



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ  
ΙΔΡΥΜΑ  
ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ

ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ

ΤΜΗΜΑ: ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ & ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΦΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ

ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : Δρ.ΚΑΡΥΤΙΔΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ  
ΙΔΡΥΜΑ  
ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ

ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ

ΤΜΗΜΑ: ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ & ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΦΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ

ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : Δρ.ΚΑΡΥΠΙΔΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ

ΑΡΤΑ 2017



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ  
ΙΔΡΥΜΑ  
ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ

TEI of Epirus

DEPARTMENT: TECHNOLOGY OF GEOPONIA AND FOOD SAFETY

DIRECTION: PLANT PRODUCTION

THESIS :

USE OF MEDICAL CANNABIS

GRIGORIOU AIKATERINI

SUPERVISOR : Dr.KARIPIDIS HARALAMPOS

ARTA 2017

Εγκρίθηκε από τριμελή εξεταστική επιτροπή

Άρτα 2017

## ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

- 1.Κος. Ζήσης Κώστας
- 2.Κα.Υφαντή Παρασκευή
- 3.Δρ.Καρυπίδης Χαράλαμπος

Δήλωση μη λογοκλοπής

Δηλώνω υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του Ν. 2121/1993 περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, ότι η παρούσα τυχακήεργασία είναι εξολοκλήρου αποτέλεσμα δικής μου ερευνητικής εργασίας, δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές πουχρησιμοποιήθηκαν (κάθε είδους, μορφής και προέλευσης) για τη συγγραφή της περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία.

ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον εξαρχής επιβλέποντα της πτυχιακής μου εργασίας κύριο Μάνο Γεώργιο και έπειτα τον κύριο Ζήση Κώστα που μου παρείχε την βοήθεια και την υποστήριξη για αυτή την εργασία.

Επιπλέον θέλω να ευχαριστήσω την επιτροπή εξέτασης και τέλος, θα ήθελα με όλη μου την ψυχή να ευχαριστήσω όλους όσους ήταν δίπλα μου και με βοηθούσανε με οποιονδήποτε τρόπο για την ολοκλήρωση της εργασίας και ιδιαίτερα για την κατανόηση απέναντι μου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το θέμα της πτυχειακής εργασίας είναι η ανάπτυξη της φαρμακευτικής Κάνναβης όπως γίνεται γνωστό και από τον τίτλο. Συγκεκριμένα θα αναφερθούμε αρχικά για το φυτό ώστε να το γνωρίσουμε. Σκοπός είναι να γίνει γνωστό στο κοινό το τι αποτελεί η Κάνναβη για την κοινωνία και την ιατρική και να ξεκαθαρίσουμε κάποιες λανθασμένες έννοιες και προκαταλήψεις. Αρχίζοντας θα κάνουμε μια μικρή αναδρομή σε ιστορικά στοιχεία για το πως κατέληξε να αποτελεί θεραπευτικό μέσο αλλά και την φήμη που το περιτριγυρίζει ως «ναρκωτικό». Έπειτα θα χωρίσουμε την εργασία σε δύο σκέλη.

Πρώτα, θα δούμε κάποια μορφολογικά χαρακτηριστικά του φυτού, που φύεται αλλά και τι καλλιεργητικές ανάγκες έχει, όσο και για τη χημική του σύνθεση. Επιπλέον θα αναλύσουμε τα είδη του και τις χρήσεις που έχει το κάθε ένα από αυτά. Τέλος, θα ασχοληθούμε συγκεκριμένα με τρεις σημαντικές ασθένειες που στις οποίες θεωρείται θεραπευτική και το πως επιδρά τον οργανισμό των παθών από νόσους αλλά και για όσους κάνουν απλή χρήση.

Λέξεις-κλειδιά : Κάνναβη, φαρμακευτική, σκοπός

## **ABSTRACT**

The subject of the thesis is the development of medical Cannabis as know from the title. In particular we will initially refer to the plant in order to get to know it. Our aim is to make known to the public what is Cannabis for Society and medicine and to clear some erroneous concepts and misconceptions. We will make a small flashback to historical data for how it ended up constituting a therapeutic medium but also to the reputation surrounding it as a “drug”. Then, we will divide the work in two parts.

Firstly, we will see some morphological characteristics of the plant, where it grows and what cultivating needs it has, along with its chemical composition. Furthermore, we will analyse its types and uses each of them has. Finally, we will occupy ourselves with some of the disease for which it is considered therapeutic and with how it affects the patients and those who simply use it.

Key words: Cannabis, medical, aim



# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	XI
<b>1 ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ</b> .....	XV
<b>2 Χημεία της κάνναβης</b> .....	XIX
<b>2.1 Κατηγορίες κανναβιδοειδών</b> .....	XXI
2.1.1 Τα ενδοκανναβιδοειδή. ....	XXII
2.1.2 Τα Φυτοκανναβιδοειδή. ....	XXII
2.1.3 Τα Συνθετικά τους ανάλογα .....	XXII
<b>2.2 Είδη κάνναβης</b> .....	XXV
2.2.1 Cannabis sativa .....	XXV
2.2.2 Cannabis ruberalis.....	XXVIII
2.2.3 Cannabis Indica.....	XXX
<b>3 Καλλιέργεια της κάνναβης</b> .....	XXXII
<b>3.1 Καλλιεργητικά μέτρα και ανάγκες φυτού</b> .....	XXXII
3.1.1 Σπορά .....	XXXII
3.1.2 Λίπανση .....	XXXIII
3.1.3 Άρδευση.....	XXXIV
<b>3.2 Λάθη κατά την καλλιέργεια του φυτού</b> .....	XXXIV
3.2.1 Υπερβολική λίπανση.....	XXXV
3.2.2 Υπερβολική άρδευση .....	XXXV
3.2.3 Ακατάλληλο κλίμα.....	XXXV
3.2.4 Το pH του νερού .....	XXXV
<b>4 Η κάνναβη ως φαρμακευτικό μέσο</b> .....	XXXVI
<b>4.1 Νευρολογικές διαταραχές και κάνναβη</b> .....	XXXVI
4.1.1 Επιληψία .....	XXXVI
4.1.2 Σκλήρυνση κατά πλάκας.....	LI
<b>4.2 Οι ψυχώσεις και η θέση της κάνναβης</b> .....	LV
4.2.1 Η κάνναβη και η αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας .....	LV
4.2.2 Μετεφρασμένη απόδοση της έρευνας “Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences .....	LXII
4.2.3 Μανιοκατάθλιψη.....	LXVII
<b>4.3 Κάνναβη και καρκίνος</b> .....	LXXII

5	Συμπεράσματα.....	LXXXIII
---	-------------------	---------

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

1Εικόνα 2.1 Μέρη του φυτού κάνναβης.....	XX
2Εικόνα 2.2 Η ανάπτυξη του σπόρου C.Sativa .....	XXI
3Εικόνα 2.1.3.1 Μέρη του φυτού Paper Somniferum .....	XXIV
4Εικόνα 2.2.1.1 Cannabis sativa.....	XXVII
5Εικόνα 2.2.1.2 Cannabis ruderalis .....	XXIX
6Εικόνα 2.2.3.1 Cannabis indica .....	XXXI
7Εικόνα 4.1.1.1 Επιληψία και κάνναβη.....	XXXVII
8Εικόνα 4.1.1.1.1 Οι επιδράσεις της διαμόρφωσης του υποδοχέα CB1 στην επιληπτική δραστηριότητα σε μάρτυρες και επιληπτικά ζώα. Αντιπροσωπευτικές εγγραφές EEG των επιληπτικών ζώων που υπέστησαν αγωγή με 5 mg / kg IP, επιληπτικά, S (-) WIN55,212-, [(-) WIN] και R [(+) WIN] 55,212-, [ ] (5 mg / kg ip) επιληπτικών ζώων. Η αγωγή με R (+) WIN55,212 (5 mg / kg ενδοπεριτοναϊκώς) εξάλειψε πλήρως την επιληπτική δραστηριότητα.....	XLIV
9Εικόνα 4.1.1.1.2 Οι επιδράσεις της ενεργοποίησης και αποκλεισμού του υποδοχέα CB1 στη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων επιληπτικών αρουραίων επιδεικνύονται σε πειράματα μίας ένεσης. Α, συχνότητα επιληπτικών κρίσεων ανά 10 ώρες για την βασική γραμμή (βάση) και αγωγή με φορέα (Veh), S (-) WIN55,212, [(-) WIN] (5 mg / kg ip), R (+) WIN55.212, [(+) WIN] (5 mg / kg ip), SR141716A (SR) (10 mg / kg ip) και THO (30 mg / kg ip). Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν μέση ± S.E. (N = 6 ανά θεραπεία με φάρμακο, ★, p <0,05, ★★, p <0,001). Β, παρεμπόδιση της επιληπτικής δραστηριότητας σε υψηλές θεραπευτικές συγκεντρώσεις (Morris et αϊ., 2001) από τα αντισπασμωδικά φαινοβαρβιτάλη (PB · 40 mg / kg ip) και φαιντοϊνη (PHT · 100 mg / kg ip) και τα κανναβινοειδή THC (30 mg / Kg ip) και R (+) WIN55,212, (+) WIN (5 mg / kg ip) (n = 6 ανά θεραπεία με φάρμακο, ★, p <0,01 σε σύγκριση με επιληπτικά ζώα). Μόνο οι THC και (+) WIN έχουν καταργήσει πλήρως την επιληπτική δραστηριότητα. Αυτά τα πειράματα μόνης ένεσης αξιολόγησαν άμεσα τα αποτελέσματα κάθε παράγοντα σε συχνότητα επιληπτικών κρίσεων σε πολλαπλά ζώα.....	XLV
10Εικόνα 4.1.1.1.3 Οι επιδράσεις της ενεργοποίησης του υποδοχέα CB1 και του αποκλεισμού στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε οκτώ επιληπτικούς αρουραίους που υποβλήθηκαν σε διαδοχική αγωγή με ένα σχήμα πολλαπλών φαρμάκων που περιλαμβάνει έναν αγωνιστή και έναν ανταγωνιστή υποδοχέα CB1. Αυτά τα πειράματα αξιολογούν τα αποτελέσματα κάθε φαρμάκου σε σύγκριση με τα άλλα φάρμακα στο ίδιο ζώο. Α, συχνότητα επιληψίας ανά 12 ώρες σε αντιπροσωπευτικό επιληπτικό ζώο μετά από διαδοχική χορήγηση φορέα, S (-) WIN55,212, (-) WIN (5 mg / kg ip), R (+) WIN55,212, (+ (5 mg / kg ip), R (+) WIN55,212 (5 mg / kg ip) έκπλυση (W πλύση), SR141716A, SR (10 mg / kg ip) και SR141716A έκπλυση. Οι ράβδοι αντιπροσωπεύουν τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων που παρατηρήθηκαν σε ένα αντιπροσωπευτικό επιληπτικό ζώο για κάθε περίοδο παρακολούθησης 12 ωρών. Β, μέση συχνότητα επιληπτικών κρίσεων (ανά 12	

ώρες) οκτώ επιληπτικών ζώων που έλαβαν θεραπεία με το ίδιο σχήμα φαρμάκου που παρουσιάζεται στο σχήμα 3Α. Αυτό το σχήμα παρουσιάζει τα μέσα δεδομένα για τα πειράματα πολλαπλών φαρμάκων για κάθε πειραματική κατάσταση και αναλύει στατιστικά τα δεδομένα. Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν το μέσο  $\pm$  S.E. (Επιληπτικές κρίσεις ανά 12 ώρες) ( $n = 8$ , RM ANOVA, ★,  $p < 0,05$ , ★★,  $p < 0,01$ )..... XLVI

11Εικόνα 4.1.1.1.4 Ο ανταγωνισμός του υποδοχέα CB1 με SR141716A (10 mg / kg ενδοπεριτοναϊκά) προκάλεσε αυξημένη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων και παρήγαγε επιληπτική κατάσταση σε ορισμένα ζώα. Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν EEG και συμπεριφορικές κρίσεις που παρατηρήθηκαν κατά την περίοδο εγγραφής 1 ώρας για επιληπτικές και επιληπτικές συνθήκες SR. Αυτές οι εγγραφές αντιπροσωπεύουν συνεχείς καταγραφές ΗΕΓ από έναν επιληπτικό αρουραίο 60 λεπτά πριν και 60 λεπτά μετά την αγωγή με SR141716A. Τα βέλη αντιπροσωπεύουν επιμέρους επιληπτικές κρίσεις. Η αντιπροσωπευτική καταγραφή EEG από ένα επιληπτικό ζώο παρουσίασε μία αυθόρμητη επαναλαμβανόμενη κρίση κατά την 1 ώρα εγγραφής. Η θεραπεία με SR σε επιληπτικά ζώα προκάλεσε σημαντική αύξηση στη συχνότητα των κρίσεων. Κατά τη διάρκεια των πολυάριθμων επιληπτικών κρίσεων που παρουσιάστηκαν για τη θεραπεία SR141716A κατά την εγγραφή 1 ώρας, το ζώο δεν αποκρίθηκε μεταξύ επιληπτικών κρίσεων για περισσότερο από 30 λεπτά. Έτσι, το SR141716A παρήγαγε επιληπτική κατάσταση σε αυτό το ζώο, χρησιμοποιώντας τον τυπικό ορισμό του SE που περιλαμβάνει διαλείπουσα δραστηριότητα κατάσχεσης που διαρκεί περισσότερο από 30 λεπτά χωρίς επαναφορά συνείδησης μεταξύ επιληπτικών κρίσεων. Η καταγραφή EEG αντιπροσωπευτικού ελέγχου Control + SR καταδεικνύει ότι η θεραπεία με ζώα ελέγχου (μη επιληπτικά) με SR141716A δεν προκαλεί επιληπτική δραστηριότητα. .... XLVII

12Εικόνα 4.1.1.1.5 Η εξαρτώμενη από τον υποδοχέα CB1 ρύθμιση της διάρκειας επιληπτικών κρίσεων σε επιληπτικούς αρουραίους. Α, μια αντιπροσωπευτική καταγραφή EEG μιας κρίσης σε επιληπτικό (Βάση) και επιληπτικό ζώο που υποβλήθηκε σε θεραπεία με SR141716A (SR) (10 mg / kg ενδοπεριτοναϊκά) επιδεικνύοντας αυξημένη διάρκεια προσβολής που παρήγαγε η SR. Β, μέση διάρκεια επιληπτικών κρίσεων για τις θεραπείες που φαίνονται στο Σχήμα 3B. Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν το μέσο  $\pm$  S.E. ( $H = 8$  ζώα, RM ANOVA, ★,  $p < 0,01$ ). C, ενδογενή 2-AG επίπεδα ιπποκάμπου σε ζώα ελέγχου και επιληπτικών κρίσεων (15 λεπτά μετά την έναρξη της επιληπτικής κρίσης). Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν το μέσο  $\pm$  S.E. ( $N = 7$ , ★,  $p < 0,01$ , δοκιμασία t του σπουδαστή). .... XLVIII

13Εικόνα 4.1.1.1.6 Η έκφραση του υποδοχέα CB1 αυξάνεται σε νευρωνικές μεμβράνες ιπποκάμπου επιληπτικών αρουραίων. Α, αντιπροσωπευτικό στύπωμα Western του εικονικού ελέγχου (C) και των επιληπτικών (E) ιπποκαμπικών νευρωνικών μεμβρανών. Η ζώνη που απεικονίζεται αντιστοιχεί στην πρωτεΐνη υποδοχέα CB1 64 kDa (Cichewicz et al., 2001). Β, μέσες οπτικές πυκνότητες (αυθαίρετες μονάδες) έκφρασης πρωτεΐνης υποδοχέα CB1 σε μεμβράνες ιπποκάμπου επιθηλιακών και ψευδοκυττάρων ( $n = 6$ , ★,  $p < 0,01$ , δοκιμασία t Student). Η επιληπτική πρωτεΐνη υποδοχέα CB1 αυξήθηκε κατά 183%..... XLIX

14	Εικόνα 4.1.1.1.7	Ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της έκφρασης του υποδοχέα CB1 στον έλεγχο και τον επιληπτικό υπόκαμπο. Αντιπροσωπευτική χρώση Nissl των τμημάτων ελέγχου (A) και επιληπτικών (B). Αντιπροσωπευτική ανοσοϊστοχημική χρώση της πρωτεΐνης του υποδοχέα CB1 σε συγκριτικά (C) και επιληπτικά (D) τμήματα. Η αύξηση στην έκφραση της πρωτεΐνης CB1 υποδοχέα που παρατηρήθηκε στον επιληπτικό υπόκαμπο ήταν αντιπροσωπευτική των τεσσάρων επιληπτικών έναντι των τεσσάρων ζώων ελέγχου, 15 τομές ιστών ανά ζώο. Η υψηλή μεγέθυνση της ανοσοαντιδραστικότητας του υποδοχέα CB1 του εικονικού μάρτυρα (E) και του επιληπτικού (G) σχηματισμού υπόκαμπου έδειξε αυξημένη χρώση στα δενδριτικά πεδία των περιοχών CA2 και CA3 των επιληπτικών ζώων. Τα βέλη υποδεικνύουν τη θέση των πυραμιδικών νευρώνων CA2 έως CA3. Υψηλή μεγέθυνση των εικόνων ενισχυμένων με ψευδοχρωματικές εικόνες των εικονικών (F) και επιληπτικών (H) CA2 και CA3 περιοχών. Οι ράβδοι από A έως D αντιπροσωπεύουν 2 mm. Οι ράβδοι από το E έως το H αντιπροσωπεύουν 200 μm. Κόκκινο, υψηλότερο επίπεδο στην κλίμακα χρώματος. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται είναι αντιπροσωπευτικά πολλών πειραμάτων. ....	L
15	Εικόνα 4.1.2.1	.....	LIII
16	Εικόνα 4.1.2.2	.....	LIV
17	Εικόνα 4.2.1.1	Η γενετική βάση της σχιζοφρένειας, « Gottesman, 1991».....	LVI
18	Εικόνα 4.2.1.2	Ο εγκέφαλος ενός κανονικού ανθρώπου και ενός με σχιζοφρένεια .....	LVIII
19	Εικόνα 4.2.1.3	Απόσπασμα από την δημοσίευση της έρευνας.....	LXI
20	Εικόνα 4.2.2.1	Μέση συνολική βαθμολογία CAPE και έκθεση στην κάνναβη ανά ομάδα περιεχομένου κανναβιδιόλης (n = 1877). ....	LXV
21	Εικόνα 4.2.2.2	Μέση βαθμολογία για τα θετικά συμπτώματα και την έκθεση στην κάνναβη ανά ομάδα περιεχομένου κανναβιδιόλης (n = 1877). ....	LXVI
22	Εικόνα 4.2.3.1	“Ορισμοί για τα εβδομαδιαία συνολικά συμπτώματα μετά από μια πρώτη νοσηλεία για Μάνια” .....	LXIX
23	Εικόνα 4.2.3.2	“Επηρεασμένη συμπτωματική υποτροπή μετά από ένα πρώτο μανιακό επεισόδιο σε διπολικούς ασθενείς” .....	LXX
24	Εικόνα 4.3.1	Τα στάδια του καρκίνου έως το τελικό. ....	LXXIII
25	Εικόνα 4.3.2	Επιδράσεις της THC στη σηματοδότηση Raf-1 / MEK / ERK σε κύτταρα Jurkat .....	LXXX
26	Εικόνα 4.3.3	Επίδραση της έκθεσης των κυττάρων Jurkat στον αναστολέα pan-caspase, Z-VAD-FMK.....	LXXXI
27	Εικόνα 4.3.4	Role of ERK action in the regulation of THC-induced apoptosis. .....	LXXXII

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Κάνναβη είναι ένα φυτό από το οποίο βγαίνει η μαριχουάνα, η οποία είναι ένα μίγμα θρυμματισμένων φύλλων και λουλουδιών κάνναβης, το χασίς (αποξηραμένη ρετσίνη που βγαίνει από τις αδενικές τρίχες των λουλουδιών και των ακρινών στελεχών των θηλυκών, κυρίως φυτών της κάνναβης) και το χασισέλαιο όπου παράγεται με τη διαδικασία απόσταξης. Το κύριο συστατικό της ινδικής κάνναβης είναι η Δ9-Τετραϋδροκανναβινόλη (THC) η οποία είναι συγκεντρωμένη στη ρετσίνη του φυτού. Τα μίγματα των φύλλων περιέχουν μικρή ποσότητα THC(1-10%), η αποξηραμένη ρετσίνα (χασίς) περιέχει 10-15% THC και το χασισέλαιο μπορεί να φτάσει το 50-60%.

Λόγω ότι τα φυτικά κανναβιδοειδή ασκούν τις ίδιες επιδράσεις με αυτές του βιολογικού μας συστήματος,δηλαδή μιμούνται ,απο τη μία ενώ από την άλλη ενισχύουν τις δράσεις του ,το σύστημα αυτό σήμερα ονομάζεται Ενδοκανναβιδοειδές Σύστημα (ECS).

Στις μέρες μας είναι γεγονός πως ο όρος της επιστημονικής αλήθειας χαρακτηρίζεται από μία έντονη αντίδραση προς τους τρόπους χρήσης του φυτού αυτού. Η φήμη γύρω απο το φυτό επισκιάζει και όλες τις ωφέλειες που μπορούμε να πάρουμε από αυτό.

Συγκεκριμένα στην περίπτωση της υγείας, τεράστια οικονομικά συμφέροντα υποκινούν κάθε σχετική έρευνα όπου μπορεί να αποφέρει κέρδος. Υπάρχει άγνοια προς την θεραπευτική ιδιότητα της Κάνναβης ίσως και εθελοτυφλία. Όσοι γνωρίζουν επιστημονικά ή εμπειρικά,τις επιδράσεις του φυτού αναρωτιούνται για την λανθασμένη αντίληψη που έχει η πλειοψηφία των ανθρώπων στην σημερινή εποχή για το φυτό αυτό. Αυτή η αντίληψη δημιουργήθηκε και επικράτησε λόγω μιας ψευδής παραπληροφόρησης μέσα από τον τύπο και την στάση του επίσημου κράτους από τις αρχές του 20ού αιώνα.

## ■ ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η Κάνναβη από παλιά χρησιμοποιήθηκε ως βασικό μέσο για την ένδυση, την κατασκευή προϊόντων τροφής, την παραγωγή καυσίμων και στην θεραπεία διάφορων ασθενειών. Με την ανάπτυξη των νέων βιομηχανιών η Κάνναβη αποτελούσε σημαντικό κίνδυνο και έπρεπε να «εξουδετερωθεί», σηματοδοτώντας σημαντική δυσφήμιση στο φυτό.

Η σημαντικότερη ανακάλυψη που ήταν το έναυσμα στο πλήθος των εκάστοτε ερευνών, ήταν αυτή της δεκαετίας του 1990, για την ύπραξη Ενδογεννούς Κανναβιδοειδούς Συστήματος (ECS) . Στην απόπειρα ανακάλυψης του τρόπου δράσης της Κάνναβης στον εγκέφαλο και γενικά στον ανθρώπινο οργανισμό, οι επιστήμονες διαπίστωσαν την ύπαρξη ενός βιολογικού συστήματος, άγνωστο για τότε , απαραίτητου για την προστασία και την διατήρηση της υγείας στα έμβια όντα.

Πρώτη φορά γίνεται λόγος να έχει χρησιμοποιηθεί από τον μυθικό αυτοκράτορα Σεν Νουγκ (Shen – Nung) ο οποίος έζησε στην Κίνα την Τρίτη χιλιετία π.Χ . Ο ίδιος μετέδωσε την χρηστική αξία και καλλιέργεια της Κάνναβης για υφάσματα, σχοινιά, δίχτυα, διατροφή και θεραπεία.

Η Κάνναβη ανα τις χιλιετίες...

1. Τη δεύτερη χιλιετία π.Χ γίνεται λόγος στις Βέδες των Ινδών με το όνομα Bhang, κυρίως για τις ψυχολογικές επιδράσεις .
2. Γύρω στο 2000 π.Χ. εμφανίζεται να είναι γνωστή η χρήση της Κάνναβης στην Ασσυρία, τόσο ως ευφραντικό, όσο και ως αναλγητικό,υπνωτικό και αντικαταθληπτικό.
3. Κάπου στο 1500 π.Χ. αναφέρεται στην Αρχαία Αίγυπτο, στον πάπυρο του Ebers και συνιστάται ως μητροσυσπαστικό και βοηθητικό στον τοκετό.
4. Όσον αφορά την Ελλάδα ,τον 1<sup>ο</sup> αιώνα μ.Χ. (ελληνιστική εποχή), ο Διοσκουρίσης προτίνει την Κάνναβη ως αναλγητικό ενώ και άλλοι αρχαίοι αναφέρουν για την

Κάνναβη πως δρα κατά των κρυολογημάτων και τα φύλλα της χρησιμοποιούνται για εγκαύματα.

5. Το 1621 ένας Άγγλος ιερέας Robert Burton συστήνει την Κάνναβη στη θεραπεία της Κατάθλιψης μέσω του ονομαστού του έργου *Η Ανατομία της Μελαγχολίας*.

6. Στις αρχές του 190<sup>ου</sup> αιώνα άρχισε μια ιδιαίτερη έρευνα για τις επιδράσεις της.

7. Το 1937 επιβλήθηκε στις ΗΠΑ ο νόμος Marijuana Tax Act, σύμφωνα με τον οποίο η Κάνναβη αναγνωριζόταν ως φάρμακο χρήσιμο μάλιστα, αλλά επιβάλλοταν πολύς βαρύς φόρος στους γιατρούς, στους φαρμακοποιούς και στους γεωργούς που θα συνδέονταν με την συνταγογράφηση, τη διάθεση του στο εμπόριο και την παραγωγή, αντίστοιχα.

Τελικά οι γιατροί, οι ασθενείς, οι αγρότες, αλλά και οι απλοί χρήστες, αντιμετώπιστηκαν και κυνηγήθηκαν σαν εγκληματίες και η ιατρική εφαρμογή έπαυσε για τουλάχιστον 40-50 χρόνια, ενώ ελάχιστες πια έρευνες γίνονταν για τα Κανναβινοειδή.

8. Το 1964 έγινε η ανακάλυψη από τον Raphael Mechoulam της Δ9 THC, του κύριου ψυχοδραστικού Κανναβιδοειδούς, ενώ τα μη ψυχοδραστικά Κανναβιδοειδή, Κανναβινόλη (CBN) και Κανναβιδιόλη (CBD) είχαν ανακαλυφθεί το 1940. Από τότε άρχισε ένας όλο και πιο διευρενόμενος κύκλος ερευνών, τόσο για συνθετικά ανάλογα, όσο και για τις θεραπευτικές δράσεις του φυτού.

Παρ' όλα αυτά όμως υπήρξαν δύο «στρατόπεδα» όσοι υποστήριζαν τη χρήση της Κάνναβης θεραπευτική και όσους το θεωρούσαν το «φυτό του διαβόλου».

Συγκεκριμένα, η διαμάχη ανάμεσα στους υποστηρικτές της μεταφοράς της Κάνναβης ως φυτό στην κατηγορία της συνταγογράφησης και σε όσους ήταν αντίθετοι σε αυτήν την άποψη. Από την μία, τον Εθνικό Οργανισμό για τη Μεταρρύθμιση των Νόμων της Κάνναβης (NORML), το Σωματείο Κάνναβης της Αμερικής (CCA), μια φαρμακευτική φίρμα ιδρυμένη για την παραγωγή φυσικής ιατρικής Κάνναβης και από την άλλη, την Υπηρεσία Δίωξης Ναρκωτικών (DEA), τους Διεθνείς Αρχηγούς Αστυνομίας (ICP) και την Εθνική Ομοσπονδία Γονέων για νεολαία Ελεύθερη από Ναρκωτικά (NFPDFY). Παράλληλα, από το 1989 η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων είχε πλημμυρίσει από



αιτήσεις για ιατρική χρήση της Κάνναβης, κυρίως από ασθενείς με AIDS . Η Αμερικάνικη Δίωξη Ναρκωτικών (DEA) αντέδρασε ,αφού ήταν αντίθετη με αυτή την ιδέα, με συλλήψεις όσων καλλιεργούσαν για προσωπική χρήση, και ο Υπεύθυνος Δημόσιας Υγείας ανακήρυξε το 1991 ότι «δεν έχουμε στοιχεία ότι βοηθάει το AIDS». Όσον αφορά την πολιτική εξουσία, προσπαθούσε μέσα σε νομικά πλαίσια να ακυρώσει τις θεραπευτικές εφαρμογές της Κάνναβης,όσο η επιστήμη όμως ανακάλυπτε το πρώτο από τα Ενδογεννή Κανναβιδοειδή,την Ανταμίδη,το 1992.Έτσι επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη ενός βιολειτουργικού συστήματος στον άνθρωπο, που εκτελεί τις ίδιες λειτουργίες με αυτές που ενεργοποιούν τα Κανναβιδοειδή συστατικά του φυτού. Η ανακάλυψη του Ενδοκανναβιδοειδούς Συστήματος (ECS) πυροδότησε μια ατελείωτη σειρά πλήθους εργαστηριακών και κλινικών ερευνών για τη θεραπευτική αγωγή της Κάνναβης.

Το 1991 η αμερικανική κυβέρνηση σταμάτησε τα ομοσπονδιακά προγράμματα IND, που επέτρεπαν σε ασθενείς να χρησιμοποιούν ιατρική Κάνναβη, οι ασθενείς και οι χρήστες οργανώθηκαν για την προμήθειά τους στα Patient Buyers Club. Στα Patient Buyers Club τα μέλη είναι ασθενείς με καρκίνο, AIDS, σκλήρυνση κατά πλάκας, γλαυκωματικοί και με άλλες παθήσεις στις οποίες η χρήση της Κάνναβης έχει θεραπευτικό ή ανακουφιστικό αποτέλεσμα. Να σημειωθεί όμως πως σε αυτά τα Club που είναι αντίστοιχα με τα ευρωπαϊκά Cannabis Social Club, η καλλιέργεια και η προμήθεια προορίζεται μόνο για τα μέλη.

Κατά καιρούς ακόμα και μέσα σε χρονιά με χρονιά η χρήση της Κάνναβης πότε νομιμοποιούταν για ιατρική χρήση, πότε απαγορευόταν πάλι με αποτέλεσμα να δημιουργεί πολλές εντάσεις και διαφωνίες στον λαό. Συγκεκριμένα όσοι απυλούταν απο την νομιμοποίηση του φυτού μέσα σε εφτά χρόνια (1930-1937) πυροδότησαν πολλά γεγονόντα, πολλά προαναφερόμενα και έτσι με την δημιουργία του Ομοσπονδιακού Γραφείου Ναρκωτικών (1930) μέσα σε εφτά χρόνια κατάφεραν να τεθεί η Κάνναβη υπό απαγόρευση, θεσπίζοντας τον νόμο MarijuanaTaxAct.

Σήμερα είναι ήδη νομιμοποιημένη η συνταγογράφηση και η χρήση της ιατρικής Κάνναβης (Medical Cannabis) σε είκοσι πολιτείες των ΗΠΑ, στον Καναδά, στο Ισραήλ, και σε είκοσι χώρες τις Ευρώπης ( πλην της Ελλάδας) και αυτό οφείλεται σε επιστημονικές και εργαστηριακές κλινικές επιβεβαιώσεις που ανέδηχθαν την Κάνναβη ως θεραπευτική σχεδόν σε κάθε πάθηση του οργανισμού. Έτσι φτάνοντας στην εποχή

μας όλο και περισσότερες χώρες στον κόσμο εφάρμοσαν και εφαρμόζουν νομοθετικές ρυθμίσεις για την έξοδο του φυτού από την παρανομία και τον προορισμό του για την θεραπεία ενάντια σε ασθένειες που πλήττουν και ταλαιπωρούν τον άνθρωπο όσο και ενάντια στην άγνοια που μας κατακλύζει .

Ο 21<sup>ος</sup> αιώνας με την είσοδό του άλλαξε και την εικόνα της Κάνναβης για πολλούς πληθυσμούς όχι όμως για όλες τις νοοτροπίες, όπως είναι ήδη γνωστό, για παράδειγμα στην χώρα μας την Ελλάδα δεν έχει νομιμοποιηθεί ακόμη η χρήση της φαρμακευτικής Κάνναβης και το άκουσμά της δημιουργεί εντάσεις.

## Χημεία της κάνναβης

Το φυτό της κάνναβης περιέχει άπειρες χημικές ουσίες, όμως η φαρμακολογική της δράση οφείλεται κυρίως σε μια ομάδα τερπενοφαινολών που ονομάζονται κανναβινοειδή. Ο Turner καθόρισε τον αριθμό των συστατικών της κάνναβης σε 426 εκατομμύρια εκ των οποίων τα κανναβινοειδή ξεπερνούν τα 60 εκατομμύρια. Μέχρι στιγμής δεν έχει γίνει γνωστό εάν κάποιες από αυτές τις χημικές ενώσεις για να δράσουν συνεργάζονται με τα κανναβινοειδή ή εάν γενικώς επηρεάζουν τη φαρμακολογική δράση της κάνναβης. Από τα γνωστά κανναβινοειδή, μόνο η Δ9-τετραυδροκανναβινόλη και η Δ8-τετραυδροκανναβινόλη ασκούν παρόμοιες φαρμακολογικές δράσεις με τα αδρά μέρη του φυτού της κάνναβης (μαριχουάνα, φούντα ή χασίς), χωρίς όμως να υπάρχει απόλυτη ταύτιση. Τα σημαντικότερα φυσικά κανναβινοειδή είναι η κανναβιδιόλη (CBD), η Δ9-τετραυδροκανναβινόλη (Δ9 – THC), το ισομερές της Δ8-τετραυδροκανναβινόλη (Δ8 – THC) και η κανναβινόλη (CBN). Η βασική δομή των κανναβινοειδών περιλαμβάνει τρεις δακτυλίους έναν τερπενικό, έναν πυρανικό και έναν αρωματικό. Ο αρωματικός δακτύλιος φέρει ένα υδροξύλιο, συνήθως στη θέση 1, το οποίο πρέπει απαραίτητα να είναι ελεύθερο ή συνδεδεμένο με μια ευκόλως αποσπώμενη ομάδα, αλλιώς δεν ενεργεί η δραστική του ουσία.

Στα ευρωπαϊκά φυτά, υπερτερεί ποσοτικά το κανναβιδιολικό οξύ που μετατρέπεται σε κανναβιδιόλη, ενώ τα φυτά που προέρχονται από θερμότερα κλίματα περιέχουν κυρίως οξέα της Δ9 – THC.

Σχετικά με τις συνθήκες αποθήκευσης υπολογίζεται ότι η οξείδωση της Δ9 – THC προς CBN (στερείτε φαρμακολογικών ιδιοτήτων) γίνεται με ταχύτητα 3-5% το μήνα, ενώ φρέσκο φυτό, CBN δεν υπάρχει, αλλά αυτή δημιουργείται κατά την αποθήκευση και αποξήρανση.

### **Βοτανική Ταξινόμηση**

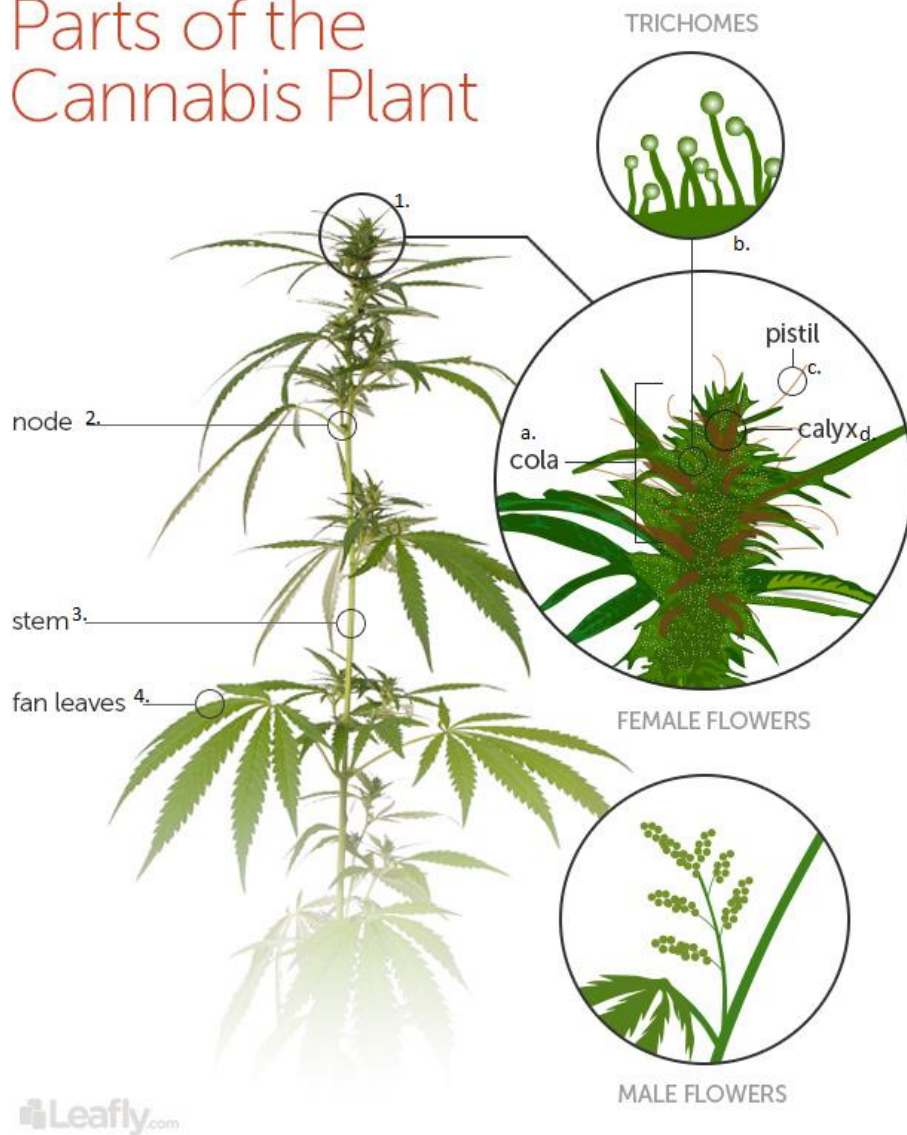
Τάξη: Rosales ( Ροδώδη)

Οικογένεια: Cannabaceae ( Κανναβιδοειδή )

Γένος: Cannabis ( Κάνναβις )

Είδος: C. Indica, Sativa, Ruberalis

## Parts of the Cannabis Plant



1Εικόνα 2.1 Μέρη του φυτού κάνναβης



2Εικόνα 2.2 Η ανάπτυξη του σπόρου C.Sativa

## 2.1 Κατηγορίες κανναβιδοειδών

Τα Κανναβιδοειδή τα ταξινομούμε σε τρεις κατηγορίες. Ας δούμε κάποια στοιχεία για κάθε μια απο τις τρεις κατηγορίες ξεχωριστά.

### **2.1.1 Τα ενδοκανναβιδοειδή**

Είναι ενδογεννή λιπίδια με καναβιδοειδή δράση. Δύο αρκετά γνωστά ενδοκανναβιδοειδή που υπάρχουν στα έμβρυα όντα είναι η Ανανταμίδη (AEA) και η 2-Αραχιδονογλυκερόλη (2AG) οι οποίες θεραπευτικές επιδράσεις των Ενδοκανναβιδοειδών, που τις προκαλούν ενεργοποιώντας τους Κανναβοϋποδοχείς οι οποίοι :

1. Ρίχνουν την αρτηριακή πίεση, προκαλώντας αγγειοδιαστολή.
2. Μειώνουν τη θερμοκρασία (αντιπυρετικά)
3. Μειώνουν τις μυϊκές συσπάσεις και τον μυϊκό πόνο (σπασμολυτικά)
4. Μειώνουν τους πόνους (αναλγητικά)
5. Μειώνουν τη ναυτία και περιορίζουν τους εμετούς.
6. Μειώνουν την αϋπνία.
7. Λειτουργούν ως αντιφλεγμονώδη.
8. Έχουν αντικαρκινική δράση.
9. Προστατεύουν την καρδιά και τα νεύρα.
10. Λειτουργούν ως αντικαταθλιπτικά.

Αυτά τα στοιχεία προκύπτουν από πολλές εργαστηριακές έρευνες που έχουν γίνει ανά χιλιάδες. Όμως, χιλιάδες από αυτές τις εργαστηριακές έρευνες και τις κλινικές μετρήσεις που είχαν γίνει σκοπός τους ήταν να αποκαλύψουν πως τα Ενδοκανναβιδοειδή έχουν βλαβερές επιδράσεις.

### **2.1.2 Τα Φυτοκανναβιδοειδή.**

Είναι τα βιοδραστικά συστατικά του φυτού Cannabis Sativa, τα οποία έχουν 88 χημικά συστατικά. Τα διάφορα Φυτοκανναβιδοειδή έχουν και διαφορετική επίδραση. Το κύριο ψυχοτρόπο συστατικό, είναι η Δ9 THC.

### **2.1.3 Τα Συνθετικά τους ανάλογα**

Είναι κατασκευασμένες εργαστηριακές ουσίες με δομική και λειτουργική συγγένεια με τα προαναφερόμενα. Ο καθηγητής μιας ερευνητικής ομάδας στο Πανεπιστήμιο

Clemson, John W.Huffman αποσύνθεσαι πάνω από 450 Κανναβιδοειδή. Δύο είναι οι σημαντικές κατηγορίες που ανταγωνίζονται στο εμπόριο των φαρμακευτικών βοτάνων: Αρχικά, η παπαρούνα *Paper Somniferum*, πιο αρχαία και πιο γνωστή στην Ελλάδα με το όνομα Μήκων η υπνοφόρος, η οποία βγάζει το όπιο και η *Cannabis Indica* από της οποίας παράγονται τα Κανναβικά σκευάσματα. Βέβαια δεν άργησε να έρθει η απαγόρευση τόσο για τα οπιούχα σκευάσματα όσο και για τα Κανναβιδοειδή με ελάχιστες εξερέσεις στον τομέα της ιατρικής.



3Εικόνα 2.1.3.1 Μέρη του φυτού *Papaver Somniferum*



## 2.2 Είδη κάνναβης

Η Κάνναβη καλλιεργείται εδώ και αιώνες, περίπου χρονολογείται από το 1000 π.Χ και μέχρι τα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα αποτελούσε την μεγαλύτερη γεωργική καλλιέργεια και την σημαντικότερη πρώτη ύλη στην παγκόσμια παραγωγή φυτικών κλωστών, υφασμάτων, χαρτιού, λαδίου, φαρμάκων, ειδών διατροφής για ανθρώπους αλλά και για ζώα. Υπήρχε μια συστηματική καλλιέργεια της κάνναβης αφού εξυπηρετούσε πολλαπλές χρήσεις, ως κατασκευαστικό, βιομηχανικό και ενεργειακό μέσο, αλλά και ως διατροφικό, θεραπευτικό και χαλαρωτικό μέσο. Έτσι διακρίνουμε τρία είδη κάνναβης.

### 2.2.1 Cannabis sativa

Χρησιμοποιούνται οι ίνες του φυτού για την παραγωγή:

1. Υφάσματος
2. Κλωστής
3. Σχοινιά
4. Οικοδομικά υλικά
5. Χαρτί
6. Έπιπλα
7. Ηλεκτρικά είδη
8. Αυτοκίνητα
9. Χρήματα
10. Πλαστικά και πολυμερή
11. Λιπαντικά και καύσιμα
12. Ενέργεια και βιομάζα
13. Λιπάσματα

Όχι και τόσο γνωστά είναι τα “hurds” , δηλαδή τα θρυμματισμένα κομμάτια του ξύλινου πυρήνα της κάνναβης. Η χρησιμότητα των “hurds” είναι για την παραγωγή παραδείγματος χάριν χαρτοπολτό, συνθετικές σανίδες, υπόστρωμα για καλλιέργεια, βιολογικά φίλτρα, σπίτια ζώων. Επιπλέον είναι 50% περισσότερο απορροφητικά από τα ροκανίδια του ξύλου και μετατρέπονται πιο γρήγορα σε κοπρόχωμα. Τέλος, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν πρώτη ύλη για χημικά προϊόντα όπως το σελοφάν, το ρεγιόν και πολλά άλλα βιομηχανικά υλικά.

Σύμφωνα με μελέτες που έγιναν στο DNA της κάνναβης για να διαχωριστούν οι χρήσεις της καταλήξαμε ότι η Cannabis Sativa έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως για τις ίνες της και για την παραγωγή σπόρων, χωρίς να σχετίζεται με την ιδέα του φαρμάκου που μπορεί να προέρχεται από την κάνναβη. Η αλήθεια είναι όμως πως σαν φάρμακο διαφέρει στα αποτελέσματα που φέρει στον οργανισμό όπως και μορφολογικά.

Κάποιες επιδράσεις της C.Sativa είναι :

ενέργεια και τόνωση οργανισμού

1. παραισθήσεις
2. ευφορία
3. βοηθά στην κατάθλιψη
4. είναι κατάλληλο για καθημερινή χρήση.

Μορφολογικά χαρακτηριστικά Cannabis Sativa :

Το συναντάμε στο Μεξικό, στην Κεντρική Αμερική και στην Νοτιοανατολική Ασία. Αυτό σημαίνει πως είναι φυτό το οποίο αγαπά τα θερμά κλίματα και την ύπαιθρο. Έχουν μεγάλη χρονική περίοδο βλάστησης και σε ύψος φτάνουν τα 20-25 πόδια. Από την στιγμή που θα βγει το λουλούδι του φυτού χρειάζεται 10 με 16 εβδομάδες να ωριμάσει. Τα λουλούδια του είναι μονογενή, διαθέτουν δηλαδή και αρσενικό και θηλυκό άνθος. Όσον αφορά το δένδρο :

1. Είναι ψηλό
2. Διαθέτουν πολύ λεπτά φύλλα
3. Είναι λιγότερο πυκνό και αραιό

Για τα μπουμπούκια της savitas:

1. Μακρυά
2. Λιγότερο πυκνά
3. Μαλακούς οφθαλμούς
4. Διαθέτουν συχνά κόκκινο ή πορτοκαλί χρωματισμό
5. Έχουν γλυκό και πιο ελαφρύ άρωμα.



4Εικόνα 2.2.1.1 *Cannabis sativa*

### 2.2.2 Cannabis ruberalis

Λέγεται πως η Cannabis ruberalis είναι υβρίδιο των sativa και indica που προσαρμόστηκε σε πιο ψυχότροπα κλίματα. Πρίν γίνει ο προαναφερόμενος διαχωρισμός και η μελέτη του DNA, πιστευαν πως η κανναβη ruderalis χρησιμοποιείται για την βιομηχανική χρήση. Η Ruderalis παράγει πολύ λίγο THC, το οποίο μειώνει την χρήση για ψυχαγωγικούς σκοπούς και της αποκαλούμενης «μαστούρας». Ωστόσο, η ruderalis συχνά έχει σημαντικά επίπεδα της CBD, δηλαδή είναι πλούσια σε κανναβιδιόλη, χρησιμοποιείται σε ευρύ φάσμα ιατρικών εφαρμογών και έχει χρησιμοποιηθεί πολύ από κτηνοτρόφους για νευροπροστατευτικές ασθένειες των ζώων.

Μορφολογικά:

1. Τα πράσινα γυαλιστερά φύλλα και άγρια χαρακτηριστικά της κάνναβης ruderalis μπορεί να είναι πολύ χρήσιμα για τη δημιουργία νέων υβριδικών στελεχών.
2. Το ύψος της συνήθως φτάνει μεταξύ 1 έως 2.5 πόδια ψηλό κατά τη συγκομιδή, που παράγει ευρύ φυλλάδια που εκφράζονται με μια ελαφριά πράσινη απόχρωση.
3. Οι κάλυκες από το φυτό ruderalis τείνουν να είναι μικρές, αλλά εξακολουθεί να είναι σχετικά ογκώδες, και υποστηρίζονται από την ανθεκτική, παχύ στελέχη.

Αυτό που πραγματικά ξεχωρίζει στο φυτό ruderalis είναι ο ανθίζοντας κύκλος που προκαλείται σύμφωνα με την ωριμότητά, αντί να ενεργοποιηθεί από τη φωτοπερίοδο όπως της indica και της sativa ποικιλίες. Τα σύγχρονα ruderalis υβρίδια συνήθως αρχίζουν να ανθίζουν μεταξύ 21 και 30 ημερών αφότου οι σπόροι έχουν φυτευτεί, ανεξάρτητα από το φως του κύκλου. Γι' αυτό και τα περισσότερα υβρίδια ruderalis αποδίδονται ως «αυτοανθισσόμενα» στελέχη. Και τέλος θα δούμε το τρίτο είδος κανναβης, το οποίο είναι και το θέμα που θα ασχοληθούμε σε αυτήν την εργασία.



5Εικόνα 2.2.1.2 *Cannabis ruderalis*

### 2.2.3 Cannabis Indica

Όσον αφορά την μορφολογία του φυτού θα μπορούσαμε να πούμε πως το φυτό τείνει να είναι πιο κοντό σε σχέση με της sativa , ψηλώνει περίπου 3 εως 6 πόδια και τα φύλλα του είναι πλατιά και φουντωτά. Η άνθησή του είναι πρόωμη αφού τα μπουμπούκια εμφανίζονται στις 8 με 9 εβδομάδες.

Νωρίτερα αναφέραμε πως η Cannabis sativa λόγω DNA χρησιμοποιείται λιγότερο για ιατρικές χρήσεις ή για κάπνισμα. Συγκεκριμένα η indica διαθέτει υψηλα επίπεδα THC για αυτον τον λόγο κιολας προτιμάτε. Επίσης οι επιδράσεις της στον οργανισμό φέρνουν:

1. Ξεκούραση
2. Βοηθά στη σωματική ενέργεια.

Όσοι καταναλώνουν με τους διάφορους τρόπους ομολογούν πως προτιμούν να καπνίζουν π.χ, το βράδυ διότι :

1. Καταπολεμά την αϋπνία και
2. Ανακουφίζει απο τους μυικούς πόνους.

Με λίγα λόγια η Cannabis indica χρησιμοποιείται κυρίως ιατρικά ενώ η Cannabis sativa για ψυχαγωγία και για «μαστούρα» .



*Βεικόνα 2.2.3.1 Cannabis indica*

## Καλλιέργεια της κάνναβης

### 3.1 Καλλιεργητικά μέτρα και ανάγκες φυτού

Κάθε φυτό για να μπορέσει να αναπτυχθεί σωστά και να μας δώσει τα απαιτούμενα θα πρέπει να παρέχονται οι κατάλληλες παροχές και να έχουν γίνει οι σωστές καλλιεργητικές φροντίδες. Έτσι και η κάνναβη για να αναπτυχθεί χρειάζεται επαρκείς ποσότητες N-P-K , δηλαδή νατρίου φωσφόρου και καλίου , οι οποίες είτε παρέχονται απο το περιβάλλον είτε απο οργανικά και ανόργανα λιπάσματα μέσω δικής μας παρέμβασης. Επίσης θα πρέπει να φροντίσουμε ειδικά την κατάλληλη θερμοκρασία και τον φωτισμό αν η καλλιέργεια γίνεται σε θερμοκήπια. Άσχετα με το τι θα λιπάνουμε την καλλιέργεια μας πρέπει να γνωρίζουμε πως η βέλτιστη θερμοκρασία για την ανάπτυξη της κάνναβης είναι 24° - 30 ° C , ενώ σε θερμοκρασίες ανώτατες των 30° C και χαμηλότερες των 15,5° C έχει παρατηρηθεί μείωση της THC και αργή ανάπτυξη.

Αναλυτικά για την καλλιέργεια της κάνναβης:

#### 3.1.1 Σπορά

Το φυτό ευνοείται αρκετά εαν σπαρθεί μετά από καλλιεργειες ψυχανθών , διότι στο έδαφος μένει πλούσιο άζωτο και οργανική ουσία. Θα πρέπει να σπαρθεί σε καλά στραγγιζόμενα, γόνιμα χωράφια και σε κατάλληλες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας. Αγρούς όπου φέρουν πολλά ζιζάνια η κάνναβη πρέπει να τοποθετείται πρώτη στην αμειψισπορά, ως φυτό αποπνικτικό των ζιζανίων, όταν πρόκειται να καλλιεργηθεί για την παραγωγή ινών . Στη χώρα μας η σπορά μπορεί να κλιμακώνεται, ανάλογα με την περιοχή και το σκοπό καλλιέργειας, η οποία συνήθως γίνεται προς το τέλος του χειμώνα ,δηλαδή κοντά στο τέλος του Μαρτίου έως αρχή της άνοιξης , τον Μάϊο. Ανάλογα με το πότε θα γίνει η σπορά καθορίζονται και βασικά χαρακτηριστικά της όψης του φυτού. Συνήθως οι καλλιεργητές προτιμούνε την πρώιμη από την όψιμη σπορά για τον λόγο ότι είναι πιο αποδοτική. Όσον αφορά τον σκοπό της καλλιέργειας ,αν προορίζεται για ίνες ή για παραγωγή σπόρου διαφέρει ο τρόπος φύτευσης. Συγκεκριμένα, οι γραμμές σποράς απέχουν 15-18 εκατ. και η ποσότητα σπόρου είναι 4-5 κιλά στο στρέμμα. Η άριστη πυκνότητα πληθυσμού είναι 200-250 φυτά ανά μ2.,



για την παραγωγή ινών. Όσον αφορά την παραγωγή σπόρου, οι αποστάσεις των γραμμών είναι 50-60 εκατοστά και η ποσότητα σπόρου 1-2 κιλά το στρέμμα. Άριστη πυκνότητα πληθυσμού στην περίπτωση αυτή είναι 100-125 φυτά ανά μ<sup>2</sup>. Και για τις δύο καλλιέργειες, το συνηθισμένο βάθος σποράς είναι 2-4 εκατοστά. Επίσης, αν χρειαζόμαστε γρήγορο φύτρωμα η θερμοκρασία του εδάφους θα πρέπει να είναι μεταξύ 8°-10° C αν και ο σπόρος μπορεί να φυτρώσει και σε μικρότερες θερμοκρασίες, 4°-6° C. Τέλος, μετά την σπορά και κατά την άνθηση το φυτό ψηλώνει αρκετά και καλύπτει έως και το 90 % του εδάφους σχετικά ανάλογο πάντα με το είδος της κάνναβης που φυτέψαμε.

### 3.1.2 Λίπανση

Η λίπανση του αγρού μπορεί να γίνει είτε με χημικές μεθόδους είτε με βιολογικές, ανόργανα και οργανικά λιπάσματα δηλαδή. Αρχικά θα αναφερθούμε στις:

1. Χημικές μεθόδους, οι οποίες είναι πολύ ωφέλιμες διότι χρησιμοποιούμε, ακριβείς αναλογίες θρεπτικών συστατικών έχοντας έτσι αυξημένη ανάπτυξη και παραγωγή THC. Επίσης, γίνεται ταχεία απορρόφηση θρεπτικών συστατικών.
2. Τα ανόργανα λιπάσματα είναι προσιτά και ευρέως διαθέσιμα.

Συνήθως χρειάζονται 9-14 κιλά N, 2-7 κιλά P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> και 0-7 κιλά K<sub>2</sub>O ανά στρέμμα ανόργανων λιπασμάτων.

Ξεχωριστά για κάθε ένα από τα N-P-K, η υπερβολική λίπανση με άζωτο μειώνει την αντοχή των ινών, ενώ τα αργιλώδη εδάφη απαιτούν γενικά μικρότερες ποσότητες καλίου. Ο φωσφόρος αυξάνει το βάρος των στελεχών και μας δίνει ίνες πιο ανθεκτικές και πιο ελαστικές, ενώ αυξάνει την αντοχή του στελέχους στους ανέμους. Το κάλιο αυξάνει την ποσότητα και βελτιώνει την ποιότητα των ινών. Η έλλειψη καλίου προκαλεί αναστολή ανάπτυξης και εμφάνιση ερυθρών κηλίδων στα φύλλα.

Παρόλα αυτά όμως τα ανόργανα λιπάσματα αν δεν χρησιμοποιούν σωστά και με ακρίβεια (υπερλιπάνσεις) μπορεί να προκαλέσουν ζημιές στην καλλιέργεια μας όπως το κάψιμο της, στο γύρω περιβάλλον, αλλά και στον άνθρωπο.

1. Οργανική λίπανση

Είναι μια πιο ανόδομη για το έδαφος και το φυτό μέθοδος με πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με την χημική. Οργανικά λιπάσματα συνήθως πρόερχονται από ζωικά και φυτικά απόβλητα και πολλές φορές από ιζήματα. Κάποια από τα ωφέλη είναι αρχικά η βραδεία απελευθέρωση θρεπτικών στοιχείων, βελτιώνουν την ποιότητα και την ζωή του φυτού στο έδαφος, ο αέρας εισέρχεται με ευκολία και το νερό συγκρατείται καλύτερα, όπως βελτιώνεται και η ποιότητα του τελικού άνθους και η γεύση του. Επιπλέον, όταν χρησιμοποιούμε οργανικά λιπάσματα δε δεσμευόμαστε στην ποσότητα και δεν κινδυνεύει να καεί το φυτό. Τέλος, τα οργανικά λιπάσματα είναι φιλικά ως προς το περιβάλλον αλλά και ως προς τον άνθρωπο.

Όμως όπως και τα χημικά έτσι και τα οργανικά έχουν μειονεκτήματα, κάποια από αυτά είναι τα παρακάτω, χρειάζονται πολύ χρόνο να απορροφηθούν από το φυτό, είναι ευαίσθητα σε ζωικούς εχθρούς και φυτοπαράσιτα και αποτελούν είναι δαπανηρή διαδικασία .

Οι ποσότητες που απαιτούνται από οργανικό λίπασμα , δηλαδή από κοπριά συνήθως είναι γύρω στους 2-3 τόνους ανά στρέμμα.

### **3.1.3 Άρδευση**

Η κάνναβη προσαρμόζεται εύκολα όπως έχουμε αναφέρει και πάλι σε διάφορα κλίματα, όμως οι απαιτήσεις της σε νερό είναι υψηλές. Ανάλογα λοιπόν με τις καιρικές συνθήκες που επικρατούν στην περιοχή χρειάζεται να αρδεύεται 2-4 φορές κατά την καλλιεργητική περίοδο. Σχετικά με την παραγωγή σπόρου το 50% περίπου των αναγκών σε νερό είναι απαραίτητο στο στάδιο μεταξύ άνθησης και ωρίμανσης. Αλλά και στην καλλιέργεια για παραγωγή ινών πρέπει να αρδεύεται αρκετά συχνά εάν θέλουμε να έχουμε μεγάλη ποσότητα και υψηλή ποιότητα ινών.

## **3.2 Λάθη κατά την καλλιέργεια του φυτού**

Όπως σε κάθε καλλιέργεια έτσι και στην κάνναβη πολλές φορές ειδικά οι νέοι που αποφασίζουν να ασχοληθούν επειδή βιάζονται να επιτύχουν και να δούνε την καλλιέργεια τους να αποφέρει καρπούς κάνουν επιπόλαιες πράξεις θεωρώντας πως είναι σωστές με αποτέλεσμα να γίνονται απρόσεχτοι και εν τέλει να καταστρέφουν

τελείως την καλλιέργεια. Παρακάτω αναφέρονται κάποια μικρά αλλά σημαντικά λάθη που θα πρέπει να αποφεύγονται.

### **3.2.1 Υπερβολική λίπανση**

Πολλές φορές θεωρούμε σωστό πως αν εμπλουτίσουμε το φυτό με περισσότερο λίπασμα θα αναπτυχθεί πιο γρήγορα, όμως αυτό είναι λάθος και πρέπει να αποφεύγεται διότι θα είναι καταστροφικό για την καλλιέργεια. Οι θρεπτικές ουσίες που παραλαμβάνει το φυτό έρχονται ή βιολογικά ή με μη-οργανικά λιπάσματα. Τις μη-οργανικές θρεπτικές ουσίες τις βρίσκουμε με μορφή κομπόστ, κοπριάς και άλλων μετάλλων που υπάρχουν στο έδαφος, τα οποία απελευθερώνονται αργά στο χώμα από την στιγμή που θα γίνει η εφαρμογή τους.

### **3.2.2 Υπερβολική άρδευση**

Όταν αρδεύουμε υπερβολικά την καλλιέργειά μας όπως και η υπερβολική λίπανση έτσι και αυτό μπορεί να την βλάψει ή και να την καταστρέψει. Συγκεκριμένα οι υπερβολικές ποσότητες νερού θα προκαλέσουν ασφυξία στις ρίζες των φυτών με αποτέλεσμα να μαραθούν και από την στιγμή που θα γίνει η αποσύνθεση της ρίζας σιγά σιγά χάνεται η καλλιέργεια με αποτέλεσμα να πρέπει να αρχίσουμε καινούργια από την αρχή.

### **3.2.3 Ακατάλληλο κλίμα**

Σε όποιον χώρο και αν γίνεται η καλλιέργεια, είτε σε χωράφι είτε σε κήπο ή και σε θερμοκήπιο θα πρέπει να γνωρίζουμε τις συνθήκες που απαιτεί το φυτό ως προς το κλίμα γιατί είναι σημαντικός παράγοντας ως προς την ανάπτυξη του φυτού και την ποιότητα της Κάνναβης που θα πάρουμε στο τέλος. Αρχικά, αν η θερμοκρασία είναι πολύ χαμηλή, κρύα δηλαδή για τις ανάγκες του φυτού είναι πιθανόν να ανακάμψει την ανάπτυξή του και σε ορισμένες περιπτώσεις να το καταστρέψει. Αντίθετα, αν υπάρχει υπερβολική ζέστη θα αναπτύξουν τα φυτά θερμική καταπόνηση με αποτέλεσμα τα φύλλα να κατσαρώνουν με κλίση προς τα μέσα σαν να αποφεύγουν το φως ή τον ήλιο και το φυτό έτσι αποδυναμώνεται.

### **3.2.4 Το pH του νερού**

Κατά την άρδευση θα πρέπει να προσέχουμε το νερό με το οποίο ποτίζονται τα φυτά, δηλαδή να γνωρίζουμε αν το νερό είναι πολύ όξινο ή βασικό. Το ιδανικό νερό έχει pH 6.0 έως 7.0, γιατί σε αυτό το επίπεδο pH επιτρέπεται στα φυτά να απορροφήσουν όλα τα θρεπτικά στοιχεία του εδάφους που χρειάζονται. Το νερό μπορεί να ελέγχεται μέσω ειδικών φίλτρων που διατηρούν το pH σε συγκεκριμένα επίπεδα.

## ■ Η κάνναβη ως φαρμακευτικό μέσο.

Με την ανακάλυψη του Ενδοκανναβιδοειδούς Συστήματος και το πως βοηθά στη ρύθμιση της ομοιόστασης, δηλαδή στην υγεία, ένα ευρύ μέρος της θεραπευτικής ικανότητας του φυτού της Κάνναβης μπορεί να ερμηνευτεί όμως ο τρόπος δράσης του ως προς τα κύτταρα μελετάται συνεχώς και μέρα με την μέρα έρχονται στο φως όλο και νέες πληροφορίες. Αυτό που είναι ήδη γνωστό είναι η ενίσχυση και η μίμηση της θεραπευτικής λειτουργίας της ομοιόστασης που επιδρά σε όλο τον οργανισμό για πάμπολλες διαταραχές χάρις στα συστατικά της Κάνναβης. Παρακάτω θα αναφερθούμε σε μερικές ασθένειες, νόσους και διαταραχές που έχει βοηθήσει η ιατρικά χορηγούμενη Κάνναβη, η οποία ήρθε να πάρει θέση στην ιατρική και στην χρήση διαφορετικών φαρμάκων πιο φιλικά για τον άνθρωπο όμως περισσότερο ανταγωνιστικά για το μέχρι τώρα εμπόριο.

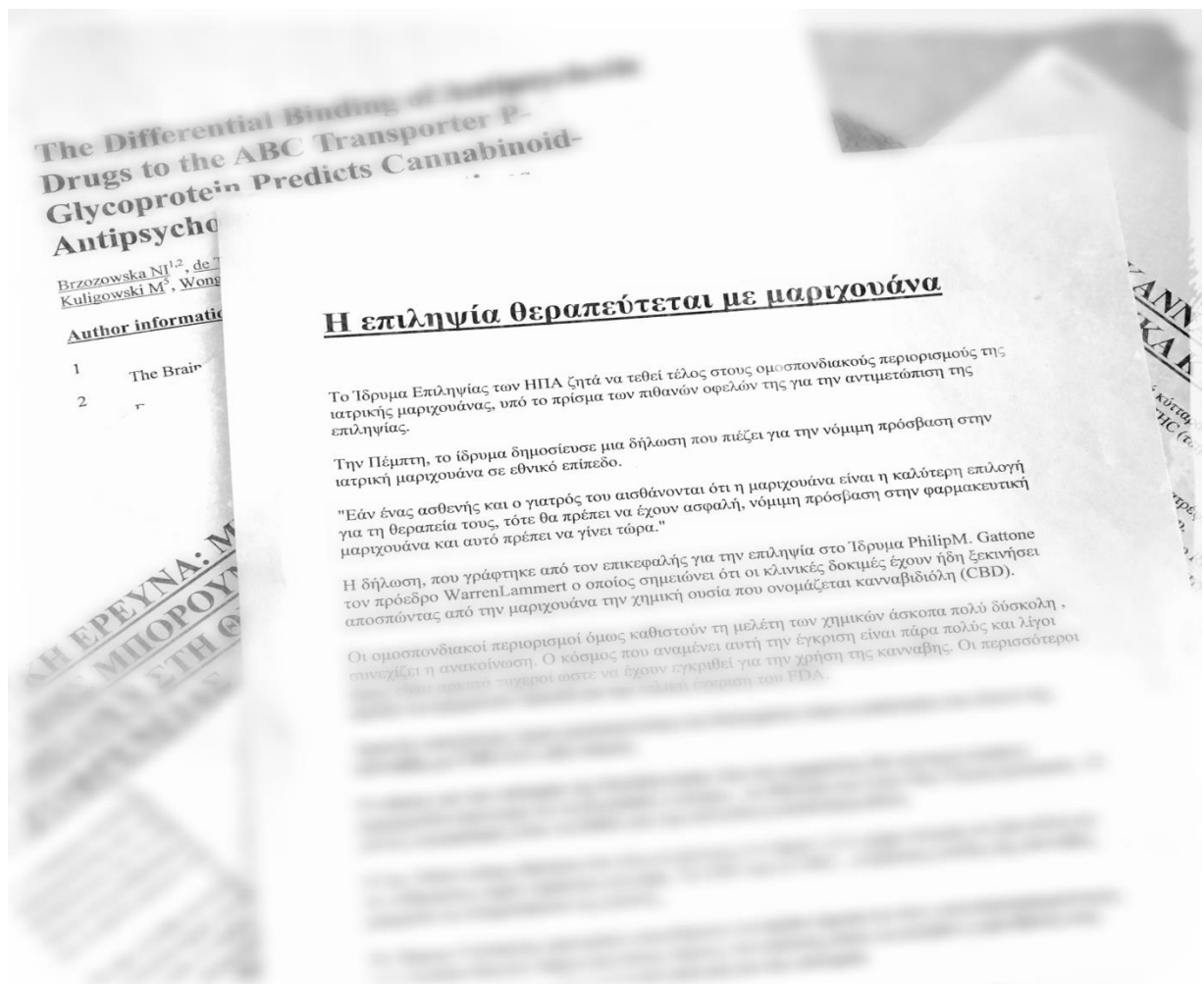
### 4.1 Νευρολογικές διαταραχές και κάνναβη

#### 4.1.1 Επιληψία

Ως επιληψία έχει οριστεί η νευρολογική διαταραχή, στην οποία ορισμένες περιοχές νευρικών κυττάρων στον εγκέφαλο διεγείρονται αυθόρμητα και εκφορτίζονται με ανεξέλεγκτο τρόπο, προκαλώντας τον επιληπτικό παροξυσμό ή κρίση. Συγκεκριμένα, «Οι επιληπτικοί παροξυσμοί μπορεί να προκαλούν σπασμούς (εάν συμμετέχει ο κινητικός φλοιός) ή και οπτικές, ακουστικές ή οσφρητικές ψευδαισθήσεις (εάν συμμετέχει ο βρεγματικός ή ο ινιακός φλοιός)». Θα την χωρίζαμε σε δύο κατηγορίες οι οποίες διακρίνονται βάσει των συμπτωμάτων όπου εξαρτάται από την εντόπιση της νευρικής εκφόρτισης και τον βαθμό εξάπλωσης της ηλεκτρικής δραστηριότητας σε άλλους νευρώνες.

1. Μερική ή εστιακή επιληψία (petit mal) :
  - i) Απλή, η ηλεκτρική διαταραχή δεν εξαπλώνεται και ο ασθενής δεν παρουσιάζει απώλεια συνείδησης, εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες.
  - ii) Σύνθετη, ο ασθενής έχει σύνθετες ψευδεσθήσεις, απώλεια μνήμης, νοητικές διαταραχές και κινητική δυσλειτουργία, παρατηρείται σε κάθε ηλικία.
2. Γενικευμένη επιληψία (grand mal)

- i) Τονικοκλονική, παρατηρείται πιο συχνά με συμπτώματα απώλεια συνείδησης, κινητική δυσλειτουργία, με τονικές και κλονικές φάσεις, έπειτα του προξυσμού παρατηρείται εξάντληση και σύγχυση.
- ii) Μυοκλονική, σύντομα επεισόδια σύσπασης των μυών με αποτέλεσμα νευρολογικής βλάβης, παρατηρείται πιο σπάνια.
- iii) Πυρετικοί σπασμοί, παρατηρούνται σε ηλικίες 3-5 μηνών , είναι καλοηθείς.
- iv) Επιληπτική κατάσταση (status epilepticus), οι παροξυσμοί επανέρχονται κατά σύντομα χρονικά διαστήματα.



7Εικόνα 4.1.1.1 Επιληψία και κάνναβη

Όσον αφορά την γνωστή φαρμακευτική αγωγή, η επιληψία συνήθως αντιμετωπίζεται με θεραπείες που εξασφαλίζουν το 50% των κρίσεων των πασχόντων. Συνήθως, ανάλογα με το είδος της επιληψίας και την ηλικία του ασθενή η θεραπεία αρχίζει με διαφορετικά φάρμακα, για παράδειγμα στον τύπο της τονικοκλινικής και της μερικής επιληψίας αρχικά, όπου παρατηρείται σε ενήλικους χορηγείται φαινοτοϊνη\* η οποία είναι κατασταλτική. Ύστερα πιο αποτελεσματική σε αρχικό στάδιο είναι η καρβαμαζεπίνη\*. Παράλληλα, για επιληπτικές κρίσεις σε ηλικίας ανηλίκων χορηγείται σαν πρώτη εκλογή φαινοβαρβιτάλη\* για τη θεραπευτική αντιμετώπιση υποτροπιαζουσών επιληπτικών κρίσεων σε παιδιά, συμπεριλαμβανομένων και των πυρετικών σπασμών. Το βαλπροϊκό οξύ\* είναι η πιο αποτελεσματική διαθέσιμη ουσία για την αντιμετώπιση της μυοκλονικής επιληψίας. Η διαζεπάμη\* είναι το φάρμακο εκλογής στην οξεία θεραπευτική αντιμετώπιση της επιληπτικής κατάστασης. Νέα αντιεπιληπτικά, πιο αποτελεσματικά είναι η γκαμπαπεντίνη\* και η λαμοτριγίνη\*, έχουν εγκριθεί για την αντιμετώπιση της απλής μερικής ή της σύνθετης μερικής επιληψίας, καθώς και της γενικευμένης τονικοκλονικής επιληψίας. Η χρήση όμως των χημικών μέσων δεν αρκεί αφού όπως προαναφέραμε καλήπτεi μόνο το 50% και η κατανάλωση τους μπορεί να προκαλέσει εξασθένιση της αποδοτικότητας τους, γι'αυτο και έπρεπε να ανακαλυφθεί κάτι καινοτόμο και πιο φιλικό τον ανθρώπινο οργανισμό και με πειράματα και μελέτες πολλών ετών αποδείχθηκε πως τα κανναβιδοειδή επιδορούν άμεσα στον οργανισμό με μεγάλη αποτελεσματικότητα, εξισορροπώντας την διαταραχή της ομοιόστασης με την αύξηση των Κανναβιδουποδοχέων CB1 και CB2 στην περιοχή της επιληπτικής εστίας. Παρακάτω θα αναφέρουμε κάποια από τα πειράματα και τις έρευνες που διεξάχθηκαν για να αποδείξουν αν όντως το φυτό της Κάνναβης έχει αποτελέσματα στη μείωση κρίσεων της επιληψίας.

#### **4.1.1.1 Πειράματα και μελέτες**

Παρακάτω θα δούμε ένα απόσπασμα ενός πειράματος που διεξήχθη από τα τμήματα Department of Neuroscience and Experimental Therapeutics, College of Medicine, Texas A&M Health Science Center, Bryan, TX 77807, USA, το οποίο μελετά την φαρμακευτική βάση της κάνναβης και πως επιδρά στην επιληψία.

« Πρόσφατα, η κάνναβη έχει προταθεί ως πιθανή εναλλακτική θεραπεία για ανθεκτική επιληψία, η οποία επηρεάζει το 30% των επιληπτικών ασθενών

συμπεριλαμβανομένων παιδιών που δεν ανταποκρίνονται στις τρέχουσες αγωγές. Υπάρχει μια μεγάλη ανικανοποίητη ιατρική ανάγκη για νέα αντιεπιληπτικά για την ανθεκτική επιληψία και περιπτώσεις που σχετίζονται με ανθεκτικές κρίσεις που δε θα παρενέβεναν με την κανονική λειτουργία. Τα δύο κύρια κανναβιδοειδή είναι η Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη, το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό της μαριχουάνας και η κανναβιδιόλη (CBD), το κύριο μη-ψυχοδραστικό συστατικό της μαριχουάνας. Υπάρχουν ισχυρισμοί κλινικής αποτελεσματικότητας της κάνναβης με κυρίαρχη CBD ή ιατρικής μαριχουάνας για την επιληψία, κυρίως από περιορισμένες μελέτες, έρευνες ή παρουσιάσεις περιστατικών. Όμως οι μηχανισμοί που υπόκεινται της αντιεπιληπτικής αποτελεσματικότητας παραμένουν ασαφείς. Αυτό το άρθρο τονίζει τη φαρμακολογική βάση της θεραπείας κάνναβης, με μία έμφαση στους ενδοκανναβινοειδείς μηχανισμούς που υπάρχουν στην προκύπτουσα νευροθεραπευτική με CBD στην επιληψία. Η CBD είναι αντισπασμωδικό, αλλά έχει χαμηλή συγγένεια με τους κανναβινοειδείς υποδοχείς CB1 και CB2. Συνεπώς ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο επηρεάζει τις κρίσεις παραμένει λίγο κατανοητός. Μια αυστηρή κλινική αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων CBD είναι απαραίτητη για να εδραιωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία της επιληψίας. Η αναγνώριση των μηχανισμών που υπάρχουν στην αντισπασμωδική αποτελεσματικότητα της CBD είναι επίσης κρίσιμη για την αναγνώριση άλλων πιθανών θεραπευτικών επιλογών. Πειραματικές και Κλινικές Μελέτες της Κάνναβης στην Επιληψία Υπάρχει μία αυξανόμενη επίγνωση για την ιατρική μαριχουάνα και προϊόντα εμπλουτισμένα με CBD. Αν και η πλειοψηφία της έρευνας για την κάνναβη ερευνά τη χρήση συγκεκριμένων κανναβινοειδών, μία περιορισμένη συλλογή ερευνών δείχνει κλινικά σημαντικές αποδείξεις αναλγητικής επίδρασης από το κάπνισμα ή πρόσληψη ολόκληρου του φυτού μαριχουάνας.

Η κύρια εστίαση των αυτών των μελετών είναι η παροχή συμπτωματικής ανακούφισης νευροπαθητικού πόνου. Δύο κανναβινοειδή εγκεκριμένα από την FDA είναι αυτή τη στιγμή διαθέσιμα για την αντιμετώπιση της ναυτίας και εμετού που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία : Το dronabinol (Marinol) (ένα συνθετικό Δ 9-THC) και το nabilone (Cesamet) (μία Δ 9-THC ομοειδής ουσία). Το Sativex, ένα κλινικό φάρμακο που συνδυάζει και THC και CBD έχει εξεταστεί για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου για αυτούς τους ενήλικες που υποφέρουν από σκλήρυνση κατά πλάκας, και για τη συμπτωματική ανακούφιση πόνων καρκίνου (Pertwee, 2012). Υπάρχουν αυτή τη

στιγμή δύο προϊόντα με βάση την κάνναβη, με υψηλή περιεκτικότητα CBD, που δοκιμάζονται σε κλινικές δοκιμές ανθεκτικής επιληψίας όπως το Σύνδρομο Dravet και Lennox-Gastaut: Το Epidiolex και Realm Oil. Το Epidiolex είναι ένα προϊόν με βάση λάδι με > 98% CBD and < 3% THC. Το Realm Oil είναι ένα εκχύλισμα ενός στελέχους της ιατρικής μαριχουάνας με μία αναλογία CBD της τάξης του 16:1. Κανένα από τα προϊόντα δεν έχει εγκριθεί από την FDA ή άλλη εθνική κανονιστική υπηρεσία.

#### *Η Φαρμακολογική Βάση της Χρήσης της Κάνναβης στην Επιληψία.*

Παρά το ευρύ θεραπευτικό ενδιαφέρον για την κάνναβη, η λογική μηχανισμού για τη χρήση της κάνναβης παραμένει ένα αίνιγμα. Οι φαρμακολογικοί μηχανισμοί που υπόκεινται τέτοιων θεραπευτικών ισχυρισμών για τις επιληπτικές κρίσεις δεν είναι αρκετά κατανοητοί. Στο επίπεδο συστημάτων, είναι πιθανό η CBD ή τα σχετικά συστατικά στην κάνναβη να μπορούν να επηρεάσουν το ενδοκανναβινοειδές σύστημα και συνεπώς να ελέγξουν τα νευρικά δίκτυα που εμπλέκονται στη δημιουργία ή εξάπλωση της υπερδιέγερσης και των επιληπτικών κρίσεων. Σε αυτό το πλαίσιο, η ακρίβεια και η μη ακρίβεια της δράσης CNS της κάνναβης αποτελεί μία σημαντική πλευρά για τη θεραπεία της επιληψίας. Ο διαχωρισμός ανάμεσα του συγκεκριμένου ή μη συγκεκριμένου φαρμακευτικού μηχανισμού είναι συχνά δύσκολο να οριστεί στην περίπτωση της χρήσης της κάνναβης ακόμη και με προϊόντα με κυρίαρχη CBD, κυρίως εξαιτίας των περιορισμένων δεδομένων της σχέσης δόσης ανταπόκρισης του φαρμάκου για τη σκοπούμενη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Η θεραπευτική δυναμική γίνεται ακόμη πιο περίπλοκη εάν το φάρμακο έχει ένα ευρύ φάσμα στόχων, κάτι που μπορεί να έχει μία απρόβλεπτη δραστηριότητα εάν το φάρμακο περιέχει πολλαπλά ενεργά συστατικά ή δεν παράγεται με βάση πρότυπες κατασκευαστικές πρακτικές. Αν και ο έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων είναι ο στόχος της χορήγησης ενός προϊόντος κάνναβης, είναι πιθανό να προκληθούν ανεπιθύμητες παρενέργειες που πιθανώς έχουν σαν αποτέλεσμα επιπτώσεις εκτός στόχου.

#### *Ενδοκανναβινοειδές σύστημα*

Οι κύριες φαρμακολογικές επιπτώσεις των κανναβινοειδών προκύπτουν εξαιτίας της αλληλεπίδρασης με τους Κανναβινοειδείς (CB) υποδοχείς στο ΚΝΣ και επίσης στην περιφέρεια. Η παρουσία των κανναβινοειδών υποδοχέων τύπου 1 και 2 (CB1/CB2) στον εγκέφαλο ξεκίνησε την έρευνα και ανακάλυψη ενδογενών κανναβινοειδών όπως η ανανδαμίδη και 2-Αραχιδονυγλυκερόλη τα οποία είναι προσδέματα για υποδοχείς



CB1/2 (Koppel, 2014). Το όνομα «ανανδαμίδη» προέρχεται από την Ινδική Σανσκριτική λέξη «anand» για ευδαιμονία ή ευτυχία και το επίθεμα «-αμίδη». Η ανανδαμίδη σχετίζεται με τη CBD και μοιράζεται μερικούς από τους ίδιους μοριακούς στόχους. Οι κανναβινοειδείς υποδοχείς είναι διαδεδομένοι σε όλο το ΚΝΣ, και συχνά εκφράζονται μαζί με προσυναπτικούς υποδοχείς συνδεδεμένους με πρωτεΐνες Gi (Hofmann και Frazier, 2013). Και οι CB1 και CB2 υποδοχείς συνδέονται με Gi και αναστολή δραστηριότητας αδενυλοκυκλάσης. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων CB1 έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή απελευθέρωσης γλουταμινικού οξέως. Τα κύρια δύο φυσικά ενδογενή προσδέματα για αυτούς τους υποδοχείς είναι τα παράγωγα αραχιδονικού οξέως ανανδαμίδη (N-αραχιδονυλο-αιθανολαμίνη) και 2 αραχιδονυλο γκλυκερίνη (2-AG) (Maa και Figi, 2014; Devane et al., 1992). Η ισχυρή λιπόφιλη φύση των κανναβινοειδών παρέχει αποτελεσματική στόχευση των ενδοκυτταρικών σημείων, διεγείροντας αύξηση στις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις ασβεστίου σε ένα μεγάλο εύρος τύπων νευρωνικών κυττάρων. Ενδοκανναβινοειδής δραστηριότητα έχει επίσης παρατηρηθεί σε ένα σημαντικό βαθμό ανασοποιητικών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων (αλλά χωρίς να περιορίζονται σε) : βασεόφιλα, δενδρικά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και μονοκύτταρα (Matias et al., 2002). Η ανανδαμίδη και 2-AG υδρολύονται γρήγορα από υδρολάση αμιδίου λιπαρού οξέως (FAAH) και λιπάση μονοακυλογλυκερόλη (Dinh et al., 2002a; Dinh et al., 2002b; Nomura et al., 2011). Η ανανδαμίδη και 2-AG έχουν αναγνωριστεί και οι δύο γύρω από GABAεργικούς και γλουταμινικοεργικούς νευρώνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της διέγερσης και της ευαισθησίας σε κρίσεις, κάτι που μπορεί να εξηγήσει μερικές από τις αντισπασμωδικές ιδιότητες αυτών των μορίων (Maa και Figi, 2014).

Οι δύο τύποι ενδοκανναβινοειδών υποδοχέων μοιράζονται 44% της ομολογίας αμινοξέων, έχουν επτά διαμεμβρανικούς τομείς, και σχετίζονται με υποδοχείς συζευγμένους με g πρωτεΐνες, συνδέοντας τους με καταρράκτες σηματοδότησης εντός του κυττάρου (Munro et al., 1993). Και οι CB1 και οι CB2 υποδοχείς ενεργοποιούνται από τα ενδοκανναβινοειδή ανανδαμίδη και 2-AG. Ο υποδοχέας CB1 εκφράζεται προσυναπτικά γλουταμινικοεργικούς και GABAεργικούς ενδονευρώνες σε όλο το ΚΝΣ καθώς και σε όλο το περιφερικό (Gerard et al., 1991). Είναι κυρίως υπόλογος για ψυχοδραστική επίδραση που σχετίζεται με THC, και η διέγερση αυτού του υποδοχέα παίζει επίσης ρόλο στη ρύθμιση της ανταπόκρισης του στρες, πόνου, λιπογένεσης, και ρύθμιση ενέργειας. Αντίθετα, οι υποδοχείς CB2 εκφράζονται κυρίως σε όλο το

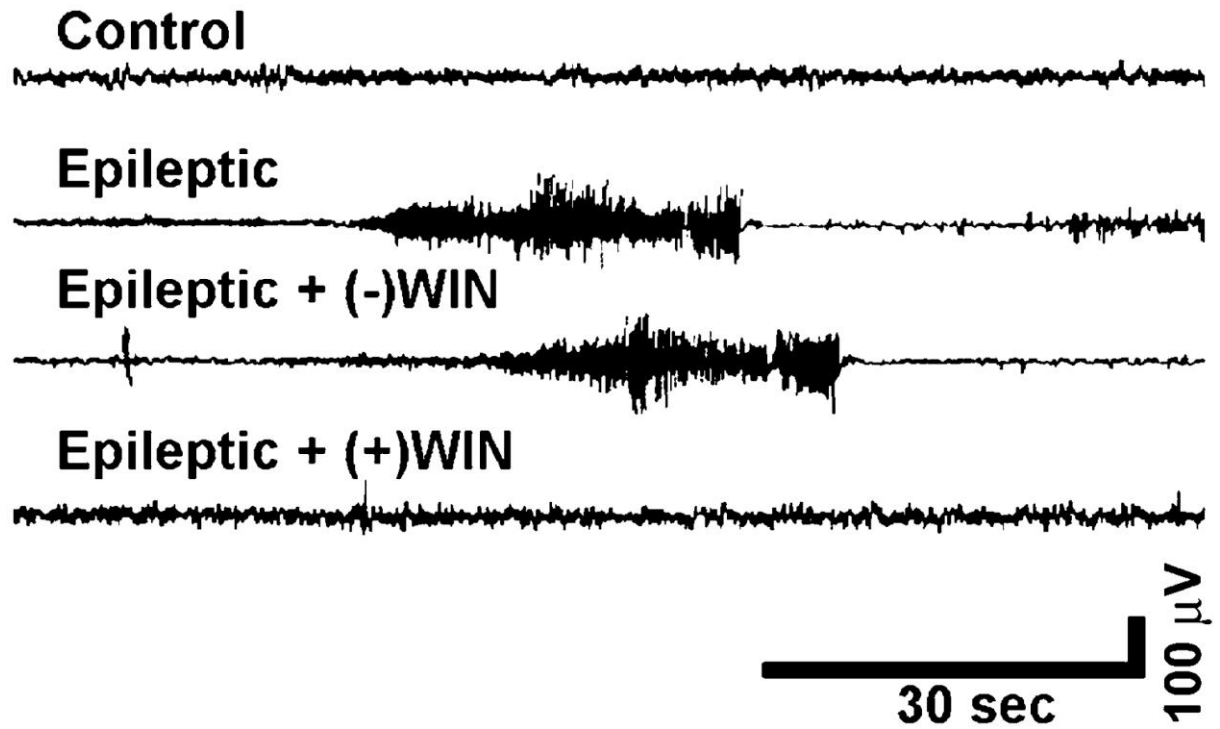
ανοσοποιητικό σύστημα, αν και εκφράζονται και αραιά εντός του ΚΝΣ, γενικά βρίσκονται σε μικρογλοιακά κύτταρα (Cabral et al., 2015). Η πολυπλοκότητα του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος σε όλο το ΚΝΣ και το περιφερικό μπορεί να προσφέρει διάφορους στόχους για τη ενδοκανναβινοειδή σήμανση (Hill et al., 2010; Hring et al., 2011; Naderi et al., 2015; Iannotti et al., 2014). Υπάρχουν επίσης αποδείξεις δυσλειτουργίας στα ενδοκανναβινοειδή συστήματα στην επιληψία. Ασθενείς που έχουν πρόσφατα διαγνωσθεί με επιληψία κροταφικού λοβού έχουν αναγνωριστεί με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ανανδαμίδης και εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε σύγκριση με υγιείς ομολόγους (Romigi et al., 2010; Ludányi et al., 2008).

### *Πειραματικές και κλινικές μελέτες της κάνναβης στην επιληψία-αποτελέσματα*

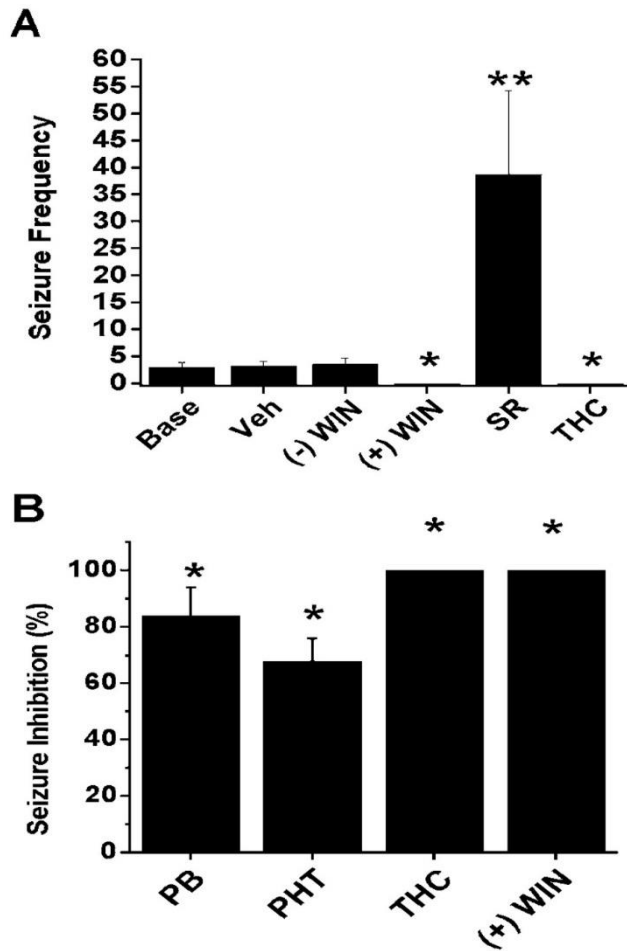
Τα κανναβινοειδή χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ποικίλων συνθηκών του νευρικού συστήματος (Wissel et al., 2006, Notcutt, 2015). Υπάρχουν πολλές συνεχιζόμενες δοκιμές σε ένα ευρύ φάσμα κανναβινοειδών που έχουν αποδειχθεί ότι είναι επωφελείς για την επιληψία (Wallace et al., 2001, Cunha, 1980). (Meldrum et al., 1974, Martin and Consroe, 1976, Chiu et al., 1979). Προκαταρκτικά αποδεικτικά στοιχεία αποκαλύπτουν θεραπευτικές δυνατότητες για τα κανναβινοειδή, ιδιαίτερα την CBD, για τη μείωση της συχνότητας και της διάρκειας των κρίσεων. Σε έρευνες ασθενών ή φροντιστών, η πλειοψηφία των ανταποκριτών ισχυρίστηκε ότι παρατηρούν ευεργετικά αποτελέσματα ή δεν έχουν σημαντικές επιπτώσεις της κάνναβης σε παιδιά με επιληπτικά συμπτώματα. Μεγάλο μέρος των δεδομένων υποδεικνύει ότι τα κανναβινοειδή ασκούν τουλάχιστον μερική προστασία σε ασθενείς με σπάνιες μορφές επιληψίας, όπως το σύνδρομο Dravet και το σύνδρομο Lennox-Gastaut. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς ήταν σε θέση να μειώσουν τη δοσολογία αυτών των φαρμάκων και σε μερικές περιπτώσεις να σταματήσουν εντελώς την προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή τους, χωρίς αύξηση των επιληπτικών κρίσεων κατά τη δοκιμαστική περίοδο. Παρόλο που η κάνναβη έχει χρησιμοποιηθεί για ιατρική χρήση εδώ και αιώνες, μόνο τις τελευταίες δεκαετίες άρχισε να συσσωρεύεται η κατανόηση των μηχανισμών του κανναβινοειδούς συστήματος και το πιθανό όφελος αυτών των μηχανισμών. Τα κανναβινοειδή έχουν αντισπασμωδικές επιδράσεις στα ζώα. Είναι γνωστό ότι μπορούν να ασκήσουν ποικίλες επιδράσεις στο ΚΝΣ και την περιφέρεια. Ο κύριος στόχος τους είναι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, το οποίο συμμετέχει στη ρύθμιση των δικτύων νευροδιαβιβαστών και άλλων περιφερειακών λειτουργιών. Αυτό συμβαίνει μέσω των υποδοχέων CB1 οι οποίοι διανέμονται κατά κύριο λόγο στον εγκέφαλο και μέσω των

υποδοχέων CB2 που είναι προτιμητέοι για τον περιφερικό και τον ανοσοποιητικό Ιστούς. Μέσα σε δεκάδες κανναβινοειδή που βρέθηκαν στην κάνναβη, μέχρι στιγμής τα δύο δείχνουν ιατρική υπόσχεση. Η πρώτη, THC (ελεγχόμενη ουσία), είναι ο αγωνιστής CB1 που έχει ισχυρές αντισπασμωδικές και ψυχοδραστικές ιδιότητες. Η δεύτερη, η CBD (μη ελεγχόμενη ουσία), που ενεργεί στο CB2, στερείται ψυχοδραστικότητας, αλλά ρυθμίζει τις επιληπτικές κρίσεις και την ανοσολογική λειτουργία. Ωστόσο, ο σχετικά υψηλός ρυθμός ανάπτυξης ανοχής και ψυχοδραστικών ιδιοτήτων μειώνει το θεραπευτικό δυναμικό του. Η CBD έχει επίσης αποδειχθεί ότι προκαλεί αντισπασμωδικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα σε αρκετές μελέτες. Παρόλο που η CBD έχει χαμηλή συγγένεια για τους υποδοχείς CB1 και CB2, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο παράγοντας αυτός επηρεάζει τις επιληπτικές κρίσεις παραμένει ασαφής και ίσως περιλαμβάνει περισσότερο πολύπλοκα συστήματα (Brodie et al., 2015).»

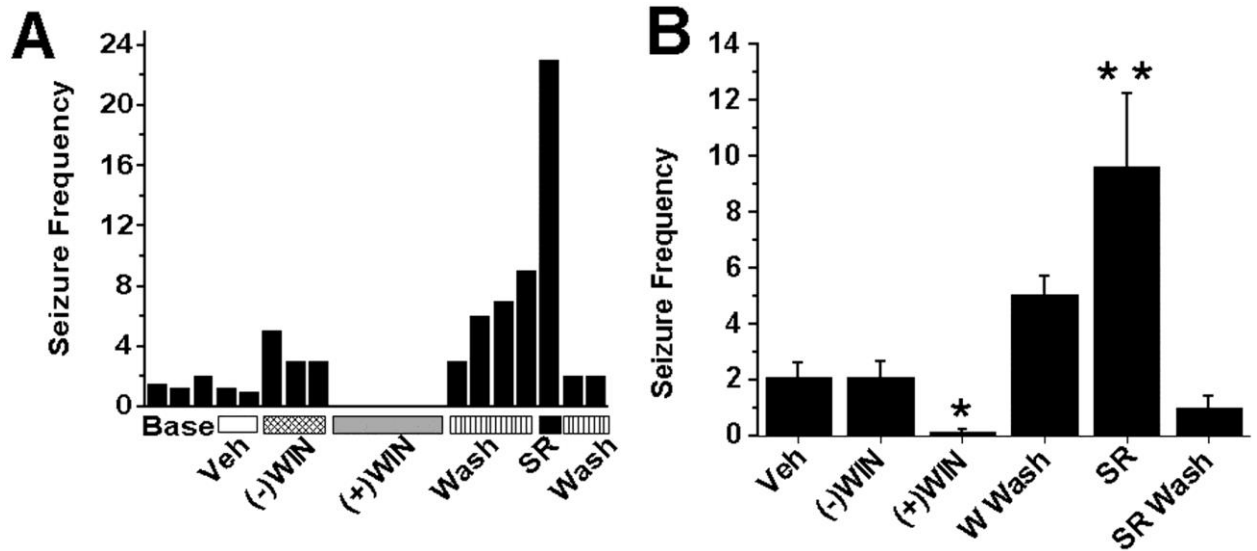
Εν κατακλείδι τα αποτελέσματα των πειραμάτων έδειξαν πως σε αρουραίους και ανθρώπους οι υποδοχείς CB1 και CB2 όπως και το κανναβιέλαιο λειτουργούν σε κάποιες περιπτώσεις ίδια ενώ πολλές ήταν και οι περιπτώσεις που δεν λειτούργησε. Στη συνέχεια θα δούμε κάποιες εικόνες του πειράματος, οι οποίες καταγράφουν τις ενέργειες, ώστε να γίνει και σε εμάς πιο κατανοητό. (που τα βρήκα)



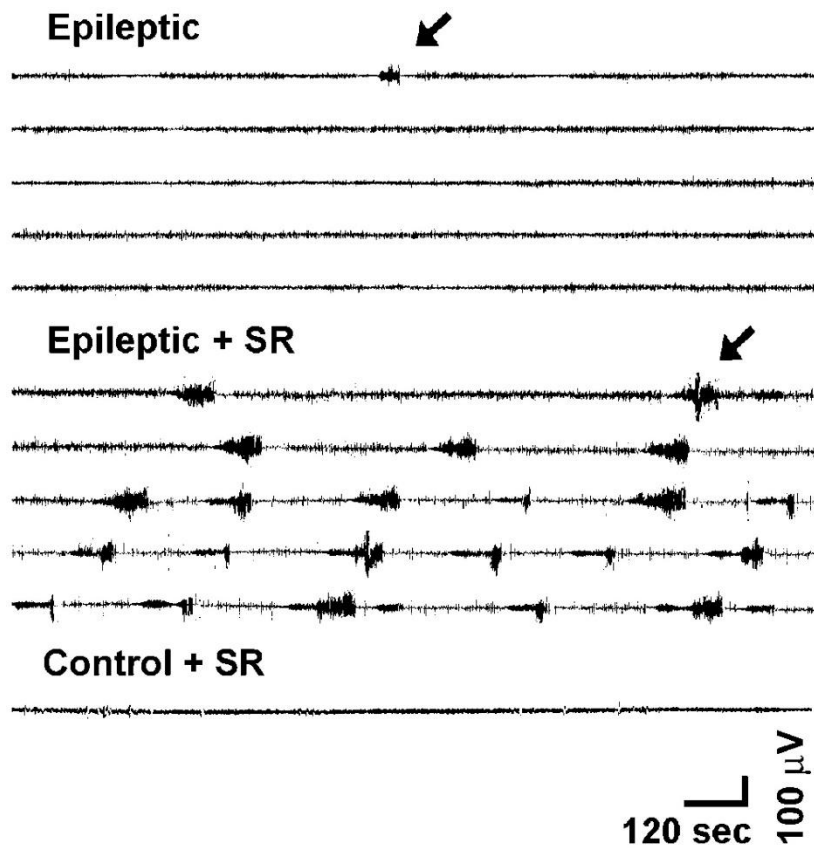
8Εικόνα 4.1.1.1.1 Οι επιδράσεις της διαμόρφωσης του υποδοχέα CB1 στην επιληπτική δραστηριότητα σε μάρτυρες και επιληπτικά ζώα. Αντιπροσωπευτικές εγγραφές EEG των επιληπτικών ζώων που υπέστησαν αγωγή με 5 mg / kg IP, επιληπτικά, S (-) WIN55,212-, [(-) WIN] και R [(+) WIN] 55,212-, [ ] (5 mg / kg ip) επιληπτικών ζώων. Η αγωγή με R (+) WIN55,212 (5 mg / kg ενδοπεριτοναϊκώς) εξάλειψε πλήρως την επιληπτική δραστηριότητα.



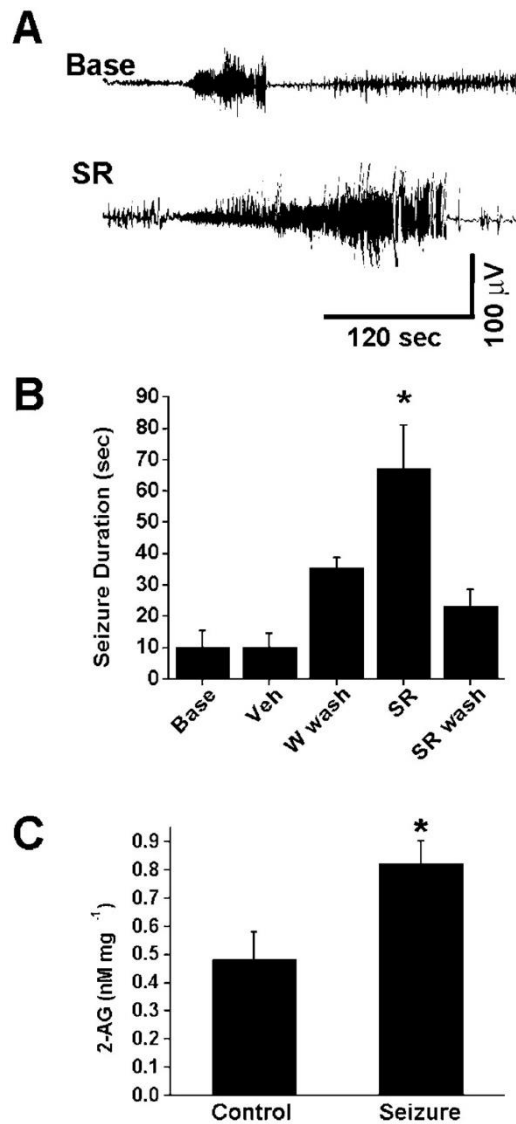
9Εικόνα 4.1.1.1.2 Οι επιδράσεις της ενεργοποίησης και αποκλεισμού του υποδοχέα CB1 στη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων επιληπτικών αρουραιών επιδεικνύονται σε πειράματα μίας ένεσης. Α, συχνότητα επιληπτικών κρίσεων ανά 10 ώρες για την βασική γραμμή (βάση) και αγωγή με φορέα (Veh), S (-) WIN55,212, [(-) WIN] (5 mg / kg ip), R (+) WIN55.212, [(+) WIN] (5 mg / kg ip), SR141716A (SR) (10 mg / kg ip) και THO (30 mg / kg ip). Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν μέση  $\pm$  S.E. (N = 6 ανά θεραπεία με φάρμακο, ★,  $p < 0,05$ , ★★,  $p < 0,001$ ). Β, παρεμπόδιση της επιληπτικής δραστηριότητας σε υψηλές θεραπευτικές συγκεντρώσεις (Morris et al., 2001) από τα αντισπασμωδικά φαινοβαρβιτάλη (PB · 40 mg / kg ip) και φαιντοϊνή (PHT · 100 mg / kg ip) και τα κανναβινοειδή THC (30 mg / Kg ip) και R (+) WIN55,212, (+) WIN (5 mg / kg ip) (n = 6 ανά θεραπεία με φάρμακο, ★,  $p < 0,01$  σε σύγκριση με επιληπτικά ζώα). Μόνο οι THC και (+) WIN έχουν καταργήσει πλήρως την επιληπτική δραστηριότητα. Αυτά τα πειράματα μονής ένεσης αξιολόγησαν άμεσα τα αποτελέσματα κάθε παράγοντα σε συχνότητα επιληπτικών κρίσεων σε πολλαπλά ζώα.



10Εικόνα 4.1.1.1.3 Οι επιδράσεις της ενεργοποίησης του υποδοχέα CB1 και του αποκλεισμού στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε οκτώ επιληπτικούς αρουραίους που υποβλήθηκαν σε διαδοχική αγωγή με ένα σχήμα πολλαπλών φαρμάκων που περιλαμβάνει έναν αγωνιστή και έναν ανταγωνιστή υποδοχέα CB1. Αυτά τα πειράματα αξιολογούν τα αποτελέσματα κάθε φαρμάκου σε σύγκριση με τα άλλα φάρμακα στο ίδιο ζώο. A, συχνότητα επιληψίας ανά 12 ώρες σε αντιπροσωπευτικό επιληπτικό ζώο μετά από διαδοχική χορήγηση φορέα, S (-) WIN55,212, (-) WIN (5 mg / kg ip), R (+) WIN55,212, (+ (5 mg / kg ip), R (+) WIN55,212 (5 mg / kg ip) έκπλυση (W πλύση), SR141716A, SR (10 mg / kg ip) και SR141716A έκπλυση. Οι ράβδοι αντιπροσωπεύουν τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων που παρατηρήθηκαν σε ένα αντιπροσωπευτικό επιληπτικό ζώο για κάθε περίοδο παρακολούθησης 12 ωρών. B, μέση συχνότητα επιληπτικών κρίσεων (ανά 12 ώρες) οκτώ επιληπτικών ζώων που έλαβαν θεραπεία με το ίδιο σχήμα φαρμάκων που παρουσιάζεται στο σχήμα 3A. Αυτό το σχήμα παρουσιάζει τα μέσα δεδομένα για τα πειράματα πολλαπλών φαρμάκων για κάθε πειραματική κατάσταση και αναλύει στατιστικά τα δεδομένα. Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν το μέσο ± S.E. (Επιληπτικές κρίσεις ανά 12 ώρες) ( $\eta = 8$ , RM ANOVA, ★,  $p < 0,05$ , ★★,  $p < 0,01$ ).

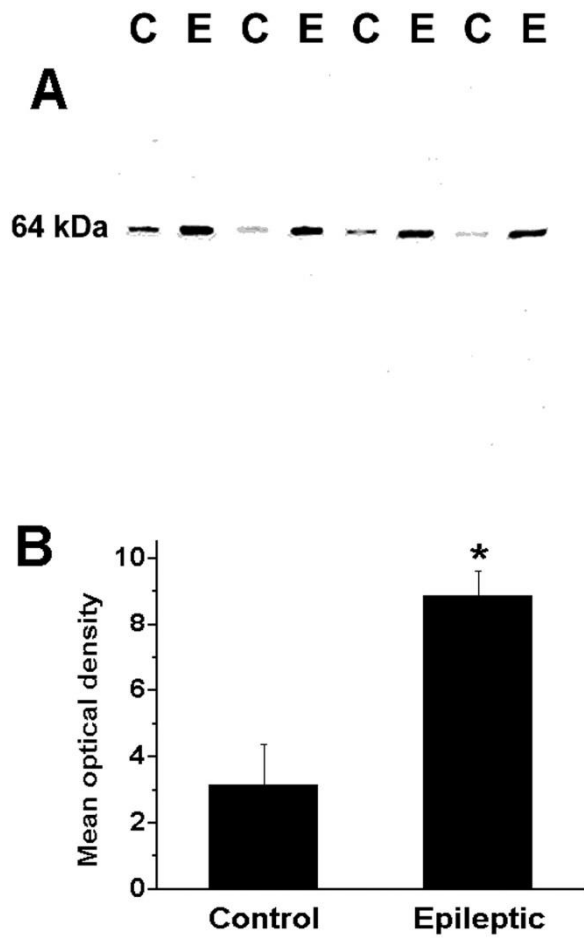


Περίοδος 4.1.1.1.4 Ο ανταγωνισμός του υποδοχέα CB1 με SR141716A (10 mg / kg ενδοπεριτοναϊκά) προκάλεσε αυξημένη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων και παράγαγε επιληπτική κατάσταση σε ορισμένα ζώα. Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν EEG και συμπεριφορικές κρίσεις που παρατηρήθηκαν κατά την περίοδο εγγραφής 1 ώρας για επιληπτικές και επιληπτικές συνθήκες SR. Αυτές οι εγγραφές αντιπροσωπεύουν συνεχείς καταγραφές ΗΕΓ από έναν επιληπτικό αρουραίο 60 λεπτά πριν και 60 λεπτά μετά την αγωγή με SR141716A. Τα βέλη αντιπροσωπεύουν επιμέρους επιληπτικές κρίσεις. Η αντιπροσωπευτική καταγραφή EEG από ένα επιληπτικό ζώο παρουσίασε μία αυθόρμητη επαναλαμβανόμενη κρίση κατά την 1 ώρα εγγραφής. Η θεραπεία με SR σε επιληπτικά ζώα προκάλεσε σημαντική αύξηση στη συχνότητα των κρίσεων. Κατά τη διάρκεια των πολυάριθμων επιληπτικών κρίσεων που παρουσιάστηκαν για τη θεραπεία SR141716A κατά την εγγραφή 1 ώρας, το ζώο δεν αποκρίθηκε μεταξύ επιληπτικών κρίσεων για περισσότερο από 30 λεπτά. Έτσι, το SR141716A παράγαγε επιληπτική κατάσταση σε αυτό το ζώο, χρησιμοποιώντας τον τυπικό ορισμό του SE που περιλαμβάνει διαλείπουσα δραστηριότητα κατάσχεσης που διαρκεί περισσότερο από 30 λεπτά χωρίς επαναφορά συνείδησης μεταξύ επιληπτικών κρίσεων. Η καταγραφή EEG αντιπροσωπευτικού ελέγχου Control + SR καταδεικνύει ότι η θεραπεία με ζώα ελέγχου (μη επιληπτικά) με SR141716A δεν προκαλεί επιληπτική δραστηριότητα.

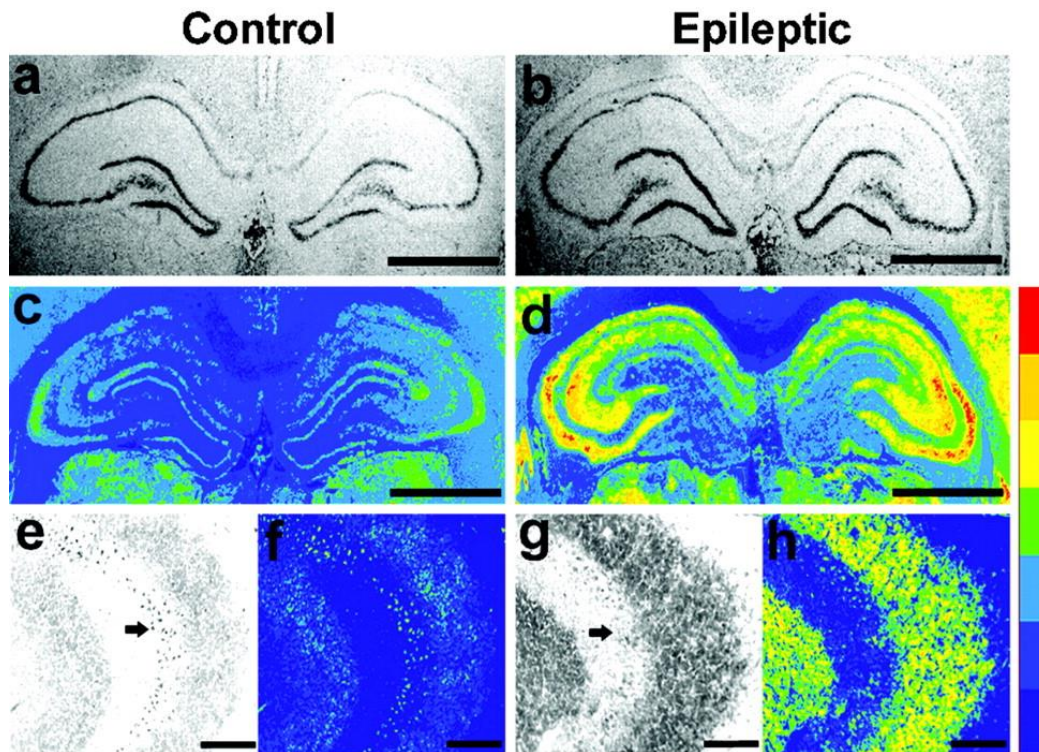


12Εικόνα 4.1.1.1.5 Η εξαρτώμενη από τον υποδοχέα CB1 ρύθμιση της διάρκειας επιληπτικών κρίσεων σε επιληπτικούς αρουραίους. Α, μια αντιπροσωπευτική καταγραφή EEG μιας κρίσης σε επιληπτικό (Βάση) και επιληπτικό ζώο που υποβλήθηκε σε θεραπεία με SR141716A (SR) (10 mg / kg ενδοπεριτοναϊκά) επιδεικνύοντας αυξημένη διάρκεια προσβολής που παρήγαγε η SR. Β, μέση διάρκεια επιληπτικών κρίσεων για τις θεραπείες που φαίνονται στο Σχήμα 3B. Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν το μέσο ± S.E. (H = 8 ζώα, RM ANOVA, ★,  $p < 0,01$ ). C, ενδογενή 2-AG επίπεδα υποκάμπου σε ζώα ελέγχου και επιληπτικών κρίσεων (15 λεπτά μετά την έναρξη της επιληπτικής κρίσης). Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν το μέσο ± S.E. (N = 7, ★,  $p < 0,01$ , δοκιμασία t του σπουδαστή).





13Εικόνα 4.1.1.1.6 Η έκφραση του υποδοχέα CB1 αυξάνεται σε νευρωνικές μεμβράνες ιπποκάμπου επιληπτικών αρουραίων. Α, αντιπροσωπευτικό στύπωμα Western του εικονικού ελέγχου (C) και των επιληπτικών (E) ιπποκαμπικών νευρωνικών μεμβρανών. Η ζώνη που απεικονίζεται αντιστοιχεί στην πρωτεΐνη υποδοχέα CB1 64 kDa (Cichewicz et al., 2001). Β, μέσες οπτικές πυκνότητες (αυθαίρετες μονάδες) έκφρασης πρωτεΐνης υποδοχέα CB1 σε μεμβράνες ιπποκάμπου επιθηλιακών και ψευδοκυττάρων (n = 6, ★, p < 0,01, δοκιμασία t Student). Η επιληπτική πρωτεΐνη υποδοχέα CB1 αυξήθηκε κατά 183%..



14 **Εικόνα 4.1.1.1.7** Ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της έκφρασης του υποδοχέα CB1 στον έλεγχο και τον επιληπτικό ιππόκαμπο. Αντιπροσωπευτική χρώση Nissl των τμημάτων ελέγχου (A) και επιληπτικών (B). Αντιπροσωπευτική ανοσοϊστοχημική χρώση της πρωτεΐνης του υποδοχέα CB1 σε συγκριτικά (C) και επιληπτικά (D) τμήματα. Η αύξηση στην έκφραση της πρωτεΐνης CB1 υποδοχέα που παρατηρήθηκε στον επιληπτικό ιππόκαμπο ήταν αντιπροσωπευτική των τεσσάρων επιληπτικών έναντι των τεσσάρων ζώων ελέγχου, 15 τομές ιστών ανά ζώο. Η υψηλή μεγέθυνση της ανοσοαντιδραστικότητας του υποδοχέα CB1 του εικονικού μάρτυρα (E) και του επιληπτικού (G) σχηματισμού ιππόκαμπου έδειξε αυξημένη χρώση στα δενδριτικά πεδία των περιοχών CA2 και CA3 των επιληπτικών ζώων. Τα βέλη υποδεικνύουν τη θέση των πυραμιδικών νευρώνων CA2 έως CA3. Υψηλή μεγέθυνση των εικόνων ενισχυμένων με ψευδοχρωματικές εικόνες των εικονικών (F) και επιληπτικών (H) CA2 και CA3 περιοχών. Οι ράβδοι από A έως D αντιπροσωπεύουν 2 mm. Οι ράβδοι από το E έως το H αντιπροσωπεύουν 200 μm. Κόκκινο, υψηλότερο επίπεδο στην κλίμακα χρώματος. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται είναι αντιπροσωπευτικά πολλών πειραμάτων.

Διαβάζοντας το παραπάνω πείραμα και τις αντίστοιχες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν κατά καιρούς από επιστήμονες παγκοσμίως, όλες συμφωνούν στο γεγονός ότι η Κάνναβη και τα σύνθετά της μπορούν να ελέγξουν σε ικανοποιητικό βαθμό τη συχνότητα των γενικευμένων ή εστιακών κρίσεων των επιληπτικών ασθενών. Μάλιστα υπήρξαν ασθενείς που δήλωσαν πως μετά από μια τακτική και συστηματική χρήση Κάνναβης δεν αντιμετώπισαν κάποια κρίση για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα σε βαθμό εξαφάνισης της επιληψίας.

Έπειτα, για να κλείσουμε το κεφάλαιο και να δώσουμε ένα λογικό συμπέρασμα θα γίνει μια απλή αναφορά και άλλων νευρολογικών διαταραχών που η χρήση Κάνναβης έχει βοηθήσει στην αντιμετώπισή τους.

#### **4.1.2 Σκλήρυνση κατά πλάκας**

Τι είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας;

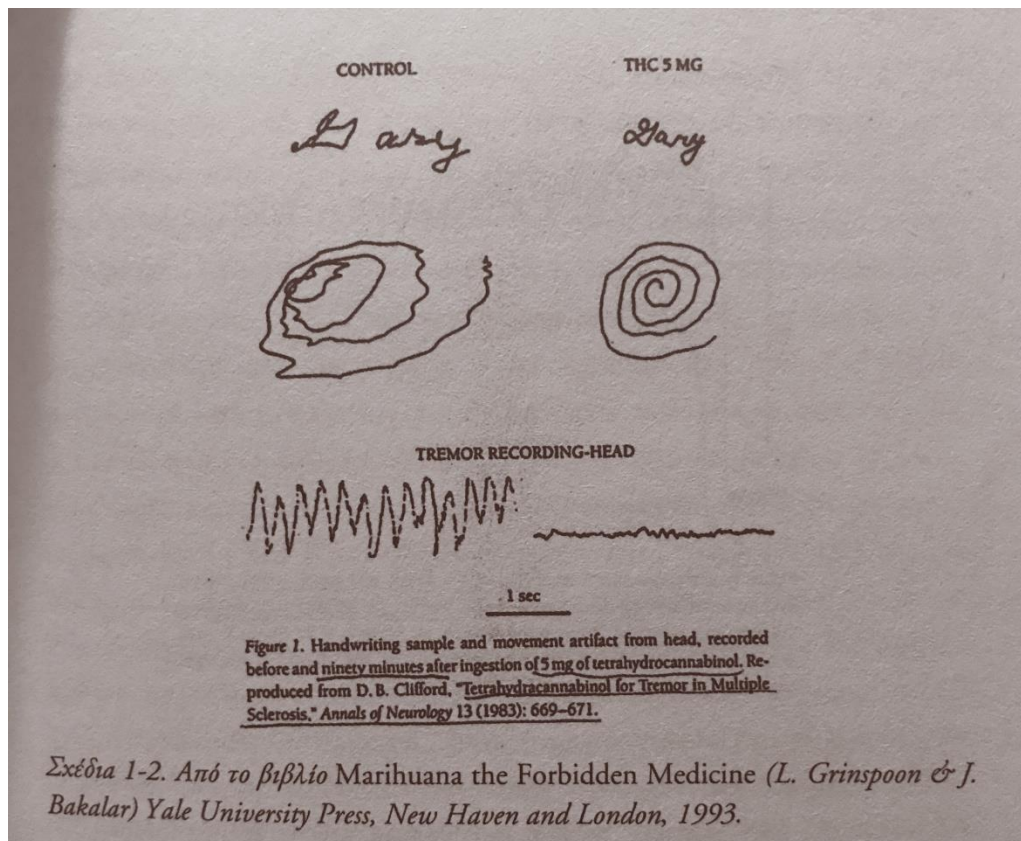
Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ή MS( πολλαπλή σκλήρυνση) είναι μια χρόνια εκφυλιστική πάθηση, στην οποία αυτοκαταστρέφεται ένα προστατευτικό κάλυμμα νευρών ( η μυελίνη ) στον εγκέφαλο ή στην σπονδυλική στήλη. Έτσι εμφανίζονται εκδηλώσεις, όπως επώδυνοι μυικοί σπασμοί, χάσιμο της ισορροπίας, τρέμουλο, δυσκολία ομιλίας, κόπωση, παραλύσεις, ακράτεια, διαταραχές της όρασης και άλλες μορφές δυσλειτουργίας του νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα ο ασθενής να αντιμετωπίζει και κατάθλιψη.

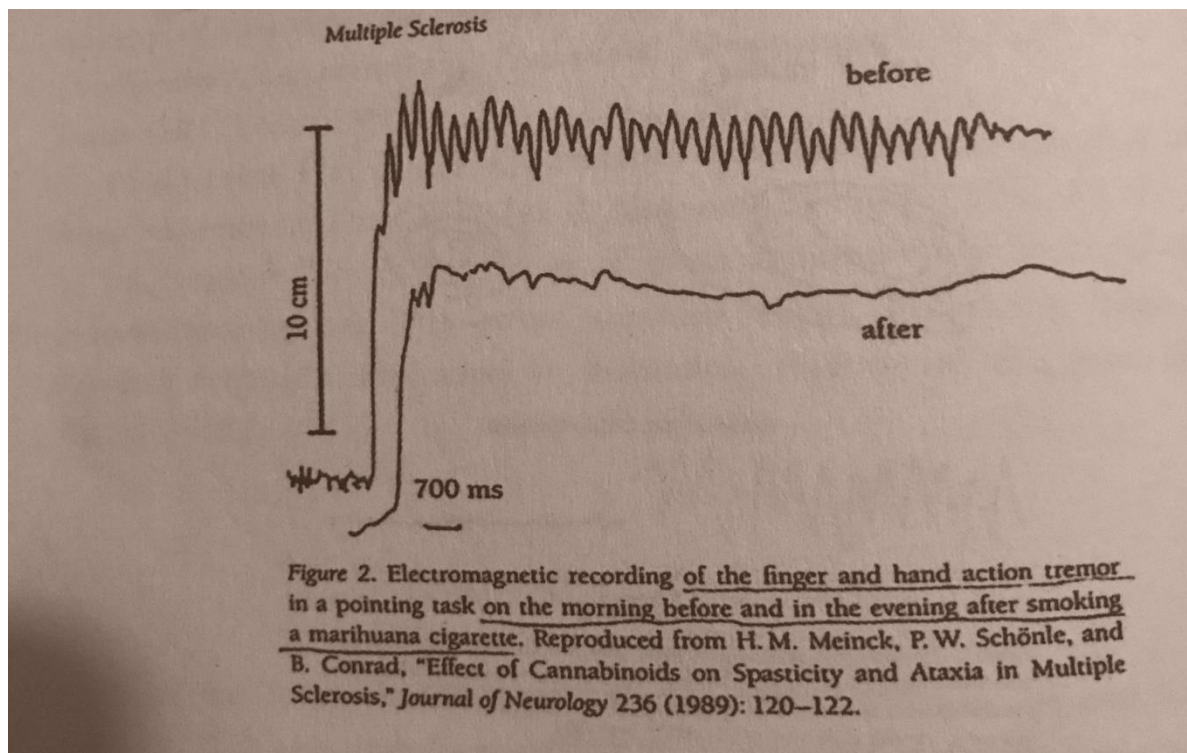
Τα συμπτώματα αρχίζουν σε νεαρή ηλικία και εκδηλώνονται περιοδικά για εβδομάδες ή μήνες και κάθε φορά που επαναεμφανίζονται είναι όλο και πιο επώδυνα για τον πάσχοντα. Έλαχιστος αριθμός των ατόμων που έχουν διαγνωστεί με την νόσο σταθεροποιούνται έπειτα από την εμφάνιση κάποιων κρίσεων, όμως ο μέσος όρος ζωής της πλειοψηφίας δεν ξεπερνά την ηλικία των 30 ετών, αφού εμφανίσουν την νόσο. Η ιατρική χορήγηση φαρμάκων πάνω στην αντιμετώπισή των κρίσεων έχουν ως αποτέλεσμα απλά να μειώνουν τις κρίσεις και αυτό ακολουθείται από σοβαρές παρενέργειες, όπως απώλεια βάρους ( τείνουν νευρικής ανορεξίας), ηπατικές βλάβες, νοητικές διαταραχές, ιλίγγους, ημικρανίες μέχρι και αναπηρία.

Εδώ λοιπόν έρχονται τα Κανναβινοειδή που φαίνεται να λειτουργούν θεραπευτικά. Ασθενείς μιλούν για σταματημό ή μείωση της απομυελινοποίησης, όσο και για έλεγχο

των συμπτωμάτων, όπως είναι η σπαστικότητα, η ακράτεια, οι αυπνίες, ο πόνος των οστών και διάφορων άλλων διαταραχών. Η πρώτη επιστημονική αναφορά γίνεται το 1980, σε μια έρευνα με χρήση της THC, ύστερα από μισή έως μία ώρα παρουσιάστηκε μείωση του τρόμου αυχένα και κεφαλής και βελτίωση της γραφής που διήρκησε περίπου έξι ώρες.

Γνωρίζουμε πως τα Κανναβινοειδή και το Ενδοκανναβινοειδές Σύστημα επιδιώκουν τη διατήρηση της ομοιόστασης και ισορροπίας του ανθρώπινου οργανισμού. Ως επιβεβαίωση για τον ρόλο των Κανναβινοειδών στην ανάσχεση της ασθένειας ήρθε το 2003 μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Νευρολογίας του Λονδίνου η οποία αυτή έρευνα έδειξε σημαντική νευροπροστασία του «Κανναβο-αγωνιστή» ( συνθετικό κανναβιδοειδές) WIN 55, 212-2 σε πειραματόζωα μοντέλα της ΣΚΠ. Το τελικό συμπέρασμα της εργασίας ήταν πως η Κάνναβη όχι μόνο μπορεί να ελέγξει τα συμπτώματα αλλά μπορεί και να επιβραδύνει τη νευροεκφυλιστική διαδικασία, που οδηγεί σε αναπηρία στη ΣΚΠ .





16Εικόνα 4.1.2.2

Οι παραπάνω φωτογραφίες ανήκουν στις μελέτες που γίνανε σε δύο ασθενείς οι οποίοι άρχισαν την χρήση Κάνναβης για να μειώσουν τις επιπτώσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας έως έναν βαθμό, στην πρώτη εικόνα σταθεροποιείται το τρέμουλο που προκαλεί και στην δεύτερη εικόνα είναι το αποτέλεσμα μιας ηλεκτρομαγνητικής καταγραφής του δάχτυλου και του τρέμουλου του χεριού σε μια εργασία κατάδειξης το πρωί πριν και το βράδυ μετά το κάπνισμα ενός τσιγάρου μαριχουάνας.

Σαν συμπέρασμα μπορούμε να πούμε με ασφάλεια πως η χρήση κάνναβης με όποια μορφή και αν χορηγείται σε πάσχοντες από νευρολογικές νόσους και ασθένειες σε κάθε περίπτωση μειώνει τα συμπτώματα ή τις κρίσεις και διευκολύνοντας την ζωή και την καθημερινότητα των πασχόντων. Δυστυχώς ακόμη δεν έχει μπορέσει να αντικαταστήσει τα χημικά σκευάσματα φαρμάκων, σίγουρα όμως σε έναν μεγάλο βαθμό προτείνεται και δεν είναι τόσο επιβλαβείς.

## 4.2 Οι ψυχώσεις και η θέση της κάνναβης

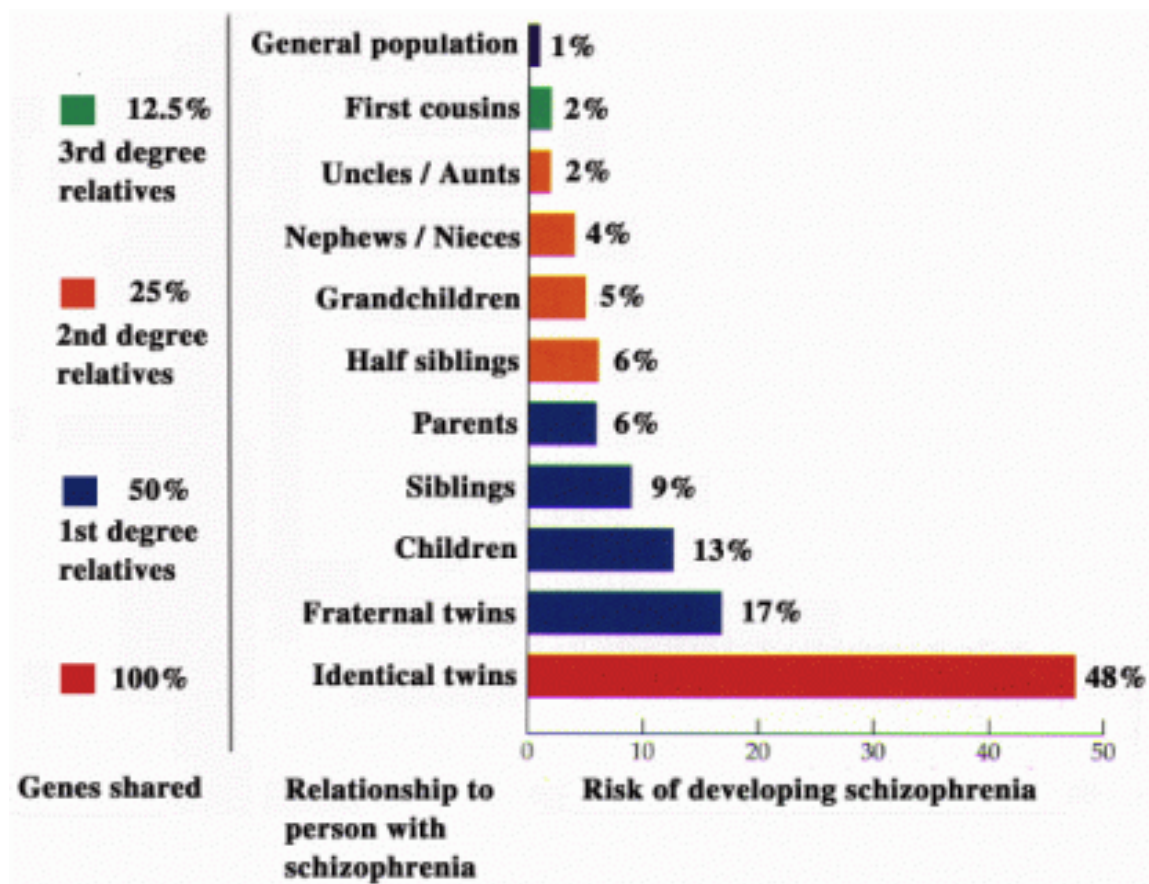
### 4.2.1 Η κάνναβη και η αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας

Σίγουρα όλοι έχουμε ακουστά την έννοια « σχιζοφρένεια » και όλοι έχουμε ακούσει πως κάποιος ίσως να πάσχει από αυτήν την ψύχωση. Τι είναι όμως η σχιζοφρένεια;

Σχιζοφρένεια λοιπόν, είναι μια χρόνια νευροψυχική νόσος που την συναντάμε κυρίως σε έφηβους και νεαρής ηλικίας ενηλίκους. Πρόκειται για μια ψυχική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διαταραχές της αντίληψης της πραγματικότητας χωρίς όμως ο ασθενής να έχει υποστεί κάποια οργανική βλάβη του νευρικού συστήματος. Παράλληλα μελετάτε στα άτομα που έχουν εκδηλώσει τα συμπτώματα η ύπαρξη μιας νευροφυσιολογικής και χημικής λειτουργίας, διαφορετικής με τους υπόλοιπους ανθρώπους.

Συνήθως τα άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια έχουν ακουστικές ψευδεσθήσεις και πιο σπάνιο οπτικές, παρανοϊκές ιδέες και αποδιοργανωμένη σκέψη και έντονη εσωστρέφεια, γεγονός που τους δημιουργεί σοβαρά προβλήματα στην κοινωνική τους ζωή. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται στην νεαρή ηλικία και επηρεάζουν συνήθως το 0,4 %- 0,6 % του πληθυσμού.

Το τι προκαλεί την σχιζοφρένεια δεν έχει εξηγηθεί πλήρως, αλλά είναι κυρίως ψυχολογικής, βιολογικής και κοινωνικής φύσεως. Κύριοι παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην σχιζοφρένεια είναι γενετικοί-βιολογικοί και πάνω σε αυτούς εστιάζονται και οι έρευνες της διαταραχής. Όσον αφορά τη γενετική-βιολογική οι εκτιμήσεις της κληρονομικότητας ποικίλλουν λόγω της δυσκολίας στο διαχωρισμό των επιπτώσεων της γενετικής και του περιβάλλοντος *O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ (October 2003). «Recent advances in the genetics of schizophrenia». Hum. Mol. Genet. 12 Spec No 2: R125–33. doi:10.1093/hmg/ddg302. PMID 12952866.* Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για την ανάπτυξη της σχιζοφρένειας είναι να έχει μια συγγένεια πρώτου βαθμού με τη νόσο (κίνδυνος είναι 6,5%), περισσότερο από το 40% των μονοζυγωτικών διδύμων των ατόμων με σχιζοφρένεια επίσης επηρεάζονται. *Picchioni MM, Murray RM (July 2007). «Schizophrenia». BMJ 335 (7610): 91–5. doi:10.1136/bmj.39227.616447.BE. PMID 17626963.*



17Εικόνα 4.2.1.1 Η γενετική βάση της σχιζοφρένειας, « Gottesman, 1991»

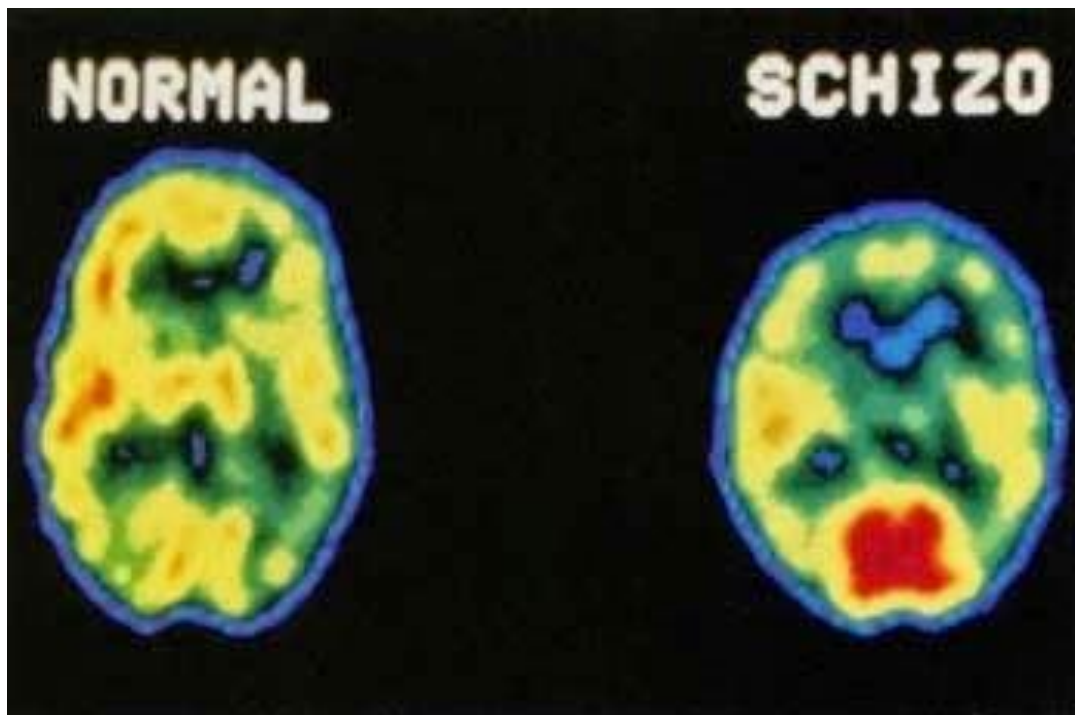


Κάποια ειδική θεραπεία στα άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια δεν έχει ανακαλυφθεί, η κύρια λοιπόν θεραπεία είναι οι ψυχιατρικές αναλύσεις και συνεδρίες σε συνδυασμό με τη χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων που αφορούν τον έλεγχο των συμπτωμάτων, τα οποία όμως δημιουργούν και πολλές παρενέργειες. Παράλληλα όμως αν ένας ασθενής είναι σε προχωρημένο στάδιο με αποτέλεσμα να μην δέχεται τις συνεδρίες και τα φάρμακα μπορεί να καταλήξει στην ιδρυματοποίηση σε κάποιο εγκεκριμένο κέντρο ψυχικής αποκατάστασης.

Παρακάτω θα δούμε το συμπέρασμα μιας εργασίας του Γάλλου Φ. Σασλέν και του Αυστριακού Ε. Μπλόυλερ, όπου και ομοφωνούν γενικά οι κλινικοί ιατροί, η σχιζοφρένεια δημιουργεί βαθιά μεταμόρφωση και ειδικότερα τη διάλυση της προσωπικότητας όπου και περιλαμβάνει: «

1. Ασυμφωνία ιδεών, επιθυμιών, αισθημάτων, λόγου, χειρονομιών και πράξεων με αλληλοσυγκρουόμενα αισθήματα.
2. Απώλεια επαφής, με την πραγματικότητα, αυτοαναδίπλωση σε φανταστικό εσωτερικό κόσμο, με διαταραχή σχέσεων.
3. Σταθερή εξασθένηση προσαρμοστικότητας και κοινωνικής δραστηριότητας, έλλειψη πρωτοβουλίας και κάθε ενδιαφέροντος και παρόρμησης.
4. Παραληρηματικές εκδηλώσεις, άνευ ειρμού, αφηρημένες, ανεξιχνίαστες, συνοδευόμενες συχνά με ψευδαισθήσεις.»

Όλα τα παραπάνω καλούνται θετικά και αρνητικά συμπτώματα τα οποία καθιστούν κάποιον σχιζοφρενή.



18Εικόνα 4.2.1.2 Ο εγκέφαλος ενός κανονικού ανθρώπου και ενός με σχιζοφρένεια

Εξαιτίας λοιπόν όλων αυτών, οι ερευνητές έχουν ψάξει ένα εναλλακτικό είδος θεραπείας με λιγότερες παρενέργειες, το οποίο βασίζεται πάνω στην χρήση κάνναβης και των συνθετικών κανναβιδοειδών της.

Πολλές μελέτες συμπεριλαμβανομένων μιας Βραζιλιάνικης και αρκετών Βρετανικών εκ των οποίων η πρώτη δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Frontiers in Pharmacology* προσδιόρισε πως η CBD Κανναβιδιόλη θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική στην θεραπεία της σχιζοφρένειας διότι φάνηκε να ρυθμίζει την ικανότητα του εγκεφάλου να αποκλείει περιττές πληροφορίες. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η έρευνα των βρετανικών ομάδων, με την επικεφαλή την Δρ. Christine Barrowcough που συγκέντρωσαν δείγμα 110 ανθρώπων στην αρχή της ψύχωσης. Η μελέτη περιλάμβανε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της χρήσης των ουσιών σε τέσσερα διαφορετικά χρονικά σημεία, αρχίζοντας με 4 εβδομάδες, στις 5 εβδομάδες, έπειτα στις 9 εβδομάδες φτάνοντας στις 18. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως δεν υπήρξε κάποια συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων, είτε των αρνητικών, είτε των θετικών. Ωστόσο όμως η χορήγηση της Κάνναβης σε μικρότερες δόσεις έδειξε μείωση του άγχους και της γνωστικής λειτουργίας σε σχιζοφρενείς ασθενείς, το οποίο γεγονός τους ώθησε να ζητήσουν διεξαγωγή βαθύτερης έρευνας.

Έπειτα όμως από τόση ιατρική εξέλιξη και το συχνό ενδιαφέρον για νέες θεραπείες ειδικά όσων σχετίζονταν με το φυτό της κάνναβης, είναι πραγματικά εντυπωσιακή η δράση των συστατικών του φυτού που αποδείχθηκε να δρα εξισορροποητικά στις ψυχικές δυσλειτουργίες του οργανισμού όταν εφαρμόζεται και χορηγείται με μέτρο χωρίς κατάχρηση. Παρακάτω θα δούμε τα αποτελέσματα ενός ακόμη, πιο επιτυχούς πειράματος το οποίο δημοσιεύτηκε τον Σεπτέμβριο του 2012 και καταλήγει στο συμπέρασμα πως για να έχουμε θεραπευτικά αποτελέσματα χρειαζόμαστε υψηλή περιεκτικότητα CBD, η οποία μπορεί να μειώσει τα θετικά και τα αρνητικά συμπτώματα. « Η έρευνα προσφέρει ένα συντριπτικό σύνολο δεδομένων που υποστηρίζουν τη θεραπευτική της αξία. Αναμφίβολα η σύνηθης χρήση της Κάνναβης αυξάνει τον κίνδυνο σχιζοφρένειας, ειδικά σε ευάλωτα άτομα, αλλά τα στοιχεία δείχνουν πως αυτό μπορεί να αποδοθεί σε μεγάλο βαθμό της THC. Αντίθετα, οι προκλινικές και οι κλινικές μελέτες υποδηλώνουν μια πιθανή δραστηριότητα της CBD, με φαρμακολογικό προφίλ παρόμοιο με εκείνο των άτυπων αντιψυχωσικών. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει ψυχοτρόπος δραστηριότητα, η CBD θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει ένα αξιόπιστο φάρμακο για τη σχιζοφρένεια, ειδικά λόγω της έλλειψης

εξωπυραμιδικών παρενεργειών.[..] Οι περιπτώσεις που σχετίζονται στενά με την αναλογία THC : CBD, η υψηλότερη αναλογία THC συνδέεται με ψυχοτρόπες επιδράσεις, ενώ το υψηλό επίπεδο CBD συνδέεται με αντιψυχωτικά αποτελέσματα. Μία μελέτη που εκπονήθηκε από τους Zuardi et al, κατέδειξε τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ THC και CBD σε υγιείς εθελοντές με το τελευταίο φάρμακο να αναστέλλει την επαγόμενη από THC άγχος και τις υποκειμενικές αλλοιώσεις.»  
*‘Serena Deiana Department CNS Diseases Research, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. K. Biberach an der Riss Germany’*

## Medical use of cannabis. Cannabidiol: A new light for schizophrenia?

Serena Deiana\*

The medical properties of cannabis have been known for many centuries; its first documented use dates back to 2800 BC when it was described for its hallucinogenic and pain-relieving properties. In the first half of the twentieth century, a number of pharmaceutical companies marked cannabis for indications such as asthma and pain, but since then its use has sharply declined, mainly due to its unpredictable effects, but also for socio-political issues. Recently, great attention has been directed to the medical properties of phytocannabinoids present in the cannabis plant alongside the main constituent  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC); these include cannabinoids such as cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), and tetrahydrocannabivarin (THCV). Evidence suggests an association between cannabis and schizophrenia: schizophrenics show a higher use of marijuana as compared to the healthy population. Additionally, the use of marijuana can trigger psychotic episodes in schizophrenic patients, and this has been ascribed to THC. Given the need to reduce the side effects of marketed antipsychotics, and their weak efficacy on some schizophrenic symptoms, cannabinoids have been suggested as a possible alternative treatment for schizophrenia. CBD, a non-psychoactive constituent of the *Cannabis sativa* plant, has been receiving growing attention for its anti-psychotic-like properties. Evidence suggests that CBD can ameliorate positive and negative symptoms of schizophrenia. Behavioural and neurochemical models suggest that CBD has a pharmacological profile similar to that of atypical anti-psychotic drugs and a clinical trial reported that this cannabinoid is a well-tolerated alternative treatment for schizophrenia. Copyright © 2012 John Wiley & Sons, Ltd.

**Keywords:** cannabinoids; cannabidiol; schizophrenia

### Introduction

*Prejudice, superstition, emotionalism, and even ideology have managed to lead cannabis to ups and downs concerning both its therapeutic properties and its toxicological and dependence-inducing effects.*<sup>[1]</sup>

*Cannabis sativa* and *Cannabis indica* have been used for centuries for a variety of medicinal and recreational purposes, but their routine use has been subject to societal and legal sanctions due to psychotropic and addictive effects.

The first documented use of cannabinoids for medical purposes dates back to 2800 BC in the Chinese *herbarium Pen-ts'ao*,<sup>[2]</sup> a herbal pharmacopoeia describing many drugs among which cannabis, which was referred to as 'md', meaning 'chaotic'. *Pen-ts'ao* described the pain-relieving, stupefying and hallucinogenic properties of cannabis and recommended cannabis for constipation, malaria, gout, rheumatism, and menstrual anomalies.

Its therapeutic use was introduced in Western medicine during the first half of the nineteenth century by the Irish physician William Brooke O'Shaughnessy (1809–1889), who studied forensic toxicology and chemistry at the University of Edinburgh in

but also because of adverse effects (mainly anxiety and cognitive impairment). Legal restrictions in many countries lead to a further reduction in the use of cannabis-derived medicines.<sup>[4]</sup>

Nowadays, medical cannabis use is in the midst of socio-political changes, and even with substantial regulatory differences between countries, cannabis extracts are receiving some credit for their medical value.

Recently, the use of cannabis has been linked to an increased risk of schizophrenic-like psychotic episodes; yet, a small population of users prefers to relieve their psychotic symptoms by smoking cannabis. A major issue still to be resolved is what makes cannabis use so multifaceted? *Cannabis spp.* contain several hundred cannabinoids and other components, such as terpenoids, which do not necessarily have the same pharmacological effects on the human body; therefore, scientists started exploring the pharmacology of secondary cannabinoids present in the plant, including cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), and tetrahydrocannabivarin (THCV).

Among the over 60 cannabinoids present in the *Cannabis* plant, CBD is one of the most abundant along with  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), but unlike the latter, CBD has no psychotropic activity. Much attention has been directed to this cannabinoid for its numerous pharmacological actions and

19Εικόνα 4.2.1.3 Απόσπασμα από την δημοσίευση της έρευνας.

Για να έχουμε όμως ένα αξιοσέβαστο πλήθος πληροφοριών σχετικά με την ψύχωση της σχιζοφρένειας και το αν η κάνναβη είναι αποτελεσματική θεραπεία θα ανφέρουμε μια ακόμη έρευνα με επικεφαλής τον Schubart C.B

#### **4.2.2 Μετεφρασμένη απόδοση της έρευνας “Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences**

*«Σε ένα μεγάλο δείγμα εγκάρσιας τομής χρηστών κάνναβης από το γενικό πληθυσμό, ερευνήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ της περιεκτικότητας σε κανναβιδιόλη των προτιμητέων τύπων κάνναβης και των αυτοαναφερόμενων θετικών, αρνητικών και καταθλιπτικών ψυχιατρικών εμπειριών. Ένας λεπτός αλλά σημαντικός συσχετισμός μεταξύ της χρήσης ενός προϊόντος κάνναβης με χαμηλή περιεκτικότητα σε κανναβιδιόλη και υψηλά επίπεδα ψυχωτικών συμπτωμάτων παρατηρήθηκε. Αντίθετα, το χαμηλό περιεχόμενο κανναβιδιόλης δεν συσχετίστηκε με διαφορές στα αρνητικά ή καταθλιπτικά συμπτώματα. Τα συμπεράσματά μας υποστηρίζουν προηγούμενες αναφορές που αποδίδουν ρόλο στην κανναβιδιόλη στην τροποποίηση της επίδρασης του Δ9-THC στον κίνδυνο διαφόρων ψυχωσικών αποτελεσμάτων.*

##### *1. Η σχέση μεταξύ CBD και ψυχωτικών συμπτωμάτων.*

*Η υπόθεση ότι οι επιπτώσεις της κανναβιδιόλης στην επίδραση του Δ 9-THC υποβλήθηκαν αρχικά από τους Rottanburg et al. (1982), που διαπίστωσε αυξημένη επικράτηση ψυχωσικών διαταραχών μεταξύ των χρηστών κάνναβης με υψηλή περιεκτικότητα σε Δ9-THC και έλλειψη κανναβιδιόλης, Zuardi. (1982), παρατηρεί ότι η κανναβιδιόλη, συγχορηγούμενη με Δ9-THC, μείωσε σημαντικά τα ψυχομιμητικά συμπτώματα που επάγονται από την Δ9-THC. Μια μεταγενέστερη μελέτη, χρησιμοποιώντας την αναστροφή διόφθαλμου βάθους ως μοντέλο ψύχωσης, ανέφερε την κανναβιδιόλη για να μετριάσει τα αποτελέσματα ενός συνθετικού κανναβινοειδούς Δ 9-THC, Nabilone, υποδηλώνοντας ότι η κανναβιδιόλη έχει αντιψυχωτικές ιδιότητες (Leweke et al., 2000). Επιπλέον, πρόσφατα δημοσιεύθηκε μια σειρά άρθρων σχετικά με τα διαφορετικά αποτελέσματα της CBD και της THC σε διάφορα μέτρα της εγκεφαλικής λειτουργίας, δημιουργώντας μία επεξηγηματική υπόθεση για τις φαινομενολογικές*

διαφορές που σχετίζονται με αυτά τα δύο κανναβινοειδή (Bhattacharyya et al., 2010, Fusar-Poli et al., 2010).

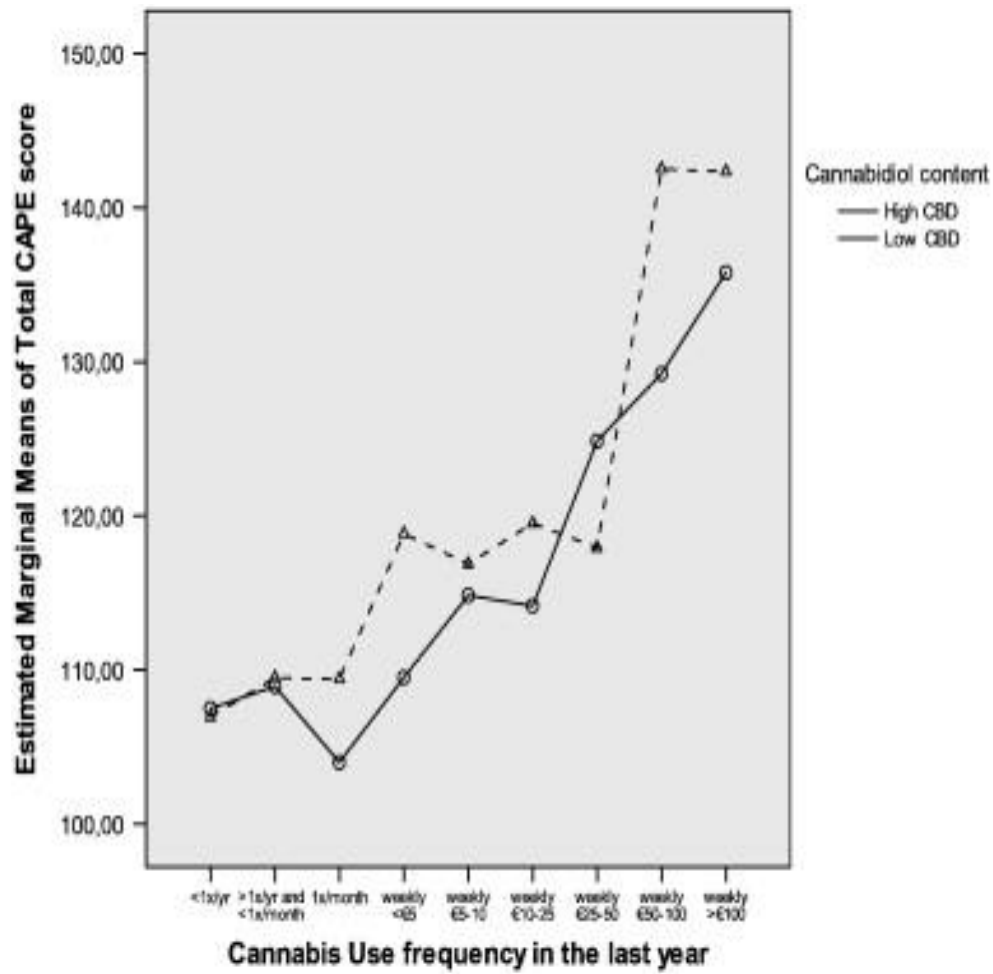
Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν επίσης με τα αποτελέσματα του Di Forti, που αναφέρουν μια συσχέτιση μεταξύ της χρήσης κάνναβης με υψηλή περιεκτικότητα σε THC και χαμηλή περιεκτικότητα σε κανναβιδιόλη και υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ενός πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου (Di Forti et al., 2009) και μία προηγούμενη μελέτη σε ένα μικρό μη κλινικό πληθυσμό που έδειξε ότι στα δείγματα μαλλιών των 140 ατόμων, η μετρούμενη αναλογία κανναβιδιόλης / Δ 9-THC συσχετίστηκε με την έκθεση συμπτωμάτων τύπου σχιζοφρένειας (Morgan and Curran, 2008) αναμένεται υψηλά επίπεδα συμπτωμάτων.

## 2. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί

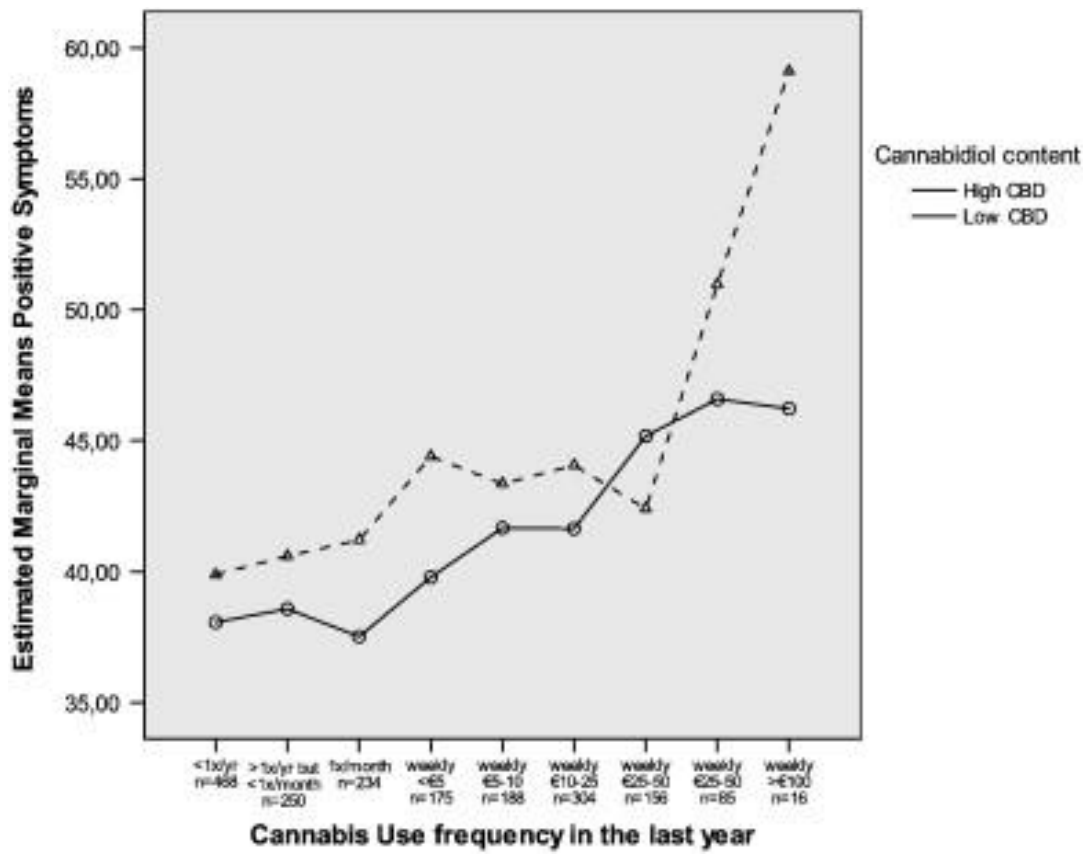
Αν και η παρατηρούμενη επίδραση της CBD στο επίπεδο των θετικών συμπτωμάτων είναι σημαντική, τα μεγέθη των επιδράσεων στη μελέτη μας είναι μικρά σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες που διερευνούν το αντιψυχωσικό δυναμικό της κανναβιδιόλης. Μία πιθανή εξήγηση αυτού του μικρού μεγέθους αποτελέσματος μπορεί να είναι ότι η δοσολογία κανναβιδιόλης στα προϊόντα κάνναβης που προορίζονται για κάπνισμα είναι πολύ χαμηλότερη από την καθαρισμένη στοματική μορφή που χρησιμοποιείται στις μελέτες θεραπείας. Η μεγαλύτερη μέση συγκέντρωση κανναβιδιόλης που μετρήθηκε σε δείγματα κάνναβης ήταν 8,8% (Trimbos, 2008). Εκτιμώντας ότι μια άρθρωση περιέχει 1 g χασίς, αυτό θα ισοδυναμούσε με 88 mg κανναβι διόλης, το οποίο είναι 10 φορές μικρότερο από αυτό που εφαρμόστηκε σε προηγούμενες μελέτες θεραπείας (Zuardi et al., 2006a, Leweke et al., 2000). Επιπλέον, οι θεραπευτικές ιδιότητες της κανναβιδιόλης πιθανότατα μειώνονται περαιτέρω με τη διαδικασία καύσης που συμβαίνει όταν καπνίζεται η κάνναβη. Επιπλέον, τα προϊόντα κάνναβης που χρησιμοποιούνται από τα άτομα της μελέτης μας δεν είναι στην πραγματικότητα τα ίδια δείγματα στα οποία μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις κανναβινοειδών. Παρόλο που αυτό σαφώς αποτελεί προκατάληψη μέτρησης, το γεγονός ότι εξακολουθεί να υπάρχει ένα μικρό, αν και σημαντικό αποτέλεσμα, υπογραμμίζει περαιτέρω τις πιθανές αντιψυχωσικές ιδιότητες της CBD. Δεδομένου ότι ο σχεδιασμός της τρέχουσας μελέτης είναι διατομής, δεν είναι δυνατή η αιτιώδης συμπερασματολογία σχετικά με την αναφερόμενη συσχέτιση και η αναστρέψιμη αιτιώδης συνάφεια μπορεί εν μέρει να αντιπροσωπεύει τα αναφερόμενα ευρήματα. Μια εναλλακτική εξήγηση για τα τρέχοντα ευρήματα λοιπόν, είναι ότι άτομα

*του γενικού πληθυσμού που εμφανίζουν ψυχωτικά συμπτώματα είναι πιθανότερο να προτιμούν προϊόντα κάνναβης με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε κανναβιδιόλη. Αν και αυτό δεν μπορεί να είναι η πιο διαισθητική εξήγηση, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ένας προοπτικός, διαχρονικός σχεδιασμός, που αντιστοιχεί στα βασικά ψυχωτικά συμπτώματα και στον γενετικό (οικογενειακό) κίνδυνο ψύχωσης, θα μπορούσε να εκτιμήσει διεξοδικά τη χρονική δυναμική μεταξύ ψυχωτικών συμπτωμάτων και έκθεσης σε THC και κανναβιδιόλη.»*





20Εικόνα 4.2.2.1 Μέση συνολική βαθμολογία CAPE και έκθεση στην κάνναβη ανά ομάδα περιεχομένου κανναβιδιόλης (n = 1877).



21 Εικόνα 4.2.2.2.2 Μέση βαθμολογία για τα θετικά συμπτώματα και την έκθεση στην κάνναβη ανά ομάδα περιεχομένου κανναβιδιόλης (n = 1877).

### 4.2.3 Μανιοκατάθλιψη

Τέλος για να κλείσουμε το κεφάλαιο με τις ψυχώσεις και την άμεση σχέση της κάνναβης θα σχολιάσουμε περιληπτικά μία ακόμη ψύχωση, την μανιοκατάθλιψη ή αλλιώς διπολικότητα. Αρχίζοντας, ας δούμε τι είναι η μανιοκατάθλιψη ή διπολικότητα, τα συμπτώματά της και την έως τώρα αντιμετώπισή της.

Η μανιοκατάθλιψη είναι μια ψυχική νόσος και τα άτομα που πάσχουν βιώνουν επεισόδια ευερέθιστης διάθεσης, προκαλώντας προβλήματα στη φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπου. Περίπου το 4% των ανθρώπων στον κόσμο έχουν διπολική διαταραχή και εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες. Το κύριο σύμπτωμα είναι η μανία, σύμπτωμα το οποίο μπορεί να εμφανιστεί με διαφορετικά επίπεδα σοβαρότητας. Όταν η μανία αρχίζει να αυξάνεται, τα άτομα αρχίζουν να συμπεριφέρονται αλλοπρόσαλλα και παρορμητικά, παίρνοντας συχνά λανθασμένες αποφάσεις και έχουν μη ρεαλιστικές ιδέες για το μέλλον, ενώ η ανάγκη για ύπνο μειώνεται σημαντικά. Σε πολύ σοβαρά επεισόδια μανίας, τα άτομα μπορεί να βιώσουν πολύ διαστρεβλωμένες πεποιθήσεις για τον κόσμο και την πραγματικότητα, αυτό είναι γνωστό και ως ψύχωση. Όσοι βιώνουν όλα τα παραπάνω συχνά βιώνουν επίσης και κατάθλιψη. Επειτα τα επεισόδια διακρίνονται σε :

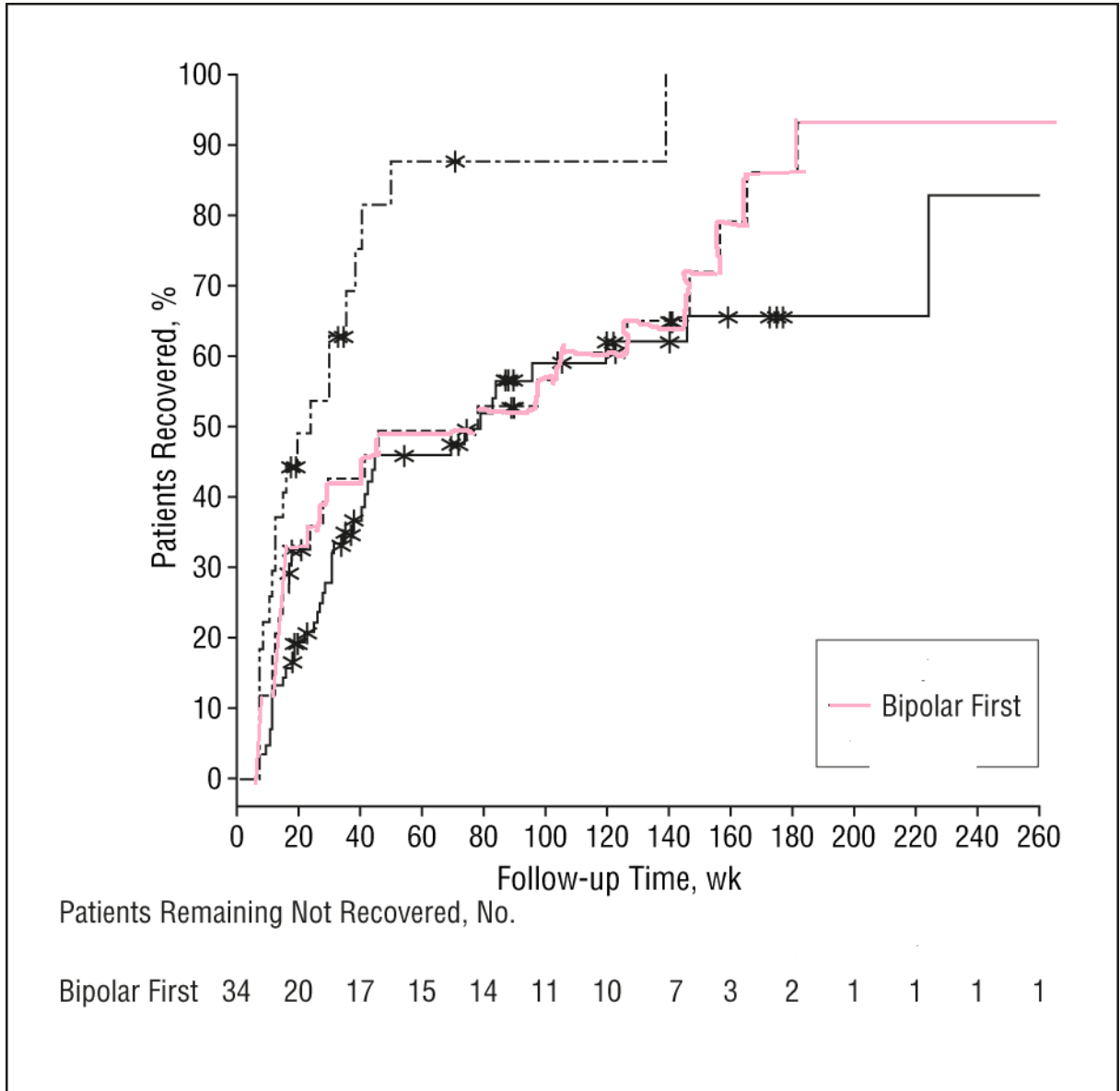
1. Μανιακά επεισόδια, η έναρξη ενός μανιακού επεισοδίου συχνά προαναγγέλλεται από διαταραχές του ύπνου. Αλλαγές στη διάθεση, ψυχοκινητικές αλλαγές και αλλαγές στην όρεξη καθώς και μια αύξηση του άγχους μπορεί επίσης να εμφανιστούν έως τρεις εβδομάδες πριν από την ανάπτυξη ενός μανιακού επεισοδίου.
2. Υπομανιακά επεισόδια, η υπομανία χαρακτηρίζεται από ήπια έως μέτρια επίπεδα αυξημένης διάθεσης όπως αισιοδοξία, πίεση του λόγου και αυξημένη δραστηριότητα καθώς και μειωμένη ανάγκη για ύπνο. Σε γενικές γραμμές, η υπομανία δεν προκαλεί δυσλειτουργία όπως η μανία
3. Καταθλιπτικά επεισόδια, τα συμπτώματα της καταθλιπτικής φάσης της διπολικής διαταραχής περιλαμβάνουν αίσθημα θλίψης, άγχους, ενοχής, θυμό, απομόνωση και απελπισία καθώς και διαταραχές στον ύπνο και την όρεξη. Σε σοβαρές περιπτώσεις, το άτομο μπορεί να γίνει ψυχωτικό, μια κατάσταση γνωστή ως διπολική κατάθλιψη με ψυχωσικά χαρακτηριστικά.

Περιλαμβάνοντας ψευδαισθήσεις ή, λιγότερο συχνά, παραισθήσεις, συνήθως δυσάρεστες.

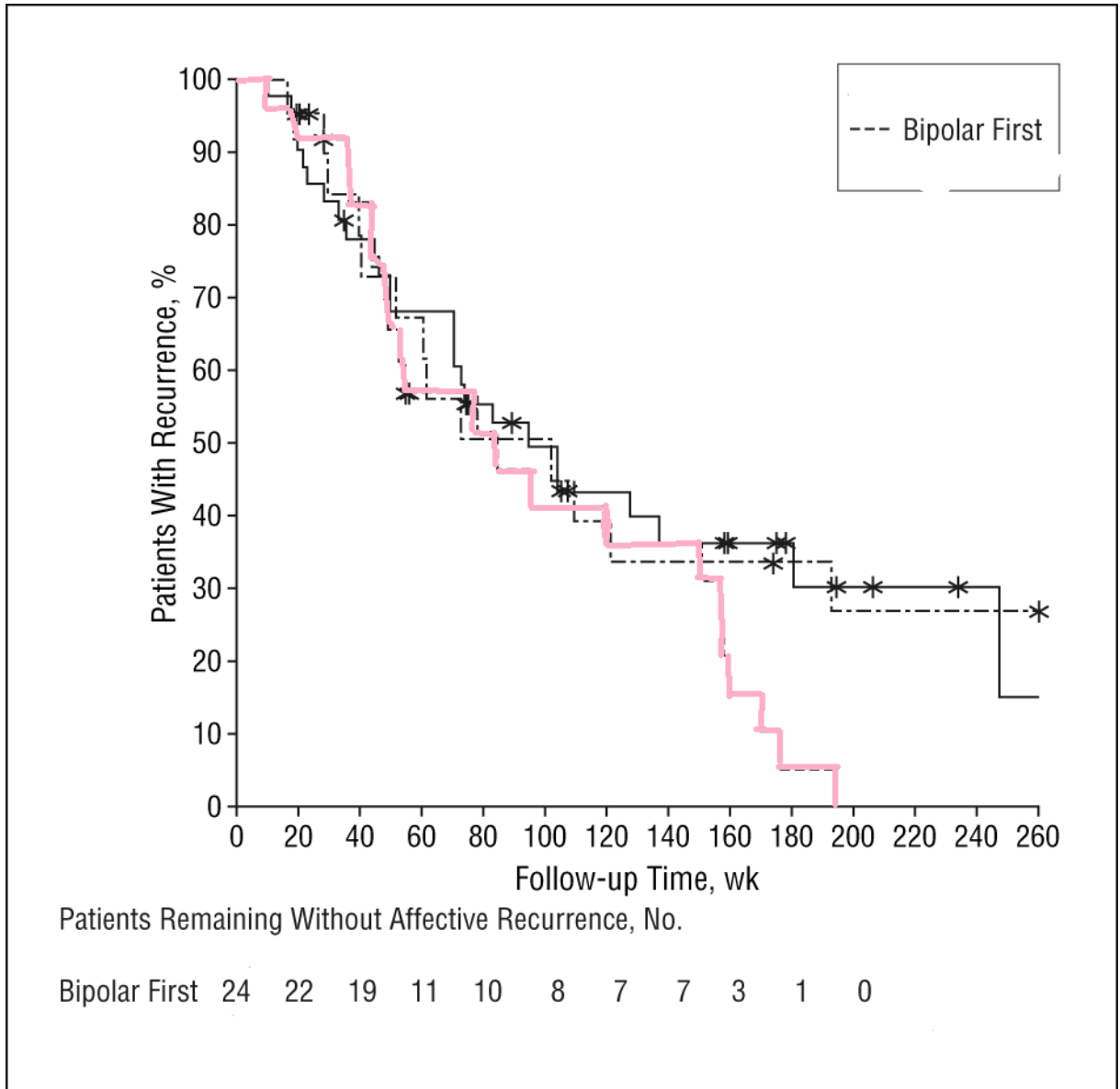
4. Μικτά επεισόδια, μικτή κατάσταση είναι μια κατάσταση κατά την οποία τα συμπτώματα της μανίας και της κατάθλιψης συμβαίνουν ταυτόχρονα. Συχνά η πιο επικίνδυνη περίοδος της διπολικής διαταραχής, κατά την οποία οι κίνδυνοι της κατάχρησης ουσιών, διαταραχής πανικού, απόπειρες αυτοκτονίας, και άλλες επιπλοκές αυξάνονται σημαντικά.

Η θεραπεία της ψύχωσης περιλαμβάνει σταθεροποιητές διάθεσης που χορηγούνται από τους προσωπικούς ιατρούς, με συγκεκριμένη δοσολογία, όπως το λίθιο, αντιεπιληπτικά φάρμακα και συμπεριλαμβανομένης ψυχοθεραπείας. Σε αυτό το σημείο λοιπόν έρχεται η κάνναβη ως πιο σύγχρονη και πιο φιλική θεραπεία, αφού όπως έχει γίνει γνωστό πολλοί διπολικοί κάνουν χρήση ουσιών και ειδικά κάνναβης. Μέσα από περιγραφές ασθενών που έκαναν συστηματική χρήση κάνναβης διαπιστώθηκε πως η κάνναβη μπορεί να μην θεραπεύει την κατάσταση, όμως με συνετή χρήση καλυτερεύει την καθημερινότητά τους αφού καταφέρνουν να ελέγξουν τα μανιοκαταθλιπτικά επεισόδια χωρίς να βρίσκονται σε κατάσταση “ μαστούρας ”.

Στις επόμενες σελίδες θα δούμε εικόνες από τις ενδείξεις μιας έρευνας για το πως επιδρά η κάνναβη σε τρεις ομάδες ασθενών και τις καμπύλες επιβίωσης για (συμπτωματική) ανάκτηση από διπολική διαταραχή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η έρευνα έδειξε πως η ομάδα με διπολική διαταραχή χρειάζεται περισσότερο χρόνο ανάλογα με τις διαφορές κατά την έναρξη της διαταραχής, την ηλικία, την εκπαίδευση, το φύλο και τα ποσοστά των δεικτών της ψύχωσης, των μικτών καταστάσεων και των διαταραχών χρήσης κάνναβης.



22Εικόνα 4.2.3.1 “Ορισμοί για τα εβδομαδιαία συνολικά συμπτώματα μετά από μια πρώτη νοσηλεία για Μάνια”



23Εικόνα 4.2.3.2 “Επηρεασμένη συμπτωματική υποτροπή μετά από ένα πρώτο μανιακό επεισόδιο σε διπολικούς ασθενείς”

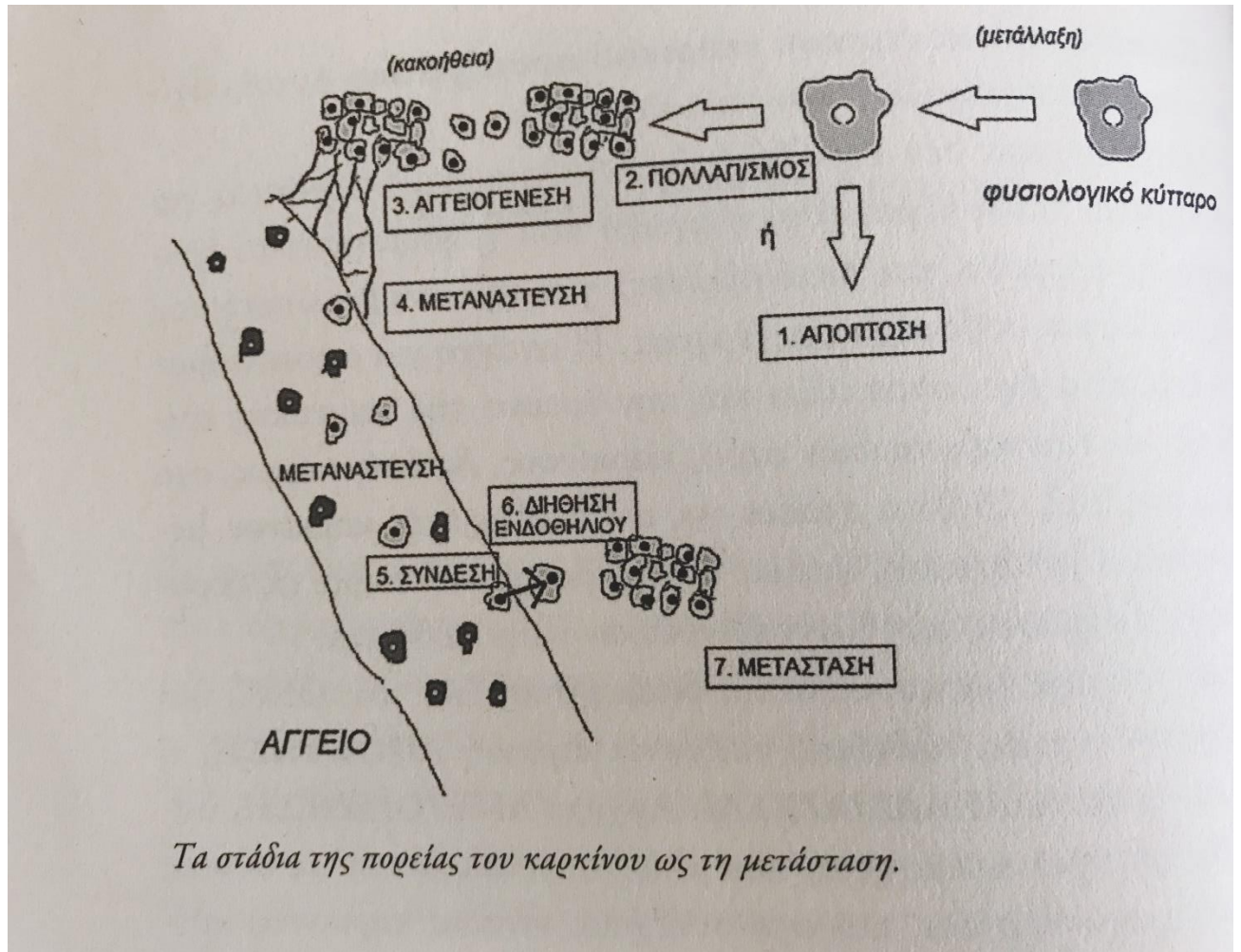
Συμπεραίνοντας των δύο τελευταίων υποκεφαλαίων μπορούμε να πούμε με σιγουρία πως η κάνναβη και στις δύο περιπτώσεις μπορεί ακόμη που βρίσκεται στα πρώτα της στάδια ως ιατρική χρήση να μην έχει εξαλείψει τα συμπτώματα και να μην καταπολεμά την ασθένεια όμως σε σημαντικό βαθμό ανακουφίζει και μειώνει τις παρενέργειες των θεραπειών. Τέλος, τα τελευταία χρόνια και με την συνεχή νομιμοποίηση της ιατρικής κάνναβης όλο και περισσότερες έρευνες έρχονται στο φως και όλο και περισσότερες λύσεις στα χέρια μας τόσο για σχιζοφρενείς ασθενείς όσο και για διπολικές διαταραχές.

### 4.3 Κάνναβη και καρκίνος

Κλείνοντας για να μπούμε στο τελευταίο υποκεφάλαιο αυτής της πτυχιακής εργασίας θα αναφέρουμε και μια ακόμη από τις σημαντικότερες αρρώστιες και το πως η κάνναβη μπορεί να βοηθήσει στην καταπολέμηση ολόκληρης της αρρώστιας ή καταπολεμώντας κάποια συμπτώματα της και παρενέργειες από τις εγκεκριμένες θεραπείες. Θα ασχοληθούμε με την σχέση καρκίνος-κάνναβη. Αρχίζοντας ας δούμε τι είναι ο καρκίνος.

Ο καρκίνος, γνωστός επίσης ως κακοήθης όγκος ή κακοήθης νεόπλασμα, είναι μία ομάδα ασθενειών που έχουν σχέση με την αφύσικη κυτταρική ανάπτυξη με πιθανότητα εισβολής ή διάδοσης σε άλλα μέρη του σώματος. Δεν είναι όλοι οι όγκοι καρκινικοί. Ο καλοήθης παραδείγματος χάριν όγκος δεν κάνει μεταστάσεις σε άλλα μέλη του σώματος και δεν είναι ανησυχητικός. Συγκεκριμένα, όταν ένας άνθρωπος ή και ζώο πάσχει από καρκίνο παρατηρείται στον οργανισμό του ένας αλλόκοτος πολλαπλασιασμός κυττάρων, που εξαπλώνονται και διαταράσσουν την λειτουργία του με αποτέλεσμα τον θάνατο. Δηλαδή, όταν ένα κύτταρο αντί να πεθάνει αυτό πολλαπλασιάζεται και επεκτείνεται με συνέπεια να καταστρέφουν τους περιβάλλοντες και τους μακρινούς ιστούς. Υπάρχουν περισσότεροι από εκατό διαφορετικοί τύποι καρκίνου που έχουν τυποποιηθεί ιστοπαθολογικά και έχουν διαχωριστεί ανάλογα το μοριακό ή το γενετικό προφίλ. Τα καρκινικά κύτταρα εκτός των άλλων έχουν επτά βασικές λειτουργίες της καρκινικής ανάπτυξης και μετάστασης που θεωρούνται σημαντικές παράμετροι του σταδίου της ασθένειας, οι οποίες επτά είναι : η απόπτωση, ο πολλαπλασιασμός, η αγγειογένεση, η μετανάστευση, η σύνδεση, η διήθηση και η μετάσταση η οποία είναι το τελικό και πιο επικίνδυνο στάδιο κάθε καρκινικής μορφής.





24Εικόνα 4.3.1 Τα στάδια του καρκίνου έως το τελικό.

Παράλληλα σε κάθε κύτταρο υπάρχει μια οικογένεια αλληλομετατρέψιμων σφιγγολιπιδίων που διαχειρίζονται ειδικά τη ζωή και το θάνατο του κυττάρου. Αυτό το προφίλ των παραγόντων ονομάζεται "σφιγγολιπίδιο Rheostat". Αν η τιμή του ενδογενούς κεραμιδίου (ένας μεταβολίτης σηματοδότης της σφιγγοσίνης-1-φωσφορικής) είναι χαμηλή, το κύτταρο έχει ισχυρή ζωτικότητα. Αντίθετα, αν η τιμή του ενδογενούς κεραμιδίου είναι υψηλή, τότε ο κυτταρικός θάνατος (απόπτωση) είναι επικείμενος. Το κεραμίδιο και άλλα σφιγγολιπίδια, αναστέλλουν τα ενεργά μονοπάτια προ-επιβίωσης στο κύτταρο και δεν αφήνουν στα καρκινικά κύτταρα καμία πιθανότητα επιβίωσης. Όσον αφορά την θεραπεία του καρκίνου, συχνά ο καρκίνος θεραπεύεται με συνδυασμό θεραπείας με ακτινοβολία, χειρουργείου, χημιοθεραπείας, και στοχευμένης θεραπείας ανάλογα το στάδιο στο οποίο έχει προχωρήσει. Είναι γνωστό όμως πως όλες αυτές οι θεραπείες φέρουν τρομερές παρενέργειες στον ανθρώπινο οργανισμό τόσο ώστε πολλοί ασθενείς να αναγκάζονται να τις σταματήσουν και αφού λοιπόν τις διακόψουν αναμένουν να επέλθει ο καρκίνος στην τελική του μορφή και να πεθάνουν. Τι θα γινόταν όμως αν τα Ενδοκανναβιδοειδή επιδρούσαν θεραπευτικά στον καρκίνο ή στις παρενέργειες των θεραπειών;

Έχει αποδειχθεί εργαστηριακά και σε πειραματόζωα πως τα ενδοκανναβιδοειδή δρουν θεραπευτικά, εμποδίζοντας τις αναπτυξιακές παραμέτρους και πρέπει να γνωρίζουμε πως οι αντικαρκινικές δράσεις παίρνουν εμπρός με τις δύο γνωστές «κλειδαρίες» CB1 και CB2-υποδοχείς. Ας δούμε ένα απόσπασμα από άρθρο που δημοσιεύτηκε από τον *Dennis Hill* με όνομα “ *How Cannabis Oil Works to Kill Cancer Cells* ” . «

Το κλειδί σ' αυτή τη διαδικασία είναι η συσσώρευση κεραμιδίου στο σύστημα. Αυτό σημαίνει να παίρνουν θεραπευτικές ποσότητες του CBD και του THC, σταθερά, επί ένα χρονικό διάστημα, διατηρώντας μεταβολική πίεση σ' αυτό το μονοπάτι του θανάτου των καρκινικών κυττάρων. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα υπάρχει σε όλους τους ζωικούς οργανισμούς και απλά περιμένει να ταιριάζει με τον εξωκανναβινοειδή ενεργοποιητή του, κάτι που είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον. Το ενδοκανναβινοειδές μας σύστημα καλύπτει όλα τα κύτταρα και τα νεύρα. Είναι ο αγγελιοφόρος των πληροφοριών που ρέουν μεταξύ του ανοσοποιητικού μας συστήματος και του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), είναι υπεύθυνο για την νευροπροστασία και μικρο-διαχειρίζεται το ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτό είναι το πρωταρχικό σύστημα ελέγχου που διατηρεί την ομοιόσταση, δηλαδή το να είμαστε υγιείς. Σε γενικές γραμμές το CB1 ενεργοποιεί το σύστημα μηνυμάτων του ΚΝΣ, και το CB2 ενεργοποιεί το

ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά είναι πολύ πιο πολύπλοκο απ' αυτό. Τόσο το THC όσο και το ανανδαμίδιο ενεργοποιούν τις δύο θέσεις των υποδοχέων. Άλλα κανναβινοειδή ενεργοποιούν τη μια ή την άλλη θέση των υποδοχέων. Μεταξύ των ποικιλιών της κάνναβης, η ποικιλία Sativa τείνει προς τον υποδοχέα CB1, ενώ η ποικιλία Indica τείνει προς τον υποδοχέα CB2. Έτσι, η Sativa είναι πιο νευροδραστική, ενώ η Indica είναι πιο ανοσοδραστική. Ένας άλλος παράγοντας είναι ότι η Sativa κυριαρχείται από THC κανναβινοειδή (τετραϋδροκανναβινόλη), ενώ η Indica περιέχει κυρίως CBD (κανναβιδιόλη). Τυπικά, το CBD έλκεται προς τους πυκνούς CB2 υποδοχείς στον σπλήνα, που είναι το κέντρο του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος. Από εκεί, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αναζητούν να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα. Έχει αποδειχτεί ότι τα κανναβινοειδή THC και CBD έχουν την ικανότητα να σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα απευθείας χωρίς τη μεσολάβηση των ανοσοποιητικών μεσαζόντων. THC και CBD μπλοκάρουν την οδό της λιποξυγενάσης και αναστέλλουν άμεσα την ανάπτυξη των όγκων.

Σαν δευτερεύουσα σημείωση, έχει ανακαλυφθεί ότι το CBD αναστέλλει την επαναπρόσληψη του ανανδαμίδιου. Εδώ βλέπουμε ότι η κανναβιδιόλη βοηθά το σώμα να διατηρήσει το δικό του φυσικό ενδοκανναβινοειδές σύστημα, αναστέλλοντας το ένζυμο που διασπά την ανανδαμίδη.»

Ακόμη, θα επισημάνουμε μια έρευνα που έγινε στο πως η Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη επηρεάζει την επαγόμενη απόπτωση στα κύτταρα της λευχαιμίας, παρακάτω το μετεφρασμένο κομμάτι της έρευνας με όνομα “*Δ9-Tetrahydrocannabinol-Induced Apoptosis in Jurkat Leukemia T Cells Is Regulated by Translocation of Bad to Mitochondria*”.

#### « Περίληψη

Τα φυτικά προερχόμενα κανναβινοειδή, συμπεριλαμβανομένης της Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (THC), προκαλούν απόπτωση στα λευχαιμικά κύτταρα, αν και ο ακριβής μηχανισμός παραμένει ασαφής. Στην τρέχουσα μελέτη, ερευνήσαμε την επίδραση της THC στα ανάντη και στα κατάντη συμβάντα που ρυθμίζουν την εξωκυτταρική υπομονάδα κινάσης που ρυθμίζεται από σήμα (ERK) των ενεργοποιημένων από μιτογόνο οδών πρωτεϊνικής κινάσης πρωτίστως σε ανθρώπινα κύτταρα T λευχαιμίας Jurkat. [...] Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση κακής μετατόπισης με οδούς σηματοδότησης 3-κινάσης φωσφατιδυλινοσιτόλης και

πρωτεϊνικής κινάσης A.[...] Τα κύτταρα Jurkat που εκφράζουν ένα συστατικό ενεργό μόρφωμα MEK βρέθηκαν να είναι ανθεκτικά στην απόπτωση που προκαλείται από THO και απέτυχαν να παρουσιάσουν μειωμένο φωσφο-Bad στην Ser112 καθώς επίσης κακή μετατόπιση στα μιτοχόνδρια. Τέλος, η χρήση Bad μικρού παρεμβαλλόμενου RNA μείωσε την έκφραση του Bad σε κύτταρα Jurkat οδηγώντας σε αυξημένη αντοχή στην απόπτωση που προκαλείται από THO. Μαζί, αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κακή μετάθεση με τη μεσολάβηση Raf-1 / MEK / ERK / RSK έπαιξε κρίσιμο ρόλο στην επαγόμενη από THO απόπτωση στα κύτταρα Jurkat. (Mol Cancer Res 2006 · 4 (8): 549-62)

### Εισαγωγή

Τα κανναβινοειδή, τα βιολογικά ενεργά συστατικά της μαριχουάνας (*Cannabis sativa*), παράγουν ένα ευρύ φάσμα κεντρικών και περιφερικών επιδράσεων, όπως αλλοιώσεις στη γνωστική και τη μνήμη, αναλγησία, αντισύλληψη, αντιφλεγμονή και ανακούφιση τόσο της ενδοφθάλμιας πίεσης όσο και της ανακούφισης του πόνου. Έχει υπάρξει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τα κανναβινοειδή από την κλωνοποίηση δύο υποτύπων των υποδοχέων κανναβινοειδών, CB1 και CB2. Ο υποδοχέας CB1 εκφράζεται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ ο υποδοχέας CB2 εκφράζεται κυρίως σε ανοσοκύτταρα. Και οι δύο υποδοχείς κανναβινοειδών συζεύγνυνται με ετεροτριμερικές πρωτεΐνες Gi / o και αλληλεπιδρούν με τις ενεργοποιημένες με μιτογόνο πρωτεϊνικές κινάσες (MAPK), ιδιαίτερα με την εξωκυτταρική κινάση που ελέγχεται από σήμα. Σχεδόν ταυτόχρονα, έχουν ανακαλυφθεί ενδογενείς συνδετήρες για αυτούς τους υποδοχείς, οι οποίοι είναι σε θέση να μιμηθούν, σε κάποιο βαθμό, τις φαρμακολογικές δράσεις της ψυχοδραστικής αρχής Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (THC) της μαριχουάνας. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η THC μπορεί να διαμορφώσει τις λειτουργίες των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Πιο πρόσφατα, αναφέρθηκε ότι η ανοσοκατασταλτική ιδιότητα της THC μπορεί να αποδοθεί, τουλάχιστον εν μέρει, στην ικανότητά της να επάγει απόπτωση σε T κύτταρα και δενδριτικά κύτταρα μέσω της σύνδεσης των υποδοχέων CB2 και ότι η τελευταία ρυθμίζεται από την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κΒ, προσλαμβάνοντας τόσο ενδογενείς όσο και εξωγενείς οδούς απόπτωσης. Είναι ενδιαφέρον ότι επίσης διαπιστώσαμε ότι η THC και άλλα κανναβινοειδή θα μπορούσαν να προκαλέσουν απόπτωση στα μετασχηματισμένα T κύτταρα ποντικού και ανθρώπου, συμπεριλαμβανομένων πρωτογενών κυττάρων οξείας λεμφοβλαστικής ανθρώπινης

λευχαιμίας και περαιτέρω ότι η θεραπεία ποντικών που φέρουν λευχαιμία T- 25% των ποντικών. Αυτά τα ευρήματα είναι σύμφωνα με μελέτες που δείχνουν ότι η THC και άλλα κανναβινοειδή μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση σε μια ποικιλία καρκινικών κυτταρικών σειρών, αυξάνοντας έτσι τη δυνατότητα χρήσης κανναβινοειδών ως νέων αντικαρκινικών παραγόντων. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου τα κανναβινοειδή προκαλούν απόπτωση βρίσκεται υπό ενεργό διερεύνηση και μπορεί να ποικίλει με βάση τον κυτταρικό τύπο. Σε φυσιολογικά και επιμολυσμένα νευρικά κύτταρα, αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα ωοθήκης κινέζικου χάμστερ, η θεραπεία με κανναβινοειδή έδειξε ότι επάγει την ενεργοποίηση του ERK, της c-Jun NH2-τερματικής κινάσης (JNK) και της p38. Αντίθετα, αποδείχθηκε ότι τα κανναβινοειδή ήταν κυτταροτοξικά στα λευχαιμικά κύτταρα και ότι αναστέλλουν τη διαφοροποίηση των νευρωνικών προγονικών κυττάρων μέσω της εξασθένησης της οδού ERK. Στα κύτταρα του γλοιώματος, η THC αποδείχθηκε ότι προκαλεί απόπτωση μέσω της παραγωγής κεραμιδίου. Ωστόσο, τα κανναβινοειδή μπορούν επίσης να εμποδίσουν την επαγόμενη από κεραμίδιο απόπτωση κανονικών αστροκυττάρων. Μαζί, τέτοιες μελέτες υποδεικνύουν ότι οι ακριβείς οδοί σηματοδότησης που προκαλούνται από την ενεργοποίηση του υποδοχέα κανναβινοειδών σε φυσιολογικά και μετασχηματισμένα κύτταρα μπορεί να ποικίλουν με βάση τον κυτταρικό τύπο και ότι μια τέτοια ενεργοποίηση θα μπορούσε να οδηγήσει στη δημιουργία σημάτων επιβίωσης ή θανάτου. Στην τρέχουσα μελέτη, ερευνήσαμε τους μοριακούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται η απόπτωση που προκαλείται από την THC, συγκεκριμένα η αντιμετώπιση του ρόλου της σηματοδότησης MAPK. Η θεραπεία με THC προκάλεσε διακοπή της υπομονάδας σηματοδότησης MAPK / ERK κινάσης (MEK) / ERK που ήταν απαραίτητη για την αποπτωτική θνησιμότητα και το γεγονός αυτό έπαιξε πιθανό σημαντικό λειτουργικό ρόλο στη διαμεσολάβηση της μετατόπισης του MAOK σε μιτοχόνδρια.

#### *Αποτελέσματα*

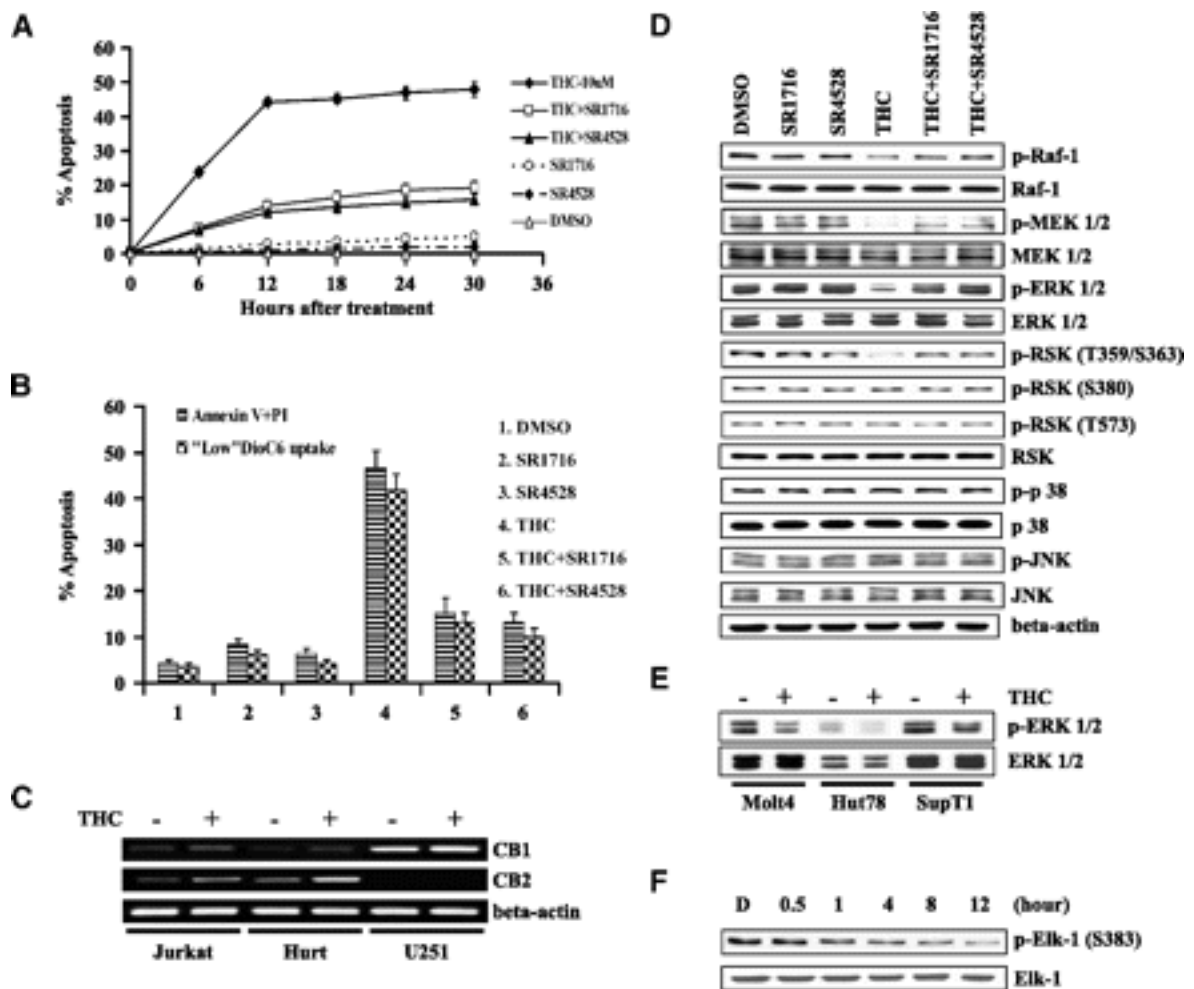
Η θεραπεία των κυττάρων Jurkat με THC προκαλεί καταστολή της οδού σήμανσης κυττάρων Raf-1 / MEK / ERK μέσω της σήμανσης των υποδοχέων κανναβινοειδών. Για να αποκτηθούν γνώσεις σχετικά με τον λειτουργικό ρόλο της οδού υποδοχέα κανναβινοειδούς σε ΘΕΟ-προκαλούμενη θνησιμότητα, τα κύτταρα Jurkat υποβλήθηκαν σε προκατεργασία είτε με SR141716 (ανταγωνιστής CB1) είτε με SR144528 (CB2

ανταγωνιστής) απουσία ή παρουσία THC για καθορισμένη περίοδο (6-30 ώρες), μετά το οποίο το ποσοστό των κυττάρων που εμφανίζουν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της απόπτωσης προσδιορίστηκε από το παρασκεύασμα cytospin που βάφτηκε με Wright-Giemsa. Η THO προκάλεσε δόσοεξαρτώμενη απόπτωση σε κύτταρα Jurkat (δεδομένα δεν δείχνονται) με πολύ σημαντική αύξηση στον κυτταρικό θάνατο που ανιχνεύθηκε στα 10  $\mu\text{mol} / \text{L}$  (Σχήμα 1A). Η ανάλυση της χρονικής πορείας αποκάλυψε ότι η έκθεση σε SR141716 (ανταγωνιστής CB1) ή SR144528 (ανταγωνιστής CB2) ξεχωριστά σε συγκέντρωση 1 ή 2  $\mu\text{mol} / \text{L}$  ήταν ελάχιστα τοξική σε διάστημα 30 ωρών θεραπείας, ενώ η θεραπεία με 10  $\mu\text{mol} / 50\%$  απόπτωση (Σχήμα 1A). Εν τούτοις, όταν τα κύτταρα υποβλήθηκαν σε προκατεργασία είτε με SR141716 είτε με SR144528 που ακολουθήθηκε από έκθεση σε THO, υπήρξε σημαντική μείωση της απόπτωσης κατά 6 ώρες και πολύ σημαντική αναστροφή της θνησιμότητας μετά από 12 ώρες (Σχήμα 1A). Πολύ παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν όταν τα κύτταρα που υπέστησαν αγωγή με THO αξιολογήθηκαν για συνδυασμένα πρώιμα και όψιμα αποπτωτικά κύτταρα με ανάλυση αννεξίνης V / ιωδιούχου προπιδίου (PI) (Σχήμα 1B). Σε αυτή τη δοκιμασία, τα κύτταρα που χρωματίζονται μόνο για την Αννεΐνη V θεωρούνται πρώιμα αποπτωτικά κύτταρα και εκείνα που βάφτηκαν για την Αννεκίνη V και PI αντιπροσωπεύουν όψιμα αποπτωτικά κύτταρα. Αναλύσαμε επίσης τα κύτταρα για απώλεια του δυναμικού μιτοχονδριακής μεμβράνης ( $\text{MMP} \cdot \Delta\psi$ ) και τα χαρακτηρίσαμε ως κύτταρα με «χαμηλή» πρόσληψη ιωδιδίου 3,3-διεξυλοζακαρβοκυανίνης (Σχήμα 1B). Στη συνέχεια, μετρήσαμε τα επίπεδα υποδοχέων CB1 και CB2 σε κύτταρα Jurkat και τα συγκρίναμε με άλλες κυτταρικές σειρές όγκων, όπως το T-κυτταρικό λέμφωμα Hut78 και το γλοίωμα U251 που είναι γνωστό ότι εκφράζουν τους υποδοχείς CB1. Όπως φαίνεται στο (Σχ. 1C), τα κύτταρα Jurkat και Hut78 αλλά όχι τα κύτταρα U251 εκφράζουν σημαντικά επίπεδα CBR mRNA. Επιπλέον, όταν αναλύθηκαν τα επίπεδα mRNA CB1, τα κύτταρα Jurkat βρέθηκαν να εκφράζουν χαμηλά επίπεδα. Είναι ενδιαφέρον ότι, όταν όλα τα κύτταρα καλλιεργήθηκαν με THO, η έκφραση των υποδοχέων CB1 και CB2 αυξήθηκε σημαντικά. Αυτά τα δεδομένα εξηγούσαν γιατί στα κύτταρα Jurkat όχι μόνο ο CB2 ανταγωνιστής αλλά και ο ανταγωνιστής CB1 ήταν σε θέση να μπλοκάρουν μερικώς από την επαγόμενη από THO απόπτωση. [...] Στην τρέχουσα μελέτη, ερευνήσαμε την επίδραση της θεραπείας με THC και στις τρεις μονάδες των μονοπατιών σηματοδότησης MAPK στα κύτταρα Jurkat και σημειώσαμε ότι ο κυτταρικός θάνατος με τη μεσολάβηση THC συσχετίστηκε με διακοπή της οδού σηματοδότησης Raf-1 / MEK / ERK χωρίς σημαντική μεταβολή της p38 και JNK. Συνεπώς, ερευνήσαμε περαιτέρω την επίδραση της THC στα ανάντη και κατόντη

συμβάντα που ρυθμίζουν την ενότητα ERK του MAPK. Η έντονη ρύθμιση προς τα κάτω του φωσφο-Ραφ-1 συσχετίστηκε επίσης με μία αξιοσημείωτη μείωση στην φωσφορυλίωση του MEK, ενός κύριου υποστρώματος Raf-1, του φωσφο-ERK, του κύριου στόχου MEK υποστρώμα του ERK. [...] Με βάση τα στοιχεία που συνδέουν την απορύθμιση της εξέλιξης της PI3K / Akt με την απόπτωση, είναι δελεαστικό να επικαλεστούμε αυτόν τον μηχανισμό για να εξηγήσουμε την ικανότητα των THC και LY294002 να επάγουν κυτταρικό θάνατο σε κύτταρα Jurkat. Ωστόσο, η ταυτοποίηση των ειδικών συμβάντων που είναι υπεύθυνες για τη θνητότητα που προκαλείται από τον αναστολέα του PI3K παραμένει ένας στόχος που δεν είναι πειστικός.» «Wentao Jia, Venkatesh L. Hegde, Narendra P. Singh, Daniel Sisco, Steven Grant, Mitzi Nagarkatti and Prakash S. Nagarkatti

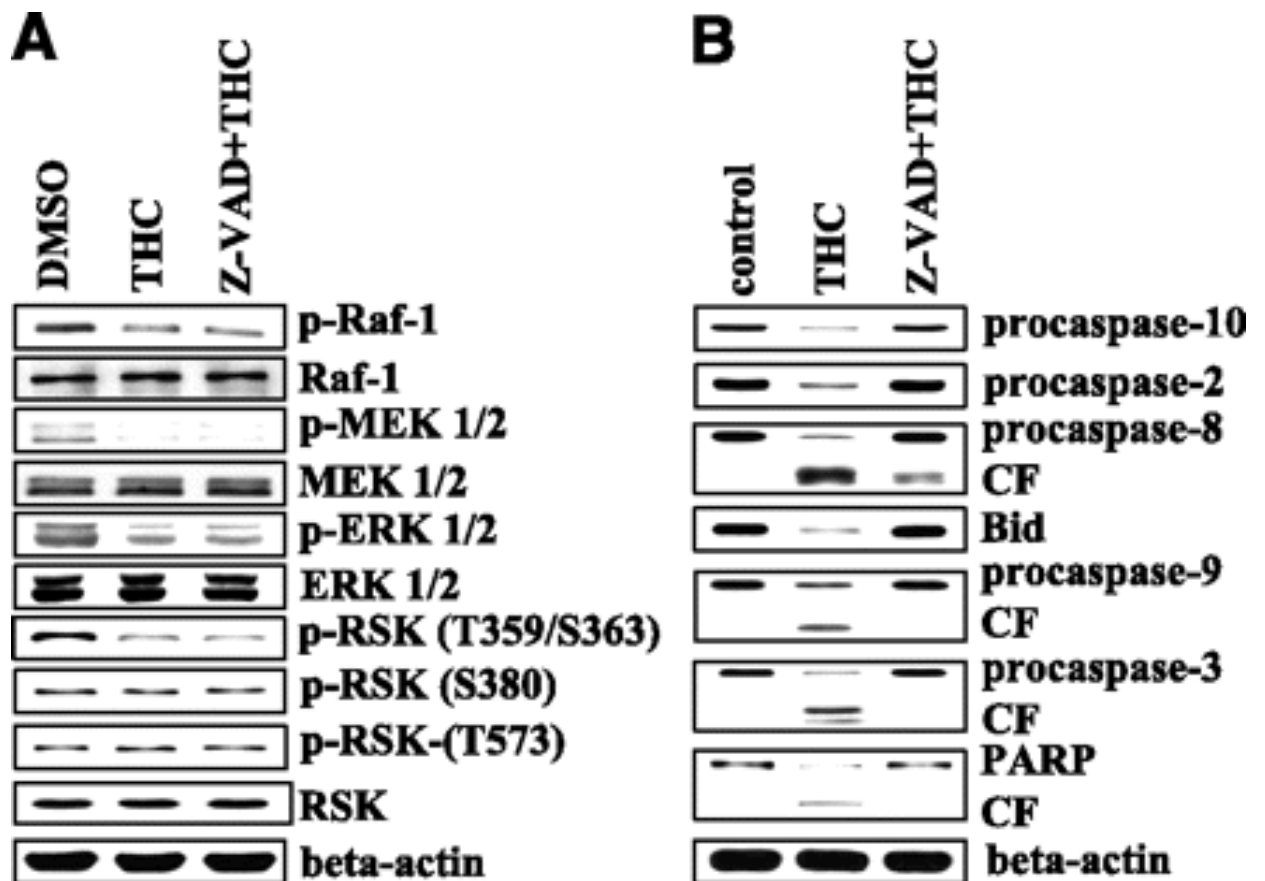
DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0193 Published August 2006».

Αυτά ήταν τα συμπεράσματα κάποιων από των πολλών ερευνών που έχουν γίνει επάνω στο πως η κάνναβη και τα ενδοκανναβιδοειδή μπορούν να διευκολύνουν τους ασθενείς με καρκίνο, σε κάθε μορφή του και συγκεκριμένα σε ασθενή με λευχαιμία σε μια θεραπεία χωρίς τόσες παρενέργειες, πιο φιλική στον οργανισμό ίσως και πιο αποτελεσματική.

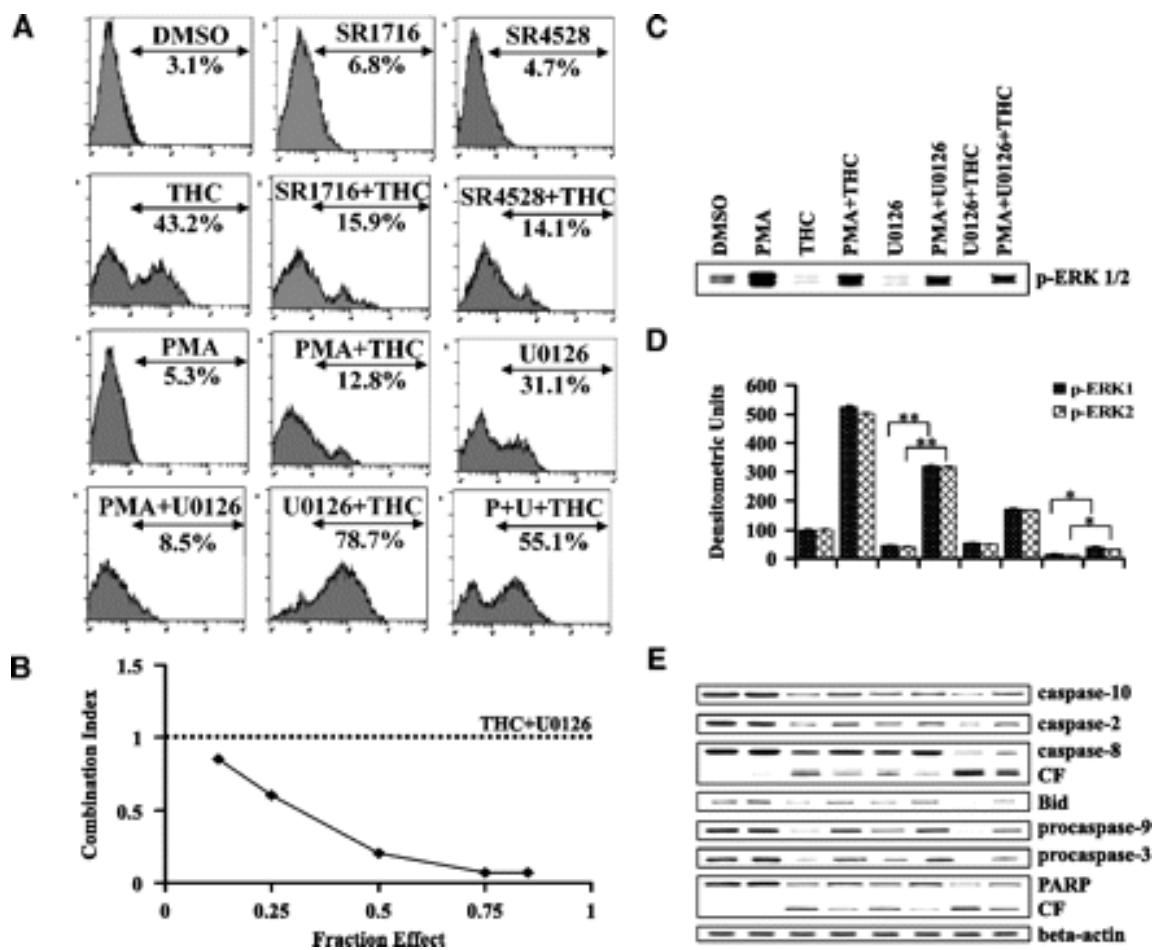


25Εικόνα 4.3.2 Επιδράσεις της THC στη σηματοδότηση Raf-1 / MEK / ERK σε κύτταρα Jurkat





26 Εικόνα 4.3.3 Επίδραση της έκθεσης των κυττάρων Jurkat στον αναστολέα pan-caspase, Z-VAD-FMK



27Εικόνα 4.3.4 Role of ERK action in the regulation of THC-induced apoptosis.

## ■ Συμπεράσματα

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο, όπου είναι και το τελευταίο καταγράφονται τα συμπεράσματα της εργασίας αυτής όπου βασίστηκε σε πηγές και σε δημοσιευμένες έρευνες με σκοπό την αναγνώριση ενεργειών που γίνανε επάνω στις φαρμακευτικές ιδιότητες του φυτού της Κάνναβης και πως θα μπορούσαμε να το αξιοποιήσουμε και μελλοντικά.

Αναλυντας την ιστορία του φυτού είδαμε πως υπάρχει μέσα στην οικογένεια των φαρμακευτικών βοτάνων από από πολλές χιλιετίες πιο πριν και χρησιμοποιήθηκε καθαρά ως ηρεμιστικό και ανακουφιστικό μέσο για ασθένειες και παθήσεις καταπραΐνοντας ή εξαλείφοντας τα συμπτώματά τους. Ήταν ένα βότανο “σωτηρίας” πριν αποτελέσει ανταγωνισμό στις μεγάλες βιομηχανίες και εταιρίες φαρμάκων και γίνει το φυτό “ναρκωτικό” αναζητώντας πια στις έρευνες το πως καταστρέφει αντί να βοηθά τον ανθρώπινο οργανισμό. Είδαμε επίσης το πως δίχασε τον κόσμο και με την συνεχόμενη απαγόρευση και άρση του κατά τους καιρούς, φτάνοντας στο σήμερα προσπαθώντας να κερδίσει μια θέση μέσα στα φαρμακευτικά προϊόντα.

Συνεχίζοντας, έγινε αναφορά στην χημεία του φυτού, δηλαδή στη σύνθεσή του και στις ουσίες που παράγει, στα μορφολογικά του χαρακτηριστικά που το κάνουν ξεχωριστό, όσο και στα είδη που συναντάμε. Ακόμη, σχολιάσαμε τις καλλιεργητικές του ανάγκες και απαιτήσεις του φυτού που όπως είδαμε προς όφελός μας είναι ένα φυτό με ελάχιστες απαιτήσεις κατά την ανάπτυξη του. Κλείνοντας τονίσαμε κάποια συχνά λάθη που γίνονται κατά την καλλιέργεια δίνοντας κάποιες πληροφορίες-κλειδιά.

Τέλος, φτάνοντας στο κύριο θέμα της εργασίας είδαμε πως η κάνναβη μπορεί να αποτελέσει φαρμακευτικό μέσο πιο φιλικό προς τον άνθρωπο όπως έδειξαν και οι έρευνες για τις τρεις κατηγορίες ασθενειών που θήξαμε. Κοινός παράγοντας κάθε επιστημονικής έρευνας έβγαине πως η κάνναβη και τα συνθετικά της, με ιατρική χορήγηση και σε συγκεκριμένη μορφή και δοσολογία μπορεί να βοηθήσει στην

αποκατάσταση της ομοιόστασης. Είδαμε επίσης πως επιδρά σε επιληπτικά σοκ, αποδείχθηκε πως έχει θετικές επιδράσεις στα συμπτώματα της σχιζοφρένειας και της διπολικότητας και κλείνοντας αναφέραμε κάποιες κλινικές μελέτες στο πως τα φυτικά κανναβιδοειδή αποτρέπουν την δημιουργία καρκινικών κυττάρων όσο και ηρεμώντας τον οργανισμό από τις παρενέργειες των θεραπειών που απαιτούνται.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1.Γιώργης Α. Οικονομόπουλος, (2014), Αθήνα, *Εκδόσεις Κέδρος, Α.Ε*

### ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1.Bourque et al.: «Cannabis abuse is associated with better emotional memory in schizophrenia. A functional magnetic resonance imaging study »

,*Psychiatry Res.*,2013 Oct., 30: 214(1), p.24-32

2.Brown A.I.: «Novel cannabinoid receptors», *Br J. Pharmacology*, 2007, 152: 567-575

3.Bambico F.R. et al.: «Cannabinoids elicit antidepressant – like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex», *The Journal of Neuroscience*, 27 (43): 738-42,2006

4.Campos A.C. et al.: «Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders», *Philosophical Transactions of a Royal Society B. Biological Sciences*, 367 (1607): 3364-3378, 2012

5.Cunha J.M. et al.: «Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and epileptic Patients » *Pharmacology*, 21 (1980): 175-185

6.Davis J.P. and Ramsey H.H.: «Antiepileptic Action of Marijuana-active Substances», *Federation Proceeding*, 8 (1949): 284-285

7.Denson T.F. and Earleywinw M.: Decreased Depression in Marijuana users  
*Addictive Behaviors* 31 (4) 738-42, 2016

8.Deiann S.: «Medical use of cannabis. Cannabidiol: a new light for schizophrenia?»,  
*Drug Test Anal.*, 2013 Jun., (1), p. 45-51

9.Gray Richard: «Cannabis could be used to treat epilepsy?» *The Daily Telegraph*, Retrieved 2011-04-20, 10 April 2011.

10.Grinspoon L. and Bakalar J.: *Marihuana the Forbidden Medicine* Yale University Press, N. Haven and London, 1993, p. 15 & p. 22.

11. Jiang W. et al.: «Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic and antidepressant like effects», *The Journal of Clinical Investigation*, 115 (11): 3014-16, 2005.
12. Joy J.E. et al.: *Marijuana and Medicine: Assessing the science base*. Institute of Medicine, Washington D.C., National Academy Press, 1999.
13. Kogel R.W. et al.: «Treatments of Spasticity in Spinal Cord Injury with dronabinol a Tetrahydrocannabinol Derivative», *American Journal of Therapeutics*, 2 (10), 799-805, 1995.
14. Kreitzer A.C and Malenka R.C.: «Endocannabinoid – mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models», *Nature*, 445 (7128): 643-7, 2005.
15. Maurer M. et al.: «Delta 9 – tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial», *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 240 (1) 1-4, 1990.
16. Mechoulam R. et al.: «Cannabidiol-recent advances», *Chemistry and Biodiversity*, 4 (8): 1678-1692, 21 Aug, 2007.
17. Pertwee R.G.: «Emerging strategies for exploiting Cannabinoid receptor agonists as medicines», *Br J. Pharmacology*, 2009, 156: 39-411
18. Schubart C.D. et al.: «Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences», *Schizophr. Res.*, 2011 Aug., 130 (1-3), p. 216-221
19. Spinal Cord Injury and Disease. Therapeutic Uses of Marijuana. Medical Marijuana Information Resource Centre. Retrieved 9 Aug, 2009.
20. Starowicz K. et al.: «Biochemistry and pharmacology of endovanilloids», *Pharmacology and Therapeutics*, 2007, 114: 13-33.
21. Wallace M.J. et al.: «The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy», *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 307: 129-137.
22. Watson S.J. et al.: «Marijuana and Medicine: Assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine Report», *Arch. Gen. Psychiat.*, 57: 547-522, 2000.
23. Zajicek J. et al.: «Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicenter randomized placebo – controlled trial», *Lancet*, 362 (9395): 1517-26, 2003.
24. Zuardi A.W. et al. «Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug», *Brazilian Journal of Medical and Biologist Research*, 39 (4): 421-9, 2006.

## ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΕΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

1. <https://www.leafscience.com/2017/10/16/indica-vs-sativa-whats-difference/>
2. <https://www.leafscience.com/2014/08/15/sativa-vs-indica-types-marijuana-infographic/>
3. <https://www.medicaljane.com/2013/07/25/cannabis-indica-as-explained-by-medical-jane/>
4. [https://weed-ellas.blogspot.com/2013/04/blog-post\\_22.html](https://weed-ellas.blogspot.com/2013/04/blog-post_22.html)
5. <https://www.dolcevitaonline.gr/2016/11/21/το-παγκόσμιο-δίλημμα-για-την-ταξινόμη/>
6. <https://herb.co/marijuana/news/indica-vs-sativa-whats-the-difference/>
7. <https://www.leafly.com/news/cannabis-101/sativa-indica-and-hybrid-differences-between-cannabis-types>
8. <https://www.leafly.com/indica/granddaddy-purple>
9. <https://www.leafly.com/news/growing/common-marijuana-growing-mistakes>
10. <http://www.paragogi.net/1080/h-kannavh-tote-kai-twra>
11. <https://θεραπευτικη-κανναβη.com.gr/2017/04/01/η-κλινική-κατάσταση-στη-θεραπεία-της-ε/>
12. <https://globenewswire.com/news-release/2016/03/14/819375/0/en/GW-Pharmaceuticals-Announces-Positive-Phase-3-Pivotal-Study-Results-for-Epidiolex-cannabidiol.html>
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954810>
14. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394006010093>
15. <http://jpet.aspetjournals.org/content/jpet/307/1/129.full.pdf>
16. <http://jpet.aspetjournals.org/content/307/1/129>