

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

**«Η ΧΡΗΣΗ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΕΝΑΣ ΝΕΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ
ΣΤΟΧΟΣ»**

Πτυχιακή Εργασία
Της φοιτήτριας
Αναγνώστου Ηλέκτρας
Α.Μ.:2101

Εποπτεύων Καθηγητής:
Παναγής Γεώργιος

ΡΕΘΥΜΝΟ, 2011

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ	8
1.1 Εισαγωγικά στοιχεία.....	8
1.2. Συμπτωματολογία.....	8
1.3 Η παθοφυσιολογία του νευρώνα και του εγκεφάλου.....	9
1.3.1 Η παθοφυσιολογία του νευράξονα.....	9
1.3.1.1 Αρνητικά συμπτώματα.....	9
1.3.1.2 Ανάκαμψη λειτουργικότητας.....	12
1.3.1.3 Θετικά συμπτώματα.....	15
1.3.2 Πορεία της νόσου.....	18
1.3.3 Εγκεφαλικός φλοιός.....	20
1.4 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	20
1.4.1 Γεωγραφία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης.....	20
1.5 Αίτια Πολλαπλής Σκλήρυνσης.....	21
1.5.1 Γενετικά αίτια.....	21
1.5.2 Μελέτες μετανάστευσης.....	22
1.5.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	23
1.5.3.1 Ηλιακό φως και υπεριώδης ακτινοβολία.....	23
1.5.3.2 Βιταμίνη D.....	23
1.5.3.3 Epstein-Barr και άλλοι ιοί.....	24
1.5.3.4 Άλλοι λοιμώδεις παράγοντες (infective agents).....	26
1.5.3.5 Άλλοι μη-μολυσματικοί παράγοντες.....	26
1.6 Διάγνωση Πολλαπλής Σκλήρυνσης.....	27
1.7 Διαφορική διάγνωση.....	29
1.8 Υπότυποι Πολλαπλής Σκλήρυνσης.....	31

1.9 Θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	32
1.9.1 Παραδοσιακές θεραπείες.....	32
1.9.2 Δεδομένα από δοκιμές στην φάση 3.....	33
1.9.3 Δεδομένα από δοκιμές στην φάση 2.....	34
1.9.4 Θεραπεία συνδυασμού (combination therapy).....	36
1.9.5 Συμπτωματικές θεραπείες της ΠΣ.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ.....	43
2.1 Κάνναβη-Ιστορική Αναδρομή.....	43
2.1.1 Αρχαιότητα έως πρώτη Χριστιανική Εποχή.....	43
2.1.2 Πρώτη Χριστιανική Εποχή έως 18 ^{ος} αιώνας μ.Χ.....	44
2.1.3 19 ^{ος} και 20 ^{ος} αιώνας.....	44
2.2 Η χρήση της κάνναβης.....	50
2.3 Τα κύρια ψυχοδραστικά συστατικά της κάνναβης.....	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: ΤΟ ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ.....	56
3.1 Οι υποδοχείς κανναβινοειδών.....	56
3.1.1 Οι CB ₁ υποδοχείς.....	56
3.1.2 Οι CB ₂ υποδοχείς.....	58
3.1.3 Άλλοι πιθανοί στόχοι για τα κανναβινοειδή.....	58
3.2 Τα ενδογενή κανναβινοειδή.....	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ: ΤΑ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΟΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΟΥΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ.....	62
4.1 Φαρμακοκινητική.....	62
4.2 Επιδράσεις που σχετίζονται με την δράση στο Κ.Ν.Σ.....	64
4.2.1 Ψυχοκινητικές λειτουργίες.....	64
4.2.2 Επιδράσεις στην μνήμη και την μάθηση.....	65
4.2.3 Επιδράσεις στην αντίληψη.....	65
4.2.4 Επιδράσεις στην όρεξη-λήψη τροφής.....	66
4.2.5 Αντιεμετική δράση της κάνναβης.....	66

4.2.6 Πόνος.....	66
4.3 Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	69
4.4 Επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα.....	69
4.5 Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα.....	70
4.6 Επιδράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα.....	70
4.7 Επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα.....	70
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ: ΑΝΤΟΧΗ, ΕΘΙΣΜΟΣ, ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΕΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ.....	72
5.1 Ενισχυτικές ιδιότητες κανναβινοειδών.....	72
5.2 Εξάρτηση και σύνδρομο στέρησης από κανναβινοειδή.....	74
5.3 Θεραπείες απεξάρτησης.....	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ: Η «ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ» ΚΑΝΝΑΒΗ.....	77
6.1 Ο τρόπος επίδρασης των κανναβινοειδών στις διάφορες νόσους.....	77
6.2 Οι «διαταραχές-στόχοι» των κανναβινοειδών.....	78
6.2.1 Πόνος.....	78
6.2.2 Διέγερση της όρεξης.....	80
6.2.3 Ναυτία και έμετος.....	80
6.2.4 Κινητικές δυσλειτουργίες.....	81
6.2.5 Γλαύκωμα.....	81
6.2.6 Νευροπροστασία.....	82
6.2.7 Άλλες διαταραχές.....	83
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ: Η ΧΡΗΣΗ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ.....	86
7.1 Το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών και τα κανναβινοειδή στα πρωτογενή συμπτώματα της ΠΣ.....	86
7.1.1 Τα κανναβινοειδή στην φλεγμονή και την νευροπροστασία στην ΠΣ.....	86
7.1.2 Κανναβινοειδή και ανασοκαταστολή στην ΠΣ.....	90

7.2 Το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών και τα κανναβινοειδή στα δευτερογενή συμπτώματα της ΠΣ.....	93
7.2.1 Κανναβινοειδή στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας στην ΠΣ.....	93
7.2.2 Κανναβινοειδή στην αντιμετώπιση του πόνου από ΠΣ.....	97
7.2.3 Άλλα δευτερογενή συμπτώματα στα οποία επιδρούν τα κανναβινοειδή.....	99
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ: ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΠΣ.....	102
8.1 Γνωστικά ελλείμματα προκαλούμενα από τα κανναβινοειδή στην ΠΣ.....	102
8.2 Ψυχικές διαταραχές προκαλούμενες από κανναβινοειδή στην ΠΣ.....	105
8.3 Συνολική αποτίμηση της χρησιμότητας των κανναβινοειδών στην ΠΣ.....	106
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	111
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	113
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια αυτοάνοση, νευροεκφυλιστική, μη τραυματική νόσος του εγκεφάλου, η οποία παρεμβαίνει με πολλαπλούς τρόπους στην ζωή των πασχόντων. Η φαρμακοθεραπεία που ακολουθείται σήμερα είναι, κατά βάση, συντηρητική, μερικώς αποτελεσματική και προκαλεί διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες δεν είναι ανεκτές από τους ασθενείς. Πολλά ερευνητικά δεδομένα, τα οποία ξεκίνησαν από ανέκδοτους ισχυρισμούς ασθενών με ΠΣ που έκαναν ψυχαγωγική χρήση κάνναβης, υποδεικνύουν μια πιθανή θεραπευτική δράση τους στην νόσο, με λιγότερες, ηπιότερες και πιο ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα.

Σήμερα, που η τεχνολογία και η έρευνα εξελίσσεται με ταχύτατους ρυθμούς, γνωρίζουμε ότι μπορούμε να παρέμβουμε στην ΠΣ με διάφορους τρόπους, βοηθώντας τους πάσχοντες να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους. Ένας τέτοιος στόχος είναι πολύ σημαντικός, αφού οι ασθενείς αυτοί βιώνουν μεγάλη δυσκολία στην προσωπική, κοινωνική και επαγγελματική τους ζωή. Η πρόοδος, λοιπόν, που επιτυγχάνεται στον τομέα της έρευνας κάνει πιο επίκαιρη από ποτέ την συζήτηση για την νόσο, τις θεραπευτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα, τις εναλλακτικές που έχουμε, τους περιορισμούς στην χρήση νέων σκευασμάτων, με σκοπό την βελτίωση της κλινική εικόνας αλλά και της υποκειμενικής αίσθησης των ασθενών για την κατάστασή τους.

Κύριος στόχος της εργασίας αυτής είναι να αναδείξει την πιθανή θεραπευτική αξία της κάνναβης στην ΠΣ. Ο σκοπός είναι να γίνει μια κριτική αξιολόγηση των παρόντων θεραπευτικών προσεγγίσεων σε σύγκριση με τα νέα φαρμακευτικά σκευάσματα κανναβινοειδών σε διάφορα συμπτώματα, πρωτογενή και δευτερογενή, της ΠΣ, αλλά και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να ερευνηθούν διεξοδικά, καθώς μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα στην λειτουργικότητα των ασθενών.

Για να επιτευχθεί αυτό, έγινε εκτενής μελέτη της βιβλιογραφίας και καταγραφή των ερευνητικών δεδομένων πάνω στο ζήτημα. Κύριο κομμάτι της βιβλιογραφίας αποτελούν οι κλινικές και εργαστηριακές μελέτες για την ΠΣ, την κάνναβη, τα κανναβινοειδή, το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών, και τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις. Τα δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν με κριτική άποψη, χωρίς, όμως, μεροληψία υπέρ κάποιας συγκεκριμένης τάσης ή άποψης, ούτως ώστε το συμπέρασμα που θα προκύψει να είναι, όσο το δυνατόν γίνεται, αντικειμενικό.

Αρχικά, αναλύεται η φύση της νόσου, τα πιθανά αίτια της, η συμπτωματολογία, οι διάφοροι υπότυποι που συναντώνται και η φαρμακευτική θεραπεία που χορηγείται στις μέρες μας στους ασθενείς. Προχωρώντας στο κεφάλαιο της κάνναβης και των κανναβινοειδών, παρουσιάζεται η ιστορική διαδρομή της ψυχαγωγικής αλλά και της ιατρικής χρήσης του φυτού *Cannabis sativa*. Καταγράφονται τα κύρια ψυχοδραστικά συστατικά της κάνναβης και

ακολουθεί η εκτενής ανάλυση του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών (υποδοχείς, φυσικά προσδέματα). Αναλύονται οι επιδράσεις των ψυχοδραστικών συστατικών της κάνναβης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, αλλά και σε περιφερικά οργανικά συστήματα, καθώς και η πιθανότητα εξάρτησης, το σύνδρομο στέρησης και οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην απεξάρτηση από κάνναβη. Έπειτα, αναλύεται η θεραπευτική δράση των κανναβινοειδών σε διάφορες νόσους και συμπτώματα. Τέλος, επικεντρωνόμαστε στην χρήση κανναβινοειδών στην ΠΣ, τα εργαστηριακά δεδομένα και τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, τα συμπτώματα της ΠΣ στα οποία μπορούν να παρέμβουν θεραπευτικά, αλλά και στις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν, στην βαρύνουσα σημασία τους και στους περιορισμούς που τίθενται για την χρήση τους στην ιατρική πρακτική.

Στην εργασία αυτή γίνεται προσπάθεια να αναλυθούν όσο το δυνατόν εκτενέστερα, όλες οι πτυχές της νόσου, της χρήσης και της δράσης των κανναβινοειδών, αλλά και η θεραπευτική αξία τους στην ΠΣ και σε άλλες δυσλειτουργίες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

1.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) ή σκλήρυνση κατά πλάκας είναι νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που επηρεάζει την λειτουργία του εγκεφάλου, της σπονδυλικής στήλης και των οπτικών νεύρων, χωρίς βέβαια να επηρεάζει **άμεσα** τα περιφερικά νεύρα. Η συνήθης ηλικία έναρξης της νόσου είναι μεταξύ 15-50 ετών, και αποτελεί την πιο συχνή νευρολογική δυσλειτουργία των νέων που δεν οφείλεται σε τραυματισμό. Τα ποσοστά της ΠΣ φαίνεται να αυξάνονται τα τελευταία χρόνια, ενώ είναι πιο συχνή στις γυναίκες παρά στους άντρες (Hurwitz, 2009). Είναι η πιο συχνή φλεγμονώδης διαταραχή του ΚΝΣ και κύρια αιτία ανικανότητας στους νέους. Φαίνεται ότι είναι μια αυτοάνοση ασθένεια που επιτίθεται στη μυελίνη ή τα ολιγοδενδροκύτταρα του ΚΝΣ (Milo & Kahana, 2010). Οι λειτουργίες της μυελίνης στο νευρικό σύστημα παρατίθενται αναλυτικά στο παράρτημα.

1.2 Συμπτωματολογία

Οι κύριες βλάβες/αλλοιώσεις στο ΚΝΣ που προκαλούνται από την ΠΣ είναι φλεγμονή, απομυελίνωση και καταστροφή των νευραξόνων (Hurwitz, 2009), περιαγγειακή διήθηση μονοκυτταρικών φλεγμονωδών κυττάρων, απομυελίνωση, γλοίωση (gliosis) στην λευκή ουσία, σχηματισμός πολλαπλών πλακών στον εγκέφαλο και στην σπονδυλική στήλη (Milo R. & Kahana E., 2010).

Η κλινική εικόνα έναρξης της νόσου είναι υποξεία (subacute) και εξελίσσεται μέσα σε λίγες ώρες ή ημέρες. Τα αρχικά συμπτώματα και σημάδια εξαρτώνται από την περιοχή των βλαβών και μπορεί να μην υποδεικνύουν καθαρά ΠΣ, αν και μπορεί να είναι χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως αμφοπλευρή ενδοπυρηνική οφθαλοπληγία (bilateral internuclear ophthalmoplegia), διπλωπία κ.ά. Αυτή η ανακριβής πρώτη εικόνα μπορεί να περιπλέξει την ικανότητα πρώιμης διάγνωσης της νόσου (Hurwitz, 2009). Συχνά παρουσιάζονται νευρολογικά συμπτώματα εξαιτίας των βλαβών στην λευκή ουσία, οι οποίες είναι διασπαρμένες στο χρόνο και το χώρο. Αυτά μπορεί να συμβούν σε μία ξαφνική προσβολή ή σταδιακά και προοδευτικά. Οι ασθενείς συχνά παραπονιούνται για κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα: παραισθησία, μούδιασμα, αδυναμία κίνησης, μονοφθαλμικές οπτικές αδυναμίες (οπτική νευρίτιδα), αταξία, διπλωπία, ζαλάδες, ίλιγγος, κούραση, συχνοουρία ή κατακράτηση ούρων, σεξουαλική δυσλειτουργία, κατάθλιψη, ελάχιστη έως καθόλου αντοχή στη ζέστη, πόνος, φαινόμενο του Lhermitte, γνωστική δυσλειτουργία, δυσκολία στον συγχρονισμό, σπαστικότητα, νυσταγμός κ.ά., τα οποία αποτελούν και τα πιο χαρακτηριστικά συμπτώματα της ΠΣ (Milo & Kahana, 2010).

1.3 Η παθοφυσιολογία του νευρώνα και του εγκεφάλου

Στην ΠΣ ο νευρώνας, σε μικροσκοπικό επίπεδο, αλλά και όλος ο εγκέφαλος, σε μακροσκοπικό, παρουσιάζουν μια παθολογική εικόνα, έχοντας ως αποτέλεσμα τα πολλαπλά συμπτώματα της νόσου, θετικά και αρνητικά. Ξεκινώντας από το μικροσκοπικό επίπεδο θα περάσουμε στο μακροσκοπικό, για να εξηγήσουμε τους μηχανισμούς που βρίσκονται πίσω από την ΠΣ και προκαλούν αυτό το μεγάλο και εξατομικευμένο σε κάθε ασθενή φάσμα συμπτωμάτων

1.3.1 Παθοφυσιολογία του νευράξονα

1.3.1.1 Αρνητικά συμπτώματα

(α) Αποτελέσματα απομυελίνωσης

Πολύ συχνά συμπτώματα στην ΠΣ αποτελούν η παράλυση, η τύφλωση, το μούδιασμα. Τα πειραματικά δεδομένα μας δείχνουν ότι αυτά τα συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της μειωμένης αγωγιμότητας των νευραξόνων, εξαιτίας της απομυελίνωσης του νευράξονα στα ανάλογα νευρωνικά κυκλώματα. Η διακοπή αγωγιμότητας του νευράξονα (conduction block) ήταν η πρώτη πειραματικά αποδεδειγμένη συνέπεια της εκτεταμένης απομυελίνωσης στο ΚΝΣ (Smith & McDonald, 1999).

Η διακοπή αγωγιμότητας συνήθως συμβαίνει στο ακριβές σημείο της απομυελίνωσης, ενώ στα άλλα τμήματα του νευράξονα, τα οποία παραμένουν ανέπαφα θεωρούνται ότι στερούνται βλάβης. Η πιθανότητα της διακοπής αγωγιμότητας εξαρτάται και από το μέγεθος της απώλειας μυελίνης αλλά και από τον χρόνο που έχει περάσει από την απομυελίνωση. Για να αντιληφθούμε την έννοια του μεγέθους εδώ, αρκεί να πούμε ότι η απώλεια μυελίνης μεταξύ δύο κόμβων Ranvier είναι περισσότερη από επαρκής για να επέλθει διακοπή αγωγιμότητας (Smith & McDonald, 1999).. Σε ότι αφορά στον χρόνο τώρα, τουλάχιστον κατά τις πρώτες λίγες μέρες μετά την τμηματική απομυελίνωση, υφίσταται η απώλεια της αγωγιμότητας. Η περίοδος απόλυτης διακοπής της αγωγιμότητας προέρχεται από την αρχική ανεπάρκεια διαύλων νατρίου στο εκτιθέμενο αξονόλημμα κάτω από το έλυτρο μυελίνης (η πυκνότητα διαύλων νατρίου πλησιάζει $<25\mu\text{m}^{-2}$ σε περιοχές όπου πριν καλύπτονταν από έλυτρο μυελίνης, κάνοντάς τις ανεπαρκείς για την διάδοση του δυναμικού ενεργείας) (Waxman & Ritchie, 1993).

Η αγωγιμότητα αρχικά διακόπτεται μέχρι και λίγες μέρες μετά την απομυελίνωση κεντρικών νευραξόνων, εάν έχουμε τμηματική αφαίρεση π.χ. ενός ολόκληρου ενδοκομβικού (internode) τμήματος του ελύτρου. Θεωρητικά, όμως, είναι πιθανή η ύπαρξη αγωγιμότητας σε έναν μόλις απομυελωμένο νευράξονα, ειδικά αν αυτός έχει μικρή διάμετρο και εάν το ενδοκομβικό έλυτρο μυελίνης που προηγείται της απομυελωμένης περιοχής είναι σχετικά μικρό (short) (Smith & McDonald, 1999).

Ακόμα και μία μέτρια διαπλάτυνση του κόμβου του Ranvier μπορεί να προκαλέσει διακοπή αγωγιμότητας. Έχει παρατηρηθεί σε πειραματικά μοντέλα ότι είναι πολύ μεγαλύτερη

η επίδραση στην αγωγιμότητα αν αφαιρεθεί συγκεκριμένος όγκος μυελίνης από παρακομβικές (paranodes) περιοχές απ' ότι αν αφαιρούταν ανάλογα ισόποση μυελίνη από όλο το μήκος της περιοχής μεταξύ κόμβων. Αυτό υποστηρίζεται και από υπολογιστικά μοντέλα (Stephanova & Chobanova, 1997). Οι βασικές αιτίες είναι δύο: Α) η αύξηση της ηλεκτρικής χωρητικότητας πυκνωτή (capacitance) του κόμβου μειώνει τον παράγοντα προστασίας της αγωγιμότητας, επειδή αυξάνει το ρεύμα που χρειάζεται για να εκπολωθεί ο κόμβος μέχρι να φτάσει τον ουδό πυροδότησης, και Β) Τα τοπικά ρεύματα που είναι υπεύθυνα για την εκπόλωση της μεμβράνης στην αγωγή κατ' άλματα δεν είναι πλέον στενά (1μm) στο κομβικό κενό, αλλά διασκορπίζονται στην πλατύτερη κομβική περιοχή, μειώνοντας επίσης τον παράγοντα προστασίας της αγωγιμότητας (Smith & McDonald, 1999).

Τι είναι όμως ο παράγοντας προστασίας; Ο Rushton (1937) τον περιέγραψε ως το ρεύμα που είναι απαραίτητο για την εκπόλωση της μεμβράνης έως τον ουδό πυροδότησης δια την ποσότητα του ρεύματος που χρειάζεται για να πραγματοποιηθεί αυτό. Σε φυσιολογικούς νευράξονες αυτός ο αριθμός είναι 3-5, σε απομυελινομένους νευράξονες αυτός ο παράγοντας είναι κοντά στην μονάδα. Το κρίσιμο επίπεδο (critical level), λοιπόν, είναι η μονάδα, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι νευράξονας με παράγοντα προστασίας 1,1 θα διαδώσει το δυναμικό ενεργείας, ενώ σε έναν νευράξονα με παράγοντα προστασίας 0,9 θα διακοπεί η αγωγιμότητα. Σε πειραματικά μοντέλα όπου ο παράγοντας προστασίας είναι 1, οι περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως η θερμοκρασία, έχουν τεράστια επίδραση στην εμφάνιση και έκφραση συμπτωμάτων (Smith & McDonald, 1999).

Παρόλο που η αγωγιμότητα μπορεί να επανέλθει, ο νευράξονας είναι «ανασφαλής» και επιρρεπής στην αποτυχία. Η επιτυχής διάδοση του ηλεκτρικού σήματος και η μη διακοπή της αγωγιμότητας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως η τοπική φλεγμονή, η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, πρόσφατο ιστορικό αγωγής πολλών ώσεων. Αυτοί οι παράγοντες φαίνεται ότι δρουν ανασταλτικά ως προς την διάδοση των ώσεων. Παράγοντες που επιτρέπουν την αγωγιμότητα είναι η μεγάλη διάμετρος νευράξονα, υποβέλτιστη μοριακή προσαρμογή του απομυελωμένου αξονολήμματος (η διεύθετηση και η πυκνότητα των διαύλων νατρίου, των διαύλων ιόντων), ή πιθανώς η μικρή ποσότητα αστροκυτταρικών ελύτρων στην απομυελινομένη περιοχή. Ένα μεγάλο ενδοκομβικό μειώνει την ικανότητα του κόμβου να εκπολώσει την απομυελωμένη περιοχή, επειδή επιτρέπει την απώλεια ηλεκτρικού ρεύματος μέσω της αντίστασης και της αποφόρτισης του ενδοκομβικού πυκνωτή, πριν φτάσει στο στόχο του (Smith & McDonald, 1999). Έχει φανεί μέσω υπολογιστικών μοντέλων ότι η παρουσία ενός μικρού ενδοκομβικού δρα ευεργετικά ως προς τη διάδοση των μηνυμάτων (Shrager & Rubinstein, 1990).

(β) Αποτελέσματα φλεγμονής

Ένα βασικό σύμπτωμα της ΠΣ, η οπτική νευρίτιδα, αποκάλυψε την συμμετοχή της φλεγμονής στην παθοφυσιολογία των νευρώνων στην νόσο. Φαίνεται ότι κάποιες κυτοκίνες

παίζουν ρόλο στην διακοπή αγωγιμότητας του νευράξονα. Έχουν ταυτοποιηθεί για την συμμετοχή τους οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες παράγοντας νέκρωσης καρκινικού όγκου α (tumor necrosis factor- α TNF α) και η ιντερφερόνη γ (interferon- γ IFN- γ). Οι κυτοκίνες επηρεάζουν έμμεσα την νευρωνική λειτουργία και άμεσα τους διαύλους ιόντων. Δεν φαίνεται να επηρεάζουν άμεσα την νευραξονική αγωγιμότητα. Αυτές οι δύο επηρεάζουν την μορφή του ενζύμου συνθάση του οξειδίου του αζώτου (nitric oxide synthase – i NOS), το οποίο δημιουργεί το οξείδιο του αζώτου σε υψηλές, διατηρήσιμες συγκεντρώσεις, φαινόμενο το οποίο παρατηρείται και στην περίπτωση της ΠΣ (Cross et al., 1998). Μικρομοριακές συγκεντρώσεις νιτρικού οξειδίου διακόπτουν την αγωγιμότητα του νευράξονα ιδιαίτερα σε απομυελωμένους νευράξονες. Ακόμα και αν εκτεθούν οι νευρώνες για λίγα μόνο λεπτά, φαίνεται η επίδραση του οξειδίου του αζώτου στην αγωγιμότητα και για ώρες μετά, αν συνεχιστεί η έκθεση. Η αγωγιμότητα επανέρχεται αφού αφαιρεθεί το οξείδιο του αζώτου. Μάλλον, το νιτρικό οξείδιο επηρεάζει τους διαύλους νατρίου ή και τη μιτοχονδριακή παραγωγή ενέργειας (Smith & McDonald, 1999). Η ιντερφερόνη β (INF- β) χρησιμοποιείται ως θεραπεία (Gootikin, 1998), και η βασική της λειτουργία είναι να εμποδίζει την παραγωγή i NOS (Guthikonda et al., 1998).

Η φλεγμονή μπορεί να εμπλέκεται στα διάφορα νευρολογικά συμπτώματα μέσω της επιρροής της στα νευρογλοιακά κύτταρα, ειδικά τα αστροκύτταρα -τα οποία φέρονται να ρυθμίζουν την συγκέντρωση διαύλων καλίου, και αποτελούν τμήματα των κόμβων Ranvier και τα μικρογλοιακά κύτταρα (Smith & McDonald, 1999).

Δεν γίνεται συχνά λόγος για την πιθανή εμπλοκή της νευρωνικής διαβίβασης στην ΠΣ, αλλά τα δεδομένα δείχνουν ότι σίγουρα παίζει κάποιο ρόλο. Η φλεγμονή στην νόσο δεν ανευρίσκεται μόνο στην λευκή ουσία του εγκεφάλου, αλλά και σε περιοχές με υψηλή συναπτική πυκνότητα, όπως ο μετωπιαίος φλοιός. Διάφοροι παράγοντες, όπως οι: ιντερλευκίνη-1, ιντερλευκίνη-2, TNF- α , INF, οξείδιο του αζώτου, επηρεάζουν την συναπτική διαβίβαση σε φυσιολογικούς νευρώνες. Δεν αποκλείεται να παίζουν ρόλο και στην ΠΣ, καθώς η χρήση 4αμινοπυριδίνης (4-AP), φαίνεται ότι λειτουργεί ως συμπτωματική θεραπεία, βοηθώντας την νευρωνική διαβίβαση (Smith & McDonald, 1999).

(γ) Παράγοντες νευροηλεκτρικής διακοπής

Η πιθανότητα εμπλοκής τέτοιων παραγόντων έχει φανεί από διάφορες έρευνες σε ζώα και ασθενείς με ΠΣ. Σε αυτές φάνηκε ότι ο ορός του αίματος, που συλλέχθηκε από ζώα με πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, κατά τη διάρκεια οξείας επιδείνωσης συμπτωμάτων (acute exacerbation) σε καλλιεργημένο ιστό ΚΝΣ, διέκοψε τη λειτουργία των αντανεκλαστικών. Η διακοπή αγωγιμότητας φαίνεται να δημιουργείται σε τμήματα του ορού που περιέχουν IgG. Αν εμπλέκονται αντισώματα μάλλον δεν δρουν μέσω της απομυελίνωσης, καθώς τα αποτελέσματα διακοπής είναι αναστρέψιμα και άμεσα, υποδεικνύοντας την εμπλοκή άλλων παραγόντων (Smith & McDonald, 1999).

Οι παράγοντες νευροηλεκτρικής διακοπής φαίνεται ότι επηρεάζουν την νευρωνική διαβίβαση και όχι την ηλεκτρική αγωγιμότητα του νευράξονα. Βέβαια, εφόσον στην ΠΣ ο αιμοατοεγκεφαλικός φραγμός έχει υποστεί βλάβη, είναι πιθανό οι παράγοντες αυτοί που εντοπίζονται στον ορό του αίματος να εισέρχονται και να επηρεάζουν εγκεφαλικές περιοχές ευπαθείς ή ήδη επηρεασμένες από την νόσο. Επίσης, φαίνεται ότι τέτοιοι παράγοντες είναι παρόντες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με ΠΣ και επηρεάζουν άμεσα την λειτουργικότητα των διαύλων νατρίου (Koller et al., 1996). **Παρόλα αυτά η ταυτότητά τους παραμένει άγνωστη** (Smith & McDonald, 1999).

1.3.1.2 Ανάκαμψη λειτουργικότητας

(α) Αποκατάσταση αγωγιμότητας σε απομυελωμένους νευράξονες

Κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν μια ύφεση στην διακοπή αγωγιμότητας σε απομυελωμένους νευράξονες, αν και δεν έχουμε σαφή πειραματικά δεδομένα για αυτό. Παρόλο που η αγωγιμότητα κατά τα φαινόμενα έχει οριστικά διακοπεί σε κεντρικούς νευράξονες με πρόσφατη τμηματική απομυελίνωση, μπορεί να αποκατασταθεί μέσα σε 2-3 εβδομάδες, ακόμα και όταν πολλαπλά ενδοκομβικά έχουν απομυελινωθεί, ή ακόμη και απουσία επαναμυελίνωσης, επαναφέροντας τα κλινικά συμπτώματα σε κατάσταση φυσιολογική. Άρα, η επαναφορά της αγωγιμότητας προϋποθέτει και την λειτουργία διαύλων νατρίου στο απομυελωμένο αξονόλημμα, και την προσαρμογή σε μία πιο ομαλή διάδοση του σήματος (μικρό- αλματώδη αγωγή) (Smith & McDonald, 1999). Ανοσοϊστοχημική εξέταση βλαβών ΠΣ αναδεικνύουν αυξημένη πυκνότητα πρόσδεσης σαξιτοξίνης (saxitoxine), σε τέτοιες περιοχές. Η σαξιτοξίνη είναι ένα πρόσδεμα (ligand) για διαύλους νατρίου, αλλά σε αυτή τη μελέτη τα αποτελέσματα δεν ήταν επαρκή σε σχέση με την πρόσδεση στους νευράξονες ή σε κύτταρα της γλοίας (Moll et al., 1991). Σε έρευνα με ανοσοκυταροϋστολογικές τεχνικές βρέθηκε αυξημένη συσσώρευση διαύλων νατρίου (όπως συμβαίνει στους κόμβους) σε περιοχές του αξονολήμματος. Οι συσσωρεύσεις ήταν παρούσες σε νευράξονες που είχαν αποκτήσει ξανά την αγωγιμότητά τους, και μπορεί να αποτελούν κομβικά στοιχεία στην ανάκτηση της λειτουργικότητας (Felts et al., 1998).

Ευνοείται η αποκατάσταση της αγωγιμότητας σε νευράξονες μικρού διαμετρήματος, όπου προηγείται της απομυελωμένης περιοχής μικρό ενδοκομβικό. Αυτά τα χαρακτηριστικά υπάρχουν στο οπτικό νεύρο και εξηγούν την άριστη αποκατάσταση της όρασης μετά από οπτική νευρίτιδα. Παρόλα αυτά, πειραματικά έχει επανέλθει η αγωγιμότητα σε νευρώνες μέχρι και 5,5 μm (Felts et al., 1997), και σε ιδανικές συνθήκες αυτό σημαίνει ότι μπορεί να συμβεί και στον ανθρώπινο εγκέφαλο, καθώς οι κεντρικοί νευράξονες του δεν ξεπερνούν τα 5,3 μm . Τα μικρά ενδοκομβικά αποτελούν χαρακτηριστικό της επαναμυελίνωσης προτείνοντας ότι αυτή μπορεί να συμβάλει στην επαναφορά της αγωγιμότητας, ακόμα και αν μιλάμε για τις άκρες μια απομυελωμένης βλάβης (Smith & McDonald, 1999).

Σημαντικό ρόλο φαίνεται να κατέχει και η έκφραση της κύριας ιστοσυμβατότητας τάξης I (major histocompatibility class I) στον προστατευτικό μηχανισμό της αγωγιμότητας, σε απομυελωμένους νευράξονες (Smith & McDonald, 1999). Σε knock-out ποντίκια για το γονίδιο της τάξης I με εκτεταμένη απομυελίνωση φάνηκε ότι υπήρχε φυσιολογική λειτουργικότητα, χωρίς να γνωρίζουμε τον ακριβή προστατευτικό μηχανισμό, αλλά υποθέτοντας ότι αυξήθηκε η έκφραση διαύλων νατρίου (Rivera-Quinones et al., 1998).

(β) Διάλυση της φλεγμονής

Φαίνεται ότι όταν υποχωρεί η φλεγμονή στους νευρώνες επανέρχεται η αγωγιμότητα και η κλινική εικόνα του ασθενούς σε φυσιολογικά επίπεδα (Smith & McDonald, 1999).

(γ) Ο ρόλος των νευρογλοιακών κυττάρων

Σε διάφορες έρευνες έχει βρεθεί μεμβρανική δόμηση που ομοιάζει αυτής των κόμβων, σε περιοχές που βρίσκονται κάτω από την μυελινική επικάλυψη, ειδικά όταν βρίσκονται σε άμεση επαφή με αστρογλοιακές αποφύσεις (astroglial processes). Έχει βρεθεί και σε εντελώς απομυελωμένες περιοχές συσσώρευση τέτοιων λειτουργιών στο αξονόλημμα. Η αγωγιμότητα μπορεί να λαμβάνει χώρα ακόμη και σε απομυελωμένες περιοχές κυττάρων, ακόμη και με αρατή πυκνότητα κυττάρων της γλοίας, επηρεάζοντας τις ηλεκτρικές ιδιότητες του νευράξονα (Smith & McDonald, 1999).

(δ) Χαρακτηριστικά αποκαταστημένης αγωγιμότητας

Καθυστέρηση αγωγιμότητας

Η αγωγιμότητα σε αποκαταστημένους νευρώνες δεν είναι ούτε τόσο γρήγορη όσο στους φυσιολογικούς, ούτε τόσο ασφαλής. Η ταχύτητα (αν και δεν έχει μετρηθεί ακριβώς στο ΚΝΣ) προσεγγίζει την κλίμακα του ΠΝΣ 0,5-2,5 ms⁻¹. Αν και η μείωση της ταχύτητας αφορά μόνο στο απομυελωμένο τμήμα του νευράξονα, επηρεάζει τόσο πολύ ολόκληρο τον νευρώνα που η λανθάνουσα περίοδος ερεθισμού αυξάνεται πολύ και συμμετέχει πιθανώς στην κατάργηση του δυναμικού ενεργείας. Η αύξηση της λανθάνουσας περιόδου ερεθισμού σε συνδυασμό με την πιθανή διακοπή αγωγιμότητας σε άλλους νευρώνες δίνει μια κλινική εικόνα σε οπτικά, σωματισθητικά, και ακουστικά (ελεγχόμενα από το στέλεχος) προκλητά δυναμικά. Υπό συγκεκριμένες συνθήκες όμως φαίνεται ότι η καθυστέρηση του σήματος έχει ουσιαστικό αποτέλεσμα στην κλινική εικόνα, και σε οπτικά και ακουστικά και σωματισθητικά ερεθίσματα (ευαισθησία δόνησης) (Smith & McDonald, 1999).

Αγωγιμότητα ζευγών ώσεων

Παρόλη την επαναφορά της αγωγιμότητας, ο νευρώνας παραμένει ανασφαλής. Ένα μέτρο ελέγχου της προστασίας και ασφάλειας του νευρώνα είναι η **ανερέθιστη περίοδος διαβίβασης (refractory period of transmission –RPT)**. Αυτό αποτελεί την μεγαλύτερη περίοδο μεταξύ δύο υπερανώτερων (supramaximal) ερεθισμάτων κατά το οποίο το δυναμικό ενεργείας που προέρχεται από το δεύτερο ερέθισμα δεν διαδίδεται διαμέσου μίας βλάβης. Σε έναν φυσιολογικό νευρώνα αυτή η περίοδος είναι ίση σε τιμή με την απόλυτη ανερέθιστη

περίοδο, αλλά σε έναν νευρώνα με εστιακή βλάβη η περίοδος αυτή επιμηκώνεται. Η επιμήκυνση αυτή υποδεικνύει την έλλειψη ασφάλειας/προστασίας (Smith & McDonald, 1999).

Αγωγιμότητα αλληλουχίας ώσεων

Δεν μπορούμε να μετρήσουμε την συχνότητα πυροδότησης από το RPT, διότι αυτό για την τρίτη ή τις επόμενες ώσεις είναι τυπικά πιο μακροχρόνιο απ' ό τι στη δεύτερη, αφού η δεύτερη ώση διαδίδεται κατά την ανερέθιστη περίοδο της πρώτης ώσης άρα διαδίδεται πιο αργά. Απομυελωμένοι νευράξονες δεν έχουν τη δυνατότητα να διαδώσουν αλληλουχίες ώσεων, εξαιτίας της σταδιακής σώρευσης ανερέθιστων περιόδων, έχοντας ως αποτέλεσμα την δραματική μείωση της ανώτατης συχνότητας διαβίβασης. Στο ΠΝΣ απομυελωμένων νευραξόνων έχει φανεί ότι η συχνότητα αυτή φτάνει μόλις το 1Hz, με αποτέλεσμα κινητικά και αισθητικά προβλήματα, αδυναμία κ.λπ. Στην ΠΣ αυτή η αλλαγή στη συχνότητα επηρεάζει πολύ κινητικά και αισθητικά συστήματα, καθώς επίσης μειώνει το κατώφλι αντίληψης κίνησης (flicker fusion). Παρόλο που η συνεχής ενεργοποίηση των νευρώνων και η αλληλουχία ώσεων δεν ευνοεί την διάδοση των μηνυμάτων, σε μερικές περιπτώσεις βλέπουμε να δημιουργεί καλύτερες συνθήκες για τη διάδοση ώσεων στο ΠΝΣ (Smith & McDonald, 1999).

Σε μία συνεχόμενη αλληλουχία ώσεων θα αναπτυχθούν ασυνεχείς περίοδοι απόλυτης διακοπής αγωγιμότητας του νευρώνα, οι οποίες συνήθως διαρκούν η καθεμιά 0,2-2 δευτερόλεπτα. Οι απομυελωμένες περιοχές δρουν ως διακόπτης, πυροδοτώντας σε πολύ υψηλή συχνότητα και ξαφνικά κλείνουν για ένα διάστημα. Αυτό οφείλεται στην υπερπόλωση της μεμβράνης εξαιτίας της αλληλουχίας ώσεων, η οποία μειώνει τον παράγοντα προστασίας, εν μέρει επειδή μετακινεί το δυναμικό της μεμβράνης μακριά από τον ουδό. Μετά από την υπερπόλωση ακολουθεί η επαναπόλωση της μεμβράνης και η αγωγιμότητα επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα για συνθήκες ΠΣ (Smith & McDonald, 1999). Φάρμακα που «διακόπτουν» τη λειτουργία της αντλίας νατρίου-καλίου φαίνεται ότι βελτιώνουν την αγωγιμότητα και στο ΚΝΣ και στο ΠΝΣ (Kaji & Samner, 1989; Shrager, 1993).

Επίσης έχει φανεί να ευθύνονται για τη διακοπή αγωγιμότητας σε περιπτώσεις με αλληλουχία ώσεων τα ενδοκυττάρια ιόντα νατρίου καθώς και τα εξωκυττάρια ιόντα καλίου (Smith & McDonald, 1999).

Επιπτώσεις θερμοκρασίας

Έχουν παρατηρηθεί φοβερές επιδράσεις της θερμοκρασίας, είτε προς το θετικό είτε προς το αρνητικό, ως προς τα συμπτώματα της ΠΣ: π.χ. βελτίωση όρασης με πόση κρύου νερού, ή χειροτέρευση όρασης κατά τη διάρκεια ενός ζεστού ντους, ηλιοθεραπείας, χρήσης στεγνωτικού (πιστολάκι). Επίσης μπορεί να επηρεάσει αυτή την λειτουργία η κερκαδιανή ρύθμιση της θερμοκρασίας κάποιους ασθενείς. Αν και οι επιδράσεις της αλλαγής της θερμοκρασίας είναι πλήρως αναστρέψιμες, υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που το μοιραίο

επήλθε. Σε περιφερικούς απομυελωμένους νευρώνες έχει παρατηρηθεί διακοπή της αγωγιμότητας με την αύξηση της θερμοκρασίας και επαναφορά έως και βελτίωση της αγωγιμότητας με την μείωση της θερμοκρασίας, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται για συμπτωματική θεραπεία μπουφάν με παγοκύστες, ή φάρμακα που ρίχνουν την θερμοκρασία του σώματος, με μερική επιτυχία (Smith & McDonald, 1999).

Ο μηχανισμός αυτός λειτουργεί ως εξής: μείωση της θερμοκρασίας προκαλεί επιμήκυνση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας, δίνοντας τη δυνατότητα στο απογυμνωμένο αξονόλημμα να εκπολωθεί, εξαιτίας της μεγαλύτερης διάρκειας δράσης των τοπικών δυναμικών. Για τη μίμηση αυτής της λειτουργίας πειραματικά χρησιμοποιήθηκαν φάρμακα που είτε να μπλοκάρουν τους διαύλους καλίου είτε να καθυστερούν την απενεργοποίηση των διαύλων νατρίου. Ασθενείς που, τυχαία, δαγκώθηκαν από σκορπιό, του οποίου το δηλητήριο επιμηκύνει τη διάρκεια ενεργοποίησης των ιόντων νατρίου είχαν θετικά αποτελέσματα (Smith & McDonald, 1999). Επίσης, η χρήση του 4-AP που μπλοκάρει τους διαύλους καλίου φάνηκε ευεργετική σε κάποιες περιπτώσεις (Bowe et al., 1987). Δεν γίνεται ευρεία χρήση αυτών των φαρμάκων καθώς έχουν μέτρια επίδραση στα συμπτώματα και προκαλούν και σπασμούς (Smith & McDonald, 1999).

(ε) Επαναφορά αγωγιμότητας μέσω επαναμυελίνωσης

Είναι γνωστό ότι μέρος της ανάκαμψης στη ΠΣ οφείλεται στην επαναμυελίνωση των νευρώνων (Prineas et al., 1993). Βέβαια τα νέα ενδοκομβικά είναι μικρότερα και λεπτότερα, οπότε οι νέοι κόμβοι δημιουργούνται σε περιοχές που πριν υπήρχε μυελίνη, άρα ούτε μεγάλη πυκνότητα διαύλων νατρίου, άρα η μεμβράνη μπορεί να μην ανταποκρίνεται στον ερεθισμό. Παρόλα αυτά σε πειραματικές διαδικασίες (Smith et al., 1981) βρέθηκε ότι νευρώνες που απομυελινώνονται και επαναμυελινώνονται μπορούν να μεταφέρουν μηνύματα, ανεξάρτητα αν προηγουμένως αυτό επιτυγχανόταν από ολιγοδενδροκύτταρα, κύτταρα του Schwann ή μεταμοσχευμένα κύτταρα οσφρητικού περιβλήματος. Στο ΠΝΣ (και πρόσφατα στο ΚΝΣ) παρατηρήθηκε ότι στους νέους κόμβους υπάρχουν συσσωρευμένοι διάυλοι νατρίου με ανοσοαντίδραση, και επίσης ο παράγοντας προστασίας καθώς και το RPT επανέρχονται στο φυσιολογικό. Η επαναμυελίνωση ουσιαστικά δίνει την εικόνα της ύφεσης στην κλινική εικόνα. Τα κύτταρα του Schwann δεν επηρεάζονται από την ΠΣ, και αφού φαίνεται να είναι εξίσου αποδοτικά με τα ολιγοδενδροκύτταρα έχουν γίνει πιθανός θεραπευτικός στόχος με μεταμόσχευση (Smith & McDonald, 1999).

1.3.1.3 Θετικά συμπτώματα

(α) Επίμονη παραισθησία

Πειραματικά απομυελωμένοι νευράξονες αποκτούν την ιδιότητα (συνήθως μετά από μια βδομάδα) της αυθόρμητης δημιουργίας αλληλουχιών ψευδών (spurious) ώσεων και διάδοσης δυναμικού ενεργείας και προς τις δύο κατευθύνσεις. Έχουμε δύο τύπους

δραστηριότητας: α) ώσεις σε ίσα διαστήματα σε συχνότητες 10-50 Hz, και β) ριπές (bursts) ώσεων που διαρκούν σε έναν νευρώνα από 0,1-5 δευτ. με διαλλείματα 0,1-100 δευτ. Αυτοί οι τύποι δραστηριότητας μπορεί να λαμβάνουν χώρα διαρκώς για ώρες, **απουσία** ερεθισμάτων. Όταν αυτό συμβαίνει σε εκατοντάδες νευρώνες, τότε ο εγκέφαλος μεταφράζει αυτήν την δραστηριότητα ως αίσθημα φαγούρας/μουδιάσματος (tingling sensation) σε διάφορα μέρη του σώματος. Αυτή η άποψη επιβεβαιώνεται από μικρονευρογραφία σε ασθενείς (Nordin et al., 1984). Ο πρώτος τύπος μπορεί να ενεργοποιείται από την αργή είσοδο εξωκυττάρων ιόντων νατρίου, ενώ ο δεύτερος από την παρατεταμένη είσοδο εξωκυττάρων ιόντων καλίου, εξαιτίας της σόρευσης διαύλων καλίου σε ένα τμήμα του νευράξονα (Smith & McDonald, 1999).

Η εμπλοκή των ιόντων νατρίου φαίνεται ότι είναι μια ασφαλής υπόθεση, αφού η χρήση φαρμάκων που αποκλείουν τους διαύλους αυτούς επιδρούν θετικά σε συμπτώματα παραισθησίας, ή και παροξυσμικού πόνου στην ΠΣ (αν και δρουν διαφορετικά στον πόνο που οφείλεται στην νευραλγία των προσωπικών νεύρων). Ο ρόλος των διαύλων καλίου είναι ακόμα ασαφής (Smith & McDonald, 1999).

Οι αυθόρμητες ριπές ώσεων μπορεί να οφείλονται μερικές φορές και σε ερεθισμό σε φυσιολογικές συχνότητες. Οι παραισθησίες είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ΠΣ απ' ό,τι οι αντίστοιχες κινητικές δυσλειτουργίες. Τα θετικά συμπτώματα συχνά διευκολύνονται από υπεραερισμό, ο οποίος αυξάνει την ευερεθιστότητα της μεμβράνης μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης εξωκυττάρων ιόντων ασβεστίου (Smith & McDonald, 1999).

(β) Εφαπτική μετάδοση μεταξύ νευραξόνων

Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν συγχρονισμένη εκφόρτιση σε νευράξονες (κάτι που αντικρούει το προηγούμενο), και επίσης κάποια παροξυσμικά φαινόμενα εξηγούνται καλύτερα με την πλευρική διάδοση ερεθισμού σε διαφορετικές αλλά ανατομικά γειτονικές νωτιαίες περιοχές (εφαπτική μετάδοση). Αν και δεν έχει αποδειχτεί ποτέ κάτι τέτοιο πειραματικά σε εμύελους νευράξονες, παρά μόνο σε αμύελους (στο μεταλλαγμένο δυστροφικό ποντίκι), σε συνδυασμό με τη γνώση ότι οι απομυελωμένοι νευράξονες πολλές φορές ενεργοποιούνται απουσία εξωτερικού ερεθίσματος φτάνοντας τον ουδό ερεθισμού, μπορεί να υποτεθεί ότι επηρεάζουν γειτονικούς νευρώνες εφαπτόμενος με αυτούς. Έχει παρατηρηθεί σε ζώα με πειραματική απομυελίνωση η μαζική συγχρονισμένη πυροδότηση νευρώνων από την σπονδυλική στήλη (Rasminsky, 1987). Αν αυτό συμβαίνει στην φαιά ουσία, τότε μπορεί να υποδεικνύει παρόμοιους μηχανισμούς με την επιληψία, η οποία είναι συχνότερη ως σύμπτωμα στους ασθενείς με ΠΣ απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό (Smith & McDonald, 1999).

(γ) Προκλητά (triggered) αισθήματα

Μερικά θετικά συμπτώματα εξαρτώνται από τη διάδοση φυσιολογικής ώσης που περνά από απομυελωμένη περιοχή, η οποία δημιουργεί παρατεταμένη διάδοση ριπών ώσεων.

Σε κεντρικούς νευράξονες αυτό μπορεί να προκληθεί από προηγούμενο ερεθισμό σε υψηλή συχνότητα. Πιθανός μηχανισμός -όχι μοναδικός όμως- είναι η αύξηση της συγκέντρωσης εξωκυττάρων ιόντων καλίου.

Σε μερικούς απομυελωμένους νευράξονες η ώση μπορεί να «ανακλάται» (reflected), δηλαδή, να προκαλεί στην απομυελωμένη περιοχή μια νέα ώση με αντίθετη κατεύθυνση, το οποίο συμβαίνει εξαιτίας της παρατεταμένης διάρκειας του δυναμικού ενεργείας στις απομυελωμένες περιοχές, που μπορεί να ξεπεράσει σε διάρκεια την ανερέθιστη περίοδο του προηγούμενου φυσιολογικού κόμβου, άρα να τον ευαισθητοποιήσει και να τον πυροδοτήσει. Σε ένα ζεύγος ανακλώμενων περιοχών μπορεί να δημιουργηθεί ένα δυναμικό ενεργείας που πηγαиноέρχεται μπρος-πίσω, δημιουργώντας μια αλληλουχία αδερφών ώσεων, ή μια έκρηξη ώσεων σε απάντηση της διάδοσης μιας μονής ώσης, αν η ανάκλαση εξασθενήσει. Μία προκλητή αίσθηση στην ΠΣ που μπορεί να εξηγηθεί με τον παραπάνω μηχανισμό είναι ο παροξυσμικός κνησμός (paroxysmal itching) (Smith & McDonald, 1999).

(δ) Αισθήματα προκαλούμενα από κινήσεις (movement-induced sensations)

Ασθενείς με ΠΣ συχνά αναφέρουν αισθήματα κατά τη διάρκεια κινήσεων, που αφορούν εγκεφαλικές περιοχές με απομυελωμένους νευρώνες. Π.χ. κατά τη διάρκεια κάμψης του σβέρκου/λαιμού δημιουργείται η αίσθηση ηλεκτρικού σοκ ή γαργαλήματος/μουδιάσματος που φτάνει ως τα άκρα, κατά την κίνηση των ματιών παρουσιάζονται λάμπεις (flashes), με απομυελίνωση σε αντίστοιχες εγκεφαλικές περιοχές. Αυτό το φαινόμενο υποδεικνύει μια μηχανική ευαισθησία των απομυελωμένων νευρώνων, γεγονός που έχει αποδειχθεί από μικρονευρογραφίες και διάφορες πειραματικές διαδικασίες. Το χαρακτηριστικό αυτό των απομυελωμένων νευραξόνων ομοιάζει των λειτουργιών των μηχανικών υποδοχέων αφής, πράγμα που δείχνει ότι ίσως έχουν ιοντικούς διαύλους παρόμοιους με αυτούς των αμύελων υποδοχέων (Smith & McDonald, 1999).

(ε) Πόνος

Ο πόνος είναι ένα γενικό σύμπτωμα στην ΠΣ το οποίο οφείλεται σε πληθώρα παραγόντων. Όσον αφορά στην παθοφυσιολογία του νευρώνα εντοπίζεται στην έκτοπη (ectopic) πυροδότηση νευρώνων σε ίνες που κωδικεύουν τον πόνο. Η αντιμετώπιση γίνεται και με ενέσεις λιγνοκαΐνης (lignocaine), που υποδεικνύει έναν μηχανισμό διαύλων νατρίου. Αφού οι συγκεντρώσεις TNF-α είναι υψηλές στην ΠΣ, οι μειωμένες συγκεντρώσεις της σε φυσιολογικούς περιφερικούς νευρώνες προκαλούν αυξημένη δραστηριότητα σε Αδ εμμύελες και C αμύελες ίνες, που διαμεσολαβούν στον μηχανισμό του πόνου. Ακόμα και μικρή πυροδότηση αυτών των ιών προκαλεί αισθήματα πόνου. Η εξωγενής χορήγηση TNFα και ιντερλευκίνης-1α προκαλούν αναλγησία, αλλά η δοσολογία περιπλέκει την σύγκριση των δεδομένων καθώς η TNF σε μεγάλες δόσεις προκαλεί την μείωση της πυροδότησης των νευρώνων πόνου. Η TNFα μπορεί να διαμεσολαβεί στον πόνο μέσω της επίδρασής της στην

ιντερλευκίνη-1β και τον παράγοντα ανάπτυξης νεύρων (nerve growth factor) (Smith & McDonald, 1999).

1.3.2 Πορεία της νόσου

Κλινικά είναι πιο συνήθης η εμφάνιση νέων βλαβών στον εγκέφαλο παρά η παρουσία νέων κλινικών υποτροπών, αν και οι νέες βλάβες παραμένουν σιωπηλές (Thompson et al., 1991). Αυτό συμβαίνει εξαιτίας δύο κυρίως παραγόντων: την **τοποθεσία** της βλάβης και την **λειτουργική κατάσταση** των νευρικών ιών που επηρεάζονται από την βλάβη. Από MRI φαίνεται ότι οι περισσότερες νέες βλάβες που δημιουργούνται γίνονται στην περικολιακή λευκή ουσία, γεγονός που ευνοεί την απουσία συμπτωμάτων, παρά μόνο εάν είναι πολύ μεγάλη η βλάβη. Επίσης, εξαρτάται και από το μήκος των βλαβών στην ομάδα των νευρικών ιών που υποβοηθούν μια δεδομένη λειτουργία και πλήττονται από απομυελίνωση. Καθώς η επαναμυελίνωση των νευραξόνων συμβαίνει από τις άκρες προς την μέση γίνεται κατανοητό ότι μία εκτεταμένη βλάβη θα είναι πιο δύσκολο να επιδιορθωθεί. Η λειτουργική κατάσταση των νευρικών ιών εξαρτάται όχι μόνο από την έκταση της απομυελίνωσης αλλά και από την έκταση του νευραξονικού εκφυλισμού. Εξίσου σημαντικός παράγοντας είναι και η παρουσία ή απουσία φλεγμονής (Smith & McDonald, 1999).

Όταν μία οξεία (acute) βλάβη επηρεάζει τις νευρικές ίνες που υποβοηθούν σε μία συγκεκριμένη λειτουργία, τότε αυτή η λειτουργία επιδεινώνεται ή χάνεται εντελώς. Νωρίς στην πορεία της ΠΣ οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί λειτουργούν με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε να φαίνεται μια κλινική εικόνα ανάρρωσης/ανάκαμψης (recovery), παρόλο που στο MRI υπάρχουν εμφανείς βλάβες (Smith & McDonald, 1999).

(α) Μηχανισμοί υποτροπής και ύφεσης συμπτωματολογίας

Στις περισσότερες περιπτώσεις το πρώτο σύμπτωμα που παρατηρούμε με το MRI είναι βλάβη στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, η οποία σηματοδοτεί την παρουσία φλεγμονής. Το μέγεθος της βλάβης αυξάνεται σε διάστημα περίπου ενός μήνα, και στη συνέχεια μειώνεται εξαιτίας της υποχώρησης του οιδήματος, αφήνοντας μικρότερη παραμένουσα περιοχή ανωμαλίας. Η απομυελίνωση φαίνεται ότι λαμβάνει χώρα κατά την ενεργή φάση της φλεγμονής (Smith & McDonald, 1999).

Στην οπτική νευρίτιδα παρατηρείται μείωση στο πλάτος των προκλητών δυναμικών, υποδεικνύοντας διακοπή της αγωγιμότητας, πιθανώς εξαιτίας της έξαρσης της φλεγμονής. Ένα μήνα μετά παρατηρείται επαναφορά του πλάτους των προκλητών δυναμικών, μείωση της φλεγμονής και επαναφορά της όρασης. Αυτά κυρίως αφορούν τις νέες βλάβες (Smith & McDonald, 1999).

(β) Μηχανισμοί μη αναρρωτικών ελλειμμάτων (irrecoverable deficit)

Τα μη αναρρωτικά ελλείμματα φαίνεται ότι λαμβάνουν χώρα σε επόμενα στάδια της ΠΣ και όχι στα αρχικά όπως είδαμε πριν (Smith & McDonald, 1999).

Απώλεια νευραξόνων

Ένα προεξάρχον χαρακτηριστικό της ΠΣ είναι ο νευραξονικός εκφυλισμός και η απώλεια νευραξόνων. Συμμετέχει όμως αυτό στα μη αναρρωτικά ελλείμματα; Τα περισσότερα στοιχεία από πειραματικές μελέτες και κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι όντως συμβαίνει αυτό (Smith & McDonald, 1999). Με μετρήσεις στα επίπεδα N-ακετυλο-ασπαρτάτη (N-acetylo aspartate), η οποία συμμετέχει στην νευρωνική ανάπτυξη, φάνηκε ότι υπήρχαν μειωμένα επίπεδα σε περιοχές που είχαν υποστεί βλάβες, είτε λόγω εγκεφαλικού, είτε λόγω κληρονομικής παρεγκεφαλιδικής εκφύλισης, στην οποία είναι γνωστό ότι η ατροφία βασίζεται στην απώλεια νευραξόνων (Davie et al. 1995).

Σε διάφορες μελέτες φάνηκε μια εξέλιξη στην ανικανότητα σε συνδυασμό με μια αύξηση στην T1 υπο-ένταση (hypointensity), με μεταθανάτιες αναφορές εκτεταμένης απώλειας νευραξόνων (Van Walderveen et al., 1998; Mottershead et al., 1999). Αυτά τα δύο μαζί φαίνεται ότι παίζουν πάρα πολύ σημαντικό ρόλο στα ελλείμματα που δημιουργούνται στην ΠΣ ειδικά προς το τέλος της ασθένειας.

Το τι οδηγεί στην ατροφία και στην απώλεια νευραξόνων είναι ένας τομέας έρευνας πολύ μεγάλης σημασίας και ενεργητικότητας. Φαίνεται ότι η παρουσία φλεγμονής παίζει έναν από τους σημαντικότερους ρόλους στην πορεία εκφυλισμού των νευρώνων, παρόλο που δεν είναι πολλά στοιχεία των φλεγμονών γνωστά για την πρόκληση εκφυλισμού. Ένας πιθανός υποψήφιος παράγοντας είναι το οξειδίο του αζώτου, του οποίου η παραγωγή βρίσκεται σε αφθονία στην ΠΣ, και η έκθεση των νευρώνων σε αυτό προκαλεί παύση της αγωγιμότητας καθώς και ζημιές στην μορφολογία των νευραξόνων (Smith & McDonald, 1999). Αν και δεν είναι πλήρως γνωστός ο μηχανισμός δράσης, υπάρχει μια πιθανή εικασία: οι φλεγμονώδεις συγκεντρώσεις του οξειδίου του αζώτου εμποδίζουν την παραγωγή ενέργειας από τα μιτοχόνδρια, ενώ σε ένα νευράξονα με συνεχή δραστηριότητα ώσεων επιβάλλεται η χρήση ενέργειας (Brown et al., 1995). Επειδή σε αυτήν την περίπτωση οι απαιτήσεις ξεπερνούν το απόθεμα ενέργειας, πιθανώς προκαλείται απώλεια ιοντικής ομοιόστασης και ζημίας στον νευράξονα.

Επίμονη (persistent) διακοπή αγωγιμότητας

Είναι γνωστό ότι αυτό το φαινόμενο λαμβάνει χώρα στην χρόνια απομυελινωτική περιφερική νευροπάθεια. Παρόλα αυτά δεν έχουμε δεδομένα, παρά μόνο ενδείξεις ότι συμβαίνει σε ασθένειες του ΚΝΣ (βλ. παράγοντας ασφάλειας κάτω από τη μονάδα). Ένας πιθανός λόγος να συμβαίνει αυτό είναι ένα μακρύ ενδοκομβικό να προηγείται της απομυελωμένης περιοχής. Μία άλλη εικασία είναι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες στην περιοχή με τη βλάβη: πιθανώς προωθούν την μείωση του παράγοντα ασφαλείας υπό της μίας μονάδας (π.χ. τάση για υποξία ή ανισορροπία στην ομοιόσταση καλίου κ.λπ.). Μία άλλη «λύση» σε αυτό το θέμα είναι η γενετική προδιάθεση σε κάποιους ασθενείς, για μειωμένη επιδιόρθωση των βλαβών, ίσως εξαιτίας μιας ανεπάρκειας σε νευρογλοιακά πρόδρομα

κύτταρα (glial progenitor cells). Όλα αυτά βέβαια αποτελούν απλά εικασίες (Smith & McDonald, 1999).

1.3.3 Εγκεφαλικός φλοιός στην ΠΣ

Δεν έχει δοθεί ιδιαίτερη σημασία στον εγκεφαλικό φλοιό καθότι δεν φαίνονταν κλινικά συμπτώματα που να συνδέονται με την λειτουργία ή τη δομή του, αν και τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ότι είναι συνήθεις οι πλάκες και σε αυτό το μέρος του εγκεφάλου. Πιθανή επίδραση έχει η απώλεια νευρώνων και στην οργάνωση του φλοιού και τις συνδέσεις με άλλες περιοχές. Αυτό συμβαίνει πιθανότατα στον οπτικό φλοιό, δεδομένης της μεγάλης συχνότητας συμμετοχής των οπτικών μονοπατιών στην ΠΣ και την κλίση για εκφυλισμό στο οπτικό σύστημα, (ή και στον αμφιβληστροειδή) (Smith & McDonald, 1999).

Στα εγκεφαλικά συμβαίνουν προσαρμοσμένες αλλαγές για την λειτουργική ανάκαμψη του εγκεφάλου, και την φλοιική ενεργοποίηση. Μένει να μελετηθεί κατά πόσο αυτό συμβαίνει και στην ΠΣ, καθώς έχουμε λίγα δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν ότι αυτό συμβαίνει στην ΠΣ, αλλά στο οπτικό σύστημα (Werring et al, 1999). Επίσης δεν γνωρίζουμε εάν αυτός ο μηχανισμός βοηθάει στην ύφεση μετά την υποτροπή ή ακόμη και στην καθυστέρηση της επισώρευσης ελλειμμάτων στην συνεχώς εξελισσόμενη φάση της ασθένειας (Smith & McDonald, 1999).

1.4 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η νόσος αυτή παρατηρείται 2 φορές συχνότερα σε γυναίκες απ' ότι σε άντρες. «Χτυπάει» κυρίως νεαρούς ενήλικες μεταξύ 20-50, με κορύφωση εμφάνισης κοντά στα 30 έτη (Milo & Kahana, 2010). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η κατανομή της νόσου γεωγραφικά, όπως αναλύεται παρακάτω.

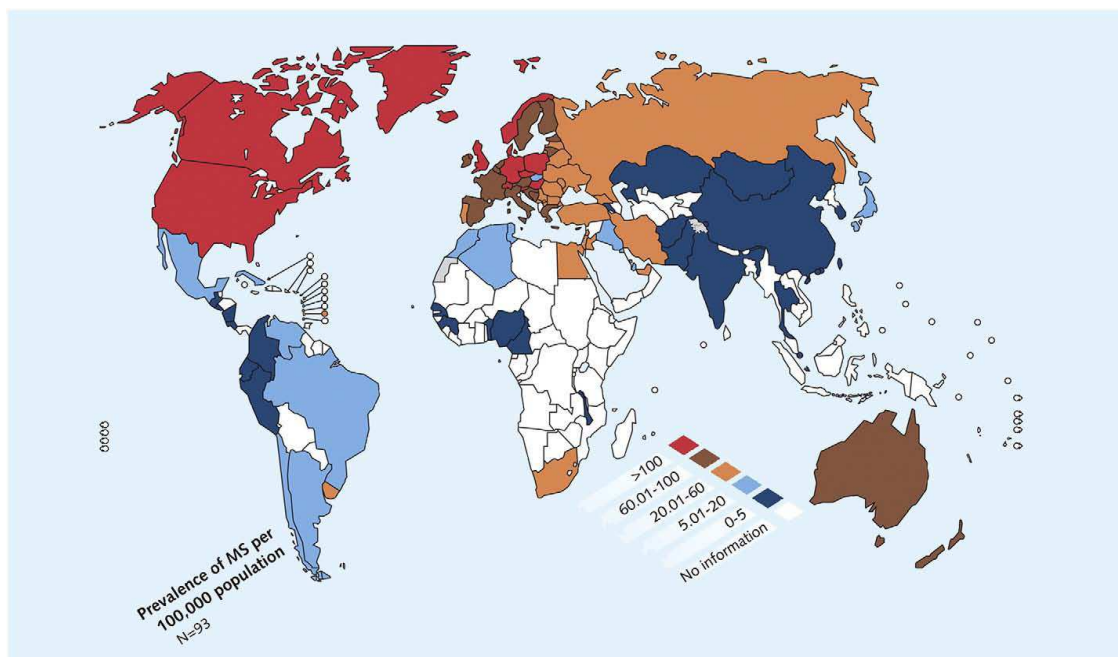
1.4.1 Γεωγραφία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Παγκοσμίως τα άτομα που πάσχουν από ΠΣ είναι περίπου 2-2,5 εκατομμύρια, με άνιση κατανομή στο χάρτη. Στις τροπικές περιοχές και την Ασία φτάνουν περίπου τις <5 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Από την άλλη μεριά, οι περιπτώσεις κυμαίνονται μεταξύ >100-200 ανά 100.000 στις εύκρατες περιοχές και κυρίως στους πληθυσμούς που προέρχονται από την βόρεια Ευρώπη (Η.Π.Α., Καναδάς, Νέα Ζηλανδία και κάποιες περιοχές της Αυστραλίας). Μια διαδεδομένη άποψη είναι ότι η ΠΣ αυξάνεται όσο αυξάνεται και το γεωγραφικό πλάτος σε ένα ατελές μοντέλο κατανομής. Παρόλα αυτά υπάρχουν αρκετές εξαιρέσεις (π.χ. αυξημένη συχνότητα πασχόντων από ΠΣ σε θερμές περιοχές όπως η Σαρδηνία και χαμηλή συχνότητα σε κρύες περιοχές, όπως στον βόρειο Καναδά) απ' ότι θα προβλεπόταν σε ένα μοντέλο θερμοκρασίας/γεωγραφικού πλάτους κατανομής της ΠΣ. Η ανομοιογένεια της γεωγραφικής και εθνικής κατανομής έχει ελκύσει το ενδιαφέρον των

ερευνητών, παρόλο που ακόμα δεν έχουν ξεκαθαριστεί οι αιτίες του φαινομένου. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, εντός των ορίων ενός κράτους, η κατανομή δεν φαίνεται να ακολουθεί αυτό το μοντέλο, και ίσως παίζουν ρόλο γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Στη διάρκεια των χρόνων υπάρχει εμφανής αύξηση του ποσοστού των πασχόντων από ΠΣ (Milo & Kahana, 2010).

Σχήμα 1

Η κατανομή των ατόμων που πάσχουν από ΠΣ ανά τον κόσμο.



Milo R., Kahana E. (2010) Multiple Sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmune Reviews*, 9, 387-394.

1.5 Αίτια Πολλαπλής Σκλήρυνσης

1.5.1 Γενετικά αίτια

Μια εξήγηση που υποστηρίζεται από πολλούς, και στηρίζει και το μοντέλο του γεωγραφικού πλάτους, είναι η κατανομή των φυλών, κυρίως των καυκάσιων (λευκών) σκανδιναβών, στην Ευρώπη και την Αμερική, οι οποίοι (μαζί με τους σκωτσέζους) έχει παρατηρηθεί ότι είναι πιο ευπαθείς στην ΠΣ απ' ό τι π.χ. στους μογγόλους, ιάπωνες, κινέζους, εσκιμώους και αμερικανούς ινδιάνους. Επίσης λιγότερο συχνή φαίνεται να είναι στους μαύρους αφρικανούς, Αβοριγίνες, νορβηγούς, λάπωνες και γύφτους (Milo & Kahana, 2010).

Μελέτες διδύμων έχουν δείξει γενετική βάση, αφού έχουμε αυξημένη συμφωνία σε ποσοστό 25-30% και δείκτη κληρονομικότητας 0,25-0,76 σε μονοζυγωτικούς διδύμους (Hawkes & Macgregor, 2009). Το ποσοστό συμφωνίας σε μονοζυγωτικούς διδύμους φτάνει το 25-34%, σε διζυγωτικούς το 2-5% και στο γενικό πληθυσμό, όπου δεν έχουμε γενετική

συγγένεια έχουμε πιθανότητα εμφάνισης 0,1-0,2% (Zuvich et al., 2009). Περίπου το 20% των ασθενών με ΠΣ έχει έναν συγγενή που πάσχει επίσης. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΠΣ σε άτομα με πρώτου βαθμού συγγένειας ασθενείς, σε μελέτες υιοθεσιών και ετεροθαλών αδερφών, παιδιών των οποίων και οι δύο γονείς πάσχουν από ΠΣ, γεγονός που υποδεικνύει γενετική βάση, όχι τόσο μεντελικής κληρονομικότητας αλλά γενετικής ευπάθειας (Milo & Kahana, 2010).

Γενετικές μελέτες υποδεικνύουν διάφορες πιθανές περιοχές επίδρασης: το αλληλόμορφο HLA-DRB1*1501 (το οποίο ευθύνεται για λιγότερο από το 50% της ασθένειας), ιντερλευκίνη-2 α, ιντερλευκίνη-7 α, CLEC16A, CD6, CD58, IRF8, IL12A, Olig3-TNFAIP3, PTGER4, RGS1, TNFRSF1A (Milo & Kahana, 2010).

Βασισμένοι στο μοντέλο της αυτοάνοσης νόσου, οι ερευνητές εστίασαν στο Σύμπλοκο Κύριας Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex) και συνέδεσαν το αλληλόμορφο HLA-DRB1*1501 με την ΠΣ. Βέβαια, αυτό εξηγεί μόνο το 25-35% της γενετικής συμμετοχής στην εμφάνιση της νόσου (Sawcer, 2008). Σε μελέτες συσχέτισης ευρέως γονιδιώματος (genome-wide association studies), ταυτοποιήθηκαν διάφορα γονίδια ή περιοχές (loci) γονιδίων που συνδέονται με την ΠΣ. Κάποια από αυτά είναι το γονίδιο που κωδικεύει τους ιντερλευκίνη-7 υποδοχείς α (IL7RA), ιντερλευκίνη-2 υποδοχείς α (IL2RA), CLEC16A. Βέβαια, από ό,τι φάνηκε η συμμετοχή τους είναι πολύ μικρή σε σχέση με την συμμετοχή του MHC, στην εμφάνιση της νόσου. Οι νέες κατευθύνσεις προωθούν την αναγνώριση αθροιστικής σχέσης μεταξύ γονιδιακών πολυμορφισμών σε αυτά τα στελέχη, ή ακόμη και πιθανή αλληλεπίδραση γονιδιακών-περιβαλλοντικών παραγόντων που οδηγούν στην εμφάνιση ΠΣ, καθώς και την καταγραφή της διεισδυτικότητας των γονιδίων που εμπλέκονται σε αυτή (Zuvich et al., 2009).

1.5.2 Μελέτες μετανάστευσης

Λόγω της αδυναμίας των γενετικών μελετών να εξηγήσουν την εμφάνιση ΠΣ σε μετανάστες σε μικρό χρονικό διάστημα (μία γενιά) οι επιστήμονες στράφηκαν στις μελέτες μετανάστευσης και στην επιρροή από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Φαίνεται ότι μετανάστες που γενετικά δεν έχουν μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης ΠΣ όταν μετακομίζουν σε χώρες όπου υπάρχει μεγαλύτερη εμφάνιση της ασθένειας κινδυνεύουν να νοσήσουν και αυτοί. Η μελέτη των Gale & Martyn (Gale et al., 1995) έδειξε δύο κύρια μοτίβα: α) μετανάστες από περιοχές με μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης ΠΣ που μετακόμισαν σε περιοχές με μικρή πιθανότητα, δεν εμφάνισαν την ασθένεια, β) μετανάστες από χώρες με μικρό ποσοστό ΠΣ που μετακόμισαν σε χώρες με μεγάλο ΠΣ εμφάνισαν την ασθένεια. Φαίνεται, επίσης, ότι βασικό ρόλο παίζει και η ηλικία μετανάστευσης: όσο μικρότερη η ηλικία τόσο πιθανότερο τα άτομα να ομοιάζουν στην εμφάνιση ΠΣ με τα χαρακτηριστικά της χώρας στην οποία μετανάστευσαν (κυρίως στις δύο πρώτες δεκαετίες της ζωής), πράγμα το οποίο υποδεικνύει

ότι περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά επιδρούν περισσότερο σε αυτήν την περίοδο ανάπτυξης σε ότι αφορά την εμφάνιση ΠΣ. Παρόλα αυτά άλλη μελέτη (Hammond et al., 2000) δείχνει ότι η ηλικία σε μεταναστευτικούς πληθυσμούς και σε γηγενείς της Αυστραλίας (εκτός των αβοριγίνων) δεν παίζει ρόλο στην εμφάνιση ΠΣ, αλλά ίσως η χρονικότητα της έκθεσης σε κάποιους περιβαλλοντικούς παράγοντες, ανεξάρτητα από το αναπτυξιακό επίπεδο των ατόμων. Σε τέτοιου είδους έρευνες υπάρχουν πολλά προβλήματα τα οποία εμποδίζουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων: συνήθως οι μικροί σε ηλικία μετανάστες έχουν και το μεγαλύτερο διάστημα έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την εμφάνιση ασθενειών σε σχέση με τους μεγαλύτερους σε ηλικία (Milo & Kahana, 2010).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι όσο περισσότερο καιρό πριν τη γέννηση του απογόνου είχαν οι μετανάστες περάσει σε χώρα με υψηλό ποσοστό εμφάνισης ΠΣ, τόσο μεγαλύτερες ήταν οι πιθανότητες το παιδί να πάσχει, ενισχύοντας την υπόθεση των περιβαλλοντικών παραγόντων (Kahana et al., 2008).

1.5.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

1.5.3.1 Ηλιακό φως και υπεριώδης ακτινοβολία

Ένας παράγοντας που συνδέεται με το γεωγραφικό πλάτος (δηλαδή την γεωγραφική κατανομή των περιστατικών ΠΣ) είναι το ηλιακό φως και η υπεριώδης ακτινοβολία, τα οποία φαίνεται να επηρεάζουν έμμεσα την εμφάνιση ΠΣ (Ascherio et al., 2007). Σε διάφορες έρευνες φαίνεται ότι η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία είναι προστατευτικός παράγοντας στην εμφάνιση ΠΣ, αν και υπάρχουν και εδώ περιορισμοί στην έρευνα: πολλοί πάσχοντες από ΠΣ προτιμούν να δουλεύουν σε εσωτερικούς χώρους και να μην κινούνται πολύ εξωτερικά, εξαιτίας της απουσίας αντοχής στην ζέστη και των συνοδών συμπτωμάτων που προκαλεί. Ένας πιθανός μηχανισμός δράσης της ακτινοβολίας που έχει προταθεί από ζωικά μοντέλα έρευνας δείχνει τα εξής: η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία εξασθενεί τις ανοσολογικές αντιδράσεις που μεσολαβούνται από την Th-1 και η βιταμίνη D3 στο δέρμα από έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία εξασθενεί την εξέλιξη της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (ζωικό μοντέλο για την ΠΣ) (Milo & Kahana, 2010) .

Όλα αυτά βέβαια, αντικρούονται από έρευνες που έχουν γίνει στο Ισραήλ, μια χώρα με μεγάλη ποικιλότητα εθνικών και φυλετικών πληθυσμών, όπου φαίνεται ότι η έκθεση στην ηλιακή και υπεριώδη ακτινοβολία δεν μπορεί να εξηγήσει τα υψηλά σχετικά ποσοστά εμφάνισης ΠΣ (Goldacre et al., 2004). Άρα δεν μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η έκθεση στην ακτινοβολία είναι ο μοναδικός παράγοντας επίδρασης στην ΠΣ.

1.5.3.2 Βιταμίνη D

Η έκθεση στον ήλιο είναι η βασική πηγή παραγωγής βιταμίνης D στον οργανισμό, βιταμίνης που παίζει βασικό ρόλο σε πολλές λειτουργίες του ανθρώπου. Η υπεριώδης

ακτινοβολία μετατρέπει την δερματική 7-δεϋδροχολιστερόλη σε προβιταμίνη D₃ η οποία ταυτόχρονα μετατρέπεται σε D₃ και κυκλοφορεί στο αίμα ως 25(OH)D₃ και μετατρέπεται στην ενεργή μορφή της 1,25(OH)₂D₃ (Milo & Kahana, 2010). Σε πρόσφατη έρευνα φάνηκε ότι η ποσότητα της βιταμίνης D που προέρχεται από την ηλιακή ακτινοβολία έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με την πιθανότητα ΠΣ. Αντιθέτως δεν βρέθηκε κάποια σχέση με την βιταμίνη D που προέρχεται από την πρόσληψη τροφών πλούσιων σε αυτό το συστατικό (ψάρι, γαλακτοκομικά, δημητριακά κ.ά.) (Ascherio et al., 2007) Εξακριβωμένο και από άλλες έρευνες που δείχνουν ότι μεγαλύτερη ποσότητα 25(OH)D₃ στον ορό του αίματος είναι προβλεπτικός παράγοντας για την πιθανότητα μη εμφάνισης ΠΣ, υποδεικνύει ότι η ακτινοβολία (υπεριώδης ή ηλιακή) κατά πάσα πιθανότητα επηρεάζει την εμφάνιση ΠΣ μέσω της δράσης της σε αυτή τη βιταμίνη και όχι άμεσα, ως παράγοντας επιρροής. Αυτό μπορεί να εξηγήσει και την γεωγραφική κατανομή της νόσου, καθώς οι πιο βόρειοι λαοί, ιδίως τους χειμερινούς μήνες, έχουν μικρότερα ποσοστά της βιταμίνης σε σχέση με πληθυσμούς σε μικρότερο γεωγραφικό πλάτος. Άλλες παρατηρήσεις δείχνουν ότι πληθυσμοί που ζουν σε παραλιακά μέρη της Νορβηγίας ή της Γροιλανδίας έχουν μικρότερα ποσοστά ΠΣ απ' ότι αυτοί που ζουν στα ηπειρωτικά, γεγονός που έκανε τους ερευνητές να υποθέσουν ότι η διατροφή των παραλιακών πληθυσμών ίσως παίζει κάποιο ρόλο σε αυτό, αφού είναι πλουσιότερη σε βιταμίνη D. Ίσως ο μηχανισμός της βιταμίνης D ως προστατευτικός παράγοντας στην ΠΣ μπορεί να εξηγηθεί από την λειτουργία της βιταμίνης στην αναστολή των φλεγμονωδών κυτοκινών από ενεργοποιημένα μακροφάγα, όπως επίσης αυξημένη παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και μείωση του IL2 mRNA στο περιφερικό αίμα, εμπλουτίζοντας την ικανότητα ανοσολογικής αυτό-αντοχής (immunological self tolerance). Η βιταμίνη D μεταβολίζεται σε καλσιτριόλη (calcitriole), που με τη σειρά της ρυθμίζει το αιματοποιητικό σύστημα, άρα και το ανοσολογικό. Σε μελέτες με ζώα η ενέσιμη χορήγηση 1,25(OH)₂D₃ καταστέλλει την πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα και δρα προληπτικά ως προς την εμφάνιση συμπτωμάτων της νόσου (Milo & Kahana, 2010). Γενετικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια που ελέγχουν τους υποδοχείς της βιταμίνης D συνδέονται με την ευπάθεια ΠΣ και τον μεταβολισμό της βιταμίνης (Smolders et al., 2009).

Η μελέτη της εμπλοκής της βιταμίνης D στην εμφάνιση ΠΣ είναι ένας θελκτικός στόχος έρευνας, καθώς μπορεί να εξηγήσει μεγάλο μέρος της γεωγραφικής κατανομής της νόσου, αλλά και εξαιτίας της εμπλοκής της στο ανοσολογικό σύστημα. Παρόλα αυτά δεν φαίνεται να εξηγεί πλήρως το φαινόμενο ΠΣ (Milo & Kahana, 2010) .

1.5.3.3 Epstein-Barr και άλλοι ιοί

Έχει προταθεί ότι η επαφή ή μόλυνση με το αιτιώδες μέσο κατά την παιδική ηλικία λειτουργεί προστατευτικά ως προς την εμφάνιση ΠΣ, ενώ η επαφή σε μεγαλύτερη ηλικία με το ίδιο μέσο προκαλεί την ασθένεια (υπόθεση της πολυομελίτιδας-υγιεινής). Από την άλλη

μεριά, η υπόθεση της διάδοσης αξιώνει ότι η ΠΣ δημιουργείται από ένα παθογόνο διαδεδομένο σε περιοχές με υψηλή συχνότητα εμφάνισης της ασθένειας. Πολλοί ιοί έχουν ενοχοποιηθεί ως υπεύθυνοι για την ΠΣ, όπως ο ιός της ιλαράς, ο ιός Canine Distemper (προκαλεί την μόρβα του σκύλου). Αργότερα προτάθηκε η πιθανή συμμετοχή του ιού Epstein Barr (IEB). Ο ιός προκαλεί επίμονη ασυμπτωματική μόλυνση και είναι ευρέως διαδεδομένος. Στην βρεφική και πρώτη παιδική ηλικία ο ιός μεταφέρεται μέσω των στοματικών εκκρίσεων από παιδί σε παιδί, λόγω συχνής ανταλλαγής παιχνιδιών αφού τα έχουν επεξεργαστεί στοματικά και είναι ασυμπτωματικός. Κατά την εφηβεία, όπου η μεταφορά σάλιου είναι άμεση παρουσιάζεται ως λοιμώδης μονοπυρήνωση. Φαίνεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΠΣ συνδέεται με την λοιμώδη μονοπυρήνωση: και οι δύο ασθένειες παρουσιάζουν παρόμοια κατανομή με βάση το γεωγραφικό πλάτος, δηλαδή, σε περιοχές με υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΠΣ έχουμε μικρό αριθμό οροθετικότητας για IEB και σε περιοχές με χαμηλή συχνότητα ΠΣ το αντίθετο, για άτομα κατά τη διάρκεια της εφηβείας, ενώ κατά την ενήλικη ζωή τα ποσοστά του IEB φτάνουν το 90%. Αυτό υποδεικνύει ότι πιθανή μόλυνση του ιού Epstein Barr σε μικρή ηλικία ίσως αποτελεί προστατευτικό παράγοντα ως προς την εμφάνιση ΠΣ (Milo & Kahana, 2010) .

Ο ιός αυτός φαίνεται ότι μπορεί να επιδρά στην ΠΣ, μέσω των επιδράσεών του στο ανοσοποιητικό σύστημα. Έκθεση στον IEB δημιουργεί συνεχή μόλυνση στα αναπαυόμενα (resting) κύτταρα B, προκαλώντας τους ενεργοποίηση και ραγδαία ανάπτυξη. Τα ραγδαίως αναπτυσσόμενα κύτταρα B εξαλείφονται από ειδικά κυτταροτοξικά T κύτταρα για τον IEB, αλλά τα λανθάνοντα μολυσμένα μη-αναπτυσσόμενα (non-proliferating) κύτταρα B επιμένουν. Τα T κύτταρα επιβλέπουν τους μολυσμένους κλώνους των B κυττάρων. Μια πενταπεπτιδική ακολουθία αντιγόνου του πυρήνα IEB είναι ομόλογη με μία βασική πρωτεΐνη της μυελίνης. Ο IEB επίσης προκαλεί την έκφραση στην επιφάνεια των κυττάρων B της άλφα-B κρυσταλλίνης, κύριο αυτοαντιγόνο. Η άλφα-B κρυσταλλίνη έχει παρατηρηθεί σε μη φυσιολογικά επίπεδα στον εγκέφαλο ασθενών με ΠΣ. Αυτή η δράση του IEB στο ανοσοποιητικό σύστημα υποδεικνύει μια πιθανή δράση του ως προς την έκλυση αυτοάνοσης αντίδρασης χαρακτηρισμολογικής της ΠΣ. Σε συνδυασμό με τα παραπάνω, η βιταμίνη D ίσως μεταβάλλει κρίσιμα στάδια στην δράση του ανοσοποιητικού ενάντια στον IEB, αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί ακόμη (Milo & Kahana, 2010).

Σε πρόσφατη μελέτη με παιδιατρική ΠΣ και αντίστοιχες ομάδες ελέγχου φάνηκε ότι τα παιδιά που έπασχαν από ΠΣ είχαν πολύ μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν νοσήσει στο παρελθόν ή στην παρούσα φάση από IEB σε σχέση με τις άλλες ομάδες, αν και αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο IEB έπαιξε άμεσο ρόλο στην εμφάνιση ΠΣ. Μπορεί όντως ο IEB να εμπλέκεται έμμεσα στην ΠΣ ή να επιβαρύνει και να ευαισθητοποιεί μια ήδη ευπαθή κατάσταση, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι είναι ο μοναδικός λόγος εμφάνισης της νόσου. Στην μελέτη αυτή παρατηρήθηκε, επίσης, ότι οι ασθενείς με ΠΣ είχαν πολύ χαμηλότερα

ποσοστά προσβολής από τον ιό απλού έρπητα (Herpes Simplex Virus), που προκαλεί τον έρπητα των γεννητικών οργάνων, σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Αυτό το δεδομένο, ίσως, υποδεικνύει έναν προστατευτικό μηχανισμό ενάντια στην ΠΣ, ο οποίος ελέγχεται από τον HSV, και θα μπορούσε να αποτελέσει νέο στοιχείο για περαιτέρω έρευνα (Milo & Kahana, 2010).

1.5.3.4 Άλλοι λοιμώδεις παράγοντες (*infective agents*)

Πέρα από τον ΙΕΒ, έχει μελετηθεί η εμπλοκή διαφόρων άλλων λοιμωδών παραγόντων στην εμφάνιση ΠΣ. Μέσω της παρατήρησης παρουσίας συννοσηρότητας (ή απουσία αυτής) σε ασθενείς με ΠΣ έχουν προταθεί διάφορα μέσα ως πιθανά αίτια ή συμμετέχουσες «δυνάμεις» στην νόσο: το *acinetobacter baumannii* και το *pseudomonas aeruginosa* εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στη νόσο, και τα αντίστοιχα αντιγόνα αντιδρούν με πεπτίδια βασικών πρωτεϊνών της μυελίνης (Hughes et al., 2003). το *Chlamydia pneumoniae* φαίνεται να εμπλέκεται σε διάφορες νευρολογικές νόσους, και στην ΠΣ επίσης, αφού σε κάποιες έρευνες έχει βρεθεί αυξημένο ποσοστό ασθενών που έχουν προσβληθεί από αυτό (Marrie, 2004). Βέβαια, ο πιθανότερος ρόλος που παίζει στην ΠΣ δεν είναι άμεσος, αλλά μέσω της επίδρασής του στο ανοσοποιητικό σύστημα. Έχει προταθεί και ο ιός του έρπητα HHV-6, καθώς διάφοροι δείκτες του ιού έχουν βρεθεί στις πλάκες, στον ορό του αίματος ή και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Ascherio et al., 2007). Πέρα από τους ιούς, έχουν κατηγορηθεί για την συμμετοχή τους στην νόσο και διάφορα παράσιτα και μυκοβακτηρίδια (Sewell et al., 2003). Υπάρχει η γενική πεποίθηση ότι η ΠΣ είναι νόσος εξαρτώμενη από την ηλικία. Δηλαδή, η έκθεση σε κάποιον ιό ή βακτήριο κατά την παιδική ηλικία, μπορεί να αποφανεί προστατευτική απέναντι στην έναρξη της νόσου, αν και αυτό δεν αποδεικνύεται από πειραματικές μελέτες ή άλλες έρευνες. Επίσης, πρέπει να σημειώσουμε ότι κανένα μολυσματικό μέσο από αυτά που παρατίθενται δεν είναι σίγουρο ότι πυροδοτεί την έναρξη της νόσου. Μπορεί απλά να αποτελούν συννοσηρές καταστάσεις που ευνοούνται από την δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος στην ΠΣ ή ακόμα και παράγοντες που επιδεινώνουν την κλινική εικόνα του ασθενούς, χωρίς, όμως, εμφανείς αποδείξεις για την άμεση συμμετοχή τους στην πορεία της ΠΣ (Milo & Kahana, 2010).

1.5.3.5 Άλλοι μη-μολυσματικοί παράγοντες

Διάφοροι άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι συμμετέχουν στην ΠΣ, υποβοηθώντας ή ακόμα αποτρέποντας την πιθανότητα κινδύνου για νόσηση. Έχει φανεί ότι πιθανώς συμμετέχουν οι ακόλουθοι παράγοντες, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΣ: οργανικοί διαλύτες, το κάπνισμα, οδοντικά αμαλγάματα, φυσικό τραύμα, ψυχολογικό στρες, διαιτητικό λίπος ή αντιοξειδωτικά, ανώτατη εκπαίδευση κ.ά. Στον αντίποδα αυτών, φαίνεται ότι προστατεύουν το αντιτετανικό εμβόλιο, χρήση αντιβιοτικών και αντισταμινικών,

αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα. Ο ρόλος όλων αυτών στην ΠΣ, βέβαια, δεν έχει αποκαλυφθεί (Ascherio et al., 2007).

Αν και οι πιο δημοφιλείς θεωρίες για τα αίτια της ΠΣ είναι πολύ διαφορετικές μεταξύ τους (ΠΣ ως αυτοάνοσο νόσημα, ΠΣ ως μολυσματικό-ικό νόσημα, ΠΣ ως νευροεκφυλιστικό νόσημα), δεν πρέπει να αφήνουμε στην άκρη το ενδεχόμενο η νόσος να είναι πολυπαραγοντική και να εμπλεκεί τμήματα από όλες αυτές τις θεωρίες μαζί. Τα δεδομένα μέχρι σήμερα υποδεικνύουν ότι η εμφάνιση ΠΣ έχει πολυγονδιακή βάση, επηρεάζεται από πολλούς περιβαλλοντικούς παράγοντες και είναι –αν μη τι άλλο– ανεύθυνο να περιορίζουμε την επιστημονική σκέψη μας στα όρια μίας μόνο θεωρίας, όταν όλες οι έρευνες δείχνουν προς μια ολιστική κατεύθυνση που εγκλείει στους κόλπους της και τις τρεις αυτές θεωρίες (Milo & Kahana, 2010).

1.6 Διάγνωση Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Η πλειοψηφία των ασθενών (περίπου 85%) εμφανίζεται με υποξέα συμπτώματα που υποδεικνύουν εμπλοκή του ΚΝΣ, ενώ μόνο το 15% έχει σταδιακή εμφάνιση συμπτωμάτων. Το πρώτο επεισόδιο ακολουθείται από περίοδο ύφεσης ή επαναφοράς στο φυσιολογικό επίπεδο λειτουργικότητας. Μετά από αυτήν την περίοδο ακολουθεί νέο επεισόδιο υποτροπής, συνήθως υποδεικνύοντας διαφορετική περιοχή βλάβης στο ΚΝΣ (Ebers 2001).

Με βάση τα κριτήρια του Shumacher (1965) για την διάγνωση πολλαπλής σκλήρυνσης απαιτείται αντικειμενική απόδειξη δύο ξεχωριστών βλαβών στο ΚΝΣ, συμβατές με την νόσο, οι οποίες προέκυψαν σε διαφορετική εγκεφαλική περιοχή και σε διαφορετικό χρόνο. Πρέπει να αποκλειστεί οποιοσδήποτε άλλος λόγος βλάβης του ΚΝΣ. Παρόλα αυτά, αργότερα προστέθηκαν ως προαπαιτούμενο για την διάγνωση της νόσου διάφορες άλλες παρακλινικές ενδείξεις, μέσω εργαστηριακών εξετάσεων, οι οποίες θα βεβαίωναν την ασθένεια (Poser et al., 1983). Τα νέα διαγνωστικά κριτήρια που προτάθηκαν από τους McDonald et al. (2005) και χρησιμοποιούνται σήμερα βοηθούν στην έγκαιρη και ακριβή διάγνωση, χρησιμοποιώντας σύγχρονες μεθόδους, όπως μαγνητική τομογραφία, προκλητά δυναμικά, ανοσολογικές εξετάσεις εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Με αυτές τις μεθόδους είναι ευκολότερο να εκπληρωθούν οι προϋποθέσεις για την διασπορά στην περιοχή βλαβών και στον χρόνο (Hurwitz, 2009). Στον πίνακα 1 παρατίθενται τα κριτήρια McDonald, συνδυάζοντας την κλινική εικόνα και τα επιπλέον εργαστηριακά δεδομένα. Στους πίνακες 2 και 3 αναφέρονται τα ευρήματα MRI που υποδεικνύουν διασπορά των βλαβών στο χώρο και τον χρόνο αντίστοιχα.

Πίνακας 1

Διάγνωση Πολλαπλής Σκλήρυνσης: Κριτήρια McDonald, 2005

Κλινική Εικόνα	Πρόσθετα δεδομένα για την διάγνωση ΠΣ
Δύο ή περισσότερες προσβολές/επεισόδια Αντικειμενική κλινική απόδειξη δύο ή περισσότερων βλαβών	Κανένα
Δύο ή περισσότερες προσβολές/επεισόδια Αντικειμενική κλινική απόδειξη μίας βλάβης	Διασπορά στις περιοχές, αποδεδειγμένη από: -MRI ή -Δύο ή περισσότερες βλάβες σε MRI που υποδεικνύουν συμπτώματα ΠΣ συν θετικό εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή -Νέα κλινική προσβολή σε άλλο σημείο αργότερα
Μία προσβολή/επεισόδιο Αντικειμενική κλινική απόδειξη δύο ή περισσότερων βλαβών	Διασπορά στον χρόνο, αποδεδειγμένη από: -MRI ή -Δεύτερη κλινική προσβολή
Μία προσβολή/επεισόδιο Αντικειμενική κλινική απόδειξη μίας βλάβης (μονοσυμπτωματική εικόνα, κλινικά απομονωμένο σύνδρομο)	Διασπορά στο χώρο, αποδεδειγμένη από: -MRI ή -Δύο ή περισσότερες βλάβες σε MRI που υποδεικνύουν συμπτώματα ΠΣ συν θετικό εγκεφαλονωτιαίο υγρό και Διασπορά στον χρόνο, αποδεδειγμένη από: -MRI ή -Δεύτερη κλινική προσβολή
Ύπουλη (insidious) νευρολογική εξέλιξη ενδεικτική ΠΣ	Εξέλιξη νόσου 1 έτους (αναδρομικά ή prospectively αντικειμενικά καθορισμένη) και δύο από τα παρακάτω: -Θετική MRI εγκεφάλου (εννιά T2 βλάβες ή 4 και περισσότερες T2 βλάβες με θετικά οπτικά προκλητά δυναμικά) -Θετική MRI σπονδυλικής στήλης (δύο εστιακές T2 βλάβες) -Θετικό εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Πίνακας 2

Ευρήματα MRI που υποδεικνύουν διασπορά στο χώρο: Κριτήρια McDonald, 2005

Οποιαδήποτε 3 από τα ακόλουθα:
1) ≥ 1 βλάβες διευκολυνόμενες από γαδολίνιο (συστατικό σκιαγραφικών) του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης Ή εννιά T2 υπέρ-έντονες (hyperintense) βλάβες στον εγκέφαλο ή την σπονδυλική στήλη εάν δεν υπάρχουν ενδείξεις από γαδολίνιο
2) ≥ 1 υπό-εγκάρσιες βλάβες ή στην σπονδυλική στήλη
3) ≥ 1 βλάβες κοντά στον φλοιό (juxtacortical)
4) ≥ 3 περικοιλιακές βλάβες

Hurwitz B.J. (2009). The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. Annals of Indian Academy of Neurology, 12, 4, 226-230.

Πίνακας 3

Ευρήματα MRI που υποδεικνύουν διασπορά στον χρόνο: Κριτήρια McDonald, 2005I

Συγχρονισμός	Τύπος Βλάβης	Περιοχή Βλάβης
≥ 3 μήνες μετά από το αρχικό επεισόδιο Ή Οποιαδήποτε στιγμή μετά από τομογραφία αναφοράς (baseline), ≥ 30 μέρες μετά από το αρχικό επεισόδιο	Νέα T1 βλάβη από γαδολίνιο	Ξεχωριστή από την περιοχή βλάβης του αρχικού επεισοδίου

Hurwitz B.J. (2009). The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. Annals of Indian Academy of Neurology, 12, 4, 226-230.

1.7 Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση στην ΠΣ διαφέρει σε κάθε κλινική περίπτωση και για να μπορέσει να γίνει απαιτούνται τα εξής: 1) λεπτομερές ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, 2) γενικές ιατρικές εξετάσεις, και 3) πλήρης νευρολογική εξέταση (αφού οι βλάβες του ΚΝΣ αποτελούν προαπαιτούμενο για την διάγνωση ΠΣ). Με αυτήν την διαδικασία μπορεί να βρεθούν παρελθοντικά συμπτώματα που υποδεικνύουν ΠΣ, όπως είναι η μονόπλευρη απώλεια όρασης, θολή όραση ή διπλωπία, σημείο Lhermitte (ένα στιγμιαίο αίσθημα ηλεκτρικού ρεύματος που τρέχει την πλάτη ως τα άκρα και είναι χαρακτηριστικό παράπονο από ασθενείς που πάσχουν από ΠΣ), κινητική ή αισθητική δυσλειτουργία, κ.ά. Αυτά τα συμπτώματα βοηθούν στο να διαγνωστεί ΠΣ ή αν δεν υποδεικνύεται κάτι τέτοιο να γίνει διαφοροδιάγνωση ως προς κάποια άλλη νευρολογική πάθηση (Polman et al, 2005). Ακολουθεί πίνακας με τη διαφορική διάγνωση ΠΣ από άλλες νόσους του ΚΝΣ.

Αν στην κλινική εξέταση αποκαλυφθεί ότι ο ασθενής πάσχει από ΠΣ τότε προχωράμε σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI). Αυτή η απεικονιστική μέθοδος

βοηθάει στον εντοπισμό της περιοχής, του μεγέθους και του προσανατολισμού των βλαβών στο ΚΝΣ, και μαζί με την κλινική εικόνα ΠΣ μας δίνουν την διάγνωση. Δεν μπορούν οι εγκεφαλικές βλάβες να θεωρηθούν ως το μοναδικό απαραίτητο και ικανό κριτήριο διάγνωσης της νόσου, χωρίς τα συνοδά κλινικά συμπτώματα, καθώς μπορεί να έχουν προκληθεί από άλλη αιτία και όχι την ΠΣ (Carmosino et. al). Αν τα αποτελέσματα των εξετάσεων δεν είναι και τόσο ξεκάθαρα μπορεί ο ασθενής να υποβληθεί σε εξέταση οπτικών προκλητών δυναμικών (visual evoked potentials –VEP), ή ανοσοϊστοχημική εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G (IgG), βασικό αντίσωμα που ευρίσκεται στα φαγοκύτταρα, και εμπλέκεται σε μια σειρά ανοσολογικών αντιδράσεων καθώς επίσης μεταβιβάζεται από τη μητέρα στο βρέφος μέσω του πλακούντα, είναι ενδεικτικό σύμπτωμα της ΠΣ. Βέβαια, είναι απαραίτητη η διαφοροδιάγνωση γιατί τέτοια φαινόμενα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι παρόντα και σε άλλες νόσους, όπως η ιογενής εγκεφαλίτιδα, η σύφιλη, η διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα. Σε κάθε περίπτωση, είναι απαραίτητο να αξιολογηθεί η κλινική εικόνα σε συνδυασμό με τις εξετάσεις για να καθοριστεί η τελική διάγνωση (Hurwitz, 2009).

Πίνακας 5

Η διαφορική διάγνωση της ΠΣ

Φλεγμονώδης/Αυτοάνοση Νόσος	Απομυελινωτική Νόσος
<i>Συστηματικός ερυθματώδης λύκος</i>	Οπτική νευρομυελίτιδα
Σαρκοειδωση	Ιδιοπαθής εγκάρσια μυελίτιδα
Σύνδρομο Sjogren	Οξεία (acute) διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα
Κοκκιωμάτωση Wegener	Νόσος του Schilder
Σύνδρομο Susac	<i>Νεοπλασίες του ΚΝΣ</i>
Σύνδρομο Behcet	Λέμφωμα του ΚΝΣ
<i>Λοιμώδεις</i>	<i>Διαταραχές εξαιτίας θρεπτικών</i>
Προοδευτική πολυεστιακή	<i>συστατικών</i>
λευκοεγκεφαλοπάθεια	Ανεπάρκεια βιταμίνης Β12
Ασθένειες σχετιζόμενες με HIV	<i>Εγκεφαλοαγγειακή νόσος</i>
HTLV-1	Υπερτονικότητα
<i>Γενετικές/Κληρονομικές</i>	Αγγειίτιδα
Αδρενομυελονευροπάθεια	Αθηροσκλήρωση
Κληρονομική σπαστική παραπάρεση	Ημικρανίες
Σύνδρομο CADASIL	

1.8 Υπότυποι Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Για να μπορέσουμε να μελετήσουμε και να αντιμετωπίσουμε καλύτερα και εις βάθος την ΠΣ, καθώς επίσης και λόγω της ποικιλομορφίας στα συμπτώματα και την πορεία της νόσου από ασθενή σε ασθενή, έχουν καταγραφεί διάφοροι τύποι ΠΣ, με διαφορετικά χαρακτηριστικά ο καθένας.

Κλινικά απομονωμένο σύνδρομο (Clinically isolated syndrome): Αποτελεί το πρώτο συμπτωματικό επεισόδιο το οποίο ακολουθείται από ύφεση ή επαναφορά στο φυσιολογικό, και θεωρείται η απαρχή της κλινικής εικόνας της νόσου. Για να θεωρηθεί τέτοιο ένα επεισόδιο πρέπει να διαρκέσει για τουλάχιστον 24 ώρες και να επιβεβαιωθούν νευρολογικές ανωμαλίες σε εξέταση. Συμπτώματα πιθανά κατά το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο είναι: οπτική νευρίτιδα (συνήθως μονόπλευρη και επίμονη), μερικό σύνδρομο προμήκη μυελού, ενδοπυρηνική οφθαλμοπληγία (μονόπλευρη ή αμφίπλευρη), μερικό παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, κάποια κινητικά ή αισθητικά ελλείμματα, ατελής ή/και ασύμμετρη εγκάρσια μυελίτιδα (Hurwitz, 2009). Αν το επεισόδιο είναι μονοεστιακό τότε πρέπει να επιβεβαιωθεί διάχυση στο χώρο μέσω ενδεδειγμένων εξετάσεων, όπως μαγνητική τομογραφία ή οπτικά προκλητά δυναμικά (Brex et al., 2002). Είναι απαραίτητο να γίνεται πάντα διαφοροδιάγνωση και στην περίπτωση του ΚΑΣ, καθώς διάφορες νόσοι μιμούνται αυτά τα συμπτώματα του αρχικού σταδίου της ΠΣ. Αν διαγνωσθεί ότι ο ασθενής πάσχει από ΚΑΣ μπορεί να εφαρμοστεί πρόωπη ανοσοπροσαρμοστική (immunomodulatory) θεραπεία, ούτως ώστε να επιτευχθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερη επιμήκυνση χρόνου μέχρι το επόμενο επεισόδιο, καθυστέρηση στην εμφάνιση/πρόοδο δυσκινησίας και ανικανότητας, αλλά επίσης και των γνωστικών ελλειμμάτων που παρατηρούνται στην πορεία της νόσου (Hurwitz, 2009). Σε κάποιες περιπτώσεις εμφανίζονται άτομα με συμπτώματα κούρασης, διακύμανσης αισθητικών λειτουργιών, κατάθλιψη, ήπια γνωστική έκπτωση χωρίς όμως αντικειμενική απόδειξη ανωμαλιών στο ΚΝΣ. Αυτά τα άτομα δεν εμπίπτουν στην κατηγορία ΚΑΣ, αν και σε κάποιες περιπτώσεις αναπτύσσουν αργότερα ΚΑΣ. Αυτός ο τύπος κλινικής εικόνας ονομάζεται ραδιολογικά απομονωμένο σύνδρομο (radiologically isolated syndromes) και στη συνέχεια μπορεί να εξελιχθεί σε ΠΣ (Okuda et al., 2009).

Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Relapsing and Remitting Multiple Sclerosis-RRMS): Η ΥΔΠΣ χαρακτηρίζεται από περιοδικές προσβολές ή υποτροπές με ποικίλη συχνότητα ή σοβαρότητα των επεισοδίων, που μεσολαβούνται από σταθερά διαστήματα ύφεσης συμπτωμάτων ή και επαναφοράς στο φυσιολογικό. Σε αρκετές περιπτώσεις κάποια υποτροπή μπορεί να μην επανέλθει πλήρως, και να χαρακτηριστεί ως μόνιμη βλάβη. Τα κριτήρια McDonald επιτρέπουν ακριβέστερη και πιο έγκαιρη διάγνωση της ΥΔΠΣ από τα κριτήρια Poser (Hurwitz, 2009). Ο Swanton και οι συνεργάτες του (2006) πρότειναν απλοποιημένα κριτήρια για τον προσδιορισμό της διασποράς στο χώρο και τον χρόνο των βλαβών για την διάγνωση ΥΔΠΣ, σε σχέση με τα κριτήρια McDonald. Αυτά ήταν

η μονόπλευρη οπτική νευρίτιδα, αμφίπλευρη ενδοπυρηνική οφθαλμοπληγία και μερική μυελίτιδα κατά τη διάρκεια του ΚΑΣ, καθώς αυτά αποτελούν από τα πιο χαρακτηριστικά και ενδεικτικά συμπτώματα της ΠΣ. Βέβαια, και τα δύο σετ κριτηρίων φάνηκε ότι είχαν αντίστοιχη και σχεδόν όμοια ακρίβεια ως προς την πρόγνωση εμφάνισης ΥΔΠΣ.

Ήπια/Καλοήθης Πολλαπλή Σκλήρυνση (Benign Multiple Sclerosis): Σε αυτόν τον τύπο ΠΣ τα άτομα έχουν μια χρόνια κλινική εικόνα μικρής ανικανότητας, με γενικά καλή λειτουργικότητα. Συνήθως προσβάλλει γυναίκες, με νεαρή ηλικία κατά την έναρξη της νόσου, και το αρχικό επεισόδιο είναι οπτική νευρίτιδα ή αισθητική δυσλειτουργία (Hurwitz B.J., 2009).

Δευτεροπαθής προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Secondary progressive Multiple Sclerosis-SPMS): Στην ΔΠΠΣ οι πάσχοντες παρουσιάζουν τουλάχιστον μία υποτροπή που ακολουθείται από προοδευτική κλινική επιδείνωση. Η πρόοδος της ασθένειας είναι συνήθως αργή μετά από ένα πλήρες ΚΑΣ. Το πλήρες ΚΑΣ αποτελεί την ελάχιστη προϋπόθεση για τη διάγνωση. Η πορεία αυτού του υπότυπου ΠΣ είναι προοδευτική με ασυνεχείς υποτροπές, και ενδιάμεσες περιόδους σχετικής σταθερότητας. Η ΔΠΠΣ παρατηρείται συνήθως 3 ή περισσότερα χρόνια μετά από την αρχική διάγνωση ΥΔΠΣ, αν και περίπου το 90% των ασθενών εμφανίζεται με αυτόν τον τύπο ΠΣ μετά από 25 χρόνια (Hurwitz B.J., 2009).

Πρωτοπαθής προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Primary progressive Multiple Sclerosis-PPMS): Είναι μια ασυνήθιστη μορφή ΠΣ και παρουσιάζεται μόνο στο 15% των ασθενών. Η κλινική εικόνα των ασθενών με ΠΠΠΣ χαρακτηρίζεται από αργή προοδευτική ανικανότητα, προοδευτική μυελοπάθεια ή παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία. Η οριστική διάγνωση του τύπου αυτού είναι πολύ δύσκολη, αν και τα κριτήρια McDonald επιτρέπουν μια πιο ασφαλή διάγνωση· απαιτείται τουλάχιστον ένας χρόνος προοδευτικής νόσησης, με τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα: θετικό MRI εγκεφάλου, θετικό MRI σπονδυλικής στήλης, θετικά ευρήματα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Κάποιοι πάσχοντες από ΠΠΠΣ μετά από μικρό χρονικό διάστημα σταθεροποιούνται (plateau) αλλά οι περισσότεροι επιδεινώνονται επίμονα. Εμφανίζεται συχνότερα σε άντρες και σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (Hurwitz B.J., 2009).

Προοδευτική υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Progressive relapsing Multiple Sclerosis-PRMS): Είναι μια σπάνια περίπτωση ΠΣ, με σταδιακή προοδευτική πορεία νόσου, που χαρακτηρίζεται από διακοπές μίας ή περισσότερων υποτροπών (Hurwitz B.J., 2009).

1.9 Θεραπευτικές προσεγγίσεις

1.9.1 Παραδοσιακές θεραπείες

Παραδοσιακά οι άμεσες βίαιες αυξήσεις βλαβών στην ΠΣ αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνισολόνης σε διάστημα 3-7 ημερών, και η φλεγμονή στον νευρικό ιστό με εκ του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών, πράγμα το

οποίο μειώνει τη διάρκεια των προσβολών. Βραχύχρονα υπάρχει και η πιθανότητα χορήγησης γλυκοκορτικοειδών, αλλά αποφεύγεται λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών τους, όπως γαστρεντερικές διαταραχές, αλλαγή νοητικής κατάστασης, ή ακόμη και η αύξηση της πιθανότητας καταγμάτων μετά από χρόνια χορήγηση. Ιστορικά, οι θεραπείες προορίζονται στο να χτυπήσουν τα συμπτώματα της ΠΣ (Barten et al., 2010).

Ιντερφερόνη β (INF-β)/Γλατιραμέρη οξείκη: Η χρήση της ιντερφερόνης β-1a και 1b, καθώς και της οξείκης γλατιραμέρης, είναι η πρώτη διαδεδομένη θεραπεία για την ΠΣ. Είχαν μέτρια αποδοτικότητα στην ΠΣ, με ποσοστά μείωσης των υποτροπών στο επίπεδο του 29-37%, καθώς και παρατηρούμενες μειώσεις εγκεφαλικών βλαβών σε MRIs. Παρόλα αυτά, δεν αντιστρέφουν τις ήδη παρούσες βλάβες στο ΚΝΣ, ούτε αλλάζουν την πορεία των μόνιμων βλαβών. Αν και αρχικά υποστηρίχθηκε ότι μεσολαβούσε στα T κύτταρα και την ενεργοποίησή τους, πλέον θεωρείται ότι συμμετέχουν στην εξουδετέρωση των αντισωμάτων (Barten et al., 2010).

Ναταλιζομάμη: Εγκρίθηκε το 2004 μετά από κλινικές δοκιμές στην φάση 3 και χρησιμοποιείται κυρίως για την ΥΔΠΣ. Δρα εμποδίζοντας την λευκοκυτταρική διακίνηση (trafficking) στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, και φαίνεται ότι μειώνει τις υποτροπές κατά 64% στον πρώτο χρόνο χορήγησης, μειώνει κατά 42% σε 2 χρόνια την μόνιμη βλάβη, καθώς επίσης και τις βλάβες στο MRI. Δεν χρησιμοποιείται ευρέως, ακόμη, καθώς δεν έχουν επιβεβαιωθεί περιστατικά χρήσης της άνω των 36 μηνών, και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να έχει (Barten et al., 2010).

Μιτοξαντρόνη: Χρησιμοποιείται για την ΥΔΠΣ και την ΔΠΠΣ, αν και δεν προτιμάται ιδιαίτερα, εξαιτίας των επιδράσεών της σε καρδιομυοπάθειες, λευχαιμία, λευκοπενία και φλεγμονή (Barten et al., 2010). Συνήθως δεν χορηγείται πάνω από 11 φορές και καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής ελέγχεται για καρδιομυοπάθειες, αφού είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικός παράγοντας (Coyle, 2009).

Για την ΠΠΠΣ έχουν προταθεί και δοκιμαστεί διάφορες από τις παραπάνω θεραπείες, χωρίς όμως ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η μόνη θεραπεία που φαίνεται να έχει μερικώς κάποιο αποτέλεσμα είναι η θεραπεία με εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα, αλλά δεν υπάρχει ακόμη η δυνατότητα ευρείας χρήσης αυτής της τεχνικής, καθώς είναι αμφισβητήσιμη και έχει δημιουργήσει ιδιαίτερα ηθικά ζητήματα (Barten et al., 2010).

1.9.2 Δεδομένα από δοκιμές στην φάση 3

Φιγκολιμόδη: Είναι τροποποιητής του υποδοχέα S1P1 των λεμφοκυττάρων, και στα ζωικό μοντέλο της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας, φάνηκε ότι εμπόδιζε την ανάπτυξη της νόσου και βελτίωσε την πορεία των νευρολογικών ελλειμμάτων (Fujino et al., 2003). Στην φάση 2 των δοκιμών σε ανθρώπους, φάνηκαν μειώσεις στον αριθμό των υποτροπών μετά από χορήγηση 1 έτους, και μείωση στις εγκεφαλικές βλάβες, αν και υπήρχαν

ανεπιθύμητες ενέργειες όπως βραδυκαρδία, δερματικό οίδημα, αυξημένη δραστηριότητα του ήπατος (O'Connor et al., 2009). Στην φάση 3, οι ασθενείς παρουσιάστηκαν με μειωμένες υποτροπές, αυξημένο χρόνο εμφάνισης της υποτροπής, αν και δεν έλειπαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βραδυκαρδία, αρτηριοκοιλιακό έμφραγμα πρώτου και δεύτερου βαθμού, νεοπλασμίες, λεμφοκυτοπενία, δερματικό οίδημα, ιικές μολύνσεις) σε συχνότερο βαθμό από τις άλλες ομάδες. Παρόλα αυτά, φαίνεται να αποτελεί πιθανό θεραπευτικό στόχο σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών (Barten et al., 2010).

Κλαδριβίνη: Το φάρμακο αυτό δρα μέσω της αναστολής σύνθεσης του DNA παράγοντας 2-χλωροδεοξαδενοσίνη φωσφάτη. Η κλαδριβίνη και οι μεταβολίτες του μειώνουν τις κυτοκίνες, τις χημοκίνες και την κυτταρική μετανάστευση. Στο τέλος της κλινικής δοκιμής φάνηκε μείωση στον αριθμό των υποτροπών, αυξημένα ποσοστά ασθενών χωρίς καμία υποτροπή, και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν μολύνσεις ήταν ήπιου ή μετρίου βαθμού. Βέβαια, εμφανίστηκαν περισσότεροι ασθενείς με λεμφοπενία και θρομβοκυτοπενία (Barten et al., 2010).

Ριτουξιμάμπη: Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν ασθενείς με ΠΠΠΣ και δεν φάνηκε ιδιαίτερα ευνοϊκή θεραπεία, αν και παρατηρήθηκαν μειωμένες T2 βλάβες στον εγκέφαλο, μικρότερη μείωση του εγκεφαλικού όγκου και σχετική καθυστέρηση της προόδου της νόσου σε ασθενείς μικρότερους των 50 ετών (Barten et al., 2010).

1.9.3 Δεδομένα από δοκιμές στην φάση 2

Λακουνιμόδη: Φάνηκε ότι μετά την χορήγησή της υπήρχαν λιγότερες σωρευτικές βλάβες T2 και T1 στις μαγνητικές τομογραφίες στους ασθενείς που λάμβαναν τη δόση των 0,6 mg/ημέρα, αν και υπήρχαν ανεπιθύμητες ενέργειες (αύξηση των ηπατικών ενζύμων, εμφάνιση γλαυκώματος που προϋπήρχε, εμμηνομητρορραγία) (Barten et al., 2010).

Αλεμπουζουμάμπη: Είναι μονόκλωνο αντίσωμα που στοχεύει στην πρωτεΐνη CD52 που εκφράζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα μονοκύτταρα και στα λεμφοκύτταρα, μειώνοντας τα T κύτταρα. Τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής έδειξαν μείωση της σώρευσης γενικής ανικανότητας και λιγότερες υποτροπές, από αυτές στην ομάδα που χορηγούταν ιντερφερόνη β-1a. Επίσης, φάνηκε βελτίωση και μείωση βλαβών στις μαγνητικές τομογραφίες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν ήταν αύξηση των λειτουργιών του ήπατος, υπέρ- ή υπό-θυρεοειδισμός, λοιμώξεις στο ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, στοματίτιδα και εξάνθημα, αλλά η δοκιμή σταμάτησε γιατί ένας εκ των ασθενών απεβίωσε εξαιτίας θρομβοκυτοπενιακό εξάνθημα (immune thrombocytopenic purpura) (Barten et al., 2010).

Δακλιζουμάμπη: Σε πρόσφατη κλινική δοκιμή αυτό το σκεύασμα, που αποτελεί αντί-CD25 αντίσωμα και διεγείρει την παραγωγή και δράση των CD56 κυττάρων δολοφόνων (killer cells), φάνηκε ότι οι ασθενείς είχαν μείωση των εγκεφαλικών βλαβών κατά 72% και

γενική πρόοδο της κλινικής εικόνας τους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν ήταν λεμφοπενία και γενικευμένη λεμφοαδενοπάθεια, προκαλώντας την απόσυρση των πασχόντων από τη δοκιμή (Barten et al., 2010).

Ριτουξιμάμπη: Στοχεύοντας στα Β κύτταρα, που συμμετέχουν στην πρόοδο της νόσου, το παρόν σκεύασμα ελέγχθηκε σε κλινική δοκιμή, όπου οι ασθενείς φάνηκε ότι είχαν μειωμένες συνολικές και νέες εγκεφαλικές βλάβες, μειωμένο ποσοστό υποτροπών και η κατάσταση διατηρήθηκε για 48 εβδομάδες. Τα παράπλευρα συμπτώματα δεν έλειψαν, βέβαια, με προεξάρχουσες τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (Barten et al., 2010).

Εστέρας φουμαρικού οξέος: Έχει φανεί σε πρότερη μελέτη ότι το συγκεκριμένο φάρμακο προστατεύει τους νευρώνες από φλεγμονές και μειώνει το οξειδωτικό στρες (Karpos et al., 2008). Στην κλινική δοκιμή του φαρμάκου για την ΠΣ φάνηκε ότι μειώθηκαν κατά 69% οι εγκεφαλικές βλάβες για την δόση 240mg τρεις φορές ημερησίως, οι T1 και T2 βλάβες, και οι υποτροπές κατά 32%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλάμβαναν έξαψη (flushing), κοιλιακό πόνο, κεφαλαλγία και κούραση (Barten et al., 2010).

Τεριφλουναμίδη: Αυτό το σκεύασμα εμποδίζει την ενεργοποίηση των T κυττάρων, εμποδίζοντας την αλληλεπίδραση των αντιγόνων με τα παρόντα κύτταρα-εισβολείς, μπλοκάροντας τα μεσολαβητικά φλεγμονώδη διαλύματα, όπως την κινάση της τυροσίνης (Tallantyre et al., 2008). Σε αυτήν την κλινική δοκιμή, όπου συμμετείχαν ασθενείς με ΔΠΠΣ και ΥΔΠΣ, φάνηκε ότι υπήρχε μείωση των ενεργών βλαβών, και αναμένεται ολοκλήρωσή τους με την φάση 3 της κλινικής δοκιμής (Barten et al., 2010).

Οιστρογόνα: Σε έρευνα με γυναίκες που έπασχα από ΥΔΠΣ φάνηκε ότι υπέφεραν από λιγότερες υποτροπές κατά το 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, και επανέρχονταν στις συχνότερες υποτροπές στην περίοδο της λοχείας (Salemi et al., 2004). Αν και έχει παρατηρηθεί ότι όσο περισσότερες υποτροπές έχουν οι γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τόσο αυξημένες θα είναι και στο πρώτο τρίμηνο της λοχείας, δεν έχει βρεθεί κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης υποτροπών, καθώς μετά το 1^ο τρίμηνο η κατάσταση επιστρέφει στην πρότερη φάση της (Vukusic et al., 2004). Σε μία μελέτη των Sicotte et al. (2002) όπου τα επίπεδα οιστριόλης είχαν αυξηθεί στις συμμετέχουσες –πάσχουσες από ΥΔΠΣ και ΔΠΠΣ- σε επίπεδα εγκυμονούσης έξι μηνών, φάνηκε βελτιωμένη εικόνα στις εγκεφαλικές βλάβες, με μειωμένο αριθμό, φτάνοντας το επίπεδο προ θεραπείας, κυρίως όμως στην κατηγορία των ΥΔΠΣ. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε μείωση στον αριθμό των T κυττάρων CD4+ και CD8+, αύξηση στον αριθμό των B κυττάρων CD19+, με παράλληλη αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων IL-5 και IL-10, ενώ αντίθετα παρατηρήθηκε μείωση στα ενδοκυττάρια επίπεδα του TNF-α (Soldan et al., 2003).

Μεταμόσχευση εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων: Σε επίπεδο –τουλάχιστον- θεωρητικό, η μεταμόσχευση αιμοποιητικών εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων φαίνεται η πιο πρόσφορη και ελπιδοφόρα θεραπεία για τους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, και κυρίως για την ΠΣ. Η

βασική πρόταση είναι ότι τα βλαστοκύτταρα θα μπορούσαν να αποκαταστήσουν την λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, αφού έχουν αφαιρεθεί τα δυσλειτουργικά κύτταρα με χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία. Η προέλευσή τους είναι είτε αυτόλογη (από τον ίδιο τον ασθενή), και είναι συνήθως σε ασθένειες που δεν εξελίσσονται ραγδαία και δεν είναι θανατηφόρες, είτε allogenic (από άλλο άτομο, που δεν πάσχει από την ασθένεια), και συνηθίζεται σε ραγδαία εξελισσόμενες θανατηφόρες νόσους. Τα αυτόλογα βλαστοκύτταρα έχουν την πιθανότητα να αφήσουν «υπολείμματα» δυσλειτουργικών κυττάρων, ενώ τα allogenic να προκαλέσουν αντίδραση του ανοσοποιητικού, λόγω αντίληψης από τον οργανισμό ως ξένο «εχθρικό» σώμα (Barten et al., 2010).

Σε κλινικές δοκιμές φάνηκε ότι μειώθηκε η πρόοδος της ασθένειας στο 30-70% των ασθενών, με μεγάλα όμως ποσοστά θνησιμότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε επαναληπτική κλινική δοκιμή με ασθενείς που έπασχαν από πιο ήπια μορφή ΠΣ, εμφανίστηκαν εξίσου υψηλά ποσοστά επιτυχίας, ως προς την πρόοδο της νόσου, καθώς επίσης και μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας, δίνοντας το πράσινο φως για κλινικές δοκιμές φάσης 3 (Barten et al., 2010).

1.9.4 Θεραπεία συνδυασμού (combination therapy)

Επειδή φαίνεται ότι τα διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ έχουν συνήθως μερική επιτυχία, και λαμβάνοντας υπόψη τα διαφορετικά υπό-συστήματα που συμμετέχουν στην εμφάνιση της νόσου, έχουν προταθεί και χρησιμοποιούνται συνδυαστικές θεραπείες, που χτυπούν πολλαπλούς στόχους (Barten et al., 2010).

Κλινικές δοκιμές με συνδυαστική θεραπεία βασιζόμενη σε στεροειδή: Συνδυασμός της INF β-1a με στεροειδή σε κλινικές δοκιμές έδειξε ότι μειώθηκαν οι υποτροπές, χωρίς όμως να επηρεάζει την προοδευτική πορεία της νόσου στον χρόνο. Επίσης, οι ασθενείς βίωσαν ιδιαίτερα έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες (Barten et al., 2010).

Κλινικές δοκιμές με συνδυαστική θεραπεία ναταλιζουμάμπης: Σε αυτές τις κλινικές δοκιμές συνδυάστηκαν τα σκευάσματα INF β-1a ή οξείκη γκλατιραμέρη με τη ναταλιζουμάμπη, αποφέροντας χαμηλότερο ρυθμό υποτροπών και λιγότερες νέες/εκτεταμένες βλάβες στον εγκέφαλο. Στην ομάδα όπου συνδυάστηκαν τα σκευάσματα οξείκης γκλατιραμέρης και ναταλιζουμάμπης παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων (Barten et al., 2010).

Σε άλλες κλινικές δοκιμές, που περιελάμβαναν INF β σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και μιτοξανδρόνη σε συνδυασμό με είτε INF β είτε οξείκη γκλατιραμέρη, φάνηκε μια ελπιδοφόρα συνδυαστική θεραπεία (Barten et al., 2010).

1.9.5 Συμπτωματικές θεραπείες της ΠΣ

Οι παραπάνω ανοσοκατασταλτικές/ανοσοπροσαρμοστικές θεραπείες δεν ενδείκνυνται για την καταπολέμηση όλων των συμπτωμάτων που βιώνουν οι ασθενείς με ΠΣ. Αυτό συμβαίνει διότι κάποιες από τις βλάβες είναι μόνιμες και επειδή οι θεραπείες αυτές προορίζονται κυρίως για την τροποποίηση της εξέλιξης/πορείας της νόσου. Βασικός στόχος των συμπτωματικών θεραπειών είναι να εξαλείψουν ή να βελτιώσουν τα επίμονα πρωτογενή ή δευτερογενή συμπτώματα, επηρεάζοντας την λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Βασική προϋπόθεση για την συμπτωματική θεραπεία είναι η ταξινόμηση των συμπτωμάτων, για να αντιμετωπιστούν ανάλογα με τα χαρακτηριστικά τους (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006). Παρακάτω παρατίθενται συμπτώματα που βιώνουν οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και οι πιθανές θεραπείες που συνιστώνται.

Σπαστικότητα (Spasticity): Δημιουργείται από εκφυλισμό ή δυσλειτουργία των νευραξόνων σε συνδυασμό με απομυελωμένες πλάκες σε συγκεκριμένες απαγωγούς ίνες του νωτιαίου μυελού (descending spinal tracts). Ως αποτέλεσμα έχει την αδυναμία των καμπτήρων μυών, αυξημένο «σπαστικό» μυϊκό τόνο, και μειωμένη δεξιότητα των μυών, καθώς επίσης μπορεί να επηρεάσει και την ουροδόχο κύστη, μέσω της επίδρασης στους σφιγκτήρες μύες. Οι στόχοι της θεραπείας είναι βελτίωση της κινητικότητας, μείωση του πόνου, αποφυγή επιπλοκών όπως οι συσπάσεις ή τα έλκη λόγω πίεσης (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006). Ως θεραπεία ενδείκνυται η φυσιοθεραπεία, η οποία φαίνεται ότι σε γενικές γραμμές έχει θετικά αποτελέσματα (Wiles et al., 2001; Paci, 2003), η φαρμακοθεραπεία με αντισπασμωδικά φάρμακα ή βενζοδιαζεπίνες (σπανιότερα, εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών της υπναγωγού δράσης τους), έχοντας όμως σε γενικές γραμμές περιορισμένη αποδοχή και αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, λόγω της εξατομικευμένης εικόνας των ασθενών που νοσούν από ΠΣ (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Κόπωση: Πάνω από το 75% των ασθενών υποφέρουν κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ασθένειάς τους από φυσική ή/και νοητική κόπωση, η οποία διογκώνεται κατά τη διάρκεια της μέρας, μειώνοντας την κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητά τους. Ιδιαίτερα επιβαρυντικός παράγοντας είναι η ζέστη. Πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από την κατάθλιψη, η οποία πολλές φορές εμφανίζεται με σημάδια κόπωσης. Στόχος της θεραπείας είναι η διευκόλυνση της καθημερινότητας και η βελτίωση του επιπέδου ζωής των πασχόντων (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006). Ως θεραπευτική βάση έχει προταθεί η χρήση ειδικών ψυκτικών ενδυμάτων/συσκευών (Flensner & Lindencrona, 2002), η πολυδιάστατη αποκατάσταση (multimodal rehabilitation), που εμπεριέχει συνεδρίες ψυχοθεραπείας με το επαγγελματικό ή προσωπικό περιβάλλον, φυσιοθεραπείες κ.ά. (Patti, 2002; Di Fabio et al., 1998), καθώς και διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα, ανάμεσά τους και τα ανοσοκατασταλτικά, τα οποία όμως έχουν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να

επιβαρύνουν με διαφορετικό τρόπο τον οργανισμό των ασθενών (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Σύνδρομα πόνου που σχετίζονται με την ΠΣ: Η συχνότητα συνδρόμων πόνου στην ΠΣ κυμαίνεται μεταξύ 29 και 86% των ασθενών και μπορούν να διαχωριστούν στις παρακάτω κατηγορίες:

(α) Άμεσα σχετιζόμενος με ΠΣ πόνος

Είναι ο πόνος ο οποίος οφείλεται στην απομυελίνωση και τις εγκεφαλικές βλάβες, όπως η οπτική νευρίτιδα, παροξυσμικά σύνδρομα πόνου, χρόνιες παραισθησίες πόνου, θαλαμικός πόνος, νευροπαθητικοί πόνοι κ.ά. Η θεραπεία εξαρτάται από το είδος του πόνου. Π.χ., στην οπτική νευρίτιδα ενδείκνυται η χρήση κορτικοστεροειδών, στα αισθήματα καψίματος στα άκρα, που χαρακτηρίζει τον χρόνιο πόνο, χρησιμοποιούνται τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αντιεπιλιπτικά (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

(β) Πόνος ως έμμεση συνέχεια άλλων συμπτωμάτων της ΠΣ

Κυρίως αφορά πόνους στις αρθρώσεις και στους μύες εξαιτίας μακροχρόνιας λανθασμένης στάσης σώματος, συσπάσεις, έλκη λόγω πίεσης, σπλαχνικός πόνος, πόνος λόγω βλάβης περιφερικών νεύρων. Συνήθως αντιμετωπίζονται με φυσιοθεραπεία, ειδικές ασκήσεις ή χειροπρακτική (μασάζ) στην σπονδυλική στήλη, μηχανικά βοηθήματα, και αναλγητικά φάρμακα ειδικευμένα σε κάθε είδους πόνο (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

(γ) Πόνος λόγω φαρμακοθεραπείας

Αφορά κυρίως λήπτες ιντερφερόνης β. Ο τοπικός πόνος εξαιτίας της ενέσιμης μορφής στην οποία χορηγείται η ιντερφερόνη β, μπορεί να αντιμετωπιστεί με χρήση παγοκυστών τοπικά πριν και μετά την χορήγηση. Τα συμπτώματα μυϊκού πόνου που ομοιάζει στη γρίπη συνήθως αντιμετωπίζονται με φάρμακα ευρείας χρήσης (π.χ. παρακεταμόλη, ακεταμινοφαίνη), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ή χαμηλής περιεκτικότητας κορτικοστεροειδή (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

(δ) Πόνος ανεξάρτητος της ΠΣ

Κυρίως εμπρικλείει πόνους οστεοπόρωσης, πρωτογενή κεφαλαλγία, ή χρόνιο πόνο της μέσης. Το τελευταίο σύμπτωμα αφορά σχεδόν το 40% των ασθενών με ΠΣ και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες (π.χ. ακινησία, μυϊκή ένταση, σπασμοδικότητα μυών, οστεοπόρωση). Οι φυσιοθεραπείες, όπως επίσης και ο βελονισμός, και το μασάζ (Furlan et al., 2002) έχουν αποδειχτεί ευεργετικές στην αντιμετώπιση τέτοιων πόνων. Επίσης, χρησιμοποιούνται διάφορες φαρμακευτικές αγωγές, και σε περιπτώσεις που κρίνεται απαραίτητο ακόμη και χειρουργικές επεμβάσεις (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Συμπτώματα ουροδόχου κύστης: Η νευρογενής δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (neurogenic bladder dysfunction) ταλανίζει περίπου το 80% των ασθενών με ΠΣ κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου. Οι πιο συνήθεις τύποι αυτής της δυσλειτουργίας είναι η υπερδραστικότητα αποβολής, η περιορισμένη ικανότητα

αποθήκευσης, αυξημένη συχνότητα ούρησης και η ακράτεια, και μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, κοιλιακό πόνο και σπαστικότητα. Πρέπει να γίνουν κατάλληλες οργανικές εξετάσεις για να εξακριβωθεί η κατηγορία της δυσλειτουργίας. Στόχοι της θεραπείας είναι η βελτίωση της αποθηκευτικής ικανότητας της κύστης, ολοκληρωμένη αποβολή, μείωση της συχνότητας ούρησης, προστασία δευτερευόντων συμπτωμάτων (π.χ. λοιμώξεις) (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006). Συνήθως, πέρα από τη χορήγηση ειδικών φαρμάκων, βοηθάει η εκπαίδευση των ασθενών στη διατήρηση «ημερολογίου ούρησης», η πόση πολλών υγρών (όχι την νύχτα), η άμεση ούρηση σε περίπτωση ανάγκης, η επανεκπαίδευση χρήσης τουαλέτας και κύστης (Subak et al., 2002; Eustice, Roe & Paterson, 2000), μέθοδοι βιοανάδρασης, η επιδαπέδια εκπαίδευση λεκάνης (pelvic floor training), που αποτελεί τύπο φυσιοθεραπείας. Σε περιπτώσεις όπου η αντιμετώπισή τους είναι ιδιαίτερος δύσκολη ενδείκνυται χρήση καθετήρων ή ακόμη και χειρουργική επέμβαση (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Νευρογενής δυσλειτουργία εντέρου (neurogenic bowel dysfunction): Αποτελεί συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με ΠΣ, αλλά και στον γενικό πληθυσμό, και απαιτούνται ειδικές ιατρικές εξετάσεις για να γίνει η διάγνωση. Εμφανίζεται συνήθως ως δυσκοιλιότητα ή ακράτεια κοπράνων. Στόχος είναι να κανονικοποιηθεί η συχνότητα κένωσης, να επιτευχθεί εγκράτεια, και να προληφθεί κάποια δευτερογενής νόσος (π.χ. ειλεός, έλκη λόγω πίεσης). Ως θεραπεία προτείνονται φαρμακευτικά σκευάσματα που απευθύνονται στην δυσλειτουργία που παρουσιάζεται, και σε λιγότερο καταπονημένους ασθενείς προτείνονται και τεχνικές βιοανάδρασης (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Σεξουαλικές δυσλειτουργίες: Αποτελεί συχνό πρόβλημα, κυρίως των ανδρών (75% - ενώ στις γυναίκες το ποσοστό που αντιμετωπίζει τέτοιου είδους προβλήματα φτάνει το 50%), και επηρεάζει και τις σχέσεις των ασθενών με τους συντρόφους τους. Συνήθως γίνεται αισθητό ως απουσία λίμπιντο, απουσία οργασμών, δυσπαρευνία στις γυναίκες, και στους άντρες ως στυτική δυσλειτουργία ή πρόωρη εκπερμάτιση. Μπορεί να αποτελούν άμεσο σύμπτωμα λόγω βλαβών σε απομυελωμένες περιοχές, ή έμμεσο λόγω συμπτωμάτων της ΠΣ (π.χ. προβλήματα ουροποιητικού συστήματος, πόνο κ.λπ.) ή ακόμη και αποτέλεσμα ψυχολογικών προβλημάτων. Στα πρώτα χρόνια της νόσησης οι ασθενείς δεν αντιμετωπίζουν σεξουαλικές δυσλειτουργίες, και αυτές συνήθως εμφανίζονται αργότερα στην πορεία της νόσου. Στόχος των θεραπειών είναι η επαναφορά της σεξουαλικής ζωής των ασθενών. Καλό είναι να υπάρχει ένα ιστορικό σεξουαλικής δραστηριότητας, καθώς και γνώση των φαρμάκων που παίρνει ο ασθενής, τα οποία μπορεί να προκαλούν την σεξουαλική δυσλειτουργία, όπως επίσης και η σχέση με τον/την σύντροφο. Στις θεραπείες χρησιμοποιούνται φάρμακα που βοηθούν την στύση στους άντρες, αλλά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από το καρδιαγγειακό θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. Στην περίπτωση των γυναικών, γενικά αποδεκτή είναι η χρήση λιπαντικών, αλοιφών που περιέχουν οιστρογόνα

και τιβολόνη (tibolone), ούτως ώστε να αποφεύγεται ο πόνος στην δυσπαρευνία (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Αταξία και τρόμος: Γύρω στο 80% των πασχόντων από ΠΣ βιώνουν κάποια στιγμή κατά την πορεία της νόσου συμπτώματα παρεγκεφαλιδικής, σπονδυλικής ή αισθητικής αταξίας, με ένα από τα προεξάρχοντα και πιο επιβαρυντικά συμπτώματα αταξία άνω άκρων σε συνδυασμό με τρόμο. Ο βαθμός των αταξικών συμπτωμάτων εξαρτάται και από τη φυσική αλλά και από την ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς. Στόχος της θεραπείας είναι η βελτίωση της αταξίας, ειδικά όταν αυτή παρεμβαίνει στην καθημερινή ρουτίνα του πάσχοντος. Συνήθως η φαρμακοθεραπεία μπορεί να προσφέρει μόνο σε περίπτωση τρόμου, μειώνοντάς τον, χωρίς όμως να μπορεί να συνεισφέρει στην αταξία, πράγμα που την κάνει μη θελκτική θεραπεία. Τα φάρμακα που προτιμούνται στις περιπτώσεις τρόμου είναι τα αντιεπιληπτικά. Συνήθως, τα άτομα ωθούνται στην φυσιοθεραπεία, για μυϊκή τόνωση, ρύθμιση της μυϊκής κίνησης, εκπαίδευση αισθητικών ικανοτήτων, χρήση βαρών στον καρπό κ.ά. Σε περιπτώσεις μη αντιμετωπίσιμες με τους παραπάνω τρόπους υπάρχει η πιθανότητα στερεοταξικής χειρουργικής, κατά την οποία μέσω θαλαμοτομής ή σε βάθος διέγερση του εγκεφάλου, μπορεί να βοηθηθεί η μείωση του τρόμου (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Γνωστική Δυσλειτουργία: Μέχρι και το 70% των ασθενών θα επηρεαστεί από κάποιου είδους γνωστική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της ασθένειας, ειδικά στους τομείς μνήμη, επιτελικές λειτουργίες (κυρίως σε πολλαπλές ικανότητες –multitasking skills) και οι ικανότητες οπτικής δόμησης (constructive visual skills). Στόχος της θεραπείας είναι να διαφυλαχθούν μέσω εξάσκησης οι ανέπαφες γνωστικές ικανότητες και να χρησιμοποιούνται τεχνικές που μπορούν να αντισταθμίσουν τις «απώλειες». Σε ασθενείς με ελαφριές δυσλειτουργίες της μνήμης μπορούν να διδαχθούν τεχνικές μνήμης, σε άλλους όμως, με μεγαλύτερες δυσκολίες, χρησιμεύουν τα οπτικά βοηθήματα (π.χ. σημειωματάρια, φωτογραφίες). Συνηθίζεται την ίδια περίοδο που ο ασθενής διδάσκεται τεχνικές απομνημόνευσης και διατήρησης στη μνήμη, να παρακολουθεί ψυχοθεραπευτικές συνεδρίες και να εκπαιδεύεται σε τεχνικές χαλάρωσης. Τα ανοσοτροποποιητικά μπορούν να επιδράσουν θετικά στην μνήμη. Βέβαια, αν και έχουν μελετηθεί και άλλα φάρμακα, δεν έχει βρεθεί κάτι το οποίο να φέρνει φοβερά αποτελέσματα, οπότε δεν χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Κατάθλιψη: Περίπου το 50% των ασθενών εκδηλώνει κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της νόσου. Σε περίπτωση σημαδιών κατάθλιψης πρέπει να γίνει διαφοροδιάγνωση και προσδιορισμός του τύπου της κατάθλιψης. Στόχος είναι η βελτίωση της διάθεσης και η αποφυγή πιθανής απόπειρας αυτοκτονίας. Ως θεραπεία χρησιμοποιείται η φαρμακοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, SSRIs, άτυπα), και η ψυχοθεραπεία (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Παροξυσμικά συμπτώματα: Περίπου το 10-20% των ασθενών βιώνουν παροξυσμικά συμπτώματα, όπως νευραλγία προσωπικών νεύρων, και διάφορα άλλα επώδυνα αισθητικά και –σπανιότερα- κινητικά συμπτώματα (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006). Στην νευραλγία προσωπικών νεύρων αντιμετωπίζουμε το σύμπτωμα με φαρμακοθεραπεία (κυρίως καρμπαμαζεπίνη) ή άλλα σκευάσματα (Wiffen et al., 2000). Σε περιπτώσεις στις οποίες η φαρμακοθεραπεία δεν φαίνεται να βοηθά, τότε στρέφεται η θεραπεία σε χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες έχει φανεί ότι βοηθούν (Kondziolka, Lunsford & Flickinger, 2002). Σε παροξυσμικές παραισθησίες, ή παροξυσμικό πόνο (μπορεί να προκληθεί από κίνηση σε κάποιο μέλος ενός άκρου) η καρμπαμαζεπίνη φαίνεται να είναι επίσης το πιο αποτελεσματικό φάρμακο, ενώ σε κάποια συμπτώματα χρησιμοποιούνται και παγοκύστες για μείωση της θερμοκρασίας (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Οφθαλμοκινητικά συμπτώματα: Παρουσιάζεται σε περίπου 30-50% των ασθενών, ενώ σε περίπου 13% αποτελεί βασικό σύμπτωμα της πρώτης προσβολής. Τα πιο βασικά συμπτώματα είναι η ενδοπυρηνική οφθαλμοπληγία, διάφοροι τύποι νυσταγμού, που προκαλούν φαινομενική κίνηση της οπτικής σκηνής (oscillopsia) και θολή όραση. Τέτοια συμπτώματα αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση υψηλής δόσης μεθυλοπρεδνισολόνης, και χρήση καλύπτρας ματιού για την αποφυγή διπλωπίας (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Δυσαρθρία και δυσφωνία: Αποτελούν, το πρώτο δυσλειτουργία των αρθρώσεων και το δεύτερο δυσλειτουργία της φωνής. Συνδυαζόμενες αυτές οι δυσλειτουργίες ονομάζονται δυσαρθροφωνία, δηλαδή την έλλειψη συνεργασίας της γλώσσας, της γλωττίδας, του λάρυγγα και των μυών του αναπνευστικού συστήματος. Πιο συχνά σε ασθενείς με ΠΣ παρατηρείται η σπαστική και αταξική δυσαρθρία, και συσχετίζεται με την διάρκεια και την έκταση των νευρολογικών βλαβών. Η δυσφωνία επιδεινώνεται από την κόπωση και προκαλεί δυσκολία στις συνομιλίες, επηρεάζοντας την ποιότητα και την ένταση της φωνής, την ικανότητα έμφασης, την σιελόρροια και τον έλεγχο βάθους της φωνής. Ο στόχος της θεραπείας είναι να επανέλθει η ικανότητα ομιλίας, ούτως ώστε να αποφευχθούν συνοδά ψυχολογικά προβλήματα που απορρέουν από την ανικανότητα κοινωνικών δεξιοτήτων. Συνήθως οι θεραπείες ακολουθούν συμπεριφοριστικές μεθόδους, όπως δοκιμασίες ομιλίας (speech tasks), βιοανάδραση, εκμάθηση δεξιοτήτων ελέγχου της φωνής κ.ά. Επίσης, χρησιμοποιούνται διάφορα προσθετικά ή τεχνικά βοηθήματα, όπως μετρονόμος για την ταχύτητα, λευκός θόρυβος για την ένταση της φωνής κ.ά. Σε περιπτώσεις σύσφιξης της γλωττίδας ή πάρεσης των φωνητικών χορδών υπάρχει και η πιθανότητα χειρουργικών επεμβάσεων (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Δυσφαγία: Τα ποσοστά των ατόμων με ΠΣ που εμφανίζουν αυτό το σύμπτωμα κυμαίνονται μεταξύ 24-55%. Η ανικανότητα κατάποσης και η υπερβολική έκκριση σάλιου προκαλεί βήχα και αναπνευστικά προβλήματα, γεγονός που ίσως οδηγήσει στην μειωμένη

απόλαυση πόσης και σίτισης, καθώς επίσης και εμφάνιση αφυδάτωσης, υποσιτισμού ακόμη και αναρρόφηση υγρών/τροφής. Συνήθως η θεραπεία είναι συνδυαστική και συμπεριλαμβάνει: τη λειτουργική θεραπεία (functional treatment), με εκμάθηση κατάποσης μέσω ειδικών τεχνικών (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006), η οποία φαίνεται ότι έχει θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΠΣ όταν βιώνουν ήπια δυσφαγία (Calcagno et al., 2002), τις επεμβατικές/χειρουργικές θεραπείες στις σοβαρότερες περιπτώσεις, όπου η κατανάλωση τροφίμων και υγρών είναι αδύνατη, και τη φαρμακευτική θεραπεία για την μείωση της σιελόρροιας (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

Επιληπτικές κρίσεις: Τα ποσοστά των ασθενών με ΠΣ που βιώνουν επιληπτικές κρίσεις κυμαίνονται μεταξύ 0,9 και 7,5%, όταν στον γενικό πληθυσμό το αντίστοιχο ποσοστό είναι 1%. Οι κρίσεις μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια υποτροπής, ως δευτερογενές σύμπτωμα, αλλά μπορεί να αποτελεί και πρωτογενές σύμπτωμα της πορείας της νόσου. Η αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων έχει φαρμακευτική κατεύθυνση, με τη χρήση αντιεπιληπτικών. Πρέπει να γίνουν εκτεταμένες εξετάσεις και να διαφοροποιηθεί η αγωγή σε περίπτωση πρωτογενούς ή δευτερογενούς συμπτώματος της ΠΣ (Henze, Rieckmann & Toyka, 2006).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: KANNABINOΕΙΔΗ.

2.1 Κάνναβη-Ιστορική Αναδρομή

«Με ύφος γενναίο βούλιαξε στη στυφή μυρωδιά των μικρών παπαγάλων
και στην ιδιαίτερη ευωδιά των παππούδων μου, μείγμα ναφθαλίνης και χασίς.
Προσπέρασε με κόπο το φορτωμένο βιβλία γραφείο του παππού μου και τη
συλλογή του από δίσκους με ρεμπέτικα.»

Τζέφρυ Ευγενίδης

«Middlesex, Ανάμεσα στα δύο φύλα»

2.1.1 Αρχαιότητα έως πρώτη Χριστιανική Εποχή

Το φυτό *cannabis sativa* αναπτύσσεται και καλλιεργείται εύκολα σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές. Πιθανώς, στην αρχή καλλιεργήθηκε από τους πρώτους οργανωμένους οικισμούς με σκοπό την κατασκευή υφασμάτων και σχοινιών, λόγω των ιδιαίτερα ανθεκτικών και μακριών ινών της. Η χρήση της χρονολογείται από το 8500 π.Χ. σε κείμενα κινέζων και σύρων (Μαρσέλος, 1997, 139), ενώ γύρω στο 2000 π.Χ. αναφέρεται η χρήση της σε λατρευτικές/θρησκευτικές τελετές ως ήπια μεθυστική ουσία, με ηπιότερη δράση από την αλκοόλη (Julien, 2003, 339). Στην Κίνα η χρήση των καρπών της κάνναβης ως τροφή ήταν συνήθης μέχρι την πρώτη Χριστιανική εποχή (γύρω στα 200 μ.Χ.), αν και μετά άρχισε να εκλείπει. Στο πρώτο γνωστό βιβλίο φαρμακοποιίας, το κινέζικο *pen-ts'ao ching*, η κάνναβη ενδεικνυόταν για χρήση σε ρευματικούς πόνους, δυσκοιλιότητα, δυσλειτουργία γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, μαλάριας και άλλων ασθενειών (Zuardi, 2006). Γνωστή είναι η χρήση της σε τελετουργικά στην Ινδία, όπου και αναγνωρίζονται κάποιες από τις θεραπευτικές της ιδιότητες (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Στο βιβλίο *Atharva Veda*, συλλογή ινδικών ιερών κειμένων, η κάνναβη συμπεριλαμβάνεται στα πέντε ιερά φυτά, καθώς θεωρείται πηγή χαράς, δωρητής ευθυμίας και παράγων ελευθερίας. Στην Ινδία, παράλληλα με την ψυχαγωγική του χρήση, ξεκινά και η χρήση του στην ιατρική πρακτική για αναρίθμητες ασθένειες (π.χ. ως αντισπασμωδικό, αντιβιοτικό, αντιπαρασιτικό, αναισθητικό κ.ά.). Γνωστό ήταν το φυτό και χρησιμοποιούταν και από τους Θιβετιανούς, τους Ασσυρίους και τους Πέρσες (Zuardi, 2006). Σε αρχαία ελληνικά κείμενα υπάρχουν αναφορές στην κάνναβη. Πρώτος ανέφερε τη χρήση του φυτού ο Ηρόδοτος το 450 π.Χ., περιγράφοντας τις συνήθειες των Σκυθών, ενός νομαδικού λαού που μετακινούταν μεταξύ της Ασίας και της Ευρώπης και χρησιμοποιούσαν το φυτό για την κατασκευή υφασμάτων, αλλά και εισπνέοντας τις αναθυμιάσεις από τα σπέρματα του φυτού που καίγανε (Μαρσέλος, 1997, 139-140). Πιθανώς, οι Σκύθες ήταν ο λαός που μετέφερε στην Ευρώπη την κάνναβη, πράγμα το οποίο

αποδεικνύεται μερικώς και από αρχαιολογικές ανασκαφές στην Γερμανία και την Σιβηρία (Zuardi, 2006). Αργότερα, γίνεται αναφορά των φαρμακολογικών ενεργειών της κάνναβης από τον Διοσκουρίδη, τον Πλούταρχο και τον Γαληνό.



Το φυτό cannabis sativa

2.1.2 Πρώτη Χριστιανική Εποχή έως 18^{ος} αιώνας μ.Χ.

Σε αυτήν την περίοδο η χρήση των παραγώγων της κάνναβης παραμένει εξαπλωμένη στην Ινδία και τη Μέση Ανατολή. Οι Άραβες την μεταφέρουν στην Αφρική περί τον 15^ο αιώνα, μέσω της ιδιότητάς τους ως έμποροι, όπου οι ιθαγενείς την μαθαίνουν και την χρησιμοποιούν σε διάφορες οργανικές διαταραχές, όπως δάγκωμα φιδιού, μαλάρια, πυρετός, διευκόλυνση της γέννας, άσθμα και δυσεντερία (Zuardi, 2006).

Στην Λατινική Αμερική φαίνεται ότι μεταφέρεται τον 16^ο αιώνα, μέσω της μεταφοράς σκλάβων από την Αφρική, κυρίως από την Αγκόλα. Εκεί χρησιμοποιείται σε διάφορα τελετουργικά και στην ιατρική πρακτική, αρχικά από τους σκλάβους και έπειτα εξαπλώνεται και στους γηγενείς πληθυσμούς (Zuardi, 2006).

Η λέξη «χασίς» είναι αραβική και σημαίνει ξερόχορτο. Η χρήση του χασίς διαδόθηκε στην Ευρώπη με τις Σταυροφορίες, και έπειτα με τις εκστρατείες στην Αίγυπτο επί Ναπολέοντα (Μαρσέλος, 1997, 139-140). Κατά την περίοδο αυτή συνηθίζεται η καλλιέργεια του φυτού στην γηραιά ήπειρο, αποκλειστικά για τις φυτικές του ίνες, με σκοπό τη κατασκευή υφασμάτων και χάρτου (Zuardi, 2006).

2.1.3 19^{ος} και 20^{ος} αιώνας

Η κάνναβη είναι σχετικά νέα ουσία ψυχαγωγικής χρήσης στις Δυτικές κοινωνίες, και πιθανώς άρχισε να εμφανίζεται για αυτόν τον σκοπό στη δεκαετία του 1850 (Julien, 2003, 339). Εκείνο το διάστημα, η χρήση περιοριζόταν σε συγκεκριμένες υποομάδες με δικούς τους

ηθικούς και πολιτιστικούς κανόνες. Είναι γνωστό ότι περί το 1840-1860 στο Παρίσι υπήρχε η «λέσχη των χασισοποτών» («Le Club de Hachichins»), αποτελούμενη από γάλλους διανοητές και καλλιτέχνες, όπως ο Balzac, ο Baudelaire, ο Dumas, ο Delacroix, που έκαναν χρήση, πιστεύοντας ότι βοηθούσε στην επαύξηση της δημιουργικότητας και των ψυχοσυναισθηματικών ικανοτήτων του ατόμου. Η ομάδα αυτή είχε περισσότερο ελιτίστικα χαρακτηριστικά παρά περιθωριακά, πράγμα που έκανε ανεκτή από κοινωνικής πλευράς την χρήση χασίς από τα μέλη της (Μαρσέλος, 1997, 158-159). Στην κοινωνική ανεκτικότητα συνέβαλαν και οι εργασίες των William B. O' Shaughnessy και Jacques-Joseph Moreau, οι οποίοι μελέτησαν την θεραπευτική της αξία σε διάφορες ασθένειες. Ο πρώτος μελέτησε και περιέγραψε τις ιδιότητες του φυτού, καταγράφοντας τις θετικές επιδράσεις του σε ρευματισμούς, κρίσεις και μυϊκές συσπάσεις που προκαλούνταν από τέτανο και λύσσα. Από την άλλη, ο Moreau ως θεραπευτής στο ψυχιατρικό άσυλο Charenton, μελέτησε τις ψυχοδραστικές ιδιότητες του χασίς. Από τις μελέτες των δύο αυτών ιατρών διαδόθηκε σε όλη την Ευρώπη και στην Βόρεια Αμερική μια νέα τάση στην έρευνα: η πιθανή θεραπευτική χρήση της κάνναβης (Zuardi, 2006).

Στην Ελλάδα, η χρήση της κάνναβης διαδόθηκε στην αρχή του 20^{ου} αιώνα, κυρίως ως αποτέλεσμα των πολιτικοκοινωνικών μεταβολών μετά την Μικρασιατική καταστροφή και την μετακίνηση των πληθυσμών. Εκτεταμένη διάδοση παρατηρείται στην Ερμούπολη της Σύρου και στον Πειραιά, που αποτελούσαν βασικούς σταθμούς μετανάστευσης, όπου και συνηθίζεται η χρήση εντός υπόγειων καταστημάτων (Μαρσέλος, 1997, 140-142). Η χρήση κάνναβης μεταφέρεται στον ελλαδικό χώρο ως πολιτιστικό στοιχείο της ρεμπέτικης κουλτούρας. Και εδώ δηλαδή παρατηρείται η χρήση ως ιδιαίτερο χαρακτηριστικό μιας πολιτιστικής ομάδας με δικούς της κώδικες και ηθική. Βέβαια, η άρχουσα τάξη δεν αποδέχεται την ρεμπέτικη κουλτούρα, καθώς δεν πληροί τα κριτήρια της αισθητικής της, με αποτέλεσμα την περιθωριοποίηση και τον παραγκωνισμό των εκφραστών της. Μαζί με αυτούς περιθωριοποιείται και η χρήση χασίς (Μαρσέλος, 1997, 159-160).

Στις Η.Π.Α. περίπου την ίδια περίοδο, παρατηρείται χρήση παραγώγων της κάνναβης, κυρίως από περιθωριοποιημένες ομάδες· εδώ μιλάμε κυρίως για γκέτο φτωχών μειονοτήτων, έγχρωμων και μεταναστών που είχαν στιγματιστεί όχι μόνο από την κοινωνία αλλά και από την κρατική νομοθεσία. Πιθανός αρωγός στην διάδοση της χρήσης στην Αμερική υπήρξε η περίοδος της ποτοαπαγόρευσης, που έκανε πολλούς να στρέψουν το ενδιαφέρον τους σε άλλες ψυχοδραστικές ουσίες (Μαρσέλος, 1997, 160).

Από τις αρχές του '20 ξεκινά μια καμπάνια ενάντια στην χρήση κάνναβης, κυρίως στις Η.Π.Α. Τη ίδια δεκαετία ψηφίζεται νόμος που ορίζει παράνομη τη χρήση της. Η ουσία θεωρείται διαβολική και υπεύθυνη για την διάπραξη εγκλημάτων, τον εθισμό από ηρωίνη και αποτελεί την κύρια πληγή της κοινωνικής συνοχής. Γύρω στα μέσα του '30 η μαριχουάνα αντιμετωπίζεται ως επικίνδυνο «ναρκωτικό», που προκαλεί βίαιη συμπεριφορά και αύξηση

της εγκληματικότητας. Η καμπάνια αυτή συνεχίζεται –τηρουμένων των αναλογιών- ακόμη και σήμερα (Julien, 2003, 339-340).

Η ψυχαγωγική χρήση της κάνναβης είναι γνωστή από τα αρχαία χρόνια, ενώ συνεχίζεται μέχρι σήμερα, με αυξημένα ποσοστά χρηστών τα τελευταία χρόνια. Βέβαια, πέρα από την ψυχαγωγική χρήση της, στην αρχαιότητα χρησιμοποιούνταν και ως φάρμακο για διάφορες ασθένειες όπως η ελονοσία, η επιληψία, η δυσκοιλιότητα, ακόμη και ως αναισθητικό σε χειρουργικές επεμβάσεις, αναμειγμένο με αλκοόλ. Το ενδιαφέρον του δυτικού κόσμου για τις πιθανές θεραπευτικές χρήσεις της κάνναβης, αρχίζει να λαμβάνει αυξημένη έκταση κατά τα μέσα του 19^{ου} αιώνα, όταν οι γιατροί επικεντρώνονται στις αναλγητικές, αντιεμετικές, αντιεπιληπτικές και μυοχαλαρωτικές δράσεις της (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Αυτό, όμως το ενδιαφέρον φαίνεται να κοπάζει για ένα διάστημα, στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, λόγω διαφόρων παραγόντων: οι ασθένειες στις οποίες χρησιμοποιούνταν η κάνναβη ως θεραπεία, πλέον αποκτούν άλλες μεθόδους αντιμετώπισης (εμβόλια, αντιβιοτικά κ.ά.)· το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό της δεν έχει απομονωθεί, με αποτέλεσμα οι διάφορες ποικιλίες να του φυτού να προκαλούν προβλήματα στην αντικειμενική έρευνα (εξαιτίας των διαφορετικών περιεκτικότητων, άρα και επιδράσεων στον οργανισμό)· επιπλέον, το Ομοσπονδιακό Γραφείο Ναρκωτικών (Federal Bureau of Narcotics) επιβάλλει την νομοθετική πράξη φορολόγησης της μαριχουάνας (marijuana tax act), σε συνδυασμό με μια καμπάνια εναντίον της κάνναβης, ξεκινώντας ένα «κυνήγι μαγισσών» με αβάσιμα στοιχεία, μέσω του βασικού εκφραστή της Harry Anslinger (Zuardi, 2006).



Harry Anslinger και απόδειξη ειδικού φόρου μαριχουάνας

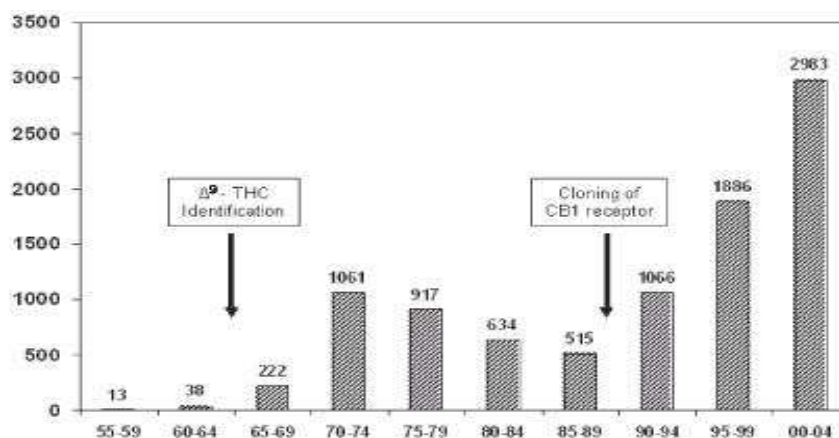


Εικόνες από περιοδικά της εποχής που προωθούν την προπαγάνδα του F.B.N.

Μέχρι τα μέσα του αιώνα η χρήση της κάνναβης ήταν συνήθης μόνο στις χαμηλές κοινωνικοοικονομικές ομάδες των μεταναστών (κυρίως αφρικανοί και λατινοαμερικάνοι). Ωστόσο, περί το 1950 η χρήση αρχίζει να εξαπλώνεται με ραγδαίους ρυθμούς σε όλα τα στρώματα της κοινωνίας. Αυτό το φαινόμενο, σε συνδυασμό με την αναγνώριση και απομόνωση του βασικού ψυχοδραστικού συστατικού της κάνναβης, της Δ⁹-Τετραυδροκανναβινόλης (Δ⁹ THC) το 1964, προκάλεσε μια έκρηξη στο ρυθμό των ερευνών σε σχέση με την ουσία (Zuardi, 2006). Όλη αυτή η κινητικότητα στην έρευνα καταλάγιασε για περίπου δύο δεκαετίες, και επνήλθε στο προσκήνιο όταν στις αρχές της δεκαετίας του '90 ταυτοποιήθηκαν και κλωνοποιήθηκαν οι υποδοχείς των κανναβινοειδών στον εγκέφαλο, και επιτεύχθηκε η απομόνωση του ανανταμιδίου, του βασικού ενδογενούς κανναβινοειδούς. Όλα αυτά συντέλεσαν στην ραγδαία ανάπτυξη του κλάδου σε ό,τι αφορά στην κάνναβη. Μαζί με την γενική μελέτη των επιπτώσεων και της κατάχρησης εμφανίστηκε και η έρευνα για την ουσία ως πιθανή θεραπευτική προσέγγιση σε διάφορες νόσους (Zuardi, 2006). Οι θεραπευτικές της χρήσεις δεν θεωρούνται ακόμη εφαρμόσιμες και καθολικά αποδεκτές, καθώς η αποτελεσματικότητά της σε διάφορες νόσους κρίνεται αμφιλεγόμενη και αμφισβητήσιμη. Παρόλα αυτά, το 1996 ψηφίστηκε σε διάφορες πολιτείες των Η.Π.Α. η ιατρική χρήση της κάνναβης για διάφορες ασθένειες (Julien, 2003, 340). Ακολουθεί το Σχήμα

2 στο οποίο εμφανίζεται η εξέλιξη της έρευνας στον τομέα των κανναβινοειδών ανά τα χρόνια.

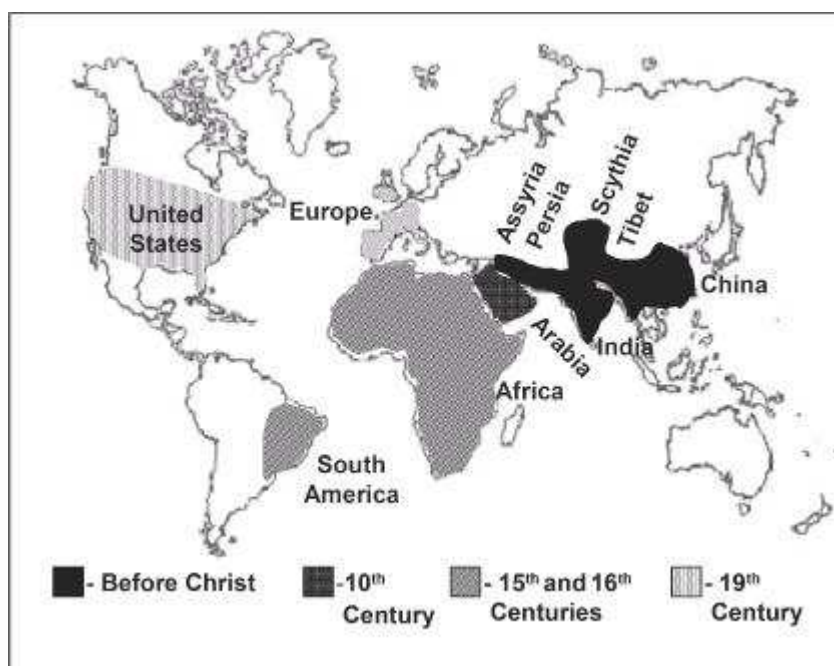
Σχήμα 2: Ο αριθμός των δημοσιεύσεων που σχετίζονται με την κάνναβη τα τελευταία 50 χρόνια.



Zuardi A.W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28: 2, 153-157.

Παρόλο που η έρευνα δείχνει την πιθανή θεραπευτική χρήση της κάνναβης, η κρατική άποψη συνεχίζει να είναι εναντίον της. Η νομοθετική καταστολή ενάντια στην κάνναβη στηρίζεται σε διάφορους πυλώνες. Αν και οι δοξασίες για τις ιδιότητες του φυτού έχουν εκλείψει εδώ και αρκετά χρόνια, συνεχίζεται ο πόλεμος μεταξύ των «αντίπαλων στρατοπέδων» σε σχέση με το ζήτημα. Το πιο βασικό επιχείρημα που χρησιμοποιείται από τις αρχές για την ποινικοποίηση της χρήσης κάνναβης, είναι ότι αποτελεί προθάλαμο για την χρήση διαφόρων άλλων ουσιών (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Αυτό είναι και το βασικό δόγμα της θεωρίας της κλιμάκωσης, ιδιαίτερα δημοφιλούς θεωρίας στους νομικούς κύκλους, αν και υπάρχουν πολλές αντίθετες φωνές που υποστηρίζουν ότι ακριβώς αυτός ο τρόπος αντιμετώπισης της ουσίας (είναι παράνομη, όπως π.χ. και η ηρωίνη) είναι που οδηγεί το άτομο στην χρήση και άλλων ουσιών. Αν δοκιμάσει κάποιος χασίς και παρατηρήσει ότι δεν είναι τόσο επικίνδυνο όσο του έχουν πει, μπορεί να θεωρήσει το ίδιο και για τα οπιούχα ή τα ψυχοδιεγερτικά. Τα αίτια της μετάβασης από τη μία ουσία κατάχρησης στην άλλη δεν ακολουθούν απαραίτητα τις φαρμακολογικές ιδιότητες της ουσίας, αλλά τα κοινωνικά πρότυπα και αντιλήψεις που επικρατούν σε σχέση με αυτή (Μαρσέλος, 1997, 162). Στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 3) φαίνεται η χρήση της κάνναβης διαχρονικά ως θεραπευτικό μέσο σε διάφορες ασθένειες.

Σχήμα 3: Η χρήση της κάνναβης ως φάρμακο διαχρονικά



Zuardi A.W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28: 2, 153-157.

Στην ελληνική νομοθεσία, η κατοχή για προσωπική χρήση κάνναβης τιμωρείται με έως ένα χρόνο φυλάκισης (ελάχιστη φυλάκιση ένας μήνας), όσο ισχύει και για άλλες ουσίες όπως η ηρωίνη και η κοκαΐνη. Η ποσότητα που θεωρείται ότι προορίζεται για προσωπική χρήση είναι είτε 50 γραμμάρια ακατέργαστης κάνναβης είτε 5 γραμμάρια κατεργασμένης. Το αδίκημα δεν καταγράφεται στο ποινικό μητρώο αν δεν επαναληφθεί στα επόμενα 5 χρόνια από την έκδοση της απόφασης. Αν από την ποσότητα αυτή, διαθέτει μέρος της σε άλλο άτομο για προσωπική του χρήση, τότε το ελάχιστο της ποινής ανεβαίνει στους 6 μήνες. Ειδική μεταχείριση δέχονται οι εξαρτημένοι από την εκάστοτε ουσία, με ελάφρυνση της ποινής. Βέβαια, επειδή στην περίπτωση της κάνναβης η εξάρτηση είναι ήπια έως απύσχα (Julien, 2003, 363), με ιατρικούς όρους, αυτό δρα επιβαρυντικά στους χρήστες της σε σχέση με χρήστες ηρωίνης ή άλλων ουσιών. Σε περίπτωση κατοχής μεγαλύτερης ποσότητας, λαμβάνονται υπόψη άλλες διατάξεις του νόμου, με πιο επιβαρυντικές ποινές, ανεξαρτήτως του είδους της ουσίας.

Βλέπουμε, λοιπόν, ότι και στην ελληνική νομοθεσία, οι διατάξεις που αφορούν τη χρήση κάνναβης, ομαδοποιούν την ουσία με άλλες –δυσνητικά πιο επικίνδυνες– ουσίες, όπως συμβαίνει σε πολλές χώρες του κόσμου. Η νομοθετική καταστολή, λοιπόν, ακολουθεί και εδώ μια κατεύθυνση μακριά από τις σύγχρονες μελέτες του επιστημονικού κόσμου, με πολλές επιπτώσεις για τον χρήστη, αν αναλογιστεί κανείς το σύστημα ποινικής δικαιοσύνης (δικαστήριο, φυλακή), και τις συνθήκες κράτησης στα σωφρονιστικά ιδρύματα.

2.2 Η χρήση της κάνναβης

Το φυτό της κάνναβης είναι ένας μικρός ευθυτενής θάμνος που χαρακτηρίζεται και ως «δενδρύλλιο». Παρουσιάζει, δε, φυλετικό διμορφισμό, και εκτεταμένες φυτείες του βρίσκονται σε χώρες της Μεσογείου και της Κεντρικής Αμερικής, με σκοπό την παραϊατρική ή παράνομη χρήση. Τα δραστικά συστατικά βρίσκονται σε πληθώρα στα βράκτια φύλλα του θηλυκού φυτού που περιβάλλουν τα άνθη. Οι αδένες που υπάρχουν εκεί εκκρίνουν την ρητίνη της κάνναβης, που είναι πλούσια σε ψυχοδραστικά συστατικά, αν και αυτά απαντούν και σε άλλα μέρη του φυτού. Οι διάφορες ονομασίες των παραγώγων του φυτού προέρχονται από τις διαφορετικές επεξεργασίες που υφίσταται. Ονομάζουμε «φούντα» το ακροτελεύτιο τμήμα του ανθοφόρου στελέχους. Αν τα βράκτια φύλλα συμπιεστούν με θερμότητα, σχηματίζουν σκουρόχρωμες πλάκες, τις οποίες ονομάζουμε «χασίς». Από το χρώμα του χασίς προέρχονται και οι ονομασίες «μαύρο» ή «μαύρη», καθώς επίσης και «σοκολάτα». Όλα τα μέρη του φυτού (άνθη, στελέχη, φύλλα) που αποξηραίνονται και κόβονται όπως ο καπνός του τσιγάρου ονομάζονται «μαριχουάνα». Εξαιτίας του πράσινου χρώματός της είναι γνωστή και ως «χόρτο». Με ειδική επεξεργασία εκχύλισης των βρακτίων φύλλων με αιθυλική αλκοόλη ή άλλους οργανικούς διαλύτες, οι οποίοι στην συνέχεια αποβάλλονται με εξάτμιση, παράγεται το χασισέλαιο. Έχει κολλώδη και παχύρευστη υφή και είναι το πλουσιότερο σε δραστικά συστατικά (Μαρσέλος, 1997, 142-143).

Τα κανναβινοειδή συνήθως λαμβάνονται με κάπνισμα, αν και πιθανή είναι η και η κατανάλωση από του στόματος. Το κάπνισμα επιτρέπει έλεγχο στην κατανάλωση της ουσίας, μέσω διαφορετικών εισπνοών (πιο βαθιές ή πιο ρηχές). Η δεύτερη οδός χορήγησης έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη έναρξη δράσης, αλλά επιτρέπει την κατανάλωση μεγαλύτερων ποσοτήτων και δόσεων. Από του στόματος χορήγηση γίνεται μέσω βρώσιμων υλικών, που είναι πλούσια σε λίπη, ή διαλυμένη σε φαρμακευτικό έλαιο (Iversen, 2003). Το δια βίου ποσοστό κατάχρησης ή εξάρτησης είναι 5%. Συχνότερη χρήση, βέβαια, παρατηρείται στις ηλικίες 18-21 ετών, αν και όλες οι ηλικιακές ομάδες προσβάλλονται. Η χρήση είναι μεγαλύτερη στους λευκούς σε σύγκριση με άλλες εθνικές ομάδες (Sadock & Sadock, 2007, 143).

Τα τελευταία χρόνια η χρήση κάνναβης έχει διαδοθεί, με τα ποσοστά να φτάνουν έως 60% για τουλάχιστον μία φορά χρήσης. Σε έρευνα που διεξήχθη σε πανεπιστήμιο της Μεγάλης Βρετανίας σε φοιτητές, περίπου 25% έχει δοκιμάσει κάνναβη πάνω από μία φορά, ενώ οι μόνιμοι χρήστες άγγιζαν το 20%. Η χρήση φαίνεται να ξεκινάει κατά την περίοδο της εφηβείας, και τα ποσοστά χρηστών μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας (Ashton, 2001).

2.3 Τα κύρια ψυχοδραστικά συστατικά της κάνναβης

Έχουν βρεθεί στην κάνναβη περίπου 480 συστατικά, 66 εκ των οποίων είναι κανναβινοειδή (Tomida, Petruwee & Azuara-Blanco, 2004). Παρακάτω αναλύονται ξεχωριστά τα κυριότερα ψυχοδραστικά κανναβινοειδή του φυτού.

Το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης είναι η Δ^9 -Τετραϋδροκανναβινόλη (Δ^9 -THC), και απομονώθηκε πρώτη φορά από τη μαριχουάνα το 1964. Είναι μη υδατοδιαλυτή και κολλώδης ουσία, που βρίσκεται σε αφθονία στην ρητίνη της κάνναβης. Δρα στους υποδοχείς κανναβινοειδών CB₁ του ΚΝΣ και μερικώς στους υποδοχείς CB₂ στο ΠΝΣ (Iversen, 2003). Βρίσκεται σε περιεκτικότητες 10-20% στο χασίς, 2-5% στη μαριχουάνα, και 8% στα αποξηραμένα άνθη του φυτού (Julien, 2003, 338). Οι κύριες επιδράσεις που βιώνουν οι χρήστες μαριχουάνας οφείλονται κατά βάση στην Δ^9 -THC (Wachtel et al., 2002). Μετά την απορρόφηση η ουσία διανέμεται σε όλο τον οργανισμό και συσσωρεύεται στο λίπος. Αν και η ίδια η ουσία μεταβολίζεται γρήγορα, οι ενεργοί μεταβολίτες της αποβάλλονται πολύ αργά. Στις εξετάσεις ούρων για ανίχνευση χρήσης κάνναβης, δεν ανιχνεύεται η Δ^9 -THC αλλά ο μη ενεργός μεταβολίτης THC-9-COOH (Elkashaf et al., 2008). Παλαιότερα η ονομασία του συστατικού απαντιόταν ως Δ^1 -THC και Δ^6 -THC. Η Δ^6 -THC αποτελεί προϊόν οξείδωσης της Δ^1 -THC, και οι φαρμακολογικές της ιδιότητες ήταν παρόμοιες αλλά ασθενέστερες από την Δ^1 -THC (Μαρσέλος, 1997, 143-145).

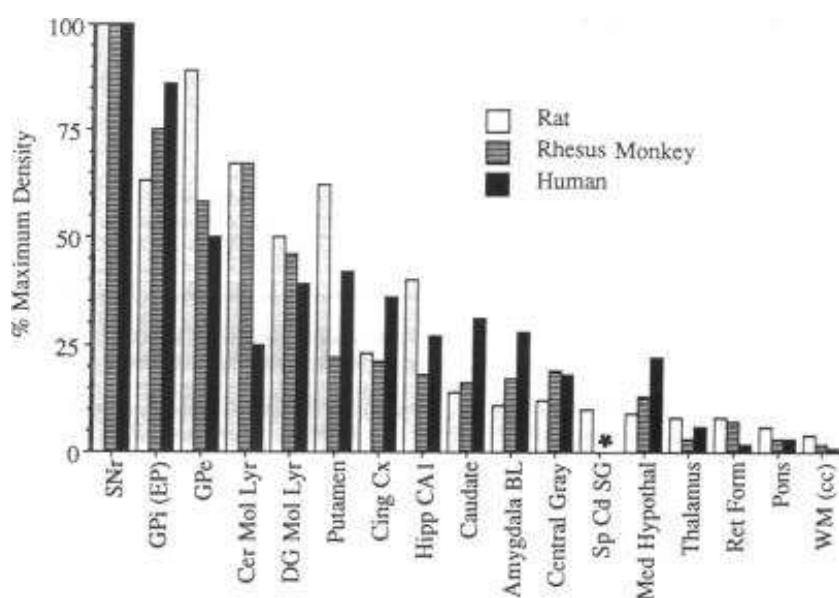


Η χημική δομή της Δ^9 -THC

Μετά την απομόνωση της Δ^9 -THC, έχουν παραχθεί συνθετικά κανναβινοειδή που δρουν είτε ως αγωνιστές είτε ως ανταγωνιστές των CB₁ και CB₂ υποδοχέων, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρύτατα σε πειραματικές μελέτες (Iversen, 2003). Και οι δύο τύποι υποδοχέων είναι συζευγμένοι με πρωτεΐνη G που αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση, και βρίσκονται στις προσυναπτικές απολήξεις νευρώνων, αναστέλλοντας την εισροή ιόντων ασβεστίου και ενισχύοντας τη δραστηριότητα διαύλων καλίου (Julien, 2003, 341). Αν και γενικά η ενεργοποίηση των CB₁ υποδοχέων προκαλεί αναστολή της νευροδιαβίβασης, έχει βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα ότι μπορεί να προκληθεί και η αντίστροφη λειτουργία. Παραδείγματος χάριν, έχει βρεθεί ότι χορήγηση Δ^9 -THC προκαλεί αύξηση της έκκρισης ακετυλοχολίνης στον υπόκαμπο επίμυων (Pertwee, 2008), ακετυλοχολίνης, ντοπαμίνης (Pisanu et al., 2006) και γλουταμινικού οξέος (Pistis et al., 2002) στον προμετωπιαίο φλοιό επίμυων, και ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα σε επίμυες και μύες (Nagai et al., 2006).

Πιθανώς αυτή η αύξηση οφείλεται στην άμεση ή έμμεση ανασταλτική επίδραση που έχει η Δ^9 -THC σε κάποιο ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή στους χολινεργικούς, γλουταμινικούς ή ντοπαμινεργικούς νευρώνες (Pertwee, 2008).

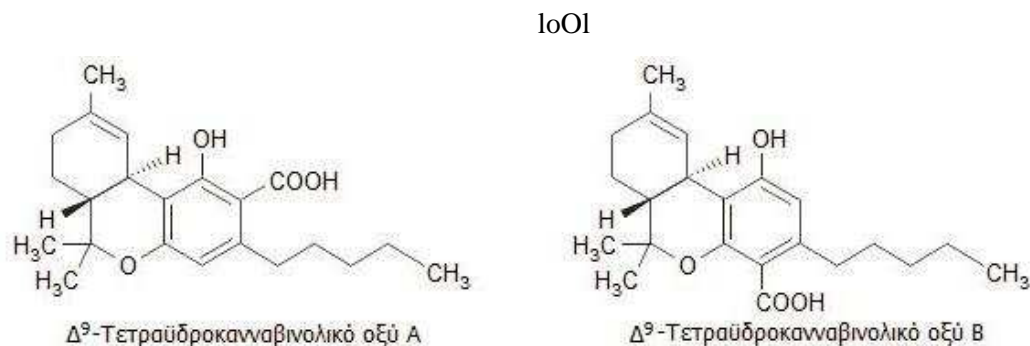
Τα διαφορούμενα αυτά αποτελέσματα, που προτείνουν διπλή δράση για την Δ^9 -THC, ανασταλτική και διεγερτική, έχουν προωθήσει τη σκέψη των ερευνητών ένα βήμα παρακάτω. Λόγω της χαμηλής συγγένειας των υποδοχέων με τη χημική δομή της Δ^9 -THC, η κλασική φαρμακολογία υποθέτει ότι η ικανότητα της ουσίας να ενεργοποιήσει τους υποδοχείς εξαρτάται από την πυκνότητα και την αποτελεσματικότητα σύζευξής τους (coupling efficiency) (Pertwee, 2008). Αυτά τα χαρακτηριστικά των υποδοχέων ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό στον εγκέφαλο των διαφόρων ειδών. Στους ανθρώπους οι CB_1 υποδοχείς βρίσκονται σε μεγαλύτερη αφθονία στον εγκεφαλικό φλοιό και στην αμυγδαλή, σε σχέση με τους επίμυες, και λιγότερο στην παρεγκεφαλίδα, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει και την μεγαλύτερη επίδραση των αντίστοιχων αγωνιστών στην κινητική λειτουργικότητα στους επίμυες απ' ότι στους ανθρώπους (Herkenham et al., 1990). Η διττή αυτή λειτουργία της Δ^9 -THC δεν έχει ακόμη εξηγηθεί πλήρως, και οι περισσότεροι ισχυρισμοί βρίσκονται ακόμη στα όρια των εικασιών (Pertwee, 2008).



Η κατανομή των CB_1 υποδοχέων στους εγκεφάλους των επίμυων, μαϊμούδων ρέζους και του ανθρώπου

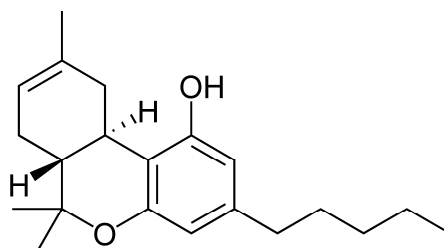
Η κατανάλωση –ειδικά η επαναλαμβανόμενη- Δ^9 -THC έχει την ιδιότητα μειορρύθμισης της έκφρασης και λειτουργίας των υποδοχέων των κανναβινοειδών, ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (π.χ. υπόκαμπος), απ' ότι σε άλλες (π.χ. βασικά γάγγλια). Επίσης, τείνει να μειώνει την πυκνότητα και την αποδοτικότητα σύζευξής των CB_1 υποδοχέων αλλά όχι τον αριθμό τους στην επιφάνεια των κυττάρων (Sim Selley & Martin, 2002).

Τα Δ^9 -Τετραϋδροκανναβινολικά οξέα A και B, αποτελούν ασθενείς ενώσεις, οι οποίες είναι αδρανείς, αλλά μετατρέπονται σε Δ^9 -THC με πυρόλυση. Βρίσκονται σε αφθονία στα χλωρά, φρέσκα φύλλα της κάνναβης, αλλά η ποσότητά τους μειώνεται μετά την αποξήρανση και αποθήκευση (Μαρσέλος, 1997, 144).



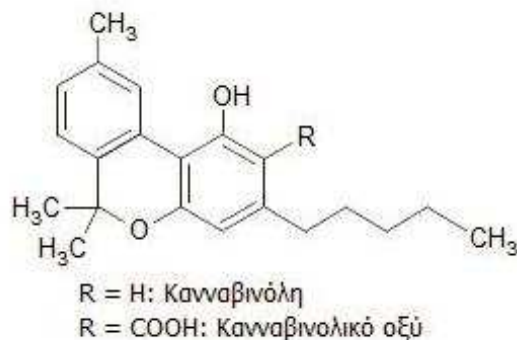
Η χημική δομή των Δ^9 -Τετραϋδροκανναβινολικών οξέων A και B

Η Δ^8 -Τετραϋδροκανναβινόλη (Δ^8 -THC) έχει σχεδόν πανομοιότυπη δομή με την Δ^9 -THC αλλά είναι σαφώς λιγότερο δραστική (Ashton, 2008).



Η χημική δομή της Δ^8 -Τετραϋδροκανναβινόλης

Η *κανναβινόλη* (CBN) παράγεται από την οξείδωση της Δ^9 -THC, είτε μετά από παραμονή σε ελεύθερο αέρα είτε από τα οξειδωτικά ένζυμα του ήπατος. Η φαρμακολογική της ενέργεια είναι παρόμοια αλλά ασθενέστερη της μητρικής ένωσης (Μαρσέλος, 1997, 144-145).



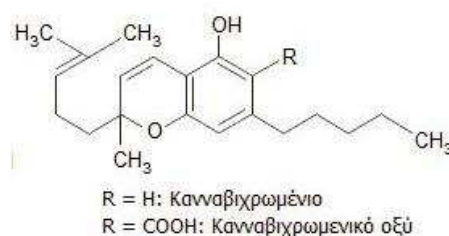
Η χημική δομή της κανναβινόλης

Η *κανναβιδιόλη* (CBD) είναι το κύριο μη ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης, το οποίο διαθέτει χαμηλή χημική συγγένεια με τους υποδοχείς κανναβινοειδών (Pertwee, 2008). Παρόλο που η συγγένεια είναι χαμηλή, η CBD αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, και ανταγωνίζεται άλλους αγωνιστές υψηλότερου βαθμού συγγένειας με τους υποδοχείς αυτούς (Thomas et al., 2007). Φαίνεται ότι η CBD δρα υποβοηθώντας την Δ^9 -THC: αναστέλλοντας τη λειτουργία των ηπατικών ενζύμων, βοηθά την Δ^9 -THC να αυξήσει τα επίπεδά της στον εγκέφαλο, όταν έχει χορηγηθεί πριν από την τελευταία. Βέβαια, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα, δεν φαίνεται αύξηση των επιπέδων της Δ^9 -THC στο αίμα, πράγμα που έχει οδηγήσει στην σκέψη ότι η φαρμακοδυναμική δράση των δύο συστατικών διαφέρει. Έχει αντιεπιληπτικές, αγχολυτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιψυχωσικές και νευροπροστατευτικές δράσεις (Zuardi, 2008). Έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να αμβλύνει κάποια ανεπιθύμητα ψυχολογικά συμπτώματα που προκαλούνται από την Δ^9 -THC (Ashton, 2001). Αρωματοποιημένο παράγωγο της κανναβιδιόλης είναι η *κανναβινοδιόλη* (ElShohly & Slade, 2005).



Η χημική δομή της κανναβιδιόλης

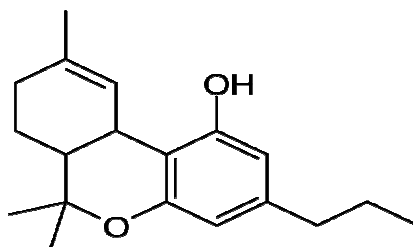
Η *κανναβιχρωμένη* (cannabichromene- CBC) αποτελεί φυσικό συστατικό της κάνναβης, το οποίο δεν αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς κανναβινοειδών. Είναι χαρακτηριστικό ότι δεν έχει ψυχοτρόπες δράσεις παρόμοιες με αυτές της Δ^9 -THC, αλλά μπορεί να υποβοηθήσει κάποιες από τις δράσεις της (Ashton, 2001).



Η χημική δομή της κανναβιχρωμένης

Η Δ^9 -Τετραϋδροκανναβιβαρίνη (Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin, Δ^9 -THCV), έχει παρόμοια δομή με την Δ^9 -THC, και παρόμοιες δράσεις, όμως, έως και 5 φορές λιγότερο από την δεύτερη. Προσδένεται και στους CB₁ και στους CB₂ υποδοχείς. (Pertwee, 2008).

Προκαλεί συμπεριφορά καταληψίας σε πειράματα με ποντίκια (Gill, Paton & Pertwee, 1970), αλλά και αναστολή των αλγογόνων (nociceptive) αισθημάτων (Pertwee, 2007).



Η χημική δομή της Δ⁹-Τετραϋδροκανναβιβαρίνης

Η *κανναβιγερόλη* (cannabigerol- CBG) είναι ένα κανναβινοειδές που στερείται ψυχοτρόπων δράσεων και δρα ως αγωνιστής των α₂ αδρενεργικών υποδοχέων, ανταγωνιστής των 5HT_{1A} υποδοχέων, και έχει συγγένεια με τους υποδοχείς CB₁ των ποντικών και CB₂ των ανθρώπων (Cascio et al., 2009).



Η χημική δομή της κανναβιγερόλης

Εκτός των παραπάνω συστατικών, στην κάνναβη βρίσκονται τα συστατικά *κανναβιτριόλη* (cannabitrinol, CBT), *κανναβιελσοΐνη* (cannabielsoin, CBE), *δεϋδροκανναβιφουράνη* (dehydrocannabifuran, DCBF-C5), *κανναβιφουράνη* (cannabifuran, CBF-C5), *κανναβιχρωμανόνη* (cannabichromanone, CBCN (ElSohly & Slade, 2005).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: ΤΟ ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ.

3.1 Οι υποδοχείς κανναβινοειδών

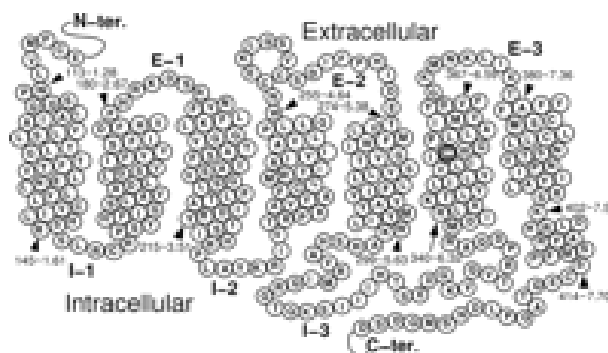
Το 1990, ο Matsuda et al. απομόνωσαν και κλωνοποίησαν τον υποδοχέα CB₁ των κανναβινοειδών στο ΚΝΣ. Ενώ μέχρι τότε πίστευαν ότι τα κανναβινοειδή δρουν όπως και τα αναισθητικά, δηλαδή απλά διαχέονται μέσω των κυτταρικών μεμβρανών και αλλάζουν την ρευστότητα των μεμβρανών, λόγω της λιποφιλικής τους φύσης, αποδείχθηκε ότι αυτό δεν ίσχυε. Φάνηκε ότι δρουν σε εξειδικευμένους υποδοχείς, που είναι συζευγμένοι με G πρωτεΐνες, αναστέλλοντας την αδενυλική κυκλάση. Οι υποδοχείς αυτοί είναι πιο ευαίσθητοι σε ψυχοδραστικά παρά σε μη ψυχοδραστικά συστατικά της κάνναβης (Matsuda et al., 1990). Βρίσκονται κατά βάση, στις προσυναπτικές απολήξεις νευρώνων, αναστέλλοντας την εισροή ιόντων ασβεστίου και ενισχύοντας τη δραστηριότητα των διαύλων καλίου. Η ικανότητα της διέγερσης των υποδοχέων να αναστείλουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών θεωρείται ότι είναι υπεύθυνη για τις ψυχοτρόπους δράσεις των κανναβινοειδών (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Julien, 2003, 341). Η δυνατότητα αυτή του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών να προκαλεί αναστολή διάδοσης σήματος στους νευρώνες, ονομάζεται καταστολή της διέγερσης (ή της αναστολής) προκαλούμενη από εκπόλωση (depolarization-induced suppression of excitation/inhibition- DSE/DSI) (McPartland, 2008). Το 1993, απομονώθηκε και κλωνοποιήθηκε ο υποδοχέας CB₂ σε μακροφάγα κύτταρα του σπλήνα. Είναι και αυτός υποδοχέας συζευγμένος με πρωτεΐνη G, και αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση (Munro, Thomas & Abu-Shaar, 1993).

Οι διαφορές στους δύο υποδοχείς έγγουνται κυρίως στην αλληλουχία των αμινοξέων, στους μηχανισμούς σηματοδότησης, και στην κατανομή τους στους διάφορους οργανικούς ιστούς (Howlett et al., 2002).

3.1.1. Οι CB₁ υποδοχείς

Οι υποδοχείς CB₁ βρίσκονται κυρίως στα βασικά γάγγλια, την παρεγκεφαλίδα, τον ιππόκαμπο, τον μετωπιαίο φλοιό και στις ραχιαίες ρίζες του νωτιαίου μυελού (Pertwee, 2008; Παναγής & Καστελλάκης, 2006; De Fonseca, 2004; Julien, 2003, 346; Herkenham et al., 1990). Αυτή η κατανομή των υποδοχέων στον εγκέφαλο μπορεί να εξηγήσει τα συμπτώματα μετά από την χορήγηση κανναβινοειδών. Η απουσία τους από το εγκεφαλικό στέλεχος υποδεικνύει ότι οι βασικές οργανικές λειτουργίες, όπως η αναπνοή παραμένουν ανέπαφες (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Julien, 2003, 346; Howlett et al., 2002). Επίσης, βρίσκεται στο ΠΝΣ, σε ενδοκρινείς αδένες, στον σπλήνα, στην καρδιά, στα αναπαραγωγικά όργανα και στα λευκά αιμοσφαίρια, όχι σε τόσο μεγάλη πυκνότητα, όμως, όσο στο ΚΝΣ (Turu & Huyady, 2010; Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Galiegue et al., 1995). Οι υποδοχείς των κανναβινοειδών αποτελούνται από μια αλυσίδα 473 αμινοξέων με επτά υδρόφοβες

διαμεμβρανικές περιοχές, κάθε μία από τις οποίες αποτελείται από μία υδρόφοβη ομάδα. Όταν προσδεθεί στους υποδοχείς η αντίστοιχη χημική ένωση, ενεργοποιούνται οι πρωτεΐνες G, δρώντας σε διάφορους τελεστές, όπως η αδενυλική κυκλάση, οι διάλυτοι ασβεστίου και καλίου (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Julien, 2003, 342).



Δισδιάστατη απεικόνιση του υποδοχέα των κανναβινοειδών CB₁

Χαρακτηριστική είναι η διατήρησή τους στην εξελικτική αλυσίδα: παρατηρείται 97-99% ομολογία στην αλληλουχία αμινοξέων του υποδοχέα ανάμεσα σε ανθρώπους, επίμυες και ποντίκια (De Fonseca, 2004; Howlett et al., 2002), γεγονός που μπορεί να υποδείξει την σημασία των υποδοχέων στην νευρωνική διαβίβαση και επικοινωνία. Οι υποδοχείς CB₁ έχουν ιδιαίτερη μορφολογία, αφού παρουσιάζουν 10-50πλάσιες πυκνότητες από τους κλασικούς υποδοχείς των οπιοειδών και της ντοπαμίνης (De Fonseca, 2004).

Η μεταβίβαση του σήματος μετά την ενεργοποίηση των CB₁ υποδοχέων έχει ποικίλους μηχανισμούς. Αφού ενεργοποιούνται οι πρωτεΐνες G, υπάρχει η πιθανότητα αναστολής της παραγωγής cAMP (κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη), διέγερση της παραγωγής αδενυλικής κυκλάσης (όπως φάνηκε σε κάποιες έρευνες), ενεργοποίηση εξειδικευμένων G πρωτεϊνών που διαμεσολαβούν στην λειτουργία των διαύλων ασβεστίου ή καλίου και τασεοευαίσθητων διαύλων, ευόδωση στη δράση της πρωτεΐνης κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνα (Turu & Huyady, 2010; De Fonseca, 2004; Julien, 2003, 342-343). Οι υποδοχείς βρίσκονται σε πληθώρα στο τελικό κομβίο και τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων, ενώ απουσιάζουν από το σώμα και τους δενδρίτες. Η προσυναπτική θέση των CB₁ υποδοχέων στο ΚΝΣ υποδεικνύει τη συμμετοχή τους στην ρύθμιση της νευροδιαβίβασης, ελέγχοντας κυρίως τους νευροδιαβιβαστές γλουταμινικό οξύ, ντοπαμίνη, σεροτονίνη, GABA, νοραδρεναλίνη και ακετυλοχολίνη. Η βασική τους λειτουργία είναι η αναστολή απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών (Iversen, 2003).

Το 1995 οι Shire et al. απομόνωσαν τον υπότυπο CB_{1A} του υποδοχέα, ο οποίος φαίνεται ότι καταλαμβάνει αντίστοιχα τμήματα στον οργανισμό με τον «μητρικό» υποδοχέα, δηλαδή και στο ΚΝΣ και στο ΠΝΣ.

3.1.2 Οι CB₂ υποδοχείς

Οι υποδοχείς CB₂, όπως αναφέρεται νωρίτερα, βρέθηκαν σε μακροφάγα κύτταρα του σπλήνα. Βρίσκονται, κυρίως, στο λεμφικό σύστημα (λευκοκύτταρα, αμυγδαλές, σπλήνας) (Poso & Huffman, 2008; Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Julien, 2003, 347; Howlett et al., 2002), στα Β (κυρίως) και Τ λεμφοκύτταρα (Galiegue et al., 1995), στον αμφιβληστροειδή χιτώνα (Julien, 2003, 347), και σε άλλα όργανα, όπως η καρδιά, οι πνεύμονες, ο θυρεοειδής και ο θύμος αδένας, οι νεφροί το ήπαρ, οι ωοθήκες, σε χαμηλή, όμως, πυκνότητα (Julien, 2003, 347; Galiegue et al., 1995). Η ύπαρξη των υποδοχέων αυτών στους συγκεκριμένους ιστούς του ΠΝΣ μπορεί να εξηγήσει την πιθανή συμμετοχή του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών στην ανοσοκαταστολή, και παρέχει κάποιες εξηγήσεις για την ευεργετική δράση της μαριχουάνας σε νόσους του ανοσοποιητικού (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Galiegue et al., 1995). Πρόσφατα βρέθηκε ότι οι CB₂ υποδοχείς βρίσκονται και στο ΚΝΣ, σε μικρότερη όμως πυκνότητα από τους CB₁ (Gong et al., 2006; Morgan, Stanford & Woodhall, 2009).

Είναι υποδοχέας που συζευγνύεται με πρωτεΐνες G και αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση, και έχει 7 διαμεμβρανικές υδρόφοβες περιοχές, όπως δηλαδή και ο CB₁ (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Φαίνεται ότι ρυθμίζουν την απελευθέρωση των κυτοκινών και των νευροδιαβιβαστών, καθώς επίσης και την μετανάστευση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (Pertwee, 2005). Παρουσιάζει 42% ομολογία με τον CB₁ υποδοχέα, ενώ ο CB₂ του ποντικού έχει 82% ομολογία ως προς την ακολουθία των αμινοξέων με τον αντίστοιχο του ανθρώπου (Howlett et al., 2002).

3.1.3 Άλλοι πιθανοί στόχοι για τα κανναβινοειδή

Φαίνεται ότι αυτοί οι δύο υποδοχείς δεν είναι οι μόνοι στόχοι των κανναβινοειδών στον ανθρώπινο οργανισμό. Έχει φανεί ότι ίσως, παίζουν κάποιο ρόλο οι υποδοχείς βανιλλοειδών τύπου 1 (VR1), οι οποίοι ευρίσκονται κυρίως σε αισθητικά νεύρα, στις C αμύελες ίνες και Αδ εμύελες ίνες, και ενεργοποιούνται από βανιλλοϊκά συστατικά, την καψαϊκίνη (Julius & Basbaum, 2001) αλλά και το ανανταμίδιο (ενδογενές κανναβινοειδές), σε διάφορες λειτουργίες του ΠΝΣ (Wang et al., 2005). Σε άλλη έρευνα, φαίνεται ότι για την ενεργοποίηση των C αμύελων ινών από το ανανταμίδιο είναι απαραίτητη η παρουσία VR1 υποδοχέων, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι μπορεί να δρουν και εκεί τα κανναβινοειδή (Kollarik & Undem, 2004). Παρόλα αυτά δεν φαίνεται να διαμεσολαβείται η λειτουργία αυτών των υποδοχέων από την κανναβιδιόλη (McQueen et al., 2004).

Ένας νέος στόχος από τους ερευνητές μπορεί να είναι και ο ορφανός υποδοχέας GPR55, ο οποίος φαίνεται ότι αποτελεί στόχο των εξωγενών και ενδογενών κανναβινοειδών. Φαίνεται ότι η Δ⁹-THC καθώς και κάποια ενδογενή κανναβινοειδή παρουσιάζουν αυξημένη συγγένεια με αυτόν τον υποδοχέα σε σχέση με τους CB₁ και CB₂ υποδοχείς. Βέβαια,

παρατηρούνται διαφορές στο φαρμακολογικό προφίλ του GPR55 και των άλλων δύο γνωστών υποδοχέων (Pertwee, 2007). Από τα ενδογενή κανναβινοειδή φαίνεται ότι προσδένονται στον υποδοχέα το ανανταμίδιο και βιροδαμίνη, καθώς και τα εξωγενή κανναβιδιόλη και ανώμαλη κανναβιδιόλη (abnormal CBD), τα οποία δεν παρουσίαζαν συγγένεια με τους γνωστούς υποδοχείς CB₁ και CB₂ (Ryberg et al., 2007).

Σε έρευνα των Breivogel et al. (2000) φάνηκε ότι ένας άλλος τύπος υποδοχέα που συζεύγνυται με πρωτεΐνη G ανταποκρίνεται στο ανανταμίδιο, αλλά όχι σε εξωγενώς χορηγούμενους αγωνιστές των CB₁ υποδοχέων, όπως η Δ⁹-THC, αφήνοντας ανοιχτό το ενδεχόμενο για ένα «CB₃» υποδοχέα, χωρίς όμως αυτό να έχει αποδειχθεί. Γενικά, έχει υποστηριχθεί από διάφορες μελέτες η ύπαρξη άλλων υποδοχέων, ή ενδιάμεσων μηχανισμών δράσης των κανναβινοειδών, χωρίς όμως αυτό να έχει αποδειχθεί ακόμη (Παναγής & Καστελλάκης, 2006).

3.2 Τα ενδογενή κανναβινοειδή

Από τη στιγμή που απομονώθηκαν οι υποδοχείς των κανναβινοειδών, και φάνηκε ότι οι ουσίες δεν δρούσαν σε ήδη γνωστούς υποδοχείς, εντατικοποιήθηκαν οι έρευνες για την αναγνώριση των ουσιών που παράγει ο ίδιος ο εγκέφαλος για τους υποδοχείς αυτούς και για τις λειτουργίες τους. Μέχρι στιγμής έχουν βρεθεί πέντε λιποδιαλυτά προσδέματα των υποδοχέων κανναβινοειδών, τα οποία καλούνται ενδογενή κανναβινοειδή.

Το 1992, οι Devane et al. ανακάλυψαν ένα φυσικό ενδογενές πρόσδεμα των υποδοχέων των κανναβινοειδών, το *ανανταμίδιο*. Πήρε το όνομά του από το σανσκριτικό “anada” που σημαίνει εσωτερική ευτυχία (Freund, Katona & Piomelli, 2003). Το ανανταμίδιο αποτελεί παράγωγο του αραχιδονικού οξέος, και δεσμεύεται στους υποδοχείς προκαλώντας παρόμοιες φαρμακολογικές δράσεις με αυτές των εξωγενώς χορηγούμενων κανναβινοειδών (Freund, Katona & Piomelli, 2003; Julien, 2003, 342).

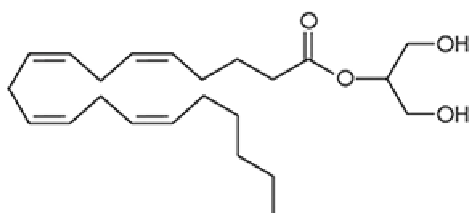


Η χημική δομή του ανανταμιδίου

Η βιοσύνθεση του ανανταμιδίου προκύπτει από συμπύκνωση αραχιδονικού οξέος με αιθανολαμίνη, αν και πολλά μονοπάτια σχηματισμού του μορίου έχουν προταθεί και φαίνεται ότι ισχύουν (De Fonseca et al., 2005; Freund, Katona & Piomelli, 2003). Η σύνθεσή της γίνεται ως απάντηση σε εκπόλωση και στα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου, και μετά την χρήση της στην σύναψη καταλύεται από διάφορα ένζυμα, κυρίως την υδρολάση του αμιδίου των λιπαρών οξέων (fatty acid amide hydrolase- FAAH) (McPartland, 2008; Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Σε πρόσφατες μελέτες γίνεται προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν σκευάσματα τα οποία δρουν απενεργοποιώντας αυτά τα ένζυμα, κυρίως το FAAH, για τον

έλεγχο της επίδρασης των ενδογενών κανναβινοειδών σε διάφορες συνθήκες, με σκοπό την δημιουργία αντίστοιχων SSRIs για τα κανναβινοειδή (McPartland, 2008). Δρα ως μερικός αγωνιστής των CB₁ και CB₂ υποδοχέων, αν και έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τον CB₁. Από τη βασική δομή του ανανταμιδίου έχουν παραχθεί συνθετικοί αγωνιστές των υποδοχέων κανναβινοειδών (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Howlett et al., 2002). Πιθανή είναι και η δράση του στους VR1 υποδοχείς (Venance, Maldonado & Manzoni, 2004). Το ανανταμίδιο προσδένεται και σε άλλους υποδοχείς πέρα των CB₁ και CB₂, ενώ κάποιοι μεταβολίτες του έχουν ενεργό φαρμακολογική δράση (Petrwee & Ross, 2002). Η κατανομή του ανανταμιδίου στο ΚΝΣ φαίνεται ότι συνάδει με την κατανομή των CB₁ υποδοχέων, καθώς φάνηκε αυξημένη ποσότητα στον κινητικό και σωματισθητικό φλοιό, στο ραβδωτό και σε μεταιχμιακές περιοχές του φλοιού, στον υπόκαμπο, την αμυγδαλή, τον θάλαμο, τον υποθάλαμο και τη μέλαινα ουσία (Giuffrida, Beltramo & Piomelli, 2001).

Το 1995, οι Mechoulam et al., απομόνωσαν ένα άλλο ενδογενές κανναβινοειδές, την 2-αραχιδονυλογλυκερίνη (2-arachidonyl-glycerol -2AG). Αποτελεί και αυτή παράγωγο του αραχιδονικού οξέος, έχει λιποδιαλυτή φύση, και συντίθεται με παρόμοιο τρόπο με το ανανταμίδιο, υπό τις ίδιες συνθήκες (εκπόλωση, αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου). Η διαφορά τους έγκειται κυρίως σε δύο σημεία: 1) η 2-AG μεταβολίζεται όχι μόνο από το FAAH, αλλά και από άλλες υδρολάσες, κυρίως την MAGL (Dinh et al., 2002; Khanolkar & Makriyiannis, 1999), και 2) αποτελεί πλήρη αγωνιστή των CB₁ και CB₂ υποδοχέων (McPartland, 2008; Παναγής & Καστελλάκης, 2006; De Fonseca et al., 2005; Freund, Katona & Piomelli, 2003; Howlett et al., 2002). Παρουσιάζει μεγαλύτερη συγγένεια με τους CB₁ παρά με τους CB₂ υποδοχείς, και αντίθετα με το ανανταμίδιο δεν έχουν συντεθεί πολλά χημικά ανάλογα της 2-AG (Howlett et al., 2002). Οι συγκεντρώσεις της στον εγκέφαλο είναι 170-200πλάσιες σχεδόν από αυτές του ανανταμιδίου (Freund, Katona & Piomelli, 2003). Δρα και αυτή αναστέλλοντας την έκκριση διεγερτικών ή ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Howlett et al., 2002). Η δραστηριότητα της 2-AG αυξάνεται παρουσία σχετικών 2-ακυλγλυκερολών (2-acyl-glycerols) (Mahadevan & Razdan, 2005).



Η χημική δομή της 2-αραχιδονυλογλυκερίνης

Και τα δύο αυτά συστατικά δρουν ως νευροδιαβιβαστές, ή νευροτροποποιητές (Venance, Maldonado & Manzoni, 2004), έχουν λιποδιαλυτή φύση και μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς σύνθεσης, δράσης και αποσύνθεσης. Αποτελούν τα δύο καλύτερα μελετημένα

ενδογενή κανναβινοειδή, και η εξελικτική σημασία τους για τον οργανισμό κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική.

Άλλα μόρια που έχει βρεθεί ότι δρουν στους υποδοχείς κανναβινοειδών είναι ο νολαδιναιθέρας (ή 2-αραχιδονυλογλυκερινικός αιθέρας), η N-αραχιδονυλντοπαμίνη (NADA), και η βιροδαμίνη (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Venance, Maldonado & Manzoni, 2004; Howlett et al., 2002). Ο νολαδιναιθέρας φαίνεται ότι δρα ως αγωνιστής των CB₁ (Njie et al., 2006; Mahadevan & Razdan, 2005), αλλά και ως πλήρης αγωνιστής των CB₂ υποδοχέων (Shoemaker et al., 2005). Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι μπορεί να δράσει και σε άλλους υποδοχείς (σε knockout ποντίκια ως προς τους CB₁ και CB₂), χωρίς όμως να έχει προσδιοριστεί ο τύπος των υποδοχέων αυτών, παρά μόνο ότι είναι συζευγμένοι με πρωτεΐνη G (Duncan et al., 2004). Η NADA φαίνεται ότι είναι εκλεκτικός αγωνιστής των CB₁ υποδοχέων, ενώ δρα και στους VR1 υποδοχείς (Mahadevan & Razdan, 2005). Συντίθεται μέσω συμπύκνωσης αραχιδονικού οξέος και ντοπαμίνης (Hu et al., 2009), και φαίνεται ότι δρα έμμεσα στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες (Marinelli et al., 2007). Επίσης, φαίνεται ότι η NADA σε συνδυασμό με το ανανταμίδιο ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου σε κύτταρα του ιππόκαμπου, και μέσω αυτού και την νευροδιαβίβαση (Kofalvi et al., 2007). Η βιροδαμίνη είναι ανταγωνιστής των CB₁ και μερικός αγωνιστής των CB₂ υποδοχέων (Mahadevan & Razdan, 2005), ενώ φαίνεται ότι οι συγκεντρώσεις της στο ΠΝΣ είναι έως και 7πλάσιες του ανανταμιδίου (Porter et al., 2002) ρυθμίζοντας την παραγωγή c AMP και την απελευθέρωση ιντερλευκίνης-8, υποδεικνύοντας ένα ρόλο στην αντιφλεγμονώδη δράση των κανναβινοειδών (Gkoumassi et al., 2007).

Καθώς η μελέτη των ενδογενών κανναβινοειδών δεν υπερβαίνει ούτε την 20ετία, μένει να δούμε τα νέα δεδομένα που θα προκύψουν σε σχέση με τον μηχανισμό των κανναβινοειδών τα επόμενα χρόνια. Η πρόοδος της τεχνολογίας αποτελεί ελπιδοφόρο μήνυμα για τους ερευνητές, και αρωγό στα νέα επιτεύγματα που θα ακολουθήσουν.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ: ΤΑ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΟΙ
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΟΥΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ
ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ.**

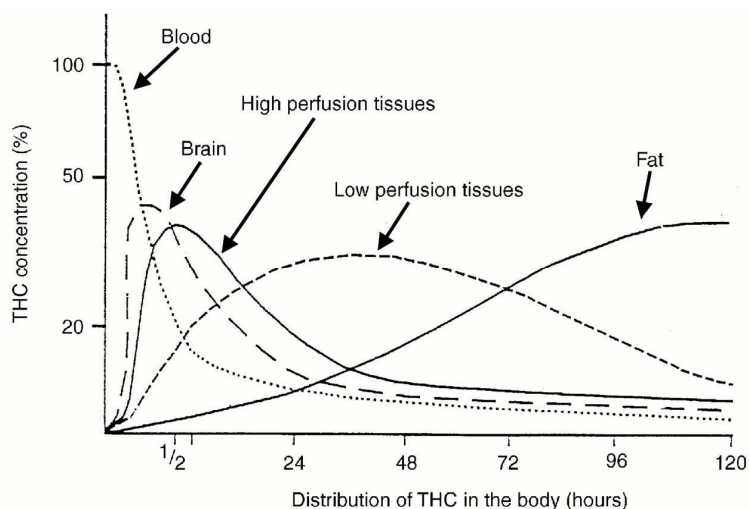
4.1 Φαρμακοκινητική

Οι επιδράσεις της κάνναβης στον οργανισμό εξαρτώνται σε πολύ σημαντικό βαθμό από την οδό χορήγησης. Οι δύο συνήθεις οδοί χορήγησης είναι το κάπνισμα, κατά κύριο λόγο, και δευτερευόντως, από του στόματος χορήγηση, μέσω λιπαρών τροφών (Julien, 2003, 348; Μαρσέλος, 1997, 145).

Η μαριχουάνα που κυκλοφορεί στις Η.Π.Α. έχει κατά μέσο όρο 6-8% περιεκτικότητα σε Δ⁹-THC, και κατά μέσο όρο ένα στριπτό τσιγάρο μαριχουάνας περιέχει 50mg της δραστικής ουσίας. Βέβαια, στην πραγματικότητα η ποσότητα της Δ⁹-THC που περιέχεται στο τσιγάρο και είναι διαθέσιμη δεν υπερβαίνει το ½, και πρακτικά απορροφάται στην αιματική κυκλοφορία μόνο το 50% αυτής, δηλαδή περίπου 10mg (Julien, 2003, 348; Ashton, 2001). Ο λόγος για τον οποίο η απορρόφηση δεν είναι πλήρης από τον οργανισμό αφορά στην φύση της ουσίας: η Δ⁹-THC είναι ιδιαίτερα λιποδιαλυτή, με αποτέλεσμα να οδηγούνται σε σημεία καθήλωσης, όπως το ήπαρ, οι λιπώδεις ιστοί, οι νεφροί και οι πνεύμονες. Ένα άλλο μέρος των κανναβινοειδών συνδέεται με λιποπρωτεΐνες και λευκοματίνες του πλάσματος. Αν και η τάση αυτή των κανναβινοειδών οδηγεί στην παρατεταμένη φαρμακολογική τους δράση, εξαιτίας της παραμονής τους στον οργανισμό, τελικά περίπου το 0,6% της αρχικής ουσίας περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εισέρχεται στον εγκεφαλικό ιστό (Μαρσέλος, 1997, 145-146). Αφού απορροφηθούν από τον οργανισμό τα κανναβινοειδή διανέμονται ταχέια μέσω της αιματικής ροής σε πολλούς οργανικούς ιστούς, εντός δευτερολέπτων, ενώ οι συμπεριφορικές τους επιδράσεις επέρχονται άμεσα (Julien, 2003, 348; Asthon, 2001). Εκτός από τους λιπώδεις ιστούς, η Δ⁹-THC διαπερνά εύκολα και τον πλακούντα φτάνοντας στο έμβρυο (Julien, 2003, 350). Αν δεν καπνιστεί άλλο τσιγάρο, οι επιδράσεις επιμένουν για περίπου 3-4 ώρες, ενώ τα ανώτατα επίπεδα Δ⁹-THC στο αίμα επιτυγχάνονται εντός 10 λεπτών (Julien, 2003, 348). Αν συνεχίσει η χορήγηση με επιπλέον τσιγάρα κάνναβης, τα επίπεδα των κανναβινοειδών στους διάφορους ιστούς συσσωρεύονται και συνεχίζουν να περνούν στο ΚΝΣ (Ashton, 2001). Η χρήση της μαριχουάνας γίνεται συχνά με μίξη καπνού νικοτίνης, ή με αποβολή του καπνού από το τσιγαρόχαρτο και τοποθέτηση εντός του μαριχουάνας (blunt), γεγονός που εντείνει την φαρμακολογική δράση των κανναβινοειδών και διαφοροποιεί τις δράσεις στο σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου, προκαλώντας αυξημένη πιθανότητα συνέχισης της χρήσης (Cooper & Haney, 2009; Valjent et al., 2002). Επίσης, η χρόνια χρήση κάνναβης προκαλεί σώρευση των δραστικών συστατικών της στο πλάσμα, για μικρότερη χρονική περίοδο από ότι στην άμεση (acute) χορήγηση (Schwilke et

al., 2009), γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην ευαισθητοποίηση του συστήματος μεταβολισμού της ουσίας (Μάρσελος, 1997, 146).

Η από του στόματος χορήγηση είναι επίσης συνήθης, αν και η απορρόφηση είναι βραδεία και ατελής (Julien, 2002, 348). Τα επίπεδα της Δ^9 -THC φτάνουν περίπου το 25-30% των αντίστοιχων επιπέδων μετά το κάπνισμα μαριχουάνας, και η έναρξη των επιδράσεων είναι καθυστερημένη (περίπου μισή έως και 2 ώρες από την χορήγηση), αλλά ιδιαίτερος παρατεταμένη (Ashton, 2001). Η αυξημένη διάρκεια των επιδράσεων είναι ιδιαίτερα εμφανής σε νέους χρήστες (André et al., 2006).



Τα επίπεδα κατανομής της Δ^9 -THC σε διάφορους οργανικούς ιστούς ανά τον χρόνο

Η Δ^9 -THC μεταβολίζεται από ηπατικά ένζυμα του κυτοχρώματος P450 στον ενεργό μεταβολίτη 11-υδροξυ- Δ^9 -τετραϋδροκανναβινόλη, ο οποίος στην συνέχεια μεταβολίζεται στον ανενεργό μεταβολίτη 11-νορ-9-κορβοξυ- Δ^9 -τετραϋδροκανναβινόλη ή THC-COOH, που απεκκρίνεται από τον οργανισμό. Ο χρόνος ημιζωής της Δ^9 -THC είναι περίπου 30 ώρες και ο μεταβολισμός της αρκετά βραδύς και μπορεί να ανιχνευθεί μέχρι και 2 εβδομάδες μετά. Αυτό καθιστά την επανάληψη της χρήσης μέσα σε αυτόν τον χρόνο, εντονότερη ως προς τα αποτελέσματά της, αφού ενισχύεται η δράση της από τα ήδη υπάρχοντα χαμηλά επίπεδα της ουσίας στον οργανισμό (Julien, 2003, 350). Ο ενεργός μεταβολίτης της μαριχουάνας θεωρείται πιο δραστικός από την Δ^9 -THC. Έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 20 μεταβολίτες, κάποιιοι εκ των οποίων είναι ιδιαίτερα ψυχοδραστικοί (Ashton, 2001). Πολύ μικρές ποσότητες της Δ^9 -THC απεκκρίνονται στα ούρα, με αποτέλεσμα η εξέταση τοξίκωσης από μαριχουάνα να αφορά στον προσδιορισμό των μεταβολιτών της, αν και αυτό δεν σημαίνει ότι η χρήση έγινε πρόσφατα, αφού ο χρόνος ημιζωής των μεταβολιτών είναι αρκετά μεγάλος (Julien, 2003, 350). Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται μερικώς στα ούρα (25%), ενώ ένα μεγάλο ποσοστό τους (περίπου 65%) ακολουθεί την γαστρική οδό, όπου και απορροφούνται εκ νέου στην αιματική κυκλοφορία (Ashton, 2001).

4.2 Επιδράσεις που σχετίζονται με την δράση στο Κ.Ν.Σ.

Η δράση των παραγόντων της κάνναβης στον Κ.Ν.Σ. και η επίδρασή τους στην νευροδιαβίβαση προκαλεί διάφορες αλλοιώσεις σε ψυχολογικές και νευροψυχολογικές λειτουργίες, οι οποίες βέβαια, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ποσότητα της ουσίας, την οδό χορήγησης, την προηγούμενη εμπειρία χρήσης και διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες (Jullien, 2003, 352).

Η γενική εικόνα ενός ατόμου που έχει κάνει χρήση κανναβινοειδών είναι ένα αίσθημα χαλάρωσης και ευφορίας, ανακούφιση από το άγχος, ευεξία (Jullien, 2003, 352), φλυαρία, αυξημένο αίσθημα επικοινωνίας, υποθερμία, ιλαρότητα, ληθαργικότητα και βαθύς ύπνος (Μαρσέλος, 1997, 147-148). Σε υψηλότερες δόσεις παρατηρείται επίταση των συναισθηματικών αντιδράσεων, πιθανώς οξείες καταθλιπτικές αντιδράσεις, πανικός ή ακόμη και ήπια παράνοια, αίσθημα απώλειας ελέγχου και αγχώδεις εμπειρίες. Σε τοξικές δόσεις μόνο, έχουν παρατηρηθεί φαινόμενα αποπροσωποποίησης, παραληρητικές ιδέες, παράνοια, ψευδαισθήσεις, σύγχυση, απώλεια διορατικότητας, αν και γενικά δεν είναι συνηθισμένα και έχουν μικρή διάρκεια. Πιθανώς παίζουν ρόλο και γενετικοί ή προδιαθεσιακοί παράγοντες στην εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων (Jullien, 2003, 352).

Στο πως θα βιώσει ένας χρήστης την εμπειρία υπό την επήρεια κάνναβης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η προσωπικότητα, το κοινωνικό περιβάλλον, η εμπειρία της χρήσης κ.ά. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί συνήθως στην πρώτη φορά που κάποιος κάνει χρήση βιώνει υποκειμενικά αισθήματα δυσφορίας και πανικού, καθώς το άγχος της παράνομης πράξης επιβαρύνει την κατάσταση. Αντίστοιχα φαινόμενα παρατηρούνται στους μοναχικούς χρήστες, που λείπει η συντροφικότητα και ικανότητα επικοινωνίας (Μαρσέλος, 1997, 147-149).

4.2.1 Ψυχοκινητικές λειτουργίες

Τα κανναβινοειδή επιδεικνύουν ιδιαίτερη επίδραση στις ψυχοκινητικές λειτουργίες, γεγονός καθόλου παράξενο, αφού οι υποδοχείς CB₁ βρίσκονται σε μεγάλη πυκνότητα στα βασικά γάγγλια και στην παρεγκεφαλίδα, περιοχές που ελέγχουν την κίνηση. Στους ανθρώπους φαίνεται ότι μετά την χρήση κάνναβης επέρχεται αδυναμία ολοκλήρωσης κινητικών προγραμμάτων που απαιτούν λεπτούς χειρισμούς (Iversen, 2003), και αδυναμία ισορροπίας (Greenberg et al., 1994). Συνήθη συμπτώματα είναι και η αύξηση του χρόνου αντίδρασης, η έλλειψη κινητικού συγχρονισμού, ακόμη και έπειτα από μικρή δόση, ή ακόμη και σε έμπειρους χρήστες. Πολύ συχνή είναι και η μειωμένη ικανότητα οδήγησης, γεγονός που έχει προκαλέσει πολλά οδικά ατυχήματα, ακόμη και θανατηφόρα (Ashton, 2001). Επίσης, παρατηρείται αταξία και επίταση των τενόντιων αντανάκλαστικών (Μαρσέλος, 1997, 149). Στα ζωικά πειραματικά μοντέλα έχουν βρεθεί επιδράσεις στην κινητική λειτουργία με χαρακτηριστικά πρότυπα κινήσεων (Adams & Martin, 1996; Compton et al., 1996). Φαίνεται

ότι αυτές οι επιδράσεις προκύπτουν από τη ρύθμιση των GABAεργικών και γλουταμινεργικών νευρώνων των βασικών γαγγλίων μέσω της διέγερσης των υποδοχέων CB₁ (Iversen, 2003).

4.2.2 Επιδράσεις στην μνήμη και την μάθηση

Έχει πλέον αποδειχθεί ότι μία από τις βασικές επιδράσεις της λήψης κάνναβης είναι η επίδραση στην μνήμη, ειδικά την βραχύχρονη, με ιδιαίτερη βαρύτητα σε δοκιμασίες που απαιτούν αυξημένη συγκέντρωση και προσοχή. Τέτοια ευρήματα έχουν παρουσιαστεί και σε μελέτες με πειραματόζωα για την οπτικοχωρική μνήμη (Iversen, 2003). Αντίστοιχα ευρήματα ισχύουν και για την διαδικασία μάθησης, κάτι το οποίο είναι λογικό, αν αναλογιστεί κανείς την συμμετοχή της μνήμης και της προσοχής σε αυτήν (Venance, Maldonado & Manzoni, 2004). Φαίνεται ότι αυτή η δράση των κανναβινοειδών, που αποτελεί και το πιο επιβαρυντικό σύμπτωμα στην χρήση, διαμεσολαβείται από την δράση των CB₁ υποδοχέων στον ιππόκαμπο, όπου βρίσκονται σε αφθονία και ελέγχουν την δράση GABAεργικών και γλουταμινεργικών νευρώνων, μέσω των οποίων ρυθμίζουν την LTP, μια γνωστή διαδικασία που εμπλέκεται στους μηχανισμούς της μνήμης (Venance, Maldonado & Manzoni, 2004; Iversen, 2003). Φαίνεται ότι knockout ποντίκια ως προς του υποδοχείς CB₁, εμφανίζουν αυξημένη ικανότητα μάθησης, αλλά και ολοκλήρωσης της διαδικασίας LTP (Bohme et al., 2000; Reibaud et al., 1999), πράγμα το οποίο υποδεικνύει μια σχέση μεταξύ κανναβινοειδών και ιππόκαμπου σε αυτές τις λειτουργίες.

Εξίσου σημαντική φαίνεται να είναι η επίδραση της κάνναβης σε λειτουργίες που εμπλέκονται στην μάθηση και την μνήμη, όπως η προσοχή, ο νοητικός συγχρονισμός, η συγκέντρωση και η επεξεργασία περίπλοκων πληροφοριών (Iversen, 2003), ειδικά αν η χρήση έχει ξεκινήσει κατά την πρώιμη εφηβεία, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει και μόνιμες αλλαγές στην ενήλικη ζωή (Julien, 2003, 353-354).

4.2.3. Επιδράσεις στην αντίληψη

Πολύ χαρακτηριστική είναι η επίδραση της κάνναβης στην αντίληψη. Φαίνεται ότι με την χρήση της επιτείνονται οι αισθητικές λειτουργίες, που ομοιάζουν με ήπιες αισθητηριακές στρεβλώσεις και μερικές φορές (συνήθως έπειτα από υψηλές δόσεις) ήπιες ακουστικές και οπτικές ψευδαισθήσεις (Julien, 2003, 352; Μαρσέλος, 1997, 148). Συνήθως η αλλοίωση της οπτικής εικόνας έχει να κάνει με επίταση των χρωμάτων και των περιγραμμάτων, ενώ για την ακοή αναφέρεται ότι αυξάνεται η πιστότητα του ήχου και η διάστασή του στον χώρο. Αντίστοιχα λειτουργεί και στις άλλες αισθήσεις, αν και η πειραματική απόδειξη αυτών των επιδράσεων είναι δύσκολη, και οι γνώσεις μας βασίζονται στην αυτοαναφορά των χρηστών (Μαρσέλος, 1997, 148). Έχουν γίνει διάφορες έρευνες που επιχειρούσαν να αποδείξουν την αλλοίωση των αισθήσεων, χωρίς όμως αποτελέσματα (Iversen, 2003). Αποδεδειγμένη είναι η

αλλοίωση στην αίσθηση του χρόνου (Julien, 2003, 352; Μαρσέλος, 1997, 148). Αντίστοιχο φαινόμενο έχει παρατηρηθεί και σε πειραματική διάταξη με ζώα (Han & Robinson, 2001). Φαίνεται ότι αυτή η λειτουργία της κάνναβης διαμεσολαβείται από την επίδρασή της στον νεοφλοιό, όπου οι CB₁ υποδοχείς βρίσκονται σε αφθονία (Iversen, 2003).

4.2.4 Επιδράσεις στην όρεξη-λήψη τροφής

Γνωστή μας είναι επίσης και η ορεξιογόνος δράση της κάνναβης, κυρίως για γλυκά τρόφιμα, ακόμη και σε άτομα που έχουν πρόσφατα σιτιστεί (Iversen, 2003; Μαρσέλος, 1997, 149). Έχει παρατηρηθεί ότι προτιμούνται σιροπιαστά γλυκά, ως απόρροια της ξηροστομίας που προκαλείται. Η ορεξιογόνος δράση της κάνναβης είναι αποτέλεσμα ακόμη και πολύ μικρής δοσολογίας (Μαρσέλος, 1997, 149). Εξαιτίας αυτού ακριβώς του χαρακτηριστικού της έχει χρησιμοποιηθεί σε άτομα που πάσχουν από AIDS και παρουσιάζουν διαταραχές της λήψης τροφής (Beal et al., 1995). Αυτή η επίδραση των κανναβινοειδών έχει φανεί και σε διάφορες μελέτες με ζώα, όπου έχει βεβαιωθεί η προτίμηση για τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη (Koch, 2001), αλλά και η συμμετοχή των CB₁ υποδοχέων στην λήψη τροφής. Με χρήση εκλεκτικών αγωνιστών αυτών των υποδοχέων αυξήθηκε η λήψη τροφής (Williams & Kirkham, 1999), ενώ η χρήση ανταγωνιστών φέρνει τα αντίθετα αποτελέσματα (Colombo et al., 1998). Φαίνεται ότι τα κανναβινοειδή δρουν στην λειτουργία της όρεξης μέσω της υποθαλαμικής ρύθμισης της λεπτίνης, μιας ορμόνης που δρα κατασταλτικά ως προς την όρεξη (Iversen, 2003). Αυτή η δράση των ενδοκανναβινοειδών είναι κριτικής σημασίας στην ανάπτυξη, καθώς σε πείραμα όπου χορηγήθηκε ανταγωνιστής των CB₁ υποδοχέων σε νεογέννητα ποντίκια, αυτά μείωσαν την λήψη γάλακτος σε σημείο που επήλθε θάνατος μετά από μερικές μέρες (Fride et al., 2001).

4.2.5 Αντιεμετική δράση της κάνναβης

Έχει φανεί εδώ και πολλά χρόνια ότι η κάνναβη επιδρά με θετικό τρόπο στην ναυτία και την τάση για εμετό, γεγονός που έχει παρατηρηθεί όχι μόνο στα πειραματόζωα αλλά και στους ανθρώπους. Αυτός είναι ο λόγος που χρησιμοποιείται στην Αμερική ως σκεύασμα για να αποφευχθούν οι ναυτίες και οι έμετοι που ακολουθούν την χημειοθεραπεία. Βέβαια, εξαιτίας των επιδράσεών της κυρίως στις γνωστικές λειτουργίες, αμφισβητείται η θεραπευτική της αξία (Iversen, 2003). Φαίνεται ότι η αντιεμετική δράση του πηγάζει από τους CB₁ υποδοχείς (Darmani, 2002), και η χρήση ανταγωνιστών σε συγκεκριμένα ευάλωτα είδη μπορεί να προκαλέσει εμετό (Darmani, 2001).

4.2.6 Πόνος

Έχει αποδειχθεί ότι τα παράγωγα της κάνναβης προκαλούν στους χρήστες ήπια αναλγησία, ειδικά όταν η προσοχή τους δεν είναι στραμμένη στο επώδυνο ερέθισμα

(Μαρσέλος, 1997, 149). Αυτή η παρατήρηση μετράει αιώνες ζωής, αφού παλαιότερα χρησιμοποιούταν ως αναλγητικό φάρμακο (Zuardi, 2006).

Το σύστημα των κανναβινοειδών δρα σε διάφορα επίπεδα στις οδούς του πόνου, από τους περιφερικούς αισθητικούς νευρώνες, στην σπονδυλική στήλη, στο υπερνωτιαίο επίπεδο (supraspinal level), παράλληλα με το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών (Iversen, 2003).

Έχει φανεί με πειράματα ότι οι υποδοχείς κανναβινοειδών συντίθενται στην οπίσθια ρίζα των γαγγλιακών κυττάρων (dorsal root of ganglial cells-DRG), που αποτελούν την πηγή των πρωταρχικών απαγωγών ινών του ΠΝΣ. Έχει αποδειχθεί ότι αμέσως μετά από νευροπάθεια η παραγωγή υποδοχέων κανναβινοειδών και των ενδογενών προσδεμάτων τους αυξάνεται στην DRG, από όπου και μεταφέρονται στις απολήξεις των απαγωγών αισθητικών ινών (Guindon & Hohmann, 2009; Hosking & Zajicek, 2008). Επίσης έχει βρεθεί αυξημένη δραστηριότητα ενδογενών κανναβινοειδών σε περιοχές που έχουν υποστεί φλεγμονή (Calignano et al., 1998), καθώς και υπεραλγησία σε δοκιμασίες πόνου, η οποία μπορεί να αντιστραφεί με χορήγηση ανταγωνιστή των CB₁ υποδοχέων (Richardson, Kilo & Hargreaves, 1998). Αυτή η δράση στο περιφερικό σύστημα καθιστά τα κανναβινοειδή κατάλληλα για την ίαση του πόνου, με θετικό στοιχείο την απουσία συμπτωμάτων που οφείλονται στην δράση τους στο ΚΝΣ (Guindon & Hohmann, 2009; Hosking & Zajicek, 2008).

Στο επίπεδο της σπονδυλικής στήλης φαίνεται ότι οι καταστολή του πόνου μεσολαβείται από την δραστηριότητα των CB₁ υποδοχέων, όπως δείχτηκε από ηλεκτροφυσιολογικές και νευροχημικές μελέτες (Guindon & Hohmann, 2009) . Επίσης καταστέλλουν την λειτουργία των C αμύελων ινών που μεταφέρουν μηνύματα πόνου στην οπίσθια ρίζα των γαγγλίων (Elmes et al., 2004). Έχει βρεθεί ότι έπειτα από τραυματισμό νευρών υπάρχει αυξορύθμιση των υποδοχέων κανναβινοειδών στην σπονδυλική στήλη (Guindon & Hohmann, 2009; Hosking & Zajicek, 2008). Η πλειοψηφία των CB₁ υποδοχέων βρίσκεται μετασυναπτικά στις μεμβράνες των εγγενών σπονδυλικών ενδονευρώνων (intrinsic spinal interneurons) (Hosking & Zajicek, 2008). Φαίνεται ότι έπειτα από έκθεση σε περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες αυξάνεται η παραγωγή και δράση της 2-AG στην οσφυϊκή σπονδυλική στήλη, ως απάντηση στον πόνο που προκαλείται από στρέσορες (Suplita et al., 2006). Υπάρχει αντίστοιχη μείωση στην παραγωγή FAAH και άλλων ενζυμικών καταλυτών των ενδογενών κανναβινοειδών σε περιπτώσεις νευροπάθειας και φλεγμονής, που οδηγεί στην παρατεταμένη δράση των ενδογενών κανναβινοειδών, άρα και την ρύθμιση του πόνου (García-Ovejero et al., 2009).

Στο ανώτερο επίπεδο της σπονδυλικής στήλης και στον εγκέφαλο φαίνεται ξεκάθαρα η συμμετοχή του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών στις οδούς του πόνου. Έχει βρεθεί η συμμετοχή διαφόρων περιοχών του ΚΝΣ στην αναλγησία που μεσολαβείται από την δράση των κανναβινοειδών (Guindon & Hohmann, 2009). Βασική δομή είναι η περιωδραγωγός φαιά ουσία (ΠΦΟ), η ενεργοποίηση της οποίας προκαλεί αίσθημα άμυνας και αναλγησία. Το

ραχιαίο και έξω τμήμα της ΠΦΟ φαίνεται ότι ρυθμίζεται από το ενδογενές σύστημα των κανναβινοειδών (Walker et al., 1999a), προκαλώντας αναλγησία η οποία αναστρέφεται με τη χορήγηση ανταγωνιστή των CB₁ υποδοχέων, ακόμα και στον πόνο που προκαλείται από στρεσογόνους παράγοντες (Hohmann et al., 2005). Φαίνεται ότι τα κανναβινοειδή δρουν και μέσω των TRVR1βανιλοϊκών υποδοχέων στην ενεργοποίηση της ΠΦΟ και την μεταφορά των μηνυμάτων σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου σε ό,τι αφορά στα επώδυνα αισθήματα. Τα κανναβινοειδή δεν δρουν άμεσα μετασυναπτικά στους νευρώνες της ΠΦΟ (Hohmann & Suplita, 2006). Ίσως μεσολαβεί η δράση τους σε γλουταμινεργικούς NMDA υποδοχείς, αφού σε πειράματα έχει φανεί πως η χορήγηση ανταγωνιστών των συγκεκριμένων υποδοχέων προκαλεί εμποδίζει την αναλγητική δράση των εξωγενώς χορηγούμενων κανναβινοειδών (Palazzo et al., 2003).

Μία άλλη κρίσιμη περιοχή σε ό,τι αφορά στην αίσθηση του πόνου και τις δράσεις των κανναβινοειδών είναι ο ρυγχαίος κοιλιακός έσω προμήκης μυελός (rostral ventromedial medulla-RVA) (Guindon & Hohmann, 2009; Hohmann & Suplita, 2006). Φαίνεται ότι ο RVA διαμεσολαβεί στην αναλγητική δράση των κανναβινοειδών, αφού τα τελευταία ενεργοποιούν τα on- και off- κύτταρα της περιοχής. Τα on- κύτταρα της περιοχής αυτής διακρίνονται από τις ριπές (bursts) διάδοσης σημάτων στο ΠΝΣ που αφορούν επώδυνα αισθήματα, ενώ τα off- κύτταρα καταστέλλουν την διάδοση αυτών των σημάτων. Τα εξωγενώς χορηγούμενα κανναβινοειδή σκευάσματα φάνηκε ότι κατέστειλαν την λειτουργία των on- κυττάρων και προώθησαν την λειτουργία των off-, προκαλώντας αναλγησία (Meng et al., 1998). Όταν απενεργοποιείται φαρμακευτικά ο RVA έχει παρατηρηθεί καταστολή της αναλγητικής δράσης τους, σε μοντέλα μελέτης πόνου που προέρχεται από στρεσογόνα ερεθίσματα (Suplita et al., 2005).

Έχουν βρεθεί και άλλες εγκεφαλικές περιοχές που συμμετέχουν στην αναλγητική δράση των κανναβινοειδών, όπως ο θάλαμος και η αμυγδαλή (Guindon & Hohmann, 2009). Τα κανναβινοειδή φαίνεται πως δρουν στην αμυγδαλή με διάφορους τρόπους, μειώνοντας τη μεταφορά μηνυμάτων πόνου σε περιπτώσεις περιβαλλοντικού στρες, καθώς επίσης και τροποποιώντας την δημιουργία μνημών που αφορούν συναισθήματα αποστροφής (Hohmann & Suplita, 2006).

Γνωστή μας είναι επίσης και η συνεργική δράση κανναβινοειδών και οπιοειδών: φαίνεται ότι η μία ομάδα ενισχύει την δράση της άλλης, παρόλο που οι φαρμακολογικές ιδιότητες των δύο συστημάτων είναι ευκρινώς ξεχωριστές (Iversen, 2003). Η πιθανότητα συνεργικής τους δράσης ενισχύεται από πειράματα όπου ανταγωνιστές της μιας ομάδας μπορούσαν να μπλοκάρουν την δράση της άλλης σε ό,τι αφορά στην διάδοση μηνυμάτων πόνου (Fuentes et al., 1999).

4.3 Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

Οι πιο συχνές επιδράσεις της χρήσης κάνναβης στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι η αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης (Julien, 2003, 357; Μαρσέλος, 1997, 150). Ο καρδιακός ρυθμός μπορεί να φτάσει μέχρι και 160 παλμούς το λεπτό, ενώ σε χρόνιους χρήστες αυτό το σύμπτωμα υποχωρεί (Ashton, 2001). Σε μεγαλύτερες δοσολογίες μπορεί να παρατηρηθεί το ακριβώς αντίθετο φαινόμενο, δηλαδή, βραδυκαρδία και πτώση της αρτηριακής πίεσης (Μαρσέλος, 1997, 150). Χαρακτηριστικό της επίδρασης της κάνναβης στο σύστημα αυτό είναι η αγγειοδιαστολή και το ερύθημα του επιπεφυκότος του ματιού, χαρακτηριστική εικόνα των χρηστών κάνναβης που συνήθως έχουν κόκκινα μάτια (Julien, 2003, 357; Ashton, 2001; Μαρσέλος, 1997, 150). Οι ταχύ- ή βραδυκαρδίες που παρατηρούνται δεν είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες για τη ζωή των χρηστών. Σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια η χρήση κάνναβης επιτείνει τα συμπτώματα στηθάγχης μετά από ελαφριά άσκηση, εξαιτίας της αυξημένης ανάγκης για οξυγόνο που πηγάζει από τους αυξημένους παλμούς. Σε άτομα που δεν πάσχουν από κάποια καρδιακή νόσο, τα συμπτώματα αυτά συνήθως δεν προκαλούν προβλήματα, εκτός αν γίνεται ταυτόχρονη χρήση και άλλων φαρμάκων (π.χ. κοκαΐνη, αμφεταμίνες), όπου τα συμπτώματα στο καρδιαγγειακό είναι σωρευτικά (Ghurun & Nolan, 2000). Ενδιαφέρον δεδομένο είναι ότι οι CB₂ υποδοχείς που βρίσκονται στην καρδιά λειτουργούν ως άμυνα απέναντι σε ισχαιμικά επεισόδια, γεγονός που ανοίγει ένα νέο πεδίο ερευνών για την ιατρική χρήση της κάνναβης (Julien, 2003, 357).

4.4 Επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα

Στον καπνό της μαριχουάνας περιέχονται συστατικά που υπάρχουν και στον καπνό του τσιγάρου, εκτός της νικοτίνης. Η κάνναβη περιέχει περισσότερη πίσσα και καρκινογόνα στοιχεία απ' ό,τι ο καπνός της νικοτίνης, και έχει μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε βενζανθρακένια και βενζοπυρένια από το τσιγάρο (Julien, 2003, 357-359; Ashton, 2001). Τα συστατικά αυτά είναι καρκινογόνα, και γενικά ο καπνός της κάνναβης είναι πιο επιβαρυντικός για το αναπνευστικό σύστημα. Η επιβάρυνση οφείλεται κατά κύριο λόγο στον τρόπο καπνίσματος του τσιγάρου μαριχουάνας: οι χρήστες συνηθίζεται να εισπνέουν βαθιά τον καπνό και να μην τον απελευθερώνουν για αρκετά δευτερόλεπτα, χωρίς να χρησιμοποιείται φίλτρο (Ashton, 2001; Μαρσέλος, 1997, 150). Η χρόνια χρήση κάνναβης συνδέεται με τη βρογχίτιδα και το εμφύσημα, καθώς επίσης και με άλλες ασθένειες του αναπνευστικού (Ashton, 2001; Μαρσέλος, 1997, 150). Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν άμεση σχέση με τον καρκίνο των πνευμόνων (Julien, 2003, 359), αν και υπάρχουν κάποια στοιχεία που υποδεικνύουν ότι το κάπνισμα κάνναβης μπορεί να εμπλέκεται στην εμφάνιση καρκίνου στους βρόγχους και στον λάρυγγα (Ashton, 2001).

4.5 Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα

Έχει φανεί ότι η κάνναβη επιδρά ανοσοκατασταλτικά στον οργανισμό, με αποτέλεσμα να μειώνει την ικανότητα αντιμετώπισης εισβολέων από το αμυντικό σύστημα του οργανισμού. Αυτό δυνητικά μπορεί να κάνει τον χρήστη ευπαθή σε κάποιες πιθανές λοιμώξεις ή ασθένειες, χωρίς όμως να υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτήν την πρόταση (Julien, 2003, 359-340). Βέβαια, η ανοσοκατασταλτική δράση των κανναβινοειδών, και ειδικά η δράση τους στο ΠΝΣ, στο λεμφικό σύστημα και τα αντίστοιχα κύτταρα του ανοσοποιητικού θα μπορούσαν να είναι ευεργετική σε περιπτώσεις αυτοάνοσων ασθενειών, αν και τα δεδομένα που έχουμε μέχρι στιγμής είναι αμφιλεγόμενα (Μαρσέλος, 1997, 152).

4.6 Επιδράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα

Η μακροχρόνια χρήση κάνναβης επηρεάζει το αναπαραγωγικό σύστημα, μειώνοντας την παραγωγή σπερματοζωαρίων και τα επίπεδα τεστοστερόνης στους άντρες, ενώ φαίνεται ότι μειώνει τα επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου και ωχρινότροπου ορμόνης στις γυναίκες, με αποτέλεσμα την διατάραξη του έμμηνου κύκλου, επιδράσεις που φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμες με την διακοπή χρήσης. Εξίσου σημαντική φαίνεται πως είναι η μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας, που μάλλον συνδέεται με τη μείωση στα επίπεδα των ορμονών (Julien, 2003, 360; Μαρσέλος, 1997, 151). Τα δραστικά συστατικά της κάνναβης διέρχονται με ευκολία τον πλακούντα και ίσως η χρήση της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης να είναι επιβαρυντική για το έμβρυο. Έχει φανεί ότι τα παιδιά τα οποία ως έμβρυα δέχονταν μέσω του πλακούντα κανναβινοειδή, είχαν μια σχετική καθυστέρηση σε δεξιότητες κατανόησης λόγου, οπτικής αντίληψης, προσοχής και μνήμης (Fried, 1995). Βέβαια, αυτό που είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό για την περίοδο της κύησης είναι η χρήση πολλών διαφορετικών σκευασμάτων, καθώς οι περισσότεροι χρήστες παράνομων ουσιών δεν περιορίζονται μόνο στην μαριχουάνα (Julien, 2003, 360-361).

4.7 Επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Εκτός από το αναπαραγωγικό, η κάνναβη επιδρά και σε άλλα κυκλώματα που ελέγχονται από το ενδοκρινικό σύστημα. Έχει βρεθεί ότι η κάνναβη επιδρά στην αναστολή της έκλυσης της αντιδιουρητικής ορμόνης, οδηγώντας κατ' αυτόν τον τρόπο σε συχνοουρία, όπως συμβαίνει και με τη χρήση αλκοόλ (Μαρσέλος, 1997, 151). Επίσης, χαρακτηριστική είναι η επίδρασή της στην παραγωγή της ορμόνης απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (corticotropin releasing hormone-CRH), στην διέγερση ενεργοποίησης των κυττάρων που παράγουν την ορμόνη αδρενοκορτικοτροπίνη, στην ενεργοποίηση της σωματοστατίνης, η ανασταλτική δράση της στην έκκριση των T₃ και T₄ ορμονών στον θυρεοειδή αδένα, και επίδραση στα κύτταρα που παράγουν προλακτίνη (Pagotto et al., 2006).

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι οι επιδράσεις της κάνναβης έχουν πολλαπλούς οργανικούς στόχους. Πέρα από τις επιπτώσεις που έχει, όμως, στους υγιείς ανθρώπους κατά τη διάρκεια της χρήσης της, διαφαίνεται ότι οι δράσεις της μπορούν να χρησιμεύσουν στην ιατρική πρακτική σε διάφορες νόσους. Είναι, όμως, ασφαλής η χρήση της ή μπορεί να γίνει αντικείμενο κατάχρησης, και να επιφέρει εθισμό;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ: ΑΝΤΟΧΗ, ΕΘΙΣΜΟΣ, ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΕΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ.

5.1 Ενισχυτικές ιδιότητες κανναβινοειδών

Η ενίσχυση είναι μία λειτουργία που διαμεσολαβείται από το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου. Σε ό,τι αφορά στην χρήση κάνναβης, τα αποτελέσματα που έχουμε από διάφορες πειραματικές μελέτες σε ζώα είναι διφορούμενα και αμφιλεγόμενα. Με το πρότυπο του ενδοκρανιακού αυτοερεθισμού έχει δείχτει ότι η κύρια ψυχοδραστική ουσία της κάνναβης έχει ενισχυτικές ιδιότητες κατά προτίμηση σε επίμυες Lewis, μέσω της ενεργοποίησης του εν λόγω συστήματος (Lepore et al., 1996). Τα ευρήματα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε επίμυες Sprague-Dawley από άλλες μελέτες, όπου μάλιστα η Δ⁹-THC βρέθηκε να έχει ανηδονικές δράσεις (Vlachou et al., 2007). Στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό, ένα ερέθισμα που έχει ενισχυτικές ιδιότητες μειώνει τον ουδό ερεθισμού, ενώ αντιθέτως ένα ανηδονικό ερέθισμα τον αυξάνει (Cooper & Haney, 2008). Επιπλέον, σε άλλη έρευνα που χρησιμοποιούσε το ίδιο ερευνητικό πρότυπο, φάνηκε αύξηση του ουδού ερεθισμού, άρα και ανηδονικό αποτέλεσμα των κανναβινοειδών, μόνο στη μεγαλύτερη δόση, και τα αποτελέσματα αυτά αναστρέφονταν με την χρήση εκλεκτικών ανταγωνιστών των CB₁ υποδοχέων. Οι μικρότερες δόσεις δεν είχαν κάποια επίδραση στον ουδό (Vlachou, Nomikos & Panagis, 2005). Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν προκύψει και έπειτα από χρόνια χορήγηση κανναβινοειδών (Mavrikaki et al., 2010), καθώς και με την χορήγηση αναστολέων των ενζυμικών καταλυτών των ενδογενών κανναβινοειδών (Vlachou, Nomikos & Panagis, 2006). Τα δεδομένα που έχουμε, λοιπόν, από αυτήν την ερευνητική διαδικασία, αν και διφορούμενα, υποδεικνύουν την σχέση των CB₁ υποδοχέων με το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου.

Στο ερευνητικό πρότυπο της εξαρτημένης προτίμησης θέσης ή εξαρτημένης αποστροφής θέσης, το ζώο συνδέει ένα συγκεκριμένο χώρο με το φάρμακο το οποίο του χορηγείται, ενώ ο άλλος χώρος συνδέεται με χορήγηση εκδόχου. Οι δύο χώροι έχουν διακριτές διαφορές (π.χ. υφή πατώματος, χρώμα ή σχέδια, οσμή), ούτως ώστε να ξεχωρίζουν. Μετράμε το χρόνο τον οποίο περνάει το πειραματόζωο σε κάθε χώρο. Το ζώο θα περάσει περισσότερο χρόνο στον χώρο όπου του έγινε χορήγηση εθιστικού φαρμάκου, παρά στον χώρο που του χορηγήθηκε έκδοχο (εξαρτημένη προτίμηση θέσης-ΕΠΘ). Αντίστοιχα, το ζώο θα προτιμήσει να περάσει περισσότερο χρόνο στον χώρο που είναι ουδέτερος και δεν έχει συνδεθεί με κανένα ερέθισμα, παρά στον χώρο όπου του χορηγήθηκε ερέθισμα ανηδονικό ή επώδυνο (εξαρτημένη αποστροφή θέσης-ΕΑΘ) (Cooper & Haney, 2008). Χρησιμοποιώντας αυτό το πρότυπο μελέτης για τα κανναβινοειδή, έχει βρεθεί ότι σε υψηλές δόσεις, παρατηρείται ΕΑΘ (Cheer, Kendall & Marsden 2000; Chaperon et al. 1998). Παρόλα αυτά, σε χαμηλές δόσεις και υπό συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες έχει διαπιστωθεί ότι

προκαλείται ΕΠΘ (Braida et al. 2001, 2004; Bortolato et al. 2006). Άλλη έρευνα έδειξε ότι δεν εμφανίστηκε ούτε ΕΠΘ ούτε ΕΑΘ, σε ποντίκια που τους χορηγήθηκαν εξωγενώς κανναβινοειδή (Vlachou et al., 2007). Οι φαρμακολογικές δράσεις των κανναβινοειδών σε αυτό το ερευνητικό πρότυπο φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενες (Cooper & Haney, 2008), και συμφωνούν με αναφορές χρηστών, που βιώνουν με διαφορετικό τρόπο την χρήση (π.χ. κάποιοι χαλαρώνουν και κάποιοι άλλοι βιώνουν αγχωτικά αισθήματα). Τα αποτελέσματα αυτά των κανναβινοειδών αναστρέφονται με την χορήγηση ανταγωνιστή των CB₁ υποδοχέων (Cooper & Haney, 2009).

Σε μελέτες με ανθρώπους φάνηκε ότι τα υποκειμενικά βιώματα μετά τη χρήση μαριχουάνας ήταν θετικά και δοσοεξαρτώμενα, ενώ φαίνεται ότι προκαλούσαν θετικότερη ανταπόκριση τα σκευάσματα που καπνίζονταν παρά τα από του στόματος χορηγούμενα, αν και είχαν ίδια περιεκτικότητα σε Δ⁹-THC (Cooper & Haney, 2009). Φαίνεται ότι οι επιπτώσεις αυτές αναστρέφονται με τη χορήγηση ανταγωνιστών για 8 ημέρες, αν και έπειτα από χρόνια χορήγηση (15 ημέρες), οι ιδιότητες των κανναβινοειδών επανέρχονται (Huestis et al., 2007). Η χρόνια χρήση μαριχουάνας προκαλεί αντοχή και απευαισθητοποίηση, μειώνοντας τα υποκειμενικά θετικά αισθήματα έπειτα από την χρήση (Hart et al., 2002). Η αντοχή που δημιουργείται από την χρόνια χρήση έχει φυσιολογικό υπόβαθρο (Benowitz & Jones, 1981), και στηρίζεται στην μειορύθμιση και απευαισθητοποίηση των CB₁ υποδοχέων, φαινόμενο που μπορεί να εξαλειφθεί λίγες μέρες μετά την διακοπή χρήσης (Julien, 2003, 361-362).

Στο πρότυπο αυτοχορήγησης, όπου ένα ζώο μπορεί να χορηγήσει την ποσότητα του φαρμάκου που θέλει και να ρυθμίσει τη συχνότητα μόνο του, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα (Cooper & Haney, 2009). Φαίνεται ότι τα θηλυκά αυτοχορηγούν με γρηγορότερους ρυθμούς και μεγαλύτερες ποσότητες κανναβινοειδών σε σχέση με άλλα θηλυκά που έχουν υποστεί εκτομή των ωοθηκών και αρσενικά, γεγονός που υποδηλώνει την αλληλεπίδραση των θηλυκών ορμονών με τα κανναβινοειδή (Fattore et al, 2007). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ενισχυτικές ιδιότητες της κάνναβης σχετίζονται με δομές του μεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος, όπως την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή και το κέλυφος του επικλινή πυρήνα του διαφράγματος, μέσω συνδέσεων των CB₁ υποδοχέων με αυτές τις περιοχές (Zangen et al., 2006). Σε γενικές γραμμές, πολλές είναι οι μελέτες στα πειραματόζωα που δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν την αυτοχορήγηση κανναβινοειδών, κάτι το οποίο φαίνεται να ισχύει με άλλες ουσίες (π.χ. κοκαΐνη, ηρωίνη), και χαρακτηρίζει την χρήση από ανθρώπους (Cooper & Haney, 2009). Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι στην πλειοψηφία των μελετών που έδειξαν ότι τα κανναβινοειδή αυτοχορηγούνται, τα ζώα στερούνταν πρόσβασης σε νερό και τροφή (ισχυροί ενισχυτές), γεγονός που δεν ισχύει σε πειράματα με άλλες ουσίες κατάχρησης (Cooper & Haney, 2008). Πρόσφατα μία μελέτη έδειξε ότι μπορεί να υπάρξει αυτοχορήγηση, αν και τα αποτελέσματά της οφείλονται κυρίως

στις δόσεις και στον ρυθμό έγχυσης των κανναβινοειδών που χρησιμοποιήθηκαν από τους ερευνητές (Justinova et al., 2003). Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα αναιρούνται στην πειραματική διαδικασία με χορήγηση ανταγωνιστών των CB₁ υποδοχέων, γεγονός που αποδεικνύει ότι οι θετικές ενισχυτικές δράσεις των κανναβινοειδών επιτυγχάνονται μέσω αυτής της οδού (Cooper & Haney, 2009; Cooper & Haney, 2008).

Έρευνες σε ανθρώπους που αφορούσαν στην αυτοχορήγηση κανναβινοειδών έχουν δείξει ενισχυτικές επιδράσεις και προτίμηση σκευασμάτων που διαθέτουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε Δ⁹-THC σε σχέση με σκευάσματα placebo ή άλλα σκευάσματα με χαμηλή περιεκτικότητα. Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν την άποψη ότι η κάνναβη έχει ηδονικές επιδράσεις στους ανθρώπους. Βέβαια, δεν έχουν γίνει μελέτες με χορήγηση ανταγωνιστών, με αποτέλεσμα να μην γνωρίζουμε αν στον άνθρωπο παίζει ρόλο και κάποιο άλλο σύστημα, πέραν του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών, στην ενισχυτική δράση της μαριχουάνας (Cooper & Haney, 2009).

Σε πρότυπα μελέτης αλληλεπίδρασης κανναβινοειδών με άλλες ουσίες, έχει φανεί ότι τα πρώτα μπορεί να διευκολύνουν την ενισχυτική δράση ουσιών όπως το αλκοόλ (Colombo et al., 2002), η ηρωίνη (Solinas & Goldberg, 2005), και η νικοτίνη (Valjent et al., 2002). Πάντως, σε ό,τι αφορά στα ψυχοδιεγερτικά, έχει βρεθεί ότι τα κανναβινοειδή αναστέλλουν τις ενισχυτικές δράσεις της κοκαΐνης και στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό, την αυτοχορήγησή της (Fattore et al., 1999), αλλά και τις ψυχοδιεγερτικές δράσεις της στην κινητική δραστηριότητα (Vlachou et al., 2008). Αυτή τους η δράση στα ψυχοδιεγερτικά μπορεί να υποδεικνύει έναν νέο στόχο για την θεραπεία απεξάρτησης από τέτοιες ουσίες.

Τα κανναβινοειδή επιδρούν και στην ενισχυτική δράση της σίτισης και της τροφής, ειδικά όταν πρόκειται για γλυκά τρόφιμα, προκαλούν εξασθένηση στην δυσφορία που δημιουργείται από πικρά τρόφιμα και γενικά αυξάνουν την ποσότητα τροφής, σε ζωικά μοντέλα, επιβεβαιώνοντας τις αυτοαναφορές χρηστών για αυξημένη όρεξη (Solinas, Goldberg & Piomelli, 2008).

5.2 Εξάρτηση και Σύνδρομο Στέρησης από κανναβινοειδή

Η εξάρτηση από ουσίες χαρακτηρίζεται από τρία βασικά σημεία:

- 1) Ενασχόληση για την απόκτηση της ουσίας,
- 2) Καταναγκαστική χρήση της ουσίας, και
- 3) Υποτροπή ή επανειλημμένη χρήση της ουσίας.

Μέχρι στιγμής δεν φαίνεται οι παρούσες προϋποθέσεις να καλύπτονται για την χρήση μαριχουάνας, εκτός λίγων περιπτώσεων, που τις περισσότερες φορές χαρακτηρίζονται από χρήση πολλαπλών ουσιών (Julien, 2003, 363). Η εξάρτηση που δημιουργείται είναι απόρροια της αντοχής, και της τροποποίησης λειτουργίας των υποδοχέων κανναβινοειδών. Παρατηρείται μετά την απόσυρση από την χρήση της μαριχουάνας (Cooper & Haney, 2009).

Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα φάνηκε ότι μετά την χρόνια χορήγηση κανναβινοειδών και πρόκληση οξέος συνδρόμου στέρησης, μέσω χορήγησης ανταγωνιστών των CB₁ υποδοχέων, τα ζώα παρουσίασαν συμπτώματα όπως: επιθετικότητα, έντονη και επίμονη όσφρηση (sniffing), ακράτεια, τρόμο στα μπροστινά πόδια, αταξία, διάρροια, στύση κ.ά. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν εκτεταμένες αναφορές για το μη φαρμακευτικό σύνδρομο στέρησης που βιώνουν τα πειραματόζωα, παρά μόνο από πολύ παλιές μελέτες, όπου ως χαρακτηριστικά του συνδρόμου αναφέρονται η ευερεθιστότητα, η επιθετικότητα, η κοινωνική απόσυρση και η ανορεξία. Όλα αυτά τα συμπτώματα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με εκ νέου χορήγηση κανναβινοειδών (Cooper & Haney, 2009).

Στους ανθρώπους, το σύνδρομο στέρησης από κανναβινοειδή χαρακτηρίζεται από: ανησυχία, ευερεθιστότητα, άγχος, διέγερση, ήπια κατάθλιψη, ανορεξία, αϋπνία, ναυτία, θυμό, απώλεια βάρους. Τα συμπτώματα παρουσιάζονται περίπου 24 ώρες μετά τη τελευταία χορήγηση κάνναβης, φτάνουν στο υψηλότερο σημείο τους μετά από 2-4 ημέρες, και διαρκούν το πολύ 3 εβδομάδες (Cooper & Haney, 2009; Julien, 2003, 362).

Ανησυχητικό φαινόμενο το οποίο συνδέεται με την χρήση μαριχουάνας είναι η μειωμένη πιθανότητα αποφοίτησης, ο κίνδυνος εμφάνισης παραβατικών συμπεριφορών προβλημάτων συμπεριφοράς καθώς επίσης σύνδρομο έλλειψης κινήτρων. Δεν έχουν επιβεβαιωθεί αιτιώδεις σχέσεις μεταξύ αυτών των φαινομένων και της χρήσης κανναβινοειδών. Πολύ πιθανό είναι μια ήδη υπάρχουσα αποκλίνουσα κατάσταση/προσωπικότητα να οδηγηθεί στην χρήση κάνναβης, πράγμα το οποίο θα σήμαινε ότι η κάνναβη δεν είναι απαραίτητα προθάλαμος για εμφάνιση μεταγενέστερων προβλημάτων (Julien, 2003, 362-363).

5.3 Θεραπείες απεξάρτησης

Η πιο συχνή θεραπευτική παρέμβαση στην περίπτωση εξάρτησης από κάνναβη είναι η ψυχοθεραπεία (Elkashef et al., 2008; Julien, 2003, 363). Φαίνεται ότι πιο αποτελεσματική είναι η συμπεριφοριστική ψυχοθεραπεία, αλλά και η θεραπεία διευκόλυνσης κινητοποίησης (motivational enhancement therapy-MET). Πολλές φορές οι δύο αυτές ψυχοθεραπευτικές τεχνικές συνδυάζονται, και τα αποτελέσματά τους φαίνεται να είναι καλύτερα (Elkashef et al., 2008).

Έχουν χρησιμοποιηθεί και φαρμακευτικά σκευάσματα κατά το σύνδρομο στέρησης, όπως βουπροπριόνη, σταθεροποιητικά της διάθεσης και αγχολυτικά, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί ότι βοηθούν σε όλα τα συμπτώματα ή προλαμβάνουν τις υποτροπές. Για τις υποτροπές έχει φανεί χρήσιμη η χορήγηση από του στόματος Δ⁹-THC, σε χαμηλές δόσεις (Elkashef et al., 2008).

Η αποφυγή των υποτροπών είναι βασικό κομμάτι της διαδικασίας απεξάρτησης και πρέπει να γίνουν περαιτέρω έρευνες για να διαλευκανθεί το τοπίο. Οι ψυχοθεραπευτικές

παρεμβάσεις απαιτούν χρόνο, προσπάθεια και πολλή θέληση, και για αυτό μπορεί να μην τα καταφέρνουν όλοι. Ίσως ένας συνδυασμός φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας να είχε καλύτερα και πιο άμεσα αποτελέσματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ: Η «ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ» ΚΑΝΝΑΒΗ

Η χρήση της κάνναβης ως θεραπευτικό μέσο σε διάφορες νόσους είναι γνωστή από αρχαιοτάτων χρόνων. Έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων όπως, ο πόνος, η σπαστική κολίτιδα, η μαλάρια, τα δηλητηριώδη δαγκώματα (π.χ. σκορπιών), η επιληψία, ο τέτανος, οι ρευματισμοί, οι τοπικές μολύνσεις, οι διαταραχές διάθεσης, η αϋπνία κ.ά. (για ανασκόπηση βλ.: Zuardi, 2006). Τα τελευταία 40 χρόνια, έχει επανέλθει η έρευνα στον τομέα αυτό, έπειτα και από την ταυτοποίηση των ψυχοδραστικών συστατικών της κάνναβης, των ενδογενών κανναβινοειδών και των υποδοχέων στους οποίους δρουν. Σε ποιες νόσους, όμως, μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και τα αποτελέσματα που επιφέρει να είναι καλύτερα από άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα;

6.1 Ο τρόπος επίδρασης των κανναβινοειδών στις διάφορες νόσους

Οι στόχοι της κάνναβης χαρακτηρίζονται από τις περιοχές δράσης της στον οργανισμό, ή τις επιπτώσεις που έχει μετά την κατανάλωσή της στα διάφορα συστήματα. Έχει φανεί ότι σε διάφορες νόσους το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών ρυθμίζεται σε διαφορετικά επίπεδα, είτε σε ό,τι αφορά στους υποδοχείς είτε στα φυσικά προσδέματα ή στους μεταβολίτες τους. Η ρύθμιση αυτή, λοιπόν, μπορεί να υποδεικνύει μια πιθανή θεραπευτική παρέμβαση στη νόσο με τη χρήση κανναβινοειδών (Pertwee, 2005). Ένα παράδειγμα είναι η χορεία του Huntington, στην οποία φαίνεται ότι υπάρχει απώλεια CB₁ υποδοχέων στην ωχρά σφαίρα, στην μέλαινα ουσία και στο κέλυφος, καθώς και μειωμένα επίπεδα στην 2-AG στο ραβδωτό, υποδεικνύοντας άμεση εμπλοκή του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών στα συμπτώματα της νόσου, που αφορούν κυρίως κινητικά προβλήματα (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Σε πειραματικό μοντέλο της νόσου φάνηκε ότι η χορήγηση αναστολέα επαναπρόσληψης της 2-AG μείωσε τα συμπτώματα, υποδεικνύοντας ότι όντως τα ενδοκανναβινοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου (Lastres-Becker et al., 2002). Επίδραση φαίνεται να έχει και στην νόσο Parkinson, αλλά και άλλες κινητικές διαταραχές που εδράζουν στο σύστημα των βασικών γαγγλίων, μέσω των συνδέσεων του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών με το ντοπαμινεργικό σύστημα, αναδεικνύοντας έναν νέο στόχο στην θεραπεία αυτών των διαταραχών (Παναγής & Καστελλάκης, 2006).

Είναι εμφανές λοιπόν, ότι οι στόχοι των εξωγενώς χορηγούμενων κανναβινοειδών είναι το ενδογενές τους σύστημα, και οι συνδέσεις τους. Πολύς λόγος, όμως, γίνεται σε σχέση με τις επιβλαβείς επιπτώσεις των κανναβινοειδών στις γνωστικές λειτουργίες ή ακόμη και την πιθανότητα εξάρτησης του ασθενή. Ακόμη και με τη χρήση συνθετικών αναλόγων της THC,

δεν φαίνεται να εξαλείφονται τέτοιες πιθανές επιδράσεις. Έχουν προταθεί, λοιπόν, οι μερικοί αγωνιστές των υποδοχέων, οι ανταγωνιστές (σε περιπτώσεις υπερλειτουργίας ή αυξορύθμισης), οι αντίστροφοι αγωνιστές, ακόμη και εκλεκτικοί αγωνιστές των CB₂ υποδοχέων που δεν επιδρούν στον εγκέφαλο, ως πιθανή θεραπεία σε διάφορες νόσους (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Στόχος των ερευνητών έχουν γίνει πλέον οι μεταβολίτες ή οι καταλύτες του μεταβολισμού των ενδογενών κανναβινοειδών. Ρυθμίζοντας την λειτουργία των μεταβολιτών υπάρχει η δυνατότητα να ρυθμίζεται όλο το σύστημα των ενδογενών κανναβινοειδών, από τους υποδοχείς έως τα φυσικά τους προσδέματα. Αυτή η τάση λειτουργεί με βάση το πρότυπο των SSRI, ή των αναστολέων MAO, που χρησιμοποιούνται στην κατάθλιψη, και ουσιαστικά επεμβαίνουν στο επίπεδο του μεταβολισμού, όχι της συναπτικής διαβίβασης (Kathuria et al., 2003; Calignano et al., 1997). Με όλα αυτά τα συνθετικά ανάλογα των φυσικών προσδεμάτων και των ουσιών που επιδρούν στα στάδια του μεταβολισμού τους μπορούμε να επέμβουμε στο ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών ρυθμίζοντάς το με τέτοιο τρόπο, που να ανταποκρίνεται σε διαφορετικές καταστάσεις ανάλογα με το επιθυμητό αποτέλεσμα.

6.2 Οι «διαταραχές-στόχοι» των κανναβινοειδών

Όπως φαίνεται από την έρευνα, πολλές νόσοι, ακόμη και μεμονωμένα συμπτώματα (πρωτογενή ή δευτερογενή) διάφορων διαταραχών μπορούν να αντιμετωπιστούν με την χρήση κανναβινοειδών. Παρόλο που οι διάφορες νομικές, ηθικές και γραφειοκρατικές δυσκολίες δεν ευνοούσαν το κλίμα για κλινικές έρευνες σε ανθρώπους, η έρευνα στον τομέα αυτό έχει εξελιχθεί τα τελευταία χρόνια, δίνοντάς μας μια καθαρή εικόνα για την πιθανή χρήση συνθετικών ή φυσικών παραγώγων της κάνναβης στην ιατρική πρακτική (Hirst, Lamberd & Notcutt, 1998). Παρακάτω, γίνεται εκτενής αναφορά στα συμπτώματα στα οποία φαίνεται ότι επιδρά θετικά η χρήση κανναβινοειδών.

6.2.1 Πόνος

Υπάρχει πληθώρα ερευνών που υποδεικνύει άμεση σχέση του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών με την αναλγησία. Μετά από αυτοαναφορές και ανέκδοτους ισχυρισμούς χρηστών για την αναλγητική δράση της κάνναβης, διεξήχθησαν πειράματα που μελετούσαν τις αναλγητικές ιδιότητες των παραγώγων της. Φαίνεται ότι τα ενδογενή κανναβινοειδή δρουν ως αναλγητικά, πράγμα το οποίο έχει φανεί σε πολλά μοντέλα πόνου σε εργαστηριακά ζώα (Hohmann & Suplita, 2006; Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Petrwee, 2005): σε οξείς πόνους, αλλά και χρόνιους, νευροπαθητικούς πόνους (Rahn & Hohmann, 2009; Cravatt & Lichtmann, 2004; Walker & Huang, 2002), στο μοντέλο μελέτης πόνου με ένεση φορμαλίνης εντός του πέλματος που προκαλεί επίμονο φλεγμονώδη πόνο (Huang et al., 2001; Walker et al., 1999), στην δοκιμασία της θερμής πλάκας, στην δοκιμασία βύθισης

της ουράς (tail-immersion test) (Kathuria et al., 2003, Burstein et al., 2001). Όχι μόνο φαίνεται ότι στα παραπάνω μοντέλα συμμετέχουν ενεργά τα ενδογενή κανναβινοειδή στην ρύθμιση του πόνου και στην αναλγησία με την αυξημένη απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Pertwee, 2005), αλλά και οι αναστολές επαναπρόσληψης των νευροδιαβιβαστών αυτών, ρυθμίζοντας τους μεταβολίτες τους, άρα και τον χρόνο δράσης των ενδογενών κανναβινοειδών (Lichtman et al., 2004). Εξάλλου, είναι γνωστό ότι οι υποδοχείς των κανναβινοειδών βρίσκονται σε πληθώρα σε περιοχές που ελέγχουν τον πόνο, από τα υπερωτιαία κέντρα μέχρι τον νωτιαίο μυελό και τις νευρικές απολήξεις (Iversen, 2003).

Έχει δειχθεί σε πειράματα ότι τα εξωγενώς χορηγούμενα κανναβινοειδή μπορούν να έχουν αναλγητικές επιδράσεις σε διάφορες δοκιμασίες πόνου, οι οποίες αντιστρέφονται με την χρήση ανταγωνιστών των CB₁ υποδοχέων (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι η αναλγητική δράση των κανναβινοειδών συνεχίζει να επικρατεί ακόμη και σε knock out ποντίκια για τον υποδοχέα CB₁ (Di Marzo et al., 2000; Valverde et al., 2000), ίσως μέσω κάποιου άλλου υποδοχέα ή και μέσω του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών, με το οποίο φαίνεται ότι έχει συνεργική δράση στην αναλγησία (Naef et al., 2003). Σε πείραμα με συγχορήγηση Δ⁹-THC και μορφίνης, φάνηκε ότι η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ο συνδυασμός των δύο ουσιών δεν παρουσίασε νευροπροσαρμοστικές μειορρυθμίσεις στον αριθμό των υποδοχέων οπιοειδών, ανοίγοντας ένα νέο πεδίο έρευνας σε σχέση με την αναλγησία (Παναγής & Καστελλάκης, 2006).

Επίσης, η χρήση σκευασμάτων που στοχεύουν στους περιφερικούς υποδοχείς CB₁ και CB₂, μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του πόνου μέσω τοπικής χορήγησης, χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν τα κανναβινοειδή όταν φτάνουν στο ΚΝΣ. Φαίνεται ότι στην αναλγητική ιδιότητα των κανναβινοειδών συμμετέχουν και οι υποδοχείς CB₂, με αναστρέψιμα αποτελέσματα μετά την χορήγηση εκλεκτικού ανταγωνιστή των υποδοχέων αυτών (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Pertwee, 2005).

Πλέον, έχει αρχίσει και γίνεται εκτεταμένη έρευνα ως προς του μεταβολίτες των φυσικών προσδεμάτων των υποδοχέων κανναβινοειδών, κυρίως του FAAH, με σκοπό την ενίσχυση του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών σε περιπτώσεις πόνου, χωρίς να επέρχονται οι επιδράσεις που έχουν τα εξωγενώς χορηγούμενα κανναβινοειδή (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Pertwee, 2005). Φαίνεται ότι τέτοιου είδους σκευάσματα είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά σε περιπτώσεις χρόνιου φλεγμονώδους πόνου (Schlosburg, Kinsey & Lichtman, 2009).

Τα κανναβινοειδή, λοιπόν, δρουν ως αναλγητικά, με αντίστοιχα αποτελέσματα όπως αυτά της κωδεΐνης (Campbell et al., 2001; Noyes et al., 1975), και της μορφίνης (Walker et al., 1999b). Η σύγχρονη έρευνα έχει στραφεί πλέον στην παρασκευή σκευασμάτων που

δρουν στο ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών, με σκοπό την αναλγησία, εφόσον φαίνεται ότι τα αποτελέσματα των ερευνών τείνουν να συγκλίνουν ως προς την ιδιότητα αυτή (Παναγής & Καστελλάκης, 2006).

6.2.2 Διέγερση της όρεξης

Το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών φαίνεται ότι έχει την ιδιότητα να συμμετέχει στην ρύθμιση της όρεξης. Οι έρευνες σε αυτόν τον τομέα ξεκίνησαν έπειτα από πολλαπλές αναφορές σε σχέση με την ορεξιογόνο δράση της κάνναβης, από χρήστες (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Αυτό έχει φανεί και από εργαστηριακές μελέτες, στις οποίες αποδείχτηκε η ορεξιογόνος δράση των κανναβινοειδών, ιδίως για τροφές πλούσιες σε λίπη (Iversen, 2003; Koch, 2001). Αυτή η δράση φαίνεται ότι εξαλείφεται με την χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων των κανναβινοειδών, οι οποίοι φαίνεται ότι από μόνοι τους καταστέλλουν την όρεξη και την λήψη τροφής (Colombo et al., 1998). Η ρύθμιση της όρεξης από τα κανναβινοειδή φαίνεται να διαμεσολαβείται από τις εγκεφαλικές συνδέσεις του συστήματος στον υποθάλαμο (Iversen, 2003).

Το γεγονός ότι τα κανναβινοειδή μπορούν να βοηθήσουν στην διέγερση της όρεξης φαίνεται και από την συχνότητα αυτό-θεραπείας (self-medication) μέσω αυτοχορήγησης σε ασθενείς που πάσχουν από ασθένειες που πλήττουν την όρεξη και την λήψη τροφής με αποτέλεσμα την καχεξία· συχνότερα παρατηρείται σε ασθενείς που πάσχουν από AIDS ή καρκίνο (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Marmor, 1998). Η χρήση δροναβινόλης, ενός συνθετικού αναλόγου της Δ⁹-THC, έχει κυκλοφορήσει και επιτρέπεται η χρήση της σε ασθενείς με AIDS με σκοπό την διέγερση της όρεξης, με αποτελέσματα ιδιαίτερα ευεργετικά (Beal et al., 1995; Gorter, Seifried & Volberding 1992).

6.2.3 Ναυτία και έμετος

Ένα συχνό επακόλουθο των χημειοθεραπειών σε καρκινοπαθείς είναι η ναυτία και η τάση για έμετο. Οι πρώτες μελέτες που εστίαζαν στην χρήση κανναβινοειδών ως πιθανά αντιεμετικά φάρμακα στηρίχθηκαν στις αυτοαναφορές καρκινοπαθών που βρίσκονταν σε χημειοθεραπεία και έκαναν ψυχαγωγική χρήση της ουσίας, οι οποίοι υποστήριζαν ότι έβλεπαν βελτίωση σε σχέση με αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια των θεραπειών τους. Η αντιεμετική δράση των κανναβινοειδών φαίνεται να διαμεσολαβείται από τους υποδοχείς CB₁, και η χρήση ανταγωνιστών αυτών των υποδοχέων επιφέρει τα αντίστροφα αποτελέσματα (δηλαδή, τάση για έμετο) (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Φαίνεται ότι οι δόσεις που είναι δυνατόν να επιφέρουν αντιεμετική δράση δεν απέχουν πολύ από αυτές που προκαλούν τις ανεπιθύμητες ψυχοδραστικές επιπτώσεις της κάνναβης, με αποτέλεσμα να υπάρχει σχεδόν πάντα παράλληλη εμφάνιση και των δύο επιδράσεων (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Mechoulam & Hanus, 2001). Παρόλα αυτά, σκευάσματα ανάλογα της

Δ^9 -THC, όπως η δροναβινόλη και η ναβινόλη χορηγούνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, έχοντας αποτελέσματα ανάλογα και πολλές φορές καλύτερα από άλλα αντιεμετικά όπως η προχλωροπεραζίνη, ή από placebo (Martin & Wiley, 2004; Robson, 2001). Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι και το κάπνισμα μαριχουάνας επιφέρει ανάλογα αποτελέσματα (Vinciguera, Moore & Brennan, 1988; Chang et al., 1979). Βέβαια, τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί άλλα σκευάσματα ως πιθανά αντιεμετικά, τα οποία στερούνται των ψυχοδραστικών επιδράσεων των κανναβινοειδών: η νέα γενιά αντιεμετικών αντικατοπτρίζεται σε σκευάσματα που δρουν ως ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων της σεροτονίνης (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Πολλοί γιατροί θεωρούν, όμως, ότι τα κανναβινοειδή είναι πιο αποτελεσματικά από τους ανταγωνιστές σεροτονίνης (Schwartz, Voth & Sheriddan, 1997), και αυτό για κάποια μερίδα ασθενών ισχύει, αφού φαίνεται να μην επιδρούν κατ' αυτόν τον τρόπο (Italian Group for Antiemetic Research, 1995).

6.2.4 Κινητικές δυσλειτουργίες

Το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην κίνηση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικός στόχος κινητικών διαταραχών. Ήδη, προηγουμένως αναφέρθηκε ο ρόλος του συστήματος στην χορεία του Huntington και στην νόσο Parkinson (βλ. ενότητα 6.1). Η πιο συχνή κινητική διαταραχή που αντιμετωπίζεται με την χορήγηση κανναβινοειδών είναι η σπαστικότητα και οι νυκτερινοί σπασμοί, που βιώνουν κυρίως ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ή μερικό τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης (Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Marmor, 1998). Ευρήματα πειραμάτων σε ζώα υποδεικνύουν ότι τα κανναβινοειδή μπορούν όντως να εξομαλύνουν την σπαστικότητα (Baker et al., 2000), μέσω της δράσης τους στους CB₁ υποδοχείς. Παρόλο που μπορεί να βοηθήσουν σε ό,τι αφορά στους σπασμούς, φαίνεται ότι προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην κίνηση, κυρίως στην ισορροπία και την στάση του σώματος (Greenberg et al., 1994). Αντίστοιχα αποτελέσματα με αυτά των κανναβινοειδών στην σπαστικότητα έχουμε και με την χορήγηση αναστολέων των μεταβολιτών των ενδογενών κανναβινοειδών ή αναστολέων επαναπρόσληψης (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Μία ακόμη δράση των κανναβινοειδών στην κίνηση φαίνεται να υπάρχει και στην νόσο Parkinson, στην οποία έχει δείχτει μέσω πειραμάτων ότι η χρήση αγωνιστών των CB₁ υποδοχέων μπορεί να βοηθήσει στην εξομάλυνση των κινήσεων και του τρόμου, μέσω των συνδέσεων που έχει το σύστημα στα βασικά γάγγλια (Pertwee, 2005).

6.2.5 Γλαύκωμα

Το γλαύκωμα είναι μία από τις κύριες αιτίες τύφλωσης παγκοσμίως, και προκαλείται από την αυξημένη πίεση εντός του ματιού (ενδοφθάλμιος πίεση), και ακολούθως την βλάβη του οπτικού νεύρου (Tomida, Petwee & Azuara-Blanco, 2004). Έχει βρεθεί ότι το κάπνισμα

μαριχουάνας μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση και διευκολύνει την όραση στους ασθενείς με γλαύκωμα (Yazulla, 2009; Tomida, Petwee & Azuara-Blanco, 2004; Marmor, 1998). Ο μηχανισμός που εμπλέκεται σε αυτήν την λειτουργία φαίνεται να μην αφορά στο ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών του ΚΝΣ, αλλά τους υποδοχείς CB₁ που βρίσκονται επί του οφθαλμού, επηρεάζοντας πιθανώς την παραγωγή και έκκριση του υδατοειδούς υγρού. Η δυσλειτουργική ροή και παραγωγή του υδατοειδούς υγρού προκαλεί αύξηση στην ενδοφθάλμια πίεση, η οποία μειώνεται με την ενεργοποίηση των CB₁ υποδοχέων (Yazulla, 2009; Tomida, Petwee & Azuara-Blanco, 2004). Έχει προταθεί η χρήση οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν αγωνιστές των CB₁ υποδοχέων, ούτως ώστε να αποφευχθούν οι επιδράσεις της κάνναβης στο ΚΝΣ, αν και η λιποδιαλυτή φύση των κανναβινοειδών αποτελεί πρόβλημα για την κατασκευή τέτοιων φαρμάκων (Tomida, Petwee & Azuara-Blanco, 2004). Έχουν χρησιμοποιηθεί λιπώδη υγρά ως οφθαλμικές σταγόνες, με μικρή αποτελεσματικότητα όμως, και με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κοκκίνισμα και ερεθισμός του οφθαλμού (Jay & Green, 1983), αν και τελευταίες εξελίξεις στην τεχνολογία έχουν επιτρέψει την σύνθεση σκευασμάτων νέας γενιάς, τα οποία με τοπική εφαρμογή επέφεραν μείωση στην ενδοφθάλμια πίεση (Porcella, Maxia & Gessa, 2003; Laine et al., 2002; Naveh et al., 2000).

6.2.6 Νευροπροστασία

Πολλές πρόσφατες μελέτες έχουν ερευνήσει τον ρόλο του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών στην νευροπροστασία, έπειτα από έκθεση σε κυτταροτοξικούς παράγοντες, εγκεφαλικές βλάβες/τραυματισμούς, ισχαιμικά επεισόδια και νευροεκφυλιστικές νόσους (Yazulla, 2009; Παναγής & Καστελλάκης, 2006; Pertwee, 2005). Φαίνεται ότι τα κανναβινοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία των νευρώνων, σε διάφορες νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως στην χορεία του Huntington, στην άνοια Alzheimer, στην νόσο Parkinson, όταν χορηγούνται εξωγενώς (Παναγής & Καστελλάκης, 2006), σε εγκεφαλικά τραύματα, μειώνοντας το οίδημα, και υποβοηθώντας την κλινική ανάκαμψη (Panikashvili et al., 2005; Panikashvili et al., 2001), σε ισχαιμικά επεισόδια, έκθεση σε νευροτοξικούς παράγοντες ή ακόμη και φλεγμονή (De Lago & Fernandez-Ruiz, 2007; Mechoulam & Shohami, 2007; Micale, Massola & Drago, 2007; van der Stelt & Di Marzo, 2005). Ο μηχανισμός δράσης των κανναβινοειδών στην νευροπροστασία μπορεί να έγκειται στην αντιοξειδωτική τους δράση (Hampson et al., 1998b). Παρόλα αυτά έχει προταθεί ότι οφείλεται στην αναστολή της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης, μέσω των NMDA υποδοχέων, που φαίνεται ότι συμμετέχει στην κυτταροτοξικότητα (Hampson et al., 1998a; Beal, 1995): έχει βρεθεί ότι ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων με απελευθέρωση γλουταμινικού κατά τη διάρκεια ισχαιμικού επεισοδίου προκαλεί την επιτάχυνση του κυτταρικού θανάτου (Osborne et al., 2004). Τα κανναβινοειδή αναστέλλουν την ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων. Σε διάφορα πειραματικά μοντέλα έχει φανεί ότι η

ενεργοποίηση των CB₁ υποδοχέων αποτρέπει τον κυτταρικό θάνατο σε περιπτώσεις τοξίκωσης, ισχαιμίας (Gilbert et al., 2007; Sommer et al., 2006), γλαυκώματος (Crandall et al., 2007), φλεγμονής (Zhang & Chen, 2008). Αντίστοιχα αποτελέσματα φαίνεται να έχουν και σκευάσματα που αναστέλλουν την λειτουργία των μεταβολιτών των κανναβινοειδών, (Bortolato et al., 2007; Karanian et al., 2005), αλλά και το συνθετικό σκεύασμα HU-211 (δεξαναβιλόνη), που δρα ως μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων και ως ισχυρό αντιοξειδωτικό, προστατεύοντας αποτελεσματικά τα νευρικά κύτταρα έπειτα από εγκεφαλικές κακώσεις (Knoller et al., 2002). Η νευροπροστατευτική λειτουργία των κανναβινοειδών στις διάφορες νευροεκφυλιστικές νόσους χρειάζεται περαιτέρω έρευνα, καθώς φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην εξέλιξη των νόσων, όσο διαφορετικές και αν είναι μεταξύ τους, βοηθώντας τους πάσχοντες να βελτιώσουν την λειτουργική τους κατάσταση και επιμηκύνοντας την διάρκεια ζωής του νευρικού ιστού.

6.2.7 Άλλες διαταραχές

Φαίνεται ότι η δράση των κανναβινοειδών έχει ένα ευρύ φάσμα στόχων σε ό,τι αφορά σε συμπτώματα ή ακόμη και αυτούσια σε νόσους. Πολλές είναι, λοιπόν, οι καταστάσεις στις οποίες μπορεί να συνεισφέρει θετικά αποτελέσματα, βελτιώνοντας την κλινική εικόνα αλλά και την υποκειμενική εικόνα του ασθενούς για την κατάστασή του. Πέρα από τις παραπάνω δυσλειτουργίες, που είναι οι πιο καλά μελετημένες στον τομέα έρευνας για την θεραπευτική χρήση των κανναβινοειδών, υπάρχουν και άλλες διαταραχές στις οποίες έχουμε κάποιες πρώτες ενδείξεις, που χρήζουν περαιτέρω έρευνας, για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, καθώς και την χρήση των αντίστοιχων σκευασμάτων στην ιατρική πρακτική.

Διάφορες μελέτες υποδεικνύουν την πιθανή θεραπευτική αξία των κανναβινοειδών στον *εθισμό*. Φαίνεται ότι οι εξωγενώς χορηγούμενοι ανταγωνιστές των CB₁ υποδοχέων, μπορούν να εμποδίσουν την δημιουργία εξαρτημένης προτίμησης θέσης από κοκαΐνη και νικοτίνη, να μειώσουν την αυτοχορήγηση αιθυλικής αλκοόλης, νικοτίνης και ηρωίνης, να αποτρέψουν την υποτροπή από κοκαΐνη, αλλά και να βοηθήσουν στην διακοπή του καπνίσματος (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι και χαμηλές ποσότητες αγωνιστών μπορούν να εμποδίσουν την μείωση του ουδού που προκαλείται από την κοκαΐνη στον ενδοκρανιακό αυτοερεθισμό (Vlachou, Nomikos & Panagis, 2003), αν και αυτή η παρατήρηση χρήζει περαιτέρω έρευνας για την εφαρμογή της στην ιατρική πρακτική.

Η Δ⁹-THC και τα συνθετικά ανάλογά της (όπως η ναβιλόνη), καθώς επίσης και οι ρυθμιστές των μεταβολιτών τους, φαίνεται ότι έχουν *αντιεπιληπτικές, αντιασθματικές και αγχολυτικές δράσεις* (Παναγής & Καστελλάκης, 2006). Η αγχολυτική δράση των κανναβινοειδών φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη, και εντοπίζεται κυρίως στις χαμηλές δόσεις (Porter & Felder, 2001), αν και σημαντικό ρόλο παίζουν και οι περιβαλλοντικές

συνθήκες (Degroot & Nomikos, 2004). Η αγχόλυση προκαλούμενη από κανναβινοειδή διαμεσολαβείται από το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών (Παναγής & Καστελλάκης, 2006).

Έχει προταθεί ότι τα κανναβινοειδή μπορεί να επιδρούν και σε διάφορες άλλες ψυχικές διαταραχές, πέρα των αγχωδών, μέσω της αγχολυτικής τους δράσης. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η αντιψυχωσική δράση της κανναβιδιόλης σε διάφορα πειραματικά μοντέλα (Zuardi et al., 2006), καθώς επίσης και η συμμετοχή των ενδογενών κανναβινοειδών με «προστατευτικό ρόλο» ενάντια στην σχιζοφρένεια (Giuffrida et al., 2004). Σε πείραμα των Marsicano et al. (2002) φάνηκε ότι το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών μπορεί να γίνει θεραπευτικός στόχος για ψυχικές νόσους που σχετίζονται με τις απεχθείς μνήμες (aversive memories), όπως το μετά-τραυματικό στρες ή φοβίες. Παρόλα αυτά, η βαριά χρήση κάνναβης έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ψυχωτικών επεισοδίων, ειδικά σε άτομα με κληρονομικότητα ή γενετική τάση προς την ψύχωση, γεγονός που κάνει επίφοβη την εφαρμογή στην ιατρική πρακτική συνθετικών ή φυτικών κανναβινοειδών σε περιπτώσεις ψυχικών διαταραχών (Johns, 2001). Η εμφάνιση ψυχωτικών επεισοδίων προκαλούμενων από χρήση κάνναβης πιθανώς να οφείλεται στην απευαισθητοποίηση των CB₁ υποδοχέων, και την ακόλουθη μείωση στην ενεργοποίηση του συστήματος, το οποίο θεωρείται ότι προστατεύει από την εμφάνιση τέτοιου είδους επεισοδίων (Pertwee, 2005).

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι τα κανναβινοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο και σε διάφορες μορφές νεοπλασιών: υπάρχει αυξημένη έκφραση ανανταμιδίου και/ή 2-AG σε καρκινικά κύτταρα, τα οποία αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και την μετάσταση, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σκευάσματα που αναστέλλουν την δράση των μεταβολιτών των ενδογενών κανναβινοειδών, με αποτέλεσμα την διευκόλυνση αυτών των λειτουργιών (Pertwee, 2005). Φαίνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα των ενδογενών κανναβινοειδών εμφανίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό σε κύτταρα προκαρκινικού αδενωμάτωσης πολύποδα, λιγότερο σε καρκινώματα και σχεδόν καθόλου σε φυσιολογικό ιστό (Ligresti et al., 2003). Ο πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων μπορεί να εμποδιστεί από το ανανταμίδιο, το 2-AG, αναστολείς του FAAH, καθώς και από εξωγενώς χορηγούμενους αγωνιστές των CB₁ υποδοχέων, με αντιστροφή της λειτουργίας αυτής μετά από χορήγηση ανταγωνιστών (Pertwee, 2005). Πολλά πειράματα υποδεικνύουν ότι η αγωνιστική δράση σκευασμάτων στους CB₁ υποδοχείς μειώνει τον πολλαπλασιασμό και την μετάσταση καρκινικών κυττάρων, όγκων, αγγειογένεσης σε μεθόδους *in vitro* και *in vivo* (Guzman, 2003; Portella et al., 2003).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα κανναβινοειδή επιδρούν θετικά, βελτιώνοντας την κλινική εικόνα σε ασθένειες του γαστρεντερικού σωλήνα, καθώς επίσης και ότι το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών αυτορρυθμίζεται στις τοπικές φλεγμονές ή νόσους του γαστρεντερικού, περιορίζοντας τις φλεγμονές (Pertwee, 2005).

Τα εξωγενώς χορηγούμενα κανναβινοειδή, καθώς επίσης και το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών φαίνεται ότι συμμετέχουν σε διαδικασίες *φλεγμονής* διαφόρων οργανικών ιστών, μεταξύ των οποίων και του νευρικού ιστού, μέσω της ρύθμισης των μεταβολιτών τους αλλά και των βανιλοϊκών υποδοχέων, οδηγώντας σε αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και μείωση του οιδήματος (Burstein & Zurier, 2009; Schlosburg, Kinsey & Lichtman, 2009). Διάφορες μελέτες δείχνουν επίσης την ανοσοκατασταλτική δράση των κανναβινοειδών, υποδεικνύοντας ένα πιθανό θεραπευτικό στόχο σε αυτοάνοσες νόσους (Rieder et al., 2010; Dittel, 2008).

Από τα παραπάνω, γίνεται σαφές ότι τα δραστικά συστατικά της κάνναβης παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο σε πολλαπλές λειτουργίες, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά σε διάφορες διαταραχές. Τίθενται, βέβαια, πολλοί περιορισμοί στην χρήση της κάνναβης, καθώς πολλοί υποστηρίζουν ότι μπορεί να γίνει αντικείμενο κατάχρησης και εθισμού. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι οι επιδράσεις των κανναβινοειδών στο ΚΝΣ σε ό,τι αφορά στις γνωστικές διεργασίες μπορεί να επιβαρύνει μια υπάρχουσα ελλειμματική κατάσταση ή να προκαλέσει γνωστικά ελλείμματα ακόμη και σε υγιείς ανθρώπους. Καλό είναι, λοιπόν, να γίνει περαιτέρω έρευνα, να χρησιμοποιηθούν τα νέα τεχνολογικά μέσα για την σύνθεση φαρμάκων που στοχεύουν στο σύστημα χωρίς να προκαλούν τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες στο ΚΝΣ, και να εκτιμάται η κατάσταση του κάθε ασθενούς εξατομικευμένα, για το αν πληροί τα κριτήρια χρήσης τέτοιων φαρμάκων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ: Η ΧΡΗΣΗ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Στο έκτο κεφάλαιο αναλύθηκε η χρήση των κανναβινοειδών σε διάφορες διαταραχές ή συμπτώματα. Φαίνεται ότι τα κανναβινοειδή, μέσω της δράσης τους στο σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών, και των αλληλεπιδράσεών τους με άλλα συστήματα, μπορούν να επιφέρουν βελτίωση σε παθολογικές καταστάσεις. Παρακάτω, θα παρουσιάσουμε τι συμβαίνει στην περίπτωση της πολλαπλής σκλήρυνσης, και αν μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα σκευάσματα ούτως ώστε να βελτιώσουν την κατάσταση των πασχόντων, να αντιμετωπίσουν δευτερογενή αλλά και πρωτογενή συμπτώματα, και αν τα αποτελέσματά τους υπερτερούν σε σχέση με την υπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή.

7.1 Το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών και τα κανναβινοειδή στα πρωτογενή συμπτώματα της ΠΣ

Πολλά δεδομένα υποδεικνύουν την συμμετοχή του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών σε νευροφλεγμονώδεις και νευροεκφυλιστικές νόσους. Σκευάσματα που επηρεάζουν την λειτουργία των υποδοχέων κανναβινοειδών, αλλά ακόμη και τα ένζυμα που ελέγχουν την παραγωγή, μεταφορά και αποδόμησή τους έχουν φανεί ευεργετικά σε τέτοιες νόσους (Correa et al., 2005; Correa et al., 2009).

Το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών δρα ανασταλτικά στον εγκέφαλο, υποδεικνύοντας ένα πιθανό θεραπευτικό στόχο στις ασθένειες του ΚΝΣ, όπως η ΠΣ, όπου η ανασταλτική σηματοδότηση (inhibitory signaling) παίζει σημαντικό ρόλο. Τα κανναβινοειδή αναστέλλουν την παραγωγή γλουταμινικού οξέος, που σε περιπτώσεις νόσων του εγκεφάλου δρουν τοξικά, και εξουδετερώνει την οξειδωτική ζημία (oxidative damage) στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Φαίνεται ότι έχουν ανασταλτική δράση και στον παράγοντα νέκρωσης όγκων, υποδεικνύοντας νευροπροστατευτικό ρόλο. Σε ζωικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι η χρήση κανναβινοειδών επιδρά θετικά σε συμπτώματα της ΠΣ, όπως η σπαστικότητα και ο τρόμος, αλλά φαίνεται επίσης ότι παίζουν και νευροπροστατευτικό ρόλο (Croxford, 2003). Πρόσφατες πειραματικές εργασίες υποδεικνύουν έναν πολύ ουσιαστικό ρόλο των κανναβινοειδών στην νευροπροστασία, επαναμυελίνωση, ανοσοκαταστολή και αντιφλεγμονώδη λειτουργία στην ΠΣ, πολύ σημαντικότερο από αυτόν που θεωρούσαμε παλιότερα ότι είχε (Zajicek & Apostu, 2011).

Τα διάφορα μοντέλα που χρησιμοποιούνται σε ζώα εργαστηρίου για να προσομοιωθεί η ΠΣ (πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, εγκεφαλομυελίτιδα της

μουρίνης Theiler, προκαλούμενη από ιό εγκεφαλομυελίτιδα), μας έχουν δείξει την λειτουργία διαφόρων εγκεφαλικών συστημάτων στην νόσο. Έχει φανεί ότι το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της ΠΣ (Cabral & Griffin-Thomas, 2009). Οι συγκεντρώσεις του γλουταμινικού οξέος είναι αυξημένες, αποτελώντας κατ' αυτόν τον τρόπο νευροτοξικό παράγοντα που προκαλεί εκφυλισμό των νευρώνων, γεγονός που μπορεί να αντιστραφεί με την χορήγηση αγωνιστών των CB₁ υποδοχέων. Αυτό συμβαίνει καθότι το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών επηρεάζει ανασταλτικά το γλουταμινεργικό σύστημα (Petzold et al., 2003). Knock out ποντίκια, τα οποία δεν εκφράζουν τους CB₁ υποδοχείς, φαίνεται να εξελίσσονται με γρηγορότερους ρυθμούς τη νόσο, να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα γλουταμινικού οξέος (Pryce et al., 2003), αυξημένο νευροεκφυλισμό (Petzold et al., 2003), και να παρουσιάζουν περισσότερες νευρολογικές διαταραχές (Jackson et al., 2004), υποδεικνύοντας έναν νευροπροστατευτικό ρόλο για τα κανναβινοειδή στην ΠΣ (Fujiwara & Egashira, 2004).

Μία μελέτη περίπτωσης υποδεικνύει σχέση μεταξύ του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών και ανάπτυξης ΠΣ. Η 46χρονη γυναίκα που αναφέρεται σε αυτήν την μελέτη, ανέπτυξε ΠΣ έπειτα από χρόνια (αρκετούς μήνες) χρήση ανταγωνιστών των CB₁ υποδοχέων, για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας (van Oosten et al., 2004). Σε μελέτη in vivo σε ασθενείς με ΠΣ, βρέθηκε ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κανναβινοειδή υπήρχε μέτρια αύξηση της TNF- α , καθώς και μία μικρή αύξηση της IL-12p40 στην υπό-ομάδα που εμφάνισε υψηλά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών, υποδεικνύοντας ένα ρόλο του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών και των εξωγενώς χορηγούμενων κανναβινοειδών στην ΠΣ (Killestein et al., 2003). Η ανοσολογική απόκριση του οργανισμού, χαρακτηριστική των αυτοάνοσων νοσημάτων, εμποδίζεται μέσω των CB₁ και CB₂ υποδοχέων (Sanchez et al., 2006; Ni et al., 2004).

Αυτά και άλλα δεδομένα (που αναλύονται στις επόμενες ενότητες) υποδεικνύουν την συμμετοχή του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών και την δυνητική χρήση κανναβινοειδών στην αντιμετώπιση πρωτογενών συμπτωμάτων στην ΠΣ.

7.1.1 Τα κανναβινοειδή στην φλεγμονή και την νευροπροστασία στην ΠΣ

Η φλεγμονή που παρατηρείται στον νευρικό ιστό στην ΠΣ είναι ένα βασικό σύμπτωμα της νόσου, και αποτελεί κεντρικό στόχο των φαρμακοθεραπειών που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος. Παρόλα αυτά, δεν έχουν φανεί ιδιαίτερα αποτελεσματικά, καθώς αποτυγχάνουν στο να εμποδίσουν την εξέλιξη της νόσου και τον νευροεκφυλισμό (Lo, 2008). Επίσης, λόγω της αδυναμίας της παρούσας θεραπευτικής αγωγής στην ΠΣ να συνεισφέρει μακροχρόνια αποτελέσματα στοχεύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα, η έρευνα έχει στραφεί πλέον, στην νευροπροστασία, ως πιο αποτελεσματικός (πιθανώς) θεραπευτικός στόχος. Υπάρχουν πλέον σωρευτικά δεδομένα ερευνών σε ζώα αλλά

και από κλινικές μελέτες, ότι τα κανναβινοειδή δρουν νευροπροστατευτικά, επιβραδύνοντας τον νευροεκφυλισμό και την εξέλιξη της νόσου (Jackson et al., 2005). Πολλές μελέτες με το πρότυπο της ΠΑΕ έχουν δείξει την εμπλοκή του ενδογενούς συστήματος κανναβινοειδών στην εξέλιξη της νόσου. Φαίνεται ότι τα εξωγενώς χορηγούμενα κανναβινοειδή έχουν νευροπροστατευτικό ρόλο σε αυτό το πρότυπο μελέτης της ΠΣ, και αποτρέπουν τον νευροεκφυλισμό, τροποποιώντας την φλεγμονώδη αντίδραση και τις έμφυτες ή προσαρμοστικές ανοσοποιητικές αποκρίσεις του οργανισμού (Kubajewska & Constantinescu, 2010).

Σε εργαστηριακά πειράματα έχει φανεί ότι η χορήγηση Δ^9 -THC και Δ^8 -THC μείωσαν την φλεγμονή στο ΚΝΣ και τα νευρολογικά ελλείμματα των πειραματόζωων (Wirguin et al., 1994; Lyman et al., 1989). Στην μελέτη, μάλιστα, των Lyman et al. (1989), η εκ των προτέρων χορήγηση Δ^9 -THC απέτρεψε την εμφάνιση πλήρους πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (βασικό πειραματικό μοντέλο της ΠΣ). Η δεξαναβινόλη φαίνεται να έχει αντίστοιχη αντιφλεγμονώδη λειτουργία στο ΚΝΣ και στην σπονδυλική στήλη (Achiron, 2000). Παρόλο που ο αριθμός των CB_1 υποδοχέων φαίνεται να μειώνεται, η ικανότητα σύζευξης με τις πρωτεΐνες G αυξάνεται, ως αντισταθμιστικός παράγοντας (Walter & Stella, 2004). Οι υποδοχείς αυτοί φαίνεται ότι εμπλέκονται στην ανάκαμψη και βελτίωση των συμπτωμάτων που συνδέονται με την φλεγμονή (Pryce et al., 2003).

Τα ενδογενή και εξωγενή κανναβινοειδή δρουν νευροπροστατευτικά, προλαμβάνοντας την τοξική ζημία στα νευρικά κύτταρα. Σκευάσματα που δρουν τροποποιητικά ως προς τους υποδοχείς κανναβινοειδών ή την μεταβολική πορεία των φυσικών προσδεμάτων τους φαίνεται ότι μπορεί να λειτουργήσουν θετικά στην πορεία και εξέλιξη της ΠΣ (Rossi, Bernardi & Centonze, 2010).

Οι CB_2 υποδοχείς παίζουν βασικό ρόλο στην ρύθμιση της φλεγμονής του νευρικού ιστού στην ΠΣ (Benito et al., 2007; Maresz et al., 2007). Αυτοί οι υποδοχείς φαίνεται ότι μπορούν να δράσουν και σε επίπεδο νευροπροστασίας, μέσω των μικρογλοιακών και νευρικών πρόδρομων κυττάρων, χωρίς να προκαλούνται οι επιπτώσεις που υπάρχουν στην περίπτωση ενεργοποίησης των CB_1 υποδοχέων. Η ενεργοποίηση των CB_2 υποδοχέων φαίνεται ότι καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των μικρογλοιακών κυττάρων, προσδίδοντας στους αγωνιστές των υποδοχέων αυτών αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Επίσης, η ενεργοποίησή τους προκαλεί αύξηση στον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση των νευρικών πρόδρομων κυττάρων, υποδεικνύοντας νευρογεννητική λειτουργία των αγωνιστών του (Rivers & Ashton, 2010).

Σε πειραματικό μοντέλο μελέτης της ΠΣ φάνηκε ότι η αυξορύθμιση των CB_2 υποδοχέων σχετίζεται με την αύξηση των προφλεγμονόδων κυτοκινών, 60 ημέρες μετά την πρόκληση της ασθένειας. Την ίδια χρονική στιγμή της μελέτης υπήρχαν αυξημένα επίπεδα της 2-AG, της παλμιτοϋλεθανολαμίδης, χωρίς να σημειωθούν αλλαγές στα επίπεδα του

ανανταμιδίου. Η εξωγενής χορήγηση παλμιτοϋλεθανολαμίδης βελτίωσε τις κινητικές δυσλειτουργίες των ζώων, και είχε αντιφλεγμονώδεις δράσεις (Loria et al., 2008).

Η κανναβιδιόλη φαίνεται ότι μπορεί να επιδράσει θετικά, ως προς την φλεγμονή και τον νευροεκφυλισμό που παρατηρείται στην ΠΣ. Αυτό αποτελεί ένα πολύ θετικό γεγονός, καθώς το συγκεκριμένο συστατικό της κάνναβης στερείται ψυχοδραστικών λειτουργιών, άρα και πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, που μπορεί να επιβαρύνουν την ήδη ευπαθή κατάσταση των ασθενών (Iuvone et al., 2009). Σε έρευνα που μελετούσε την δράση της κανναβιδιόλης στην κυτταρική φλεγμονή που προκαλείται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης (σε μοντέλο προσομοίωσης του διαβήτη), βρέθηκε ότι θεραπεία με αυτό το μη ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης πριν την εμφάνιση της νόσου έχει αντιφλεγμονώδη δράση (Rajesh et al., 2007). Αυτή η αντιφλεγμονώδης δράση της μπορεί να ανταποκρίνεται και στα νευρικά κύτταρα, και σε άλλες περιπτώσεις, όπως αυτήν της ΠΣ.

Το κανναβινοειδές HU210 φαίνεται ότι βελτιώνει την νευραξονική βλάβη σε πειραματικό μοντέλο της ΠΣ, σε επίμυες με επινεφριδεκτομή και θεραπεία με αντικατάσταση κορτικοστερόνης (corticosterone replacement treatment). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της άμεσης δράσης του στην μείωση της βλάβης προκαλούμενης από περοξυνιτρίτη (peroxynitrite-induced axonal injury), και όχι μέσω της έμμεσης δράσης της στην διέγερση παραγωγής κορτικοστερόνης (Yang, Hader & Zhang, 2006). Ο αγωνιστής HU210 φάνηκε και σε άλλη μελέτη, ότι βελτίωσε την συμπτωματολογία σε πειραματική διάταξη που προσομοίωνε την ΠΣ. Τα αποτελέσματα του HU210 ήταν θετικά και ως προς τις νευραξονικές βλάβες. Μειώθηκε, επίσης, η τοξικότητα του παράγοντα AMPA μέσω της ενεργοποίησης των CB₁ και CB₂ υποδοχέων (Docagne et al., 2007).

Οι Jackson et al. (2005) έλεγξαν την δράση του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών στο πρότυπο μελέτης ΠΑΕ, σε knock out ποντίκια ως προς τον υποδοχέα CB₁. Βρέθηκε ότι σε αυτήν την ομάδα υπήρχαν μειωμένα επίπεδα των βασικών πρωτεϊνών της μυελίνης καθώς και νευροϊνιδίων (neurofilaments) καθόλη την διάρκεια της εξέλιξης της νόσου. Επίσης, βρέθηκαν υψηλά επίπεδα ενεργού κασπάσης 3 (συνδέονται με τον αυξημένο νευροεκφυλισμό και τις νευραξονικές βλάβες), τα οποία υπήρχαν και προ της πρόκλησης της νόσου στα knock out ποντίκια, υποδεικνύοντας τον άμεσο ρόλο του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών στην εξέλιξη της νόσου. Αντίστοιχα δεδομένα βρέθηκαν και σε άλλη μελέτη. Εκτός από τα υψηλά επίπεδα ενεργής κασπάσης 3 και μειωμένα επίπεδα νευρικών ινών, βρέθηκε ότι στα knock out ποντίκια ως προς τον υποδοχέα CB₁ η αγωγή με κυτοκίνες προκάλεσε σημαντική απώλεια νευραξόνων, σε αντίθεση με τα ποντίκια άγριου τύπου, όπου δεν σημειώθηκε κάτι τέτοιο. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν άμεση νευροπροστατευτική δράση του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών και ειδικότερα του υποδοχέα CB₁ (Jackson et al., 2004).

Μία πολύ σημαντική λειτουργία, επίσης, φαίνεται να είναι και η εμπλοκή του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών στην επαναμυελίνωση που ακολουθεί την καταστολή της φλεγμονής στο ΚΝΣ. Δεν ξέρουμε ακριβώς τον μηχανισμό επαναμυελίνωσης, και πως μπορεί να εμπλέκεται το εν λόγω σύστημα σε αυτόν, αλλά έχουν διατυπωθεί ορισμένες υποθέσεις: μπορεί να προωθείται η επαναμυελίνωση μέσω της ανοσοκαταστολής που προκαλείται από τα κανναβινοειδή (βλ. ενότητα 6.1.2), ή ακόμη και άμεσα, επηρεάζοντας τα προγεννητικά ολιγοδενδροκύτταρα, προωθώντας την παραγωγή μυελίνης (Arevalo-Martin et al., 2008).

Όπως γίνεται εμφανές, όλο και περισσότερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της νευροπροστατευτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης των κανναβινοειδών, γεγονός που υποδεικνύει την σημαντική θεραπευτική της αξία στην ΠΣ. Η νευροπροστατευτική λειτουργία των κανναβινοειδών και η εμπλοκή του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών σε αυτήν αναλύεται γενικά στην ενότητα 5.2.6.

7.1.2 Κανναβινοειδή και ανοσοκαταστολή στην ΠΣ

Η ΠΣ, όπως προαναφέρθηκε στο πρώτο κεφάλαιο, είναι αυτοάνοσο νόσημα. Το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στον ίδιο τον οργανισμό. Υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι τα κανναβινοειδή έχουν αποτελεσματική εφαρμογή ως ανοσοκατασταλτικά, αποτελώντας κατ' αυτόν τον τρόπο ένα στόχο για τη θεραπεία της ΠΣ. Στην ΠΣ οι φλεγμονώδεις βλάβες αποτελούνται κυρίως από T κύτταρα και μακροφάγα, γεγονός που ισχυροποιεί την αυτοάνοση φύση της νόσου (Dittel, 2008)

Οι υποδοχείς κανναβινοειδών εκφράζονται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού με την εξής «ιεραρχία»: Β κύτταρα > Κύτταρα Δολοφόνοι > Μονοκύτταρα > Ουδετερόφιλα > CD8 Λευκοκύτταρα > CD4 Λευκοκύτταρα. Το επίπεδο έκφρασης των υποδοχέων εξαρτάται από το ερέθισμα που ενεργοποιεί και το επίπεδο ενεργοποίησης των κυττάρων (Lee et al., 2001). Σε χαμηλές δόσεις η Δ⁹-THC, ενεργοποιεί τα κύτταρα ενώ σε υψηλότερες δόσεις καταστέλλει την ανοσοποιητική τους δράση (Klein et al., 1995). Φαίνεται ότι τα κανναβινοειδή λειτουργούν ανοσοκατασταλτικά με τους εξής τρόπους: 1) προκαλώντας απόπτωση, 2) εμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, 3) εμποδίζοντας την παραγωγή κυτοκινών και χημοκινών, 4) προκαλώντας την παραγωγή ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων, τα οποία αντιμετωπίζουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις, ανοσοπαθολογικές καταστάσεις ή αυτοάνοσα νοσήματα (Rieder et al., 2010). Τα κανναβινοειδή και τα ενδογενή κανναβινοειδή μπορούν να καταστείλουν την παραγωγή κυτοκινών που συνδέονται με το παθογόνο T helper 1 (Th1), και να βοηθήσουν την παραγωγή κυτοκινών που συνδέονται με το T helper 2 (Th2), που φαίνεται πως έχει προστατευτικό ρόλο απέναντι στην εξέλιξη της ΠΣ (Malfitano, Matarese & Bifulco, 2005).

Η δράση των κανναβινοειδών μέσω των CB₁ υποδοχέων στο ανοσοποιητικό φαίνεται να γίνεται μέσω των συνδέσεων του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών με συστήματα παραγωγής ορμονών, κυρίως κορτικοστεροϊδών, που είναι γνωστά για την ανοσοκατασταλτική τους δράση (Maccarrone & Wegner, 2005). Το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών μπορεί να εμποδίζει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. ιντερλευκίνη-1, παράγοντας νέκρωσης όγκων α), την δραστηριότητα των T-λεμφοκυττάρων, την απόπτωση των αυτοαντιδραστικών κυττάρων, καταστέλλοντας την δράση του ανοσοποιητικού (Baker, Jackson & Pryce, 2007).

Έχει βρεθεί ότι η κανναβιδιόλη εμποδίζει την παραγωγή αντισωμάτων και την λειτουργία των B κυττάρων (Jan et al., 2007), και μεσολαβεί σε νευροπροστατευτικές λειτουργίες μέσω της αντιοξειδωτικής φύσης της και της παρεμπόδισης παραγωγής κυτοκινών (Baker, Jackson & Pryce, 2007).

Στην έρευνα των Sanchez et al. (2006) φάνηκε ότι η αγωγή με τον μη εκλεκτικό αγωνιστή των υποδοχέων κανναβινοειδών WIN55,212-2, προκάλεσε την απόπτωση των εγκεφαλιτογενικά (encephalitogenic) πληθυσμών T κυττάρων, με δόσοεξαρτώμενο και χρονοεξαρτώμενο τρόπο. Η χορήγηση ανταγωνιστών των CB₁ εμπόδισε μερικώς την απόπτωση, ενώ δεν φάνηκε αντίστοιχο αποτέλεσμα με τον ανταγωνισμό των CB₂ υποδοχέων, υποδεικνύοντας έναν ισχυρό στόχο στην θεραπεία των φλεγμονών των νεύρων.

Στο πειραματικό πρότυπο μελέτης της ΠΣ, ΠΑΕ, φαίνεται ότι ο συνθετικός αγωνιστής των CB₁ υποδοχέων WIN55,212-2 επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα μέσω των συνδέσεων του με τους toll-like υποδοχείς· αναστέλλει την ενεργοποίηση των TLR3 και TLR4 υποδοχέων, οι οποίοι ενεργοποιούν προφλεγμονώδεις αντιδράσεις του οργανισμού. Επίσης, μέσω του TLR3 αυξάνεται η παραγωγή του παράγοντα ρύθμισης της ιντερφερόνης 3 (INF regulatory factor 3-IRF3), και την έκφραση ιντερφερόνης-β. Κατ' αυτόν τον τρόπο, προστατεύεται ο οργανισμός από την εξέλιξη της ΠΑΕ, υποδεικνύοντας έναν νέο θεραπευτικό στόχο των κανναβινοειδών στις αυτοάνοσες νόσους (Downer et al., 2011).

Σε μοντέλο μελέτης της ΠΣ προκαλούμενης από ιό σε ζώα εργαστηρίου χρησιμοποιήθηκε το σκεύασμα WIN55,212-2 με σκοπό να φανεί η λειτουργία του συστήματος κανναβινοειδών στην εξέλιξη της νόσου. Η χορήγηση του WIN55,212-2 έγινε αμέσως μετά της ένεση με τον ιό, και παρατηρήθηκε καταστολή των μορίων προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων 1 (intercellular adhesion molecule 1-ICAM1) και των αγγειακών μορίων προσκόλλησης 1 (vascular adhesion molecule 1-VAM1), στο ενδοθήλιο του εγκεφάλου, παράλληλα με μείωση των περιαγγειακών CD4⁺ T λεμφοκυττάρων και των μικρογλοιακών αποκρίσεων. Αυτά τα μόρια προσκόλλησης παίζουν πολύ βασικό ρόλο στην μετανάστευση λευκοκυττάρων μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στην ΠΣ. Φαίνεται ότι η καταστολή των VAM1 μετά την χορήγηση WIN55,212-2, επετεύχθη μέσω των υποδοχέων περιζοσώματος γ που ενεργοποιούνται από πολλαπλασιαστή (perioxosome proliferator-

activated receptor gamma-PPARgamma), υποδεικνύοντας έναν νέο θεραπευτικό στόχο στην ΠΣ (Mestre et al., 2009).

Φαίνεται ότι περιφερικά οι CB₂ υποδοχείς δρουν κατασταλτικά ως προς την παραγωγή προφλεγμονοδών κυτοκινών, την λειτουργία των T κυττάρων και την διαδικασία εξαγγείωσης (extravasation) των λεμφοκυττάρων· εάν τα T κύτταρα εισέλθουν στον εγκέφαλο, οι υποδοχείς CB₂ διεγείρουν την παραγωγή ενδογενών κανναβινοειδών σε υψηλά επίπεδα, ούτως ώστε να αντιμετωπιστεί η «εισβολή» (Maresz et al., 2007). Σε knock out ποντίκια, ως προς τον υποδοχέα CB₂, στο πρότυπο μελέτης πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας, φάνηκε ότι τα συμπτώματα που παρουσιάστηκαν ήταν σοβαρότερα και ισχυρότερα απ' ό,τι σε ποντίκια άγριου τύπου (wild type), το ποσοστό θνησιμότητας αυξημένο και η πιθανότητα ανάρρωσης ή βελτίωσης σχεδόν μηδενική. Δείχθηκε, κατ' αυτόν τον τρόπο, ότι η ρυθμιστική δράση των CB₂ υποδοχέων στο ανοσοποιητικό σύστημα παίζει πολύ βασικό ρόλο στην πορεία της νόσου και στα συμπτώματα που εμφανίζονται. Επίσης, T κύτταρα στα οποία απετράπη η έκφραση των CB₂ υποδοχέων είχαν αυξημένη δράση στο ΚΝΣ, και προκαλούσαν αυξημένη παραγωγή προφλεγμονοδών κυτοκινών, σε πειραματόζωα με ΠΑΕ (Dittel, 2008).

Η ανοσοκατασταλτική αξία των κανναβινοειδών, ειδικά αυτών που δρουν περιφερικά, είναι πολύ σημαντική για την αντιμετώπιση της ΠΣ. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες, ειδικά για τους CB₂ υποδοχείς, οι οποίοι φαίνεται ότι δρουν άμεσα στο ανοσοποιητικό. Σίγουρα, από τα μέχρι τώρα δεδομένα, δεν μπορεί να αμφισβητηθεί η δράση αυτή των κανναβινοειδών, και η πιθανή θεραπευτική τους αξία ως προς τα αυτοάνοσα νοσήματα γενικά, και την ΠΣ ειδικότερα.

Παρά την ύπαρξη δεδομένων υπέρ της ανοσοκατασταλτικής δράσης των κανναβινοειδών, έχουμε και αντίθετες απόψεις στην ερευνητική κοινότητα, που στηρίζονται σε αντίθετα δεδομένα. Σε ό,τι αφορά στην νευροπροστατευτική και ανοσοτροποποιητική λειτουργία των κανναβινοειδών, οι Katon et al. (2005) σημειώνουν ότι σε ασθενείς με ΠΣ, στους οποίους χορηγούνταν κανναβινοειδή, δεν βρέθηκε διαφορά στα επίπεδα ιντερφερόνης-γ, ιντερλευκίνης-10 και ιντερλευκίνης-12 στον ορό του αίματος, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, αναφέρουν ότι και κάποιες πειραματικές μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική μείωση στα ποσοστά CD3⁺ ή ιντερφερόνης-γ έπειτα από έκθεση του οργανισμού σε κανναβινοειδή, σημειώνοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα, ούτως ώστε να διαλευκανθεί το τοπίο σε αυτόν τον τομέα ερευνών, όπου τα στοιχεία που έχουμε μέχρι στιγμής είναι αντικρουόμενα. Σε πειραματικό μοντέλο της ΠΣ φάνηκε ότι η δράση των κανναβινοειδών είναι περισσότερο νευροπροστατευτική, παρά ανοσοκατασταλτική. Οι δόσεις που προκάλεσαν ανοσοκαταστολή και συνοδό μείωση συμπτωματολογίας ήταν ιδιαίτερα υψηλές, με αποτέλεσμα να παρουσιαστούν κανναβομιμητικές συμπεριφορές στα πειραματόζωα, γεγονός που δεν κάνει τα κανναβινοειδή εύχρηστο στόχο για την κλινική

πρακτική. Παρόλα αυτά, σε πολύ μικρότερες δόσεις, που δεν παρουσιάζουν τέτοιες δράσεις, φάνηκε ότι τα κανναβινοειδή λειτούργησαν θετικά, προστατεύοντας τα νευρικά κύτταρα, και επιβραδύνοντας την εξέλιξη της νόσου, χωρίς όμως να εμποδίζουν την παρουσία υποτροπών (Croxford et al., 2008). Αν όντως οι δόσεις κανναβινοειδών που χρειάζονται για να επιτευχθεί ανοσοκαταστολή ξεπερνάνε το θεραπευτικό εύρος της, τότε θα πρέπει ίσως να σκεφτούμε σοβαρά την δυνατότητα χρήσης τους στην ιατρική πρακτική, αν και η νευροπροστατευτική τους δράση σε χαμηλές δόσεις είναι ένα ελπιδοφόρο μήνυμα για το μέλλον της έρευνας.

Βέβαια, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η λειτουργία των διάφορων εγκεφαλικών συστημάτων επιτυγχάνεται σε αλληλεπίδραση με το περιβάλλον: Σε μελέτη των Rossi et al. (2009) με το πρότυπο της ΠΑΕ φάνηκε ότι ποντίκια τα οποία είχαν πρόσβαση σε τροχό, και έκαναν εθελοντική άσκηση (voluntary wheel running), εμφάνισαν λιγότερα νευρολογικά συμπτώματα της νόσου. Η ευαισθησία των υποδοχέων GABA στο ραβδωτό έπειτα από διέγερση των CB₁ υποδοχέων μειώθηκε δραματικά, χάρη στην άσκηση, καθώς και ο νευροεκφυλισμός, γεγονός που υποδεικνύει την άμεση επιρροή και αλληλεπίδραση του τρόπου ζωής στα διάφορα νευροδιαβιβαστικά συστήματα που ρυθμίζουν την πορεία της νόσου, όπως αυτό των ενδογενών κανναβινοειδών.

7.2 Το σύστημα ενδογενών κανναβινοειδών και τα κανναβινοειδή στα δευτερογενή συμπτώματα της ΠΣ

Τα κανναβινοειδή φαίνεται ότι μπορούν να δράσουν θετικά και ως προς κάποια από τα δευτερογενή συμπτώματα της ΠΣ, τα οποία προκαλούνται από τις εγκεφαλικές βλάβες. Η αποτελεσματικότητά τους εντοπίζεται στις δράσεις του στο ΚΝΣ και το ΠΝΣ, μέσω του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών.

7.2.1 Κανναβινοειδή στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας στην ΠΣ

Ένα από τα κύρια προβλήματα πληθώρας πασχόντων από ΠΣ είναι η σπαστικότητα και συναφείς κινητικές δυσλειτουργίες, όπως ο τρόμος (βλ. πρώτο κεφάλαιο). Οι παρούσες θεραπείες για την σπαστικότητα στην ΠΣ φαίνεται ότι είναι μερικώς μόνο αποτελεσματικές, προκαλώντας στους ασθενείς διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες τις οποίες δεν μπορούν να χειριστούν, με αποτέλεσμα να μειώνεται η λειτουργικότητά τους (Malfitano, Proto & Bifulco, 2008). Σε μελέτες με ζώα εργαστηρίου έχει φανεί ότι οι αναστολείς FAAH μπορούν να βελτιώσουν τέτοια συμπτώματα (de Lago et al., 2004; Baker et al., 2001), δράσεις που αναστρέφονται με τη χορήγηση ανταγωνιστών των CB₁ και CB₂ υποδοχέων. Επιπλέον έρευνες υποδεικνύουν την άμεση εμπλοκή του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών στην σπαστικότητα που παρατηρείται στην ΠΣ (Pryce et al., 2003), αλλά και στον τρόμο και τους σπασμούς (Wilkinson et al., 2003; Brooks et al., 2002). Όλα αυτά τα πειραματικά δεδομένα

φαίνεται να επιβεβαιώνονται και από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ (Wade et al., 2004; Zajicek et al., 2003), τόσο μέσω αντικειμενικών μετρήσεων, όσο και μέσω υποκειμενικών αυτοαναφορών (Pertwee, 2005).

Στο πειραματικό μοντέλο χρόνιας υποτροπιάζουσας πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis-CREAE) μελετήθηκε ο ρόλος της THC, της κανναβιδιόλης και ενός συνδυασμού των δύο στα κινητικά νευρολογικά συμπτώματα της νόσου. Φάνηκε ότι η THC μείωσε σημαντικά τα συμπτώματα αυτά, αλλά η κανναβιδιόλη δεν είχε το ίδιο αποτέλεσμα. Παρά ταύτα, στην ομάδα των ζώων στην οποία χορηγήθηκε κανναβιδιόλη, κατά τη φάση της υποτροπής παρουσιάστηκαν μειωμένα νευρολογικά συμπτώματα. Ο συνδυασμός των δύο συστατικών φάνηκε αναποτελεσματικός στα κινητικά προβλήματα της νόσου (Bucellato et al., 2011).

Έπειτα από πρόκληση ΠΑΕ σε επίμυες Lewis και όταν τα συμπτώματα της νόσου ήταν σε πλήρη εξέλιξη, τα ζώα θανατώθηκαν και συλλέχθηκαν οι εγκεφαλοι τους. Βρέθηκε μειωμένη πυκνότητα CB₁ υποδοχέων στα σώματα των νευρώνων του κερκοφόρου πυρήνα και του κελύφους, καθώς και στον εγκεφαλικό φλοιό, επιφανειακά και σε βάθος. Παρόλα αυτά, η ικανότητα πρόσδεσης αγωνιστών σε αυτούς τους υποδοχείς ήταν αυξημένη σε αυτές τις περιοχές. Αυτή η τροποποιητική λειτουργία του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών ίσως συνδέεται με την ικανότητα αγωνιστών των CB₁ υποδοχέων να βελτιώνουν κινητικά προβλήματα που σχετίζονται με την ΠΣ (Berrendero et al., 2001).

Οι Baker et al. (2000) έλεγξαν την ικανότητα αγωνιστών των CB₁ και CB₂ υποδοχέων να καταπολεμήσουν τα συμπτώματα της σπαστικότητας και του τρόμου σε μύες με CREAE. Βρέθηκε ότι τα συμπτώματα εξομαλύνονται και βελτιώνονται έπειτα από χορήγηση THC, μεθανανταμιδίου και WIN55,212-2, ενώ η χορήγηση ανταγωνιστών των δύο αυτών υποδοχέων προκαλεί έξαρση των συμπτωμάτων (ιδίως του CB₁). Η πρόκληση των συμπτωμάτων μέσω ανταγωνισμού του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών υποδεικνύει την άμεση εμπλοκή του συστήματος στα συμπτώματα κινητικών δυσλειτουργιών σε αυτό το πειραματικό μοντέλο της ΠΣ. Σε έρευνα με knock out ποντίκια ως προς τον υποδοχέα CB₁ για την συμμετοχή των κανναβινοειδών στην εξομάλυνση των συμπτωμάτων σπαστικότητας στη ΠΑΕ, βρέθηκε ότι ο κύριος μηχανισμός δράσης τους για την βελτίωση των κινητικών δυσλειτουργιών ήταν μέσω των CB₁ υποδοχέων και όχι των CB₂ (Pryce & Baker, 2007).

Σε κλινικές δοκιμές φάνηκε ότι η χορήγηση Δ⁹-THC βελτίωσε το περπάτημα, τα τενόντια αντανάκλαστικά, την μυϊκή αντίσταση και την διάταση των ποδιών σε ασθενείς με ΠΣ (Petro & Ellenberger, 1981), ενώ η οδός χορήγησης δεν φαίνεται να επηρεάζει αυτά τα αποτελέσματα, αφού οι διαφορές μεταξύ της από του στόματος και από του ορθού χορήγησης φαρμάκων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (Brenneisen et al., 1996). Αυτή τους η δράση φαίνεται να στηρίζεται και από αυτοαναφορές ασθενών που κάνουν χρήση κάνναβης (Mechoulam & Hanus, 2001). Η συγχορήγηση Δ⁹-THC και κανναβιδιόλης χρησιμοποιείται

για τον περιορισμό της σπαστικότητας στους ασθενείς με ΠΣ, με θετικά αποτελέσματα. Η υποκειμενική εικόνα του ασθενούς σε σχέση με την βελτίωση των συμπτωμάτων είναι συνήθως θετικότερη από την αντικειμενική μέτρηση των ερευνητών. Η σχετική διάσταση μεταξύ αντικειμενικής μέτρησης και υποκειμενικής αίσθησης, ίσως οφείλεται στις διαφορετικές μεθόδους μέτρησης της σπαστικότητας, τις οποίες χρησιμοποιούν οι ερευνητές ή σε ένα μη πλήρες μοντέλο μέτρησής της (Lekhan & Rowland, 2009).

Μία από τις πρώτες μελέτες για την χρήση κάνναβης για την αντιμετώπιση σπαστικότητας σε νόσους του εγκεφάλου ήταν αυτή των Petra & Ellenberger (1981). Σε αυτήν την μελέτη φάνηκε ότι ασθενείς με νόσους του ΚΝΣ, μεταξύ αυτών και ασθενείς με ΠΣ, είχαν θετικό αποτέλεσμα στην σπαστικότητα μετά την χορήγηση THC, σε δόση των 10 mg, ιδιαίτερα αν το βασικό σύμπτωμα ήταν τονικοί σπασμοί.

Ασθενείς που εισήχθησαν σε μελέτη για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας προκαλούμενης από ΠΣ με κανναβινοειδή, χορηγούνταν με δόσεις φαρμάκου που ποίκιλαν από 2,5-15 mg ημερησίως. Φάνηκε ότι οι δόσεις άνω των 7,5 mg ήταν ευεργετικές και μείωσαν την σπαστικότητα στους πάσχοντες (Ungerleider et al., 1987).

Οι Vaney et al. (2004) διεξήγαγαν έρευνα σε δείγμα ασθενών με ΠΣ για να ελέγξουν την αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών στην σπαστικότητα. Στην ενεργό θεραπεία φάνηκε ότι τα κανναβινοειδή επέδρασαν θετικά μειώνοντας την συχνότητα των σπασμών, αυξάνοντας την κινητικότητα και βοηθώντας στον ύπνο. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ελάσσονος σημασίας, τα οποία κυρίως αφορούσαν στην αίσθηση μέθης, αλλά ήταν ήπια και ανεκτά από τους πάσχοντες.

Σε διπλά τυφλή μελέτη με συμμετέχοντες ασθενείς με ΠΣ και προεξάρχοντα συμπτώματα σπαστικότητας, ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα χρήσης κανναβινοειδών, σε διάστημα έξι εβδομάδων με ημερήσια σταθερή δόση του φαρμάκου. Η υποκειμενική αίσθηση των υποκειμένων ήταν θετικότερη από τις αντικειμενικές μετρήσεις. Τα αποτελέσματα των κανναβινοειδών από τις αυτοαναφορές κρίθηκαν στατιστικά σημαντικά. Οι αντικειμενικές μετρήσεις, παρόλο που έδειξαν υπεροχή της πειραματικής ομάδας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, και ουσιαστική βελτίωση στην σπαστικότητα, δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές (Collin et al., 2007).

Οι Wade et al. (2006) χορήγησαν σε ασθενείς με ΠΣ, που είχαν εμφανίσει πολλαπλά συμπτώματα συναφή με την νόσο, φάρμακο βασιζόμενο στην κάνναβη (cannabis-based medicine), σε μία μακροχρόνια μελέτη. Η έρευνα διήρκησε κατά μέσο όρο 434 ημέρες (εύρος 21-814 ημέρες), με έλεγχο κάθε 8 εβδομάδες. 24 ασθενείς αποσύρθηκαν από την μελέτη λόγω έλλειψης αποτελέσματος, ενώ το 86% των ανεπιθύμητων ενεργειών που βίωσαν οι συμμετέχοντες ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονταν σε στοματικό πόνο, ίλιγγος, ναυτία, και διαταραχή του βλεννογόνου του στόματος (oromucosal disorder). Αναφέρθηκαν και τρεις περιπτώσεις σοβαρών

επιπλοκών, με επιληπτικές κρίσεις, πνευμονία από εισρόφιση (aspiration pneumonia) και γαστρεντερίτιδα. Δεν παρατηρήθηκε σύνδρομο στέρησης ή αντοχή σε ασθενείς που διέκοψαν την θεραπεία, και μεγάλο ποσοστό αυτών (περίπου 88%) επανήλθαν στην συνέχεια στην μελέτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θετική επίδραση του Sativex® στην σπαστικότητα, κυρίως, αλλά και σε άλλα συμπτώματα προκαλούμενα από ΠΣ, συνέχισε να υπάρχει καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, για όσους είχαν εξαρχής πλεονεκτήματα από τη θεραπεία. Οι ερευνητές, παρά ταύτα, επιστούν την προσοχή των ιατρών αλλά και των ερευνητών στην ανάγκη για συνέχεια των μελετών, καθώς αυτά τα περιστατικά που παρουσιάστηκαν με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν να μεν λίγα, αλλά με ιδιαίτερα βαρύνουσα σημασία για την υγεία και την ακεραιότητα των πασχόντων.

Σε άλλη, προγενέστερη έρευνα των Wade et al. (2004), συμμετείχαν ασθενείς με ΠΣ που εμφάνιζαν ως συμπτώματα τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: σπαστικότητα, σπασμοί, προβλήματα κύστης, τρόμος και πόνος. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Sativex® παρουσίασαν βελτίωση στα συμπτώματά τους, ενώ οι μετρήσεις που έγιναν για πιθανές γνωστικές διαταραχές, συναισθηματικές διαταραχές, προβλήματα ύπνου και κούρασης, και γενικής δυσλειτουργίας δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές. Η αίσθηση μέθης που προκαλούσαν στους συμμετέχοντες έπειτα από την λήψη του φαρμάκου ήταν σχετικά ήπια.

Στην έρευνα των Zajicek et al. (2005) σε ασθενείς με ΠΣ και προεξάρχοντα συμπτώματα σπαστικότητας και μυϊκών δυσλειτουργιών, στους οποίους χορηγήθηκε από του στόματος THC για διάρκεια 12 μηνών, φάνηκε ότι υπήρχε μικρή βελτίωση στην σπαστικότητα και την κινητική δυσλειτουργία. Βέβαια, και εδώ τα ερευνητικά δεδομένα συγκρούονται με την υποκειμενική αίσθηση των πασχόντων, οι οποίοι δήλωσαν ότι το φάρμακο βοήθησε ιδιαίτερα στην βελτίωση της συμπτωματολογίας τους.

Οι Zajicek et al. (2003) έλεγξαν την αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών στην σπαστικότητα στην ΠΣ. Τα αποτελέσματα της αντικειμενικής μέτρησης της σπαστικότητας έδειξαν ότι τα κανναβινοειδή δεν επέδρασαν καθόλου στην σπαστικότητα. Παρόλα αυτά, οι αυτοαναφορές των ασθενών έδωσαν μια διαφορετική οπτική στα γεγονότα: η πλειοψηφία των ατόμων που μετείχαν στις πειραματικές ομάδες δήλωσαν ότι είχαν αισθητή βελτίωση στο σύμπτωμα αυτό. Η διάσταση αυτή μεταξύ αντικειμενικής μέτρησης και προσωπικής αίσθησης, η οποία υπάρχει σε πληθώρα μελετών, υποδεικνύει ότι πρέπει να επαναξιολογηθούν τα υπάρχοντα δεδομένα, και από την πλευρά των ερευνητών και από την πλευρά των συμμετεχόντων.

Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες, υπάρχουν έρευνες που υποδεικνύουν αναποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας σε ασθενείς με ΠΣ, γεγονός που περιπλέκει ακόμη περισσότερο την κατάσταση (Centonze et al., 2009; Killestein et al., 2002).

Τα δεδομένα που έχουμε μέχρι τώρα για την χρήση κανναβινοειδών στην σπαστικότητα είναι κατά πλειοψηφία θετικά, παρόλο που υπάρχουν μελέτες που δεν σημειώνουν θετικά αποτελέσματα. Από τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύεται ότι η χρήση κανναβινοειδών μπορεί να βοηθήσει στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των κινητικών δυσλειτουργιών που παρουσιάζονται σε ασθενείς με ΠΣ, κυρίως της σπαστικότητας, αν και επιπλέον έρευνες πρέπει να διεξαχθούν στο συγκεκριμένο πεδίο, εξαιτίας της διάστασης διαφόρων μελετών μεταξύ τους. Σε περιπτώσεις που η προϋπάρχουσα θεραπεία αντιμετώπισης της σπαστικότητας δεν είναι αποτελεσματική, ίσως η θεραπεία με κανναβινοειδή να μπορεί να φανεί ευεργετική.

7.2.2 Κανναβινοειδή στην αντιμετώπιση του πόνου από ΠΣ

Τα κανναβινοειδή δρουν ως αναλγητικά σε διάφορα είδη πόνου, μεταξύ αυτών και στον νευροπαθητικό πόνο ο οποίος είναι σύννηθες φαινόμενο στην ΠΣ. Διάφορες μελέτες και κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΠΣ έχουν δείξει ότι συνθετικά ανάλογα της Δ⁹-THC, όπως η δροναβιλόλη και η ναβινόλη, είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του πόνου. Γι' αυτό και από το 2005 χρησιμοποιούνται στην ΠΣ τέτοια σκευάσματα στον Καναδά (Russo, 2008). Μεγάλα ποσοστά ασθενών με ΠΣ αυτοχορηγούν κανναβινοειδή, συνήθως υπό την φυτική τους μορφή (καθώς δεν είναι πάντα δυνατή η πρόσβαση σε φαρμακευτικά ανάλογα της Δ⁹-THC), φτάνοντας έως και το 30% στην Ευρώπη για την αντιμετώπιση διαφόρων συμπτωμάτων, μεταξύ των οποίων και ο πόνος (Manzanares, Julian & Carrascosa, 2006).

Ο πόνος που προκαλείται από την ΠΣ φάνηκε ότι μπορεί να αντιμετωπιστεί με δροναβιλόλη και σε μελέτη των Svendsen, Jensen & Bach (2004). Χορηγήθηκε δροναβιλόλη σε δόσεις έως 10mg ημερησίως για τρεις εβδομάδες. Φάνηκε ότι ο πόνος μειώθηκε και το αίσθημα ανακούφισης από τον πόνο ήταν υψηλότερο στην πειραματική απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου. Κατά τη διάρκεια της ενεργούς θεραπείας, οι ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως ίλιγγο, κυρίως κατά την πρώτη εβδομάδα της μελέτης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και ανεκτές από τους ασθενείς.

Σε έρευνα των Conte et al. (2009), μετρήθηκε η αναλγητική δράση των κανναβινοειδών σε ασθενείς με ΠΣ, με σκοπό την μελέτη της επίδρασής τους στην ηλεκτροφυσιολογική αντίδραση του οργανισμού στα επιβλαβή ερεθίσματα. Βρέθηκε ότι τα κανναβινοειδή δρουν αναλγητικά και σε αυτό το πρότυπο μέτρησης του πόνου.

Μια μελέτη με ασθενείς που πάσχουν από ΠΣ και την χρήση δροναβιλόνης για την αντιμετώπιση του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου, με μετεξέταση (follow up) έπειτα από δύο χρόνια, έδειξε ότι τα αποτελέσματα ήταν θετικά. Ο νευροπαθητικός πόνος αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά, και δεν εμφανίστηκε αντοχή ή εξάρτηση, σε όσους ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα (28 άτομα από τα 66 αρχικά). Παρόλα αυτά, ένα μεγάλο ποσοστό (92%) εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως: ζαλάδα, ναυτία, και αίσθημα μέθης

(intoxications), τα οποία όμως, κρίθηκαν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας (Rog, Nurmikko & Young, 2007).

Οι Wissel et al. (2006) έλεγξαν την αποτελεσματικότητα της μικρής ημερήσιας δόσης (1mg/ ημέρα) ναβιλόνης στον πόνο που προκαλείται από σπαστικότητα στην ΠΣ. Η μείωση του πόνου υπό την δράση της ναβιλόνης ήταν σημαντική, αν και δεν επέδρασε στην σπαστικότητα, την κινητική λειτουργία και τις δραστηριότητες των συμμετεχόντων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν ήταν αδυναμία κάτω άκρων και υπνηλία, σε μικρό όμως αριθμό συμμετεχόντων και σε ήπιο σχετικά βαθμό. Φαίνεται ότι η ναβιλόνη είναι ένας καλός θεραπευτικός στόχος, αφού επιδρά ακόμη και σε μικρές δόσεις και δεν επιφέρει βαριές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι Rog et al. (2005) μελέτησαν την επίδραση ενός σκευάσματος που περιείχε THC και κανναβιδιόλη στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου που παρουσιάζεται στην ΠΣ. Η μελέτη διήρκησε τέσσερις εβδομάδες και οι ασθενείς είχαν την ελευθερία να αυτοχορηγούν το φάρμακο (σπρέι) μέσω ψεκάσμου στο στόμα έως και 48 φορές την ημέρα. Στο τέλος της κλινικής δοκιμής φάνηκε ότι οι ασθενείς κατά μέσο όρο χρησιμοποιούσαν το σπρέι 9.6 φορές την ημέρα, και η ένταση του πόνου είχε μειωθεί κατά πολύ. Επίσης, βοήθησε στην εξομάλυνση του ύπνου και την αποφυγή διαταραχών του ύπνου, που κάποιοι από τους συμμετέχοντες βίωναν. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν ήταν ζαλάδα, ξηροστομία και υπνηλία, αν και σε γενικές γραμμές οι ασθενείς φάνηκε ότι είχαν ανοχή. Σημειώθηκε, επίσης, έλλειμμα στην χωρητικότητα μακρόχρονης μνήμης, γεγονός που υποδεικνύει την ανάγκη για συνέχιση της έρευνας και βελτιστοποίηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Σε μελέτη των Wade et al. (2003) για την ικανή παρέμβαση σε νευρολογικά συμπτώματα με τη χρήση κανναβινοειδών, όπου τα σκευάσματα ήταν THC, CBD, και THC-CBD σε αναλογία 1:1, οι ασθενείς κατέγραφαν μόνοι τους την πρόοδο της συμπτωματολογίας τους χρησιμοποιώντας κλίμακες, και στο τέλος της μελέτης ένας ανεξάρτητος κριτής εξέταζε την πρόοδο των συμπτωμάτων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και τα τρία σκευάσματα επιδρούσαν θετικά στην συμπτωματολογία των ασθενών, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά στον πόνο. Βελτιώθηκαν επίσης, και άλλα συμπτώματα όπως: δυσλειτουργία ελέγχου της κύστης, μυϊκοί σπασμοί και σπαστικότητα. Σε κάποιους από τους συμμετέχοντες εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως: παροδική υπόταση και αίσθηση μέθης. Σε γενικές γραμμές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν επηρέασαν σημαντικά την γενική λειτουργικότητα των ασθενών.

Σε μελέτη για την αντιμετώπιση του πόνου στην ΠΣ ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα τριών σκευασμάτων κανναβινοειδών: της THC, της CBD, και του συνδυασμού THC-CBD σε αναλογία 1:1, σε μορφή υπογλώσσιου σπρέι. Φάνηκε ότι αποτελεσματικότερη ήταν η χορήγηση της THC και ο πόνος μειώθηκε σε σημαντικό βαθμό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι αναμενόμενες, και αφορούσαν κυρίως την ενεργό φάση της θεραπείας, αλλά γενικά οι ασθενείς τα έκριναν ανεκτά και ήσσονος σημασίας, ειδικά αυτοί που δεν ανταποκρίνονταν σε άλλη φαρμακοθεραπεία (Notcutt et al., 2004).

Σε έρευνες έχειδειχθεί η αναλγητική επίδραση της κανναβιδιόλης και της κανναβιγερόλης, γεγονός που δίνει μια νέα κατεύθυνση στην έρευνα, και λύση στο πρόβλημα της ψυχοδραστικής φύσης της THC (Williamson & Evans, 2000).

Μας είναι γνωστή η αναλγητική δράση των κανναβινοειδών, και ο μηχανισμός μέσω του οποίου ασκούν αυτήν την επίδραση (βλ. 4.2.6 και 6.2.1). Σε συνδυασμό με τις αυτοαναφορές των πασχόντων από ΠΣ και των πειραματικών δεδομένων, δεν φαίνεται περιεργο το ότι σε διάφορες χώρες τα συνθετικά ανάλογα διαφόρων κανναβινοειδών χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του πόνου. Παρόλα αυτά, η αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών στον πόνο που προκαλείται από την ΠΣ φαίνεται να διαφέρει από έρευνα σε έρευνα. Αυτό ίσως οφείλεται στην φύση του πόνου, στην σύσταση των σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται, στους υποδοχείς στους οποίους στοχεύουν κ.ά. (Lienau et al., 2007). Αυτό υποδεικνύει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα, ούτως ώστε να αποσαφηνιστούν οι διαφορές τις οποίες μπορεί να βλέπουμε σε διάφορες έρευνες.

7.2.3 Άλλα δευτερογενή συμπτώματα στα οποία επιδρούν τα κανναβινοειδή

Οι ασθενείς που πάσχουν από ΠΣ και κάνουν χρήση μαριχουάνας έχουν αναφέρει βελτίωση σε διάφορα από τα συμπτώματά τους, πέρα από τα ήδη προαναφερθέντα. Φαίνεται ότι οι υποκειμενικές κρίσεις των ασθενών διαφέρουν από τις αντικειμενικές παρατηρήσεις των ερευνητών σε διάφορες μελέτες που έχουν γίνει. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες, δε, χρησιμοποιούν κατά κύριο λόγο φαρμακευτικά ανάλογα της Δ⁹-THC, τα οποία συνήθως χορηγούνται από το στόμα, και λίγες είναι αυτές που εξετάζουν τις επιπτώσεις της καπνιζόμενης μαριχουάνας (Page & Verhoef, 2006).

Έχει βρεθεί ότι έπειτα από την χορήγηση μαριχουάνας οι ασθενείς αναφέρουν εξασθένηση της σπαστικότητας, του τρόμου και της αταξίας (Meinck, Schonle & Conrad, 1989), καθώς επίσης και καταστολή του εκκρεμοειδούς νυσταγμού (Schon et al., 1999). Σε άλλη έρευνα, παρόλο που οι ερευνητές παρατήρησαν μειωμένη ισορροπία και λάθος στάση σώματος, οι ασθενείς δήλωσαν ότι βελτιώθηκαν τα κινητικά τους συμπτώματα (Greenberg et al., 1994). Πολύ συχνά αναφέρεται από τους ασθενείς ότι η χρήση μαριχουάνας τους βοηθάει όχι μόνο στα κινητικά ή στα προβλήματα πόνου που αντιμετωπίζουν, αλλά και στα προβλήματα ύπνου, στη συναισθηματική δυσλειτουργία, και σε διάφορα ψυχολογικά ζητήματα που τους απασχολούν (Page et al., 2003; Consroe et al., 1997).

Χορηγήθηκε THC από του στόματος σε ασθενείς με ΠΣ που υπέφεραν από επιτακτική ακράτεια, ούτως ώστε να ελεγχθεί αν μπορεί να επιδράσει θετικά στο σύμπτωμα χωρίς να επηρεάσει την κένωση. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: την ομάδα

ελέγχου που λάμβανε placebo, την ομάδα που λάμβανε THC σε περιεκτικότητα 38%, και την ομάδα που λάμβανε THC σε περιεκτικότητα 33%. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωναν ημερολόγια ακράτειας. Και οι δύο πειραματικές ομάδες είχαν θετικά αποτελέσματα, στατιστικώς σημαντικά, γεγονός που αντικρούει προηγούμενα αποτελέσματα άλλης μελέτης, υποδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνες στον τομέα αυτό (Freeman et al., 2006).

Σε μελέτη με ασθενείς που έπασχαν από ΠΣ και εμφάνιζαν συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, τους χορηγήθηκαν φαρμακευτικά σκευάσματα THC και CBD (2,5mg ανά ημέρα σε μορφή σπρέι, και για τα δύο φάρμακα) για οχτώ εβδομάδες, και ακολουθήθηκε θεραπεία μόνο με THC για άλλες οχτώ εβδομάδες (2,5mg). Στο τέλος της θεραπείας φάνηκε ότι η επιτακτική ανάγκη ούρησης, ο αριθμός και ο όγκος των επεισοδίων ακράτειας, η συχνότητα ούρησης και η νυκτουρία μειώθηκαν αρκετά και το αποτέλεσμα αυτό κρίθηκε στατιστικώς σημαντικό. Οι αυτοαναφορές των συμμετεχόντων σε σχέση με την σπαστικότητα, τον πόνο και την ποιότητα του ύπνου βελτιώθηκαν, επίσης, με προεξάρχον το σύμπτωμα του πόνου, που φάνηκε τα αποτελέσματα να διήρκησαν καιρό μετά την διακοπή της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κρίθηκαν ήπιες και ήσσονος σημασίας (Brady et al., 2004).

Σε έρευνα για την συμμετοχή των υποδοχέων κανναβινοειδών σε δυσλειτουργίες του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, φάνηκε ότι υπήρξε αυξημένη πυκνότητα CB₁ υποδοχέων σε ιστούς του ουροποιητικού συστήματος, και συσχετίστηκε θετικά με το επίπεδο πόνου, υποδεικνύοντας την πιθανή θεραπευτική δράση των κανναβινοειδών σε τέτοιου είδους διαταραχές. Μερικοί ασθενείς με ΠΣ εμφανίζουν συμπτώματα πόνου ή ακράτειας, και γενικότερης δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, κάνοντας την χρήση κανναβινοειδών μια ιδιαίτερα ελκυστική λύση για τέτοιου είδους προβλήματα (Mukerji et al., 2010).

Σε μία μελέτη περίπτωσης, ασθενούς με ΠΣ που παρουσίασε παροξυσμική δυστονία, φωνητικά τικ, προβλήματα ύπνου και εθισμό στην κάνναβη, βρέθηκε ότι η χορήγηση δροναβιλόνης μείωσε την επιθυμία χρήσης κάνναβης, βελτίωσε τον ύπνο και την παροξυσμική δυστονία, και μείωσε την συχνότητα φωνητικών τικ. Επίσης, δεν αναφέρθηκε αίσθημα «ανεβάσματος» από την χρήση δροναβιλόνης, και η παράνομη χρήση κάνναβης μειώθηκε δραματικά (Deutsch et al., 2008).

Κλινικές δοκιμές στις οποίες χορηγήθηκαν σε ασθενείς με ΠΣ THC, ναβιλόνη ή κάνναβη έδειξαν ότι οι ασθενείς ανακουφίστηκαν από συμπτώματα πόνου, σπαστικότητας, νυκτουρίας και τρόμου. Αντίστοιχα ευρήματα είχαν και οι ερευνητές στις ίδιες κλινικές μελέτες. Εργαστηριακά ευρήματα δείχνουν ότι η καταπολέμηση αυτών των συμπτωμάτων προέρχεται από την δράση των φαρμάκων στους CB₁ και CB₂ υποδοχείς των κανναβινοειδών. Σε πειραματικά μοντέλα της νόσου έχει βρεθεί αυξημένη παραγωγή και

δραστηριότητα ενδογενών κανναβινοειδών στον νευρικό ιστό, δείχνοντας την άμεση εμπλοκή του συστήματος στην νόσο (Pertwee, 2002).

Οι Murillo-Rodriguez et al. (1998) σε μελέτη τους έδειξαν ότι η ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χορήγηση αναντιμιδίου προκάλεσε αύξηση στον ύπνο βραδέων κυμάτων 2, στον ύπνο REM και στην κινητική δραστηριότητα, αλλά δεν επηρέασε τον ουδό του πόνου, και μείωσε την επαγρύπνηση (wakefulness) καθώς και την διαδικασία παγίωσης μνημών. Το γεγονός ότι ο πόνος δεν επηρεάστηκε, ίσως υποδεικνύει μια περιφερική λειτουργία των κανναβινοειδών. Αυτή η δράση του ανανταμιδίου υποδεικνύει μια επιπλέον πιθανή θεραπευτική του ιδιότητα σε ασθενείς με ΠΣ που βιώνουν προβλήματα ύπνου.

Σε πολλούς ασθενείς η συχνότητα χρήσης εξαρτάται από την συχνότητα και την ένταση των συμπτωμάτων. Συχνή είναι και η χρήση για καταστολή του στρες και αγχώλυση (Page & Verhoef, 2006). Στα φυσικά συμπτώματα στα οποία η χρήση κάνναβης μπορεί να φανεί αποτελεσματική συμπεριλαμβάνονται και τα εξής: ναυτία, δυσλειτουργία του πεπτικού και του ουροποιητικού συστήματος, μούδιασμα, κόπωση, ανορεξία, σεξουαλικές δυσλειτουργίες (Page & Verhoef, 2006; Pryce & Baker, 2005; Wade et al., 2004; Zajicek et al., 2003). Υπάρχουν αναφορές και για βελτίωση της νυκτουρίας (nocturia), αλλά και για μείωση των υποτροπών. Σύμφωνα με την υποκειμενική αίσθηση των ασθενών τα αποτελέσματα των κανναβινοειδών υπερτερούν στη μορφή καπνιζόμενης μαριχουάνας, σε σχέση με τη χορήγηση μέσω ειδικών φαρμακευτικών σκευάσματος (Pacher et al., 2008). Αυτό, βέβαια, μπορεί να οφείλεται και στην αίσθηση «ανεβάσματος» (high) που προκαλεί η μαριχουάνα (Page & Verhoef, 2006), αν και δεν πρέπει να ξεχνάμε και την φαρμακοδυναμική/φαρμακοκινητική των ψυχοδραστικών συστατικών της κάνναβης (βλ. ενότητα 5.1).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΩΟ: ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΠΣ

Αν και η χρήση κάνναβης είναι περιορισμένη και σε πολλές χώρες παράνομη, είναι γνωστό ότι σχετικά υψηλά ποσοστά ατόμων με ΠΣ την χρησιμοποιεί ούτως ώστε να αντιμετωπίσει κάποια δευτερογενή συμπτώματα της νόσου. Από τις παραπάνω ενότητες, φάνηκε ότι τα κανναβινοειδή αποτελούν πιθανό θεραπευτικό στόχο στην περίπτωση της ΠΣ, τόσο για πρωτογενή όσο και για δευτερογενή συμπτώματα. Παρόλα αυτά, πολλοί ισχυρίζονται ότι η χρήση κανναβινοειδών είναι επίφοβη όχι μόνο λόγω της πιθανότητας κατάχρησης και εξάρτησης, αλλά και εξαιτίας των επιπτώσεών τους στις γνωστικές λειτουργίες. Δεν πρέπει, επίσης, να ξεχνάμε τις περιπτώσεις εμφάνισης ψυχωτικών διαταραχών, έπειτα από χρήση κάνναβης, σε άτομα με γενετική προδιάθεση στην ψύχωση, και την συνοσηρότητα με άλλες ψυχικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη (Johns, 2001).

Η εξάρτηση από κανναβινοειδή δεν αναφέρεται συχνά, και το σύνδρομο στέρησης είναι σχετικά ήπιο (βλ. έκτο κεφάλαιο). Αν και κανείς δεν μπορεί να απορρίψει την πιθανότητα εξάρτησης από τέτοιου είδους σκευάσματα σε ασθενείς, δεν μπορούμε να προδικάσουμε αυτήν την κατάληξη, ειδικά, αν λάβουμε υπόψη μας το ιατρικό πλαίσιο χορήγησης, τα νέα φάρμακα που κυκλοφορούν είτε σε μορφή δισκίου είτε σε σπρέι, χωρίς να παραπέμπουν σε κάτι το οποίο είναι ουσία κατάχρησης και την συχνή ιατρική παρακολούθηση των ασθενών με ΠΣ, ούτως ώστε να υπάρχει σιγουριά ως προς την «σχέση» ασθενούς με το φάρμακό του (Degehardt & Hall, 2008).

Παρακάτω αναλύονται τα κύρια μειονεκτήματα της χρήσης κανναβινοειδών στην ΠΣ, και ακολουθεί συνολική αποτίμηση των δεδομένων.

8.1 Γνωστικά ελλείμματα προκαλούμενα από τα κανναβινοειδή στην ΠΣ

Τα ευρήματα που έχουμε μέχρι στιγμής σε σχέση με τα νευροψυχολογικά ελλείμματα που δημιουργούνται από την χρήση κάνναβης προέρχονται κυρίως από άτομα που κάνουν ψυχαγωγική χρήση, με ό,τι αυτό συνεπάγεται: δηλαδή, άτακτα χρονικά διαστήματα χρήσης, κατάχρηση, σκευάσματα αμφιβόλου ποιότητας και ποικίλης περιεκτικότητας κ.ά. Δεν μπορούμε να συνεπάγουμε άμεσα ότι η χρήση φαρμακευτικών αναλόγων των δραστικών ουσιών της κάνναβης θα έχει την ίδια επίδραση στους ασθενείς με ΠΣ. Τα μέχρι στιγμής δεδομένα από άτομα που πάσχουν από ΠΣ και κάνουν χρήση κάνναβης, (είτε αυτό-θεραπευτικά, είτε υπό ιατρική παρακολούθηση, είτε τους χορηγούνται τα φάρμακα που ήδη

κυκλοφορούν σε διάφορες χώρες) είναι αντικρουόμενα. Σίγουρα, σε μία ασθένεια που πλήττει τον εγκέφαλο, όπως είναι η ΠΣ δεν μπορούμε να δεχθούμε απήφιστα τα πιθανά σωρευτικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν τα κανναβinoειδή, ειδικά στις γνωστικές λειτουργίες. Η μακροχρόνια χρήση κάνναβης μπορεί να επιφέρει γνωστικές δυσλειτουργίες που επιμένουν για καιρό μετά τη χρήση κάνναβης αλλά δεν είναι γνωστή και επιβεβαιωμένη η χρονική περίοδος. Ο εθισμός που προκαλείται είναι μετρίου βαθμού, και σε καμία περίπτωση δεν συγκρίνεται με τον εθισμό από κοκαΐνη, ηρωίνη, αλκοόλ και νικοτίνη. Οι γνωστικές δυσλειτουργίες αποτελούν έναν παράγοντα ανάσχεσης της χρήσης κανναβinoειδών σε ασθενείς με ΠΣ (Taylor, 1998).

Υπάρχουν δεδομένα ότι η μακρόχρονη χρήση κάνναβης στον γενικό πληθυσμό προκαλεί διάφορες γνωστικές δυσλειτουργίες (Solowij & Michie, 2007; Grant et al., 2003; βλ. ενότητες 5.2.2 και 5.2.3), οι οποίες μπορεί να είναι και πιο επιβαρυνμένες σε περιπτώσεις νόσων του ΚΝΣ. Η χρονική διάρκεια των επιδράσεων αυτών διαφέρει ανάλογα με τη δοσολογία, την διάρκεια χρήσης, την περιεκτικότητα των σκευασμάτων σε ψυχοδραστικά συστατικά, την ηλικία έναρξης χρήσης, την οδό χορήγησης, και αναφέρεται πλήρως αναστρέψιμα έως και μόνιμα νευροψυχολογικά ελλείμματα (Parathanasopoulos et al., 2008). Τα κύρια νευροψυχολογικά ελλείμματα που προκαλούνται από την χρήση κάνναβης αφορούν στην μνήμη, την μάθηση, την προσοχή και τις επιτελικές λειτουργίες, αν και η περίοδος που επιμένουν μετά την διακοπή χρήσης ποικίλει.

Οι γνωστικές διεργασίες στην ΠΣ παρουσιάζουν ελλείμματα, σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, που αγγίζει μέχρι και το 50%, τα οποία φαίνεται ότι δυσχεραίνουν την κοινωνική και επαγγελματική ζωή των πασχόντων (Calabrese, 2006; Rao et al., 1991). Οι τομείς των γνωστικών λειτουργιών που πλήττονται, ποικίλουν ανάλογα με τον τύπο της ΠΣ (Zakzanis, 2000). Αν και δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο εμφάνισης νευροψυχολογικών ελλειμμάτων, φαίνεται ότι κυρίως εξασθενούν η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και η λεκτική μνήμη (Calabrese, 2006; Denney, Sworowski & Lynch, 2005). Εκτός αυτών, φαίνεται να επηρεάζονται η μνήμη εργασίας, οι επιτελικές λειτουργίες και η λεκτική και σημασιολογική ευχέρεια (Henry & Beatty, 2006; Litvan et al., 1988). Αυτές οι δυσλειτουργίες συνδέονται με τις εγκεφαλικές βλάβες που ακολουθούν την ΠΣ, καθώς και με την εμφάνιση διαταραχών της διάθεσης, όπως κατάθλιψη, που έχουν ως βασικό σύμπτωμα την εμφάνιση νευροψυχολογικών ελλειμμάτων (Parathanasopoulos et al., 2008).

Σε κλινικές δοκιμές συνθετικών αναλόγων της Δ⁹-THC σε ασθενείς με ΠΣ για την αντιμετώπιση του πόνου και της σπαστικότητας, φάνηκε ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πολύ λίγες και επηρέασαν μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων (Zajicek et al., 2003; Zajicek et al., 2005). Τα δεδομένα που έχουμε από διάφορες κλινικές δοκιμές είναι αντικρουόμενα: φαίνεται ότι κάποιες νευροψυχολογικές λειτουργίες επηρεάζονται από την χρήση κανναβinoειδών στην ΠΣ, όπως η προσοχή, η μακρόχρονη μνήμη, η ψυχοκινητική ταχύτητα.

Βέβαια, σε άλλες μελέτες οι αλλαγές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, ενώ κλινικές δοκιμές με φάρμακα χαμηλής περιεκτικότητας σε κανναβινοειδή δεν αναφέρουν ούτε βραχυπρόθεσμα ούτε μακροπρόθεσμα νευροψυχολογικά ελλείμματα (Parathanasopoulos et al., 2008).

Σε πρόσφατη μελέτη των Aragona et al. (2009) σε ασθενείς με ΠΣ που δεν είχαν κάνει ξανά χρήση κάνναβης (cannabionid-naïve), χορηγήθηκε το σκεύασμα Sativex® (περιέχει Δ⁹-THC και κανναβιδιόλη), για οχτώ εβδομάδες, και αξιολογήθηκε η ανάπτυξη ψυχοπαθολογικών συμπτωμάτων και νευροψυχολογικών ελλειμμάτων. Στο τέλος της θεραπείας δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και στην πειραματική ομάδα, σε καμία από τις μετρήσεις για την ανάπτυξη ψυχοπαθολογίας ή τα νευροψυχολογικά ελλείμματα. Οι συμμετέχοντες δεν δήλωσαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ούτε σημειώθηκε τάση κατάχρησης ή σύνδρομο στέρησης. Βέβαια, αυξημένα επίπεδα κανναβινοειδών στο αίμα συσχετίστηκαν θετικά με τα σκορ σε κλίμακες που μετρούσαν την διαπροσωπική ευαισθησία (interpersonal sensitivity), τις παρανοϊκές τάσεις (paranoiac tendencies) και της επιθετική συμπεριφορά (aggressive behavior). Το τελευταίο γεγονός μπορεί να υποδεικνύει ότι η χρήση μεγαλύτερων δόσεων από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ιατρική πρακτική, μπορεί να επιφέρουν κάποιες αλλαγές στην συμπεριφορά των ασθενών.

Σε μελέτη της ικανότητας οδήγησης ασθενών με ΠΣ στους οποίους χορηγούνταν ναβιλόνη (2mg/ημερισίως), για την καταπολέμηση κινητικών δυσλειτουργιών (σπαστικότητα, τρόμος, κ.ά.), σε διάστημα 4 εβδομάδων, μετρήθηκαν 5 νευροψυχολογικές λειτουργίες: χρόνος αντίδρασης, μνήμη εργασίας, διασπασμένη προσοχή (divided attention), ψυχοκινητική ταχύτητα και γνωστική ευελιξία. Καμία από αυτές τις λειτουργίες δεν φάνηκε να επηρεάστηκε από την χορήγηση κανναβινοειδών, ενώ υπήρξε βελτίωση στις κινητικές δυσλειτουργίες (Kurzthaler et al., 2005).

Σε έρευνα που έγινε για την επίδραση της κάνναβης στις γνωστικές λειτουργίες σε ασθενείς με ΠΣ, βρέθηκε ότι η ομάδα των ασθενών που έκανε χρήση κάνναβης, ως μέσο αυτοθεραπείας, σημείωσε πολύ χειρότερη επίδοση από την ομάδα των ασθενών που δεν έκαναν χρήση. Πολύ πιθανόν είναι αυτά τα αποτελέσματα να οφείλονται στην χρήση εκτός ιατρικού-θεραπευτικού πλαισίου, αλλά και στην ποιότητα ή την περιεκτικότητα της κάνναβης (Honarmand et al., 2011).

Η χρήση μαριχουάνας συνήθως γίνεται στα πλαίσια αυτό-θεραπείας από τους ασθενείς, και φαίνεται ότι δημιουργεί οξεία (acute) δυσάρεστα συμπτώματα, όπως μειωμένη νοητική διαύγεια, μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης, δυσκολία ανάκλησης και μάθησης (Page & Verhoef, 2006), τα οποία οφείλονται στην δράση των κανναβινοειδών στο ΚΝΣ (βλ. ενότητα 5.2). Τα δεδομένα που έχουμε σε σχέση με τα νευροψυχολογικά ελλείμματα στην ΠΣ είναι λίγα. Δεν γνωρίζουμε κατά πόσο τα αποτελέσματα σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες

σε ασθενείς με ΠΣ που χρησιμοποιούν κανναβινοειδή προέρχονται από την νόσο, από τη θεραπεία ή είναι συσσωρευτικό αποτέλεσμα και των δύο. Τα γνωστικά ελλείμματα που προκαλεί η μακροχρόνια χρήση κάνναβης έχουν φανεί σε διάφορες μελέτες. Παρόλα αυτά, δεν ξέρουμε κατά πόσον τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς, και συνήθως σε χαμηλότερες δόσεις από αυτές που χρησιμοποιούν οι ψυχαγωγικοί χρήστες, μπορούν να επιφέρουν προβλήματα στις γνωστικές λειτουργίες, και κατά πόσον η βαρύτητά τους κρίνεται σημαντική. Μια πιθανή συσσωρευτική επίδραση της νόσου και των κανναβινοειδών μπορεί να δημιουργήσει κρίσιμη κατάσταση σε κάποιον ασθενή, ειδικά αν προϋπάρχει ελλειμματικό υπόβαθρο. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σε αυτόν τον τομέα για να εξακριβωθεί η ακριβής προέλευση των γνωστικών ελλειμμάτων που μπορεί να προκληθούν σε ασθενείς με ΠΣ που κάνουν χρήση κανναβινοειδών.

8.2 Ψυχικές διαταραχές προκαλούμενες από κανναβινοειδή στην ΠΣ

Στην νόσο της ΠΣ δημιουργούνται δευτερευόντως, είτε ως απόρροια εγκεφαλικών βλαβών, είτε ως απόρροια της μειωμένης λειτουργικότητας των πασχόντων, ψυχικές διαταραχές, που παρεμβαίνουν άμεσα στην ζωή τους, αλλά και στην ζωή του κοινωνικού τους περιβάλλοντος. Τα ποσοστά κατάθλιψης, διαταραχών της διάθεσης και άλλων ψυχικών νοσημάτων είναι ιδιαίτερα αυξημένα στην ΠΣ, σε σχέση όχι μόνο με τον γενικό πληθυσμό αλλά και με άλλες νευρολογικές νόσους και χρόνιες παθήσεις (Wilken & Sullivan, 2007).

Η ΠΣ προκαλεί διάφορες νευροψυχολογικές δυσλειτουργίες που αφορούν ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών, όπως: η προσοχή, η μνήμη, η μάθηση, οι επιτελικές λειτουργίες, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, η οπτική αντίληψη και η γλωσσική ικανότητα. Επίσης, φαίνεται δευτερογενώς να προκαλούνται ψυχοπαθολογικές καταστάσεις, που αφορούν κυρίως το συναίσθημα και τη διάθεση, και επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και την λειτουργικότητα των ασθενών (Pinkston & Alekseeva, 2006). Πέρα από την κατάθλιψη, φαινόμενο συχνό στην ΠΣ, έχουν παρατηρηθεί και άλλες ψυχικές διαταραχές, όπως διπολική διαταραχή, σληρωτική ευφορία (euphoria sclerotica), άγχος και διαταραχές προσωπικότητας. Συνήθως, οι ιατροί δεν διαγιγνώσκουν τέτοιου είδους διαταραχές, με αποτέλεσμα να μην αντιμετωπίζονται θεραπευτικά (Iakovides & Andreoulakis, 2011).

Δυστυχώς, δεν έχουμε δεδομένα για την πιθανή σωρευτική δράση στα ψυχοπαθολογικά προβλήματα των κανναβινοειδών στην ΠΣ. Σε έρευνα των Aragona et al. (2009) όπου οι συμμετέχοντες ακολουθούσαν θεραπεία με κανναβινοειδή για αντιμετώπιση δευτερογενών συμπτωμάτων της ΠΣ, δεν φάνηκε έπειτα από τη θεραπεία τους να εμφάνισαν ψυχοπαθολογικά προβλήματα. Βέβαια, σημειώθηκαν αυξημένα σκορ σε δοκιμασίες που μετρούσαν την επιθετική συμπεριφορά, τις παρανοϊκές τάσεις και την διαπροσωπική ευαισθησία, τα οποία όμως δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά.

Τα δεδομένα που έχουμε σε σχέση με την κάνναβη, είναι ότι μπορεί να προδιαθέσει ψυχωτικά επεισόδια ή άλλες ψυχοπαθολογικές καταστάσεις, χωρίς όμως να γνωρίζουμε αν τα κανναβινοειδή στα πλαίσια ιατρικής χρήσης μπορούν να προκαλέσουν ανάλογες συμπεριφορές. Φαίνεται ότι τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ και στηρίζονται στην κάνναβη δεν προκαλούν κατάθλιψη ή ψυχωτικές διαταραχές, καθώς διαφέρουν στη σύσταση και μερικές φορές στα σημεία δράσης (Smith, 2005).

Δεν μπορούμε να απορρίψουμε το ενδεχόμενο η κάνναβη και τα κανναβινοειδή να συμβάλλουν στην εμφάνιση ψυχοπαθολογικών καταστάσεων, ειδικά αν προϋπάρχουν αντίστοιχες καταστάσεις, είτε πριν είτε έπειτα από την εμφάνιση της νόσου. Ειδικά σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ψυχωτικών ή άλλων ψυχολογικών διαταραχών, πρέπει να γίνεται εκτενής αξιολόγηση της θεραπευτικής αξίας, έναντι των πιθανών προβλημάτων που μπορεί να προκαλέσουν, ούτως ώστε να αποφευχθούν οι όποιες αρνητικές συνέπειες των κανναβινοειδών.

8.3 Συνολική αποτίμηση της χρησιμότητας των κανναβινοειδών στην ΠΣ

Στα παραπάνω κεφάλαια αναλύθηκαν οι δράσεις των κανναβινοειδών στα διάφορα πρωτογενή και δευτερογενή συμπτώματα της ΠΣ. Φάνηκαν οι θετικές και οι αρνητικές τους επιδράσεις σε κλινικό επίπεδο, αλλά και οι δυσκολίες και τα αδιέξοδα που έχουν ανακύψει στον τομέα της έρευνας. Φαίνεται ότι τα κανναβινοειδή δρουν ως ανοσοκατασταλτικά, γεγονός ιδιαίτερα θετικό στην περίπτωση της ΠΣ, που αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα. Επίσης, η δράση τους είναι νευροπροστατευτική και αντιφλεγμονώδης, εμποδίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την εξέλιξη της νόσου. Η δράση τους στον πόνο και τις κινητικές διαταραχές, ιδίως την σπαστικότητα, που χαρακτηρίζουν την νόσο αυτή είναι θετική στις περισσότερες περιπτώσεις. Αυτά τα δεδομένα στηρίζονται και από ερευνητική και από κλινική σκοπιά, χωρίς όμως να θεωρούμε ότι αποτελούν θέσφατα, καθότι δεν έχουν αποδειχθεί καθολικά και διαχρονικά όλες αυτές οι δράσεις.

Η χρήση μαριουάνας ή κανναβινοειδών για τον πόνο και την σπαστικότητα στην ΠΣ είναι κατά γενική ομολογία ευεργετική, αν και υπάρχουν δεδομένα που δεν υποδεικνύουν την δράση της αυτή. Βέβαια, δεν μπορούμε να είμαστε σίγουροι ότι τέτοια σκευάσματα είναι πανάκεια, καθώς δημιουργούν γνωστικά ελλείμματα στην αντίληψη του χρόνου, στην χωρική απόσταση, στην επαγρύπνηση, στην μνήμη και στην νοητική εργασία, αν και δεν ξέρουμε κατά πόσο αυτά επιμένουν μετά την διακοπή χρήσης (Carlini, 2004).

Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα πολλές φορές. Αυτό οφείλεται σε διάφορους παράγοντες: από τις δοκιμασίες ελέγχου, τη μεθοδολογία και το δείγμα, μέχρι τις προσωπικές αντιλήψεις των υποκειμένων και τις δόσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται. Στην μελέτη της σπαστικότητας, ιδιαίτερα, έχουν παρατηρηθεί μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ αντικειμενικών μετρήσεων και υποκειμενικών αισθημάτων. Ίσως οι

κλίμακες μέτρησης της σπαστικότητας χρειάζεται να επαναξιολογηθούν. Πιθανώς, τα υποκειμενικό αίσθημα «ανεβάσματος» των συμμετεχόντων που βρίσκονται υπό την επήρεια κανναβινοειδών να μεταβάλει την αντίληψή τους για την βελτίωση των συμπτωμάτων. Πιθανώς οι παρατηρητές και οι ερευνητές να μην χρησιμοποιούν τις σωστές μεθόδους μέτρησης των συμπτωμάτων. Πάντως, πρέπει να γίνουν αλλαγές και εκτεταμένη έρευνα ως προς τις αποκλίσεις αυτές, ούτως ώστε να μπορούμε να μιλάμε με αντικειμενικά κριτήρια μέτρησης.

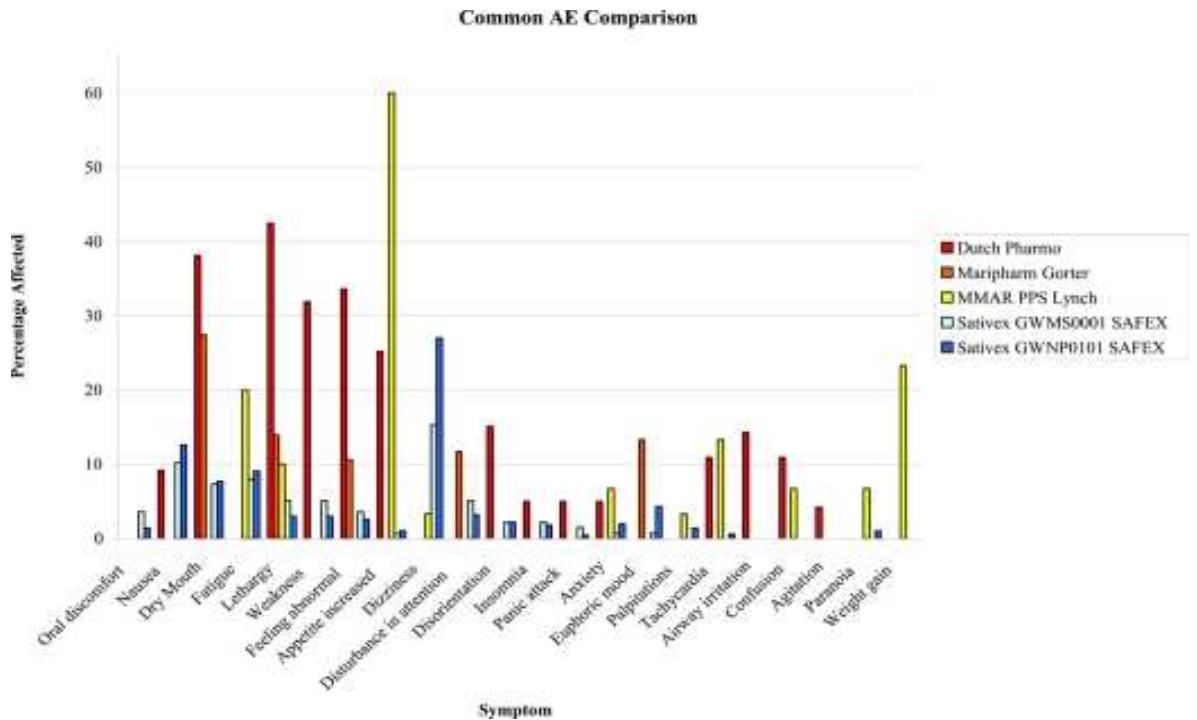
Οι αποκλίσεις που βλέπουμε μεταξύ εργαστηριακών μελετών και κλινικών δοκιμών είναι σχετικά αναμενόμενες. Στις έρευνες με ζώα εργαστηρίου μπορούμε να ελέγξουμε όλες τις παραμέτρους και να ερευνήσουμε την συγκεκριμένη πτυχή που μας ενδιαφέρει αντικειμενικά, χωρίς εξωτερικές παρεμβολές. Στις μελέτες, όμως, με ανθρώπους, δεν έχουμε αυτήν την ευχέρεια. Οι άνθρωποι είναι ιδιαίτερα πολύπλοκοι οργανισμοί, που επηρεάζονται από εκατομμύρια ερεθίσματα, με αποτέλεσμα πολλές φορές την διάσταση μεταξύ αυτών των δύο ειδών ερευνών. Επίσης, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι, ναι μεν η τεχνολογία έχει εξελιχθεί σε πολύ μεγάλο βαθμό, αλλά σίγουρα δεν έχει φτάσει τόσο μακριά, ούτως ώστε να μπορούμε να μιλήσουμε για σίγουρα αντικειμενικά ευρήματα σε μελέτες με ανθρώπους, ειδικά όταν μιλάμε για ψυχολογικές ή συμπεριφορικές διεργασίες.

Οι περισσότερες έρευνες που έχουν διεξαχθεί χρησιμοποιούν τα συνθετικά ανάλογα της THC και όχι το φυτό της κάνναβης, όπως χρησιμοποιείται από ασθενείς με ΠΣ ως μέσο αυτοθεραπείας. Ίσως τα αποτελέσματα από το κάπνισμα μαριχουάνας να διαφέρουν από αυτά των φαρμακευτικών σκευασμάτων, εξαιτίας σύστασης ή και φαρμακοκινητικής. Αυτό φαίνεται και από τις αυτοαναφορές των ασθενών, που προτιμούν την χρήση κάνναβης από την λήψη ναβιλόνης, γιατί θεωρούν ότι τους βοηθά να αντεπεξέρχονται και τα συνοδά αισθήματα άγχους ή κατάθλιψης. Τα συνθετικά ανάλογα των ψυχοδραστικών συστατικών της κάνναβης μπορεί να μην έχουν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φυτού (όταν αυτό καπνίζεται), αλλά απ' ό,τι φαίνεται πάσχουν σε αποτελεσματικότητα συγκριτικά με το κάπνισμα μαριχουάνας. Πάντως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης κάνναβης συμπεριλαμβάνουν κρίσεις πανικού και άγχους, οι οποίες είναι πιο συχνές σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, και θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη. Παρουσιάζεται μέτρια μείωση ικανότητας οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων, και γνωστικά προβλήματα κυρίως στην μνήμη και την προσοχή (Williamson & Evans, 2000).

Μεγάλος αριθμός των ερευνών που δηλώνει ευεργετική δράση των κανναβινοειδών στην ΠΣ και τα συμπτώματά της προέρχεται από αυτοαναφορές των συμμετεχόντων, τα οποία έρχονται σε αντιπαράθεση με τις παρατηρήσεις και μετρήσεις των ερευνητών. Αυτό δεν μπορούμε να το δεχθούμε απήφιστα: είτε οι μετρήσεις των ερευνητών και τα εργαλεία που χρησιμοποιούν δεν ανταποκρίνονται στην ορθή μέτρηση των συμπτωμάτων (πράγμα που σημαίνει ότι χρειάζεται επαναξιολόγηση των εργαλείων και των μεθόδων έρευνας), είτε οι

υποκειμενικές αισθήσεις των ασθενών δεν είναι τόσο οξείες, και οι παρατηρήσεις τους οφείλονται σε άλλες λόγους (π.χ. εξαιτίας του αισθήματος «ανεβάσματος», μειωμένη αντιληπτική ικανότητα). Παρόλο που η κάνναβη έχει συνδεθεί με την πρόκληση κατάθλιψης και μειωμένης γνωστικής λειτουργικότητας, δεν φαίνεται να ισχύει αυτό στην περίπτωση των φαρμακευτικών σκευασμάτων που βασίζονται στην κάνναβη (cannabis-based medical extracts), γεγονός που τα κάνει ελκυστικά ως στόχο στην θεραπεία (Smith, 2005).

Παρόλα αυτά, μεγάλο ποσοστό ερευνών υποδεικνύει ότι οι αλλαγές στις νευροψυχολογικές λειτουργίες που παρατηρούνται έπειτα από θεραπεία με κανναβινοειδή δεν είναι στατιστικώς σημαντικές, ούτε διαρκούν μακροχρόνια. Βέβαια, πρέπει να αναμένουμε νέες έρευνες σε επίπεδο κλινικών δοκιμών, ούτως ώστε να ξεκαθαρίσει το τοπίο. Οι νευροψυχολογικές δυσλειτουργίες είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας ανάσχεσης που εγείρει πολλά ηθικά διλήμματα σε σχέση με την χρήση κανναβινοειδών στην ΠΣ. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως βιώνουν δυσκολία στην επαγγελματική και προσωπική ζωή, όπως επίσης και στη γενικότερη λειτουργικότητά τους, ως απόρροια της νόσου τους. Αν προστεθούν σ' αυτήν την εικόνα και τα γνωστικά ελλείμματα που πιθανώς να απορρέουν από την χρήση κανναβινοειδών, τότε η ζωή τους μοιάζει ακόμη πιο δύσκολη. Αυτός ο τομέας, ειδικά, χρειάζεται περαιτέρω έρευνα, καθώς είναι ουσιαστικής σημασίας για την λειτουργικότητα των ασθενών, και φαίνεται ότι αποτελεί το ισχυρότερο αρνητικό των σκευασμάτων αυτών. Η κανναβιδιόλη φαίνεται ότι δρα ανταγωνιστικά ως προς κάποιες λειτουργίες της THC, γεγονός που υποδεικνύει ότι σε θεραπείες συνδυασμού αυτών των δύο ουσιών πιθανώς να μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτερες δόσεις της THC, χωρίς να υπάρχουν τόσο έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η αίσθηση της μέθης, η ταχυκαρδία και η υπναγωγός δράση της, αλλά συντηρώντας άλλες λειτουργίες της χρήσιμες στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων της ΠΣ (Russo & Guy, 2006). Η δυνατότητα αποφυγής όσο δυνατόν περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ένας βασικός στόχος της έρευνας, και αυτή η δράση της κανναβιδιόλης αποτελεί πλεονέκτημα για την υπαγωγή τέτοιων σκευασμάτων στην ιατρική πρακτική.



Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ και τα ποσοστά των ασθενών που επηρεάζουν

Η τεχνολογία αναπτύσσεται, και οι έρευνες εξελίσσονται εκ παραλλήλου, στοχεύοντας στην βέλτιστη μορφή φαρμάκων. Οι νέες κατευθύνσεις των μελετών στρέφονται στο περιφερικό σύστημα, και στον μεταβολισμό των ενδογενών κανναβινοειδών, με σκοπό τη δημιουργία φαρμάκων που να μην προκαλούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες στο ΚΝΣ, που έχουν αποδοθεί στην κάνναβη.

Μέχρι, όμως, να επιτευχθεί η σύνθεση και η έγκριση τέτοιων φαρμάκων, τα σημερινά φάρμακα, βασιζόμενα στην κάνναβη, που διατίθενται φαίνεται να είναι επαρκή και αποτελεσματικά. Υπό ιατρική παρακολούθηση και σωστές οδηγίες χρήσης, τα κανναβινοειδή μπορεί να αποδειχθούν καλοί σύμμαχοι των ασθενών με ΠΣ, καταπολεμώντας πρωτογενή και δευτερογενή συμπτώματα. Με την σωστή χρήση και χορήγηση μπορούν να αποφευχθούν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συχνή εξέταση νευροψυχολογικών λειτουργιών, αλλά και η προσοχή του θεράποντος ιατρού σε σχέση με θέματα εθισμού, μπορούν να λειτουργήσουν προληπτικά. Από τη στιγμή που τα δεδομένα από τις έρευνες, τις κλινικές δοκιμές αλλά και τις αυτοαναφορές πασχόντων είναι θετικά και ελπιδοφόρα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών, η χρήση τους στην ιατρική πρακτική, και ειδικά στην ΠΣ καλό είναι να συνεχιστεί, με όλες τις προφυλάξεις για να αποφευχθούν οι αρνητικές συνέπειες. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι στην ΠΣ η κλινική εικόνα του κάθε ασθενούς είναι εξατομικευμένη, και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το προσωπικό ιατρικό ιστορικό του

καθενός, με σκοπό να αποφευχθούν οι αρνητικές συνέπειες χρήσης των κανναβινοειδών σε μία προϋπάρχουσα ευπάθεια. Οι ηθικοί δισταγμοί έχουν βάση, αλλά θα πρέπει να θυμόμαστε πάντα ότι η διευκόλυνση των ατόμων με τέτοιου είδους δυσκολίες πρέπει να είναι ο πρώτος λόγος δράσης. Πολλοί από τους ασθενείς με ΠΣ δεν ανταποκρίνονται στις κλασσικές θεραπείες. Σε τέτοιες περιπτώσεις η χρήση κανναβινοειδών είναι σχεδόν επιβεβλημένη, αφού φανεί ότι μπορεί να βελτιώσει την λειτουργική κατάσταση των πασχόντων. Ακόμη και σε περιπτώσεις που οι πάσχοντες ανταποκρίνονται θετικά στην κλασική θεραπεία, ίσως η χρήση κανναβινοειδών να υπερτερεί. Βέβαια, η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται με πάσα προφύλαξη και υπό τακτική ιατρική παρακολούθηση, μέχρι να βεβαιωθούμε για το «ισοζύγιο» θετικών-αρνητικών επιπτώσεών τους στον οργανισμό και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Αναμένοντας τις νεότερες μελέτες, οι σκέψεις και οι αντιλήψεις σε αυτόν τον τομέα έρευνας είναι γενικά θετικές. Η δημιουργία νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων ίσως αποφανθεί η βέλτιστη επιλογή στην περίπτωση της ΠΣ, στοχεύοντας ταυτόχρονα πρωτογενή και δευτερογενή συμπτώματα. Οι νέοι μέθοδοι έρευνας που μπορεί να αναπτυχθούν ίσως καταφέρουν να γεφυρώσουν το χάσμα ανάμεσα στις αντικρουόμενες μελέτες και να δώσουν μια νέα διάσταση στην πιθανή θεραπευτική χρήση της κάνναβης στην ΠΣ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία φάνηκε η σημαντικότητα της μελέτης της ΠΣ, καθώς και η σοβαρότητα της νόσου, η οποία επηρεάζει όχι μόνον τον πάσχοντα, αλλά και όλο το κοινωνικό του περιβάλλον. Έγινε σαφές ότι οι θεραπείες που ακολουθούνται σήμερα δεν είναι οι πλέον αποτελεσματικές και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους συχνά εμποδίζουν τον ασθενή να αισθάνεται και να δρα λειτουργικά. Τα κανναβινοειδή, έχοντας πολλαπλές θεραπευτικές δράσεις, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ΠΣ, με σκοπό την καταπολέμηση κάποιων πρωτογενών και δευτερογενών συμπτωμάτων.

Οι πιο καλά τεκμηριωμένες δράσεις τους που είναι ευεργετικές στην νόσο, είναι αυτές της νευροπροστασίας και της ανοσοκαταστολής (πρωτογενή συμπτώματα), οι οποίες φαίνεται ότι είναι κριτικής σημασίας στην εξέλιξη της νόσου. Παρόλο που τα δεδομένα που έχουμε μέχρι στιγμής φαίνεται να είναι αντικρουόμενα, ένας μεγάλος όγκος ερευνών υποδεικνύει την νευροπροστατευτική και ανοσοκατασταλτική δράση των κανναβινοειδών στην ΠΣ, σε ερευνητικά μοντέλα κυρίως, αλλά και στις κλινικές δοκιμές.

Σε ό,τι αφορά στα δευτερογενή συμπτώματα, φαίνεται ότι τα ψυχοδραστικά συστατικά της κάνναβης μπορούν να συμβάλουν στην βελτίωση της σπαστικότητας και του πόνου. Υπάρχει πληθώρα εργαστηριακών ερευνών αλλά και κλινικών δοκιμών, που υποδεικνύει την εξομάλυνση των συμπτωμάτων του πόνου και της σπαστικότητας, αν και για τη δεύτερη υπάρχει μεγάλη διάσταση μεταξύ αντικειμενικών μετρήσεων και υποκειμενικής αίσθησης των ασθενών. Φαίνεται ότι η χρήση κανναβινοειδών βελτιώνει και άλλα δευτερογενή συμπτώματα όπως δυσλειτουργίες του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, προβλήματα ύπνου και διαταραχές της διάθεσης.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε, όμως, τις ανεπιθύμητες ενέργειες των κανναβινοειδών, οι οποίες προέρχονται από την δράση τους στο ΚΝΣ: αίσθημα μέθης, ζαλάδες, δυσκολία στην επαγρύπνηση και στον χειρισμό μηχανημάτων κ.ά. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς υποστηρίζουν ότι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ανεκτές και δεν εμποδίζουν την γενικότερη λειτουργικότητά τους. Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια, που πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη, είναι τα πιθανά νευροψυχολογικά ελλείμματα που προκαλούνται από τη χρήση κανναβινοειδών. Οι γνωστικές δυσλειτουργίες που είναι αποτέλεσμα της χρήσης κάνναβης είναι γνωστές (προβλήματα στην μνήμη, στις επιτελικές λειτουργίες, στην προσοχή, στην ψυχοκινητική ταχύτητα), αν και δεν γνωρίζουμε κατά πόσο αυτές παραμένουν και έπειτα από τη διακοπή χρήσης, και πιο είναι το χρονικό διάστημα που επιμένουν. Παρόλα αυτά, δεν έχει φανεί να δημιουργούνται τέτοιου είδους ελλείμματα μετά τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων βασιζόμενων στην κάνναβη, ή συνθετικών αναλόγων των δραστικών της ουσιών.

Από την εργασία αυτή, έγινε σαφής η κλινική εικόνα της ΠΣ, τα αίτια που προκαλούν την νόσο, οι διάφοροι υπότυποι της ΠΣ και τα συμπτώματά τους, πρωτογενή και δευτερογενή, η φαρμακοθεραπεία που χρησιμοποιείται σήμερα και η αποτελεσματικότητά της. Στην συνέχεια αναλύθηκε διεξοδικά η χρήση της κάνναβης, οι επιδράσεις της χρήσης, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα στον οργανισμό, η λειτουργία του συστήματος ενδογενών κανναβινοειδών καθώς και οι θεραπευτικές αξίες των κανναβινοειδών σε πληθώρα ασθενειών-συμπτωμάτων. Τέλος, έγινε παρουσίαση εργαστηριακών ερευνών και κλινικών δοκιμών κανναβινοειδών στην ΠΣ, τα αποτελέσματά τους, η ευεργετική τους δράση στην νόσο, αλλά και οι παρενέργειές τους.

Μέσα από την ανάλυση φάνηκε η χρησιμότητα των κανναβινοειδών στην βελτίωση των συμπτωμάτων της ΠΣ, και η σχετικά καλύτερη αποτελεσματικότητά τους, σε σχέση με την φαρμακοθεραπεία που ακολουθείται στις μέρες μας. Παρόλα αυτά, οι έρευνες πρέπει να συνεχιστούν, καθώς υπάρχουν πολλές μελέτες που δεν συμφωνούν με τα θετικά αποτελέσματα των κανναβινοειδών στην ΠΣ. Μέχρι να σιγουρευτούμε για την επικινδυνότητα χρήσης τους (λόγω πιθανής ανάπτυξης κατάχρησης και εθισμού, γνωστικών ελλειμμάτων, αλλά και ψυχωτικών διαταραχών, κυρίως σε ασθενείς που έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη τέτοιων διαταραχών), καλό θα ήταν να περιοριστεί η χρήση τους σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακοθεραπεία. Η μελέτη των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων είναι ένας τομέας που αξίζει την αμέριστη προσοχή των ερευνητών, με περαιτέρω κλινικές δοκιμές, μακροχρόνιες μελέτες, ούτως ώστε να γίνει σαφής η επίδραση των κανναβινοειδών στην ΠΣ και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους έπειτα από χρόνια χρήση, και η πιθανή σωρευτική επίδραση της νόσου και των κανναβινοειδών στις γνωστικές διεργασίες.

Η παρούσα εργασία ανέδειξε ενδελεχώς τις πτυχές της θεραπευτικής κάνναβης στην ΠΣ, μέσα από ένα κριτικό πρίσμα, παρουσιάζοντας τις θετικές, αλλά και τις αρνητικές επιδράσεις των κανναβινοειδών στην νόσο, και προσπαθώντας να αναδείξει τα προβλήματα και τους περιορισμούς της χρήσης τους στην ιατρική πρακτική. Αναμένουμε νέες εξελίξεις στην έρευνα και την τεχνολογία, που θα μας επιτρέψουν να έχουμε μια πιο σαφή και καθαρή εικόνα για το εν λόγω θέμα. Η πρόοδος στην γνώση μας για την νόσο αλλά και την καταπολέμησή της, καθώς και για τη θεραπευτική αξία των κανναβινοειδών δεν φαντάζει καθόλου μακρινή και άπιαστη, πλέον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Μάρσελος Μ. (1997). *Εξαρτησιογόνες Ουσίες: Φαρμακολογία, Τοξικολογία, Ιστορία, Κοινωνιολογία, Νομοθεσία*. Αθήνα: Τυπωθήτω-ΓΙΩΡΓΟΣ ΔΑΡΔΑΝΟΣ.
- Παναγής Γ., Καστελλάκης Α. (2006). Ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών: νέοι ορίζοντες στην θεραπευτική. *Επιθεώρηση κλινικής φαρμακολογίας και φαρμακοκινητικής*, 24, 73-89.
- Achiron A., Miron S., Lavie V., Margalit R., Biegon A. (2000). Dexamabinol (HU-211) effect on experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for the treatment of acute relapses of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 102, 26–31.
- Adams I.B., Martin B.R. (1996). Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 91: 1585-1614.
- André C., Jaber-Filho J.A., Bento R.M.A., Damasceno L.M.P., MSc, Aquino-Neto F.R. (2006). Delirium Following Ingestion of Marijuana Present in Chocolate Cookies. *CNS Spectrum*, 11(4), 262-264.
- Aragona M., Onesti E., Tomassini V., Conte A., Gupta S., Gilio F., Pantano P., Pozzilli C., Inghilleri M. (2009). Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clinical Neuropharmacology*, 32(1), 41-47.
- Arevalo-Martin A. Garcia-Ovejero D., Gomez O., Rubio-Araiz A., Navarro-Galve B., Guaza C., Molina-Holgado E., Molina-Holgado F. (2008). CB2R as an emerging target for demyelinating diseases: from neuroimmune interactions to cell replacement strategies. *British Journal of Pharmacology*, 153, 216-225.
- Ascherio A., Munger K.L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectious factors. *Annals of Neurology*, 61, 504–513.
- Ashton C.H. (2008). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *British Journal of Psychiatry*, 178, 101-106.
- Baker D., Jackson S.J., Pryce G. (2007). Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis. *British Journal of Pharmacology*, 152, 649-654.
- Baker D., Pryce G., Croxford J.L., Brown P., Pertwee R.G., Huffman J.W., Layward L. (2000). Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*, 404, 84-87.
- Baker D., Pryce G., Croxford J.L., Brown P., Pertwee R.G., Makriyiannis A., Khanolkar A., Layward L, Fezza F., Bisogno T., Di Marzo V. (2001). Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J.*, 5, 300-302.

Barten L.J., Allington D.R., Procacci K.A., Rivey M.P. (2010). New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug design, development and therapy*, 4, 343-366.

Beal M.F. (1995). Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annals of Neurology*, 38, 357-366.

Beal J.A., Olson R., Laubenstein L., Morales J.O., Bellman P., Yangco B., Lefkowitz L., Plasse T.F., Shepard K.V. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management*, 10, 89-97.

Benito C., Romero J.P., Tolon R.M., Clemente D., Docagne F., Hillard C.J., Guaza C., Romero J. (2007). Cannabinoid CB1 and CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are specific markers of plaque cell subtypes in human multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2396-2402.

Benowitz N.L., Jones R.T. (1981). Cardiovascular and metabolic considerations in prolonged cannabinoid administration in man. *Journal of Clinical Pharmacology*, 21, 214S-223S.

Berrendero F., Sánchez A., Cabranes A., Puerta C., Ramos J.A., García-Merino A., Fernández-Ruiz J. (2001). Changes in cannabinoid CB(1) receptors in striatal and cortical regions of rats with experimental allergic encephalomyelitis, an animal model of multiple sclerosis. *Synapse*, 41(3), 195-202.

Bohme G.A., Laville M., Ledent C., Parmentier M., Imperato A. (2000). Enhanced long-term potentiation in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. *Neuroscience*, 95(1), 5-7.

Bortolato M., Campolongo P., Mangieri R.A., Scattoni M.L., Frau R., Trezza V., La Rana G., Russo R., Calignano A., Gessa G.L., Cuomo V., Piomelli D. (2006). Anxiolytic-like properties of the anandamide transport inhibitor AM404. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2652-2659.

Bortolato M., Mangieri R.A., Fu J., Kim J.H., Arguello O., Duranti A., Tontini A., Mor M., Tarzia G., Piomelli D. (2007). Antidepressant-like Activity of the Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitor URB597 in a Rat Model of Chronic Mild Stress. *Biological Psychiatry*, 62, 1103-1110.

Bowe C.M., Kocsis J.D., Targ E.F., Waxman S.G. (1987). Physiological effects of 4-aminopyridine on demyelinated mammalian motor and sensory fibers. *Annals of Neurology*, 22, 264-268.

Brady C.M., DasGupta R., Dalton C., Wiseman O.J., Berkley K.J., Fowler C.J. (2004). An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 10(4), 425-433.

Braida D., Pozzi M., Cavallini R., Sala M. (2001). Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940: interaction with the opioid system. *Neuroscience*, 104, 923-926.

- Breivogel C.S., Griffin G., Di Marzo V., Martin B.R. (2000). Evidence for a new G protein-coupled receptor in mouse brain. *Molecular Pharmacology*, 60(1), 155-163.
- Brenneisen R., Egli A., Elsohly M.A., Henn V., Spiess Y. (1996). The effect of orally and rectally administered delta-9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study on two patients. *International Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics*, 34, 446-452.
- Brex P.A., Cicarelli O., O'Riordan J.I., Sailer M., Thompson A.J., Miller D.H. (2002). A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 346, 158-164.
- Brooks J.W., Pryce G., Bisogno T., Jaggar SI, Hankey DJ, Brown P, Bridges D, Ledent C, Bifulco M, Rice AS, Di Marzo V, Baker D. (2002). Arvanil-induced inhibition of spasticity and persistent pain: evidence for therapeutic sites of action different from the vanilloid VR1 receptor and cannabinoid CB 1 /CB 2 receptors. *European Journal of Pharmacology*, 439, 83-92.
- Brown G.C., Bolanos J.P., Heales S.J., Clark J.B. (1995). Nitric oxide produced by activated astrocytes rapidly and inversely inhibits cellular respiration. *Neuroscience Letters*, 193, 201-204.
- Buccellato E., Carretta D., Utan A., Cavina C., Speroni E., Grassi G., Candeletti S., Romualdi P. (2011). Acute and chronic cannabinoid extracts administration affects motor function in a CREAE model of multiple sclerosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(3), 1033-1038.
- Burstein S.H., Rossetti R.G., Yagen B., Zurier R.B. (2001). Oxidative metabolism of anandamide. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 61, 29 – 41.
- Burstein S.H., Zurier R.B. (2009). Cannabinoids, endocannabinoids, and related analogs in inflammation. *The AAPS Journal*, 11(1), 109-119.
- Cabral G.A., Griffin-Thomas L. (2009). Cannabinoids as therapeutic agents for ablating neuroinflammatory disease. *Endocrine Metabolic and Immune Disorders- Drug Targets*, 8(3), 159-172.
- Calabrese P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis: an overview. *Journal of Neurology*, 253, 10-15.
- Calcagno P., Ruoppolo G., Grasso M.G., De Vincentiis M., Paolucci S. (2002). Dysphagia in multiple sclerosis – prevalence and prognostic factors. *Acta Neurologica Scandinavica*, 105, 40-43.
- Calignano A., La Rana G., Giuffrida A., Piomelli D. (1998). Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature*, 394, 277-281.
- Campbell F.A., Trammer M.R., Carroll T., Reynolds D.J.M., Moore A. (2001). Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *British Medicine Journal*, 323, 13-16.

Carlini E.A. (2004). The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) on humans. *Toxicol*, 44(4), 461-467.

Carmosino M.J., Brousseau K.M., Arciniegas D.B., Corboy J.R. (2005). Initial evaluations for multiple sclerosis in a university multiple sclerosis center: Outcomes and role of magnetic resonance imaging in referral. *Archives of Neurology*, 62, 585–590.

Cascio M.G., Gauson L.A., Stevenson L.A., Ross R.A., Petrwee, R.G. (2009). Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent α_2 adrenoreceptor agonist and moderately potent 5HT_{1A} receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology*, 159, 129-141.

Centonze D., Mori F., Koch G., Buttari F., Codecà C., Rossi S., Cencioni M.T., Bari M., Fiore S., Bernardi G., Battistini L., Maccarrone M. (2009). Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 30(6), 531-534.

Chang A.E., Shiling D.J., Stillman R.C., Goldberg N.H., Seipp C.A., Barofsky I. (1979). A-9-Tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving highdose methotrexate. *Annals of International Medicine*, 91, 819-824.

Chaperon F., Soubrie P., Puech J., Thiebot M.H. (1998). Involvement of central cannabinoid (CB1) receptors in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology*, 135, 324–332.

Cheer J.F., Kendall D.A., Marsden C.A. (2000). Cannabinoid receptors and reward in the rat: A conditioned place preference study. *Psychopharmacology*, 151, 25–30.

Collin C., Davies P., Mutiboko I.K., Ratcliffe S., Sativex Spasticity in MS Study Group (2007). Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 14(3), 290-296.

Colombo G., Agabio R., Diaz G., Lobina C., Reali R., Gessa G.L. (1998). Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR141716. *Life Science*, 63, PL113-117.

Colombo G., Agapio R., Lobina C., Reali R., Gessa G.L. (1998). Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Science*, 63, PL113-PL117.

Marmor J.B. (1998). Medical marijuana. *Western Journal of Medicine*, 168(6), 540-543.

Colombo G., Serra S., Brunetti G., Gomez R., Melis S., Vacca G., Carai M.M., Gessa L. (2002). Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology (Berl.)*, 159, 181-187.

Compton D.R., Aceto M.D., Lowe J., Martin B.R. (1996). In vivo characterization of a specific cannabinoid receptor antagonist (SR141716A): inhibition of delta 9-tetrahydrocannabinol-induced responses and apparent agonist activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277, 586-594.

Consroe P., Musty R., Rein J., Tillery W., Pertwee R. (1997). The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European Neurology*, 38(1), 44-48.

Conte A., Bettolo C.M., Onesti E., Frasca V., Iacovelli E., Gilio F., Giacomelli E., Gabriele M., Aragona M., Tomassini V., Pantano P., Pozzilli C., Inghilleri M. (2009). Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: a neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Pain*, 13(5), 472-477.

Cooper Z.D., Haney M. (2008). Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor. *Addiction Biology*, 13(2), 188-195.

Cooper Z.D., Haney M. (2009). Comparison of subjective, pharmacokinetic and physiologic effect of marijuana smoked as joints and blunts. *Drug and Alcohol Dependence*, 103(3), 107-113.

Correa F.G., Mestre L., Docagne F., Borrell J., Guaza C. (2009). The endocannabinoid anandamide from immunomodulation to neuroprotection. Implications for multiple sclerosis. *Vitamins & Hormones*, 81, 207-230.

Correa F., Mestre L., Molina-Holgado E., Arévalo-Martín A., Docagne F., Romero E., Molina-Holgado F., Borrell J., Guaza C. (2005). The role of cannabinoid system on immune modulation: therapeutic implications on CNS inflammation. *Mini-Reviews in Medical Chemistry*, 5(7), 671-675.

Coyle P.K. (2009). Disease-modifying agents in multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 12(4):273-282.

Crandall J., Matragoon S., Khalifa Y.M., Borlongan C., Tsai N.T., Caldwell R.B., Liou G.I. (2007). Neuroprotective and intraocular pressure-lowering effects of (-)Delta9-tetrahydrocannabinol in a rat model of glaucoma. *Ophthalmic Research*, 39, 69-75.

Cravatt B.F., Lichtmann A.H. (2004). The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. *Journal of Neurobiology*, 61, 149-160.

Cross A.H., Manning P.T., Keeling R.M., Schmidt R.E, Misko T.P. (1998). Peroxynitrite formation within the central nervous system in active multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 88, 45-56.

Croxford J.L. (2003). Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs*, 17(3), 179-202.

Croxford J.L., Pryce G., Jackson S.J., Ledent C., Giovannoni G., Pertwee R.G., Yamamura T., Baker D. (2008). Cannabinoid-mediated neuroprotection, not immunosuppression, may be more relevant to multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 193(1-2), 120-129.

Darmani N.A. (2001). Delta 9-tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB1 receptor antagonist/inverse agonist SR141716A. *Neuropsychopharmacology*, 24, 198-203.

Darmani N.A. (2002). The potent emetogenic effects of the endocannabinoid, 2-AG (2-arachidonylglycerol) are blocked by delta 9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300, 34-42.

Davie C.A., Barker G.J., Webb S., Tofts P.S., Thompson A.J., Harding A.E., McDonald W.I., Miller D.H. (1995). Persistent functional deficit in multiple sclerosis and autosomal dominant cerebellar ataxia is associated with axon loss. *Brain*, 118, 1583-1592.

De Fonseca F.R., Del Arco I., Bermudez-Silva F.J., AINHOA BILBAO1, Cippitelli A., Navarro M. (2004). The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol and Alcoholism*, 40(1), 2-14.

De Lago E., Fernández-Ruiz J. (2007). Cannabinoids and neuroprotection in motor-related disorders. *CNS Neurological Disorders and Drug Targets*, 6, 377-387.

De Lago E., Ligresti A., Ortar G., Morera E., Cabranes A., Pryce G., Bifulco M., Baker D., Fernandez-Ruiz J., Di Marzo V. (2004). In vivo pharmacological actions of 2 novel inhibitors of anandamide cellular uptake. *European Journal of Pharmacology*, 484, 249-257.

Degenhardt L., Hall W.D. (2008). The adverse effects of cannabinoids: implications for use of medical marijuana. *Canadian Medical Association Journal*, 178(13), 1685-1686.

Degroot A., Nomikos G.G. (2004). Genetic deletion and pharmacological blockade of CB1 receptor modulates anxiety in the shock-probe burying test. *European Journal of Neuroscience*, 20, 1059-1064.

Denney D.R., Sworowski L.A., Lynch S.G. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 967-981.

Deutsch S.I., Rosse R.B., Connor J.M., Burket J.A., Murphy M.E., Fox FJ. (2008). Current status of cannabis treatment of multiple sclerosis with an illustrative case presentation of a patient with MS, complex vocal tics, paroxysmal dystonia, and marijuana dependence treated with dronabinol. *CNS Spectrum*, 13(5), 393-403.

Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090), 1946-1949.

Di Fabio R.P., Soderberg J., Choi T., Hansen C.R., Schapiro R.T. (1998). Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 79, 141-146.

Di Marzo V., Breivogel C.S., Tao Q., Bridgen D.T., Razdan R.K., Zimmer A.M., Zimmer A., Martin B.R. (2000). Levels, metabolism and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor mediated actions of anandamide in mouse brain. *Journal of Neurochemistry*, 75, 2434-2444.

- Dinh T.P., Carpenter D., Leslie F.M., Freund T.F., Katona I., Sensi S.L., Kathuria S., Piomelli D. (2002). Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 99, 10819-10824.
- Dittel B.N. (2008). Direct suppression of autoreactivity lymphocytes in the central nervous system via the CB₂ receptor. *British Journal of Pharmacology*, 153, 271-276.
- Docagne F., Muñetón V., Clemente D., Ali C., Loría F., Correa F., Hernangómez M., Mestre L., Vivien D., Guaza C. (2007). Excitotoxicity in a chronic model of multiple sclerosis: Neuroprotective effects of cannabinoids through CB1 and CB2 receptor activation. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 34(4), 551-561.
- Downer E.J., Clifford E., Gran B., Nel H.J., Fallon P.G., Moynagh P.N. (2011). Identification of the synthetic cannabinoid R(+)-WIN55,212-2 as a novel regulator of IFN regulatory factor 3 activation and IFN-beta expression: relevance to therapeutic effects in models of multiple sclerosis. *Journal of Biological Chemistry*, 286(12), 10316-10328.
- Duncan M., Millns P., Smart D., Wright J.E., Kendall D.A., Ralevic V. (2004). Noladin ether, a putative endocannabinoid, attenuates sensory neurotransmission in the rat isolated mesenteric arterial bed via a non-CB1/CB2 G(i/o) linked receptor. *British Journal of Pharmacology*, 142(3), 509-518.
- Ebers G.C. (2001). Natural history of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 17, 16–19.
- Elkashef A., Vocci F., Huestis M., Haney M., Budney A., Gruber A., el-Guebaly N. (2008). Marijuana neurobiology and treatment. *Substance Abuse*, 23(3), 17-29.
- Elmes S.J., Jhaveri M.D., Smart D., Kendall D.A., Chapman V. (2004). Cannabinoid CB2 receptor activation inhibits mechanically evoked responses of wide dynamic range dorsal horn neurons in naïve rats and in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Neurosciences*, 20, 2311–2320.
- ElSohly M.A., Slade D. (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Science*, 78(5), 539-548.
- Eustice S., Roe B., Paterson J. (2002). Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults (Cochrane Review). *Cochrane Database and Systematic Reviews*, (2), CD002113.
- Fattore L., Martellotta M.C., Cossu G., Mascia M.S., Fratta W. (1999). CB1 cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 decreases intravenous cocaine self-administration in rats. *Behavioral Brain Research*, 104, 141–146.
- Fattore L., Spano M.S., Altea S., Angius F., Fadda P., Fratta W. (2007). Cannabinoid self-administration in rats: Sex differences and the influence of ovarian function. *British Journal of Pharmacology*, 152, 795–804.

- Felts P.A., Baker T.A., Smith K.J. (1997). Conduction in segmentally demyelinated mammalian central axons. *Journal of Neuroscience*, 17, 7267-7277.
- Felts P.A., Deerinck T.J., Ellisman M.H., Levinson S.R., Schwartz T.L., Smith K.J. (1998). Sodium and potassium channel immunolocalization in demyelinated and remyelinated central axons. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 24, 154-155.
- Flensner G., Lindencrona C. (2002). The coolingsuit: case studies of its influence on fatigue among eight individuals with multiple sclerosis. *Journal of Advanced Nursing*, 37, 541–550.
- Freeman R.M., Adekanmi O., Waterfield M.R., Waterfield A.E., Wright D., Zajicek J. (2006). The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *International Urogynecology Journal of Pelvic Floor Dysfunction*, 17(6), 636-641.
- Freund T.F., Katona I., Piomelli D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiologic Reviews*, 83, 1017-1066.
- Fride E., Ginzburg Y., Breuer A., Bisogno T., Di Marzo V., Mechoulam R. (2001). Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. *European Journal of Pharmacology*, 419, 207-214.
- Fried P.A. (1995). The Ottawa prenatal prospective study (OPPS): methodological issues and findings-It's easy to throw the baby out with bath water. *Life Sciences*, 56, 2159-2168.
- Fuentes J.A., Ruiz-Gayo M., Manzanares J., Vela G., Reche I., Corchero J. (1999). Cannabinoids as potential new analgesics. *Life Sciences*, 65, 675-685.
- Fujino M., Funeshima N., Kitazawa Y., Kimura H., Amemiya H., Suzuki S., Li X.K. (2003). Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by FTY720 treatment. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305(1), 70-77.
- Fujiwara M., Egashira N. (2004). New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: abnormal behaviors associate with CB1 cannabinoid receptor and development of therapeutic application. *Journal of Pharmacological Science*, 96(4), 362–366.
- Furlan A., Brosseau L., Welch V., Wong J. (2002). Massage for low back pain. *Cochrane Database and Systematic Reviews*, (2):CD001929.
- Gale C.R., Martyn C.N. (1995). Migrant studies in multiple sclerosis. *Progress in Neurobiology*, 47, 425–448.
- Galiegue S., Mary S., Marchand J., Doussosoy D., Carriere D., Carrayon P., Bouaboula M., Shire D., Le Fur G., Casellas P. (1995). Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European Journal of Biochemistry*, 232, 54-61.
- Garcia-Ovejero D., Arevalo-Martin A., Petrosino S., Docagne F., Hagen C., Bisogno T., Watanabe M., Guaza C., Di Marzo V., Molina-Holgado E. (2009). The endocannabinoid

system is modulated in response to spinal cord injury in rats. *Neurobiology of Disease*, 33, 57–71.

Ghuran A., Nolan J. (2000). Recreation drug misuse: issues for the cardiologist. *Heart*, 83, 627-633.

Gilbert G.L., Kim H.J., Waataja J.J., Thayer S.A. (2007). Delta9-tetrahydrocannabinol protects hippocampal neurons from excitotoxicity. *Brain Research*, 1128, 61–69.

Gill E.W., Paton W.D.M., Pertwee R.G. (1970). Preliminary experiments on the chemistry and pharmacology of cannabis. *Nature*, 228, 134-136.

Giuffrida A., Beltramo M., Piomelli D. (2001). Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298, 7-14.

Giuffrida A., Leweke F.M., Gerth C.W., Schreiber D., Koethe D., Faulhaber J., Klosterkötter J., Piomelli D. (2004). Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*, 29, 2108–2114.

Gkoumassi E., Dekkers B.G., Dröge M.J., Elzinga C.R., Schmidt M., Meurs H., Zaagsma J., Nelemans S.A. (2007). Virodhamine and CP55,940 modulate cAMP production and IL-8 release in human bronchial epithelial cells. *British Journal of Pharmacology*, 151(7), 496-502.

Goldacre M.J., Seagreat V., Yeates D., Acheson E.D. (2004). Skin cancer in people with multiple sclerosis: a record linkage study. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 58, 142–144.

Gong J.P., Onaivi E.S., Ishiguro H., Liu Q.R., Tagliaferro P.A., Brusco A., Uhl G.R. (2006). Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Research*, 1071(1), 10-23.

Goodkin D.E. (1998). Interferon beta therapy for multiple sclerosis. *Lancet*, 352, 1486-1487.

Gorter R., Seifried M., Volberding P. (1992). Dronabinol effects on weight in patients with HIV infection. *AIDS*, 6, 127.

Grant I., Gonzalez R., Carey C.L., Natarajan L., Wolfson T. (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 679–689.

Greenberg H.S., Werness S.A., Pugh J.E., Andrus R.O., Anderson D.J., Domino E.F. (1994). Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 55, 324-328.

Guindon J., Hohmann A.G. (2009). The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurological Disorders and Drug Targets*, 8(6), 403–421.

Guthikonda B., Baker J., Mattson D.H. (1998). Interferon-beta-1-b (INF-B) decreases induce nitric oxide (NO) production by a human astrocytoma cell line. *Journal of Neuroimmunology*, 82, 133-139.

Guzmán M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Reviews Cancer*, 3, 745-755.

Hammond S.R., English D.R., McLeon J.G. (2000). The age range of risk of developing multiple sclerosis. Evidence from a migrant population in Australia. *Brain*, 123, 968–974.

Hampson A.J., Bornheim L.M., Scanziani M., Yost C.S., Gray A.T., Hansen B.M., Leonoudakis D.J., Bickler P.E. (1998). Dual effects of anandamide on NMDA receptor mediated responses and neurotransmission. *Journal of Neurochemistry*, 70, 671-676.

Hampson A.J., Grimaldi M., Axelrod J., Wink D. (1998). Cannabidiol and (-) Δ^9 -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 95, 8268-8273.

Han C.J., Robinson J.K. (2001). Cannabinoid modulation of time estimation in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 115, 243-246.

Hart C.L., Haney M., Ward A.S., Fischman M.W., Foltin R.W. (2002). Effects of oral THC maintenance on smoked marijuana self-administration. *Drug & Alcohol Dependence*, 67, 301–309.

Hawkes C.H., Macgregor A.J. (2009). Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Multiple Sclerosis*, 15, 661–667.

Henry J.D., Beatty W.W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 44, 1166–1174.

Henze T., Rieckmann P., Toyka K.V. (2006). Symptomatic treatment of multiple sclerosis. *European Neurology*, 56, 78-105.

Herkenham M., Lynn A.B., Little M.D., Johnson M.R., Melvin L.S., de Costa B.R., Rice K.C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 87, 1932-1936.

Herkenham M., Mackie K., Martin B.R., Mechoulam R., Pertwee R.G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, 54(2), 161-202.

Hirst R.A., Lambert D.G., Notcutt W.G (1998). Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *British Journal of Anaesthesia*, 81, 77-84.

Hohmann A.G., Suplita R.L., Bolton N.M., Neely M.H., Fegley D., Mangieri R., Krey J.F., Walker J.M., Holmes P.V., Crystal J.D., Duranti A., Tontini A., Mor M., Tarzia G., Piomelli D. (2005). An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*, 435, 1108 – 1112.

- Hohmann A.G., Suplita R.L. (2006). Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *The AAPS Journal*, 8(4), E693-708.
- Honarmand K., Tierney M.C., O'Connor P., Feinstein A. (2011). Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 76(13), 1153-1160.
- Hosking R.D., Zajicek J.P. (2008). Therapeutic potential of cannabinoids in pain medicine. *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), 59–68.
- Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I., Cabral G., Casellas B., Devane W.A., Felder C.C., Hu S.S.-J., Bradshaw H.B., Benton V.M., Chen J.S.-C., Huang S.M., Minassi A., Bisogno T., Masuda K., Tan B., Roskoski R. Jr, Cravatt B.F., Di Marzo V., Walker J.M. (2009). The biosynthesis of NADA, a putative endocannabinoid and endovanilloid, via conjugation of arachidonic acid with dopamine. *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*, 81(4), 291-301.
- Huang S.M., Bisogno T., Petros T.J., Chang S.Y., Zavitsanos P.A., Zipkin R.E., Sivakumar R., Coop A., Maeda D.Y., De Petrocellis L., Burstein S., Di Marzo V., Walker J.M.. (2001). Identification of a new class of molecules, the arachidonyl amino acids, and characterization of one member that inhibits pain. *The Journal of Biological Chemistry*, 276, 42639 – 42644.
- Huestis M.A., Boyd S.J., Heischman S.J., Preston K.L., Bonnet D., Le Fur G., Gorelick D.A. (2007). Single and multiple doses of rimonabant antagonize acute effects of smoked cannabis in male cannabis users. *Psychopharmacology*, 194, 505–15.
- Hughes L.E., Smith P.A., Bonel S., Natt R.S., Wilson C., Rashid T. (2003). Cross reactivity between related sequences found in *Acinetobacter* spp. *Pseudomonas aeruginosa*, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 144, 105-115.
- Hurwitz B.J. (2009). The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 12, 4, 226-230.
- Iacovides A., Andreoulakis E. (2011). Bipolar disorder and resembling special psychopathological manifestations in multiple sclerosis: a review. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(4):336-340.
- Italian Group for Antiemetic Research (1995). Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Annals of Oncology*, 6, 805-810.
- Iuvone T., Esposito G., De Filippis D., Scuderi C., Steardo L. (2009). Cannabidiol: a promising drug for neurodegenerative disorders? *CNS, Neuroscience & Therapeutics*, 15(1), 65-75.
- Iversen L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252-1270.

- Jackson S.J., Baker D., Cuzner M.L., Diemel L.T. (2004). Cannabinoid-mediated neuroprotection following interferon-gamma treatment in a three-dimensional mouse brain aggregate cell culture. *European Journal of Neuroscience*, 20(9), 2267–2275.
- Jackson S.J., Diemel L.T., Pryce G., Baker D. (2005). Cannabinoids and neuroprotection in CNS inflammatory disease. *Journal of Neurological Sciences*, 233(1-2), 21-25.
- Jackson S.J., Pryce G., Diemel L.T., Cuzner M.L., Baker D. (2005). Cannabinoid-receptor 1 null mice are susceptible to neurofilament damage and caspase 3 activation. *Neuroscience*, 134(1), 261-268.
- Jan T.R., Su S.T., Wu H.Y., Liao M.H. (2007). Suppressive effects of cannabidiol on antigen-specific antibody production and functional activity of splenocytes in ovalbumin-sensitized BALB/c mice. *International Immunopharmacology*, 7, 773–780.
- Jay W.M., Green K. (1983). Multiple drop study of topically applied 1% delta-9-tetrahydrocannabinol in human eyes. *Archives of Ophthalmology*, 101, 591-593.
- Johns A. (2001). Psychiatric effects of cannabis. *British Journal of Psychiatry*, 178, 116-122.
- Julien R.M. (2003). *Βασικές Αρχές Ψυχοφαρμακολογίας*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Julius D., Basbaum A.I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413:203–210
- Wang Y., Kaminski N.E., Wang D.H. (2005). VR1-Mediated Depressor Effects During High-Salt Intake Role of Anandamide. *Hypertension*, 46(4), 986-991.
- Justinova Z., Tanda G., Redhi G.H., Goldberg S.R. (2003). Self-administration of Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) by drug naive squirrel monkeys. *Psychopharmacology*, 169, 135–140.
- Kahana E., Alter M., Zilber N., The Israeli MS Study Group. (2008). Environmental factors determine multiple sclerosis risk in migrant to Israel. *Multiple Sclerosis*, 14(1), S69–70.
- Kaji R., Sumner A.J. (1989). Effect of digitalis on central demyelination block in vivo. *Annals of Neurology*, 25, 159-165.
- Kalat J.W. (2001). *Βιολογική Ψυχολογία. Τόμος Α'.* Αθήνα: Εκδόσεις «ΕΛΛΗΝ».
- Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. (2004). *Βασικές Αρχές Νευροεπιστημών Ι.* Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. (2006). *Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά.* Ηράκλειο Κρήτης: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Kappos L., Gold R., Miller D.H., Macmanus D.G., Havrdova E., Limmroth V., Polman C.H., Schmierer K., Yousry T.A., Yang M., Eraksoy M., Meluzinova E., Rektor I., Dawson K.T., Sandrock A.W., O'Neill G.N., BG-12 Phase IIb Study Investigators (2008). Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*, 372(9648), 1463–1472.

- Karanian D.A., Brown Q.B., Makriyannis A., Kosten T.A., Bahr B.A. (2005). Dual modulation of endocannabinoid transport and fatty acid amide hydrolase protects against excitotoxicity. *Journal of Neurosciences*, 25, 7813–7820.
- Kathuria S., Gaetani S., Fegley D., Valiño F., Duranti A., Tontini A., Mor M., Tarzia G., La Rana G., Calignano A., Giustino A., Tattoli M., Palmery M., Cuomo V., Piomelli D. (2003). Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nature Medicine*, 9, 76 – 81.
- Katona S., Kaminski E., Sanders H., Zajicek J. (2005). Cannabinoid influence on cytokine profile in multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 140(3), 580-585.
- Khanolkar A.D., Makriyannis A. (1999). Structure-activity relationships of anandamide, an endogenous cannabinoid ligand. *Life Science*, 65, 607-616.
- Killestein J., Hoogervorst E.L., Reif M., Blauw B., Smits M., Uitdehaag B.M., Nagelkerken L., Polman C.H. (2003). Immunomodulatory effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 137(1-2), 140-143.
- Killestein J., Hoogervorst E.L., Reif M., Kalkers N.F., Van Loenen A.C., Staats P.G., Gorter R.W., Uitdehaag B.M., Polman C.H. (2002). Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*, 58(9), 1404-1407.
- Klein T.W., Newton C., Zhu W., Daaka Y., Friedman H. (1995). Delta-9-tetrahydrocannabinol, cytokines, and immunity to *Legionella pneumophila*. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 209(3), 205–212.
- Knoller N., Shoshan I., Reichenthal E., Razon N., Rappaport Z.H., Biegon A. (2002). Dexanabinol (HU-211) in the treatment of severe closed injury: a randomized, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Critical Care Medicine*, 30, 548-554.
- Koch J.E. (2001). Delta 9-THC stimulates food intake in Lewis rats. Effects on chow, high-fat and sweet high-fat diets. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 68, 539-543.
- Köfalvi A., Pereira M.F., Rebola N., Rodrigues R.J., Oliveira C.R., Cunha R.A. (2007). Anandamide and NADA bi-directionally modulate presynaptic Ca²⁺ levels and transmitter release in the hippocampus. *British Journal of Pharmacology*, 151(4), 551-563.
- Kolb B., Whishaw I.Q. (2009). *Εγκέφαλος και Συμπεριφορά 1*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Kollarik M., Udem B.J. (2004). Activation of bronchopulmonary vagal afferent nerves with bradykinin, acid and vanilloid receptor agonists in wild-type and TRPV1^{-/-} mice. *Journal of Physiology*, 555(1), 115-123.
- Koller H., Buchholz J., Siebler M. (1996). Cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients inactivates neuronal Na⁺ current. *Brain*, 119, 457-463.
- Kondziolka D., Lunsford L.D., Flickinger J.C. (2002). Stereotactic radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. *The Clinical Journal of Pain*, 18, 42–47.

Kubajewska I., Constantinescu C.S. (2010). Cannabinoids and experimental models of multiple sclerosis. *Immunobiology*, (8), 647-657.

Kurzthaler I., Bodner T., Kemmler G., Entner T., Wissel J., Berger T., Fleischhacker W.W. (2005). The effect of nabilone on neuropsychological functions related to driving ability: an extended case series. *Human Psychopharmacology*, 20(4), 291-293.

Laine K., Jarvinen K., Mechoulam R., Breuer A., Järvinen T. (2002). Comparison of the enzymatic stability and intraocular pressure effects of 2-Arachidonylglycerol and noladin ether, a novel putative endocannabinoid. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 43, 3216-22.

Lee S.F., Newton C., Widen R., Friedman H., Klein T.W. (2001). Differential expression of cannabinoid cb(2) receptor mRNA in mouse immune cell subpopulations and following b cell stimulation. *European Journal of Pharmacology*, 423(2-3), 235-241.

Lekhan S.E., Rowland M. (2009). Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurology*, 9(59), 1-6.

Lepore M., Liu X., Savage V., Matalon D., Gardner E.L. (1996). Genetic differences in Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-induced facilitation of brain stimulation reward as measured by a rate frequency curve-shift electrical brain stimulation paradigm in three different rat strains. *Life Sciences*, 58, PL365-372.

Lichtman A.H., Leung D., Shelton C.C., Saghatelian A., Hardouin C., Boger D.L., Cravatt B.F. (2004). Reversible inhibitors of fatty acid amide hydrolase that promote analgesia: evidence for an unprecedented combination of potency and selectivity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311, 441 – 448.

Lienau F.S., Füllgraf H., Moser A., Feuerstein T.J. (2007). Why do cannabinoids not show consistent effects as analgetic drugs in multiple sclerosis? *European Journal of Neurology*, 14(10), 1162-1169.

Ligresti A., Bisogno T., Matias I., De Petrocellis L., Cascio M.G., Cosenza V., D'argenio G., Scaglione G., Bifulco M., Sorrentini I., Di Marzo V. (2003). Possible endocannabinoid control of colorectal cancer growth. *Gastroenterology*, 125, 677-687.

Litvan J., Grafman J., Vendrell P., Martinez J.M., Junqué C., Vendrell J.M., Barraquer-Bordas J.L. (1988). Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis: exploring the working memory system. *Archives of Neurology*, 45, 607-610.

Lo A. (2008). Advancement of therapies for neuroprotection in multiple sclerosis. *Expert Reviews of Neurotherapeutics*, 8(9), 1355-1366.

Loría F., Petrosino S., Mestre L., Spagnolo A., Correa F., Hernangómez M., Guaza C., Di Marzo V., Docagne F. (2008). Study of the regulation of the endocannabinoid system in a virus model of multiple sclerosis reveals a therapeutic effect of palmitoylethanolamide. *European Journal of Neuroscience*, 28(4), 633-641.

Lyman W.D., Sonett J.R., Brosnan C.F., Elkin R., Bornstein M.B. (1989). Δ -9-Tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, 23, 73–81.

Maccarrone M., Wenger T. (2005). Effects of cannabinoids on hypothalamic and reproductive function. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 168, 555–571.

Mahadevan A., Razdan R.K. (2005). Further advances in the synthesis of endocannabinoid-related ligands. *The AAPS Journal*, 7(2), 496-502.

Malfitano A.M., Matarese G., Bifulco M. (2005). From cannabis to endocannabinoids in multiple sclerosis: a paradigm of central nervous system autoimmune diseases. *Current Drug Targets & CNS Neurological Disorders*, 4(6), 667-675.

Malfitano A.M., Proto M.C., Bifulco M. (2008). Cannabinoids in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(5), 847-853.

Manzanares J., Julian M.D., Carrascosa A. (2006). Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Current Neuropharmacology*, 4, 239-257.

Maresz K., Pryce G., Ponomarev E.D., Marsicano G., Croxford J.L., Shriver L.P., Ledent C., Cheng X., Carrier E.J., Mann M.K., Giovannoni G., Pertwee R.G., Yamamura T., Buckley N.E., Hillard C.J., Lutz B., Baker D., Dittel B.N. (2007). Direct suppression of CNS autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB1 on neurons and CB2 on autoreactive T cells. *Nature Medicine*, 13(4), 492–497.

Marinelli S., Di Marzo V., Florenzano F., Fezza F., Viscomi M.T., van der Stelt M., Bernardi G., Molinari M., Maccarrone M., Mercuri N.B. (2007). N-Arachidonoyl-Dopamine tunes synaptic transmission onto dopaminergic neurons by activating both cannabinoid and vanilloid receptors. *Neuropsychopharmacology*, 32, 298-308.

Marrie R.A. (2004). Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet Neurology*, 3:709–718.

Marsicano G., Wotjak C.T., Azad S.C., Bisogno T., Rammes G., Cascio M.G., Hermann H., Tang J., Hofmann C., Zieglgänsberger W., Di Marzo V., Lutz B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418, 530-534.

Martin B.R., Wiley J.L. (2004). Mechanism of action of cannabinoids: How it may lead to treatment of cachexia, emesis and pain. *Journal of Supportive Oncology*, 2, 305-316.

Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T.I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561-564.

Mavrikaki M., Markaki E., Nomikos G.G., Panagis G. (2010). Chronic WIN55,212-2 elicits sustained and conditioned increases in intracranial self-stimulation thresholds in the rat. *Behavioral Brain Research*, 209(1), 114-118.

McPartland J.M. (2008). The endocannabinoid system: an osteopathic perspective. *Journal of the American Osteopathic Association*, 108, 586-600.

McQueen D.S., Bond SM, Smith PJ, Balali-Mood K, Smart D. (2004). Cannabidiol lacks the vanilloid VR-mediated vasorespiratory effects of capsaicin and anandamide in anaesthetized rats. *European Journal of Pharmacology*, 491(2-3), 181-189.

Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N.E., Schatz A.R., Gopher A., Almog S., Martin B.R., Compton D.R. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 50(1), 83-90.

Mechoulam R., Hanus L. (2001). The cannabinoids: An overview. Therapeutic implications in vomiting and nausea after cancer chemotherapy, in appetite promotion, in multiple sclerosis and in neuroprotection. *Pain Research & Management*, 6(2), 67-73.

Mechoulam R., Shohami E. (2007). Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Molecular Neurobiology*, 36, 68-74.

Meinck H.M., Schonle P.W., Conrad B. (1989). Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 236(2), 120-122.

Meng I.D., Manning B.H., Martin W.J., Fields H.L. (1998). An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature*, 395, 381-383.

Mestre L., Docagne F., Correa F., Loría F., Hernangómez M., Borrell J., Guaza C. (2009). A cannabinoid agonist interferes with the progression of a chronic model of multiple sclerosis by downregulating adhesion molecules. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 40(2), 258-266.

Micale V., Massola C., Drago F. (2007). Endocannabinoids and neurodegenerative diseases. *Pharmacological Research*, 56, 382-392.

Milo R., Kahana E. (2010) Multiple Sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmune Reviews*, 9, 387-394.

Moll C., Mourre C., Lazdunski M., Ulrich J. (1991). Increase of sodium channels in demyelinated lesion of multiple sclerosis. *Brain Research*, 556, 311-316.

Morgan N.H., Stanford I.M., Woodhall G.L. (2009). Functional CB2 type cannabinoid receptors at CNS synapses. *Neuropharmacology*, 57(4), 356-368.

Mottershead J.P., Clements M., Thornton L.S., Scaravilli F., Newcombe J., Cuzner M.L., Mukerji G., Yiangou Y., Agarwal S.K., Anand P. (2010). Increased cannabinoid receptor 1-immunoreactive nerve fibers in overactive and painful bladder disorders and their correlation with symptoms. *Urology*. 75(6), 1514.e15-20.

Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61-65.

Murillo-Rodríguez E., Sánchez-Alavez M., Navarro L., Martínez-González D., Drucker-Colín R., Prospéro-García O. (1998). Anandamide modulates sleep and memory in rats. *Brain Research*, 812(1-2), 270-274.

Naef M., Curatolo M., Petersen-Felix S., Arendt-Nielsen L., Zbinden A., Brenneisen R. (2003). The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *Pain*, 105, 79-98.

Nagai H., Egashira N., Sano K., Ogata A., Mizuki A., Mishima K. (2006). Antipsychotics improve D9-tetrahydrocannabinol-induced impairment of the prepulse inhibition of the startle reflex in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 84, 330–336.

Naveh N., Weissman C., Muchtar S., Benita S., Mechoulam R. (2000). A submicron emulsion of HU-211, a synthetic cannabinoid, reduces intraocular pressure in rabbits. *Graefe's Archives for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 238, 334–338.

Ni X., Geller E.B., Eppihimer M.J., Eisenstein T.K., Adler M.W., Tuma R.F. (2004). WIN 55212-2, a cannabinoid receptor agonist, attenuates leukocyte/endothelial interactions in an experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Multiple Sclerosis*, 10(2), 158–164.

Njie Y.F., Kumar A., Qiao Z., Zhong L., Song Z.H. (2006). Nolidin ether acts on trabecular meshwork cannabinoid (CB1) receptors to enhance aqueous humor outflow facility. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(5), 1999-2005.

Nordin M., Nystrom B., Wallin U., Hagbarth K.E. (1984). Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. *Pain*, 20, 231-245.

Notcutt W., Price M., Miller R., Newport S., Phillips C., Simmons S., Sansom C. (2004). Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia*, 59(5), 440-452.

Noyes R., Brun K.F., Avery D.H., Canter A. (1975). The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 18, 84-89.

O'Connor P., Comi G., Montalban X., Antel J., Radue E.W., de Vera A., Pohlmann H., Kappos L., FTY720 D2201 Study Group (2009). Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study. *Neurology*, 72(1), 73–79.

Okuda D.T., Mowry E.M., Beheshtian A., Waubant E., Baranzini S.E., Goodin D.S., Hauser S.L., Pelletier D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72, 800–805.

- Ordidge R., Miller D., McDonald W.I. (1999). Correlation of myelin content, axonal density and NMR findings in the spinal cord post mortem in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 245, 370.
- Osborne N.N., Casson R.J., Wood J.P., Chidlow G., Graham M., Melana J. (2004). Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Progressive Retinal and Eye Research*, 23, 91–147.
- Paci M. (2003). Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 35, 2–7.
- Page S.A., Verhoef M.J. (2006). Medical marijuana use. Experiences of people with multiple sclerosis. *Canadian Family Physician*, 52, 64-65.
- Page S.A., Verhoef M.J., Stebbins R.A., Metz L., Levy J.C. (2003). Cannabis use as described by people with multiple sclerosis. *Canadian Journal Neurological Science*, 30, 201-205.
- Pagotto U., Marsicano G., Cota D., Lutz B., Pasquali R. (2006). The emerging role of endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Reviews*, 27(1), 73-100.
- Palazzo E., Marabese I., de Novellis V., Oliva P., Rossi F., Berrino L., sca Rossi F., Maione S. (2001). Metabotropic and NMDA glutamate receptors participate in the cannabinoid-induced antinociception. *Neuropharmacology*, 40, 319-326.
- Panikashvili D., Mechoulam R., Beni S.M., Alexandrovich A., Shohami E. (2005). CB 1 cannabinoid receptors are involved in neuroprotection via NF-B inhibition. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25, 477-484.
- Panikashvili D., Simeonidou C., Ben-Shabat S., Hanus L., Breuer A., Mechoulam R., Shohami E. (2001). An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature*, 413, 527-531.
- Patti F., Ciancio M.R., Reggio E., Lopes R., Palermo F., Cacopardo M., Reggio A. (2002). The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 249, 1027–1033.
- Pertwee R.G. (2002). Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*, 95(2), 165-174.
- Pertwee R.G. (2005). The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *The AAPS journal*, 7(3), 625-654.
- Pertwee R.G. (2007). GPR55: a new member of the cannabinoid receptor clan? *British Journal of Pharmacology*, 152, 984-986.
- Pertwee R.G. (2008). The diverse CB₁ and CB₂ receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 Tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 Tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*, 153, 199-215.

- Pertwee R.G., Ross R.A. (2002). Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids*, 66(2-3), 101-121.
- Petro D.J., Ellenberger C. Jr (1981). Treatment of human spasticity with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Clinical Pharmacology*, 21, 413S-416S.
- Petzold A., Thompson A.J., Giovannoni G., Cuzner M.L., Baker D. (2003). Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain*, 126(Pt10), 2191–2202.
- Pinkston J.B., Alekseeva N. (2006). Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *Neurological Research*, 28(3):284-290.
- Pisanu A., Acquas E., Fenu S., Di Chiara G. (2006). Modulation of D9THC-induced increase of cortical and hippocampal acetylcholine release by mu opioid and D-1 dopamine receptors. *Neuropharmacology* 50: 661–670.
- Pistis M., Ferraro L., Pira L., Flore G., Tanganelli S., Gessa G.L., Devoto P. (2002). D9-Tetrahydrocannabinol decreases extracellular GABA and increases extracellular glutamate and dopamine levels in the rat prefrontal cortex: an in vivo microdialysis study. *Brain Research*, 948: 155–158.
- Polman C.H., Reingold S.C., Edan G., Filippi M., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Metz L.M., McFarland H.F., O'Connor P.W., Sandberg-Wollheim M., Thompson A.J., Weinshenker B.G., Wolinsky J.S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology*, 58, 840–846.
- Porcella A., Maxia C., Gessa G.L., Pani L. (2003). The synthetic cannabinoids WIN-55,212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *European Journal of Neuroscience*, 13, 409–12.
- Portella G., Laezza C., Laccetti P., De Petrocellis L., Di Marzo V., Bifulco M. (2003). Inhibitory effects of cannabinoid CB 1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J.*, 17, U458-U474.
- Porter A.C., Felder C.C. (2001). The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacology & Therapeutics*, 90, 45-60.
- Porter A.C., Sauer J.M., Knierman M.D., Becker G.W., Berna M.J., Bao J., Nomikos G.G., Carter P., Bymaster F.P., Leese A.B., Felder C.C. (2002). Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301(3), 1020-1024.
- Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L., McDonald W.I., Davis F.A., Ebers G.C., Johnson K.P., Sibley W.A., Silberberg D.H., Tourtellotte W.W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13, 227–231.

Poso A., Huffman J.W. (2008). Targeting the cannabinoid CB2 receptor: modeling and structural determinants of CB2 selective ligands. *British Journal of Pharmacology*, 153, 335-346.

Prineas J.W., Barnard R.O., Kwon E.E., Sharer L.R., Cho E.S. (1993). Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. *Annals of Neurology*, 33, 137-151.

Pryce G., Ahmed Z., Hankey D.J.R., Jackson S.J., Croxford J.L., Pocock J.M., Ledent C., Petzold A., Thompson A.J., Giovannoni G., Cuzner M.L., Baker D. (2003). Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain*, 126, 219–2202.

Pryce G., Baker D. (2005). Emerging properties of cannabinoid medicines in management of multiple sclerosis. *Trends in Neurosciences*, 28, 272–276.

Pryce G., Baker D. (2007). Control of spasticity in a multiple sclerosis model is mediated by CB₁, not CB₂, cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology*, 150, 519-525.4

Rahn E.J., Hohmann A.G. (2009). Cannabinoids as pharmacotherapy in neuropathic pain: from the bench to bedside. *Neurotherapeutics*, 6(4), 713-737.

Rajesh M., Mukhopadhyay P., Bátkai S., Haskó G., Liaudet L., Drel V.R., Obrosova I.G., Pacher P. (2007). Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 293(1), H610-619.

Rao S.M., Leo G.J., Ellington L., Nauertz T., Bernardin L., Unverzagt F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41, 692–696.

Rasminsky M. (1987), Spontaneous activity and cross-talk in pathological nerve fibers. *Research Publications- Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 65, 39-49.

Reibaud M., Obinu M.C., Ledent C., Parmentier M., Böhme G.A., Imperato A. (1999). Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knock-out mice. *European Journal of Pharmacology*, 379, R1-2.

Richardson J.D., Kilo S., Hargreaves K.M. (1998). Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. *Pain*, 75, 111–9.

Rieder S.A., Chauhan A., Singh U., Nagarkatti M., Nagarkatti P. (2010). Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology*, 215(8), 598-605.

Rivera-Quinones C., McGavern D., Schmelzer J.D., Hunter S.F., Low P.A., Rodriguez M. (1998). Absence of neurological deficits following extensive demyelination in a class I-deficient murine model of multiple sclerosis. *Nature Medicine*, 4, 187-193.

Rivers J.R., Ashton J.C. (2010). The development of cannabinoid CBII receptor agonists for the treatment of central neuropathies. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 10(1), 47-64.

- Robson P. (2001). Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Brit J Psychiat*, 178, 107-115.
- Rog D.J., Nurmikko T.J., Friede T., Young C.A. (2005). Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*, 65(6), 812-819.
- Rog D.J., Nurmikko T.J., Young C.A. (2007). Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther.*, 29(9), 2068-2079.
- Rossi S., Bernardi G., Centonze D. (2010). The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative processes of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology*, 224(1), 92-102.
- Rossi S., Furlan R., De Chiara V., Musella A., Lo Giudice T., Mataluni G., Cavasinni F., Cantarella C., Bernardi G., Muzio L., Martorana A., Martino G., Centonze D. (2009). Exercise attenuates the clinical, synaptic and dendritic abnormalities of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurobiology of Disease*, 36(1), 51-59.
- Rushton W.A.H. (1937) Initiation of the propagated disturbance. *Proceedings of the Royal Society London*, B124, 210-243.
- Russo E.B. (2008). Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(1), 245-259.
- Russo E., Guy G.W. (2006). A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical Hypotheses*, 66(2), 234-246.
- Ryberg E., Larsson N., Sjögren S., Hjorth S., Hermansson N.O., Leonova J., Elebring T., Nilsson K., Drmota T., Greasley P.J. (2007). The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British Journal of Pharmacology*, 152(7), 1092-1101.
- Sadock B.J., Sadock V.A. (2007). *Kaplan and Sadock's Εγχειρίδιο κλινικής ψυχιατρικής*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσαζ.
- Salemi G., Callari G., Gammino M., Battaglieri F., Cammarata E., Cuccia G., D'Amelio M., Lupo I., Ragonese P., Savettieri G. (2004). The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: a cohort study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(1), 23–26.
- Sanchez A.J., Gonzalez-Perez P., Galve-Roperh I., Garcia-Merino A. (2006). R-(+)-[2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-pyrrolo-[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-naphthalenylmethanone (WIN-2) ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces encephalitogenic T cell apoptosis: partial involvement of the CB(2) receptor. *Biochemical Pharmacology*, 72(12), 1697–1706.
- Sawcer S. (2008). The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*, 131, 3118-3131.

Schon F., Hart P.E., Hodgson T.L., Pambakian A.L.M., Ruprah M., Williamson E.M., Kenard C. (1999). Suppression of pendular nystagmus by smoking cannabis in a patient with multiple sclerosis. *Neurology*, 53, 2209-2210.

Schlosburg J.E., Kinsey S.G., Lichtman A.H. (2009). Targeting fatty acid amide hydrolase (FAAH) to treat pain in inflammation. *The AAPS Journal*, 11(1), 39-44.

Schumaker G.A., Beebe G., Kilber R.F., Kurland L.T., Kurtzke J.F., McDowell F. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of NY Academy of Science*. 122, 552-568.

Schwartz R.H., Voth E.A., Sheridan M.J. (1997). Marijuana to prevent nausea and vomiting in cancer patients: a survey of clinical oncologists. *Southern Medical Journal*, 90, 167-172.

Schwilke E.W., Schwoppe D.M., Karschner E.L., Lowe R.H., Darwin W.D., Kelly D.L., Goodwin R.S., Gorelick D.A., Huestis M.A. (2009). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), 11-Hydroxy-THC and 11-Nor-9-Carboxy-THC plasma pharmacokinetics during and after continuous high-dose oral THC. *Clinical Chemistry*, 55(12), 2180-2189.

Sewell D.L., Reinke E.K., Hogan L.H., Sandor M., Fabry S. (2002). Immunoregulation of CNS autoimmunity by helminth and mycobacterial infections. *Immunology Letters*, 82, 101-110.

Shire D., Carillon C., Kaghad M., Calandra B., Rinaldi-Carmona M., Le Fur G., Caput D., Ferrara P. (1995). An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from an alternative splicing. *The Journal of Biological Chemistry*, 270(8), 3726-3731.

Shire D., Le Fur G., Casellas P. (1995). Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European Journal of Biochemistry*, 232, 54-61.

Shoemaker J.L., Joseph B.K., Ruckle M.B., Mayeux P.R., Prather P.L. (2005). The endocannabinoid noladin ether acts as a full agonist at human CB2 cannabinoid receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 341(2), 868-875.

Shrager P., Rubinstein C.T. (1990). Optical measurement of conduction in single demyelinated axons. *Journal of General Physiology*, 95, 867-890.

Shrager P. (1993). Axonal coding of action potentials in demyelinated nerve fibers. *Brain Research*, 619, 278-290.

Sicotte M.L., Liva S.M., Klutch R., Pfeiffer P., Bouvier S., Odesa S., Wu T.C., Voskuhl R.R. (2002). Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Annals of Neurology*, 52(4), 421-428.

Sim-Selley LJ, Martin BR (2002). Effect of chronic administration of R-(ω)-[2,3-dihydro-5-methyl-3-[(morpholinyl)methyl]pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazinyl]-(1-naphthalenyl)

methanone mesylate (WIN55,212-2) or D9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor adaptation in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303, 36–44.

Smith K.J., Blakemore W.F., McDonald W.I. (1981). The restoration of conduction by central remyelination. *Brain*, 104, 383-404.

Smith K.J., McDonald W.I. (1999). The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philosophical transaction of the Royal Society B*, 354, 1649-1673.

Smith P.F. (2005). The safety of cannabinoids for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 4(3), 443-456.

Smolders J., Peelen E., Thewissen M., Menheere P, Tervaert JW, Hupperts R, Damoiseaux J. (2009). The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 8, 621–626.

Soldan S.S., Alvarez Retuerto A.I., Sicotte N.L., Voskul R.R. (2003). Immune modulation in multiple sclerosis patients treated with the pregnancy hormone estriol. *Journal of Immunology*, 171(11), 6267–6274.

Solinas M., Goldberg S.R. (2005). Motivational effects of cannabinoids and opioids on food reinforcement depend on simultaneous activation of cannabinoid and opioid systems. *Neuropsychopharmacology*, 30, 2035–2045.

Solinas M, Goldberg S.R., Piomelli D. (2008). The endocannabinoid system in brain reward processes. *British Journal of Pharmacology*, 154, 369-383.

Solowij N., Michie P.D. (2007). Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia? *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 32, 30–52.

Sommer C., Schomacher M., Berger C., Kuhner K., Müller H.D., Schwab S., Schäbitz W.R. (2006). Neuroprotective cannabinoid receptor antagonist SR141716A prevents downregulation of excitotoxic NMDA receptors in the ischemic penumbra. *Acta Neuropathologica*, 112, 277–286.

Stephanova B.I., Chobanova M. (1997). Action potentials and ionic currents through paranodally demyelinated human motor nerve fibers: computer simulations. *Biological Cybernetics*, 76, 311-314.

Subak L.L., Quesenberry C.P., Posner S.F., Cattolica E., Soghikian K. (2002). The effect of behavioural therapy on urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 100, 72–78.

Suplita R.L. 2nd, Farthing J.N., Gutierrez T., Hohmann A.G. (2005). Inhibition of fatty-acid amide hydrolase enhances cannabinoid stress-induced analgesia: sites of action in the dorsolateral periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. *Neuropharmacology*, 49, 1201–1209.

Suplita R.L. 2nd, Gutierrez T., Fegley D., Piomelli D., Hohmann A.G. (2006). Endocannabinoids at the spinal level regulate, but do not mediate, nonopioid stress-induced analgesia. *Neuropharmacology*, 50, 372–379.

Svendsen K.B., Jensen T.S., Bach F.W. (2004). Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*, 329(7460), 253.

Swanton J.K., Fernando K.T., Dalton C.M., Miszkiel K.A., Thompson A.J., Plant G.T., Miller D.H. (2006). Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77, 830–833.

Taylor H.G. (1998). Analysis of the medical use of marijuana and its societal implications. *Journal of American Pharmacists Association (Wash)*, 38(2), 220-227.

Thomas A., Baillie G.L., Phillips A.M., Razdan R.K., Ross R.A., Pertwee R.G. (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 150, 613–623.

Tallantyre E., Evangelou N., Constantinescu C.S. (2008). Spotlight on teriflunomide. *International MS Journal*, 15(2), 62–68.

Thompson A.J., Kermod A.J., Wicks D., Macmanus D.G., Kendall B.E., Kingsley D.P., McDonald W.I. (1991). Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 29, 53-62.

Tomida I., Pertwee R.G., Azuara-Blanco A. (2004). Cannabinoids and Glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, 88, 703-713.

Ungerleider J.T., Andyrsiak T., Fairbanks L., Ellison G.W., Myers L.W. (1987). Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 7(1), 39-50.

Valjent E., Mitchell J.M., Besson M.-J., Caboche J., Maldonado R. (2002). Behavioral and biochemical evidence for interaction between Δ^9 -tetrahydrocannabinol and nicotine. *British Journal of Pharmacology*, 135, 564-578.

Valverde O., Ledent C., Beslot F., Parmentier M., Roques B.P. (2000). Reduction of stress-induced analgesia but not of exogenous opioid effects in mice lacking CB 1 receptors. *European Journal of Neuroscience*, 12, 533 – 539.

Van der Stelt M., Di Marzo V. (2005). Cannabinoid receptors and their role in neuroprotection. *Neuromolecular Medicine*, 7, 37–50.

van Oosten B.W., Killestein J., Mathus-Vliegen E.M., Polman C.H. (2004). Multiple sclerosis following treatment with a cannabinoid receptor-1 antagonist. *Multiple Sclerosis*, 10(3), 330-331.

- Van Walderveen M.A.A., Kamphorst W., Scheltens P., Van Waesberghe J.H.T.M., Ravid R., Valk J., Polman C.H., Barkhof F. (1998). Histopathological correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*, 50, 1282-1288.
- Vaney C., Heinzl-Gutenbrunner M., Jobin P., Tschopp F., Gattlen B., Hagen U., Schnelle M., Reif M. (2004). Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple Sclerosis*, 10(4), 417-424.
- Vinciguerra V., Moore T., Brennan E. (1988). Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. *NY State Journal of Medicine*, 88, 525-527.
- Vlachou S., Nomikos G.G., Panagis G. (2003). WIN55,212-2 decreases the reinforcing actions of cocaine through CB₁ cannabinoid receptor stimulation. *Behavioral Brain Research*, 141, 215-222.
- Vlachou S., Nomikos G.G., Panagis G. (2005). CB1 cannabinoid receptor agonists increase intracranial self-stimulation thresholds in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 179(2), 498-508.
- Vlachou S., Nomikos G.G., Panagis G. (2006). Effects of endocannabinoid neurotransmission modulators on brain stimulation reward. *Psychopharmacology (Berl)*, 188(3), 2396-305.
- Vlachou S., Nomikos G.G., Stephens D.N., Panagis G. (2007). Lack of evidence for appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in the intracranial self-stimulation and conditioned place preference procedures in rodents. *Behavioral Pharmacology*, 18(4), 311-319.
- Vlachou S., Stamatopoulou F., Nomikos G.G., Panagis G. (2008). Enhancement of endocannabinoid neurotransmission through CB1 cannabinoid receptors counteracts the reinforcing and psychostimulant effects of cocaine. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(7), 905-923.
- Vukusic S., Hutchinson M., Hours M., et al. (2004). Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 127(Pt 6), 1353-1360.
- Wade D.T., Makela P., Robson P., House H., Bateman C. (2004). Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis*, 10, 434-441.
- Wade D.T., Makela P.M., House H., Bateman C., Robson P. (2006). Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12(5), 6396-45.
- Wade D.T., Robson P., House H., Makela P., Aram J. (2003). A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation*, 17(1), 21-29.

- Walker J.M., Huang S.M. (2002). Cannabinoid analgesia. *Pharmacology and Therapeutics*, 95, 127-135.
- Walker J.M., Huang S.M., Strangman N.M., Tsou K., Sanudo-Pena M.C. (1999a). Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 96, 12198 – 12203.
- Walker J.M., Hughmann A.G., Martin W.J., Strangman N.M., Tsou K. (1999b). The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sciences*, 65, 665-673.
- Walter L., Stella N. (2004). Cannabinoids and neuroinflammation. *British Journal of Pharmacology*, 141, 775-785.
- Waxman S.G, Ritchie J.M. (1993). Molecular dissection of the myelinated axon. *Annals of Neurology*, 33, 121-136.
- Werring D.J., Miller D.H., Bullmore E.T., Barker G.J., MacManus D.J., Brammer M.J., McDonald W.I., Thompson A.J. (1999). Extensive brain activation following recovery from optic neuritis: a pilot study using functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance Medicine*, 2, 942.
- Wiffen P., Collins S., McQuay H., Carroll D., Jadad A., Moore A. (2000). Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database and Systematic Reviews*, CD001133.
- Wiles C.M., Newcombe R.G., Fuller K.J., Shaw S., Furnival-Doran J., Pickersgill T.P., Morgan A. (2001). Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70, 174–179.
- Wilken J.A., Sullivan C. (2007). Recognizing and treating common psychiatric disorders in multiple sclerosis. *Neurologist*, 13(6):343-354.
- Wilkinson J.D., Whalley B.J., Baker D., et al. (2003). Medicinal cannabis: is Δ^9 - tetrahydrocannabinol necessary for all its effects? *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 55, 1687–1694.
- Williams C.M., Kirkham T.C. (1999). Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 143, 315-317.
- Williamson E.M., Evans F.J. (2000). Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*, 60(6), 1303-1314.
- Wirguin I., Mechoulam R., Breuer A., Schezen E., Weidenfeld J., Brenner T. (1994). Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by cannabinoids. *Immunopharmacology*, 28, 209–214.
- Wissel J., Haydn T., Müller J., Brenneis C., Berger T., Poewe W., Schelosky L.D. (2006). Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *Journal of Neurology*, 253(10), 1337-1341.

- Yang C., Hader W., Zhang X. (2006). Therapeutic action of cannabinoid on axonal injury induced by peroxynitrite. *Brain Research*, 1076(1), 238-242.
- Yazulla S. (2009). Endocannabinoids in the retina: from marijuana to neuroprotection. *Progress in Retinal and Eye Research*, 27(5), 501-526.
- Zajicek J.P., Apostu V.I. (2011). Role of cannabinoids in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 25(3), 187-201.
- Zajicek J., Fox P., Sanders H., Wright D., Vickery J, Nunn A, Thompson A., UK MS Research Group (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 362, 1517-1526.
- Zajicek J., Fox P., Wright D., Vickery P., Ingram W., Reilly S., Nunn A., Teare L., Fox P, Thompson A. (2005). Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS study): safety and efficacy data for 12 months follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76,1664–1669.
- Zakzanis K.K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 115–136.
- Zangen A., Solinas M., Ikemoto S., Goldberg S.R., Wise R.A. (2006). Two brain sites for cannabinoid reward. *Journal of Neuroscience*, 26, 4901–4907.
- Zhang J., Chen C. (2008). Endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol protects neurons by limiting COX-2 elevation. *The Journal of Biological Chemistry*, 283(33), 22601-22611.
- Zuardi A.W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28: 2, 153-157.
- Zuardi W.A. (2008). Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30(3), 271-280.
- Zuvich R.L., McCauley J.L., Pericak-Vance M.A., Haines J.L. (2009). Genetics and pathogenesis of multiple Sclerosis. *Seminars in Immunology*, 21(6), 328-333.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

1. ΕΛΥΤΡΟ ΜΥΕΛΙΝΗΣ

1.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Το μυελώδες έλυτρο αποτελεί τη μόνωση του νευρικού κυττάρου και καλύπτει σχεδόν ολόκληρο τον νευράξονα, αφήνοντας μόνο μερικά μικρά διάκενα. Το μυελώδες έλυτρο βρίσκεται και στα κύτταρα του περιφερικού αλλά και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Βασική του λειτουργία είναι η επιτάχυνση της διάδοσης των μηνυμάτων στους νευρώνες, με αποτέλεσμα να αποτελεί αναγκαίο συστατικό για αντανακλαστικές κινήσεις, και όχι μόνο (Kandel et al., 2004, σελ. 110).

Στο Π.Ν.Σ. ο σχηματισμός του ελύτρου ακολουθεί μια συγκεκριμένη πορεία, η οποία ομοιάζει κατά πολύ με αυτήν του Κ.Ν.Σ. Τα **κύτταρα του Schwann** (νευρογλοιακά κύτταρα) διατάσσονται κατά μήκος του νευράξονα, αφήνοντας κενά μεταξύ τους. Τα διάκενα που παραμένουν ανάμεσα σε παρακείμενα κύτταρα του Schwann, σε απόσταση περίπου 1mm, ονομάζονται **περισφίξεις ή κόμβοι του Ranvier**. Κάθε περισφίγιξη έχει πλάτος περίπου 1μm (Kalat, 2001, σελ. 50). Η κυτταρική μεμβράνη κάθε κυττάρου Schwann περιβάλλει ένα τμήμα του νευράξονα σχηματίζοντας μια διπλή μεμβράνη, τον **μεσάξονα**. Ο μεσάξονας επιμηκώνεται και ελίσσεται γύρω από τον νευράξονα σε ομόκεντρες στιβάδες. Με την συνεχή αναδίπλωση του ελύτρου, το κυτταρόπλασμα των κυττάρων Schwann συμπιέζεται, κατασκευάζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα συμπαγή πέταλα (λεπτές στιβάδες) του ώριμου μυελώδους ελύτρου. Κατά τον αρχικό σχηματισμό του ελύτρου, τα κύτταρα του Schwann παράγουν την πρωτεΐνη **μυελωσυνδεδεμένη γλυκοπρωτεΐνη (MAG)**, η οποία βρίσκεται στο όριο του μυελώδους ελύτρου, πολύ κοντά στον νευράξονα. Η MAG ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνών κυτταρικής επιφάνειας (οικογένεια των ανοσοσφαιρινών), οι οποίες δίνουν στο κύτταρο την ικανότητα να αναγνωρίζει το κύτταρο με το οποίο γειτνιάζει, με αποτέλεσμα στην περίπτωση της δημιουργίας του μυελώδους ελύτρου να αποτελεί ένα μόριο συνάφειας για την έναρξη της διαδικασίας (Kandel et al., 2006, σελ. 57-58). Τελικώς η MAG καταλήγει να αποτελεί συστατικό του ώριμου ελύτρου (Kandel et al., 2004, σελ. 110).

Το έλυτρο μυελίνης στο Κ.Ν.Σ. διαφέρει από το περιφερικό στο ότι προέρχεται από τα **ολιγοδενδροκύτταρα** (νευρογλοιακά κύτταρα), τα οποία διαφέρουν από τα κύτταρα του Schwann στην ανάπτυξη και τη βιοχημεία. Κάθε ολιγοδενδροκύτταρο συνήθως περιβάλλει περισσότερους του ενός νευράξονες. Ενώ στο περιφερικό σύστημα τα γονίδια των κυττάρων Schwann που κωδικοποιούν την μυελίνη ενεργοποιούνται με την παρουσία νευραξόνων, στο κεντρικό σύστημα τα αντίστοιχα γονίδια στα ολιγοδενδροκύτταρα ενεργοποιούνται από την παρουσία **αστροκυττάρων** (νευρογλοιακά κύτταρα) (Kandel E.R., et al., 2004, σελ. 110).

1.2 Βασικές πρωτεΐνες μυελίνης

Η μυελίνη και στο Κ.Ν.Σ. και Π.Ν.Σ. περιέχει την ίδια ομάδα πρωτεϊνών, τις **βασικές πρωτεΐνες μυελίνης (MBP)**, οι οποίες ανέρχονται περίπου στις 7 και παράγονται από ένα μόνο γονίδιο με εναλλακτική συναρμολόγηση του RNA (Kandel et al., 2006, σελ. 59). Αποτελούν βασικό συστατικό της σταθεροποίησης της μυελίνης, και μπορούν να προκαλέσουν έντονη ανοσολογική αντίδραση. Όταν χορηγούνται ενέσιμα σε πειραματόζωα προκαλούν αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα, με αποτέλεσμα την τοπική φλεγμονή και την καταστροφή των μυελώδων ελύτρων (απομυελίνωση) στο Κ.Ν.Σ. Αυτός ο πειραματικός χειρισμός λειτουργεί ως ζωικό μοντέλο προσομοίωσης της πολλαπλής σκλήρυνσης, ενός συχνού απομυελινωτικού συνδρόμου στον άνθρωπο. (Kandel et al., 2004, σελ. 112).

Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι πληθώρα απομυελινωτικών νόσων οφείλεται σε γενετικές μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικεύουν τις βασικές πρωτεΐνες της μυελίνης. Τα ριγούντα (shiverers ή shi) ποντίκια έχουν υποστεί μετάλλαξη με την απαλοιφή των 5 εκ των 6 εξονίων του γονιδίου 18 που κωδικεύει τη βασική πρωτεΐνη της μυελίνης. Ως φαινότυπος παρατηρείται τρόμος και συχνοί σπασμοί καθώς και μικρή διάρκεια ζωής. Τα ποντίκια εμφανίζουν αυτόν τον χαρακτήρα μόνο αν είναι ομοζυγωτικά ως προς το ελαττωματικό γονίδιο, με αποτέλεσμα να έχουν μόνο το 10% της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης. Αν ενεθεί το φυσιολογικό γονίδιο σε ωάριο ριγούντος ποντικού παρατηρείται βελτίωση στην μυελίνωση του Κ.Ν.Σ., έκφραση του φυσιολογικού γονιδίου, μόνον περιστασιακός τρόμος, απουσία σπασμών και φυσιολογική διάρκεια ζωής, παρά την μειωμένη ακόμη παραγωγή της βασικής πρωτεΐνης (φτάνει μόνο στο 20% της φυσιολογικής παραγωγής) (Kandel et al., 2004, σελ. 112).

Ένα χαρακτηριστικό πρωτεολιπίδιο, το **PLP**, με πέντε διαμεμβρανικές περιοχές, ανευρίσκεται σε ποσότητα άνω του 50% σε σχέση με τις υπόλοιπες βασικές πρωτεΐνες στο Κ.Ν.Σ. Συμμετέχει και αυτό στην σταθεροποίηση της μυελίνης. Μία από τις πιο γνωστές μεταλλάξεις στο PLP είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη της νόσου Pelizaeus-Marzbacher, και μεταβιβάζεται στους απογόνους φυλοσύνδετα. Οι περισσότερες μεταλλάξεις του συγκεκριμένου πρωτεολιπιδίου αφορούν σε μία ή περισσότερες από τις διαμεμβρανικές του περιοχές. Αποτέλεσμα των μεταλλάξεων είναι να παρατηρείται μειωμένη ποσότητα της PLP, υπομυελίνωση, εκφύλιση και θάνατος ολιγοδενδροκυττάρων (Kandel et al., 2004, σελ. 113-114).

Στο Π.Ν.Σ. η κυριότερη πρωτεΐνη της μυελίνης, η **μυελινική πρωτεΐνη 0 (MPZ ή P0)** διαπερνά της κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου Schwann και η γλυκοζυλιωμένη εξωκυττάρια μοίρα της λειτουργεί ως ομοφιλική πρωτεΐνη πρόσφυσης κατά την ελίκωση και τη σταθεροποίηση της μυελίνης, μέσω της αλληλεπίδρασής της με αντίστοιχες ομάδες στην επιφάνεια της απέναντι μεμβράνης. Ανήκει και αυτή στην ίδια υπερικογένεια των

ανοσοσφαιρινών, όπως και η MAG και η ανοσοσφαιρική ομάδα της ανευρίσκεται στην εξωκυττάρια μοίρα της. Σε ποντίκια που λείπει η δράση της P0, μέσω γονιδιακών χειρισμών, παρατηρείται κινητική ασυνεργία, τρόμος και περιστασιακοί σπασμοί (Kandel et al., 2004, σελ. 114).

Η περιφερική μυελινική πρωτεΐνη PMP22, περνά τέσσερις φορές τη μεμβράνη του κυττάρου Schwann και βρίσκεται στη συμπαγή μυελίνη. Στον άνθρωπο κωδικεύεται από το χρωμόσωμα 17. Στην νόσο Charcot-Marie-Tooth αναδιπλασιάζεται το γονίδιο στο χρωμόσωμα 17, στη θέση 17p11,2-p12, που κωδικεύει την PMP22, και προκαλεί προϋόουσα μυϊκή αδυναμία, μεγάλη μείωση στην αγωγή των περιφερικών νεύρων και κύκλο απομυελίνωσης-επαναμυελίνωσης, εξαιτίας της αυξημένης παραγωγής (κατά 2 ή 3 φορές) της περιφερικής μυελινικής πρωτεΐνης αλλά και μιας άλλης μεταλλαγμένης πρωτεΐνης (Kandel et al., 2004, σελ. 114).

Όλες οι παραπάνω νόσοι δείχνουν την σημαντικότητα των βασικών μυελινικών πρωτεϊνών στην δημιουργία και την επιβίωση του ελύτρου μυελίνης, τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα.

1.3 Αγωγή κατ' άλματα

Η μεταφορά και διάδοση των ηλεκτρικών σημάτων στα νευρικά κύτταρα απαιτεί μεγάλες ταχύτητες. Έτσι τα κύτταρα επιστρατεύουν δύο διαφορετικούς τρόπους για να αυξήσουν την ταχύτητα μετάδοσης. Όσο μικρότερο το φορτίο του ρεύματος που διαρρέει την μεμβράνη τόσο βραδύτερα θα επιτευχθεί και η αλλαγή της τάσης σε αυτήν· όσο μεγαλύτερη η χωρητικότητα τόσο μεγαλύτερο φορτίο είναι αναγκαίο για να μεταβληθεί το δυναμικό της μεμβράνης, άρα απαιτείται περισσότερος χρόνος [από τον νόμο $\Delta V = \Delta Q / C$ (όπου V η τάση, Q το ηλεκτρικό φορτίο και C η χωρητικότητα του πυκνωτή)]. Η μεταβολή του ρυθμού εξάπλωσης της εκπόλωσης στην μεμβράνη είναι αντιστρόφως ανάλογη προς το γινόμενο $r \cdot c$ (όπου r η αντίσταση του αξονοπλάσματος και c η χωρητικότητα), με αποτέλεσμα το επιθυμητό γινόμενο να είναι όσο μικρότερο γίνεται (Kandel et al., 2006, σελ. 167).

Η πρώτη στρατηγική μείωσης του χρόνου διάδοσης της εκπόλωσης αφορά στην **αύξηση της διαμέτρου του νευράξονα**. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η αντίσταση φθίνει ανάλογα με το τετράγωνο της διαμέτρου του νευράξονα, ενώ η χωρητικότητα αυξάνεται ευθέως ανάλογα προς τη διάμετρο, το τελικό γινόμενο $r \cdot c$ είναι μειωμένο, σε σχέση με έναν μικρότερο νευράξονα. Αυτή η στρατηγική μπορεί να γίνει εμφανής στο γιγαντιαίο νευράξονα του καλαμαριού που φτάνει να έχει διάμετρο μέχρι 1mm. Παρόλα αυτά, η μέθοδος αυτή δεν έχει εξαπλωθεί στην πορεία της εξέλιξης, καθώς οι ανάγκες των ειδών επιβάλουν μικρή νευρωνική μάζα, για τον περιορισμό σε μικρό χώρο μεγάλου αριθμού νευρώνων (Kandel et al., 2006, σελ. 167-169).

Η δεύτερη μέθοδος αφορά στους εμμύελους νευράξονες, οι οποίοι εξαιτίας του μονωτικού τους ελύτρου αυξάνουν την ταχύτητα διάδοσης των ηλεκτρικών σημάτων. Η μυελίνωση των νευραξόνων μειώνει την τιμή της c , εξαιτίας του μεγάλου πάχους του μονωτικού ελύτρου, και ακολούθως του γινομένου r^*c , επιφέροντας αύξηση στην ταχύτητα διάδοσης της εκπόλωσης, πολλαπλάσια από αυτήν της πρώτης στρατηγικής. Το ηλεκτρικό σήμα που δημιουργείται στον εκφυτικό κώνο διαρρέει τον νευράξονα εξαιτίας των κόμβων του Ranvier που υπάρχουν ανά 1-2mm κατά μήκος του ελύτρου μυελίνης, σε κανονικά διαστήματα. Στους κόμβους υπάρχει πληθώρα τασεοευαίσθητων διαύλων Na^+ (κατιόντα νατρίου), οι οποίοι δημιουργούν ένα ισχυρό εκπολωτικό ρεύμα προς τα μέσα, αποκρινόμενοι στην εξάπλωση του ηλεκτρικού σήματος στον νευράξονα. Το δυναμικό ενεργείας εξαπλώνεται με πάρα πολύ μεγάλη ταχύτητα, εξαιτίας της μικρής χωρητικότητας του μυελώδους ελύτρου, από κόμβο σε κόμβο. Όταν διαρρέει την περιοχή μεγάλης χωρητικότητας (τους κόμβους, δηλαδή) επιβραδύνεται, έχοντας ως συνέπεια την εικόνα μεταπήδησης του ηλεκτρικού σήματος από κόμβο σε κόμβο. Από αυτό το τελευταίο γεγονός παίρνει και το όνομά της η διάδοση του δυναμικού ενεργείας στους εμμύελους νευράξονες: **αγωγή κατ' άλματα** ή **αλματώδης αγωγή** (Kandel et al., 2006, σελ. 169). Εκτός του ότι οι περιοχές που καλύπτονται από μυελίνη στερούνται τασεοευαίσθητων ιοντικών διαύλων, η μυελίνη, επιπροσθέτως, δημιουργεί ένα φραγμό στη ροή ιοντικών φορτίων. Οι εμμύελοι νευράξονες φτάνουν την ταχύτητα των 120 μέτρων ανά δευτερόλεπτο εξαιτίας της αλματώδους αγωγής, σε αντίθεση με του αμύελους οι οποίοι φτάνουν τα 30 μέτρα ανά δευτερόλεπτο (Kolb & Whishaw, 2009, σελ. 153-154). Εκτός από τις μεγάλες ταχύτητες, η αγωγή κατ' άλματα προσδίδει ακόμη μια ευεργετική ιδιότητα στα κύτταρα, μεταβολικής φύσεως: εφόσον το ιοντικό ρεύμα μεμβράνης ρέει μόνο στους κόμβους, η αντλία νατρίου-καλίου καταναλώνει λιγότερη ενέργεια, απ' ότι σε ένα αμύελο νευράξονα, όπου θα έπρεπε να λειτουργεί καθόλο το μήκος του (Kandel et al., 2006, σελ. 169).

Δεδομένου ότι η μυελίνη παίζει έναν από τους σημαντικότερους ρόλους στη διάδοση της εκπόλωσης, άρα και τη μεταφορά των μηνυμάτων από νευρώνα σε νευρώνα, μπορούμε να καταλάβουμε την καταστροφική σημασία που μπορεί να έχουν οι απομυελινωτικές νόσοι. Στην περιοχή που υπήρχε μυελίνη, αλλά πλέον έχει καταστραφεί, δεν μπορούν να δημιουργηθούν ιοντικοί δίαυλοι. Επίσης, το δυναμικό ενεργείας στους απομυελινωμένους νευράξονες συναντά στις γυμνές περιοχές αυξημένη χωρητικότητα και μικρότερη αντίσταση, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να αναγεννηθεί το δυναμικό ενεργείας, παρά μόνο αν το ρεύμα διαρρέει την περιοχή για περισσότερη ώρα. Επιπλέον, το ρεύμα δεν εξαπλώνεται σε τόσο μεγάλη απόσταση όπως πριν, λόγω της μειωμένης αντίστασης. Αυτά τα αποτελέσματα της απομυελίνωσης μπορεί να προκαλέσουν την επιβράδυνση ή ακόμη και την κατάργηση της αγωγής δυναμικών ενεργείας (Kandel et al., 2006, σελ. 169).