των αντιφλεγμονωδών, αντιοξειδωτικών και νευροπροστατευτικών αποτελεσμάτων της. Αυτές οι μελέτες έχουν προτείνει ένα ευρύ φάσμα πιθανών θεραπευτικών επιδράσεων της κανναβιδιόλης σε διάφορες καταστάσεις, όπως η νόσος του Parkinson, η νόσος του Alzheimer, η εγκεφαλική ισχαιμία, ο διαβήτης, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, άλλες φλεγμονώδεις ασθένειες, η ναυτία και ο καρκίνος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα τελευταία 45 χρόνια έχει καταστεί δυνατό να αποδειχθεί ότι η CBD έχει ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών αποτελεσμάτων, πολλά από τα οποία έχουν μεγάλο θεραπευτικό ενδιαφέρον, αλλά εξακολουθούν να περιμένουν να επιβεβαιωθούν από κλινικές δοκιμές”.

Περιφερική νευροπάθεια

Η κάνναβη μειώνει αποτελεσματικά τον νευροπαθητικό πόνο (Jensen, Chen, Furnish & Wallace, 2015)[26], (Baron, 2015)[27], (McDonough, McKenna, McCreary & Downer, 2014)[28]. Τα φάρμακα με βάση την κάνναβη έδειξαν ότι μπορούν να μειώσουν τον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο, ο οποίος είχε αποδειχτεί προηγουμένως ανθεκτικός σε άλλες θεραπείες (Boychuk, Goddard, Mauro & Orellana, 2015)[29].

[26] Jensen, B., Chen, J., Furnish, T., and Wallace, M. (2015, October). “**Medical Marijuana and Chronic Pain: a Review of Basic Science and Clinical Evidence**” (Ιατρική Μαριχουάνα και Χρόνιος Πόνος: Ανασκόπηση της Βασικής Επιστήμης και των Κλινικών Αποδείξεων) *Current Pain and Headache Reports*, 19(10), 524.

Περίληψη

“Οι ενώσεις κανναβινοειδών περιλαμβάνουν τα φυτοκανναβινοειδή, τα ενδοκανναβινοειδή και τα συνθετικά. Τα δύο κύρια φυτοκανναβινοειδή είναι δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και κανναβιδιόλη (CBD), με υποδοχείς CB1 στον εγκέφαλο και τον περιφερικό ιστό και υποδοχείς CB2 στο ανοσοποιητικό και αιματοποιητικό σύστημα. Η οδός χορήγησης κάνναβης είναι σημαντική καθώς η βιοδιαθεσιμότητα και ο μεταβολισμός είναι πολύ διαφορετικές όσον αφορά το κάπνισμα σε σχέση με τις οδικές / υπογλώσσες οδούς. Οι χρυσού πρότυπου κλινικές δοκιμές είναι περιορισμένες. Ωστόσο, μερικές μελέτες έχουν μέχρι στιγμής δείξει στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση κανναβινοειδών για κάποιους καρκίνους, νευροπάθεια, σπαστικότητα, οξύ πόνο και χρόνιες παθήσεις του πόνου”.

[27] Baron, 2015 (ό.π.)

[28] McDonough, P., McKenna, J.P., McCreary, C., and Downer, E.J. (2014, October). **“Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue”** (Νευροπαθητικός στοματοπροσωπικός πόνος: κανναβινοειδή ως θεραπευτική οδός) *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 55, 72-8.

Περίληψη

“Ο νευροπαθητικός στοματοπροσωπικός πόνος (Neuropathic orofacial pain, NOP) υπάρχει σε διάφορες μορφές, συμπεριλαμβανομένων των παθολογιών όπως το σύνδρομο στοματικού καύσου (burning mouth syndrome, BMS), ο επίμονος ιδιοπαθής πόνος του προσώπου (persistent idiopathic facial pain, PIFP), η νευραλγία του τριδύμου (trigeminal neuralgia, TN) και η μετεγχειρητική νευραλγία (postherpetic neuralgia, PHN). Το BMS και ο PIFP διαγιγνώσκονται κλασικά εξαιρώντας άλλα σύνδρομα πόνου προσώπου. Τα TN και PHN διαγιγνώσκονται συχνότερα με βάση ένα τυπικό ιστορικό και παρουσιάζουν χαρακτηριστικά πόνου. Η παθοφυσιολογία κάποιων από αυτές τις καταστάσεις είναι ακόμα ασαφής και συνεπώς οι επιλογές θεραπείας τείνουν να ποικίλλουν και περιλαμβάνουν μια ευρεία ποικιλία θεραπειών περιλαμβανομένης της νοητικής συμπεριφοριστικής θεραπείας, των αντικαταθλιπτικών, των αντισπασμωδικών και των οπιοειδών. Ωστόσο, αυτές οι θεραπείες έχουν συχνά περιορισμένη αποτελεσματικότητα με μεγάλη διακύμανση μεταξύ ασθενών και ανεπαρκώς ανεκτές παρενέργειες. Η αναλγησία είναι ένας από τους κύριους θεραπευτικούς στόχους του κανναβινοειδούς συστήματος και πολλές μελέτες έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών ενώσεων στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Αυτή η επισκόπηση θα διερευνήσει την πιθανή χρήση κανναβινοειδών στη θεραπεία των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον NOP”.

[29] Boychuk, D.G., Goddard, G., Mauro, G., and Orellana, M.R. (2015, Winter). **“The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review”** (Η αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών στη διαχείριση του χρόνιου μη-κακοήθους νευροπαθητικού πόνου: μια συστηματική ανασκόπηση) *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 29(1), 7-14.

Περίληψη

“ΣΤΟΧΟΙ: Να διεξάγει μια συστηματική ανασκόπηση για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των εκχυλισμάτων κάνναβης και των κανναβινοειδών στη διαχείριση του χρόνιου μη κακοήθους νευροπαθητικού πόνου.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Οι ηλεκτρονικές έρευνες βάσης δεδομένων πραγματοποιήθηκαν

με τη χρήση των Medline, PubMed, Embase, όλων των επισκοπήσεων ιατρικής που βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία και του Web of Science μέσω επικοινωνίας με την Canadian Consortium for the Investigation of Cannabinoids (CCIC) και με αναζήτηση εκτυπωμένων δεικτών από το 1950. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 'μαριχουάνα', 'κάνναβη', 'κανναβινοειδή', 'habilone', 'δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη', 'κανναβιδιόλη', 'αδυλεμικό οξύ', 'dronabinol', 'πόνος', 'χρόνια', 'ασθένεια' και 'νευροπαθητικό'.

Χρησιμοποιήθηκαν τυχαία ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (Randomized placebo-controlled trials, RCTs) που περιελάμβαναν κάνναβη και κανναβινοειδή για τη θεραπεία χρόνιου μη-κακοήθους πόνου. Τα αποτελέσματα που εξετάστηκαν ήταν μείωση της έντασης του πόνου και των ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τις 24 μελέτες που εξέτασαν χρόνια νευροπαθητικό πόνο, αποκλείστηκαν 11 μελέτες. Οι 13 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αξιολογήθηκαν με τη χρήση της Κλίμακας Jadad για τη μέτρηση της μεροληψίας στην έρευνα για τον πόνο. Η αξιολόγηση αυτών των μελετών έδειξε ότι τα κανναβινοειδή μπορούν να παρέχουν αποτελεσματική αναλγησία σε χρόνιες παθήσεις του νευροπαθητικού άλγους που είναι ανθεκτικές σε άλλες θεραπείες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα φαρμακευτικά εκχυλίσματα με βάση την κάνναβη που χρησιμοποιούνται σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με χρόνιους μη-κακοήθεις νευροπαθητικούς πόνους μπορούν να παρέχουν αποτελεσματική αναλγησία σε καταστάσεις που είναι ανθεκτικές σε άλλες θεραπείες.

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες υψηλής ποιότητας για να εκτιμηθεί ο αντίκτυπος της διάρκειας της θεραπείας καθώς και η καλύτερη μορφή χορήγησης φαρμάκων”.

Ασθένειες Πρίον (Prion Diseases)

Η CBD έχει δείξει ότι προστατεύει τους νευρώνες από την τοξικότητα των πρίον και επομένως μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης νόσων πρίον, μια ομάδα σπάνιων εκφυλιστικών εγκεφαλικών διαταραχών (Dirikoc et al., 2007)[30].

[30] Dirikoc, S., Priola, S.A., Marella, M., Zsurger, N., and Chabry, J. (2007, September 5). “**Nonpsychoactive cannabidiol prevents prion accumulation and protects neurons against prion toxicity**” (Η μη ψυχοδραστική δραστική ουσία κανναβιδιόλη προλαμβάνει τη συσσώρευση πρίον και προστατεύει τους νευρώνες από την τοξικότητα των πρίον) *Journal of Neuroscience*, 27(36), 9537-44.

Περίληψη

“Οι ασθένειες πρίον (Prion) είναι μεταδοτικές νευροεκφυλιστικές διαταραχές

που χαρακτηρίζονται από τη συσσώρευση στο ΚΝΣ της πρωτεΐνης πρίον ανθεκτικής σε πρωτεάσες (PrPres), μιας διαρθρωτικά λανθασμένης ισόμορφης μορφής του φυσιολογικού αντισώματος PrPsen. Τόσο η νευροπαθογένεση όσο και η μολυσματικότητα πρίον σχετίζονται με το σχηματισμό PrPres. Εδώ αναφέρουμε ότι το μη ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης, η κανναβιδιόλη (CBD), αναστέλλει τη συσσώρευση PrPres σε μολυσμένα scrapie κύτταρα τόσο σε ποντίκια όσο και σε πρόβατα, ενώ άλλα δομικά ανάλογα κανναβινοειδή ήταν είτε ασθενικοί αναστολείς είτε μη ανασταλτικά. Επιπλέον, μετά από ενδοπεριτοναϊκή μόλυνση με τρομώδη μυϊκή νόσο (murine scrapie), η περιφερική ένεση της CBD περιορίσε την εγκεφαλική συσσώρευση της PrPres και αύξησε σημαντικά το χρόνο επιβίωσης μολυσμένων ποντικών. Μηχανιστικά, η CBD δεν φαίνεται να αναστέλλει τη συσσώρευση PrPres μέσω άμεσων αλληλεπιδράσεων με το PrP, την αποσταθεροποίηση των συσσωματωμάτων PrPres ή τη μεταβολή του επιπέδου έκφρασης ή του υποκυτταρικού εντοπισμού του PrPsen. Ωστόσο, η CBD ανέστειλε τις νευροτοξικές επιδράσεις του PrPres και της προσβεβλημένης μετανάστευσης μικρογλοιακών κυττάρων που προκαλείται από PrPres με τρόπο που εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι η CBD μπορεί να προστατεύει τους νευρώνες από τους πολλαπλούς μοριακούς και κυτταρικούς παράγοντες που εμπλέκονται στα διάφορα στάδια της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας, η οποία λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της μόλυνσης με πρίον. Όταν συνδυάζεται με την ικανότητά του να στοχεύει τον εγκέφαλο και με την έλλειψη τοξικών παρενεργειών, η CBD μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα πολλά υποσχόμενο νέο φάρμακο κατά των πρίον”.

Τραυματισμός σπονδυλικής στήλης

Τα κανναβινοειδή της κάνναβης περιορίζουν τη νευρολογική βλάβη που προκαλείται από βλάβη του νωτιαίου μυελού, εάν χορηγηθεί λίγο μετά το τραυματικό συμβάν. Τα κανναβινοειδή μειώνουν τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και καθυστερούν την ατροφία και τον εκφυλισμό των νευρώνων και προστατεύουν έτσι τη λευκή ύλη και το περίβλημα μυελίνης που περιβάλλει το κορδόνι και τα νεύρα (Arevalo-Martin, Garcia-Ovejero & Molina-Holgado, 2010)[31], (Latini et al., 2014)[32], (Arevalo-Martin, et al., 2012)[33]. Μια δοκιμή σε ζώα βρήκε ότι η χορήγηση κανναβινοειδών λίγο μετά την κάκωση νωτιαίου μυελού, προκάλεσε βελτίωση στην κινητική λειτουργική ανάκαμψη (Kwiatkoski, Guimaraes & Del-Bel, 2012)[34]. Επιπλέον, η κάνναβη έχει βρεθεί ότι είναι από τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες ανακούφισης του πόνου για άτομα με τραυματισμούς του νωτιαίου μυελού (Wilsey et al., 2013)[35],

(Heutink, Post, Wollaars & van Asbeck, 2011)[36].

[31] Arevalo-Martin, A., Garcia-Ovejero, D., and Molina-Holgado, E. (2010, May). ***"The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol reduces lesion expansion and white matter damage after spinal cord injury"*** (Το ενδοκανναβινοειδές 2-αραχιδονυλογλυκερόλη μειώνει την επέκταση της βλάβης και τη βλάβη της λευκής ουσίας μετά από τραυματισμό του νωτιαίου μυελού) *Neurobiology of Disease*, 38(2), 304-12.

Περίληψη

“Μια σειρά από παθολογικά γεγονότα δευτερογενή της βλάβης του νωτιαίου μυελού (*spinal cord injury, SCI*) συμβάλλουν στη διάδοση της βλάβης, γεγονός που επιδεινώνει τα νευρολογικά ελλείμματα. Εδώ αναφέρουμε ότι μία εφάπαξ δόση του νευροπροστατευτικού ενδοκανναβινοειδούς 2-αραχιδονυλογλυκερόλης (2-AG) χορηγούμενης νωρίς μετά από SCI μειώνει την επέκταση της βλάβης, η οποία παρεμποδίστηκε με ταυτόχρονη παρεμπόδιση και των δύο υποδοχέων CB1 και CB2, αλλά όχι με αποκλεισμό οποιουδήποτε από τους δύο υποδοχείς. Η θεραπεία με 2-AG διατηρεί επίσης τη λευκή ύλη γύρω από το επίκεντρο του τραυματισμού. Επιπλέον, στην διατηρούμενη λευκή ύλη, η 2-AG προστατεύει τη μυελίνη από βλάβες και μειώνει την απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων. Εκτός από αυτές τις προστατευτικές δράσεις στην επικεντρωμένη περιοχή, η 2-AG αναστέλλει επίσης τη βλάβη της μυελίνης και την καθυστέρηση της απώλειας ολιγοδενδροκυττάρων που προκαλείται στα 10 mm από το επίκεντρο. Είναι ενδιαφέρον ότι η αρχική προστατευτική δράση του 2-AG διατηρείται 28 ημέρες μετά τον τραυματισμό, όταν το μέγεθος της βλάβης είναι ακόμη μικρότερο και η συντήρηση της λευκής ύλης είναι καλύτερη σε ζώα που έχουν υποστεί αγωγή με 2-AG. Συνεπώς, τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι το 2-AG προστατεύει από την επέκταση της βλάβης και της βλάβης της λευκής ουσίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτό το ενδογενές κανναβινοειδές μπορεί να είναι χρήσιμο ως προστατευτική θεραπεία για την οξεία SCI”.

[32] Latini, L., Bisicchia, E., Sasso, V., Chiurchiu, V., Cavallucci, V., Molinari, M., Maccarrone, M., and Viscomi, M.T. (2014, September 4). ***"Cannabinoid CB2 receptor (CB2R). stimulation delays rubrospinal mitochondrial-dependent degeneration and improves functional recovery after spinal cord hemisection by ERK1/2 inactivation"*** (Κανναβινοειδής υποδοχέας CB2 (CB2R), η διέγερση καθυστερεί τον εκφυλισμό του μαστοχονδριακού εξαρτώμενου από το rubrospinal και βελτιώνει τη λειτουργική αποκατάσταση μετά από την ημιτομή του νωτιαίου μυελού με απενεργοποίηση ERK1/2) *Cell Death & Disease*, e1404.

Περίληψη

“Η βλάβη του νωτιαίου μυελού (*spinal cord injury, SCI*) είναι μια καταστροφική κατάσταση του ΚΝΣ που συχνά οδηγεί σε σοβαρές λειτουργικές βλάβες για τις οποίες δεν υπάρχουν αποκαταστατικές θεραπείες. Όπως και σε άλλους τραυματισμούς στο ΚΝΣ, πέραν των επιδράσεων που σχετίζονται με την πρωταρχική θέση βλάβης, αυτές οι βλάβες προκαλούνται από εκφυλισμό απομακρυσμένων περιοχών που είναι λειτουργικά συνδεδεμένες με την περιοχή της πρωταρχικής αλλοίωσης. Η ρύθμιση του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος (*endocannabinoid system, ECS*) εξουδετερώνει αυτόν τον νευροεκφυλισμό και η φαρμακολογική διαμόρφωση του υποδοχέα κανναβινοειδών τύπου 2 (*CB2R*) είναι ένας ελπιδοφόρος θεραπευτικός στόχος για αρκετές παθολογίες του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της *SCI*. Αυτή η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις της διαμόρφωσης *CB2R* στην μοίρα των αξοντομημένων *rubrospinal neurons (RSNs)* και της λειτουργικής ανάκτησης σε ένα μοντέλο ημι-τομής του νωτιαίου μυελού (*spinal cord dorsal hemisection, SCH*) στο επίπεδο του τραχήλου σε αρουραίους. Η *SCH* προκάλεσε έκφραση *CB2R*, σοβαρή ατροφία και κυτταρικό θάνατο σε αντίθετα *RSNs*. Επιπλέον, η *SCH* επηρέασε τις μοριακές μεταβολές στον αποπτωτικό καταρράκτη σε *RSNs* – αυξημένη απελευθέρωση του κυτοχρώματος *c*, σχηματισμό αποπτωσώματος και δραστηριότητα κασπάσης-3. Η διέγερση *CB2R* από τον εκλεκτικό αγωνιστή *JWH-015* αύξησε σημαντικά την αναλογία *bcl-2 / bax*, μειωμένη απελευθέρωση του κυτοχρώματος *c*, καθυστερημένη ατροφία και εκφυλισμό και βελτιωμένη αυθόρμητη λειτουργική ανάκτηση μέσω απενεργοποίησης *ERK1/2*. Αυτά τα ευρήματα εμπλέκουν το *ECS*, ιδιαίτερα τον *CB2R*, ως μέρος της ενδογενούς νευροπροστατευτικής απόκρισης που ενεργοποιείται μετά την *SCI*. Έτσι, η διαμόρφωση του *CB2R* μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν ελπιδοφόρο θεραπευτικό στόχο που στερείται ψυχοτρόπων επιδράσεων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκμεταλλευτεί προσεγγίσεις που βασίζονται σε *ECS* για να εξουδετερώσουν τον νευρωνικό εκφυλισμό”.

[33] Arevalo-Martin, A., Garcia-Ovejero, D., Sierra, Palomares, Y., Paniagua-Torija, B., Gonzalez-Gil, I., Oretaga-Gutierrez, S., and Molina-Holgado, E. (2012). **“Early endogenous activation of CB1 and CB2 receptors after spinal cord injury is a protective response involved in spontaneous recovery”** (Η πρώιμη ενδογενής ενεργοποίηση των υποδοχέων *CB1* και *CB2* μετά από βλάβη του νωτιαίου μυελού είναι μια προστατευτική απόκριση που εμπλέκεται στην αυθόρμητη ανάκαμψη) *PLos One*, 7(11), e49057.

Περίληψη

“Η βλάβη του νωτιαίου μυελού (*Spinal cord injury, SCI*) προκαλεί μια σειρά διαδικασιών που μπορούν να επεκτείνουν περαιτέρω τη βλάβη (δευτερογενής

βλάβη) ή, εναλλακτικά, μπορεί να αποτελούν μέρος μιας απόκρισης διασφάλισης. Εδώ δείχνουμε ότι μετά από μια μέτρια σοβαρή SCI σε αρουραίους υπάρχει σημαντική και πολύ πρώιμη αύξηση στο περιεχόμενο της σπονδυλικής στήλης σε ενδοκανναβινοειδή 2-αραχιδονυλογλυκερίνης (2-AG) και αραχιδονυλοιθανολαμίδης (ανανδαμίδιο / anandamide, AEA).

Δεδομένου ότι οι 2-AG και AEA δρουν μέσω των υποδοχέων κανναβινοειδών CB1 και CB2, χορηγήσαμε 20 λεπτά μετά τη βλάβη μία μόνο ένεση των αντίστοιχων ανταγωνιστών τους AM281 και AM630 μόνο ή σε συνδυασμό για να εμποδίσουμε τα αποτελέσματα αυτής της πρώιμης συσσώρευσης ενδοκανναβινοειδών. Παρατηρήσαμε ότι η χορήγηση AM281, AM630 ή AM281 συν AM630 εμποδίζει την αυθόρμητη αποκατάσταση κινητήρα των αρουραίων σύμφωνα με την κινητική κλίμακα Basso-Beattie-Bresnahan (BBB). Ωστόσο, ο αποκλεισμός των CB1, CB2 ή και των δύο υποδοχέων παρήγαγε διαφορετικά αποτελέσματα στο ιστοπαθολογικό επίπεδο. Έτσι, η χορήγηση AM630 προκύπτει σε 90 ημέρες μετά από βλάβη σε αυξημένη έκφραση MHC-II από μικρογλοία / μονοκύτταρα του νωτιαίου μυελού και μειωμένο αριθμό σεροτονινεργικών ινών στον οσφυϊκό νωτιαίο μυελό (κάτω από τη βλάβη). Η AM281 ασκούσε τα ίδια αποτελέσματα αλλά επίσης αύξησε τον όγκο του οιδήματος που εκτιμήθηκε με τη μαγνητική τομογραφία. Η συγχορήγηση των AM281 και AM630 παρήγαγε τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση είτε AM281 είτε AM630 καθώς και μειωμένη συντήρηση λευκής ύλης και μυελίνης και αυξημένη μικρογλοίωση στο επίκεντρο. Συνολικά, τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι τα ενδοκανναβινοειδή που δρουν μέσω των υποδοχέων CB1 και CB2 είναι μέρος μιας πρώιμης νευροπροστατευτικής απόκρισης που ενεργοποιείται μετά από SCI που εμπλέκεται στην αυθόρμητη ανάρρωση μετά από μια ατελή αλλοίωση”.

[34] Kwiatkoski, M., Guimaraes, F.S., and Del-Bel, E. (2012, April).

“Cannabidiol-treated rats exhibited higher motor score after cryogenic spinal cord injury” (Οι αρουραίοι που υποβλήθηκαν σε αγωγή με κανναβιδιόλη παρουσίασαν υψηλότερη βαθμολογία κινητικότητας μετά από κρυογενική βλάβη του νωτιαίου μυελού) *Neurotoxicity Research*, 21(3), 271-80.

Περίληψη

“Η κανναβιδιόλη (CBD), ένα μη ψυχοτρόπο συστατικό της κάνναβης, έχει αναφερθεί ότι προκαλεί νευροπροστατευτικά αποτελέσματα σε διάφορα πειραματικά μοντέλα εγκεφαλικής βλάβης. Στόχος μας ήταν να διερευνήσουμε εάν αυτό το φάρμακο θα μπορούσε επίσης να βελτιώσει την κινητική ανάκτηση των αρουραίων που έχουν υποβληθεί σε κρυοτραυματισμό του νωτιαίου μυελού. Οι αρουραίοι κατανεμήθηκαν σε πέντε πειραματικές ομάδες. Τα ζώα υποβλήθηκαν σε λαμινεκτομή στο σπονδυλικό τμήμα T10

που ακολουθήθηκε ή όχι, εφαρμογή υγρού αζώτου για 5 δευτερόλεπτα στο νωτιαίο μυελό στο ίδιο επίπεδο για να προκαλέσει κρουοτραυματισμό. Τα ζώα έλαβαν ενέσεις φορέα ή CBD (20 mg / kg) αμέσως πριν, 3 ώρες μετά και ημερησίως για 6 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Το Basso, Beattie, and Bresnahan motor evaluation test χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της κινητικής λειτουργίας μετά τη βλάβη μία ημέρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση και την πρώτη, την τρίτη και την έβδομη μετεγχειρητική ημέρα. Η έκταση του τραυματισμού αξιολογήθηκε με ιστολογία αιματοξυλίνης-ηωσίνης και έκφραση FosB. Η κρυογονική βλάβη του νωτιαίου μυελού είχε ως αποτέλεσμα σημαντικό έλλειμμα κινητήρα. Οι αρουραίοι που υποβλήθηκαν σε αγωγή με κανναβιδιόλη εμφάνισαν υψηλότερη κίνηση Basso, Beattie και Bresnahan στο τέλος της πρώτης εβδομάδας μετά από τραυματισμό του νωτιαίου μυελού: αλλοιώσεις + όχημα, ημέρα 1: μηδέν, ημέρα 7: τέσσερις και αλλοιώσεις + κανναβιδιόλη 20 mg / kg, ημέρα 1: μηδέν, ημέρα 7: επτά. Επιπλέον, αυτή τη στιγμή υπήρξε μια σημαντική μείωση στην έκταση της βλάβης ιστού και της έκφρασης FosB στο κοιλιακό κέρασ του νωτιαίου μυελού. Η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε ότι η εφαρμογή υγρού αζώτου στο νωτιαίο μυελό προκαλεί αναπαραγώγιμη και ποσοτικοποιήσιμη βλάβη του νωτιαίου μυελού που σχετίζεται με εξασθένηση της κινητικής λειτουργίας. Η κανναβιδιόλη βελτίωσε την κινητική λειτουργική ανάκτηση και τη μείωση της έκτασης της βλάβης, υποδηλώνοντας ότι θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στη θεραπεία των αλλοιώσεων του νωτιαίου μυελού”.

[35] Wilsey, B., Marcotte, T.D., Deutsch, R., Gouaux, B., Sakai, S., and Donaghe, H. (2013, February). “**Low dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain**” (Η χαμηλή δόση εξατμισμένης κάνναβης βελτιώνει σημαντικά τον νευροπαθητικό πόνο) *Journal of Pain*, 14(2), 136-148.

Περίληψη

“Διεξήγαμε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διασταύρωσης που αξιολόγησε την αναλγητική αποτελεσματικότητα της εξατμιζόμενης κάνναβης σε άτομα, τα περισσότερα από τα οποία έπασχαν από νευροπαθητικό πόνο παρά την παραδοσιακή θεραπεία. Τριάντα εννέα ασθενείς με κεντρικό και περιφερικό νευροπαθητικό πόνο υποβλήθηκαν σε μια τυποποιημένη διαδικασία για την εισπνοή μέσης δόσης (3,53%), χαμηλής δόσης (1,29%) ή εικονικής κάνναβης με πρωτεύον αποτέλεσμα να είναι οπτική αναλογική κλίμακα έντασης πόνου. Οι ψυχοδραστικές παρενέργειες και η νευροψυχολογική απόδοση αξιολογήθηκαν επίσης. Τα μοντέλα παλινδρόμησης μικτών αποτελεσμάτων έδειξαν αναλγητική απόκριση στην εξατμιζόμενη κάνναβη. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων των 2 ενεργών ομάδων δόσης ($P > .7$). Ο αριθμός που

απαιτείται για τη θεραπεία (number needed to treat, NNT) για να επιτευχθεί μείωση του πόνου κατά 30% ήταν 3,2 για εικονικό φάρμακο έναντι χαμηλής δόσης, 2,9 για εικονικό φάρμακο έναντι μέτριας δόσης και 25 για μέτρια έναντι χαμηλής δόσης. Καθώς αυτά τα NNTs είναι συγκρίσιμα με εκείνα των παραδοσιακών φαρμάκων για νευροπαθητικό πόνο, η κάνναβη έχει αναλγητική αποτελεσματικότητα, ενώ η χαμηλή δόση είναι εξίσου αποτελεσματική ως ανακούφιση πόνου όπως η μέση δόση. Τα ψυχοδραστικά αποτελέσματα ήταν ελάχιστα και καλά ανεκτά και οι νευροψυχολογικές επιδράσεις ήταν περιορισμένης διάρκειας και ήταν άμεσα αναστρέψιμες εντός 1 έως 2 ωρών. Η εξατμιζόμενη κάνναβη, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις, μπορεί να αποτελέσει μια αποτελεσματική επιλογή για ασθενείς με ανθεκτικό στη θεραπεία νευροπαθητικό πόνο.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ: Η αναλγησία που λαμβάνεται από χαμηλή δόση δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλης (1,29%) σε ασθενείς, οι περισσότεροι από τους οποίους έπασχαν από νευροπαθητικό πόνο παρά τις συμβατικές θεραπείες, είναι κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα. Γενικά, τα μεγέθη επιδράσεων στις γνωστικές εξετάσεις ήταν σύμφωνες με αυτήν την ελάχιστη δόση. Ως αποτέλεσμα, κάποιος δεν μπορεί να προβλέψει σημαντικό αντίκτυπο στην καθημερινή λειτουργία”.

[36] Heutink, M., Post, M.W., Wollaars, M.M., and van Asbeck, F.W. (2011).

“Chronic spinal cord injury pain: pharmacological and non-pharmacological treatments and treatment effectiveness” (Χρόνιος πόνος στη βλάβη του νωτιαίου μυελού: φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές θεραπείες και αποτελεσματικότητα της θεραπείας) *Disability and Rehabilitation*, 33(5), 433-40.

Περίληψη

“ΣΚΟΠΟΣ: Για να περιγράψουμε φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές θεραπείες πόνου που χρησιμοποιούνται για χρόνια πόνο στη βλάβη του νωτιαίου μυελού (chronic spinal cord injury pain, CSCIP) και την τρέχουσα αποτελεσματικότητα θεραπείας σε μεγάλο πληθυσμό στην Ολλανδία με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού (spinal cord injury, SCI).

ΜΕΘΟΔΟΣ: Ταχυδρομική έρευνα μεταξύ 575 ατόμων με SCI. Τα κυριότερα αποτελέσματα ήταν η βαθμολογία έντασης πόνου του ερωτηματολογίου Chronic Pain Grade, οι παρελθούσες και τρέχουσες θεραπείες για τον πόνο και η αντιληπτή αποτελεσματικότητα των τρεχουσών θεραπειών για τον πόνο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 49% (279 άτομα) και 215 ερωτώμενοι (77,1%) είχαν CSCIP. Οι περισσότεροι ερωτηθέντες με CSCIP (62,8%) ανέφεραν περισσότερους από έναν τύπο πόνου, εκ των οποίων ο συχνότερος νευροπαθητικός πόνος αναφέρθηκε (69,3%). Από αυτή την ομάδα

με CSCIΡ, το 63,8% επί του παρόντος εμπλέκεται σε κάποιο είδος θεραπείας, αλλά ωστόσο αναφέρθηκαν υψηλά επίπεδα πόνου (μέσος όρος 52,8 σε κλίμακα 0-100). Το μασάζ (θεραπεία) / χαλάρωση (προπόνηση), αντισπασμωδικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (*non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*) ήταν οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες θεραπείες. Οι τρέχουσες θεραπείες που θεωρήθηκαν πιο συχνά ως αποτελεσματικές ήταν ο βελονισμός / μαγνητισμός, η κάνναβη / αλκοόλ, η φυσικοθεραπεία και η άσκηση, και το μασάζ (θεραπεία) / χαλάρωση (προπόνηση). Τα TENS/ultrasound και τα αντικαταθλιπτικά θεωρήθηκαν λιγότερο συχνά ως αποτελεσματικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Πολλές θεραπείες πόνου SCI έχουν δοκιμαστεί. Ο βελονισμός / μαγνητισμός, η κάνναβη / αλκοόλ και η φυσικοθεραπεία και η άσκηση θεωρήθηκαν πιο αποτελεσματικές. Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την καθιέρωση αποτελεσματικών θεραπειών για τα συμπτώματα SCI”.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Τα κανναβινοειδή μειώνουν τον όγκο της έμφραξης και βελτιώνουν τη λειτουργική έκβαση μετά από εγκεφαλικά επεισόδια (England, Hind, Rasid & O'Sullivan, 2015)[37]. Όταν χορηγείται σύντομα μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο, η CBD προστατεύει ειδικά τους νευρώνες και τα αστροκύτταρα από βλάβες και ως εκ τούτου οδηγεί σε βελτιωμένη λειτουργική, ιστολογική, βιοχημική και νευροσυμβατική ανάκτηση (Lafuente et al., 2011)[38].

[37] England, T.J., Hind, W.H., Rasid, N.A., and O'Sullivan, S.E. (2015, March).

“Cannabinoids in experimental stroke: a systematic review and meta-analysis” (Κανναβινοειδή σε πειραματικό εγκεφαλικό: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση) *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(3), 348-58.

Περίληψη

“Τα κανναβινοειδή (*Cannabinoids, CBs*) δείχνουν ότι υπόσχονται νευροπροστατευτικά μέσα με ορισμένους παράγοντες που έχουν ήδη χορηγηθεί σε ανθρώπους για άλλες συνθήκες. Εξετάσαμε συστηματικά τα CBs σε προκλινικό εγκεφαλικό επεισόδιο για την καθοδήγηση περαιτέρω πειραματικών πρωτοκόλλων. Επιλέξαμε ελεγχόμενες μελέτες που εκτιμούν την οξεία χορήγηση CBs για πειραματικό εγκεφαλικό επεισόδιο, που προσδιορίζονται μέσω συστηματικών αναζητήσεων. Τα δεδομένα εξήχθησαν στον όγκο, την έκβαση και την ποιότητα της αλλοίωσης και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως τυποποιημένη μέση διαφορά (*standardized mean difference, SMD*) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (*confidence intervals, CIs*). Συνολικά,

144 πειράματα (34 δημοσιεύσεις) αξιολόγησαν τα CBs σε όγκο εμφράγματος σε 1.473 ζώα. Τα κανναβινοειδή μείωσαν τον όγκο της έμφραξης σε παροδική ισχαιμία (SMD -1,41 (95% CI -1,71), -1,11) $P < 0,00001$) και σε μόνιμη (-1,67 (-2,08, -1,27), $P < 0,00001$) και σε όλες τις υποκατηγορίες: τα ενδοκανναβινοειδή -1,72 (-2,62, -0,82), $P = 0,0002$), CB1 / CB2 προσδέματα (-1,75 (-2,19, -1,31), $P < 0,00001$) 0,001), κανναβιδιόλη (-1,20 (-1,63, -0,77), $P < 0,00001$), Δ(9)-τετραϋδροκανναβινόλη (-1,43 (-2,01, -0,86), $P < 0,00001$) -4,24, -1,56), $P < 0,0001$). Οι πρώιμες και οι καθυστερημένες νευρώσεις βελτιώθηκαν σημαντικά με τη χρήση CB (-1,27 (-1,58, -0,95), $P < 0,00001$, -1,63 (-2,64, -0,62), $P < 0,002$ αντίστοιχα) και δεν υπήρξε καμία επίδραση στην επιβίωση. Η στατιστική ετερογένεια και η μεροληψία δημοσίευσης υπήρχαν, η διάμεση ποιότητα της μελέτης ήταν 4 (εύρος 1 έως 6/8). Συνολικά, οι CBs μείωσαν σημαντικά τον όγκο της έμφραξης και βελτίωσαν τη λειτουργική έκβαση σε πειραματικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε ηλικιωμένα, θηλυκά και μεγαλύτερα ζώα, με άλλες συν-νοσηρότητες". [38] Lafuente et al., 2011 (ό.π.)

Σύνδρομο Tourette

Η κάνναβη καταστέλλει αποτελεσματικά τα τικ (αθέλητες σπασμωδικές κινήσεις) και βελτιώνει τα προβλήματα συμπεριφοράς που συνδέονται με το σύνδρομο Tourette (Muller-Vahl, 2013)[39] (Muller-Vahl et al., 2002)[40]. [39] Muller-Vahl, K.R. (2013). "**Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids**" (Αντιμετώπιση του συνδρόμου Tourette με κανναβινοειδή) *Behavioral Neurology*, 27(1), 119-24.

Περίληψη

"Τα κανναβινοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί για εκατοντάδες χρόνια για ιατρικούς σκοπούς. Σήμερα, το κανναβινοειδές δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και το εκχύλισμα κάνναβης ναβιμξιμόλη έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ναυτίας, της ανορεξίας και της σπαστικότητας, αντίστοιχα. Στο σύνδρομο Tourette (Tourette syndrome, TS) αρκετές ανέκδοτες αναφορές παρείχαν αποδείξεις ότι η κάνναβη μπορεί να είναι αποτελεσματική όχι μόνο στην καταστολή των τικ, αλλά και στην αντιμετώπιση συναφών προβλημάτων συμπεριφοράς. Επί του παρόντος, υπάρχουν μόνο δύο ελεγχόμενες δοκιμές που διερευνούν την επίδραση της THC στη θεραπεία του TS. Χρησιμοποιώντας κλινικές κλίμακες τόσο κατ' ιδίαν όσο και του εξεταστή και στις δύο μελέτες μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική μείωση των τικ μετά από θεραπεία με THC σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς να προκαλούνται σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της THC στα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα είναι

ασυνεπή. Σύμφωνα με μια πρόσφατη επισκόπηση του Cochrane σχετικά με την αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών σε TS, δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα, επειδή λείπουν οι δοκιμές μεγαλύτερου χρόνου, συμπεριλαμβανομένου και αυτών με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Παρά την εκτίμηση αυτή, από πολλούς εμπειρογνώμονες, η THC συνιστάται για την αντιμετώπιση του TS σε ενήλικες ασθενείς, όταν οι θεραπείες πρώτης γραμμής απέτυχαν να βελτιώσουν τα τικ. Συνεπώς, σε ανθεκτικούς σε θεραπεία ενήλικες ασθενείς, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η θεραπεία με THC”.

[40] Muller-Vahl, K.R., Schneider, U., Koblenz, A., Jobges, M., Kolbe, H., Daldrup, T., and Emrich, H.M. (2002, March). **“Treatment of Tourette’s syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial”** (Θεραπεία του συνδρόμου Tourette με Δέλτα 9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC): μία τυχαιοποιημένη δοκιμή διασταύρωσης) *Pharmacopsychiatry*, 35(2), 57-61.

Περίληψη

“Οι ανεκδοτολογικές αναφορές στο σύνδρομο Tourette (Tourette’s syndrome, TS) έχουν δείξει ότι η κάνναβη (*cannabis sativa*) και η δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη (Δέλτα(9)-THC), το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης, μειώνουν τα τικ και τις συναφείς διαταραχές συμπεριφοράς. Πραγματοποιήσαμε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διασταύρωσης μίας δόσης της Δέλτα(9)-THC (5,0, 7,5 ή 10,0 mg) σε 12 ενήλικες TS ασθενείς. Η σοβαρότητα των τικ αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια κλίμακα αυτο-αξιολόγησης (λίστα συμπτωμάτων του συνδρόμου Tourette / Tourette’s syndrome Symptom List, TSSL) και βαθμολογίες εξεταστών (Shapiro Tourette’s syndrome Severity Scale, Yale Global Tic Severity Scale, Tourette’s syndrome Global Scale). Χρησιμοποιώντας την TSSL, οι ασθενείς βαθμολόγησαν επίσης τη σοβαρότητα των συναφών διαταραχών συμπεριφοράς. Οι κλινικές αλλαγές συσχετίστηκαν με τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της THC και των μεταβολιτών της, 11-υδροξυ-Δέλτα(9)-τετραϋδροκανναβινόλης (11-hydroxy-Delta(9)-tetrahydrocannabinol, 11-OH-THC) και 11-νορ-Δέλτα(9)-τετραϋδροκανναβινόλη-9-καρβοξυλικό οξύ (11-nor-Delta(9)-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid, THC-COOH). Χρησιμοποιώντας την TSSL, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των τικ ($p = 0.015$) και της ιδεοληπτικής συμπεριφοράς (*obsessive-compulsive behavior*, OCB) ($p = 0.041$) μετά από θεραπεία με Δέλτα(9)-THC σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βαθμολογίες των εξεταστών κατέδειξαν σημαντική διαφορά για τα υποκείμενα ‘πολύπλοκα κινητικά τικ’ ($p = 0,015$) και μια τάση προς σημαντική βελτίωση για τα υποκείμενα ‘κινητικά τικ’ ($p = 0,065$), ‘απλά

κινητικά τικ' ($p = 0,093$) και 'φωνητικά τικ' ($p = 0,093$). Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πέντε ασθενείς εμφάνισαν ήπιες, παροδικές παρενέργειες. Υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βελτίωσης των τικ και της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος 11-OH-THC. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από αυτή την πιλοτική μελέτη υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με μία δόση με Δέλτα(9)-THC είναι αποτελεσματική και ασφαλής στη θεραπεία των τικ και της OCB στην TS. Μπορεί να υποθέσουμε ότι οι κλινικές επιδράσεις μπορεί να προκληθούν από την 11-OH-THC. Για την επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων απαιτείται πιο μακροχρόνια μελέτη".

Όγκοι του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού

Η CBD έχει δείξει ότι έχει αντικαρκινικές ιδιότητες, με μία μελέτη δείχνει ότι αναστέλλει σημαντικά την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων (Massi et al., 2004) [41].

[41] Massi, P., Vaccani, A., Ceruti, S., Colombo, A. Abbracchio, M.P., and Parolaro, D. (2004, March). "**Antitumor effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines**" (Αντι-νεοπλασματικές επιδράσεις της κανναβιδιόλης, ενός μη ψυχοδραστικού ενεργού κανναβινοειδούς, σε κυτταρικές σειρές ανθρώπινου γλοιώματος) *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(3), 838-45.

Περίληψη

"Πρόσφατα, τα κανναβινοειδή (cannabinoids, CBs) έχουν αποδειχθεί ότι διαθέτουν αντικαρκινικές ιδιότητες. Επειδή η ψυχοδραστικότητα των κανναβινοειδών ενώσεων περιορίζει τη φαρμακευτική τους χρήση, αναλάβαμε την παρούσα μελέτη για να αξιολογήσουμε την *in vitro* αντι-πολλαπλασιαστική ικανότητα της κανναβιδιόλης (CBD), μιας μη ψυχοδραστικής κανναβινοειδούς ένωσης, σε κυτταρικές γραμμές ανθρώπινου γλοιώματος U87 και U373. Η προσθήκη CBD στο μέσο καλλιέργειας οδήγησε σε μια δραματική πτώση του μιτοχονδριακού οξειδωτικού μεταβολισμού [3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H tetrazolium bromide test] και βιωσιμότητας σε κύτταρα γλοιώματος, ένας τρόπος εξαρτώμενος από τη συγκέντρωση ο οποίος ήταν ήδη εμφανής 24 ώρες μετά την έκθεση σε CBD, με εμφανές IC(50) 25 μM . Το αντι-πολλαπλασιαστικό αποτέλεσμα της CBD παρεμποδίστηκε μερικώς από τον ανταγωνιστή του υποδοχέα CB2 N-[(1S)-endo-1,3,3-trimethylbicyclo[2,2,1]heptan-2-yl]-5-(4-chloro-3-methylphenyl)-1-(4-methylbenzyl)-pyrazole-3-carboxamide (SR144528; SR2) και άλφα-τοκοφερόλη. Αντίθετα, ο ανταγωνιστής του υποδοχέα κανναβινοειδούς CB1 N-(piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboximide hydrochloride (SR141716; SR1), η καψασεπίνη

(ανταγωνιστής υποδοχέα βανιλλοειδών), οι αναστολείς της παραγωγής κεραμιδίου ή η τοξίνη του κοκκύτη δεν αντέστρεψαν τα αποτελέσματα της CBD. Παρουσιάζουμε επίσης, για πρώτη φορά, ότι το αντι-πολλαπλασιαστικό αποτέλεσμα της CBD συσχετίστηκε με επαγωγή απόπτωσης, όπως προσδιορίστηκε με κυτταροφθορισμομετρική ανάλυση και χρώση με μονόκλωνο DNA, η οποία δεν αναστράφηκε από ανταγωνιστές κανναβινοειδών. Τέλος, η CBD, χορηγείται s.c. σε γυμνούς ποντικούς με δόση 0,5 mg / ποντικό, αναστέλλει σημαντικά την ανάπτυξη υποδόρια εμφυτευμένων κυττάρων ανθρώπινου γλοιώματος U87. Συμπερασματικά, η μη-ψυχοδραστική CBD ήταν ικανή να παράγει μία σημαντική αντικαρκινική δράση τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, υποδεικνύοντας έτσι μια πιθανή εφαρμογή της CBD ως αντι-νεοπλασματικού παράγοντα”.

Πολιτείες που έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης για νευρολογικές διαταραχές

Καμιά πολιτεία δεν περιλαμβάνει τον γενικό όρο “νευρολογικές διαταραχές” στη λίστα με τις εγκεκριμένες συνθήκες για την ιατρική χρήση κάνναβης, παρόλο που η Πενσυλβανία επιτρέπει τη χρήση κάνναβης για “βλάβη του νευρικού ιστού του νωτιαίου μυελού με αντικειμενική νευρολογική ένδειξη αδικαιολόγητης σπαστικότητας”. Επιπλέον, πολλές άλλες πολιτείες επιτρέπουν την ιατρική χρήση της κάνναβης για τη θεραπεία συγκεκριμένων νευρολογικών διαταραχών.

Για παράδειγμα, η ιατρική χρήση της κάνναβης για την αντιμετώπιση της ALS έχει εγκριθεί από Αριζόνα, Αρκάνσας, Κονέκτικατ, Ντέλαγουερ, Φλόριντα, Γεωργία, Μινεσότα, Νιου Χάμσαϊρ, Νιου Τζέρσι, Νέο Μεξικό, Νέα Υόρκη, Βόρεια Ντακότα, Οχάιο και Πενσυλβανία.

Οι πολιτείες Αλαμπάμα, Κονέκτικατ, Ντέλαγουερ, Φλόριντα, Γεωργία, Αϊόβα, Λουιζιάνα, Μέιν, Μισισιπής, Μιζούρι, Νιου Χάμσαϊρ, Νιου Τζέρσι, Νέο Μεξικό, Νέα Υόρκη, Βόρεια Καρολίνα, Βόρεια Ντακότα, Οχάιο, Οκλαχόμα, Πενσυλβανία, Βιρτζίνια, Ουισκόνσιν και Ουαϊόμινγκ, έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης για τη αντιμετώπιση είτε της επιληψίας είτε των διαταραχών κρίσεων.

Οι Καλιφόρνια και Ιλλινόις έχουν εγκρίνει ειδικά την ιατρική χρήση της κάνναβης για την αντιμετώπιση της ημικρανίας.

Οι Αρκάνσας, Μοντάνα, Νέο Μεξικό, Νέα Υόρκη και Πενσυλβανία έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης για την αντιμετώπιση της νευροπάθειας.

Οι Νέο Χάμσαϊρ, Νέο Μεξικό, Νέα Υόρκη, Βόρεια Ντακότα, Οχάιο και Πενσυλβάνια έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης ειδικά για τη αντιμετώπιση των τραυματισμών του νωτιαίου μυελού.

Οι Αρκάνσας, Ιλλινόις, Μινεσότα και Οχάιο έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης ειδικά για τη αντιμετώπιση του συνδρόμου Tourette.

Οι Κονέκτικατ, Φλόριντα, Γεωργία, Ιλλινόις, Μέιν, Μασαχουσέτη, Νιου Χάμσαϊρ, Νέο Μεξικό, Νέα Υόρκη, Οχάιο και Πενσυλβάνια έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης για την αντιμετώπιση της νόσου του Parkinson.

Οι Αλάσκα, Κονέκτικατ, Φλόριντα, Γεωργία, Ιλλινόις, Μέιν, Μασαχουσέτη, Νιου Χάμσαϊρ, Νιου Τζέρσι, Νέο Μεξικό, Νέα Υόρκη, Οχάιο, Πενσυλβάνια και Βερμόντ έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης για την αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Οι Αλάσκα, Αριζόνα, Αρκάνσας, Καλιφόρνια, Κολοράντο, Κονέκτικατ, Ντελάγουερ, Φλόριντα, Γεωργία, Χαβάη, Ιλινόις, Λουιζιάνα, Μέιν, Μασαχουσέτη, Μίσιγκαν, Μινεσότα, Μοντάνα, Νεβάδα, Νέο Χάμσαϊρ, Νέο Τζέρσι, Νέο Μεξικό, Νέα Υόρκη, Βόρεια Ντακότα, Οχάιο, Όρεγκον, Πενσυλβάνια, Ρόουντ Άιλαντ, Βερμόντ και Ουάσινγκτον επιτρέπουν νομικά την ιατρική χρήση της κάνναβης για την αντιμετώπιση του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων και των όγκων.

Επί του παρόντος, καμία πολιτεία δεν έχει εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης για τη αντιμετώπιση του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ωστόσο, στην Ουάσινγκτον, κάθε κατάσταση μπορεί να εγκριθεί για ιατρική χρήση της κάνναβης εφ' όσον ένας γιατρός με άδεια εξασκήσεως του ιατρικού επαγγέλματος στην DC συστήνει τη θεραπεία. Επιπλέον, διάφορες άλλες πολιτείες εξετάζουν το ενδεχόμενο να επιτραπεί η ιατρική χρήση της κάνναβης για τη αντιμετώπιση νευρολογικών διαταραχών με τη σύσταση ενός γιατρού κατά περίπτωση. Αυτές περιλαμβάνουν: Καλιφόρνια (οποιαδήποτε ασθένεια εξουθενωτικής ανάγκης όπου η ιατρική χρήση της κάνναβης έχει προταθεί από γιατρό), Κοννέκτικατ (άλλες ιατρικές καταστάσεις μπορούν να εγκριθούν από το Τμήμα Προστασίας Καταναλωτών), Μασαχουσέτη (άλλες προϋποθέσεις όπως καθορίζονται γραπτώς από έναν ειδικό γιατρό του ασθενούς), Νεβάδα και Όρεγκον και Ρόουντ Άιλαντ (άλλες καταστάσεις που υπόκεινται σε έγκριση), Ουάσινγκτον (οποιοδήποτε “τερματική ή εξουθενωτική κατάσταση”).

Επιπλέον, διάφορες πολιτείες έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης για συμπτώματα που συνήθως σχετίζονται με νευρολογικές διαταραχές.

Πολλές πολιτείες έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης ειδικά για τη αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Σε αυτές περιλαμβάνονται: Αλάσκα, Αριζόνα, Καλιφόρνια, Κολοράντο, Ντέλαγουερ, Χαβάη, Μείν, Μέριλαντ, Μίσιγκαν, Μοντάνα, Νέο Μεξικό, Οχάιο, Όρεγκον, Πενσιλβάνια, Ρόουντ Άιλαντ και Βερμόντ.

Οι πολιτείες Νεβάδα, Νιου Χάμσαϊρ, Βόρεια Ντακότα, Μοντάνα, Οχάιο και το Βερμόντ επιτρέπουν την ιατρική χρήση της κάνναβης για την αντιμετώπιση του “έντονου πόνου”.

Οι πολιτείες Αρκάνσας, Μινεσότα, Οχάιο, Πενσιλβάνια και Ουάσιγκτον έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης για την αντιμετώπιση του “δυσεπίλυτου πόνου”.

Οι Αλάσκα, Αριζόνα, Αρκάνσας, Καλιφόρνια, Κολοράντο, Ντέλαγουερ, Χαβάη, Λουιζιάνα, Μέριλαντ, Μίσιγκαν, Μινεσότα, Μοντάνα, Νεβάδα, Νιου Χάμσαϊρ, Βόρεια Ντακότα, Οχάιο, Όρεγκον, Πενσιλβάνια (για δυσεπίλυτες επιληπτικές κρίσεις), Ρόουντ Άιλαντ, Τενεσί (για δυσεπίλυτες κρίσεις), Βερμόντ και Ουάσιγκτον έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης για τη αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων.

Οι Αριζόνα, Αρκάνσας, Καλιφόρνια, Κολοράντο, Ντέλαγουερ, Φλόριντα, Χαβάη, Μέριλαντ, Μίσιγκαν, Μινεσότα, Μοντάνα, Νεβάδα, Νιου Χάμσαϊρ, Όρεγκον, Ρόουντ Άιλαντ και Ουάσιγκτον έχουν εγκρίνει την ιατρική χρήση της κάνναβης για την αντιμετώπιση των σπασμών.

Πρόσφατες μελέτες σχετικά με την επίδραση της κάνναβης στις νευρολογικές διαταραχές

* Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, Hung P, Lerner JT, Sankar R., (2015) “***Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome***” (Η αντιληπτή αποτελεσματικότητα των εκχυλισμάτων κάνναβης εμπλουτισμένων με κανναβιδιόλη για τη θεραπεία της παιδικής επιληψίας: Ενδεχόμενος ρόλος για τους σπασμούς σε παιδιά και το σύνδρομο Lennox-Gastaut) *Epilepsy Behav.* 2015 Jun;47:138-41

Περίληψη

“Υπάρχει μεγάλη ανάγκη για ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπείες για τη θεραπεία των παιδικών σπασμών (infantile spasms, IS) και του συνδρόμου Lennox-Gastaut (Lennox-Gastaut syndrome, LGS). Με βάση ανεπίσημες αναφορές και περιορισμένη εμπειρία σε μια ανοιχτή μελέτη, η κανναβιδιόλη (CBD) έλαβε τεράστια προσοχή ως πιθανή θεραπεία για την παιδιατρική επιληψία, ειδικά για το σύνδρομο Dravet. Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις συγκεκριμένης χρησιμότητας για τη θεραπεία των IS και του LGS.

Επιδιώξαμε να τεκμηριώσουμε τις εμπειρίες των παιδιών με IS ή/και LGS που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με παρασκευάσματα κάνναβης εμπλουτισμένα με CBD. Διεξήγαμε μια σύντομη επιγραμμική έρευνα για τους γονείς που διέθεταν παρασκευάσματα εμπλουτισμένα με CBD για τη θεραπεία της επιληψίας των παιδιών τους. Προσυπογράψαμε ειδικά γονείς παιδιών με IS και LGS και εστιάσαμε στην αντιληπτή αποτελεσματικότητα, δοσολογία και ανεκτικότητα. Οι ερωτηθέντες της έρευνας συμπεριέλαβαν 117 γονείς παιδιών με επιληψία (συμπεριλαμβανομένων 53 ατόμων με IS ή LGS) που είχαν χορηγήσει προϊόντα CBD στα παιδιά τους. Η αντιληπτή αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα ήταν παρόμοιες σε όλες τις αιτιολογικές ομάδες. Το 80% όλων των γονέων ανέφερε μείωση της συχνότητας των κρίσεων και το 14% ανέφερε πλήρη ελευθερία από κρίσεις. Η επιληψία χαρακτηρίστηκε ως εξαιρετικά ανθεκτική με διάμεση λανθάνουσα κατάσταση από την έναρξη της επιληψίας έως την έναρξη της CBD πέντε ετών, κατά τη διάρκεια της οποίας οι επιληπτικές κρίσεις του ασθενή απέτυχαν να βελτιωθούν μετά από διάμεση οκτώ δοκιμασιών αντιεξαγωγικής φαρμακευτικής αγωγής. Η μέση διάρκεια και η διάμεση δοσολογία της έκθεσης CBD ήταν 6,8 μήνες και 4,3 mg / kg / ημέρα, αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν πολύ λιγότερο συχνές κατά την έκθεση στην CBD, με εξαίρεση την αυξημένη όρεξη (30%). Ένα υψηλό ποσοστό των ερωτηθέντων ανέφερε βελτίωση στον ύπνο (53%), στην εγρήγορση (71%) και στην διάθεση (63%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας CBD. Παρόλο που η μελέτη αυτή υποδεικνύει έναν πιθανό ρόλο της CBD στη θεραπεία της ανθεκτικής παιδικής επιληψίας, συμπεριλαμβανομένων των IS και της LGS, δεν αποτελεί αναγκαστική απόδειξη αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας. Από μεθοδολογική άποψη, η μελέτη αυτή είναι εξαιρετικά ευάλωτη στη μεροληψία της συμμετοχής και περιορίζεται από την έλλειψη τυφλών διαπιστώσεων των αποτελεσμάτων. Οι κατάλληλα ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι απαραίτητες για τη διαπίστωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας”.

* Lotan I, Treves TA, Roditi Y, Djaldetti R. (2014) “**Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study**” (Χορήγηση κάνναβης για κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα της νόσου του Parkinson: μια ανοιχτή μελέτη παρατήρησης) Clin Neuropharmacol. 2014 Mar-Apr;37(2):41-4

Περίληψη

“ΣΚΟΠΟΣ: Η χρήση κάνναβης ως θεραπευτικού παράγοντα για διάφορες ιατρικές καταστάσεις έχει τεκμηριωθεί καλά. Ωστόσο, οι κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με νόσο του Parkinson (Parkinson disease, PD) έδωσαν αντιφατικά

αποτελέσματα. Σκοπός της παρούσας ανοικτής μελέτης παρατήρησης ήταν να εκτιμηθεί η κλινική επίδραση της κάνναβης σε κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα της PD.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Είκοσι δύο ασθενείς με PD που παρακολούθησαν κλινική κινητικών διαταραχών ενός τριτοβάθμιου ιατρικού κέντρου κατά την περίοδο 2011-2012, αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη και 30 λεπτά μετά το κάπνισμα χρησιμοποιώντας την ακόλουθη διαδικασία: Unified Parkinson Disease Rating Scale, οπτική αναλογική κλίμακα, παρούσα κλίμακα έντασης πόνου, Short-Form McGill Pain Questionnaire, καθώς και Medical Cannabis Survey National Drug and Alcohol Research Center Questionnaire.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η συνολική βαθμολογία μέσου όρου (SD) στην βαθμολογία κλίμακας Unified Parkinson Disease Scale βελτιώθηκε σημαντικά από 33,1 (13,8) σε αρχική τιμή σε 23,2 (10,5) μετά την κατανάλωση κάνναβης ($t = 5,9 \cdot P < 0,001$). Η ανάλυση συγκεκριμένων κινητικών συμπτωμάτων αποκάλυψε σημαντική βελτίωση μετά από θεραπεία σε τρόμο ($P < 0,001$), ακαμψία ($P = 0,004$) και βραδυκινησία ($P < 0,001$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Υπήρξε επίσης σημαντική βελτίωση των βαθμολογιών ύπνου και πόνου. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Η μελέτη δείχνει ότι η κάνναβη μπορεί να έχει μια θέση στο θεραπευτικό οπλοστάσιο του PD. Απαιτούνται μεγαλύτερες, ελεγχόμενες μελέτες για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων”.

* Alvarez FJ, Lafuente H, Rey-Santano MC, Mielgo VE, Gastiasoro E, Rueda M, Pertwee RG, Castillo AI, Romero J, Martínez-Orgado J., (2008)

“Neuroprotective effects of the nonpsychoactive cannabinodi cannabidiol in hypoxic-ischemic newborn piglets” (Νευροπροστατευτικά αποτελέσματα του μη ψυχοδραστικού κανναβινοειδούς κανναβιδιόλης σε υποξικά-ισχαιμικά νεογέννητα χοιρίδια) *Pediatr Res.* 2008 Dec;64(6):653-8

Περίληψη

“Για να δοκιμαστούν τα νευροπροστατευτικά αποτελέσματα του μη-ψυχοδραστικού κανναβινοειδούς κανναβιδιόλη (CBD), τα χοιρίδια έλαβαν i.v. CBD ή όχημα μετά από υποξία-ισχαιμία (HI: προσωρινή απόφραξη και των δύο καρωτιδικών αρτηριών συν υποξία). Τα μη-υποξικά-ισχαιμικά εικονικώς-χειρουργικά χοιρίδια που λειτουργούσαν ψευδο-ισχαιμικά παρέμειναν ως μάρτυρες. Η βλάβη του εγκεφάλου μελετήθηκε με φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρης ακτινοβολίας (near-infrared spectroscopy, NIRS) και ηλεκτροεγκεφαλογραφία ενσωματωμένη στο πλάτος (amplitude-integrated electroencephalography, aEEG) και με ιστολογική αξιολόγηση (χρώση Nissl και FluoroJadeB). Σε όχημα HI +, το HI οδήγησε σε σοβαρή εγκεφαλική αιμοδυναμική και μεταβολική δυσλειτουργία, όπως αντανακλάται στο NIRS με

αύξηση του συνολικού δείκτη Hb (THI) και μείωση της εξαγωγής οξυγόνωσης κλασματικών ιστών (FTOE), στην HI + CBD η αύξηση της THI ήταν αμβλύ και η FTOE παρέμεινε παρόμοια με την SHAM. Η HI μειώθηκε ευρέως στο εύρος του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, το οποίο δεν ανακτήθηκε σε HI + όχημα, υποδεικνύοντας εγκεφαλική υπολειτουργία, οι επιληπτικές κρίσεις παρατηρήθηκαν σε όλο το HI + όχημα. Σε HI + CBD, ωστόσο, το εύρος EEG ανακτήθηκε στο 46,4, 7,8% της γραμμής βάσης και οι επιληπτικές κρίσεις εμφανίστηκαν μόνο σε 4/8 χοιρίδια (αμφότερα $p < 0,05$). Ο αριθμός των βιώσιμων νευρώνων μειώθηκε και ο αριθμός των εκφυλιστικών νευρώνων αυξήθηκε σε HI + όχημα. Η CBD μείωσε τα δύο αποτελέσματα κατά περισσότερο από 50%. Η χορήγηση της CBD ήταν απαλλαγμένη από παρενέργειες. Επιπλέον, η χορήγηση της CBD συσχετίστηκε με καρδιακά, αιμοδυναμικά και αναπνευστικά ευεργετικά αποτελέσματα. Συμπερασματικά, η χορήγηση της CBD μετά από την HI μείωσε τη βραχυπρόθεσμη εγκεφαλική βλάβη και συσχετίστηκε με εξωεγκεφαλικά οφέλη”.

* Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P; Sativex Spasticity Study Group. (2011) ***“A randomized double-blind-placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®)), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis”*** (Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη παράλληλης ομάδας, εμπλουτισμένου σχεδιασμού ναβιμινοξολών (Sativex), ως πρόσθετη θεραπεία, σε άτομα με ανθεκτική σπαστικότητα που προκαλείται από πολλαπλή σκλήρυνση) Eur J Neurol. 2011 Sep;18(9):1122-31

Περίληψη

“ΙΣΤΟΡΙΚΟ: Η σπαστικότητα είναι μια δυσάρεστη επιπλοκή της πολλαπλής σκλήρυνσης, που επηρεάζει πολλούς ασθενείς με την πάθηση. Αναφέρουμε την πρώτη Φάση 3 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ενός από του στόματος παράγοντα αντισπασμωδικότητας για τη χρήση ενός εμπλουτισμένου σχεδιασμού μελέτης.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Μία 19 εβδομάδων παρακολούθηση, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλης ομάδας σε άτομα με σπαστικότητα σκλήρυνσης κατά πλάκας όχι πλήρως ανακουφισμένη με την τρέχουσα θεραπεία αντισπασμωδικότητας. Τα άτομα υποβλήθηκαν σε αγωγή με ναβιμιξιμόλες, ως πρόσθετη θεραπεία, με ένα μόνο τυφλό τρόπο για 4 εβδομάδες, μετά από τις οποίες οι ασθενείς που πέτυχαν βελτίωση της σπαστικότητας $\geq 20\%$ προχώρησαν σε τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τα 572 άτομα που συμμετείχαν, τα 272 πέτυχαν βελτίωση $\geq 20\%$ μετά από 4 εβδομάδες μιας τυφλής θεραπείας και 241 τυχαιοποιήθηκαν. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η διαφορά μεταξύ θεραπειών στη μέση κλίμακα αριθμητικής βαθμολόγησης σπαστικότητας (Numeric Rating Scale, NRS) στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη φάση της μελέτης. Η ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (Intention-to-treat, ITT) έδειξε μια πολύ σημαντική διαφορά υπέρ των ναβιξιμολών ($P = 0,0002$). Η Secondary end-points of responder analysis, η Spasm Frequency Score, η Sleep Disturbance NRS Patient, ο φροντιστής και ο Carer and Clinician Global Impression of Change ήταν όλοι σημαντικοί υπέρ των ναβιξιμολών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο εμπλουτισμένος σχεδιασμός μελέτης παρέχει μια μέθοδο προσδιορισμού της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των ναβιξιμολών με τρόπο που αντικατοπτρίζει πληρέστερα την προτεινόμενη κλινική πρακτική, περιορίζοντας την έκθεση σε εκείνους τους ασθενείς που είναι πιθανό να επωφεληθούν από αυτήν. Ως εκ τούτου, η διαφορά μεταξύ ενεργού και εικονικού φαρμάκου πρέπει να αντικατοπτρίζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του πληθυσμού που προορίζεται για θεραπεία”.

* Müller-Vahl KR, (2003) “**Cannabinoids reduce symptoms of Tourette’s syndrome**” (Τα κανναβινοειδή μειώνουν τα συμπτώματα του συνδρόμου Tourette) Expert Opin Pharmacother. 2003 Oct;4(10):1717-25

Περίληψη

“Επί του παρόντος, η θεραπεία του συνδρόμου Tourette (Tourette's syndrome, TS) δεν είναι ικανοποιητική. Ως εκ τούτου, αυξάνεται το ενδιαφέρον για νέες θεραπευτικές στρατηγικές. Οι ανεκδοτικές αναφορές υποδεικνύουν ότι η χρήση κάνναβης μπορεί να βελτιώσει όχι μόνο τα τικ, αλλά και προβλήματα συμπεριφοράς σε ασθενείς με TS. Μια μεμονωμένης δόσης, διασταυρούμενη μελέτη σε 12 ασθενείς, καθώς και μια τυχαιοποιημένη μελέτη 6 εβδομάδων σε 24 ασθενείς, έδειξε ότι η δέλτα9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC), το ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης, μειώνει τα τικ σε ασθενείς με TS. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν παρατηρήθηκε καμία βλάβη στις νευροψυχολογικές επιδόσεις. Εάν τα καλά εδραιωμένα φάρμακα είτε δεν βελτιώνουν τα τικ είτε προκαλούν σημαντικές ανεπιθύμητες παρενέργειες, σε ενήλικες ασθενείς, η θεραπεία με Δέλτα9-THC πρέπει να δοκιμαστεί. Προς το παρόν, παραμένει αδιευκρίνιστο εάν η φυτική κάνναβη, διαφορετικοί φυσικοί ή συνθετικοί αγωνιστές κανναβινοειδών CB1 υποδοχέων ή παράγοντες που παρεμποδίζουν την αδρανοποίηση των ενδοκανναβινοειδών, μπορεί να έχουν το καλύτερο προφίλ αρνητικών επιπτώσεων στο TS”.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

* **Disorder Index.** (n.d.). (Κατάλογος Διαταραχών) National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

Retrieved from http://www.ninds.nih.gov/disorders/disorder_index.htm#A.

* More, S.V., and Choi, D.K. (2015, April). "**Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection**" (Υποσχόμενες θεραπείες με βάση τα κανναβινοειδή για τη νόσο του Parkinson: κινητικά συμπτώματα στη νευροπροστασία) *Molecular Neurodegeneration*, 10, 17.

Περίληψη

“Η νόσος του Parkinson (Parkinson's disease, PD) είναι μια αργή ύπουλη νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στον μεσεγκέφαλο. Παρόλο που αρκετές πρόσφατες προκλινικές προόδους έχουν προταθεί για τη θεραπεία της PD, δεν υπάρχει σχεδόν καθόλου κλινικά αποδεδειγμένο νέο θεραπευτικό για τη θεραπεία της. Αυξανόμενες ενδείξεις υποδεικνύουν μια εξέχουσα λειτουργική διαμόρφωση του συστήματος κανναβινοειδούς σηματοδότησης στα βασικά γάγγλια. Ως εκ τούτου, η χρήση κανναβινοειδών ως νέου θεραπευτικού στόχου έχει προταθεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την PD. Τα στοιχεία του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στο νευρικό κύκλωμα των βασικών γαγγλίων όπου αλληλεπιδρούν αμφίδρομα με ντοπαμινεργικά, γλουταμινεργικά και GABAergic συστήματα σηματοδότησης. Καθώς το σύστημα σηματοδοσίας κανναβινοειδούς υφίσταται ένα διφασικό πρότυπο αλλαγής κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της PD, εξηγεί την αναστολή κινητικότητας που συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς με PD. Οι αγωνιστές κανναβινοειδών όπως WIN-55,212-2 έχουν καταδειχθεί πειραματικά ως νευροπροστατευτικοί παράγοντες στην PD, σε σχέση με την ικανότητά τους να καταστέλλουν τη διεγερτοτοξικότητα, τη γλοιακή ενεργοποίηση και την οξειδωτική βλάβη που προκαλεί εκφυλισμό ντοπαμινεργικών νευρώνων. Επιπρόσθετα οφέλη που παρέχονται από σχετιζόμενες με κανναβινοειδές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων των CE-178253, ολεολελαιθανολαμιδίου, ναβιλόνης και HU-210 έχουν αναφερθεί ότι έχουν αποτελεσματικότητα κατά της βραδυκινησίας και της δυσκινησίας που προκαλείται από τη λεβοντόπα σε PD. Παρά τις πολλά υποσχόμενες προκλινικές μελέτες για PD, η χρήση κανναβινοειδών δεν έχει μελετηθεί εκτενώς σε κλινικό επίπεδο. Σε αυτήν την ανασκόπηση, επαναξιολογούμε τα υπάρχοντα στοιχεία που υποδηλώνουν τη συμμετοχή του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος στην αιτία, τη συμπτωματολογία και τη θεραπεία της PD. Θα προσπαθήσουμε να

εντοπίσουμε τα μελλοντικά θέματα έρευνας που θα βοηθήσουν στην κατανόηση των πιθανών θεραπευτικών ωφελειών του συστήματος κανναβινοειδών για τη θεραπεία της PD”.

* **Neurological Disorders. (n.d.).** (Νευρολογικές διαταραχές) UCSF Medical Center.

Retrieved from http://www.ucsfhealth.org/conditions/neurological_disorders/

* Szaflarski, J.P., and Bebin, E.M. (2014, December). **Cannabis, cannabidiol, and epilepsy—from receptors to clinical response.** (Κάνναβη, κανναβιδιόλη και επιληψία - από τους υποδοχείς έως την κλινική ανταπόκριση) *Epilepsy & Behavior*, 41, 277-82.

Περίληψη

“Η ψυχαγωγική χρήση της κάνναβης σε ενήλικες με επιληψία είναι ευρέως διαδεδομένη. Η χρήση κάνναβης για ιατρικούς σκοπούς γίνεται επίσης πιο διαδεδομένη. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιούνται διάφορα παρασκευάσματα κάνναβης με ποικίλες περιεκτικότητες και περιεχόμενο. Οι πρόσφατες αλλαγές στο νομικό περιβάλλον έχουν βελτιώσει τη διαθεσιμότητα προϊόντων με υψηλές συγκεντρώσεις κανναβιδιόλης (CBD) και χαμηλής συγκέντρωσης τετραϋδροκανναβινόλης (THC). Υπάρχουν κάποιες ανεπιθύμητες ενδείξεις για την πιθανή αποτελεσματικότητά τους, αλλά οι μηχανισμοί αυτής της δράσης δεν είναι απολύτως σαφείς. Κάποιοι υποψιάζονται την ύπαρξη συνέργειας ή “συνδυαστικής επίδρασης” (entourage effect) μεταξύ της CBD και της THC. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η THC δρα μέσω του κανναβινοειδούς υποδοχέα CB1. Ο μηχανισμός δράσης της CBD είναι λιγότερο σαφής, αλλά είναι πιθανώς πολυφαρμακολογικός. Τα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν το ρόλο του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος στην παραγωγή, τη συντήρηση και τον έλεγχο κρίσεων σε ζωικά μοντέλα επιληψίας. Υπάρχουν σαφή δεδομένα για τις αρνητικές επιπτώσεις της κάνναβης στον αναπτυσσόμενο και ώριμο εγκέφαλο, αν και αυτές οι επιδράσεις φαίνεται να είναι σχετικά ήπιες στις περισσότερες περιπτώσεις. Απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα από καλά σχεδιασμένες μελέτες σχετικά με τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες των προϊόντων CBD ή υψηλής CBD / χαμηλής THC για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων και επιληψίας σε παιδιά και ενήλικες”.

Νευρολογικές διαταραχές - Επισκόπηση της ιατρικής μαριχουάνας
<https://www.medicalmarijuanainc.com/neurological-disorders-medical-marijuana-research-overview/>

ΙΑΤΡΙΚΟ ΜΑΡΙΑΟΥΝΑ ΣΕ ΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
<https://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/650>

Συστηματική ανασκόπηση: Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ιατρικής μαριχουάνας σε επιλεγμένες νευρολογικές διαταραχές
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011465/pdf/NEUROLOGY2013552075.pdf>

Αφηρημένη

Σκοπός:

Για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας της ιατρικής μαριχουάνας σε διάφορες νευρολογικές καταστάσεις.

Μέθοδοι:

Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση της ιατρικής μαριχουάνας (1948-Νοέμβριος 2013) για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS), της επιληψίας και των κινητικών διαταραχών. Βαθμολογήσαμε τις μελέτες σύμφωνα με το πρόγραμμα ταξινόμησης της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας για τα θεραπευτικά αντικείμενα.

Αποτελέσματα:

Τριάντα τέσσερις μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. 8 αξιολογήθηκαν ως κλάσεις Ι.

Συμπεράσματα:

Τα ακόλουθα μελετήθηκαν σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας: (1) Σπαστικότητα: το εκχύλισμα από το στόμα από την κάνναβη (OCE) είναι αποτελεσματικό και οι ναβιξιξιόλες και η τετραϋδροκανναβινόλη (THC) είναι πιθανώς αποτελεσματικές για τη μείωση των μέτρων που επικεντρώνονται

στον ασθενή. είναι δυνατόν τόσο η OCE όσο και η THC να είναι αποτελεσματικές για τη μείωση τόσο των αντικειμενικών όσο και των αντικειμενικών μέτρων σε 1 χρόνο. (2) Κεντρικός πόνος ή επώδυνοι σπασμοί (συμπεριλαμβανομένου του πόνου που σχετίζεται με τη σπαστικότητα, εξαιρουμένου του νευροπαθητικού πόνου): Η OEE είναι αποτελεσματική. Η THC και οι ναβιξιζόλες είναι πιθανώς αποτελεσματικές. (3) Δυσλειτουργία ούρων: οι ναβιξιζόλες είναι πιθανώς αποτελεσματικές για τη μείωση των κενών της κύστης / ημέρα. Το THC και το OCE είναι πιθανώς αναποτελεσματικά για τη μείωση των παραπόνων της ουροδόχου κύστης. (4) Τρόμος: Η THC και η OCE είναι πιθανώς αναποτελεσματικές. οι ναβιξιζόλες είναι πιθανώς αναποτελεσματικές. (5) Άλλες νευρολογικές καταστάσεις: Η OCE είναι πιθανώς αναποτελεσματική για τη θεραπεία της δυσκινησίας που προκαλείται από τη λεβοντόπα σε ασθενείς με νόσο του Parkinson. Τα στοματικά κανναβινοειδή έχουν άγνωστη αποτελεσματικότητα σε συμπτώματα που σχετίζονται με τη μη χορεία της νόσου του Huntington, του συνδρόμου Tourette, της τραχηλικής δυστονίας και της επιληψίας. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της ιατρικής μαριχουάνας θα πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά. Ο κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ψυχοπαθολογικών επιδράσεων ήταν σχεδόν 1%. Η συγκριτική αποτελεσματικότητα της ιατρικής μαριχουάνας έναντι άλλων θεραπειών είναι άγνωστη για αυτές τις ενδείξεις.