



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



Διευθυντής ΠΜΣ:
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας
ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

“Η χρήση κανναβινοειδών στην πολλαπλή σκλήρυνση: κλινικές εφαρμογές”

“The use of cannabinoids in multiple sclerosis: clinical applications”

ΕΛΙΣΑΒΕΤ Γ. ΤΣΕΚΛΙΔΟΥ

Διατροφολόγος – Διαιτολόγος

MSc “Η Διατροφή στην υγεία και στη νόσο”

Επιβλέπων της εργασίας:

Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Π. ΜΠΟΓΔΑΝΟΣ

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Δημήτριος Μπόγδανος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων Π.Θ.
2. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ.
3. Σγάντζος Μάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας & Ιστορίας της Ιατρικής Π.Θ.

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

ΛΑΡΙΣΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2022

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια ολοκλήρωσης της φοίτησης μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών “Νευροαποκατάσταση” της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η εργασία εκπονήθηκε το έτος 2022 εν μέσω μιας απαιτητικής περιόδου λόγω των υγειονομικών συνθηκών που επέβαλε η πανδημία της Covid 19.

Η παρούσα ανασκόπηση θα ήταν λοιπόν αδύνατο να ολοκληρωθεί χωρίς τη βοήθεια και στήριξη του επόπτη καθηγητή μου και Καθηγητή Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων κ. Μπόγδανου Δημήτριου που για ακόμη μια φορά με τις σαφείς οδηγίες του, στάθηκε δίπλα μου και κατάφερα να ολοκληρώσω με επιτυχία την διπλωματική μου. Θέλω να εκφράσω λοιπόν ένα τεράστιο ευχαριστώ σε εκείνον και την ομάδα του.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον διευθυντή του προγράμματος και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής κ. Δαρδιώτη Ευθύμιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας, για τις πολύτιμες συμβουλές από την αρχή έως και την ολοκλήρωση του κύκλου σπουδών μου.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ανατομίας & Ιστορίας της Ιατρικής κ. Σγάντζο Μάρκο που αποτέλεσε κομβικό πρόσωπο στην ολοκλήρωση των σπουδών μου και με υποστήριξε σε κάθε στιγμή του προγράμματος.

Κυρίως όμως θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τον σύζυγο μου Θωμά Δημήτριο Ειδικευόμενο Νευρολογίας και τον υιό μου Έκτορα για την αμέτρητη συμπαράσταση και βοήθεια που μου πρόσφεραν όλο αυτό το διάστημα.

Τέλος ευχαριστώ τους γονείς μου που όλα αυτά τα χρόνια είναι αρωγοί της προσπάθειάς μου!

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	2
Περίληψη.....	4
Abstract	5
Εισαγωγή.....	6
Γενικό Μέρος	7
Πολλαπλή Σκλήρυνση.....	7
Επιδημιολογία και αίτια.....	7
Παθοφυσιολογία	9
Κλινική εικόνα και τύποι της νόσου	10
Διάγνωση	12
Θεραπεία	13
Κάναβη	15
Το φυτό της κάνναβης	15
Κανναβινοειδή και Τερπένια	19
Ενδοκανναβινοειδικό σύστημα και στοιχεία φαρμακολογίας.....	20
Χρήση στην Ιατρική	22
Κανναβινοειδή και Πολλαπλή Σκλήρυνση.....	23
Ειδικό μέρος	26
Σκοπός	26
Μέθοδος.....	27
Αποτελέσματα	28
Συζήτηση	39
Βιβλιογραφία.....	41
Παράρτημα.....	50
Συντομογραφίες.....	50

Περίληψη

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί μία χρόνια απομυελινωτική, φλεγμονώδη νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) με αυτοάνοσο υπόβαθρο. Η συμπτωματολογία της νόσου ποικίλει και αφορά διάφορα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Μεταξύ άλλων, εντοπίζεται συχνά στους ασθενείς σπαστικότητα, άλγος και μυϊκοί σπασμοί. Η παρούσα εργασία αποτελεί μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό την ανάλυση και παρουσίαση έξι κλινικών εφαρμογών που εξετάζουν την επίδραση της χρήσης κανναβινοειδών στην βελτίωση ή/και θεραπεία της συμπτωματολογίας της νόσου. Τα αποτελέσματα στα οποία καταλήγουν οι μελέτες που θα ανασκοπηθούν, αποκαλύπτουν την σημασία της θεραπευτικής χρήσης των κανναβινοειδών στην αντιμετώπιση κυρίως της σπαστικότητας, του άλγους και των μυϊκών σπασμών. Η συμβολή των κανναβινοειδών στην ΠΣ έχει αρχίσει ήδη να εξετάζεται και φαίνεται ότι θα αποτελέσει την αρχή μιας μεγάλης αλλαγής στην εξέλιξη των θεραπευτικών σχημάτων για τη νόσο.

Λέξεις κλειδιά: Πολλαπλή Σκλήρυνση, Κάνναβη, Κανναβινοειδή, Σπαστικότητα, THC – CBD.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic demyelinating, inflammatory disease of the Central Nervous System (CNS) with an autoimmune background. The symptoms of the disease vary and concern various systems of the human body. Spasticity, pain and muscle spasms are often symptoms in these patients. This paper is a review that analyzes and presents six clinical applications that examine the effect of cannabinoid use on the improvement and / or treatment of the symptoms of the disease. The results of the studies that will be reviewed, reveal the importance of the therapeutic use of cannabinoids in the treatment of spasticity, pain and muscle spasms. The contribution of cannabinoids to MS is on the verge of being a fact. This fact seems to be the beginning of significant change in the evolution of the MS treatment .

Keywords: Multiple Sclerosis, Cannabis, Cannabinoids, Spasticity, THC - CBD.

Εισαγωγή

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), αποτελεί το συχνότερο αίτιο χρόνιων νευρολογικών ελλειμμάτων μη τραυματικής αιτιολογίας σε νεαρές ηλικίες. Η συμπτωματολογία της νόσου παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα και μεταξύ άλλων προκαλεί κόπωση, μυϊκή αδυναμία, μυϊκούς σπασμούς, σπαστικότητα, άλγος, κατάθλιψη κ.α. Ο αυξανόμενος επιπολασμός της νόσου και ο εντοπισμός αυτής από τα νέα διαγνωστικά εργαλεία, οδηγεί σε τεράστιο ερευνητικό ενδιαφέρον με αποτέλεσμα να πραγματοποιούνται συνεχώς νέες μελέτες με στόχο πάντα την ανακούφιση του ασθενή από τα συμπτώματα αλλά και την παράταση του χρόνου ζωής του. Η ιατρική κοινότητα λοιπόν, αναζητώντας καθημερινά τρόπους για την επίτευξη των στόχων της, συχνά καταφεύγει στην φύση! Ουσίες φυτικής προέλευσης έχουν φανεί ιατρικά αποτελεσματικές σε διάφορες μορφές και σε πληθώρα παθήσεων. Τα κανναβινοειδή (ουσίες που προέρχονται από το φυτό της κάνναβης και όχι μόνο), γνωστά από την αρχαιότητα για τις ψυχοτρόπες επιδράσεις τους στον οργανισμό και την χρήση τους για λόγους διασκέδασης, τα τελευταία χρόνια μελετώνται και για την φαρμακευτική τους χρήση. Πιο συγκεκριμένα, τα κανναβινοειδή, έπειτα από μελέτες που έγιναν, χρησιμοποιούνται με ασφάλεια για την αντιμετώπιση της ναυτίας, των εμέτων, του άγχους και της όρεξης. Υπάρχει ωστόσο η ανάγκη συσχέτισης της χρήσης τους με ανακούφιση ή/και θεραπεία άλλων συμπτωμάτων των ασθενών με ΠΣ.

Γενικό Μέρος

Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) ή Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ), η πρώτη επίσημη περιγραφή της οποίας έγινε το 1868 από τον νευρολόγο Jean-Martin Charcot, αποτελεί μία χρόνια φλεγμονώδης νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) [1][2]. Συμπεριλαμβάνεται στις απομυελινωτικές νόσους και φαίνεται να έχει αυτοάνοση αιτιολογία [3]. Προσβάλλει τα νευρικά κύτταρα του ΚΝΣ (εγκέφαλος ή/και νωτιαίος μυελός) μέσω απομυελίνωσης, δηλαδή βλάβης ή καταστροφής του ελύτρου της μυελίνης στους νευράξονες αυτών [4]. Εμφανίζεται κυρίως σε νεαρούς ενήλικες, συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αναπηρίας και αποτελεί μία από τις πιο συχνές απομυελινωτικές νόσους του ΚΝΣ [1][5].

Επιδημιολογία και αίτια

Η ΠΣ αποτελεί μία νόσο που εμφανίζεται πιο συχνά σε νεαρούς ενήλικες (συχνότερα σε ηλικίες 20-40 ετών) [6], χωρίς ωστόσο να αποκλείεται και η εμφάνισή της σε παιδική ηλικία ή σε άτομα άνω των 40-50 ετών [7], ενώ αποτελεί συχνή αιτία δυσλειτουργίας και αναπηρίας των ατόμων αυτών [6]. Προσβάλλει συχνότερα το γυναικείο φύλο (αναλογία γυναικών/ανδρών 3 προς 1) και η επίπτωση και ο επιπολασμός της επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες [8][9][10][11]. Κάποιοι από τους παράγοντες αυτούς αποτελούν η φυλή (αυξημένη σε καυκάσιους της Δυτικής Ευρώπης και Βόρειας Αμερικής) καθώς επίσης και η γεωγραφική κατανομή του πληθυσμού (αυξημένη συχνότητα σε περιοχές απομακρυσμένες από τον ισημερινό π.χ. Σκανδιναβία) [9].

Ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο αυξάνεται συνεχώς και υπολογίζεται πως αγγίζει τα 2.5 εκατομμύρια περιστατικά παγκοσμίως (συχνότητα εμφάνισης 33 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού) σύμφωνα με την καταγραφή της Διεθνούς Ομοσπονδίας Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Multiple Sclerosis International Federation - MSIF) [12]. Η αύξηση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στην εξέλιξη και διαθεσιμότητα νέων διαγνωστικών μέσων (π.χ. μαγνητική τομογραφία) και διαγνωστικών κριτηρίων όπως φυσικά και στην επέκταση της επιβίωσης των ασθενών λόγω νέων και εξελιγμένων θεραπευτικών επιλογών-φαρμάκων [13] [14] [15] [16] [17] [18]. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται ο χάρτης που κοινοποιήθηκε από την MSIF το 2020 με τον επιπολασμό της νόσου ανά περιοχή [19].



Εικόνα 1. Επιπολασμός της ΠΣ το 2020 ανά χώρα

Η ΠΣ είναι μία νόσος που μελετάται εκτενώς στις μέρες μας αλλά παρ' όλα αυτά, τα ακριβή παθοφυσιολογικά μονοπάτια και η αιτιολογία της νόσου δεν έχουν εξακριβωθεί πλήρως [8]. Το επικρατέστερο σενάριο είναι πως πρόκειται για πολυπαραγοντική νόσο και προκύπτει από την επίδραση τόσο περιβαλλοντικών όσο και γενετικών παραγόντων [20].

Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες σημαντική θέση φαίνεται να κατέχει η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και τα επίπεδα της βιταμίνης D [15]. Η εμφάνιση της νόσου συσχετίζεται αρνητικά με τα δύο αυτά στοιχεία (χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και χαμηλή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, αποτελούν παράγοντες κινδύνου της ΠΣ) [6][20]. Επιπλέον ένας μολυσματικός παράγοντας, συγκεκριμένα ο ιός Epstein Barr (EBV), αυξάνει την επίπτωση της νόσου με τα άτομα που έχουν εκτεθεί σε αυτόν σε νεαρή ηλικία να διατρέχουν 15 έως 30 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης ΠΣ [6]. Άλλοι ιοί που συσχετίστηκαν πιθανώς με τη νόσο είναι ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο ιός του απλού έρπητα (HSV) και ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 6 (HHV6) [21]. Ο τρόπος ζωής συνδέεται επίσης με τη νόσο, με συνήθειες όπως το κάπνισμα, η διατροφή (π.χ. μέσω επίδρασης βιταμινών A, D, ω-3 λιπαρών οξέων στο ανοσοποιητικό σύστημα) και κατ' επέκταση η παχυσαρκία, να αποτελούν παράγοντες κινδύνου [6][10].

Όσο αφορά την συμμετοχή γενετικών παραγόντων, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την σύνδεση τους με τη νόσο από επιδημιολογικά στοιχεία στην οικογενή συχνότητα εμφάνισής της [22] [23] [24] [25] [26]. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε συγγενείς ασθενών κατά 24-30% στην περίπτωση μονοζυγωτικών διδύμων, 2-5% σε διζυγωτικά ή απλή αδελφική συγγένεια και 1%

μεταξύ γονέων και παιδιών [20][22]. Μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί γονιδίων όπως των HLA -1 και -2 φαίνεται να σχετίζονται με τη νόσο [22].

Τέλος, άλλοι παράγοντες, κάποιοι από τους οποίους προαναφέρθηκαν και στην επιδημιολογία της ΠΣ, φαίνεται να είναι η ηλικία, το φύλο και η φυλή, το κλίμα, και η συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων παθήσεων [27].

Πίνακας 1. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου ΠΣ

Φύλο (↑ σε γυναίκες)
Φυλή (↑στην καυκάσια φυλή)
Γενετικοί (↑ σε πολυμορφισμούς γονιδίων HLA, IL2RA & IL7RA)
Ιοί (↑σε μόλυνση από EBV, CMV, HSV, HHV6)
Κλίμα/ Έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία (↓σε περιοχές με εύκρατο κλίμα)
Διατροφή (↑ σε χαμηλά επίπεδα βιταμίνη Α, βιταμίνη D, ω-3 λιπαρά οξέα, παχυσαρκία κτλ.)
Κάπνισμα (↑)
Ηλικία (↑σε νεαρούς ενήλικες)

Παθοφυσιολογία

Στην παθοφυσιολογία της νόσου υπεισέρχονται μηχανισμοί αυτοανοσίας που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα τη φλεγμονή και τη δημιουργία απομυελινωτικών πλακών εντός του ΚΝΣ [10]. Οι απομυελινωτικές πλάκες αποτελούν χαρακτηριστικά στοιχεία της ΠΣ και προκύπτουν από βλάβη στο έλυτρο της μυελίνης και κατ' επέκταση στους νευράξονες στα πλαίσια της νόσου [10][13][20]. Μπορεί να εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο του ΚΝΣ με συνηθέστερη εντόπιση στην περικοιλιακή λευκή ουσία, στα οπτικά νεύρα και στον νωτιαίο μυελό, ενώ πλέον θεωρείται ότι μπορεί να εντοπιστούν και στη φαιά ουσία του εγκεφαλικού φλοιού [6][10][20].

Πολλά δεδομένα για την ΠΣ έχουν αντληθεί από μελέτες σε ζώα εργαστηρίου και πειραματικά ζωικά μοντέλα [6]. Είναι ευρέως αποδεκτό πως στην παθογένεια της νόσου εμπλέκονται κυρίως Τ λεμφοκύτταρα (μηχανισμοί κυτταρικής ανοσίας – ιστολογικά ανευρίσκονται κυρίως CD8+ Τ λεμφοκύτταρα στις περιοχές των βλαβών) ενώ πλέον αναδεικνύεται και ο ρόλος των Β λεμφοκυττάρων (μηχανισμοί χυμικής ανοσίας) [παρουσία μη ειδικών αντισωμάτων στο Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ΕΝΥ) καθώς και ανταπόκριση σε θεραπείες που στοχεύουν στα Β λεμφοκύτταρα] [6][10][13]. Πιθανολογείται πως σε άτομα με γενετική προδιάθεση, υπό την επίδραση εξωγενών παραγόντων, εμφανίζεται διαταραχή της ανοσιακής ανοχής με την ενεργοποίηση και δημιουργία αυτοδραστικών Τ λεμφοκυττάρων στην περιφερική κυκλοφορία [6][28]. Το έναυσμα δύναται να αποτελεί για παράδειγμα κάποιο ιικό στέλεχος το οποίο με

μηχανισμούς μοριακής μίμησης ενεργοποιεί T λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν αντιγόνα του νευρικού ιστού (διασταυρούμενη αντίδραση). Κυριότερα αυτοαντιγόνα είναι η βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (Myelin Basic Protein - MBP), η γλυκοπρωτεΐνη της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein - MOG), η πρωτεολιπιδική πρωτεΐνη, η γλυκοπρωτεΐνη σχετιζόμενη με την μυελίνη (Myelin Associated Glycoprotein - MAG) κ.ά. [13][28][29]. Τα αυτοδραστικά αυτά T κύτταρα εισέρχονται στο ΚΝΣ διαπερνώντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) με τη βοήθεια μορίων προσκόλλησης, χημειοκινών και μεταλλοπρωτεασών. Στη συνέχεια επανενεργοποιούνται από τοπικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα εντός του ΚΝΣ (δενδριτικά, μακροφάγα και Β λεμφοκύτταρα) με αποτέλεσμα την έναρξη φλεγμονωδών διεργασιών και την επιπλέον ενεργοποίηση και επιστράτευση περαιτέρω ανοσιακών κυττάρων (T λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, Β λεμφοκύτταρα και μακροφάγα) [6][30]. Αποτέλεσμα είναι η βλάβη ολιγοδενδροκυττάρων και του ελύτρου της μυελίνης. Η διεργασία αυτή διαιωνίζεται και αυξάνεται με την αποκάλυψη νέων αυτοαντιγόνων [13].

Ανάλογα με το σημείο εντόπισης των βλαβών, προκύπτει και η αντίστοιχη σημειολογία και συμπτωματολογία, χαρακτηριστική της νόσου (συνήθως με τη μορφή έξαρσης) που επηρεάζει τον ασθενή σε σωματικό, πνευματικό ή/και ψυχολογικό επίπεδο [6][31]. Αρκετές φορές, παρατηρείται μεταξύ των εξάρσεων, σταθερότητα, βελτίωση ή υποχώρηση της κλινικής εικόνας (περίοδος ύφεσης), γεγονός που πιθανόν αποδίδεται σε προσπάθεια επαναμυελίνωσης των νευρικών ινών με την βοήθεια προγονικών κυττάρων των ολιγοδενδροκυττάρων [6][20][31].

Κλινική εικόνα και τύποι της νόσου

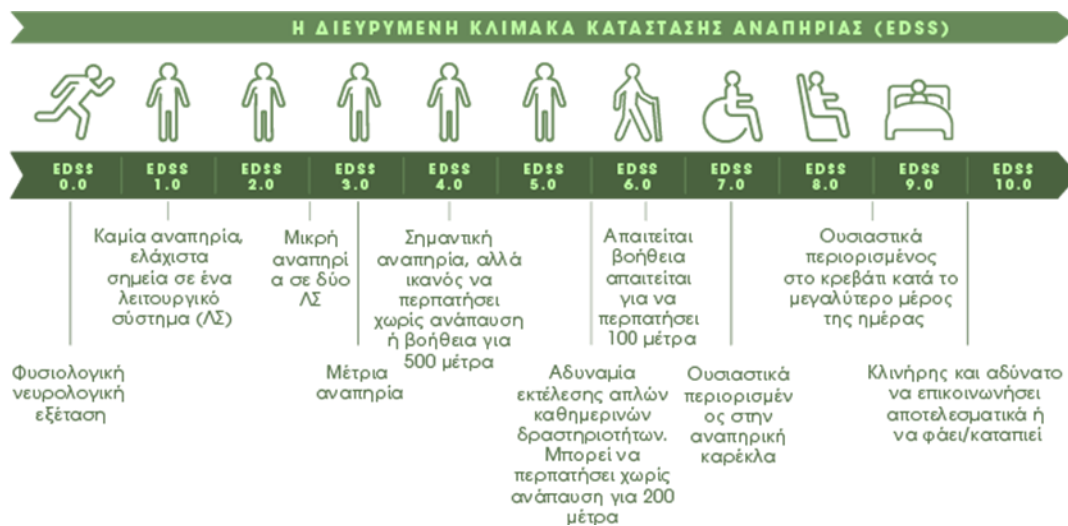
Τα συμπτώματα της νόσου ποικίλλουν και εξαρτώνται από την περιοχή του ΚΝΣ που προσβάλλεται κάθε φορά καθώς και από το μέγεθος των βλαβών [8]. Έτσι μπορεί να συσχετίζεται με προσβολή του οπτικού νεύρου, του εγκεφαλικού στελέχους και της παρεγκεφαλίδας, του εγκεφαλικού παρεγχύματος (προσβολή λευκής ουσίας, ακόμη και φαιάς) και του νωτιαίου μυελού [10]. Παρά την ποικιλία των συμπτωμάτων, τα συχνότερα, ανάλογα με την περιοχή που προσβάλλεται, περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων διαταραχές όρασης, κόπωση, χρόνια άλγος, κινητικές διαταραχές (διαταραχές βάδισης, αταξία), σπαστικότητα, διαταραχές αισθητικότητας – αιμωδίες, τρόμο, διαταραχές συντονισμού και μυϊκής ισχύος, ορθοκυστικές διαταραχές, σεξουαλική δυσλειτουργία, γνωστική έκπτωση, διαταραχές συναισθήματος - κατάθλιψη κ.α. [8][9][32]. Δύο συμπτώματα χαρακτηριστικά της νόσου αποτελούν, το σημείο Lhermitte και το φαινόμενο Uhthoff [13]. Όσο αφορά το σημείο Lhermitte, σε αυτό τα άτομα αναφέρουν αίσθημα ηλεκτρικού ρεύματος στην σπονδυλική στήλη ή στα κάτω άκρα με την

κάμψη του αυχένα, ενώ στο φαινόμενο Uhthoff έχουμε επιδείνωση της συμπτωματολογίας των ασθενών σε αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος [33].

Η νόσος κατηγοριοποιείται ανάλογα με την έναρξη της συμπτωματολογίας και την πορεία αυτής σε 4 φαινοτύπους. Αυτοί περιλαμβάνουν την υποτροπιάζουσα μορφή με εξάρσεις και υφέσεις (Relapsing Remitting MS - **RRMS**), το κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (Clinically Isolated Syndrome - **CIS**), την πρωτοπαθώς προϊούσα (Primary Progressive MS – **PPMS**) και τη δευτεροπαθώς προϊούσα (Secondary Progressive MS – **SPMS**) μορφή [9][32][34]. Επιπλέον ανάλογα με την κλινική και απεικονιστική εικόνα των ασθενών (εξάρσεις, πρόοδο, νέες T2 εστίες ή πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας), η ΠΣ μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε ενεργή ή ανενεργή μορφή [9].

Η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει την υποτροπιάζουσα μορφή RRMS ως και 85% αυτών [13][34]. Ως έξαρση ορίζεται η εμφάνιση νευρολογικής σημειολογίας διαπιστωμένη από την κλινική εξέταση, που δε σχετίζεται με λοίμωξη ή πυρετό, και διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες [13][34]. Εξάρσεις εμφανίζονται σταδιακά σε διάστημα ωρών έως ημερών, διαρκούν λίγες εβδομάδες και στη συνέχεια σταδιακά υφίονται πλήρως ή μερικώς [10]. Από τους ασθενείς με RRMS, το 25-40% εντός 15ετίας μεταπίπτουν σε προϊούσα μορφή SPMS [10][13][34]. Σε λιγότερες περιπτώσεις, 5-15% των ασθενών (ιδίως σε άνδρες και μεγάλη ηλικία εμφάνισης της νόσου), εμφανίζουν εξ αρχής προϊούσα μορφή PPMS χωρίς εξάρσεις και σταδιακή συσσώρευση αναπηρίας [10][13][34]. Αναφορικά με το CIS (πχ. οπτική νευρίτιδα), αυτό θεωρείται πλέον ως η αρχική σημειολογία/ένδειξη τη νόσου (1^ο επεισόδιο) που θέτει υποψία της νόσου και αυξάνει κατά πολύ την πιθανότητα εμφάνισης βέβαιης ΠΣ (43% πιθανότητα εμφάνισης στα 5 έτη) [10][13][34]. Παλαιότερα γινόταν αναφορά και στο απεικονιστικώς μεμονωμένο σύνδρομο (Radiologically Isolated Syndrome – **RIS**) που αφορούσε άτομα με απομυελινωτικές εστίες ως τυχαίο εύρημα σε απεικόνιση του ΚΝΣ χωρίς νευρολογική συμπτωματολογία [13][32][34]. Πλέον δεν θεωρείται μορφή της νόσου παρόλο που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΣ [13][32]. Ομοίως, πλέον δεν θεωρείται ξεχωριστή μορφή της νόσου η προϊούσα μορφή με εξάρσεις και υφέσεις (Progressive Relapsing MS – **PRMS**), αλλά συμπεριλαμβάνεται στις περιπτώσεις PPMS [32].

Η βαρύτητα και ο βαθμός αναπηρίας της ΠΣ αξιολογούνται συνηθέστερα με την κλίμακα Expanded Disability Status Scale – **EDSS**, η οποία αποτελεί μία δεκαβάθμια κλίμακα που αξιολογεί τη δυσλειτουργία του ασθενή σε διάφορα συστήματα [35].



Εικόνα 2. EDSS score

Η σπαστικότητα είναι ένα από τα συμπτώματα που υποβαθμίζει την ποιότητα ζωής των ασθενών και αυξάνει την αναπηρία αυτών [36]. Εμφανίζεται σε παθήσεις που προσβάλλουν τον ανώτερο κινητικό νευρώνα (προσβολή ΚΝΣ) μεταξύ αυτών και στην ΠΣ [37][38]. Στην ΠΣ παρουσιάζεται σε ένα ποσοστό 60% ή και περισσότερο σε μακρόχρονη εμφάνιση της νόσου (>15 έτη διάρκεια) [36]. Χαρακτηρίζεται από δυσκαμψία-αυξημένο μυϊκό τόνο, σπασμό, κλόνο και περιορισμό της κινητικότητας στις αρθρώσεις ενώ συσχετίζεται και με κόπωση, άλγος και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης [36]. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη κλίμακα για την αξιολόγηση της σπαστικότητας είναι η κλίμακα Ashworth (Modified Ashworth Scale – MAS) [37][38]. Για την αντιμετώπιση αυτής έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα μέσα τόσο φαρμακευτικά (μπακλοφένη, τιζανιδίνη, δαντρολένη, γκαμπαπεντίνη/πρεγκαμπαλίνη, βενζοδιαζεπίνες, κανναβινοειδή, τοπική έγχυση βουτυλνικής τοξίνης στους προσβεβλημένους μύς, ενδοθηκική έγχυση μπακλοφένης κ.ά) όσο και μη φαρμακευτικά μέσα (φυσικοθεραπείες, αποφυγή εκλυτικών παραγόντων, ακόμη και νευροχειρουργικές παρεμβάσεις) [37][38].

Διάγνωση

Η διάγνωση της ΠΣ βασίζεται κυρίως σε κλινικά ευρήματα (λεπτομερή λήψη ιστορικού/νευρολογική εξέταση) [6]. Παρ' όλα αυτά στη διαγνωστική διαδικασία εμπλέκονται και βοηθούν και παρακλινικές εξετάσεις όπως είναι η ανάλυση του ENY με οσφουνοωτιαία παρακέντηση – ONII (παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY, αύξηση του IgG Index), απεικόνιση του ΚΝΣ με Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance imaging - MRI)

(παρουσία απομυελινωτικών εστιών), αιματολογικό έλεγχο (στα πλαίσια διαφορικής διάγνωσης με άλλες παθήσεις – B12 , αυτοαντισώματα κτλ.) καθώς και άλλες δοκιμασίες (πχ. προκλητά δυναμικά) [6][10][13].

Η ανάγκη για ακριβή διάγνωση έθεσε τα θεμέλια για τη θέσπιση διάφορων κριτηρίων. Τα πλέον χρησιμοποιούμενα είναι τα διαγνωστικά κριτήρια McDonald που αναθεωρήθηκαν το 2017 [39][40]. Σε γενικές γραμμές, αποσκοπούν στην αναζήτηση διασποράς στο χώρο και χρόνο των συμπτωμάτων του ασθενούς και στον αποκλεισμό άλλης πιθανής νόσου [6][13][39][40]. Πιο συγκεκριμένα, για διασπορά στο χρόνο (Dissemination In Time - **DIT**) απαιτούνται κλινικά επεισόδια σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, ενώ για την διασπορά στο χώρο (Dissemination In Space – **DIS**) απαιτούνται βλάβες στο ΚΝΣ που εντοπίζονται σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές περιοχές (περικοιλιακά, υποφλοιωδώς, υποσκηνίδια, στο νωτιαίο μυελό) [6][13][39]. Στη διαφορική διάγνωση της νόσου περιλαμβάνονται άλλες φλεγμονώδεις νόσοι του ΚΝΣ (πχ. οπτική νευρομυελίτιδα), συστηματικά νοσήματα με προσβολή του ΚΝΣ (πχ. συστηματικός ερυθριματώδης λύκος), μεταβολικά νοσήματα (έλλειψη βιταμινών), λοιμώδη νοσήματα (λοίμωξη HIV), γενετικά σύνδρομα (πχ. νόσος Cadasil) κ.α. [9][40].

Θεραπεία

Η ΠΣ είναι μια χρόνια νόσος που δεν μπορεί να ιαθεί πλήρως. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει τεράστια πρόοδος όσο αφορά την προσπάθεια αντιμετώπισης της νόσου με τις διαθέσιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις να χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες. Αρχικά έχουμε αυτές που στοχεύουν στην μείωση της εξέλιξης και της ενεργότητας της νόσου και αποτελούν τις τροποποιητικές της νόσου αγωγές (Disease Modifying Treatments – **DMTs**). Υπάρχουν επίσης αγωγές που χρησιμοποιούνται σε φάση οξείας έξαρσης-υποτροπής της ΠΣ, ενώ τέλος σημαντική είναι και η θέση των παρεμβάσεων που στοχεύουν στην διαχείριση και αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (συμπτωματική αντιμετώπιση) [6][10][13][20].

Για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου υπάρχουν τα DMTs (ανοσοκατασταλτικά ή ανοσορρυθμιστικά) που για να είναι αποτελεσματικά θα πρέπει να χορηγούνται το συντομότερο δυνατόν [10][20][33]. Αυτά χωρίζονται σε 1^{ης} , 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής που αντιστοιχούν στις διάφορες βαθμίδες κλιμάκωσης ανάλογα με την ανταπόκριση σε αυτά και την βαρύτητα της νόσου [13][20]. Ενδεικτικά κάποια από τα σκευάσματα αυτά αποτελούν η ιντερφερόνη β, η οξική γλατιραμέρη, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας, η περιφλουνομίδη, το natalizumab, η φινγκολμώδη, το ocrelizumab κ.α. [6][13][20].

Οι υποτροπές της νόσου αντιμετωπίζονται συνήθως με σχήμα υψηλής δόσης κορτικοειδών (μεθυλπρεδνιζολόνης). Συνηθέστερα χορηγείται ενδοφλέβια για 5 ημέρες σε δόση 1g ημερησίως (2^ο σχήμα ή ακόμα και ενδεχόμενο πλασμαφαίρεσης σε περίπτωση αποτυχίας) με αποτέλεσμα την ταχύτερη ύφεση της υποτροπής [8][13][20][33].

Οι ασθενείς υποφέρουν συχνά από συμπτώματα όπως κόπωση, κατάθλιψη, σπαστικότητα κτλ. με αποτέλεσμα να επιβαρύνεται η καθημερινότητά τους και να επηρεάζεται η ποιότητα ζωής τους. Για την αντιμετώπιση αυτών χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός φαρμακευτικών ουσιών (πχ. αντικαταθλιπτικά, αναλγητικά, κανναβινοειδή κτλ.) ή/και μεθόδων αποκατάστασης (πχ. φυσικοθεραπείες) [10][20][33].

Κάνναβη

Το φυτό της κάνναβης

Σύμφωνα με αρχαιολογικά και γενετικά δεδομένα, η ύπαρξη του φυτού της κάνναβης υπολογίζεται από την Νεολιθική εποχή, πριν από περίπου 12.000 χρόνια [41]. Υπάρχουν αναφορές για καλλιέργεια του φυτού τόσο σε ορεινές περιοχές όσο και σε παραθαλάσσιες με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολος ο προσδιορισμός της προέλευσης του, με το πλησιέστερο σενάριο να ομολογεί καταγωγή από την Ασία [41]. Η πρώτη γραπτή αναφορά έγινε από τον Ηρόδοτο ο οποίος αναφέρει μία μορφή χρήσης της περίπου το 440 π.Χ. [42]. Το φυτό αρχικά αποτέλεσε τροφή φυτικής προέλευσης καθώς επίσης και πρώτη ύλη για παραγωγή υφασμάτων και σχοινιών [43]. Επιπλέον, λόγω ύπαρξης ψυχοτρόπων ουσιών σε κάποια είδη του φυτού, ακολούθησε χρήση για λόγους διασκέδασης. Μετέπειτα, με πληθώρα δεδομένων, αποδεικνύεται και η ιατρική χρήση του φυτού, η οποία ξεκινά από την αρχαιότητα και συνεχίζεται με επιτυχία έως και σήμερα [44]. Το φυτό είναι πλήρως αξιοποιήσιμο καθώς προσφέρει τις ίνες του, τους σπόρους του, τον καρπό και τους χυμούς του, τα φύλλα και τα άνθη του για διαφορετικούς πάντα σκοπούς [45].

Ταξινόμηση & Είδη

Η κάνναβη ανήκει στο βασίλειο των φυτών. Η βοτανολογική ταξινόμηση της κατά τον Carl Linnaeus (L.) το 1753 αναφέρεται αναλυτικά παρακάτω. Αξίζει να τονιστεί ότι ανήκει στα δικοτυλήδονα, δηλαδή έχει δύο εμβρυακά φύλλα, καθώς επίσης και ότι στο γένος αυτό συναντάμε τρία διακριτά είδη, την ήμερη κάνναβη (*Cannabis Sativa*), την ινδική κάνναβη (*Cannabis Indica*) και την *Cannabis Ruderalis* που ωστόσο σε αρκετές μελέτες αποτελούν υποκατηγορίες στο μοναδικό είδος *Sativa L* [44].

Πίνακας 2. Συστηματική ταξινόμηση Κάνναβης κατά L.

ΒΑΣΙΛΕΙΟ:	Φυτά (Plantae)
ΥΠΟΒΑΣΙΛΕΙΟ:	Τραχειόφυτα (Tracheobionta)
ΥΠΕΡΟΜΟΤΑΞΙΑ:	Σπερματόφυτα (Spermatophyta)
ΣΥΝΟΜΟΤΑΞΙΑ:	Αγγειόσπερμα (Magnoliophyta)
ΟΜΟΤΑΞΙΑ:	Δικοτυλήδονα (Magnoliopsida)

ΥΠΟΤΑΞΙΑ:	(Hamamelididae)
ΤΑΞΗ:	Κνιδώδη (Urticales)
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ:	Κανναβοειδή (Cannabaceae)
ΓΕΝΟΣ:	Κάνναβη (Cannabis)
ΕΙΔΗ:	Sativa L 1. Ήμερη κάνναβη (Cannabis Sativa), 2. Ινδική κάνναβη (Cannabis Indica) 3. (Cannabis Ruderalis)



Εικόνα 3. Φύλλα Κάνναβης

Καλλιέργεια & Ανατομία

Όπως κάθε φυτό, έτσι και η κάνναβη απαιτεί συγκεκριμένες συνθήκες για να ευδοκιμήσει. Το φυτό, παρόλο που μπορεί να αναπτυχθεί τόσο σε εσωτερικούς όσο και εξωτερικούς χώρους, φαίνεται να παρουσιάζει τη βέλτιστη ανάπτυξη μεταξύ 24 και 30 °C [44][46]. Επιπλέον χρειάζεται ένα εύφορο έδαφος (40-60% υγρασία), επαρκές οξυγόνο και θρεπτικά στοιχεία (άζωτο, φώσφορο κτλ.), επαρκή έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία και νερό κατ' απαίτηση (pH 5.6-6.2) [46]. Η κάνναβη είναι ένα ετήσιο δικοτυλήδονο βότανο, δηλαδή ολοκληρώνει τον κύκλο ζωής της ετησίως και αποτελείται από αρσενικά και θηλυκά άνθη [47].

Παρακάτω αναφέρονται όλα τα στάδια ζωής του φυτού, από την σπορά έως και την συγκομιδή [48][49]. Αρχικά γίνεται εμφύτευση του σπόρου (σπορά) και απαιτείται διάστημα 1-4 εβδομάδες. Οι σπόροι, που εμφανίζουν σκούρο καφέ χρώμα με σκληρή και ξηρή σύσταση, ανοίγουν και δημιουργούν ρίζες [48][49]. Έπειτα ακολουθεί η βλάστηση του σπόρου σε διάστημα 2-3 εβδομάδες. Στο στάδιο αυτό το φυτό απαιτεί το μέγιστο φως και τα κατάλληλα επίπεδα νερού ενώ δεν έχει εμφανές φύλο ακόμα. Ακολουθεί ένα στάδιο ανάπτυξης για 2-8 εβδομάδες όπου το φυτό για να μεγαλώσει σε μέγεθος απαιτεί αρκετά θρεπτικά και κυρίως άζωτο. Έπεται η προάνθηση που διαρκεί 1-2 εβδομάδες και μετά η άνθηση του φυτού για διάστημα 6-8 εβδομάδων όπου το φυτό απαιτεί αρκετό φώσφορο [48][49]. Τέλος, γίνεται η συγκομιδή των ανθών του όταν αυτά αποκτήσουν ένα ανοιχτό πορτοκαλί χρώμα [48][49]. Σε αυτό το στάδιο μπορούν να συλλεχθούν οι σπόροι από τα θηλυκά φυτά με σκοπό να ξεκινήσει ξανά ένας νέος κύκλος ζωής [48][49].

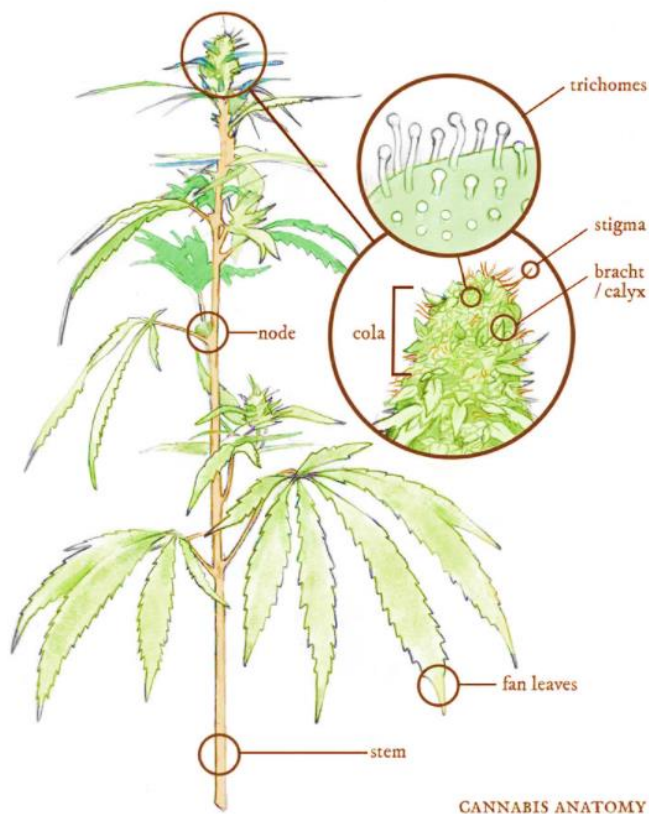
Εικόνα 4. Κύκλος ζωής της Κάνναβης



Όπως προαναφέρθηκε, οι **σπόροι** περιέχονται στα θηλυκά φυτά και περιέχουν την γενετική πληροφορία. Από εκεί λοιπόν ξεκινάει η βλάστηση όπου δημιουργούνται τα κοτυλήδονα δηλαδή τα πρώτα φυλλαράκια που αποτελούν σημάδι επιτυχούς γονιμοποίησης [50][51]. Έπειτα γίνεται δημιουργία των ριζών. Οι **ρίζες** αναπτύσσονται από τον κύριο βλαστό του φυτού προς το έδαφος και ο ρόλος τους είναι να προσφέρουν νερό, οξυγόνο και θρεπτικά στοιχεία στο φυτό ώστε να μπορεί να αναπτυχθεί [50][51]. Ακολουθεί ο **βλαστός ή μίσχος**, ο οποίος υποστηρίζει όλα τα πλευρικά κλαδιά, προσφέρει δομή και σταθερότητα στο φυτό. Από τον βλαστό προς τα πλευρικά κλαδιά μεσολαβεί ένας **κόμβος**, ένα σημείο δηλαδή που τα ενώνει [50][51]. Εκεί μπορεί να δημιουργηθούν φύλλα και μπουμπούκια κάποιες φορές. Αξίζει να τονιστεί ότι στους κόμβους εμφανίζονται χαρακτηριστικές διαφορές μεταξύ θηλυκών και αρσενικών φυτών. Τα **φύλλα** χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, εκείνα που είναι μεγάλα με χαρακτηριστικό παλαμοειδές σχήμα και οδοντωτή υφή και εκείνα που βρίσκονται κοντά στα μπουμπούκια του φυτού και είναι μικρότερα στο μέγεθος, ενώ συμβάλλουν και τα δύο είδη στην διαδικασία της φωτοσύνθεσης [50][51]. Στην κορυφή του φυτού εντοπίζονται τα **λουλούδια** της κάνναβης που βρίσκονται σε χαρακτηριστικά “μπουκετάκια” – ομάδες. Στο μίσχο από τα θηλυκά φυτά υπάρχουν οι **κάλυκες** που μοιάζουν με μικρά πράσινα φυλλαράκια και περιέχουν τα απαραίτητα στοιχεία για αναπαραγωγή του φυτού [50][51]. Ο

ύπερος περιέχει τους στήμονες (μικρές ίνες), δηλαδή το αναπαραγωγικό τμήμα του λουλουδιού, όπου συλλέγεται η **γύρη** των αρσενικών φυτών με σκοπό την αναπαραγωγή [50][51]. Τέλος, σημαντικό είναι να γίνει αναφορά και στα **τριχώματα** (μικρές διαυγείς βολβώδεις σφαίρες - μάζα κρυσταλλικής ρητίνης), που βρίσκονται επάνω στα μπουκέτα της κάνναβης με σκοπό την προστασία του φυτού και εκπέμπουν αρωματικά έλαια (τερπένια) και άλλες ουσίες (κανναβινοειδή) που θα αναφερθούν παρακάτω [50][51].

Εικόνα 5. Ανατομία του φυτού της κάνναβης



Κανναβινοειδή και Τερπένια

Η κάνναβη αποτελεί το συχνότερο παράνομο χρησιμοποιούμενο φάρμακο και υπολογίζεται πως 128 – 238 εκατομμύρια άτομα τη χρησιμοποιούν παγκοσμίως [52]. Πλέον όμως αναδεικνύεται συνεχώς και περισσότερο η χρήση της στην Ιατρική, ιδιαίτερα τα τελευταία 15-20 έτη, παρ' όλο που υπάρχουν αναφορές για τη χρήση της για ιατρικούς σκοπούς από χιλιάδες χρόνια πριν [53][54]. Με τον όρο «Ιατρική Κάνναβη» γίνεται αναφορά στη χρήση της κάνναβης ή των κανναβινοειδών στα πλαίσια διαχείρισης-αντιμετώπισης μίας ιατρικής κατάστασης ή στα πλαίσια ανακούφισης συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτήν [55].

Στο φυτό της κάνναβης έχουν απομονωθεί περισσότερες από 550 ουσίες, εκ των οποίων 113 κανναβινοειδή και 120 τερπένια [56].

Τα κανναβινοειδή είναι λιπόφιλες ουσίες και ανευρίσκονται τυπικά στο φυτό της κάνναβης, όχι όμως αποκλειστικά εκεί [56]. Τα κανναβινοειδή μπορούν να ταξινομηθούν σε 3 μεγάλες κατηγορίες [57]. Αυτές είναι:

- Φυτοκανναβινοειδή [57]: ουσίες που προέρχονται από το φυτό της κάνναβης. Το φυτό της κάνναβης περιέχει εκατοντάδες χημικές ουσίες, μεταξύ αυτών φυτοκανναβινοειδή, τερπένια και φαινολικά παράγωγα. Τα φυτοκανναβινοειδή συσχετίζονται μεταξύ τους αλλά διαφέρουν ως προς τη δομή και τη δράση τους. Τα πιο γνωστά φυτοκανναβινοειδή αποτελούν η Δ9-Τετραϋδροκανναβινόλη (delta-9-Tetrahydrocannabinol - Δ9THC) και η κανναβιδιόλη (cannabidiol – CBD) [56][57]. Άλλα φυτοκανναβινοειδή αποτελούν η κανναβιγερόλη, κανναβιχρωμίνη, κανναβινόλη, τετραϋδροκανναβιβαρίνη, το τετραϋδροκανναβινολικό οξύ, η κανναβιδιβαρίνη, το κανναβιδιολικό οξύ, ο κανναβιγερολικός μονομεθυλικός εστέρας κ.ά. [56][58].
- Συνθετικά κανναβινοειδή [57]: κανναβινοειδή που παράγονται από τον άνθρωπο με τεχνητά μέσα. Παράγονται έχοντας ως βάση τα φυτοκανναβινοειδή με τροποποίηση της δομής ή/και της δράσης τους. Στόχος είναι η κατανόηση της δράσης των κανναβινοειδών καθώς και η δημιουργία νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Παραδείγματα συνθετικών κανναβινοειδών αποτελούν η ναβιξιμόλη, η δροναβινόλη [54], η ναβιλόνη (μοιάζει δομική με THC και έχει ιατρική χρήση έναντι της ναυτίας σε χημειοθεραπευόμενους ασθενείς) και τα δικυκλικά κανναβινοειδή και αμινοαλκυλινδόνες (για ερευνητικούς σκοπούς – διερεύνηση μηχανισμού δράσης κανναβινοειδών) [56][57].

- Ενδογενή κανναβινοειδή [57]: κανναβινοειδή που παράγονται εντός του οργανισμού. Τα πιο γνωστά και περισσότερο μελετημένα ενδογενή κανναβινοειδή, αποτελούν η 2-αραχιδονυλεθανολαμίνη (ανανδαμίδα – anandamide – *N*-arachidonoyl-ethanolamine - AEA) και η 2-αραχιδονογλυκερόλη (2-AG). Δρουν, μαζί με διάφορα φυτοκανναβινοειδή και συνθετικά κανναβινοειδή, στο ενδοκανναβινοειδικό σύστημα [56][57].

Τα τερπενοειδή ή τερπένια είναι ουσίες αρωματικές κυρίως και οι οποίες παράγονται από το φυτό της κάνναβης ως προστατευτικά μέσα ενάντια σε θηρευτές ή ως παράγοντες έλξης για επικονίαση/γονιμοποίηση του φυτού αλλά και για πολλούς άλλους λόγους [58]. Πρόκειται κυρίως για αρωματικές ή γευστικές ουσίες [56]. Παράγονται από τα αδενικά τριχώματα του φυτού της κάνναβης, όπως και τα φυτοκανναβινοειδή. Η χρήση αυτών ερευνάται για ενδεχόμενες φαρμακολογικές ή ακόμη και θεραπευτικές επιδράσεις και χρήσεις στην ιατρική. Φαίνεται όμως πως κάποιες ουσίες, ιδίως σε εισπνεόμενη μορφή, έχουν επιδράσεις στον οργανισμό, κυρίως συμπεριφορικές. Κάποια τερπένια, τα οποία δεν θα αναλυθούν περαιτέρω, καθώς ξεφεύγουν από τους σκοπούς της παρούσας εργασίας, αποτελούν η μυρσενίνη, τερπινολίνη, λιμονίνη, καρυφυλλίνη, η βισαπολόλη κ.ά. [56][58].

Άλλες ουσίες που περιέχει το φυτό της κάνναβης περιλαμβάνουν υδατάνθρακες, αζωτούχες ενώσεις, φλαβονοειδή, λιπαρά οξέα, μη κανναβινοειδικές φαινόλες, αλκοόλες, εστέρες κ.ά. με σχετικά άγνωστες έως τώρα επιδράσεις [56].

Ενδοκανναβινοειδικό σύστημα και στοιχεία φαρμακολογίας

Τα ενδοκανναβινοειδή, οι υποδοχείς αυτών, καθώς και τα συσχετιζόμενα ένζυμα όσο αφορά τη σύνθεση, τη διάσπαση, την επαναπρόσληψη και το μεταβολισμό των ενδοκανναβινοειδών, αποτελούν το ενδοκανναβινοειδικό σύστημα [52][59][60]. Η ανακάλυψη του ενδοκανναβινοειδικού συστήματος του ανθρώπου έγινε μετά την πρώτη απομόνωση φυτοκανναβινοειδών [61] κατά την προσπάθεια διερεύνησης της δράσης τους στον ανθρώπινο οργανισμό [62]. Το ενδοκανναβινοειδικό σύστημα βρίσκεται σε όλο το σώμα και κατέχει ομοιοστατικό ρόλο για τον οργανισμό [56][62]. Αποτελεί νευρορρυθμιστικό σύστημα όπου ένας νευρώνας χρησιμοποιεί μία ή περισσότερες ουσίες για να επιδράσει – ρυθμίσει διάφορους πληθυσμούς νευρώνων [56].

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι κανναβινοειδικών υποδοχέων, ο τύπου 1 (Cannabinoid Receptor 1 – CB1) και ο τύπου 2 (Cannabinoid Receptor 2 – CB2) υποδοχέας [52][56][59][60]. Οι υποδοχείς

αυτοί ανήκουν στους υποδοχείς που συνδέονται με G πρωτεΐνες [56]. Ο CB1 υποδοχέας εκφράζεται κυρίως στο ΚΝΣ (εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός) και σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στον προμετωπιαίο φλοιό, στα βασικά γάγγλια, στον ιππόκαμπο, στις αμυγδαλές, στον υποθάλαμο και στην παρεγκεφαλίδα και λιγότερο στο εγκεφαλικό στέλεχος [56][59][60]. Εκεί, υπό την επίδραση της κάνναβης, ρυθμίζει λειτουργίες όπως ο ύπνος, η όρεξη, η διάθεση ο συντονισμός, η βραχύχρονη μνήμη και η αντίληψη του χρόνου [56][63]. Επίσης μπορεί να ανευρεθεί και στις λείες μυϊκές ίνες, στο μυοκάρδιο και στους προγαγγλιακούς συμπαθητικούς νευρώνες (αυτόνομο και ενδοκρινικό σύστημα) [60]. Από την άλλη, ο CB2 υποδοχέας εκφράζεται κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος επηρεάζοντας το αίσθημα άλγους, τη φλεγμονή και την ιστική καταστροφή [56][60]. Ιδιαίτερα εκφράζεται σε περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα του αίματος, κυρίως σε μακροφάγα, Β Λεμφοκύτταρα και κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer cells – NK), ενώ στο ΚΝΣ εκφράζεται σε μικρογλοιακά κύτταρα (παίζουν ρόλο στη νευροφλεγμονή). Επιπλέον έχει ανευρεθεί και σε μυοκαρδιακά κύτταρα, σε λείες μυϊκές ίνες και ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων [56][60]. Άλλοι πιθανοί υποδοχείς κανναβινοειδών αποτελούν ο υποδοχέας TRPV1 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1), ο υποδοχέας GPR55 (G protein-coupled receptor 55) και ο υποδοχέας PPARα (Peroxisome proliferator-activated receptor-α) [59][61][63].

Όσο αφορά τα δύο κύρια κανναβινοειδή, τον THC και CBD, αυτά δρουν στους υποδοχείς CB1 και CB2 [60][64]. Ο παράγοντας **THC** δρα ως αγωνιστής τόσο στους υποδοχείς CB1 όσο και στους CB2 με μεγαλύτερη συγγένεια και καλύτερη σύνδεση με τον CB1. Ο THC είναι υπεύθυνος για τις ψυχοτρόπες δράσεις της κάνναβης. Επιδρά μέσω ενεργοποίησης προσυναπτικών CB1 υποδοχέων, μειώνοντας τη σύνθεση κυκλικού AMP (cAMP), με αποτέλεσμα τη μειωμένη λειτουργία του νευρώνα και μείωση της νευροδιαβίβασης. Κλινικά αυτό αντιστοιχεί σε διαταραχή στη μάθηση και μνήμη, αποπροσανατολισμό, ταχυκαρδία, υπόταση, ξηροστομία κτλ. Δεν επιφέρει αναπνευστική καταστολή καθώς οι CB1 δεν ανευρίσκονται στο εγκεφαλικό στέλεχος. Επιπλέον επιφέρει αναλγητικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. [60] Αντιθέτως, ο **CBD** δεν έχει ψυχοτρόπες δράσεις και παρουσιάζει μικρότερη συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς CB1 και CB2 υποδοχείς. Εικάζεται ότι επιδρά έμμεσα στους CB1 και ότι δεν αλληλεπιδρά άμεσα με τους CB2 υποδοχείς. Έχει φανεί να έχει σπασμολυτικές, αγχολυτικές, αντιφλεγμονώδεις και νευροπροστατευτικές δράσεις [51][55]. Τα κανναβινοειδή μπορούν να χορηγηθούν με διάφορους τρόπους όπως ενδορινικά με εκνέφωμα, ως εισπνεόμενο, από το στόμα, υπογλωσσίως κτλ. [65].

Τα πιο γνωστά ενδοκανναβινοειδή, κανναβινοειδή που παράγονται από τον ανθρώπινο οργανισμό, αποτελούν η ανανδαμίδη ή AEA (*N*-arachidonoyl-ethanolamine), η 2-

αραχιδονογλυκερόλη (2-AG), ο αραχιδονογλυκερικός εθέρας, η Ο-αραχιδονοεθανολαμίνη και η Ν-αραχιδονολική ντοπαμίνη. Τα ένζυμα που σχετίζονται με τη σύνθεση και διάσπαση αυτών είναι τα: *N*-acyl-phosphatidylethanolamine-hydrolysing phospholipase D (NAPE-PLD), *sn*-1-specific diacylglycerol lipase- α (DGL α), DGL β , fatty acid amide hydrolase 1 (FAAH), και monoacylglycerollipase (MAGL ή MGL) [59].

Χρήση στην Ιατρική

Η κάνναβη χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια στην ιατρική παρόλο που δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις και υπάρχουν διαφωνίες πάνω στο θέμα αυτό. Έχει χρησιμοποιηθεί για διάφορες παθήσεις και συμπτώματα. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνεται η αντιμετώπιση της ναυτίας-εμέτου (αντιεμετική δράση), η διαχείριση επιληψίας, μυϊκών σπασμών, της πολλαπλής σκλήρυνσης, νευροπαθητικού άλγους, διάφορων νευροεκφυλιστικών παθήσεων και κακοηθειών [45]. Φαρμακευτικά σκευάσματα που περιλαμβάνουν κανναβινοειδή είναι η ναβιλόνη, ναμπιξιμόλη και ντροναμπινόλη (χρήση για αντιμετώπιση ναυτίας και εμέτων που συσχετίζονται με χημειοθεραπευτική αγωγή) και το Sativex που αποτελεί μείγμα THC και CBD (κυρίως χρήση για νευροπαθητικό άλγος) [54][62].

Εγκεκριμένες από τον FDA είναι οι ουσίες είναι η ναμπιλόνη και η ντροναμπινόλη για αντιμετώπιση ναυτίας και εμέτων σε ασθενείς υπό χημειοθεραπευτική αγωγή και που δεν ανταποκρίνονται σε κλασσική αντιεμετική αγωγή. Η ντροναμπινόλη έχει επίσης εγκριθεί και για αντιμετώπιση περιπτώσεων ανορεξίας σε ασθενείς με AIDS και κακοήθειες [62]. Επιπλέον μία καθαρή μορφή εκχυλίσματος CBD, χωρίς THC και επομένως χωρίς ψυχοτρόπες δράσεις, φαίνεται να έχει ευεργετική δράση σε ανθεκτικές επιληψίες και έχει εγκριθεί σε σπάνια επιληπτικά σύνδρομα, τα Lennox-Gastaut και Dravet [62]. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την ιατρική χρήση της κάνναβης με τη μορφή «καπνίσματος» [62].

Συνοπτικά, πιθανές ενδείξεις για χρήση κανναβινοειδών, αποτελούν η ναυτία – έμετος (σε χημειοθεραπευόμενους, κυρίως THC:CBD 1:1), το άλγος (νευροπαθητικό, σχετιζόμενο με ΠΣ ή με κακοήθεια), η αϋπνία, αγχώδης διαταραχή (περιορισμένα στοιχεία, σε ορισμένες περιπτώσεις τα κανναβινοειδή προκαλούν άγχος, ιδίως σε νέους χρήστες), ανορεξία (αυξάνει την όρεξη σε ασθενείς με HIV ή κακοήθεια), σύνδρομο Tourette (πιθανή ακόμη και χρήση ως προϊόν καπνού), μετατραυματική διαταραχή άγχους, ειδικά επιληπτικά σύνδρομα (σύνδρομο Lennox-Gastaut και Dravet). Βρίσκονται υπό μελέτη και άλλα νοσήματα σχετικά με τη χρήση των κανναβινοειδών σε αυτά όπως π.χ. η νόσος Huntington, η νόσος Alzheimer κτλ., ακόμη και σε

ρευματικά – αυτοάνοσα νοσήματα και συμπτώματα που σχετίζονται με αυτά (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, ρευματική πολυμυαλγία κ.ά) [56][59].

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της κάνναβης (κυρίως δεδομένα από χρήση για ψυχαγωγικούς σκοπούς) αποτελούν προβλήματα εθισμού, εμπλοκή σε ατυχήματα, χαμηλή σχολική επίδοση, διαταραχές στη μάθηση και στη μνήμη, υψηλότερος κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, υπέρτασης κτλ. [56][59][62][66]. Επιπλέον υπάρχουν αναφορές για ενδεχόμενη πυροδότηση ψυχιατρικών νόσων σε προδιαθετημένα άτομα (σχιζοφρένεια, άλλες ψυχωτικές διαταραχές, αγχώδεις διαταραχές κτλ.) [56]. Όσο αφορά την περίπτωση ιατρικής χρήσης της κάνναβης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές μπορούν να μειωθούν με τη χρήση χαμηλών δόσεων και με αργή τιτλοποίηση της δόσης. Έτσι, σε γενικές γραμμές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα πλαίσια ιατρικής χρήσης των ουσιών αυτών είναι περιορισμένες [62]. Συνηθέστερα εμφανίζονται ήπιες παρενέργειες στα πλαίσια ιατρικής χρήσης της ουσίας, που περιλαμβάνουν ζάλη, γαστρεντερικές διαταραχές, ψυχιατρικές διαταραχές, καρδιαγγειακές διαταραχές (ταχυκαρδία, υπόταση, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κτλ.), καρκινογόνος δράση (δεδομένα για πιθανή συσχέτιση με κακοήθεια του πνεύμονα), προβλήματα στην κύηση κτλ. [59]

Κανναβινοειδή και Πολλαπλή Σκλήρυνση

Πολλοί ασθενείς που πάσχουν από ΠΣ στρέφονται σε εναλλακτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων που δεν ελέγχονται επαρκώς με την αγωγή που λαμβάνουν για τη νόσο [67]. Σε αυτές περιλαμβάνεται μεταξύ άλλων και η χρήση παραγώγων κάνναβης. Στην ΠΣ πιθανολογείται πως επιδρά με διάφορους τρόπους.

Η χρήση κανναβινοειδών στην ΠΣ εικάζεται πως έχει αντιφλεγμονώδη και νευροπροστατευτική δράση κυρίως σε χορήγηση σκευασμάτων με υψηλή περιεκτικότητα σε CBD καθώς ενεργοποιεί αντιφλεγμονώδη μονοπάτια. Δεδομένα υπάρχουν μόνο από ζωικά πειραματικά μοντέλα (μειωμένη δίοδο φλεγμονωδών κυττάρων στο ΚΝΣ, αύξηση νευροτροφικών και μείωση τοξικών παραγόντων, αύξηση επαναμυελίνωσης) χωρίς να έχει αποδειχθεί η κλινική τους αξία σε ανθρώπους. [67]

Τα κανναβινοειδή έχουν μελετηθεί εκτενώς και για την επίδρασή τους στη σπαστικότητα σε ασθενείς με ΠΣ. Η σπαστικότητα είναι ένα σύμπτωμα που μειώνει αρκετά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Τα κανναβινοειδή, επιδρώντας στους υποδοχείς CB1 στους προσυναπτικούς νευρώνες, μειώνουν την απελευθέρωση γλουταμικού, βελτιώνοντας έτσι τη σπαστικότητα

[67][68]. Ο συνδυασμός THC με CBD (nabixomols – Sativex, αποτελεί εκνέφωμα με αναλογία THC:CBD 1:1) (ακόμη και από του στόματος χορήγηση) έχει φανεί από μελέτες πως επιδρά και μειώνει σημαντικά τη σπαστικότητα σε βαθμό >20% σε αρκετά μεγάλο ποσοστό (>50%) ασθενών μέσα σε λίγες εβδομάδες (4 εβδομάδες). Έτσι έχει προταθεί να χρησιμοποιείται στη διαχείριση της σοβαρής σπαστικότητας ασθενών με ΠΣ όταν αποτύχουν τουλάχιστον δύο άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες. [67] Δεν θα πρέπει λοιπόν να αποτελεί πρώτης γραμμής επιλογή για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας, αλλά επί αποτυχίας άλλων επιλογών (από του στόματος μπακλοφένη, γκαμπαπεντίνη, τιζανιδίνη ως 1^{ης} γραμμής επιλογές αλλά και διαζεπάμη ή δαντρολένη, έγχυση βουτυλινικής τοξίνης κτλ.) [62]. Ιδιαίτερα όταν η σπαστικότητα συνδυάζεται με άλγος, τότε η συνδυασμός THC και CBD φαίνεται να είναι ακόμη πιο αποτελεσματικός [62].

Η επίδραση της κάνναβης στην αντίληψη του άλγους σε ασθενείς με ΠΣ επίσης ποικίλλει. Φαίνεται πως επιδρά με μικρή – μέση βελτίωση του άλγους με ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τις μελέτες [67][69]. Λόγω κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών, έχει μελετηθεί ακόμη σε σκευάσματα για τοπική χρήση στην περιοχή του άλγους [70]. Τα κανναβινοειδή μελετήθηκαν κυρίως σε χρόνιες μορφές άλγους (ακόμη και σε κεντρικό πόνο) και φαίνεται να βελτιώνουν τον πόνο είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα όπως η γκαμπαπεντίνη [71][72].

Άλλα συμπτώματα που φαίνεται να βελτιώνονται σε ασθενείς με ΠΣ υπό την επίδραση κανναβινοειδών αποτελούν το άγχος και οι διαταραχές ύπνου (με λήψη CBD) ενώ αντικρουόμενα δεδομένα υπάρχουν αναφορικά με τη βελτίωση του τρόμου, ορθοκυστικών διαταραχών κτλ. [67]. Κάποια δεδομένα υποστηρίζουν ότι το nabixomols (και όχι η ντροναμπινόλη ή η από του στόματος χορήγηση κανναβινοειδών) βελτιώνουν την λειτουργία της ουροδόχου κύστης σε ασθενείς με ΠΣ [68], ενώ άλλα δεδομένα έδειξαν ότι τα κανναβινοειδή βελτίωσαν ακόμη και την όρεξή τους για φαγητό [70].

Η ΠΣ ορισμένες φορές συσχετίζεται και με γνωστικά ελλείματα ή και κατάθλιψη. Υπολογίζεται πως 50% των ασθενών με ΠΣ έχει ορισμένου βαθμού γνωστική έκπτωση και καταθλιπτική διαταραχή. Όσο αφορά όμως την περίπτωση αυτή, η χρήση (ως προϊόν καπνού ή και άλλη οδό χορήγησης) κάνναβης και παραγώγων αυτής, ιδιαίτερα για μακρά περίοδο, αυξάνει τον κίνδυνο για γνωστική έκπτωση (με συσχέτιση και αντίστοιχη ελάττωση του όγκου της λευκής και φαιάς ουσίας σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου) χωρίς ιδιαίτερη επίδραση στην επίπτωση της κατάθλιψης [68][70].

Σε γενικές γραμμές, συμπερασματικά, φαίνεται πως τα κανναβινοειδή έχουν ενθαρρυντικό ρόλο όσο αφορά τη διαχείριση κυρίως κάποιων συμπτωμάτων – επιλοκών της ΠΣ με τα υπάρχοντα δεδομένα [70]. Παρόλα αυτά, οι θεραπευτικές επιδράσεις αυτών εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες, όπως τα επιμέρους δραστικά συστατικά των σκευασμάτων αλλά και η οδός χορήγησης αυτών [70].

Ειδικό μέρος

Σκοπός

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μία χρόνια νόσος, που αφορά νεαρούς ενήλικες. Με την πάροδο του χρόνου οδηγεί σε εξέλιξη και επιδείνωση της συμπτωματολογίας της και σε προοδευτική συσσώρευση αναπηρίας που μειώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η κυριότερη κλίμακα για ποσοτικοποίηση της αναπηρίας των ασθενών είναι η κλίμακα EDSS. Καθώς εξελίσσεται η νόσος, ένα από τα συχνότερα και σημαντικότερα συμπτώματα που αυξάνουν την αναπηρία των ασθενών είναι η σπαστικότητα. Η σπαστικότητα, εκτός από την κινητική δυσκολία και τη δυσκολία στο βάδισμα που επιφέρει, συνοδεύεται συχνά από άλγος στους ασθενείς, μυϊκούς σπασμούς, ορθοκυστικές διαταραχές καθώς και διαταραχές στον ύπνο, τα οποία στη συνέχεια συνδέονται με κόπωση και διαταραχές συναισθήματος (κατάθλιψη και αγχώδεις εκδηλώσεις). Έτσι λοιπόν, είναι προφανής η ανάγκη για αποτελεσματική διαχείριση της σπαστικότητας των ασθενών και η βελτίωση της καθημερινής ζωής αυτών. Προς την κατεύθυνση αυτή, σήμερα, για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας σε ασθενείς με ΠΣ, χρησιμοποιούνται κυρίως φαρμακευτικοί παράγοντες όπως είναι η μπακλοφένη, η τιζανιδίνη (1^{ης} γραμμής αγωγές) και επίσης η δαντρολένη, γκαμπαπεντίνη και η διαζεπάμη (ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά) και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις τοπική έγχυση βουτυλινικής τοξίνης (BOTOX). Οι αγωγές αυτές όμως, σχετίζονται συχνά με ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπρόσθετα με τις φαρμακευτικές επιλογές αυτές, προγράμματα αποκατάστασης (φυσικοθεραπείες) συμβάλλουν στην βελτίωση της σπαστικότητας. Το τελικό αποτέλεσμα πολλές φορές δεν είναι ικανοποιητικό και έτσι γίνεται προσπάθεια για εύρεση νέων τρόπων αντιμετώπισης της σπαστικότητας. Τα κανναβινοειδή και τα παράγωγα αυτών έχουν βρεθεί στο επίκεντρο, με διάφορες μελέτες να αναδεικνύουν τον σπουδαίο ρόλο τους στην διαχείριση της σπαστικότητας (και την επακόλουθη βελτίωση των συνοδών συμπτωμάτων με τη σπαστικότητα και γενικότερα την ποιότητα ζωής των ασθενών) με τις λιγότερες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι λοιπόν, η παρούσα ανασκόπηση, έχει ως στόχο την καταγραφή και παρουσίαση δεδομένων, που αφορούν τη χρήση των κανναβινοειδών στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, μέσα από κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί.

Μέθοδος

Για την παρούσα εργασία ως μηχανή αναζήτησης δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το “*PubMed*”. Στις 27 Φεβρουαρίου του 2022 έγινε αναζήτηση με τους όρους: “*Cannabinoids or cannabis or hemp seed or cannabidiol*” & “*Multiple Sclerosis*” με εμφάνιση αποτελεσμάτων που περιλάμβαναν τους όρους αυτούς στον τίτλο ή την περίληψη τους. Από την παραπάνω αναζήτηση προέκυψαν 704 αποτελέσματα. Τέθηκαν περαιτέρω κριτήρια και τα αποτελέσματα περιορίστηκαν σε 10 κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους με ημερομηνία δημοσίευσης εντός της τελευταίας 5ετίας. Από την ανάγνωση των παραπάνω μελετών, απορρίφθηκαν 4 από αυτές. Οι δύο αφορούσαν τη χρήση κανναβινοειδών σε άλλες παθήσεις (Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο-ΑΕΕ και Νόσο Κινητικού Νευρώνα-NKN), και οι δύο είχαν άλλο σκοπό (μελέτη της συμμόρφωσης σε διαφορετικά είδη σκευασμάτων και τρόπους χορήγησης των κανναβινοειδών). Έτσι, τελικά, για τους σκοπούς της εργασίας αυτής, συμπεριλήφθηκαν έξι (6) άρθρα. Επιπλέον, για περαιτέρω αναφορά στο έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον στο πεδίο αυτό, έγινε αναζήτηση, με τους ίδιους όρους και κριτήρια, στην πλατφόρμα “*ClinicalTrials.gov*”. Από την αναζήτηση εντοπίστηκαν επτά (7) σχετικά αποτελέσματα που αφορούσαν κλινικές μελέτες και πρωτόκολλα για τη χρήση των κανναβινοειδών στην ΠΣ.

Αποτελέσματα

Στην παρούσα ανασκόπηση, όπως προαναφέρθηκε, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 6 άρθρα που αφορούν κλινικές μελέτες. Στον πίνακα παρακάτω παρουσιάζονται συνοπτικά οι μελέτες αυτές, που αφορούν τη χρήση των κανναβινοειδών στην πολλαπλή σκλήρυνση. Όσο αφορά την πρώτη μελέτη, αυτή διενεργήθηκε στην Ιταλία και δημοσιεύθηκε το 2020 από τους **Vecchio D. et al** [73]. Σκοπός της μελέτης αυτής, αποτελούσε η διερεύνηση της χρήσης κανναβινοειδών στην σπαστικότητα και το άλγος ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση. Το δείγμα αποτελούνταν από 15 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση προϊούσας μορφής (δευτεροπαθώς προϊούσα ΠΣ – SPMS) (μέση ηλικία τα 55.5 έτη και μέση EDSS 6) με σοβαρή σπαστικότητα και άλγος, ενώ χρησιμοποιήθηκε και ομάδα ελέγχου 14 υγιών ατόμων (μέση ηλικία 47.4 έτη). Στην ομάδα των ασθενών, για τους σκοπούς της μελέτης, χορηγήθηκε δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη (delta-9-tetrahydrocannabinol - THC) και κανναβιδιόλη (cannabidiol – CBD) με τη μορφή στοματικού εκνεφώματος (αναλογία 1:1) με τιτλοποίηση της δόσης τις πρώτες 2 εβδομάδες έως την επίτευξη ικανοποιητικού ελέγχου συμπτωμάτων και για άλλες 4 εβδομάδες σε σταθερή δόση (συνολική διάρκεια χορήγησης 6 εβδομάδες με μέγιστη δόση τους 12 ψεκασμούς ημερησίως). Η ομάδα των ασθενών αξιολογήθηκε σε δύο χρονικές στιγμές, στο χρόνο μηδέν (T0) πριν την χορήγηση του φαρμάκου και στις 6 εβδομάδες μετά (χρόνος T1) με κλινικές κλίμακες σπαστικότητας και άλγους (Modified Ashworth Scale – MSA, 9 Hole Peg Test – 9HPT, Timed 25 Foot Walk Test – T25FW, Numeric Rating Scale – NRS, Visual Analogue for Pain – VAS), ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (αναλογία Η/Μ κυμάτων, διάρκεια και καθυστέρηση Cutaneous Silent Period – CSP – αποτελεί αντανακλαστική απάντηση στον πόνο) καθώς και μέτρηση επιπέδων THC και CBD στο πλάσμα. Η ομάδα ελέγχου υποβλήθηκε μόνο σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη στο χρόνο T0. Από τη μελέτη προέκυψαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσο αφορά τη χρήση των κανναβινοειδών στην ΠΣ. Φάνηκε πως μετά τη λήψη κανναβινοειδών, οι ασθενείς βελτιώθηκαν κλινικά μεταξύ χρόνου T0 και T1, όσο αφορά τη σπαστικότητα και το άλγος, με βελτίωση στις κλίμακες MAS (πτώση), NRS (πτώση) και VAS (μείωση) στατιστικά σημαντική (όχι διαφορά στην κλίμακα F25WT). Νευροφυσιολογικά, η ομάδα των ασθενών και η ομάδα ελέγχου δεν διέφεραν μεταξύ τους στο χρόνο T0. Στην ομάδα των ασθενών όμως, μετά τη χορήγηση THC-CBD, βρέθηκε διαφορά στο χρόνο T1 όσο αφορά τη διάρκεια CSP (παράταση μετά τη θεραπεία), χωρίς ωστόσο μεταβολή στο λόγο Η/Μ κυμάτων και καθυστέρηση CSP. Δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ κλινικών παραμέτρων και νευροφυσιολογικών παραμέτρων σπαστικότητας/άλγους και επιπέδων THC-CBD. Έτσι φαίνεται από τη μελέτη πως τα κανναβινοειδή είναι αποτελεσματικά στον έλεγχο και ανακούφιση από τη σπαστικότητα και το άλγος σε ασθενείς με ΠΣ (στη συγκεκριμένη με προϊούσα μορφή) και πως

η αποτελεσματικότητα αυτή θα μπορούσε να αξιολογηθεί και παρακολουθηθεί με τη χρήση της διάρκειας CSP σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη ως δείκτης αναλγησίας.

Προχωρώντας, μία μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2018 από τους **Markovà J. et al** [74], έλεγξε επίσης την αποτελεσματικότητα του THC-CBD στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας σε ασθενείς με ΠΣ, σε ασθενείς από την Τσεχία και Αυστρία. Στην περίπτωση αυτή αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του στοματικού εκνεφώματος THC-CBD ως επιπρόσθετη αγωγή της ήδη λαμβανόμενης έναντι της σπαστικότητας αγωγής σε ασθενείς με ΠΣ και μέτρια ή σοβαρή σπαστικότητα (σπαστικότητα για τουλάχιστον 12 μήνες, με NRS μεγαλύτερη ή ίση με 4, με ιστορικό προηγούμενης λήψης τουλάχιστον 2 διαφορετικά πρώτης γραμμής φάρμακα για τη σπαστικότητα και που λαμβάνει στην παρούσα τουλάχιστον ένα φάρμακο για τη σπαστικότητα – μπακλοφένη και/ή τιζανιδίνη και/ή δαντρολένη- για τουλάχιστον 3 μήνες χωρίς καλή ανταπόκριση σε αυτό). Στην πρώτη φάση της μελέτης χορηγήθηκε THC-CBD, με τη μορφή στοματικού εκνεφώματος (μέγιστη δόση 12 ψεκασμοί ημερησίως έως κλινικό όφελος και ανακούφιση συμπτωμάτων) για 4 εβδομάδες σε όλους τους ασθενείς, με σκοπό την ανίχνευση εκείνων που ανταποκρίνονται σε αυτό (όσοι είχαν >20% μείωση στην κλίμακα NRS). Οι ασθενείς αυτοί στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε μία περίοδο 1-4 εβδομάδες για την κάθαρση του φαρμάκου (διακοπή THC-CBD αλλά συνέχιση λοιπής αγωγής) και στη συνέχεια, όσοι είχαν μείωση >80% της βελτίωσης στην κλίμακα NRS, τυχαιοποιήθηκαν στη δεύτερη φάση για λήψη THC-CBD ή placebo (εικονικό φάρμακο) για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν σε διάφορες χρονικές στιγμές (στην έναρξη της μελέτης, στην έναρξη της πρώτης φάσης, στην έναρξη της φάσης κάθαρσης, στην έναρξη της δεύτερης φάσης για την τυχαιοποιημένη χορήγηση του φαρμάκου και έπειτα κάθε 4 εβδομάδες έως τις 12 εβδομάδες). Παράγοντες που αξιολογήθηκαν ήταν η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου (μεγαλύτερη ή ίση με 30% βελτίωση στην κλίμακα NRS στη δεύτερη φάση-τυχαιοποιημένη φάση, αλλαγή σπαστικότητας και άλγους, κλίμακα MAS, EDSS, συχνότητα και βαρύτητα σπασμών, διαταραχή ύπνου, Barthel activities of living index, ποιότητα ζωής – Quality of Life –QoL, T10MW, ανεπιθύμητες ενέργειες κ.ά). Η πλειοψηφία των ασθενών λάμβανε στην έναρξη της μελέτης ως θεραπεία μπακλοφένη (82.2%) και/ή τιζανιδίνη (34.5%). Οι ασθενείς που βελτιώθηκαν, όσο αφορά τη σπαστικότητα, ήταν στατιστικά σημαντικά περισσότεροι σε εκείνους που έλαβαν ως συμπληρωματική αγωγή THC-CBD ($p<0.0001$) συγκριτικά με placebo, στο τέλος της μελέτης, εύρημα που φάνηκε ακόμη και από τις 4 εβδομάδες αγωγής. Επίσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση (με τη χορήγηση THC-CBD συγκριτικά με placebo) στην κλίμακα NRS ($p<0.0013$) και MAS ($p<0.0007$), στη συχνότητα και βαρύτητα των σπασμών, στον ύπνο (βελτίωση διαταραχών) και στην κλίμακα MAS σε μεμονωμένους μύες χωρίς διαφορά στην κλίμακα EDSS. Οι υπόλοιπες παράμετροι είχαν τάση για καλύτερο αποτέλεσμα στην ομάδα που

έλαβε THC-CBD χωρίς να αποδεικνύεται στατιστική σημαντικότητα στην παρούσα μελέτη. Φάνηκε λοιπόν πως η συμπληρωματική χορήγηση THC-CBD έχει καλύτερα αποτελέσματα στον έλεγχο της σπαστικότητας και πως πιθανόν σε αδυναμία καλής ρύθμισης με τις θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής, θα ήταν καλή επιλογή η έναρξη THC-CBD παρά η τροποποίηση της δόσης ή του σκευάσματος των υπόλοιπων φαρμάκων.

Μία τρίτη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από ομάδα ερευνητών στη Γερμανία, τους **Meuth SG et al** [75], δημοσιεύτηκε το 2020 και αφορούσε επίσης την επίδραση THC-CBD σε ανθεκτική σπαστικότητα ασθενών με ΠΣ. Η μελέτη αυτή άντλησε και επεξεργάστηκε δεδομένα από την μελέτη που παρουσιάστηκε παραπάνω (Markovà J. et al) με στόχο την διερεύνηση πιθανής σχέσης του επιπέδου αναπηρίας, την σοβαρότητα της σπαστικότητας και της διάρκειας της σπαστικότητας στην έναρξη χορήγησης THC-CBD με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας αυτής. Η δειγματοληψία και μεθοδολογία της έρευνας περιγράφηκε παραπάνω. Σε αυτή τη μελέτη οι συμμετέχοντες με σκοπό την ανάλυση της εξέλιξης της σπαστικότητας και του πόνου των ασθενών σύμφωνα με την κλίμακα NRS ταξινομήθηκαν σε ομάδες ανάλογα με την κλίμακα EDSS (κάτω από 6, μεγαλύτερη/ίση από 6), την κλίμακα NRS για σπαστικότητα στην έναρξη της μελέτης (4 με 6 μέτρια σπαστικότητα, πάνω από 6 σοβαρή σπαστικότητα) καθώς και την διάρκεια της σπαστικότητας στην έναρξη της μελέτης (μικρότερη/ίση με 5 έτη, πάνω από 5 έτη). Η πλειοψηφία των ασθενών είχε SPMS (48.2%) ενώ ακολουθούσε RRMS (40.8%) και PPMS (11%). 14.2 και 7.8 ήταν η μέση διάρκεια νόσου και σπαστικότητας αντίστοιχα, ενώ επιπλέον, 6.4 και 5.5 το NRS score για την σπαστικότητα και το άλγος αντίστοιχα. Από την ανάλυση των δεδομένων φάνηκε, πως η κλίμακα NRS για την σπαστικότητα μειώθηκε-βελτιώθηκε περισσότερο στην ομάδα THC-CBD (συγκριτικά με την ομάδα placebo) άσχετα από το επίπεδο αναπηρίας-βαρύτητας νόσου (άσχετα αν EDSS < ή > από 6) και τη διάρκεια της σπαστικότητας (< ή > από 5 έτη) αλλά στατιστικά σημαντικά μόνο στην περίπτωση που στην έναρξη της μελέτης η κλίμακα NRS για τη σπαστικότητα ήταν > 6 (τάση για βελτίωση και στην περίπτωση που ήταν <6 αλλά μη στατιστικά σημαντική). Επιπρόσθετα, όσο αφορά την κλίμακα NRS για το άλγος των ασθενών, αυτή μειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν THC-CBD (συγκριτικά με την ομάδα placebo) περισσότερο όμως στην ομάδα που είχε στην έναρξη EDSS>6, NRS>6 άσχετα από τη διάρκεια της σπαστικότητας. Έτσι με τα αποτελέσματα αυτά, ανοίγεται ο δρόμος για κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με κάποια χαρακτηριστικά με σκοπό την πρόβλεψη ανταπόκρισης στο=η χορήγηση THC-CBD ως προς την ανακούφιση από τη σπαστικότητα και το άλγος που τη συνοδεύει.

Το 2018 δημοσιεύτηκε μία Ιταλική μελέτη των **Contin M. et al** [76]. Στόχος τους ήταν η αξιολόγηση φαρμακοκινητικών δεδομένων για τα κανναβινοειδή μετά από υποξεία χορήγηση

αυτών σε ασθενείς που τα λαμβάνουν σε χρόνια βάση (ανταποκρίνονται ήδη σε αυτά) όπως και η ανάδειξη πιθανής σχέσης των επιπέδων THC-CBD στο πλάσμα με την κλινική τους εικόνα. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν ασθενείς με ΠΣ >18 ετών που λάμβαναν εκνέφωμα THC-CBD για περισσότερο από 2 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης και που ανταποκρινόταν επαρκώς σε αυτά με βελτίωση του NRS για σπαστικότητα. Συνολικά συμμετείχαν 12 ασθενείς (7 γυναίκες και 5 άνδρες, ηλικίας 39 έως 71 ετών, με διάρκεια νόσου 8 έως 31 έτη, EDSS 6-8 και διάρκεια αγωγής με κανναβινοειδή 0.5 - 4 έτη). Αυτοί έλαβαν 2 δόσεις στοματικού εκνεφώματος THC-CBD ένα πρωινό (με διαφορά 15 λεπτών) και υποβλήθηκαν σε έλεγχο των επιπέδων THC και CBD στο πλάσμα πριν την 1^η δόση και κάθε 30 λεπτά μετά τη 2^η δόση έως τις 4 ώρες. Κλινικά οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με την κλίμακα EDSS και Ambulation Index και όλοι αξιολόγησαν την σπαστικότητα τους σύμφωνα με την κλίμακα NRS πριν την 1^η δόση και κάθε 30' μετά την 2^η δόση έως τις 4 ώρες. Οι περιπατητικοί ασθενείς πριν την 1^η δόση στα 90' και στα 180' μετά αξιολογήθηκαν και με διάφορες δοκιμασίες (Postural Sway, Timed Up & Go test (TUG test), Berg Balance Scale (BBS) και Timed 10- Meter Walk Test). Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είχε μεγάλο εύρος με τιμές 0.6 έως 13.29 ng/ml για το THC και 0.55 έως 11.93 ng/ml για το CBD ενώ ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων ήταν 150-240 λεπτά και 90-240 αντίστοιχα για τις 2 ουσίες. Δεν ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις κλινικές δοκιμασίες των περιπατητικών ασθενών στα διάφορα στιγμιότυπα ως αποτέλεσμα της χορήγησης κανναβινοειδών. Παρ' όλα αυτά η κλίμακα NRS για την σπαστικότητα μειώθηκε στατιστικά σημαντικά στα 120' μετά τη χορήγηση του φαρμάκου (παρέμεινε σημαντικά χαμηλή έως και την ολοκλήρωση της μελέτης στις 4 ώρες) ($p < 0.001$) και βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα THC και CBD ($p < 0.01$ και $p < 0.002$ αντίστοιχα). Φάνηκε λοιπόν ότι υπάρχει ετερογένεια στα επίπεδα των THC και CBD στο πλάσμα που μπορεί να αποδίδεται στην ετερογένεια του μεταβολισμού του φαρμάκου και της απορρόφησής του στο σημείο της χορήγησης. Τέλος, μπορεί οι ασθενείς να μην είχαν διαφορά στις κλινικές δοκιμασίες, ωστόσο εμφάνισαν βελτίωση στην κλίμακα NRS για τη σπαστικότητα που παρόλο που δεν αποτελεί αντικειμενική μέτρηση, αναδεικνύει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Μεταξύ των αποτελεσμάτων της αναζήτησης για την παρούσα εργασία, βρέθηκε και ένα άρθρο που αφορά μία μελέτη της οποίας τα ευρήματα δεν έχουν κοινοποιηθεί ακόμα. Στο άρθρο (έτος δημοσίευσης 2017) περιγράφονται αναλυτικά ο σκοπός, η μεθοδολογία και το πρωτόκολλο της έρευνας που διενεργείται στην Ιταλία από τους **Russo M. et al** [77]. Η μελέτη αυτή έχει ως σκοπό την διερεύνηση της επίδρασης THC-CBD σε ασθενείς με ΠΣ και σπαστικότητα που υποβάλλονται σε πρόγραμμα ρομποτικής αποκατάστασης όσο αφορά τη βελτίωση κινητικών λειτουργιών (μέσω κλινικής και νευροφυσιολογικής αξιολόγησης). Αρχικά, 90 ασθενείς με ΠΣ με μέτρια – σοβαρή σπαστικότητα (παρά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για αυτήν π.χ.

μπακλοφένη) και διαταραχή βάδισης, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στη 1^η ομάδα οι ασθενείς λάμβαναν το ίδιο φάρμακο από το στόμα για τη σπαστικότητα, ενώ στη 2^η ομάδα λάμβαναν THC-CBD ως επιπρόσθετη αγωγή. Από τους ασθενείς αυτούς, οι πρώτοι 20 που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή με THC-CBD (βελτίωση >20% στην MRS κλίμακα ένα μήνα μετά) επιλέχθηκαν για τη μελέτη όπως και άλλοι 20 ασθενείς που συνέχισαν την αγωγή για τη σπαστικότητα που ήδη λάμβαναν. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη (40 στο σύνολο) θα υποβληθούν σε πρόγραμμα ρομποτικής νευροαποκατάστασης με συνεδρίες διάρκειας τουλάχιστον 45 λεπτών, 3 φορές εβδομαδιαίως για 20 συνεδρίες. Η αξιολόγηση των ασθενών θα γίνει με κλινική και νευρολογική εξέταση (EDSS, MAS, NRS, FIM, HRSD) καθώς και με διάφορες δοκιμασίες και κλίμακες (10 WT, Ambulation Index, MSQoL54, 6MW) ενώ θα χρησιμοποιηθούν και ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα (εύρος κινητικών προκλητών δυναμικών – MEP amplitude, SICI, APB). Το μηχάνημα ρομποτικής θα μετρήσει την μυϊκή ισχύ και δυσκαμψία, η φλοιϊκή πλαστικότητα θα αξιολογηθεί με μεθοδολογία διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού ενώ στην κλινική εξέταση θα γίνει η καταγραφή αρτηριακής πίεσης και καρδιακού ρυθμού. Η αξιολόγηση αυτή θα γίνει πριν, κατά το τέλος και 30 ημέρες μετά το τέλος του προγράμματος ρομποτικής αποκατάστασης. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έχουν κοινοποιηθεί ακόμα.

Η τελευταία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017, διεξήχθη στην Ιταλία από τους *Santoro M. et al* [78] και είχε ως στόχο την διερεύνηση των αλλαγών στα επίπεδα έκφρασης mRNA των υποδοχέων των κανναβινοειδών τύπου 1 και 2 (CNR1, CNR2) όπως και στα επίπεδα μεθυλίωσης των εκκινητών των γονιδίων αυτών στα περιφερικά μονοπύρνα κύτταρα του αίματος (PBMCs) σε ασθενείς με SPMS πριν και μετά τη λήψη THC-CBD. Συνολικά συμμετείχαν 30 ασθενείς με SPMS που κατά τη μελέτη βρισκόταν υπό αγωγή (7 ασθενείς), είχαν διακόψει (12 ασθενείς) ή δεν είχαν λάβει ποτέ αγωγή (11 ασθενείς) με IFNβ1b. Ο διαχωρισμός έγινε με βάση τη λήψη IFNβ1b διότι από προηγούμενες μελέτες είχε φανεί ότι το φάρμακο αυτό επηρεάζει έκφραση των υποδοχέων των κανναβινοειδών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γυναίκες (20 άτομα), η μέση ηλικία του δείγματος ήταν 54.2 έτη, με μέση διάρκεια νόσου 15.4 έτη και μέση EDSS 6.4. Όλοι οι ασθενείς είχαν μέτρια ή σοβαρή σπαστικότητα εξαιτίας της νόσου και λάμβαναν άλλα φάρμακα έναντι της σπαστικότητας συνδυαστικά με THC-CBD ως επιπρόσθετη αγωγή. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με κλινική εξέταση μηνιαίως και υπολογισμό της κλίμακας NRS για την σπαστικότητα. Τις πρώτες 4 εβδομάδες έγινε τιτλοποίηση της δόσης THC-CBD. Περιφερικό αίμα συλλέχθηκε, για ανάλυση των λευκών αιμοσφαιρίων, πριν (χρόνος T0), ένα μήνα (χρόνος T1) και 3 μήνες (χρόνος T3) μετά την έναρξη της λήψης THC-CBD. Όσο αφορά τη μεθυλίωση, τόσο στο CNR1 όσο και στο CNR2, αυτή παρέμεινε χαμηλή (0-10%) χωρίς διαφορά στις τρεις ομάδες των ασθενών, αλλά

ούτε στους τρεις χρόνους μέτρησης. Από την άλλη, η ανάλυση των επιπέδων mRNA των δύο γονιδίων δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στο χρόνο T0, ενώ και στις τρεις ομάδες η έκφραση mRNA του CNR2 ήταν τριπλάσια αυτής του CNR1 στον ίδιο χρόνο (T0). Παρόλο που στις δύο από τις τρεις ομάδες των ασθενών (εκείνοι που δεν είχαν λάβει ποτέ ή διέκοψαν την IFN β 1b πριν την έναρξη της μελέτης) δεν φάνηκε διαφορά στα επίπεδα έκφρασης των υποδοχέων με την λήψη THC-CBD (ο λόγος παρέμεινε 3:1), κάτι τέτοιο δεν ίσχυε στην ομάδα που λάμβανε IFN β 1b. Σε αυτούς υπό την λήψη THC-CBD τα επίπεδα έκφρασης CNR2 υποτριπλασιάστηκαν στους χρόνους T1 και T3 σε σχέση με το χρόνο T0 (τα επίπεδα mRNA CNR1 δεν μεταβλήθηκαν). Η μείωση αυτή της έκφρασης του γονιδίου δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα μεθυλίωσης στον εκκινητή του γονιδίου. Δεδομένου ότι έχει φανεί από άλλες μελέτες, αύξηση στα επίπεδα έκφρασης των υποδοχέων αυτών στα λεμφοκύτταρα ασθενών με ΠΣ, η μείωση της έκφρασης CNR2 στα PBMCs με τη χρήση THC-CBD και IFN β 1b θα μπορούσε να συνεπάγεται αντιφλεγμονώδη δράση.

Οι μελέτες παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Συνοπτική παρουσίαση κλινικών εφαρμογών που εξέτασαν την δράση κανναβινοειδών στην ΠΣ

Έρευνα	Δείγμα	Παρέμβαση	Διάρκεια	Μετρήσεις	Ευρήματα
Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis, Vecchio D. et al, 2020	-Ασθενείς με SPMS και σοβαρή σπαστικότητα και άλγος (n=15) (11 γυναίκες και 4 άνδρες με μέση ηλικία 55.5 έτη, μέση διάρκεια νόσου 17.4 έτη και μέση EDSS κλίμακα 6) -Υγιή άτομα (n=14) – ομάδα ελέγχου (Healthy controls – HC) (10 γυναίκες, 4 άνδρες, μέση ηλικία 47.4 έτη)	Χορήγηση THC και CBD στους ασθενείς με τη μορφή στοματικού εκνεφώματος	6w (2 πρώτες για προσαρμογή δόσης έως επίτευξη κλινικού στόχου έως 12 φορές/ημέρα και οι επόμενες 4 εβδομάδες σταθερή δοσολογία)	-Κλινικές κλίμακες για σπαστικότητα και άλγος (MAS, 9HPT, T25FW,NRS, VAS) -Νευροφυσιολογική μελέτη (πριν την αγωγή με THC και CBD – T0 και κατά τη διάρκεια – T1) (λόγος H/M και διάρκεια/καθυστέρηση CSP) -Επίπεδα THC και CBD στους χρόνους T0 και T1	-Στο χρόνο T0 τα νευροφυσιολογικά ευρήματα μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου δεν διέφεραν ιδιαίτερα -Μέση δοσολογία φαρμάκου για ανακούφιση άλγους οι 5.5 φορές (ψεκασμοί) ημερησίως -Στο χρόνο T1 οι κλίμακες σπαστικότητας και άλγους στους ασθενείς βελτιώθηκαν (AMS, 9HPT, NRS,VAS) με εξαίρεση F25WT -Χωρίς αλλαγή σε λόγο H/M και καθυστέρηση CSP αλλά διαφορά στον χρόνο T1 με παράταση της διάρκειας CSP -Χωρίς συσχέτιση κλινικών κλιμάκων, νευροφυσιολογικών ευρημάτων και επιπέδων THC-CBD
Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial, Markovà J. et al, 2018	Ασθενείς με ΠΣ και μέτρια-σοβαρή σπαστικότητα (Φάση A: n=191, οι περισσότεροι 92 είχαν SPMS και οι 78 RRMS, μέση ηλικία 51.3 έτη με 70% να είναι γυναίκες, μέση EDSS 6.4 και NRS 6.4) εκ των οποίων οι 106 προχώρησαν στην Φάση B για τυχοποίηση σχετικά με τη χορήγηση THC-CBD (n=53) και placebo (n=53)	Φάση A: THC-CBD σε όλους για 4 εβδομάδες για αναγνώριση όσων ανταποκρίνονται -Έπειτα από αυτούς τυχοποίηση για λήψη THC-CBD και εικονικού φαρμάκου (placebo) για 12 εβδομάδες	-4w (Φάση A) -1-4w φάση κάθαρσης φαρμάκου -12w (Φάση B) Συνολικά 18-22w	Αξιολόγηση στην αρχή (πριν την Φάση A, στην έναρξη της φάσης A, στην έναρξη της περιόδου κάθαρσης, στην έναρξη της φάσης B, έπειτα κάθε 4w έως τη συμπλήρωση 12w) για: αποτελεσματικότητα του φαρμάκου (μεγαλύτερη ή ίση με 30% βελτίωση στην κλίμακα NRS, αλλαγή σπαστικότητας και άλγους, κλίμακα MAS, EDSS, συχνότητα και βαρύτητα σπασμών, διαταραχή ύπνου, Barthel activities of living index, QoL, T10MW, ανεπιθύμητες ενέργειες κ.ά)	-Στην έναρξη της μελέτης η πλειοψηφία λάμβανε μακροφένη (82.2%) και/ή τιζανιδίνη (34.5%) -Η σπαστικότητα βελτιώθηκε σε περισσότερους ασθενείς που έλαβαν THC-CBD συγκριτικά με placebo (ακόμη και από τις 4 εβδομάδες) -THC-CBD βελτίωσε στατιστικά σημαντικά MAS, NRS, βαρύτητα και συχνότητα σπασμών συγκριτικά με placebo, όχι όμως EDSS -Λοιποί παράμετροι τάση για βελτίωση με τη συμπληρωματική χορήγηση THC-CBD χωρίς στατιστικά σημαντική τεκμηρίωση
Tetrahydrocannabinol and	Ασθενείς με ΠΣ	Φάση A: THC-CBD	-4w (Φάση	Αξιολόγηση στην	Μέση διάρκεια

<p>cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial, Meuth SG et al, 2020</p>	<p>και μέτρια-σοβαρή σπαστικότητα (Φάση A: n=191, οι περισσότεροι 92 είχαν SPMS και οι 78 RRMS, μέση ηλικία 51.3 έτη με 70% να είναι γυναίκες, μέση EDSS 6.4 και NRS 6.4) εκ των οποίων οι 106 προχώρησαν στην Φάση B για τυχαιοποίηση σχετικά με τη χορήγηση THC-CBD (n=53) και placebo (n=53) (σύνολο δηλαδή n=106, 48.2% SPMS, 40.8% RRMS και 11% PPMS)</p>	<p>σε όλους για 4 εβδομάδες για αναγνώριση όσων ανταποκρίνονται Έπειτα από αυτούς τυχαιοποίηση για λήψη THC-CBD και εικονικού φαρμάκου (placebo) για 12 εβδομάδες</p>	<p>A) -1-4w φάση κάθαρσης φαρμάκου -12w (Φάση B) Συνολικά 18-22w</p>	<p>αρχή (πριν την Φάση A, στην έναρξη της φάσης A, στην έναρξη της περιόδου κάθαρσης, στην έναρξη της φάσης B, έπειτα κάθε 4w έως τη συμπλήρωση 12w) για αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όσο αφορά τη βελτίωση της σπαστικότητας και του πόνου (κλίμακες NRS) μετά την ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες ανάλογα με την κλίμακα EDSS (κάτω από 6, μεγαλύτερη/ίση από 6), την κλίμακα NRS για σπαστικότητα στην έναρξη της μελέτης (4 με 6 μέτρια σπαστικότητα, πάνω από 6 σοβαρή σπαστικότητα) καθώς και την διάρκεια της σπαστικότητας στην έναρξη της μελέτης (μικρότερη/ίση με 5 έτη, πάνω από 5 έτη).</p>	<p>νόσου 14.2 έτη, μέση διάρκεια σπαστικότητας 7.8 έτη, EDSS στην έναρξη 5.9 και μέση κλίμακα NRS για την σπαστικότητα και τον πόνο 6.4 και 5.5 αντίστοιχα. -Στην έναρξη της μελέτης η πλειοψηφία λάμβανε μπακλοφένη (82.2%) και/ή τιζανιδίνη (34.5%) -NRS για την σπαστικότητα βελτιώθηκε στην ομάδα THC-CBD (συγκριτικά με placebo) άσχετα με την EDSS και την διάρκεια σπαστικότητας αλλά στατιστικά σημαντικά περισσότερο σε εκείνους που είχαν στην έναρξη της μελέτης NRS για την σπαστικότητα >6 -Η NRS για το άλγος βελτιώθηκε στην ομάδα THC-CBD (συγκριτικά με placebo) άσχετα από τη διάρκεια της σπαστικότητας αλλά στατιστικά σημαντικά περισσότερο σε όσους είχαν EDSS >6 NRS στην έναρξη >6</p>
<p>Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray in Patients With Multiple Sclerosis: A Pilot Study on the Plasma Concentration-Effect Relationship, Contin M. et al, 2018</p>	<p>Ασθενείς με ΠΣ (>18 ετών, υπό εκνέφωμα THC-CBD για περισσότερο από 2 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης και που ανταποκρινόταν επαρκώς σε αυτά με βελτίωση του NRS για σπαστικότητα) Συνολικά συμμετείχαν 12 ασθενείς (n=12) (7 γυναίκες και 5 άνδρες, ηλικίας 39-71 ετών, με διάρκεια νόσου 8-31 έτη, EDSS 6-8 και διάρκεια</p>	<p>2 δόσεις στοματικού εκνεφώματος THC-CBD ένα προϊόν (με διαφορά 15 λεπτών)</p>	<p>4 ώρες</p>	<p>Έλεγχος των επιπέδων THC και CBD στο πλάσμα πριν την 1η δόση και κάθε 30 λεπτά μετά τη 2η δόση έως τις 4 ώρες -Κλινική αξιολόγηση: EDSS και Ambulation Index και κλίμακα NRS για σπαστικότητα πριν την 1η δόση και κάθε 30' μετά την 2η δόση έως τις 4 ώρες -Οι περιπατητικοί ασθενείς πριν την 1η δόση, στα 90' και στα 180': διάφορες δοκιμασίες: Postural Sway, Timed Up & Go test (TUG test), Berg Balance Scale (BBS) και Timed 10-Meter Walk Test</p>	<p>-Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είχε μεγάλο εύρος (0.6-13.29 ng/ml για THC και 0.55-11.93 ng/ml για CBD) ενώ ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων ήταν 150-240 για THC και λεπτά και 90-240 CBD -Όχι στατιστικά σημαντικές διαφορές στις κλινικές δοκιμασίες των περιπατητικών ασθενών -Κλίμακα NRS για την σπαστικότητα μειώθηκε στατιστικά σημαντικά στα 120' μετά τη χορήγηση του φαρμάκου (έως</p>

	αγωγής με κανναβινοειδή 0.5 - 4 έτη).				και την ολοκλήρωση της μελέτης στις 4 ώρες) (p<0.001) και βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα THC και CBD (p<0.01 και p<0.002 αντίστοιχα)
The role of Sativex in robotic rehabilitation in individuals with multiple sclerosis, Russo M. et al, 2017	Αρχικό δείγμα n=90 ΠΣ (μέτρια – σοβαρή σπαστικότητα και διαταραχή βάδισης) -1 ^η ομάδα (λήψη φαρμάκου από το στόμα για τη σπαστικότητα) -2 ^η ομάδα (λήψη THC-CBD ως επιπρόσθετη αγωγή) Από αυτούς: επιλέχθηκαν τελικά: -οι πρώτοι 20 που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή με THC-CBD (βελτίωση >20% στην MRS κλίμακα ένα μήνα μετά) -και άλλοι 20 ασθενείς που συνέχισαν την αγωγή για τη σπαστικότητα που ήδη λάμβαναν. Σύνολο n=40	Όλοι θα υποβληθούν σε πρόγραμμα ρομποτικής νευροαποκατάστασης (Lokomat) -συνεδρίες διάρκειας τουλάχιστον 45', 3/w για 20 συνεδρίες Ενώ : -Ομάδα A THC-CBD -Ομάδα B μόνο άλλο φάρμακο για σπαστικότητα	Δεν έχει ολοκληρωθεί	-Νευρολογική εξέταση (EDSS, MAS, NRS, FIM, HRSD) -Δοκιμασίες και κλίμακες (10 WT, Ambulation Index, MSQoL54, 6MW) - Ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα (MEP amplitude, SICI, APB) -Μηχάνημα ρομποτικής (μυϊκή ισχύ, δυσκαμψία) -Μεθοδολογία διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (φλοιϊκή πλαστικότητα) -Καταγραφή αρτηριακής πίεσης και καρδιακού ρυθμού Η αξιολόγηση αυτή θα γίνει πριν, κατά το τέλος και 30 ημέρες μετά το τέλος του προγράμματος ρομποτικής αποκατάστασης.	Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έχουν κοινοποιηθεί ακόμα
Sativex® effects on promoter methylation and on CNR1 / CNR2 expression in peripheral blood mononuclear cells of progressive multiple sclerosis patients, Santoro M. et al, 2017	Ασθενείς με SPMS (n=30) (20 γυναίκες-10 άνδρες, μέση ηλικία 54.2 έτη, μέση διάρκεια νόσου 15.4 έτη και μέση EDSS 6.4 με μέτρια/σοβαρή σπαστικότητα υπό άλλη αγωγή) εκ των οποίων: -n=7 βρισκόταν υπό αγωγή με IFNβ1b -n=12 είχαν διακόψει την IFNβ1b πριν την έναρξη της μελέτης	THC-CBD ως επιπρόσθετη αγωγή (4 εβδομάδες για τιτλοποίηση δόσης και έπειτα σταθερή δόση)	-Κλινική εξέταση και NRS για τη σπαστικότητα μηνιαίως -Ανάλυση αίματος για έλεγχο μεθυλίωσης των εκκινητών των γονιδίων και έκφρασης των γονιδίων CNR1, CNR2 στα λευκά αιμοσφαίρια σε τρία στιγμιότυπα: πριν (χρόνος T0), ένα μήνα (χρόνος	3 μήνες	-Η μεθυλίωση στο CNR1 και στο CNR2 παρέμεινε χαμηλή (0-10%) χωρίς διαφορά στις τρεις ομάδες των ασθενών ούτε στους τρεις χρόνους μέτρησης -Επίπεδα mRNA των δύο γονιδίων χωρίς διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στο χρόνο T0, -Έκφραση mRNA του CNR2 τριπλάσια από του CNR1 στο χρόνο T0 (3:1) -Εκείνοι που δεν είχαν λάβει ποτέ ή διέκοψαν την

	-n=11 δεν είχαν λάβει ποτέ IFN β 1 β		T1) και 3 μήνες (χρόνος T3) μετά την έναρξη της λήψης THC-CBD		IFN β 1 β πριν την έναρξη της μελέτης, δεν είχαν διαφορά στα επίπεδα έκφρασης των υποδοχέων με την λήψη THC-CBD (ο λόγος παρέμεινε 3:1) -ΑΛΛΑ στην ομάδα που λάμβανε IFN β 1 β , τα επίπεδα έκφρασης CNR2 υποτριπλασιάστηκαν στους χρόνους T1 και T3 σε σχέση με τον χρόνο T0 (τα επίπεδα mRNA CNR1 δεν μεταβλήθηκαν) με τη λήψη THC-CBD. Η μείωση αυτή της έκφρασης του γονιδίου δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα μεθυλίωσης στον εκκινητή του γονιδίου
--	--	--	---	--	---

Στη βάση δεδομένων “*ClinicalTrials.gov*”, εντοπίστηκαν τα παρακάτω σχετικά αποτελέσματα:

- **Cannabis as a Complementary Treatment in Multiple Sclerosis** (Drug: Cannabis oil vs placebo, Phase 3 study, Study start: December 2021, Study Completion: March 2025, Canada)
- **BX-1 in Spasticity Due to Multiple Sclerosis** (Drug: BX-1/Placebo, Phase 3 study, Study start: February 2019, Study Completion: March 2021, Czechia)
- **The Effects of Different Medical Marijuana Strains on Motor and Cognitive Function in People With Multiple Sclerosis** (Drug: Medical Marijuana/Placebo, Phase 2/3 study, Study start: January 2017, Study Completion: January 2018 -withdrawn-, Colorado)
- **Safety and Effectiveness of Nabiximols Oromucosal Spray as Add-on Therapy in Participants With Spasticity Due to Multiple Sclerosis** (Drug: Nabiximols/Placebo, Phase 3 study, Study start: October 2020, Study Completion: February 2023, Florida-United States)
- **Evaluation of the Effect of Nabiximols Oromucosal Spray on Clinical Measures of Spasticity in Participants With Multiple Sclerosis** (Drug: Nabiximols/Placebo, Phase 3 study, Study start: July 2021, Study Completion: September 2022, United States)
- **Trial to Evaluate the Effect of Nabiximols Oromucosal Spray on Clinical Measures of Spasticity in Participants With Multiple Sclerosis** (Drug: Nabiximols /Placebo, Phase 3 study, Study start: December 2020, Study Completion: June 2022, Czechia)
- **The Role of SAtivex® in Robotic-Rehabilitation** (Device: Lokomat training, Drug: Sativex, Study start: December 2016, Study Completion: June 2018, Italy)

Τα παραπάνω πρωτόκολλα αφορούν μελέτες που ασχολούνται με την ΠΣ και πιο συγκεκριμένα την σπαστικότητα ή την αποκατάσταση στη νόσο. Είναι όλες μελέτες 3^{ης} φάσης και παρέμβασης με χρήση κανναβινοειδών: έλαιο κάνναβης, ντροναβιδόλη και δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη – κανναβιδιόλη. Οι δύο μελέτες από τις παραπάνω έχουν ολοκληρωθεί χωρίς να έχουν κοινοποιηθεί τα αποτελέσματά τους. Η μία μελέτη έχει αποσυρθεί, ενώ οι υπόλοιπες τέσσερις βρίσκονται υπό διεκπεραίωση ή δεν έχουν ξεκινήσει ακόμη.

Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία αναλύθηκαν εκτενώς έξι μελέτες που σχετίζονται με τη χρήση κανναβινοειδών στην πολλαπλή σκλήρυνση. Σε όλες τις μελέτες αυτές, η χορήγηση κανναβινοειδών έγινε με στοματικό εκνέφωμα δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλης και κανναβιδιόλης (THC-CBD) σε αναλογία 1:1. Ανάμεσα στις μελέτες αυτές, η μία δεν παρείχε αποτελέσματα και αφορούσε μόνο την παρουσίαση της μεθοδολογίας, του πρωτοκόλλου και του σχεδιασμού της. Η πλειοψηφία των μελετών αυτών εστίασε σε κλινικές χρήσεις των κανναβινοειδών, κυρίως όσο αφορά τη διαχείριση της σπαστικότητας, ένα σύμπτωμα που επηρεάζει την ποιότητα της ζωής των ασθενών με ΠΣ και αυξάνει το επίπεδο αναπηρίας αυτών. Κάποιες έκαναν και λόγο για επίδραση των THC-CBD στο άλγος που συνοδεύει τους ασθενείς αυτούς καθώς και σε επιδόσεις - βαρύτητα σε διάφορες κλίμακες αξιολόγησης της κλινικής εικόνας των ασθενών. Επιπλέον παρουσιάστηκαν παρακλινικά ευρήματα (νευροφυσιολογικός έλεγχος και ανάλυση περιφερικού αίματος) και η συσχέτιση αυτών με τη λήψη THC-CBD. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν ήταν, σε γενικές γραμμές, σε συμφωνία μεταξύ τους.

Συνοπτικά, φάνηκε πως η χρήση στοματικού εκνεφώματος THC-CBD (χορηγήθηκε ως συμπληρωματική στην κλασική θεραπεία για τη σπαστικότητα και όχι ως μονοθεραπεία) βελτίωσε την κλινική εικόνα των ασθενών όσο αφορά τη σπαστικότητα, αποτέλεσμα που αξιολογήθηκε με στατιστικά σημαντική μείωση σε διάφορες κλίμακες που αφορούν τη σπαστικότητα, την κινητικότητα και το άλγος των ασθενών όπως είναι η κλίμακες MAS, 9HPT, NRS, VAS (σύγκριση με εικονικό φάρμακο – placebo που χορηγήθηκε σε ομάδα που λάμβανε κλασική θεραπεία για τη σπαστικότητα). Οι ασθενείς ανέφεραν σημαντική βελτίωση της κλινικής τους εικόνας όσο αφορά τη σπαστικότητα, παρ' όλο που η χρήση των κανναβινοειδών δεν επέφερε αλλαγές στην EDSS. Παρακλινικό εύρημα μετά τη χρήση THC-CBD, αποτέλεσε η παράταση της διάρκειας του CSP σε νευροφυσιολογικό έλεγχο με μείωση του άλγους (πιθανός βιοδείκτης αναλγησίας). Σε ανάλυση του περιφερικού αίματος φάνηκε μείωση της έκφρασης του ενός υποδοχέα των κανναβινοειδών CNR2 στα λευκά αιμοσφαίρια μόνο σε όσους λάμβαναν THC-CBD συνδυαστικά με INFb1b, αναδεικνύοντας την πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση που μπορεί να έχει αυτός ο συνδυασμός στη νόσο. Η χρήση THC-CBD δεν επέφερε τα ίδια αποτελέσματα από μόνη της στο περιφερικό αίμα σε όσους δεν λάμβαναν INFb1b. Τα επίπεδα THC-CBD στο αίμα σε υποξεία χορήγηση σε ασθενείς που ήδη λάμβαναν χρονίως κανναβινοειδή, συσχετίστηκαν με βελτίωση της σπαστικότητας και της υποκειμενικής κλίμακας αξιολόγησης αυτής NRS (έως και 4 ώρες μετά τη λήψη). Οι υπόλοιπες κλίμακες όμως δεν διαφοροποιήθηκαν σε υποξεία χορήγηση THC-CBD. Σε άλλη μελέτη, η λήψη σχήματος θεραπείας με THC-CBD, δεν συσχέτισε τα επίπεδα αυτών στο αίμα με κλινικές κλίμακες και

νευροφυσιολογικά ευρήματα. Όσο αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, αυτές ήταν ήπιες-μέτριας σοβαρότητας και λιγότερες συγκριτικά με την κλασική φαρμακευτική αγωγή για τη σπαστικότητα.

Βλέπουμε λοιπόν, πως επιβεβαιώνεται η ευεργετική επίδραση των κανναβινοειδών στην πολλαπλή σκλήρυνση και ιδίως στα πλαίσια αντιμετώπισης της σπαστικότητας σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται σωστά με τα πρώτης γραμμής φάρμακα. Τα κανναβινοειδή χορηγήθηκαν με ασφάλεια χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρ' όλα τα ευρήματα αυτά, τα κανναβινοειδή σήμερα χορηγούνται σε ασθενείς με ΠΣ σε μικρό αριθμό χωρών. Υπάρχουν σαφώς περιορισμοί στις μελέτες αυτές και θα πρέπει να γίνει περαιτέρω έρευνα στο πεδίο αυτό με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και καλύτερο σχεδιασμό.

Τέλος, λόγω της ανέλιξης που έχουν τα κανναβινοειδή σε ερευνητικό επίπεδο και των δυνατοτήτων που αυτά μπορούν να παρέχουν σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί η χρήση τους σε ένα ευρύτερο φάσμα και σε τομείς όπως η θρέψη ή/και η διάθεση των ασθενών με τη συγκεκριμένη νόσο. Αναμφισβήτητα όμως, τα κανναβινοειδή αποτελούν την αρχή μιας μεγάλης αλλαγής στην εξέλιξη των θεραπευτικών σχημάτων για τη νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Cameron MH, Nilsagard Y. Balance, gait, and falls in multiple sclerosis [Internet]. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018. p. 237–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00015-X>
2. Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ. Jean-Martin Charcot: The Father of Neurology. Clinical Medicine & Research [Internet]. 2010 Aug 25;9(1):46–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3121/cmr.2009.883>
3. Nicholas, Richard, and Waqar Rashid. “Multiple sclerosis.” *American family physician* vol. 87,10 (2013): 712-4.
4. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. The Lancet [Internet]. 2008 Oct;372(9648):1502–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
5. Wei F-C. Multiple sclerosis [Internet]. Vol. 37, Biomedical Journal. Elsevier BV; 2014. p. 33. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/2319-4170.130317>
6. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis [Internet]. Vol. 5, Brain and Behavior. Wiley; 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.362>
7. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmunity Reviews [Internet]. 2010 Mar;9(5):A387–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.010>
8. Bishop M, Rumrill PD. Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment [Internet]. Bishop M, Rumrill PD, editors. Vol. 52, Work. IOS Press; 2015. p. 725–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/WOR-152200>
9. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis [Internet]. Vol. 27, Neuroimaging Clinics of North America. Elsevier BV; 2017. p. 195–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2016.12.001>
10. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. European Journal of Neurology [Internet]. 2018 Nov 18;26(1):27–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13819>

11. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique* [Internet]. 2016 Jan;172(1):3–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
12. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* [Internet]. 2014 Sep 8;83(11):1022–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>
13. Alroughani R, Yamout B. Multiple Sclerosis [Internet]. Vol. 38, *Seminars in Neurology*. Georg Thieme Verlag KG; 2018. p. 212–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1649502>
14. Andravizou A, Dardiotis E, Artemiadis A, Sokratous M, Siokas V, Tsouris Z, Aloizou AM, Nikolaidis I, Bakirtzis C, Tsivgoulis G, Deretzi G, Grigoriadis N, Bogdanos DP, Hadjigeorgiou GM. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Auto Immun Highlights*. 2019;10(1):7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13317-019-0117-5>
15. Dardiotis E, Tsouris Z, Aslanidou P, Aloizou AM, Sokratous M, Provas A, Siokas V, Deretzi G, Hadjigeorgiou GM. Body mass index in patients with Multiple Sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Res*. 2019;41(9):836-46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/01616412.2019.1622873>
16. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N, Hadjigeorgiou GM, Heliopoulos I, Papatheanasopoulos P, Kilidireas C, Voumvourakis K, Dardiotis E. The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144538. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0144538>.
17. Siokas V, Katsiardanis K, Aloizou AM, Bakirtzis C, Liampas I, Koutlas E, Rudolf J, Ntinoulis K, Kountouras J, Dardiotis E, Deretzi G. Impact of Body Mass Index on the Age of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Onset: A Retrospective Study. *Neurol Int*. 2021;13(4):517-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/neurolint13040051>.
18. Dardiotis E, Nousia A, Siokas V, Tsouris Z, Andravizou A, Mentis AA, Florou D, Messinis L, Nasios G. Efficacy of computer-based cognitive training in neuropsychological performance of patients with multiple sclerosis: A systematic review

- and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:58-66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.017>
19. The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020)
 20. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook [Internet]. Vol. 72, *European Neurology*. S. Karger AG; 2014. p. 132–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000360528>
 21. Waubant E, Lucas R, Mowry E, Graves J, Olsson T, Alfredsson L, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Annals of Clinical and Translational Neurology* [Internet]. 2019 Aug 7;6(9):1905–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.50862>
 22. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis [Internet]. Vol. 34, *Neurologic Clinics*. Elsevier BV; 2016. p. 919–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.016>
 23. Hadjigeorgiou GM, Kountra PM, Koutsis G, Tsimourtou V, Siokas V, Dardioti M, Rikos D, Marogianni C, Aloizou AM, Karadima G, Ralli S, Grigoriadis N, Bogdanos D, Panas M, Dardiotis E. Replication study of GWAS risk loci in Greek multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2019;40(2):253-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-018-3617-6>.
 24. Siokas V, Tsouris Z, Aloizou AM, Bakirtzis C, Liampas I, Koutsis G, Anagnostouli M, Bogdanos DP, Grigoriadis N, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E. Multiple Sclerosis: Shall We Target CD33? *Genes (Basel)*. 2020;11(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/genes11111334>.
 25. Sokratous M, Dardiotis E, Bellou E, Tsouris Z, Michalopoulou A, Dardioti M, Siokas V, Rikos D, Tsatsakis A, Kovatsi L, Bogdanos DP, Hadjigeorgiou GM. CpG Island Methylation Patterns in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2018;64(3):478-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-018-1046-x>.
 26. Sokratous M, Dardiotis E, Tsouris Z, Bellou E, Michalopoulou A, Siokas V, Arseniou S, Stamati T, Tsivgoulis G, Bogdanos D, Hadjigeorgiou GM. Deciphering the role of DNA methylation in multiple sclerosis: emerging issues. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13317-016-0084-z>.

27. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet* [Internet]. 2018 Apr;391(10130):1622–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
28. Logothetis, I. and Mylonas, I. 2004. *Neurology Logotheti*. 4th ed. Thessaloniki: University Studio Press, pp.455-462.
29. Daroff R, Bradley W. *Bradley's neurology in clinical practice*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier/Saunders; 2016.
30. Saferding V, Blüml S. Innate immunity as the trigger of systemic autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2019 Dec;102382. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102382>
31. Multiple sclerosis - Symptoms and causes [Internet]. Mayo Clinic. 2020 [cited 2 February 2020]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis/symptoms-causes/syc-20350269>
32. Calabresi P, Schiess N. Multiple Sclerosis [Internet]. Vol. 36, *Seminars in Neurology*. Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 350–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1585456>
33. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease [Internet]. Vol. 17, *Clinical Medicine*. Royal College of Physicians; 2017. p. 530–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.17-6-530>
34. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis [Internet]. Vol. 8, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. Cold Spring Harbor Laboratory; 2018. p. a028928. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>
35. Kister I, Kantarci OH. Multiple Sclerosis Severity Score: Concept and applications [Internet]. Vol. 26, *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications; 2020. p. 548–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458519880125>
36. Izquierdo G. Multiple sclerosis symptoms and spasticity management: new data [Internet]. Vol. 7, *Neurodegenerative Disease Management*. Future Medicine Ltd; 2017. p. 7–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.2217/nmt-2017-0034>
37. Kheder A, Nair KPS. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management [Internet]. Vol. 12, *Practical Neurology*. BMJ; 2012. p. 289–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2011-000155>

38. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung H-P, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper [Internet]. Vol. 22, Multiple Sclerosis Journal. SAGE Publications; 2016. p. 1386–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458516643600>
39. McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence. Multiple Sclerosis and Related Disorders [Internet]. 2018 Aug; 24:48–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.05.011>
40. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology [Internet]. 2018 Feb;17(2):162–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
41. Ren G, Zhang X, Li Y, Ridout K, Serrano-Serrano ML, Yang Y, et al. Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of Cannabis sativa [Internet]. Vol. 7, Science Advances. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.abg2286>
42. Butrica JL. The Medical Use of Cannabis Among the Greeks and Romans [Internet]. Vol. 2, Journal of Cannabis Therapeutics. Informa UK Limited; 2002. p. 51–70. Available from: http://dx.doi.org/10.1300/J175v02n02_04
43. Andre CM, Hausman J-F, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules [Internet]. Vol. 7, Frontiers in Plant Science. Frontiers Media SA; 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>
44. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. [Internet]. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Springer International Publishing; 2017. p. 1–36. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1
45. Balant M, Gras A, Ruz M, Vallès J, Vitales D, Garnatje T. Traditional uses of Cannabis: An analysis of the CANNUSE database [Internet]. Vol. 279, Journal of Ethnopharmacology. Elsevier BV; 2021. p. 114362. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2021.114362>
46. Eichhorn Bilodeau S, Wu B-S, Ruffykiri A-S, MacPherson S, Lefsrud M. An Update on Plant Photobiology and Implications for Cannabis Production [Internet]. Vol. 10,

Frontiers in Plant Science. Frontiers Media SA; 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpls.2019.00296>

47. Punja ZK, Holmes JE. Hermaphroditism in Marijuana (*Cannabis sativa* L.) Inflorescences – Impact on Floral Morphology, Seed Formation, Progeny Sex Ratios, and Genetic Variation [Internet]. Vol. 11, Frontiers in Plant Science. Frontiers Media SA; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpls.2020.00718>
48. Chandra S, Lata H, ElSohly MA, editors. *Cannabis sativa* L. - Botany and Biotechnology [Internet]. Springer International Publishing; 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6>
49. Farag S, Kayser O. The Cannabis Plant: Botanical Aspects [Internet]. Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Elsevier; 2017. p. 3–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00001-6>
50. Dr. Chanda Macias. nationalholistic.com [Internet]. Washington: National Holistic Healing Center [updated 2018 June 13; cited 2022 April 26]. Available from: <https://nationalholistic.com/understanding-the-cannabis-plant-physiology>
51. The New Amsterdam. thenewamsterdam.com [Internet]. Portland: The New Amsterdam [updated 2017 July 29; cited 2022 April 26]. Available from: <https://www.thenewamsterdam.com/cannabis-anatomy-morphology-parts-cannabis-plant/>
52. Oomen PP, van Hell HH, Bossong MG. The acute effects of cannabis on human executive function [Internet]. Vol. 29, Behavioural Pharmacology. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2018. p. 605–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/FBP.0000000000000426>
53. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids [Internet]. National Academies Press; 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.17226/24625>
54. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis [Internet]. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer International Publishing; 2019. p. 151–65. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8
55. Montero-Oleas N, Arevalo-Rodríguez I, Nuñez-González S, Viteri-García A, Simancas-Racines D. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews [Internet]. Vol. 20, BMC Complementary Medicine and Therapies. Springer Science and Business Media LLC; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-019-2803-2>

56. Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications [Internet]. Vol. 102, Journal of AOAC INTERNATIONAL. Oxford University Press (OUP); 2019. p. 412–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.5740/jaoacint.18-0208>
57. Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology [Internet]. Substance Use Disorders. Springer International Publishing; 2019. p. 323–53. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/164_2019_298
58. Russo EB, Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads [Internet]. Cannabinoid Pharmacology. Elsevier; 2017. p. 67–134. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.004>
59. Sarzi-Puttini P, Batticciotto A, Atzeni F, Bazzichi L, Di Franco M, Salaffi F, et al. Medical cannabis and cannabinoids in rheumatology: where are we now? [Internet]. Vol. 15, Expert Review of Clinical Immunology. Informa UK Limited; 2019. p. 1019–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2019.1665997>
60. Ebbert JO, Scharf EL, Hurt RT. Medical Cannabis [Internet]. Vol. 93, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier BV; 2018. p. 1842–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.005>
61. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders [Internet]. Vol. 16, Nature Reviews Neurology. Springer Science and Business Media LLC; 2019. p. 9–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>
62. Fragoso YD, Carra A, Macias MA. Cannabis and multiple sclerosis [Internet]. Vol. 20, Expert Review of Neurotherapeutics. Informa UK Limited; 2020. p. 849–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2020.1776610>
63. Almogi-Hazan O, Or R. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back [Internet]. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 4448. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21124448>
64. Dume R, Lammers E. Demystifying Cannabis [Internet]. Vol. 39, Orthopaedic Nursing. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2020. p. 264–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/NOR.0000000000000679>

65. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use [Internet]. Vol. 313, JAMA. American Medical Association (AMA); 2015. p. 2456. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
66. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use [Internet]. Vol. 370, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2014. p. 2219–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1402309>
67. Ingram G, Pearson OR. Cannabis and multiple sclerosis [Internet]. Vol. 19, Practical Neurology. BMJ; 2019. p. 310–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2018-002137>
68. Suryadevara U, Bruijnzeel DM, Nuthi M, Jagnarine DA, Tandon R, Bruijnzeel AW. Pros and Cons of Medical Cannabis use by People with Chronic Brain Disorders [Internet]. Vol. 15, Current Neuropharmacology. Bentham Science Publishers Ltd.; 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/1570159X14666161101095325>
69. Montero-Oleas N, Arevalo-Rodriguez I, Nuñez-González S, Viteri-García A, Simancas-Racines D. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews [Internet]. Vol. 20, BMC Complementary Medicine and Therapies. Springer Science and Business Media LLC; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-019-2803-2>
70. Cohen K, Weizman A, Weinstein A. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health [Internet]. Vol. 105, Clinical Pharmacology & Therapeutics. Wiley; 2019. p. 1139–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1381>
71. Rice J, Cameron M. Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence [Internet]. Vol. 18, Current Neurology and Neuroscience Reports. Springer Science and Business Media LLC; 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-018-0859-x>
72. Jones É, Vlachou S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment [Internet]. Vol. 25, Molecules. MDPI AG; 2020. p. 4930. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25214930>

73. Vecchio D, Varrasi C, Virgilio E, Spagarino A, Naldi P, Cantello R. Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis [Internet]. Vol. 142, *Acta Neurologica Scandinavica*. Wiley; 2020. p. 333–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ane.13313>
74. Markovà J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial [Internet]. Vol. 129, *International Journal of Neuroscience*. Informa UK Limited; 2018. p. 119–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00207454.2018.1481066>
75. Meuth SG, Henze T, Essner U, Trompke C, Vila Silván C. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial [Internet]. Vol. 130, *International Journal of Neuroscience*. Informa UK Limited; 2020. p. 1199–205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00207454.2020.1730832>
76. Contin M, Mancinelli L, Perrone A, Sabbatini L, Mohamed S, Scandellari C, et al. Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray in Patients With Multiple Sclerosis: A Pilot Study on the Plasma Concentration-Effect Relationship [Internet]. Vol. 41, *Clinical Neuropharmacology*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2018. p. 171–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/WNF.0000000000000294>
77. Russo M, Dattola V, Logiudice AL, Ciurleo R, Sessa E, De Luca R, et al. The role of Sativex in robotic rehabilitation in individuals with multiple sclerosis [Internet]. Vol. 96, *Medicine*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2017. p. e8826. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000008826>
78. Santoro M, Mirabella M, De Fino C, Bianco A, Lucchini M, Losavio F, et al. Sativex® effects on promoter methylation and on CNR1 / CNR2 expression in peripheral blood mononuclear cells of progressive multiple sclerosis patients [Internet]. Vol. 379, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier BV; 2017. p. 298–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.06.017>

Παράρτημα

Συντομογραφίες

**Παρακάτω παρουσιάζονται όλες οι συντομογραφίες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία με τη σειρά εμφάνισης τους*

ΠΣ - Πολλαπλή Σκλήρυνση

ΚΝΣ - Κεντρικό Νευρικό σύστημα

MS – Multiple Sclerosis

CNS – Central Nervous System

ΣΚΠ - Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

MSIF - Multiple Sclerosis International Federation (Διεθνής Ομοσπονδία Πολλαπλής Σκλήρυνσης)

EBV - Epstein–Barr Virus

CMV – Cytomegalovirus

HSV – Herpes Simplex Virus

HHV6 – Human Herpesvirus 6

ΕΝΥ - Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

MBP – Myelin Basic Protein

MOG – Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein

MAG – Myelin Associated Glycoprotein

ΑΕΦ – Αιματοεγκεφαλικός Φραγμός

RRMS - Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση)

CIS - Clinical Isolated Syndrome (Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο)

PPMS - Primary Progressive Multiple Sclerosis (Πρωτοπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση)

SPMS - Secondary Progressive Multiple Sclerosis (Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση)

RIS – Radiologically Isolated Syndrome

PRMS – Progressive Relapsing Multiple Sclerosis

EDSS - Expanded Disability Status Scale (Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας)

DMTs - Disease modifying therapies (Τροποποιητικές θεραπείες της νόσου)

MAS – Modified Ashworth Scale

ΟΝΠ – Οσφουονωτιαία Παρακέντηση

MRI - Magnetic Resonance Imaging (Μαγνητική Τομογραφία)

DIT – Dissemination In Time

DIS – Dissemination In Space

CB1 – Cannabinoid Receptor 1

CB2 – Cannabinoid Receptor 2

THC – Tetrahydrocannabinol

CBD - Cannabidiol