UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI

CORSO DI LAUREA IN

SCIENZE E TECNICHE PSICOLOGICHE - D.M. 509/99

TESI DI LAUREA

IN

PSICOLOGIA DELL'APPRENDIMENTO

"F*armaco di laboratorio vs. farmaco naturale:*

pianta di Canapa e suoi effetti nella Sclerosi Multipla"

RELATORE : Prof. Giulio Lancioni

CORRELATORE : Prof.ssa Tiziana Lanciano

CANDIDATA : Ilaria Di Palma

ANNO ACCADEMICO 2011-2012

Indice

Introduzione

1. Cos'è la Sclerosi Multipla

   1.1 Definizione
   1.2 Le cause della Sclerosi Multipla
   1.3 Chi colpisce e il ruolo dell'alimentazione
   1.4 Quali sono i sintomi della Sclerosi Multipla
   1.5 La diagnosi
   1.6 Decorso e Tipi di Sclerosi Multipla
   1.7 EDSS : la scala di disabilità per pazienti affetti da Sclerosi Multipla

2. La Farmacoterapia

   2.1 Trattamenti convenzionali
   2.2 Cannabinoidi e Sclerosi Multipla
   2.3 Cosa sono i Cannabinoidi
   2.4 Come agiscono i Cannabinoidi
   2.5 Gli Endocannabinoidi
   2.6 Effetti indesiderati della terapia con cannabinoidi

3. Lo stato della sperimentazione clinica

   3.1 Review
   3.2 Utilizzo nella Sclerosi Multipla – Testimonianze

4. Legislazione Italiana in materia di farmaci cannabinoidi

(Bologna, Via dell'Indipendenza - 1400 d.C.)

« **Quali condizioni dovrebbe soddisfare una MEDICINA IDEALE ?**

In primo luogo , una medicina del genere non deve essere tossica.

Deve essere utile in una molteplicità di situazioni, e infine, non dovrebbe essere troppo costosa.

La canapa soddisfa tutti questi requisiti.

Circa 2000 americani muoiono ogni anno per l'uso di aspirina.

In 25 anni di ricerche, non ho mai incontrato un singolo decesso imputabile alla canapa.

C'è una sola conclusione possibile : abbiamo ignorato una medicina importante »

Lester Grinspoon (M.D., associate professor emeritus of psychiatry at Harvard Medical School)

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce il termine *salute* come «stato di completo benessere fisico, psichico e sociale, e non soltanto come assenza di malattia». Essa viene considerata un diritto e come tale si pone alla base di tutti gli altri diritti fondamentali che spettano alle persone. L'obiettivo dell'OMS è, dunque, il raggiungimento da parte di tutte le popolazioni del livello più alto possibile di salute. Tutto ciò che in qualche modo altera il normale equilibrio dell'uomo e dell'ambiente è di per sé una minaccia alla salute, che può anche esser definita come uno stato di equilibrio tra la persona e il suo ambiente fisico, psichico e sociale. Si definisce *malattia* un'alterazione dello stato fisiologico e psicologico dell'organismo, capace di ridurre, modificare negativamente o persino eliminare le funzionalità normali del corpo. Prima della definizione dell'OMS il concetto di salute era di natura tipicamente medica perché definiva la salute come assenza di malattia e prendeva come punto di partenza la malattia intesa come deviazione dalle condizioni ideali di funzionamento e di integrità dell'organismo. Nel secolo XX si è imposta una visione nuova che allarga la comprensione della salute alle strutture sociali, lavorative, ricreative, educative, abilitative, alimentari. In quest'ottica la promozione della salute è più della rimozione delle patologie o il ripristino di un'ideale normalità organica, ma è promozione di comportamenti e condizioni di vita che permettono alla persona il conseguimento di un pieno benessere.

Facendo qualche passo indietro, nella storia della medicina ritroviamo Ippocrate, fondatore della *tèchne iatrickè*, ovvero la scienza medica. La malattia, ai tempi di Ippocrate era considerata un'alterazione dell'equilibrio naturale. Siccome la *physis*, la natura, fa sempre ciò che è meglio fare, il medico sarà solo un "servitore della natura". Egli deve porsi come obiettivo il raggiungimento di tre scopi principali : la salute, il sollievo delle sofferenze e il decoro visibile del malato. Ciò è possibile solo osservando tre principi: a) "favorire o almeno non pregiudicare" ("primum non nocère"), b) astenersi dall'impossibile, c) attaccare la causa del male. Oggi, una prassi fondamentale per ogni medico che si accinge ad intraprendere la sua professione è quella di fare un giuramento, il cd. "giuramento di Ippocrate". Sono tanti i punti importanti che impegnano ogni medico con il suddetto giuramento, in particolare ne citerò due, di fondamentale importanza:

« Consapevole dell'importanza e della solennità dell' atto che compio e dell'impegno che assumo, GIURO : "(..) di perseguire come scopi esclusivi la difesa della vita, la tutela della salute fisica e psichica dell'uomo e il sollievo della sofferenza, cui ispirerò con costante impegno scientifico, culturale e sociale, ogni mio atto professionale; (..) di attenermi nella mia attività ai principi etici della solidarietà umana, contro i quali, nel rispetto della vita e della persona non utilizzerò mai le mie conoscenze; (..)»

Queste sono innanzitutto norme etiche che sottolineano il valore del concetto di umanità, i principi basilari del "vivere con", spesso però restano norme ideali, perché il bisogno del paziente non coincide con l'ascolto e la risposta del medico.

Dal "Corpus Hippocraticum" si evince che Ippocrate traeva i suoi rimedi principalmente dalla natura. L'uomo, sin dalla sua origine ha tratto i suoi medicamenti dalla natura , per questo motivo ho scelto di dedicare questo mio lavoro alla conoscenza di una pianta che sin dall'antichità ha mostrato esser preziosa per le sue virtù terapeutiche e non solo, la Canapa. La Canapa è stata per lungo tempo utilizzata nell'alimentazione e per ricavarne fibra tessile; si ritiene , infatti, che questa pianta sia coltivata in Asia da migliaia di anni. La prima Bibbia a caratteri mobili venne stampata da Gutenberg su carta di canapa e lino. Da tempi immemorabili vestiti, stoffe e corde vengono ricavate dalla sua fibra. In Cina, le tracce della coltivazione della canapa risalgono al III millennio avanti Cristo.

La prima citazione nota dell'uso terapeutico è contenuta in un testo tradizionale della medicina cinese, il *Shen Nung Ben Ts'ao* che, secondo la leggenda, sarebbe stato composto nel 2737 a.C. dal mitico fondatore della scienza medica cinese, l'imperatore Shen Nung. La cannabis, considerata una panacea, veniva impiegata per la cura dei dolori di origine reumatica e gottosa, dei disturbi ginecologici, della malaria. Il chirurgo cinese Hua T'o, nel corso delle operazioni, la impiegava come anestetico. Oltre alla canapa contenente principi attivi, in Cina veniva utilizzato per scopi medici anche il seme di canapa. Risalgono al XIV secolo le prime indicazioni circa l'utilizzo dei semi dalle molteplici proprietà. I semi venivano somministrati nei casi di dismenorrea, di indigestione oppure nella tendenza alla debolezza intestinale, nel vomito, nelle intossicazioni e nella diarrea. Nelle malattie della pelle, nelle ulcere, nella lebbra e nelle ferite era molto diffuso anche l'utilizzo esterno dell'olio e del succo della pianta. La validità dell'utilizzo di semi e olio trova conferma nell'azione protettiva della canapa, dimostrata negli ultimi decenni e dovuta alla presenza degli acidi grassi essenziali.

In India, la medicina induista tradizionale, cosiddetta ayurvedica, ha continuato a svilupparsi anche in epoca moderna e costituisce ancora oggi il più importante sistema medico di riferimento. In diversi manuali di medicina ayurvedica, la cannabis è il rimedio indicato per stimolare l'appetito e contro la lebbra. Preparati a base di cannabis vengono inoltre indicati per favorire il sonno, scacciare i malumori, rinforzare l'energia vitale. Veniva inoltre impiegata nell'epilessia, nel mal di testa, nell'isteria, nelle nevralgie, nella sciatica, nel tetano e per combattere stati dolorosi e febbrili, per le convulsioni e gli spasmi muscolari, dolori da parto , disturbi mestruali, bronchite, asma e tosse.

Agli inizi del I secolo, la cannabis per uso medico venne introdotta a Roma. Plinio il Vecchio scriveva che il succo della pianta aveva l'effetto di " scacciare i vermi e tutte le altre creature dalle orecchie" e che " le radici cotte in acqua alleviano i crampi dei legamenti, la gotta e i dolori acuti.

Dioscoride, contemporaneo di Plinio, scienziato e medico greco nel suo *De materia medica* descrisse seicento piante, tra cui la cannabis, e le sue indicazioni terapeutiche. Galeno, uno dei più importanti medici dell'epoca antica, indicava i semi di canapa come rimedio contro i dolori da otite.

Fino alla fine del Medioevo, Plinio, Dioscoride e Galeno hanno costituito, per i medici europei, la fonte principale di ricerca medica.

Agli inizi del XX secolo, la guerra proclamata contro le sostanze stupefacenti in genere, portò anche a screditare l'impiego della cannabis a scopi medici. Inoltre, lo sviluppo di medicinali di sintesi comportò l'abbandono dei prodotti naturali e quindi, della canapa, fino a che, tra le fine degli anni quaranta e l'inizio degli anni Cinquanta, l'interesse medico nei confronti della cannabis trova un nuovo impulso, grazie alle ricerche di Adams e Loewe(1948).

Negli anni Sessanta l'interesse per la ricerca sulla cannabis si intensifica, in particolare con l'identificazione esatta del Delta-9-tetraidrocannabinolo(THC) da parte di Raphael Mechoulam(1964), fino ad arrivare agli anni Ottanta, in cui vengono scoperti i recettori dei cannabinoidi(Devane, Dysarz, Jhonson, Melvin & Howlett, 1988). Agli inizi degli anni Novanta, viene poi individuata una sostanza prodotta dal nostro organismo che si lega ai recettori dei cannabinoidi, l'Anandamide, dalla parola sanscrita *ananda,* beatitudine e da *amide,* struttura chimica (Mechoulam & Devane,1992). Le possibilità di cura offerte dalla cannabis sono oggi ampiamente documentate e le ricerche in corso in numerosi paesi stanno progressivamente ampliando e precisando le nostre conoscenze. Molti sono gli studi relativi all'utilizzo della cannabis anche nelle patologie autoimmuni, in particolare nella Sclerosi Multipla, oggetto della mia tesi.

L'effettiva possibilità dell'uso terapeutico incontra però ancora enormi difficoltà, e tali difficoltà si ripercuotono essenzialmente sul corpo malato di tante persone, costrette a lottare non solo contro la propria condizione, ma anche e soprattutto per riuscire ad ottenere quello che reputano "il farmaco della salute".

Chi può conoscere meglio di se stessi il proprio corpo? A maggior ragione, se una persona sostiene di trarre beneficio da una sostanza naturale, che si è dimostrata più innocua di tanti farmaci, anche tra i più blandi a cui siamo avvezzi, e più innocua di tante droghe a cui siamo abituati : caffè, alcool, tabacco,ecc..come gli si può negare un tale diritto inalienabile, ovvero curare il proprio corpo nella maniera meno invasiva possibile? Da quest'ultima riflessione concludo questo lavoro dedicandolo anche e soprattutto ad Andrea, Lucia, Enrico, Celeste, Stefano, Fabrizio, Cristian, Gionatan e tante altre persone che ho avuto la fortuna di conoscere, le quali hanno dovuto fare i conti ognuno con la propria patologia, e che dopo aver incontrato la Canapa, la loro medicina, hanno ricominciato a vivere potendo godere di quello che per loro è la salute.

I°CAPITOLO

Cos'è la Sclerosi Multipla

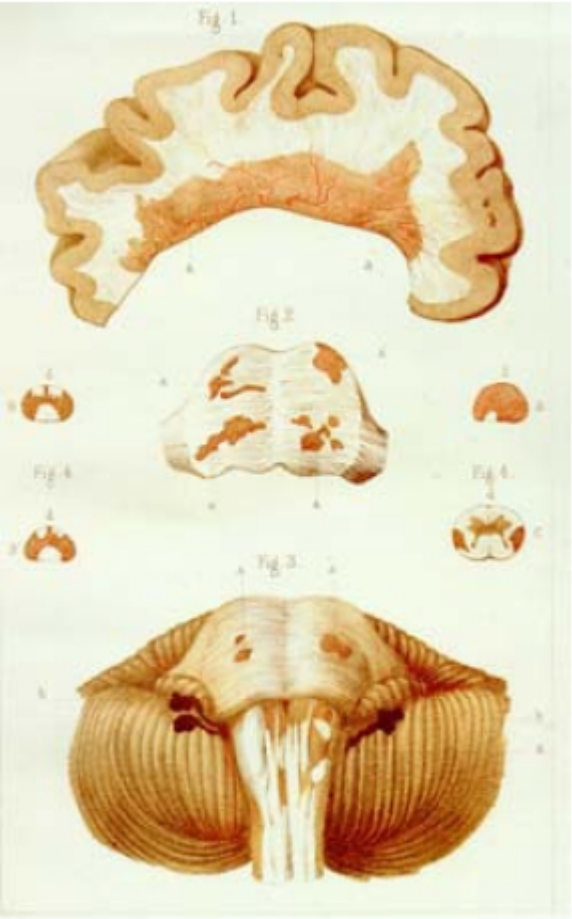


Fig.1 Prima illustrazione delle placche della Sclerosi Multipla (Charcot, 1860)

1.1 Definizione

La sclerosi multipla (SM) è una delle più comuni malattie che colpiscono il Sistema Nervoso Centrale (cervello e midollo spinale). La SM è una patologia infiammatoria demielinizzante. La mielina è una sostanza composta da acidi grassi che riveste i nervi, similmente a quanto avviene nel rivestimento dei fili elettrici, e questa sostanza consente la trasmissione rapida e coordinata degli impulsi. Sono la velocità e l'efficienza con le quali questi impulsi nervosi sono condotti che consentono l'esecuzione di movimenti armonici, rapidi e coordinati con poco sforzo conscio. Nella SM, la perdita di mielina (demielinizzazione) è accompagnata da una alterazione dell'abilità dei nervi a condurre gli impulsi elettrici da e per il cervello, e questa alterazione produce i vari sintomi presenti nella SM(Canal, Ghezzi & Zaffaroni, 2011).

Le aree in cui si verifica la perdita della mielina (placche o lesioni) appaiono come aree indurite (cicatrici): nella SM queste cicatrici appaiono in tempi ed in aree diversi del cervello e del midollo cerebrale - ed il termine "sclerosi multipla" significa letteralmente, cicatrici multiple. Le placche di sclerosi (per cui la SM è detta anche sclerosi a placche) si localizzano nell'encefalo e nel midollo spinale(Burks & Kennet Johnson, 2000).

1.2 Le cause della SM

La ricerca delle cause e dei meccanismi che scatenano la SM è ancora in corso. Alla base della perdita di mielina c'è un'alterazione nella risposta del sistema immunitario che, in condizioni normali, ha il compito di difendere l'organismo da agenti esterni, principalmente virus e batteri. Il sistema immunitario esercita questo controllo attraverso linfociti, macrofagi e altre cellule che circolano nel sangue e che, in caso di necessità, attaccano e distruggono i microrganismi estranei, sia direttamente sia attraverso la liberazione di anticorpi e altre sostanze chimiche. Nella SM il sistema immunitario attacca i componenti del sistema nervoso centrale scambiandoli per agenti estranei. Questo meccanismo di danno si definisce «autoimmune» o, più in generale, «disimmune».
Uno dei principali bersagli della risposta immunitaria alterata è la "proteina basica della mielina" che, come dice il nome, è uno dei costituenti della mielina stessa.

Le cellule del sistema immunitario attraversano le pareti dei vasi sanguigni, superando la barriera emato-encefalica, e penetrano nel sistema nervoso centrale causando infiammazione e perdita di mielina. La barriera emato-encefalica è una rete di capillari, che divide la circolazione sanguigna del cervello dal resto del torrente circolatorio, impedendo alla maggior parte delle sostanze e delle cellule di entrare nel sistema nervoso centrale(Canal, Ghezzi & Zaffaroni, 2011).

Le cause di questa alterazione nel funzionamento del sistema immunitario sono molte e sono argomento di innumerevoli ricerche. Nell'insorgenza della SM, giocano un ruolo fondamentale alcuni fattori come:

- l'ambiente e l'etnia (clima temperato, latitudine, origine caucasica, agenti tossici, livelli bassi di vitamina D);
- l'esposizione ad agenti infettivi(virus, batteri)soprattutto nei primi anni di vita;
- una predisposizione genetica.

Sarebbe l'insieme di più fattori a innescare il meccanismo autoimmunitario alla base dell'insorgenza dei sintomi (origine multifattoriale). La SM non è una malattia infettiva e non si trasmette da individuo a individuo. Analogamente, predisposizione genetica non significa che la SM sia ereditaria o che venga trasmessa dai genitori ai figli con i propri cromosomi(Burks & Kenneth Johnson, 2000).

1.3 Chi colpisce e il ruolo dell'alimentazione

L'alimentazione, in generale, è un fattore importantissimo per mantenere un buono stato di salute e prevenire molte patologie. Diventa maggiormente importante occuparsi della propria alimentazione se si è affetti da qualche tipo di patologia, in questo caso la sclerosi multipla. Se osserviamo la cartina della distribuzione del mondo dei casi di Sclerosi Multipla possiamo notare che è una malattia che ha il suo apice solo tra il 40° ed il 65° parallelo. Sebbene i Paesi ricchi in genere abbiano tassi più elevati di sclerosi multipla e i Paesi meno ricchi abbiano minori tassi di incidenza, esiste un'eccezione: il Giappone. Anche se i Giapponesi vivono in un Paese moderno, industrializzato, con tutto lo stress, l'inquinamento, e le abitudini al fumo comuni alle altre Nazioni industrializzate, la loro dieta a base di riso è più simile a quella dei Paesi poveri dove la sclerosi multipla è meno comune. Naturalmente, tutti i componenti di una dieta a base di cibi ricchi possono causare problemi, ma i grassi animali - specialmente quelli derivanti dai latticini - sono quelli più strettamente correlati allo sviluppo della sclerosi multipla. L'analisi dei tessuti cerebrali dimostra che i soggetti affetti da sclerosi multipla hanno un contenuto di grassi saturi nell'encefalo superiore a quello degli individui sani.

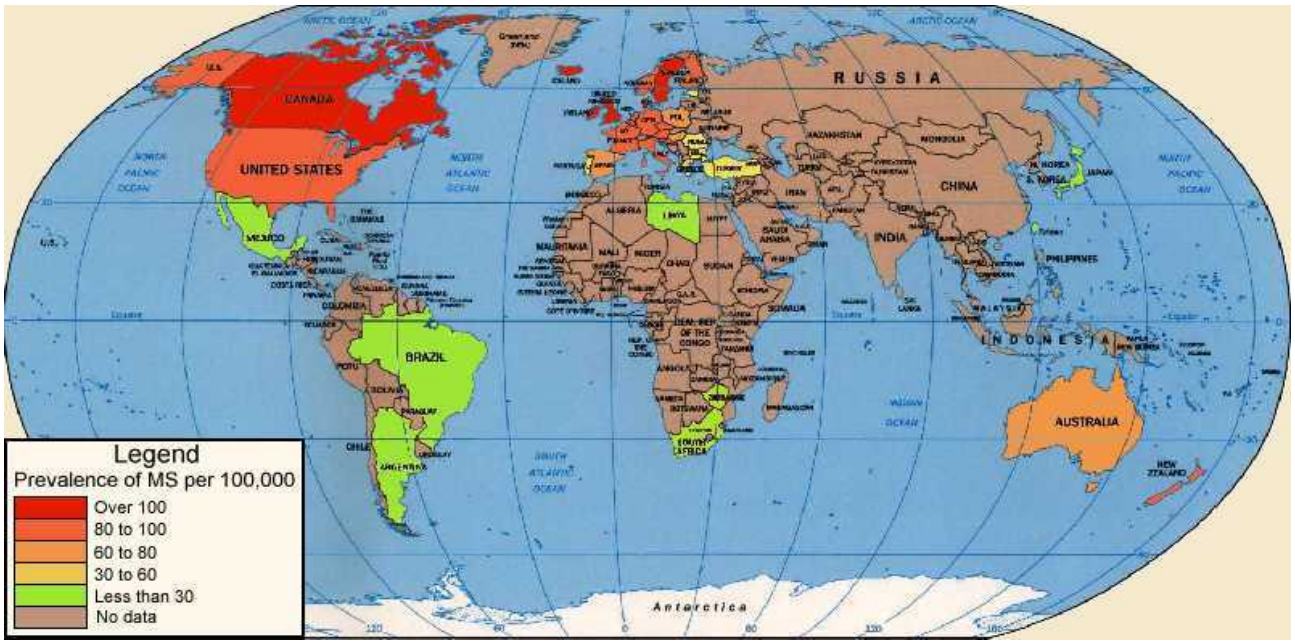


Fig.2 Incidenza della Sclerosi Multipla nel mondo (tratta da multiplesclerosis.org)

Ci sono due interpretazioni possibili sul perché la Sclerosi Multipla colpisce una certa persona piuttosto che un'altra: motivi genetici e motivi ambientali. Quando entrambi i genitori sono ammalati di sclerosi multipla, almeno il 6% dei figli si ammala a sua volta (Robertson, et al.1997).

Gemelli identici sviluppano la Sclerosi Multipla nel 20-30% dei casi, quindi la malattia sembra avere a che fare con il patrimonio genetico. È interessante notare però che nelle zone dove è alta l'incidenza di Sclerosi Multipla, i gemelli sviluppano la malattia anche nel 50-60% dei casi, mentre nelle zone in cui l'incidenza è bassa, si arriva al solo 2% dei casi. Inoltre, nei gemelli identici che vivono separati, la probabilità di sviluppare la Sclerosi Multipla diminuisce man mano che ci si allontana dal momento in cui hanno smesso di vivere insieme (Ebers et al. 1986; Mumford et al. 1994). In questa ipotesi la genetica fornirebbe la predisposizione, ma devono esserci altri fattori per scatenare la malattia. La combinazione di fattori genetici e fattori ambientali spiega perché non vi sia una corrispondenza diretta fra parenti di ammalati e persone che sviluppano la malattia, e perché in zone dove è alta l'incidenza non tutti abbiano la malattia. Quindi la Sclerosi Multipla è scritta nei geni che, in una determinata condizione ambientale, possono sviluppare questa malattia. Come si è visto nella cartina, ad alto rischio sono l'Europa, il Canada, gli Stati Uniti, l'Australia e la nuova Zelanda. A basso rischio è tutto il resto del mondo(Kurtze, 1980). Sembrerebbe una malattia che colpisce i 'bianchi'. Subito però si è notato che i

figli di immigrati in zone a rischio, provenienti dalle zone del mondo a bassa incidenza si ammalano nella stessa percentuale degli 'indigeni', e viceversa i figli di persone provenienti da zone ad alto rischio che si stabiliscano in zone a bassa incidenza, si ammalano meno. Ad esempio gli indiani nati a Londra si ammalavano nella stessa misura dei londinesi (Elian, Nightingale & Dean, 1990).

Anche in uno stesso paese la maggiore incidenza in alcune zone può essere notevole. Ad esempio in Norvegia la percentuale dei malati cresce di cinque volte nell'interno, mentre è assai bassa sulla costa (Alter,Yamoor & Harshe, 1977). In questo caso la genetica chiaramente non c'entra niente. Un fattore ambientale potrebbe essere la dieta. Il fatto che in un paese ad alto rischio come la Norvegia, le popolazioni di marinai della costa, che consumano molto pesce, abbiano un'incidenza molto minore della malattia degli abitanti delle fattorie dell'interno, consumatori di prodotti caseari, sembra indicare un'incidenza del regime alimentare. Come il caso del Giappone, paese con un clima come il nostro, ma dove la malattia è quasi sconosciuta, che consuma molto pesce, anche crudo, e molti semi oleosi e alghe. La teoria dell'alimentazione spiegherebbe perché ci si ammala di più nelle zone interne della Norvegia, rispetto alle zone costiere (consumo di olio di pesce, piuttosto che di burro); spiegherebbe perché i figli degli immigrati si ammalino quanto i locali, mentre i genitori, che mantengono le abitudini del paese di origine, si ammalino meno; spiegherebbe perché i giapponesi alle Hawaii si ammalino di più (mangiano più grassi), mentre gli europei meno (ne mangiano meno rispetto al paese d'origine). Una relazione diretta tra il consumo di acidi grassi saturi di origine animale e la frequenza di sclerosi multipla è stata suggerita per la prima volta da Swank nel 1950.

Per testare quest'ipotesi Swank (1952) ha intrapreso un'indagine sugli effetti di una dieta a basso contenuto di grassi saturi e relativamente ricca di grassi polinsaturi in pazienti con sclerosi multipla, seguiti per 34 anni. Questo studio è stato replicato più volte, la prima volta nel 1953, l'ultima nel 1970 e ha rivelato un marcato decremento nella frequenza di esacerbazioni della malattia. L'assunzione di grassi che avveniva prima della dieta (circa 125g al dì) viene ridotta a 20-30 g. Per grassi di intendono quei lipidi che contengono acidi grassi saturi che restano solidi a temperatura ambiente (20-22°C) e sono perlopiù di origine animale. I grassi saturi del burro e gli oli idrogenati vengono eliminati e i grassi animali vengono limitati a 15 g al dì. Cinque grammi di olio di fegato di merluzzo e oli vegetali, che restano fluidi a temperatura ambiente, vengono prescritti, potendo variare da 10 a 40 g al giorno, a seconda del paziente. Margarine, burro d'arachidi idrogenato e simili, vengono banditi. Anche gli oli di cocco e di palma, contenenti grassi saturi, sono esclusi dalla dieta a basso contenuto di grassi(a low-fat diet). La dieta contiene da 60 a 90 proteine, perlopiù provenienti dal pesce e dai frutti di mare, carne bianca di pollo o tacchino cotta senza pelle, latte scremato, carni magre, un uovo ogni tanto, verdure, cereali e noci. Per oli invece si intendono gli oli insaturi, esclusivamente vegetali, eccetto per l'olio di pesce. Tutti gli oli sono fluidi a temperatura ambiente e molti (i polinsaturi) sono fluidi anche a temperatura refrigerata.

Questo studio suggerisce, con poche eccezioni, che i pazienti affetti da SM sono molto sensibili o intolleranti agli acidi grassi saturi e che una grande assunzione di grassi animali può essere un importante fattore nel meccanismo della malattia. Per assicurare i migliori risultati clinici, l'apporto di grassi deve esser tenuto molto basso, secondo Swank e al., circa 15 g. al dì, esclusi i grassi frazionati, che non devono eccedere i 5 g. al giorno. Anche la tempestività del trattamento influisce nel prosequio della malattia. Sia gli uomini che le donne che hanno cominciato la dieta subito dopo l'insorgenza dei sintomi hanno avuto riscontri migliori di chi l'ha intrapresa più tardi. In particolare, le donne sembrano peggiorare più lentamente rispetto gli uomini, molto probabilmente per il fatto che consumano meno grassi di quanto lo facciano gli uomini. In sinergia con quanto sostenuto da Sinclair (1956) e Thompson (1971), lo studio evidenzia che il fattore causale nella SM è una relativa deficienza di acidi grassi essenziali piuttosto che un eccesso di consumo di acidi grassi saturi. Gli acidi grassi sono per definizione "essenziali" per l'uomo nel senso che, poiché non sono sintetizzabili dall'organismo è necessario che vengano assunti con l'alimentazione.

Gli acidi grassi essenziali (omega 3, 6, 9), presenti nell'olio di pesce, oltre che negli oli vegetali di lino, girasole, d'oliva e, con un rapporto ottimale di 3:1 tra omega 6 e omega 3, nell'olio di semi di canapa spremuto a freddo, sono efficaci nel trattamento della sclerosi multipla, fanno sentire meglio i pazienti e incrementano la loro energia. Un supplemento di acidi grassi essenziali fino a 30 g al dì ha mostrato la presenza di un decremento nei tassi di ricaduta della SM. Si era già osservato precedentemente, e anche in questo studio, che l'incremento del consumo di olio è accompagnato da una diminuzione nell'assunzione di grassi. Dunque un supplemento di 30 g di olio al giorno può esser correlato a una diminuzione quotidiana di assunzione di grassi fino a 60g.

La dieta inoltre spiega perfettamente come avvenga la falla nella Barriera emato-encefalica. Il consumo di grassi saturi infatti può portare alla formazione di microemboli di grasso aggregato (Swank & Dugan, 1987) che portano a micro rotture della Barriera, attraverso le quali il sangue penetra nel sistema nervoso centrale e attacca la mielina. In questo modo si spiegherebbe come una dieta ricca in grassi saturi, in persone geneticamente predisposte, possa portare allo sviluppo della Sclerosi Multipla. Per eliminare i microemboli di grassi saturi che causano danni nella Barriera, oltre a limitare l'assunzione di grassi , è quindi opportuno aumentare il consumo di grassi polinsaturi, dato che questi aiutano a disaggregare i composti di grassi saturi presenti nel corpo. Si tratta dell'olio di girasole, dell'olio di lino, dell'olio di germe di grano, e ultimo, ma primo per completezza, l'olio di semi di canapa, tutti spremuti a freddo.

Swank dopo aver seguito 150 pazienti per 34 anni, ha comparato i risultati ottenuti con questi gruppi con i risultati di un gruppo di pazienti di un'altra clinica che non seguivano la sua dieta. Questi sono i suoi risultati: «La media di ricadute nei

pazienti che non seguono la dieta è di una l'anno, in coloro che seguono la dieta è di 0,05 l'anno: una riduzione del 95%. Inoltre gli attacchi sono più leggeri. Nel gruppo di pazienti che non seguiva la dieta, dopo dieci anni il 50% era finito sulla sedia a rotelle, mentre fra quelli che la seguivano il 25%. Se poi osserviamo i dati di coloro che avevano cominciato la dieta nelle prime fasi della malattia e che non presentavano invalidità, dopo venti anni il 95% di loro non presentava alcun peggioramento o addirittura era leggermente migliorato. È chiaro quindi che è necessario cominciare la dieta nelle prime fasi della malattia, prima che sia presente una qualche grado di invalidità. Ma è soprattutto la mortalità a risentirne: dopo 15 anni, il tasso di mortalità nei gruppi non trattati variava fra il 20% e il 28%, mentre fra coloro che seguivano al dieta era del 6%. Dopo 30 anni il tasso di mortalità per coloro che non seguivano al dieta era del 63%, del 18% in quelli trattati. Dopo 36 anni il 70% di quelli che non la seguivano erano morti, mentre solo il 21% di quelli che seguivano la dieta povera in grassi (morti di morte naturale).(Swank, Brewer Dugan,1995)»

Studi relativamente recenti sulle abitudini alimentari degli ammalati di SM sono stati fatti a Ferrara (Granieri et al. 1994) e in una cittadina croata e dimostrano che la Sclerosi Multipla è preceduta da una dieta ricca di grassi saturi nell'infanzia (quando si completa il processo di mielinizzazione), rispetto a un gruppo di controllo di persone non ammalate(Sepcic , Mesaros , Materljan , Sepic-Grahovac, 1993).

Un altro studio italiano (Di Biase & Salvati, 1997) è interessante proprio perché arriva a consigliare la dieta per tenere sotto controllo la SM: "Nel cervello dei topi, lo sviluppo della mielina avviene dopo la nascita e l'ambiente può disturbarla. [...] la mancanza di acidi grassi essenziali (EFA) causa la scarsa mielinizzazione. [...] Studi successivi hanno mostrato che i valori della proteina della mielina sono più alti nei figli degli animali nutriti con acidi grassi polinsaturi, che in quelli nutriti con acidi grassi saturi (es. margarina), ma il meccanismo di azione è ancora sconosciuto. Anche la formazione di mielina nel cervello umano può essere disturbata o migliorata da fattori ambientali. La mancanza di acidi grassi essenziali è stata studiata come importante per lo sviluppo del sistema visivo. L'aver notato che gli acidi grassi della dieta possono portare ad alterare la composizione della membrana ha portato all'utilizzo di diete modificate per alcune patologie del sistema nervoso centrale. Per esempio [...] l'Adrenoleucodistrofia [...] Infine una dieta che riduce l'assunzione di grassi acidi saturi e aumenta l'assunzione di quelli polinsaturi è suggerita per la sclerosi multipla, dal momento che l'acido linoleico nel loro plasma e gli eritrociti sono stati osservati. Tale dieta sembra capace di ridurre al gravità degli attacchi.»

1.4 Quali sono i sintomi della SM?

La sclerosi multipla (SM) è una malattia molto variabile e i sintomi dipendono dalle aree del sistema nervoso che sono state colpite. Nella SM vi è un andamento patologico dai caratteri netti ed ogni persona affetta da SM presenta un quadro sintomatologico diverso, il quale varia di tanto in tanto, e nella stessa persona esso può persino cambiare sia in severità che in durata. I sistemi comunemente colpiti includono:

- la visione
- la coordinazione
- la forza
- la sensibilità sensoriale
- la parola
- il controllo delle vescica urinaria
- la sessualità
- le funzioni cognitive

Non vi è una SM tipica. Molti pazienti affetti da SM presentano più di un sintomo e, sebbene vi siano sintomi che sono comuni a molti pazienti, nessuno di loro presenta tutti i sintomi rilevati nel quadro morboso. Tra i disturbi associati vi sono :

Disturbi visivi:

- offuscamento visivo
- diplopia
- neurite ottica
- movimenti oculari rapidi involontari
- raramente perdita totale delle vista.

Equilibrio e problemi di coordinazione:

- perdita di equilibrio
- tremore
- camminata incerta (atassia)
- senso vertiginoso
- mancanza di sensibilità ad un arto
- mancanza di coordinazione

Debolezza:

- questo sintomo può colpire in maniera particolare le gambe e la deambulazione

Spasticità:

- l'alterato tono muscolare può produrre spasticità o rigidità muscolare che può impedire la deambulazione
- spasmi

Sensazioni alterate:

- formicolii
- intorpidimento della sensazione tattile (parestesia)
- sensazioni di bruciore in un'area del corpo
- dolore facciale (quale neuralgia del trigemino)
- dolore muscolare
- altre sensazioni di natura indefinita

Anormalità del linguaggio:

- rallentamento della parola, pronuncia difettosa delle parole
- cambiamenti del ritmo della parlata

Fatica:

- Un tipo di fatica generale debilitante che è imprevedibile e sproporzionato all'attività che si compie.
- La fatica è uno dei sintomi più comuni (ed uno dei più fastidiosi) della SM

Movimenti della vescia urinaria e dell'intestino:

- i problemi della vescica urinaria includono la necessità di minzione frequente e/oppure impellente, svuotamento incompleto e a volte anche in-appropriato.
- i problemi intestinali includono costipazione e, infrequentemente, perdita di controllo dello sfintere

Sessualità ed intimità:

- impotenza, eccitazione sessuale, perdita di sensazione

Sensibilità al calore:

- questo sintomo, molto comune, causa un peggioramento transitorio dei sintomi

Disturbi cognitivi ed emotivi:

- problemi di memoria a breve termine, di concentrazione, di giudizio e ragionamento

Mentre alcuni di questi sintomi sono immediatamente percepiti, altri quali l'estrema fatica, l'alterazione delle sensazioni, i problemi di memoria e di concentrazione sono spesso sintomi 'celati'. Può essere difficile descrivere questi ultimi alle altre persone e, a volte, i familiari e la persona che bada all'ammalato non si rendono conto degli effetti esercitati dai sintomi sulla persona affetta da SM e sull'impiego, sulle attività sociali e sulla qualità della vita (Canal, Ghezzi & Zaffaroni,2011; Burks, Kenneth & Johnson, 2000)

1.5 La diagnosi

Le fasi iniziali della sclerosi multipla (SM) possono essere caratterizzate da un'anamnesi di sintomi vaghi che spontaneamente si risolvono o si attenuano e che possono essere ascritti ad un gran numero di patologie. Quindi, prima che venga suggerita l'ipotesi di SM, può trascorre un lungo periodo di tempo ed essere coinvolto un lungo processo diagnostico. D'altra parte, una possibile diagnosi di SM può essere molto più definita, per la presenza di sintomi classici (es.: neurite ottica) e di una distinta cronologia degli attacchi. Il neurologo richiede prova che i tipi di deficit neurologici indichino il coinvolgimento di almeno due aree diverse del sistema nervoso centrale con effetti verificatisi in due tempi diversi. La SM è essenzialmente una diagnosi clinica e non vi sono test che sono specifici alla malattia e nessun test è conclusivo al 100%. Quindi, per determinare una diagnosi di SM sono necessari diversi test e varie procedure, includenti le seguenti indagini cliniche:

Anamnesi

Il medico farà l'anamnesi medica che includerà segni pregressi dei sintomi come pure lo stato attuale della vostra salute. Alcuni tipi di sintomi, il loro esordio ed andamento possono suggerire la SM anche se, per confermare questa diagnosi, saranno necessari una visita medica completa e tutta una serie di test diagnostici.

Esame Neurologico

Il neurologo eseguirà delle indagini per verificare se vi sono anormalità a livello delle vie nervose. Alcuni dei segni neurologici più comuni coinvolgono cambiamenti nei movimenti oculari, nella coordinazione degli arti, debolezza, equilibrio, sensazioni, parola e riflessi. Tuttavia, questo esame non può determinare le cause provocanti l'anormalità e quindi devono essere eliminate altre possibili cause di malattia che producono sintomi simili a quelli della SM.

Test di Evocazione dei Potenziali Visivi e Auditori

Quando si verifica la demielinizzazione, la conduzione dei messaggi lungo i nervi può subire un rallentamento. I potenziali evocati misurano il tempo occorrente al cervello per ricevere ed interpretare i messaggi (conduzione della velocità nervosa). Ciò viene effettuato ponendo elettrodi di piccole dimensioni sul capo che monitorizzano le onde cerebrali di risposta agli stimoli visivi ed auditivi. Normalmente, la reazione del cervello a tali stimoli è quasi istantanea ma, se vi è demielinizzazione del sistema nervoso centrale può verificarsi un ritardo. Questo test non né è invasivo né doloroso e quindi non richiede il ricovero in ospedale.

Risonanza Magnetica Nucleare (MRI)

La scansione MRI è un test diagnostico più recente che permette di avere immagini dettagliate del cervello e del midollo, mostranti ogni area presentante sclerosi (lesioni o placche). Anche se questo è l'unico test che consente di vedere le lesioni presenti nella SM, esso non può essere considerato come conclusivo, soprattutto perché non tutte le lesioni possono essere evidenziate dallo scanner e perché molte condizioni morbose possono produrre anormalità identiche.
La MRI può chiaramente mostrare la dimensione, la quantità e la distribuzione delle lesioni e assieme alle altre evidenze di sostegno ottenute dall'anamnesi e dall'esame neurologico, costituisce un indicatore molto significativo verso la direzione di conferma della diagnosi. Inoltre, per l'abilità di misurare l'attività della malattia nel cervello e nel midollo spinale, la RMI è uno strumento molto utile nelle sperimentazioni cliniche vertenti alla determinazione della validità delle nuove terapie.

Puntura Lombare

In questo esame, il fluido cerebrospinale (il fluido che scorre nel cervello e lungo il midollo spinale) viene saggiato per la presenza di anticorpi. Gli anticorpi possono essere presenti non solo nella SM ma anche in altre malattie neurologiche. Una piccola quantità di fluido viene prelevata dal midollo spinale tramite un ago, inserito in uno spazio intravertebrale.
Dopo questo esame il paziente deve rimanere a letto per diverse ore e quindi può rendersi necessaria la sua permanenza in ospedale per una notte. Questa indagine può indicare la presenza di SM anche se un suo esito positivo non può ritenersi conclusivo. (Canal, Ghezzi & Zaffaroni,2011; Burks & Kenneth Johnson, 2000).

1.6 Decorso e Tipi di Sclerosi Multipla

È impossibile predire con esattezza il decorso che la sclerosi multipla (SM) avrà nel singolo soggetto colpito, tuttavia i primi cinque anni sono indicativi della manifestazione futura della malattia. Ciò si basa sul decorso della malattia nell'arco di tale periodo e sul tipo di malattia (a remissioni e ricorrenze o progressiva). Esistono diversi tipi di Sclerosi Multipla:

- *Sindrome Clinicamente Isolata (CIS):* si intende la comparsa di un episodio neurologico (sintomo o segno), che duri almeno 24 ore e che sia compatibile con una malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale. Una persona con una CIS può quindi avere un solo singolo sintomo neurologico causato da una singola lesione, o più segni o sintomi neurologici contemporaneamente, causati da più lesioni cerebrali.

- *Sclerosi Multipla Recidiva Remittente (SM-RR):* forma che si presenta con attacchi clinici acuti seguiti da regressione sintomatologica parziale o totale e dall'assenza di progressione della disabilità durante i periodi intercritici; questa forma, che è definita a riacutizzazioni e remissioni rappresenta l'80% dei nuovi casi, nonché é circa il 45% in termini di prevalenza. Per attacco di malattia si intende lo sviluppo di nuovi o il riacutizzarsi di vecchi sintomi o segni neurologici della durata di almeno 24 ore, non associato a febbre, infezioni o altre malattie intercorrenti.

- *Sclerosi Multipla Secondaria Progressiva (SM-SP):* rappresenta il 35% in termini di prevalenza. Essa è caratterizzata da una progressione continua della malattia, con o senza sovrapposizione di riacutizzazioni, dopo una fase di malattia descrivibile come SM-RR.

- *Sclerosi Multipla Primitivamente Progressiva (SM-PP*)**:** rappresenta circa il 10% delle forme e si caratterizza per l'esordio subdolo e il decorso progressivo assimilabile per caratteristiche cliniche alla forma secondariamente progressiva.

- *Sclerosi Multipla a decorso "benigno*"**:** dal punto di vista della severità clinica, si riconosce nell'ambito della SM-RR, la variante benigna (10% dei casi), che viene definita come quella forma che a 15 anni dall'esordio ha determinato solo una minima disabilità del paziente (non superiore a 3 della scala EDSS di Kurtzke,1983).

- *Sclerosi Multipla a decorso "maligno":* esistono poi rare forme maligne (5%) con decorso rapidamente progressivo che porta ad inabilità completa nel giro di poche settimane o mesi. La maggior parte dei pazienti presenta pertanto una gravità intermedia tra questi due estremi.

Il grado di inabilità raggiunto a cinque e dieci anni viene considerato un affidabile premonitore del decorso futuro della malattia. In questo ambito le variabili sono comunque numerose:

- una vasta percentuale di persone affette da SM (il 45% circa) non viene gravemente affetta dalla malattia, e conduce una vita normale e produttiva.
- un rilevante gruppo (40%) diventa progressivo dopo qualche anno di remissioni e ricorrenze.
- l'età a cui si rivelano i sintomi iniziali ed il sesso possono essere fattori indicativi del decorso a lungo termine della malattia.

Si deve tenere presente che numerose persone affette da SM continuano a vivere con inabilità sopportabili (es. stanchezza, alterazione della motilità, disordini della vescica). La durata della vita presunta delle persone affette da SM è praticamente normale (Canal, Ghezzi & Zaffaroni,2011; Burks & Kenneth Johnson, 2000).

1.7 EDSS: la scala di disabilità per pazienti affetti da sclerosi multipla

La disabilità neurologica, che dipende nei pazienti affetti da SM dall'attività lesiva del processo demielinizzante a carico del Sistema nervoso centrale, viene valutata secondo una scala istituita come EDSS (Expanded Disability Status Scale, Kurtzke, 1983).

- **EDSS =0**: Paziente con obiettività neurologica normale demielinizzante.

- **EDSS da 1 a 3.5**: Il paziente è pienamente deambulante, pur avendo deficit neurologici evidenti in diversi settori (motorio, sensitivo cerebellare, visivo, sfinterico) di grado lieve o moderato, non interferenti sulla sua autonomia.

Da un **EDSS =4 in su**, i disturbi della deambulazione diventano preponderanti per il calcolo della disabilità secondo quanto segue:

- **EDSS =4**: Paziente autonomo, deambulante senza aiuto e senza sosta, per circa 500 metri.

- **EDSS =4.5**: Paziente autonomo, con minime limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 300 metri.

- **EDSS =5**: Paziente non del tutto autonomo, con modeste limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 200 metri.

- **EDSS =5.5**: Paziente non del tutto autonomo, con evidenti limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 100 metri.

- **EDSS =6**: Il paziente necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato (bastone, grucce) per percorrere 100 metri senza fermarsi.

- **EDSS =6.5**: Il paziente necessita di assistenza bilaterale costante, per camminare 20 metri senza fermarsi.

- **EDSS =7**: Il paziente non è in grado di camminare per più di 5 metri, anche con aiuto, ed è per lo più confinato sulla sedia a rotelle, riuscendo però a spostarsi dal 14 stessa da solo.

- **EDSS =7.5**: Il paziente può solo muovere qualche passo. E' obbligato all'uso della sedia a rotelle, e può aver bisogno di aiuto per trasferirsi dalla stessa.

- **EDSS =8**: Il paziente è obbligato al letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. Di solito ha un uso efficiente di uno o di entrambi gli arti superiori.

- **EDSS =8.5**: Il paziente è essenzialmente obbligato al letto. Mantiene alcune funzioni di autoassistenza, con l'uso discretamente efficace di uno od entrambi gli arti superiori.

- **EDSS =9**: Paziente obbligato a letto e dipendente. Può solo comunicare e viene alimentato.

- **EDSS =9.5**: Paziente obbligato a letto, totalmente dipendente.

- **EDSS =10**: Morte dovuta alla patologia.

II CAPITOLO

La Farmacoterapia

2.1 Trattamenti convenzionali

Anche se, a oggi, non esistono terapie definitive che eliminino completamente la malattia, esistono però numerosi trattamenti che riducono l'incidenza e la severità degli attacchi nella maggior parte dei casi. I principali obiettivi che si pongono le terapie della SM sono:

- abbreviare le ricadute e ridurre la loro gravità (*corticosteroidi*),
- prevenire le ricadute e prevenire o ritardare la progressione della malattia (farmaci *immunomodulanti* e *immunosoppressori*).

In altri termini, i trattamenti impiegati nella sclerosi multipla vengono usati allo scopo di prevenire danni irreversibili alla mielina e agli assoni**,** che si verificano già nelle fasi iniziali della malattia; per questo motivo è importante agire tempestivamente (trattamento precoce), anche dopo il primo attacco di malattia, se il quadro clinico e neuroradiologico evidenziano già una compromissione anatomica. In considerazione della variabilità della sclerosi multipla e delle caratteristiche specifiche della singola persona, il trattamento deve essere individuato da caso a caso attraverso un rapporto di fiducia tra l'équipe del Centro clinico SM e la persona con sclerosi multipla(Canal, Ghezzi & Zaffaroni, 2011; Burks & Kenneth Johnson, 2000).

Terapie dell'attacco

I farmaci steroidei (corticosteroidi) vengono somministrati per pochi giorni o settimane al momento in cui si verifica un attacco (ricaduta) in modo da ridurne la durata e gli esiti residui. Il miglioramento clinico che essi determinano è rapido ma non duraturo. Si basano sull'uso dei farmaci steroidei (cortisonici), in particolare del metilprednisolone, sfruttandone l'effetto antinfiammatorio. Gli steroidi possono essere somministrati per via orale (compresse), o con iniezioni in muscolo o in vena, sotto forma di fleboclisi. Quest'ultima è la modalità di assunzione più frequentemente utilizzata (in genere 500 o 1.000 mg di metilprednisolone per 3-5 giorni). Gli effetti collaterali più frequenti sono ansia, insonnia e disturbi gastrici, per controllare i quali è pratica comune associare alla terapia steroidea un farmaco gastroprotettore.
Ben più rilevante è il fatto che gli steroidi sottraggono al corpo quell'elemento di fondamentale importanza che è il potassio.

Terapie a lungo termine

Si distinguono due grandi classi di terapie in grado di modificare il decorso naturale della malattia: immunomodulanti e immunosoppressori. A queste recentemente si è aggiunta una terza categoria farmacologica, quella degli anticorpi monoclonali, dei quali l'unico attualmente approvato è il natalizumab.

Immunomodulanti

Sono farmaci che regolano o modulano la risposta immunitaria pur senza diminuirla.

Glatiramer acetato : viene somministrato per iniezione sottocute, tutti i giorni (Il medico curante deve spiegare al paziente che, entro alcuni minuti dopo l'iniezione di Copaxone, può verificarsi una reazione associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: vasodilatazione (vampate di calore), dolore toracico, dispnea, palpitazioni o tachicardia. Gli *effetti collaterali* sono relativi a reazioni cutanee e dolore nella sede di iniezione. Talora si manifestano effetti indesiderati immediatamente dopo l'iniezione, caratterizzati da senso di dolore o oppressione toracica, respiro affannoso, palpitazioni, calore, orticaria, ansietà (Rovetto ,2003).

Interferone beta 1a e 1b

Fisiologicamente, gli interferoni sono sostanze immunomodulanti prodotte dall'organismo umano come difesa dai virus. I farmaci utilizzati nella SM sono prodotti sinteticamente dall'industria farmaceutica con la tecnica dell'ingegneria genetica, a "modello" della molecola umana. L'azione degli interferoni non è del tutto nota, tuttavia si ipotizzano tre meccanismi principali:

- inibizione dell'attivazione di cellule infiammatorie;
- inibizione del loro passaggio dai vasi sanguigni al sistema nervoso centrale;
- inibizione della produzione di sostanze infiammatorie nel sistema nervoso centrale.

Gli *effetti collaterali* non sono infrequenti ma di norma tendono a decrescere nel tempo: solo nel 10% dei pazienti gli effetti persistono. Consistono generalmente in: sintomi simil-influenzali, sintomi locali relativi all'iniezione, depressione, transitorio peggioramento della spasticità, del sintomo fatica e di insonnia e irritabilità, alterazioni del ciclo mestruale, effetto abortigeno se assunto in gravidanza, riduzione dei globuli bianchi e/o rossi, alterazione dei valori di funzionalità epatica (transaminasi, bilirubina), aumentato rischio di sviluppare una concomitante malattia autoimmune: miastenia gravis, connettivite, disfunzione tiroidea, epatite.

Immunosoppressori

Sono farmaci che provocano una generale riduzione dell'attivazione del sistema immunitario. L'unico immunosoppressore autorizzato per la cura della sclerosi multipla è il mitoxantrone (Novantrone®). Il mitoxantrone si è dimostrato efficace nel ridurre la frequenza di ricaduta (fino al 30% nell'arco di due anni), la gravità degli attacchi e il numero di nuove lesioni evidenziabili alla risonanza magnetica nelle persone con SM recidivante remittente. Vi sono inoltre altri immunosoppressori per i quali la SM non figura tra le indicazioni autorizzate ma che sono spesso prescritti dal neurologo, come l'azatioprina, il metotressato e la ciclofosfamide.

Il limite di queste terapie è rappresentato dagli *effetti collaterali*: tutti gli immunosoppressori possono provocare nausea, abbassamento del numero dei globuli bianchi, dei globuli rossi o delle piastrine, sofferenza del fegato e alterazioni del ciclo mestruale. Essendo teoricamente cancerogeni, questi farmaci non possono essere usati indefinitamente, mentre le donne che li assumono devono assolutamente evitare la gravidanza per il pericolo di malformazioni fetali (effetto teratogeno).

Anticorpi monoclonali

Sono molecole prodotte con sofisticate tecnologie di ingegneria biomedica, in grado di legare un bersaglio molto specifico e di modificare in tal modo la risposta immunitaria. Diverse sono le molecole di questo tipo in fase diversa di studio, anche se una sola è quella che ha ottenuto l'approvazione dal Ministero della Salute e quindi è già di comune impiego clinico, il natalizumab.

Natalizumab

È un anticorpo monoclonale in grado di limitare la migrazione dei linfociti dal sangue al sistema nervoso centrale. Il suo nome commerciale è Tysabri. In Europa, l'immissione in commercio del natalizumab è stata ritardata per verificare i rischi associati al trattamento con tale farmaco dopo che, negli Stati Uniti, tre pazienti in terapia con natalizumab (tali circa all'uno per mille dei trattati) avevano sviluppato la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), una grave e rara forma di malattia del sistema nervoso centrale determinata dal virus JC, frequentemente mortale.

Terapie sintomatiche

In questa categoria rientrano sia le terapie farmacologiche che l'insieme di trattamenti fisici e riabilitativi messi in atto per gestire i sintomi della SM in un'ottica di approccio interdisciplinare.
Le terapie farmacologiche attualmente a disposizione per poter affrontare i sintomi più comuni della SM ed arrivare ad una loro buona gestione sono molti e appartenenti a diverse classi farmacologiche, pertanto sono state riassunte nel seguente schema :

Trattamento farmaceutico per ansia/insonnia

Alprazolam (emivita* breve)
Lorazepam (emivita breve)
Diazepam (emivita lunga)

* Emivita = parametro farmacocinetico che indica il tempo richiesto per ridurre del 50% la quantità di un farmaco nel plasma o nel siero

Effetti collaterali: sonnolenza diurna, atassia(disturbo consistente nella progressiva perdita della coordinazione muscolare che quindi rende difficoltoso eseguire i movimenti volontari),vertigini, amnesia anterograda, confusione, irritabilità.
L'astinenza da tali farmaci provoca:
ansia, irrequietezza, insonnia, tremore, cefalea, sudorazione, affaticabilità, ipostenia, riduzione dell'appetito.
In caso di sovraddosaggio si possono riscontrare sintomi quali: stanchezza, atassia, confusione, ipotensione(pressione sanguigna arteriosa massima inferiore a 100 mm/Hg), coma.
Si può ricorrere inoltre alla somministrazione in vena del farmaco Flumazenil (antidoto nei casi di sovradosaggio).
2.1.3b Trattamento farmaceutico per depressione

Citalopram (SSRI,inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina)
Fluoxetina (SSRI,inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina)
Paroxetina (SSRI,inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina)
Sertralina (SSRI,inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina)

Effetticollaterali: ipotensione posturale, vertigini, tachicardia riflessa, sedazione, visione offuscata, secchezza delle fauci, tachicardia sinusale (1oo battiti al min), stipsi, ritenzione urinaria, disturbi mnestici, sedazione, aumento ponderale, ipotensione, sudorazione, disturbi dell'eiaculazione, ipotensione strutturale, tremori, irritabilità.
Inoltre, in caso si abuso, si va incontro alla cosiddetta " sindrome serotoninergica"

(diarrea, irrequietezza, agitazione, mioclonie, crisi epilettiche, ipertermia, delirium, coma) e alla "sindrome da sospensione degli SSRI"
(vertigini, ipostenia, nausea, cefalea, rebound della depressione, ansia, insonnia, deficit della concentrazione, parestesie).

Trattamento farmaceutico per fatica (astenia)

Amantadina farmaco inizialmente sviluppato come antivirale, ha dimostrato di essere anche efficace in alcune forme del morbo di Parkinson.
Gli *effetti collaterali* riguardano in particolare il SNC, quali: insonnia, vertigini, atassia, allucinazioni e convulsioni.

Modafinil farmaco stimolante, approvato prevalentemente per il trattamento della narcolessia ed i disturbi ad essa correlati .

Effetti collaterali: mal di testa, ansia, nervosismo, rinite. Effetti collaterali più rari ma più seri comprendono la sindrome di Steven-Johnson, un'elevazione marcata degli enzimi epatici, alterazioni psichiatriche.

Trattamento farmaceutico per dolore neuropatico e disturbi sensibilità

Carbamazepina Stabilizzante dell'umore, farmaco anticonvulsivante usato nell'epilessia, nel Diturbo Bipolare, nel disturbo schizoaffettivo, nel disturbo del controllo degli impulsi, nella neuropatia cronica)
Effetti collaterali : sonnolenza, tremore, difficoltà mnestiche, ipotiroidismo, discrasie ematiche, poliuria, calo dell'appetito, nausea, aumento ponderale.

Gabapentin Stabilizzante dell'umore,farmaco anticonvulsivante usato nell'epilessia, nel Diturbo Bipolare, nel disturbo schizoaffettivo, nel disturbo del controllo degli impulsi, nella neuropatia cronica)
Effetti collaterali : sonnolenza, tremore, difficoltà mnestiche, ipotiroidismo, discrasie ematiche, poliuria, calo dell'appetito, nausea, aumento ponderale.

Amitriptilina è un farmaco antidepressivo della famiglia degli antidepressivi triciclici.
Effetti collaterali : aumento ponderale,insonnia, sovrappeso, bocca secca, cambiamenti nell'appetito, sonnolenza, rigidità muscolare, nausea, stitichezza, irritabilità, confusione, visione offuscata, ritenzione urinaria e cambiamenti nella funzione sessuale.
Il *National Institutes of Health* americano ha emanato una nota in cui si avverte del rischio di pensieri suicidari o di atti di suicidio in bambini, adolescenti e giovani adulti che assumono Amitriptilina in varie posologie e confezionamenti

Pregabalin è un principio attivo di indicazione specifica nel trattamento del dolore neuropatico centrale e periferico.

Fra gli *effetti collaterali* più frequenti si riscontrano: edema, parestesie, vertigini, dispnea, tachicardia, diplopia, insonnia, vomito, secchezza delle fauci, disturbi della memoria.
Sospensione della terapia: il pregabalin deve essere sospeso con gradualità, riducendo il dosaggio progressivamente nell'arco di almeno 7 giorni.
Sindrome da astinenza: in seguito alla sospensione del trattamento con pregabalin può comparire sindrome da astinenza.
Ideazione e comportamenti suicidari: il trattamento con pregabalin è stato associato a cambiamenti dell'umore, a comparsa di depressione fino a ideazione e comportamenti suicidari.
Da una revisione condotta sui farmaci antiepilettici dalla FDA è stato evidenziato un lieve rischio di ideazione e comportamento suicidario associato alla terapia antiepilettica.
I farmaci oggetto dello studio sono stati:
carbamazepina, felbamato, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxacarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramato,valproato, zonisamide. Sono stati valutati gli studi clinici verso placebo in cui i farmaci antiepilettici sono stati impiegati per il trattamento dell'epilessia e altre patologie, inclusi disturbi psichiatrici. Sulla base dei dati disponibili, l'uso di un farmaco antiepilettico aumenta il rischio di pensieri e comportamenti suicidari di circa 2 volte rispetto al placebo (0.43% vs 0.22%).

Trattamento farmaceutico per <u>disfunzioni erettili</u>

Sildenafil (Indicato nel trattamento della disfunzione erettile)
Vardenafil (Indicato nel trattamento della disfunzione erettile)
Tadalafil (Indicato nel trattamento della disfunzione erettile)
*Alprostadil (*Indicato nel trattamento della disfunzione erettile)
La lista degli *effetti collaterali* e *avvertenze* è molto lunga.

Trattamento farmaceutico per <u>disturbi urinari</u>

Tolterodina (Trattamento della instabilità vescicale con sintomi di urgenza, frequenza o incontinenza da urgenza)
Oxibutinina (Trattamento della instabilità vescicale con sintomi di urgenza, frequenza o incontinenza da urgenza)
Cloruro di trospio (Trattamento della instabilità vescicale con sintomi di urgenza, frequenza o incontinenza da urgenza)
Solifenacina (Trattamento della instabilità vescicale con sintomi di urgenza, frequenza o incontinenza da urgenza)

Alfa-litici (Trattamento della instabilità vescicale con sintomi di urgenza, frequenza o incontinenza da urgenza)
Tossina botulinica

Trattamento farmaceutico per spasticità, consiste nella somministrazione di miorilassanti tradizionali come :

Baclofen
Dantrolene
Tizanidina
Diazepam
Clonazepam
Tossina botulinica

Trattamento farmaceutico per stitichezza

Lassativi formanti massa
Lassativi osmotici
Lassativi stimolanti
Microclismi
Supposte di glicerina

Trattamento farmaceutico per tremore posturale

Clonazepam
Gabapentin
Primidone
Diazepam

Trattamento farmaceutico per disturbi parossistici

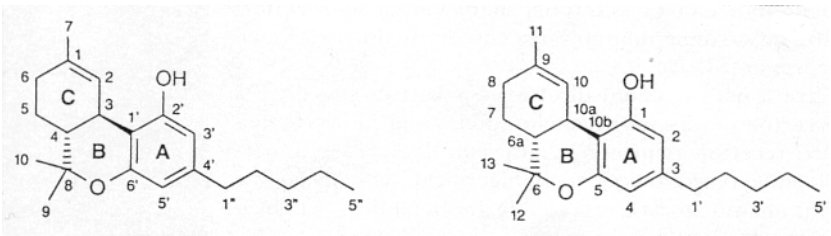
Carbamazepina
Gabapentin
Topiramato
Clonazepam
Difenilidantoina

2.2 Cannabinoidi e sclerosi multipla

I farmaci contenenti derivati della cannabis esistono da diversi anni: possono essere sintetici, cioè contenenti sostanze ottenute da procedimenti industriali, o di origine naturale. Alcuni sono in uso autorizzato per determinate patologie, per la sclerosi multipla le ricerche sono ancora in corso. Gli studi sui cannabinoidi nella SM seguono due direzioni: quella di valutare i cannabinoidi come possibili trattamenti sintomatici e come eventuali trattamenti di base, analizzando le sue potenzialità neuroprotettive. In paesi come Canada, Gran Bretagna, Olanda, Belgio, California, Oregon, farmaci a base di cannabis sono stati autorizzati da tempo per il trattamento di svariate patologie. Ad oggi nessun prodotto a base di cannabis è commercializzato in Italia. Per poter usufruire di tali prodotti si deve ricorrere all'importazione dall'estero, presso le ditte produttrici.

2.3 Cosa sono i Cannabinoidi

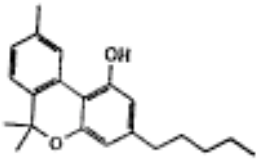
Nella pianta *Cannabis Sativa* sono state identificate più di 600 sostanze chimiche differenti (terpenoidi, flavonoidi),oltre 60 delle quali appartengono alla famiglia dei cannabinoidi. Il *delta-9-tetraidrocannabinolo* (THC) è generalmente considerato il capostipite di questa famiglia di sostanze ed è quello su cui sono state effettuate più ricerche. Si trova nelle propaggini di tipo oleoso che crescono sul fiore della pianta.



Strutture Δ1-THC e Δ9-THC (Mechoulam,1964)

Il *cannabidiolo* (CBD), è un composto non-psicoattivo della canapa, privo cioè di effetti sul cervello, ma tuttavia in grado di modulare l'azione del THC a livello cerebrale, prolungandone la durata d'azione e limitandone gli effetti collaterali.

È inoltre di per sé dotato di una certa efficacia quale farmaco anticonvulsivante, sedativo e analgesico. Aiuta a combattere il diabete,le infezioni batteriche e i tumori maligni. Questo composto aiuta anche a proteggere i nervi e ha effetti ben documentati contro le psicosi e contro gli stati d'ansia.



Struttura CBD (Mechoulam,1964)

La *tetraidrocannabivarina*(THCV) in alte concentrazioni accelera il raggiungimento dello stato euforico, ma ne riduce sensibilmente la durata.
Questo cannabinoide sembra avere caratteristiche utili a combattere il diabete di tipo II ,oltre ad aver mostrato un effetto protettivo e preventivo contro i tumori maligni.
La *cannabicromina* (CBC) è un composto ancora poco conosciuto che sembra in grado di combattere stati di depressione e le infiammazioni. nHa mostrato, peraltro, un chiaro effetto inibitore nei tumori al seno e nella leucemia. L'industria farmaceutica ha prodotto differenti cannabinoidi sintetici(Crombie & Crombie 1979).

Alcuni di questi sono stati registrati per uso terapeutico e vengono commercializzati in alcuni paesi. Va fatto notare che i derivati sintetici sembrano mostrare minore efficacia e maggiore incidenza di effetti collaterali rispetto ai derivati naturali, a tutt'oggi preferiti da molti pazienti. La maggior tollerabilità dei prodotti naturali pare correlata all'associazione del Δ9-THC con il CBD, sostanza in grado di modulare l'azione del primo attenuandone gli effetti collaterali e prolungandone la durata d'azione. La maggior efficacia dei cannabinoidi naturali può essere inoltre legata alle diverse vie di somministrazione: in particolare l'inalazione comporterebbe chiari vantaggi (rapidità d'azione, maggior biodisponibilità) rispetto all'assunzione per via orale. L'inalazione tramite *vaporizzatore* è considerata la modalità ottimale di assunzione del farmaco : la vaporizzazione si ottiene a temperature inferiori a quella di combustione, evitando così lo sviluppo di sostanze irritanti e cancerogene, pur garantendo la rapidità d'azione ottenuta col fumo.
Al fine di ottenere prodotti efficaci e ben tollerati, sono in corso studi per mettere a punto farmaci di derivazione naturale (estratti dalla pianta), a differente contenuto di THC , CBD e di altri cannabinoidi. Dal 1 settembre 2003 nelle farmacie olandesi sono presenti quattro specialità medicinali a base di infiorescenze di Cannabis Sativa, a contenuto standardizzato di THC e CBD: il Bedrocan, Bedrobinol, Bediol e Bedica.

2.4 Come agiscono i cannabinoidi

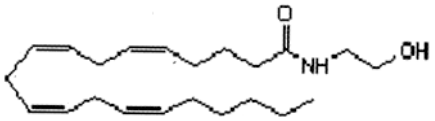
Nell'organismo umano - sia a livello del sistema nervoso centrale sia a livello delle cellule del sistema immunitario come i linfociti e i macrofagi - esistono recettori che "riconoscono" i cannabinoidi. Questo perché il nostro organismo produce normalmente sostanze simili ai cannabinoidi, gli "endocannabinoidi".
Sono stati identificati ad oggi due tipi di recettori per i cannabinoidi: i recettori CB1 e CB2.

Il recettore CB1, principalmente espresso nel sistema nervoso centrale (SNC) e in alcuni tessuti periferici, è stato scoperto nel 1990 da Matsuda. La sua densità è molto elevata nel sistema limbico e nel nucleus accumbens; è coinvolto nei processi di memorizzazione, nel controllo di stati emozionali e nel controllo neuroendocrino. Le regioni a maggior densità di recettori CB1 sono i gangli basali, preposti al controllo della motilità involontaria, comprendenti la Substantia Nigra, il Globus Pallidus, il Nucleo Caudato e il Putamen. Sono ben rappresentati anche nel cervelletto, che controlla l'equilibrio e la coordinazione dei movimenti volontari. Esiste infine una bassa presenza di CB1 anche in varie aree della corteccia. Nei centri vegetativi del diencefalo, mesencefalo e metencefalo (Truncus cerebri) sono quasi totalmente assenti e questo potrebbe spiegare perché non sono ancora noti casi di morte per overdose da *Cannabis sativa*. A livello periferico il CB1 è presente nel tratto genito-urinario, nell'embrione (nei roditori), ed a livello cardiaco.

Il recettore CB2 fu individuato per la prima volta da Munro (1993) ed è stato finora identificato quasi esclusivamente in cellule del sistema immunitario dei mammiferi (milza, leucociti, tonsille, timo, linfociti, cellule ematopoietiche): la massima concentrazione di CB2 è presente sulle cellule NK (*natural killer*) e sui linfociti B, mentre è minima sui linfociti T8 e T4.
Morfologicamente questi recettori sembrano leggermente diversi dai recettori CB1, ma sono comunque in grado di legare il Δ9-THC con elevata affinità.
Questa distribuzione dei recettori suggerisce un ruolo di *neuromodulazione e immunomodulazione* degli endocannabinoidi, come chiaramente affermato da Di Marzo dell'Endocannabinoid Research Group del CNR di Napoli e membro del comitato scientifico dell'ACT, in occasione del Convegno "Trattamenti convenzionali ed innovativi nella SM" tenutosi ad Asti l'8 novembre 2003".

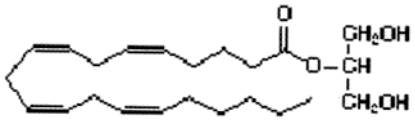
2.5 Gli Endocannabinoidi

Mechoulam & Devane (1992) annunciarono sulle pagine di Science di aver identificato il primo endocannabinoide, la cui struttura chimica risultò essere l'ammide dell'acido arachidonico con l'etanolammina: l'arachidonoiletanolammide, cui attribuirono il nome anandamide, dal sanscrito *ananda*, stato di grazia o gioia profonda .



Struttura anandamide (Mechoulam &Devane,1992)

L'anandamide è da 4 a 20 volte meno attiva del Δ9-THC, ed ha minor durata d'azione. Mechoulam afferma: "L'anandamide è fondamentalmente un composto che rallenta le reazioni; per esempio riduce la formazione di molti neurotrasmettitori ad azione stimolante." Aggiunge che sono stati creati ceppi di topi privi dei recettori delle anandamidi ("topi knock-out") e che questi muoiono più giovani e non si riproducono bene. "E' logico supporre – spiega – che esistano esseri umani che producono troppa anandamide o troppo poca […] La carenza di anandamide può portare nei mammiferi ad aborti spontanei".
Un altro prodotto del metabolismo dell'acido arachidonico, il 2-arachidonoil-glicerolo (2-AG), mostrò buona affinità per i recettori CB dei cannabinoidi. Nel cervello risultò essere circa 170 volte più abbondante dell'anandamide (Mechoulam & Devane,1995).



Struttura 2-AG (Mechoulam e Devane,1995)

L'anandamide attiva preferenzialmente il recettore CB1, il 2-AG può invece avere effetto su entrambi i recettori.
Il sistema degli endocannabinoidi regola l'assorbimento energetico del nostro organismo,il movimento degli elementi nutrimenti, il loro metabolismo e la loro conservazione. Gli endocannabinoidi regolano diverse funzioni del Sistema Nervoso, dell'apparato cardiaco, del sistema riproduttivo e del sistema immunitario. Gli endocannabinoidi infine, aiutano il nostro sistema nervoso a comunicare, funzionando da messaggeri tra una cellula e l'altra.

Di Marzo ne sintetizza così le attività:
"*Che cosa fanno gli endocannabinoidi ? Ci rilassano, ci aiutano a mangiare, a dormire, a dimenticare e ci proteggono* " (Di Marzo, 1998)

POTENZIALI CAMPI DI IMPIEGO TERAPEUTICO DEI DERIVATI DELLA CANNABIS (Angelucci et al., 2002) :

A - Patologie per le quali esistono evidenze incontrovertibili (evidenze di tipo A):

A1) Trattamento della nausea in chemioterapia
A2) Stimolazione dell'appetito nei pazienti con sindrome da deperimento AIDS-correlata

B - Patologie per le quali esistono promettenti evidenze preliminari tali da giustificare sperimentazioni cliniche controllate nell'uomo:

B1) Sclerosi multipla
B2) Terapia del dolore
B3) Effetti neuroprotettivi e antiossidanti (ictus e traumi cranici)
B4) Sindrome di Gilles de la Tourette
B5) Glioblastomi
B6) Artrite reumatoide
B7) Glaucoma
B8) Epilessia

C - Patologie in cui esistono evidenze meritevoli di ulteriori approfondimenti:

C1) Terapia dei tumori
C2) Lesioni midollari (tetraplegia, paraplegia)
C3) Malattie neurodegenerative (distonie, Parkinson, Huntington, Alzheimer)
C4) Asma bronchiale
C5) Malattie autoimmuni e patologie infiammatorie croniche (lupus eritematoso, morbo di Crohn, colite ulcerosa, …)
C6) Sindromi ansioso-depressive e altre sindromi psichiatriche
C7) Patologie cardiovascolari
C8) Sindromi da astinenza nelle dipendenze da sostanze
C9) Prurito intrattabile

2.5 Effetti indesiderati della terapia con cannabinoidi

Sono gli stessi per tutti i farmaci a base di cannabinoidi, e dipendono dalla dose e dalla condizione psicofisica del paziente. In ogni caso ricordiamo che non sono noti casi di morte dovuti all'uso di *Cannabis sativa*. Nei ratti la dose letale media (per via orale) è risultata da 800 a 1900 mg di Δ9-THC per Kg di peso. Nelle scimmie la dose sale addirittura a 9000 mg/kg.

"Quindi – sostiene Grinspoon(1995), dottore in medicina e professore associato in psichiatria alla Harvard Medical School, uno dei maggiori esperti in materia ed autore di libri fondamentali sugli effetti terapeutici della *Cannabis sativa* – nella misura in cui la dose letale può essere considerata un parametro della tossicità di una sostanza, la canapa (*Cannabis sativa*) è una droga eccezionalmente sicura, specie se paragonata al secobarbital e all'alcool.

Alcuni medici potrebbero giudicare irresponsabile incoraggiare l'uso di una medicina sulla base dei resoconti di singoli casi, che a volte vengono liquidati come evidenze meramente "aneddotiche". Questo sarebbe un problema serio se la cannabis fosse una droga pericolosa. Tuttavia, tutti gli anni di sforzi tesi a dimostrare che la canapa è una droga straordinariamente pericolosa, hanno in realtà dimostrato il contrario. La canapa è più sicura e ha minori effetti collaterali della maggior parte dei farmaci prescrivibili." (Grinspoon, 1995)

Un punto su cui molti concordano è l'astensione dalla guida di autoveicoli e dall'uso di macchine utensili (Longo, 2004) , benché numerosi autori non ritengano l'assunzione di Cannabis sativa un elevato fattore di rischio di incidenti: bisogna infatti notare che studi e statistiche non sono affidabili in quanto sovente gli autisti responsabili di incidenti presentano associazione di Cannabis sativa con varie sostanze, prima tra tutte l'alcool(Roques, 2000). E' stato inoltre dimostrato come i consumatori di sola Cannabis sativa tendano a guidare con più prudenza e come, anche ad alte dosi, l'impatto sulla guida sia inferiore a quello indotto da dosi minime di alcool(White, 1998).

Stesse conclusioni sono dedotte dai rapporti della polizia e medicina legale. Per gli scienziati ciò potrebbe dipendere da uno sforzo di sovracompensazione da parte del consumatore conscio del fatto di essere non proprio in perfetta efficienza(UK Dept. For Transport, 2004).

Tra gli effetti acuti più comuni si possono verificare alterazioni dell'attività psichica (euforia, sedazione, ansia, alterata percezione del tempo, depressione, prestazioni cognitive diminuite) e motoria (debolezza muscolare), accelerazione della frequenza cardiaca, iposalivazione, labile stabilità ortostatica. Essi sono di breve durata, generalmente scompaiono dopo alcune ore(Angelucci et al., 2002).

Gli effetti cronici indesiderati sono considerati dai clinici limitati e passibili di miglioramento, o scomparsa, riducendo la posologia. Tutti concordano sul fatto che i trattamenti a base di Δ9-THC farmaceutico non creino dipendenza(Longo, 2004) ; in particolare per alcuni autori è possibile l'instaurarsi di una componente psicologica ma in nessun caso la dipendenza fisica (Ciapanna, 1979).

III CAPITOLO

Lo stato della sperimentazione clinica

Sono certamente numerosi i ricercatori che negli ultimi anni si sono dedicati alla sperimentazione degli effetti dei cannabinoidi nell'uomo in relazione alla SM. Sono dunque presentati qui di seguito alcuni dei molteplici lavori sull'argomento.

3.1 Review

Effetti dell'estratto di Cannabis sativa sui sintomi neurologici non trattabili

Wade, Robson, House, Makela, & Aram (2003)

Studio finalizzato alla determinazione degli effetti dell'estratto di Cannabis sativa sui sintomi neurologici non risolvibili con le terapie convenzionali, ed alla valutazione degli effetti collaterali. Si è trattato di una serie di trials consecutivi di 2 settimane ognuno, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, crossover, su singoli pazienti. Sono stati coinvolti 24 pazienti: 18 con SM, 4 con lesione del midollo spinale, 1 con danno al plesso bronchiale e 1 con amputazione degli arti causata da neurofibroma. E' stato somministrato un estratto di pianta intera con rapporto 1:1 di Δ9-THC:CBD, od il corrispondente placebo, in forma di spray sublinguale nel dosaggio da 2.5 a 120 mg/dì.

I pazienti hanno effettuato un'autovalutazione giornaliera dei propri sintomi, del benessere generale e dell'euforia eventualmente percepita. Al termine di ogni trial di 2 settimane un osservatore esterno ha inserito in una scala numerica di valutazione, la gravità e la frequenza dei sintomi, ha indicato il grado di disabilità (Barthel Index,1965), dell'umore e delle funzioni cognitive, ed ha registrato le reazioni avverse.

Wade et al. hanno registrato una riduzione del dolore dovuta all'estratto notevolmente superiore a quella conseguente all'assunzione di placebo. In alcuni pazienti si è avuto un miglioramento del controllo vescicale, degli spasmi muscolari e della spasticità. Ipotensione transitoria ed euforia sono state rilevate in 3 pazienti. Concludendo, i ricercatori suggeriscono l'estratto di Cannabis sativa per trattare sintomi neurologici non responsivi ai farmaci convenzionali, considerando inoltre che gli effetti collaterali sono prevedibili e nel complesso ben tollerati.

Cannabinoidi per il trattamento della spasticità e di altri sintomi della SM (studio CAMS - Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study)
Zajicet et al. (2003)

In questo studio multicentrico (33 centri coinvolti), randomizzato e a doppio cieco, sono stati osservati 657 pazienti con SM stabile (principalmente primaria e secondaria progressiva) e spasticità muscolare definita "problematica". Si tratta del più ampio lavoro intrapreso relativamente al trattamento dei sintomi della SM con cannabinoidi. 630 soggetti divisi in 3 gruppi sono stati trattati per 15 settimane con estratto naturale di *Cannabis sativa* a contenuto standardizzato di CBD e Δ9-THC (Cannador®, 211 pazienti), con Δ9-THC (Marinol®, 206 pazienti), o con placebo (213 pazienti).
Le prime 5 settimane sono state dedicate alla definizione della dose migliore per ogni paziente (da 10 a 25 mg di Δ9-THC), in base al peso corporeo. Tale dose è stata somministrata costantemente dalla 6° alla 13° settimana, e poi gradualmente diminuita nella 14°. Ciò che è stato valutato sono state le variazioni nei livelli di *spasticità* dei muscoli delle braccia e delle gambe, ricorrendo alla "scala Ashworth" (Bohannon & Smith, 1987).

Come risultati secondari, sono stati valutati anche la mobilità, il benessere generale e la valutazione soggettiva dei pazienti sull'effetto del trattamento sui loro sintomi. L'indice di disabilità EDSS è stato valutato per ognuno ad inizio e fine trattamento. La *mobilità* è stata misurata prima, durante e dopo le 15 settimane, usando un questionario detto "Rivermead Mobility Index" (questionario di rilevamento statistico formato da 15 descrizioni di esercizi motori generali di difficoltà crescente; più sono gli esercizi che il paziente riesce a compiere, maggiore è il punteggio di RMI). Ulteriore valutazione della mobilità si è ottenuta confrontando i tempi necessari al paziente per una camminata di 10 metri prima e dopo il trattamento.

Relativamente alle *valutazioni soggettive* dei pazienti, sono stati autocompilati quattro questionari tesi alla misurazione della disabilità neurologica, dello svolgimento delle normali attività quotidiane, dello stato di benessere, dell'umore, e della gravità dei sintomi. I pazienti sono stati inoltre interrogati dai medici, alla fine delle 15 settimane, circa l'effetto del trattamento su spasticità, tremore, dolore e disturbi vescicali.

Dai risultati è emerso che nessuno dei trattamenti ha avuto un *effetto oggettivo* significativo sulla spasticità. Si è registrato un *minimo miglioramento nei punteggi per tutti e 3 i gruppi* di trattamento, leggermente maggiori nei gruppi trattati con la *Cannabis sativa*, ma comunque non significativi.

Dal questionario per la *valutazione soggettiva* (e dalle visite finali in cui i pazienti hanno risposto ai medici circa l'effetto sui 4 sintomi) è derivato che un numero sensibilmente maggiore di pazienti trattati con la *Cannabis sativa* rispetto a quelli trattati con placebo, ha rilevato miglioramenti rispetto al dolore, alla qualità del sonno, a spasmi e spasticità: relativamente a quest'ultimo parametro, si è valutato un

miglioramento del 61% (121 pazienti) in relazione all'estratto, del 60% (108 pazienti) relativamente alla somministrazione di Δ9-THC, e del 46% (91 soggetti) nel caso di placebo; il 54% dei pazienti trattati con l'estratto ha inoltre riportato sollievo dal dolore, confrontato col 37% che ha ricevuto placebo. Al contrario nessun miglioramento soggettivo è stato percepito rispetto a irritabilità, depressione, stanchezza, tremore ed energia. Nessun effetto è stato poi rilevato su disabilità neurologica (Barthel Index, EDSS), svolgimento delle attività quotidiane, benessere generale, e umore.

Il *Rivermead Mobility Index* non ha indicato miglioramenti, mentre progressi significativi sono derivati dalla misurazione dei tempi di *camminata*: si è registrata una forte differenza tra il gruppo trattato con l'estratto e gli altri gruppi.

Nessun particolare effetto collaterale direttamente collegabile al Δ9-THC è stato segnalato. Su 50 persone c'è stata una morte per polmonite, si sono verificate ricadute in una persona trattata con farmaco attivo e 7 nel gruppo placebo, ci sono stati poi episodi di costipazione e diarrea.

Relativamente ai *risultati oggettivi*, gli autori si domandano se:

- la scala di Ashworth è sufficientemente sensibile per valutare gli effetti sulla spasticità che, seppur piccoli, risultano clinicamente importanti;
- un maggior dosaggio potrebbe avere effetti più marcati anche dal punto di vista oggettivo sulla spasticità.

In merito ai *risultati soggettivi* invece i ricercatori ipotizzano che l'effetto sulla spasticità rifletta una riduzione delle manifestazioni piuttosto che della rigidità muscolare vera e propria. Sul dolore la *Cannabis sativa* pare mostrarsi come efficace analgesico, più specifico rispetto ai tradizionali antidolorifici usati nel dolore neuropatico.

Questo lavoro stimola importanti osservazioni circa l'importanza delle percezioni soggettive dei pazienti rispetto alle valutazioni oggettive dei test clinici. I cannabinoidi non hanno dunque mostrato un effetto positivo sulla spasticità valutabile oggettivamente con la scala Ashworth. Tuttavia, suggeriscono gli autori, l'oggettivo miglioramento nella mobilità, e la sensazione soggettiva dei pazienti di riduzione del dolore indica la potenziale utilità dei cannabinoidi, che dovrebbe essere ulteriormente studiata utilizzando *scale di misurazione più adeguate*, come ha precisato il Prof. Thompson durante la presentazione dei risultati di questo studio, al Convegno Internazionale di Asti dell'8 novembre 2003 "Trattamenti convenzionali ed innovativi nella SM".

Benché poi questo studio non sia stato intrapreso per studiare l'effetto dei cannabinoidi sulle ricadute della SM, gli autori hanno notato come in entrambi i gruppi in trattamento attivo, si siano presentate meno recidive, e su questa base propongono studi più approfonditi sull'argomento.

Effetti della Cannabis sativa sul tremore nella SM

Fox, Bain, Glickman, Carroll & Zajicek (2004)

Questo rappresenta il primo studio in doppio cieco, randomizzato, controllato e crossover che sia stato pubblicato concernente l'uso della *Cannabis sativa* nel trattamento del tremore nella SM. E' stato impiegato un estratto orale di *Cannabis sativa* (Cannador®, da 2.5 a 10 mg 2 volte al giorno), somministrato a 14 pazienti (8 donne, 6 uomini con un'età media di 45 anni e un punteggio medio alla scala EDSS di 6.25) con SM con tremore agli arti superiori, per 28 giorni. I dosaggi sono stati intensificati per un periodo di 2 settimane prima di ogni valutazione, basata poi su una scala oggettiva convalidata. I parametri secondari misurati includevano l'accelerometria, l'atassia, il disegno di una spirale, la "scioltezza" delle dita nel movimento, ed un test di abilità (test 9-Hole-pegboard).

Con questo studio si è cercato di rifiutare o confermare i dati ottenuti da aneddoti precedenti, i quali suggerivano che la cannabis allevia il tremore associato alla SM. Si è visto che la somministrazione orale dell'estratto di cannabis non ha un significativo, positivo impatto sul tremore degli arti superiori né sugli altri oggetti d'indagine (pegboard test, il disegno di una spirale,atassia e accelerometria). Tuttavia, c'è una tendenza non significativa per i pazienti che hanno riportato un miglioramento nel loro tremore, con 5 pazienti che hanno notato un miglioramento nel tremore con l'estratto di cannabis rispetto ad un solo paziente con il placebo.

La differenza tra risultati soggettivi e oggettivi ottenuti in questo studio potrebbero esser stati un caso, così come la tendenza dei pazienti di riportare un miglioramento soggettivo del tremore con la cannabis non è risultato significativo.

Tuttavia, una spiegazione alternativa include il fatto che il miglioramento del tono dell'umore o gli effetti cognitivi della cannabis hanno fatto sì che i pazienti si sentissero meno afflitti dal loro tremore, nonostante non ci fosse stato nessun cambiamento oggettivo.

Bisognerebbe considerare il monitoraggio di entrambi i miglioramenti, soggettivi e oggettivi, per esser critici nel valutare l'efficacia quando viene utilizzato un farmaco che determina l'alterazione dell'umore.

I risultati ottenuti potrebbero essere ascritti agli effetti collaterali della cannabis, che può aver determinato alcuni errori nel resoconto dei sintomi.

Può tuttavia esser possibile che l'estratto di cannabis non migliora il tremore degli arti superiori, misurato nello studio,ma plausibilmente può migliorare il tremore in altre parti del corpo,come può esser la sensazione interna di tremore o il tasso di occorrenza di tremore ogni giorno, che in questo studio non è stato valutato.

Infine, un lieve miglioramento nel tremore, inferiore rispetto a quello che questo studio doveva rilevare, può comunque esser stato percepito dai pazienti.

Gli effetti collaterali esperiti dai pazienti assuntori dell'estratto di cannabis sono stati generalmente miti, com'è stato riscontrato in studi precedenti in cui erano coinvolti pazienti affetti da SM.

E' interessante notare che due studi precedenti hanno riscontrato effetti positivi correlati ai cannabinoidi, in misurazioni oggettive di tremore (*Meinck, Schonle & Conrad, 1989*)e nelle performance funzionali(*Clifford, 1983).*
Sono possibili diverse spiegazioni riferibili alle discrepanze con i risultati dello studio in analisi :
- gli altri studi non sono stati condotti secondo un protocollo in doppio cieco, randomizzato, controllato e crossover e questo può riflettere le divergenze;
- l'estratto di cannabis(in capsula) usato in questo studio(Cannador®) non contiene il principio attivo preposto al trattamento del dolore, presente nella cannabis usata in altri studi;
- l'inalazione è necessaria per un effetto anti-tremore, come riportato in un caso (*Meinck, Schonle & Conrad, 1989*) benché questo non spieghi i risultati positivi in 2 su 8 casi nello studio di Clifford;
- un sottogruppo di pazienti con tremore da SM, con caratteristiche non ancora identificate, può trarre beneficio dalla cannabis, sebbene i pazienti del nostro studio avevano tremore d'azione tipici di quelli osservati nella SM;
- dosi di cannabis usate nel nostro studio possono non aver raggiunto la soglia critica per alleviare il tremore da SM.
Resta possibile che la cannabis determini un soggettivo effetto sul tremore, forse mediato attraverso la sua influenza sull'umore o sulle funzioni mentali, o un piccolo effetto oggettivo inferiore a ciò che questo studio doveva rilevare.

Efficacia, sicurezza e tollerabilità della somministrazione orale di un estratto di Cannabis sativa nel trattamento della spasticità in SM

Vaney et al.(2004)

Hanno preso parte a questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e crossover, 57 pazienti con spasticità "problematica". Sono state utilizzate capsule a base di estratto di *Cannabis sativa* standardizzato a 2.5 mg di Δ9-THC e 0.9 mg di CBD.
I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi:
quelli del gruppo A hanno ricevuto un dosaggio gradualmente crescente di estratto, da 15 mg a massimo 30 mg/die a seconda del peso corporeo, se ben tollerati, ricevendo così il farmaco attivo per 14 giorni prima di iniziare il placebo.
I pazienti del gruppo B hanno iniziato invece con 1 settimana di placebo, seguita da 2 settimane di farmaco attivo (a dosi crescenti come per il gruppo A) chiuse da 3 giorni di placebo.
I partecipanti dei due gruppi erano comparabili per frequenza degli spasmi, gravità della rigidità, composizione demografica, tipo di SM e precedente esperienza con la *Cannabis sativa*.

Le misurazioni si sono basate su:
- autovalutazione quotidiana della frequenza degli spasmi e di sintomi vari,
- scala di Ashworth,
- Rivermead Mobility Index,
- camminata di 10 metri,
- test 9-Hole-peg (esercizio di abilità),
- test PASAT (addizionare le 2 ultime cifre enunciate di una serie di numeri),
- test digit span (tenere a mente 2 serie di numeri di lunghezza crescente).

La tollerabilità è risultata buona: gli effetti collaterali maggiormente segnalati sono stati stanchezza, vertigini ed euforia (il 63% delle segnalazioni durante il trattamento attivo, contro il 54% durante la fase placebo).
Nei 50 pazienti trattati non si sono rilevate differenze statisticamente significative tra farmaco attivo e placebo: l'estratto non sembra aver causato alcuna perdita di efficienza a livello delle facoltà cognitive e motorie dei pazienti, addirittura si è rilevato un miglioramento nel test PASAT durante la fase di somministrazione del farmaco attivo (spiegabile però anche dall'allenamento: ogni test è stato eseguito 4 volte da ciascun paziente).
Al contrario i risultati sono a favore del trattamento a base di *Cannabis sativa* per quanto riguarda la frequenza degli spasmi, la mobilità e la qualità del sonno.
Nei 37 pazienti che hanno ricevuto almeno il 90% della dose prevista, sono stati osservati miglioramenti nella frequenza degli spasmi e nella mobilità, escluso un paziente che è caduto e si è fermato. L'RMI ha indicato un miglioramento generale dell'efficienza dei pazienti quasi esclusivamente rilevato nella fase di assunzione dell'estratto.
Vaney et al.(2004) hanno concluso che l'estratto utilizzato riduce la frequenza degli spasmi ed aumenta la mobilità con effetti collaterali tollerabili nei pazienti con SM con spasticità non risolvibile dai farmaci convenzionali.

"Follow-up" dello studio CAMS

Zajicek et al.(2004)

Il gruppo responsabile dello studio CAMS, i cui risultati furono presentati al Convegno di Asti dell'8 novembre 2003 e pubblicati su *The Lancet*, ha presentato gli esiti della prosecuzione del lavoro in occasione del Festival della "British Association for the Advancement of Science", ad Exeter, terminato il 10 settembre 2004, annunciandone la pubblicazione entro poche settimane.

Il Prof. Zajicek ha dichiarato come, nella prima fase dello studio, la consapevolezza dei pazienti nel ricevere o meno la sostanza attiva, potesse razionalmente spiegare i benefici riportati dagli stessi. In questa seconda fase però tale ipotesi è stata smentita: "Pare che nel lungo termine siano evidenti alcuni benefici della *Cannabis* (*sativa*) non rilevati dallo studio nel breve termine".

Quando a novembre lo studio è giunto al termine, i ricercatori hanno dato la possibilità ai pazienti di proseguire il trattamento per 1 anno ulteriore, per cercare conferme cliniche ai promettenti risultati di vari lavori sperimentali. Hanno partecipato più di 500 pazienti divisi in: un gruppo che ha assunto Δ9-THC , un secondo gruppo che ha ricevuto estratto naturale di *Cannabis sativa*, ed un terzo gruppo cui è stato somministrato placebo.
Le valutazioni sono state le stesse previste dallo studio nel breve termine, ma gli esiti ben diversi: i fisioterapisti hanno rilevato un *marcato miglioramento per i pazienti in sostanza attiva, con riduzione della spasticità e, soprattutto, una riduzione del livello di disabilità*.
Zajicek (2004) è cauto posto che lo studio non era stato programmato per valutare l'efficacia della sostanza nel lungo termine, ma i risultati supportano gli studi sperimentali che mostrano come, nell'animale, i cannabinoidi rallentino la morte neuronale e proteggano dal danno neurologico (Pryce, Ahmed, Hankey, et al.2003*)*.

Effetto della cannabis nell'incontinenza in pazienti con sclerosi multipla : uno studio multicentrico, randomizzato, placebo - g.di controllo(CAMS-LUTS)

Freeman, Adekanmi, Waterfield, Wright & Zajicek (2006)

Questo studio rientra nello studio multicentrico sull'uso dei cannabinoidi nella SM (CAMS study).
Lo studio CAMS ha randomizzato 630 pazienti che hanno ricevuto una somministrazione orale di estratto di cannabis, THC o placebo.
I risultati sono indicativi di un effetto clinico della cannabis sugli episodi di incontinenza in pazienti con SM.
Tutti e tre i gruppi hanno mostrato una significativa riduzione dell'incontinenza (estratto di cannabis 38%, THC 33% e placebo 18%).
Questa extra analisi, dal principale studio CAMS è atta a valutare l'utilità della cannabis nel trattamento dell'incontinenza correlata alla SM.
E' un studio aggiuntivo allo studio CAMS, preposto alla valutazione della spasticità.
La priorità nella raccolta dati dello studio CAMS è stata data al primo oggetto d'indagine, la spasticità, e in seguito, in minor parte, ci si è soffermati sulla supervisione e incoraggiamento nel far compilare i diari relativi al funzionamento urinario.
Questa è una possibile spiegazione per la gran quantità di dati persi.
Tuttavia, il gruppo che ha completato i diari appare essere rappresentativo dell'intera popolazione.
I risultati di questo "studio nello studio" hanno mostrato una significativa riduzione nell'incontinenza in entrambi i gruppi che assumevano cannabis (38% e 33%) rispetto a una riduzione del 18% per il placebo.

E’ stato inoltre mostrato che un 25% di riduzione dell’incontinenza può essere clinicamente significativo.
Un ulteriore supporto all’effetto positivo nel trattamento proviene dai risultati del *pad test* (consente di quantificare le perdite urinarie) , che ha mostrato una perdita di volume inferiore nel gruppo in trattamento,benché il test sia stato effettuato su un piccolo campione.
I risultati dovrebbero essere interpretati con cautela a causa dei dati mancanti, ciononostante, oltre 250 pazienti sono stati valutati e i risultati suggeriscono un effetto del trattamento.
Il perché ci sia un oggettivo miglioramento nell’incontinenza e un soggettivo cambiamento nei sintomi correlati alla vescica(nello studio CAMS), e non nella spasticità, è sconosciuto.
Può esser plausibile che gli effetti sui differenti sintomi sono correlati alla dose di cannabis assunta.

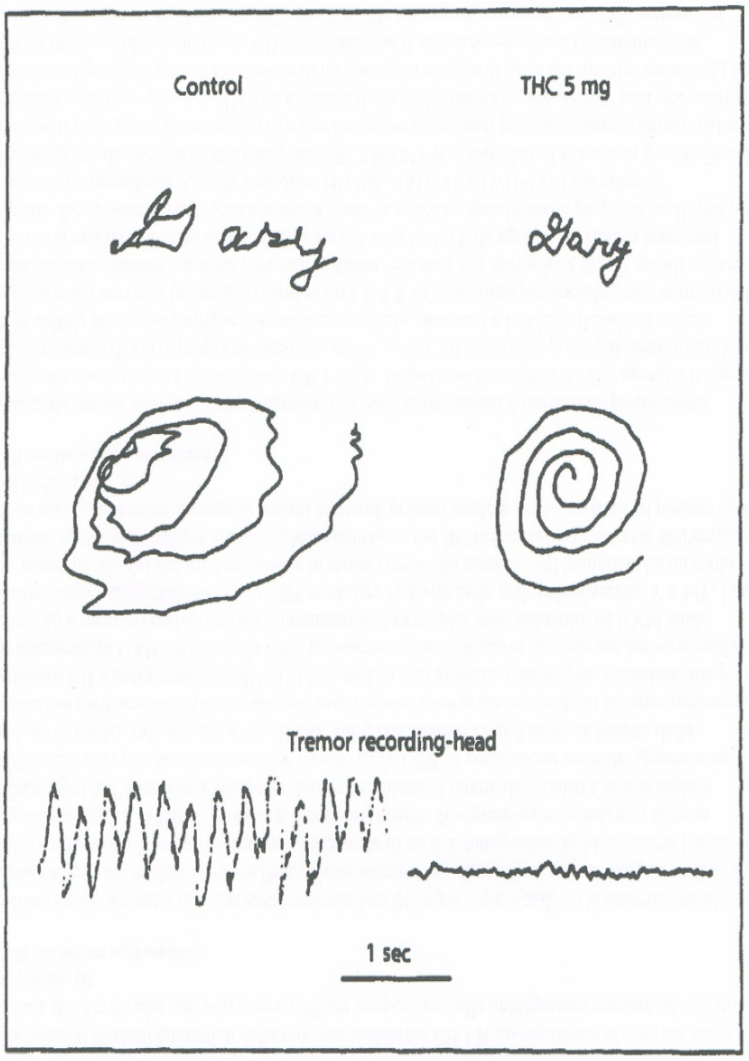


Figure 4.2. Handwriting and head tremor recorded before and 90 minutes after ingestion of 5 mg of THC in a patient with multiple sclerosis. From Clifford (1983). Reprinted with permission from Lippincott Williams & Wilkins.

Fig.3 Registrazione del tremore della testa e della mano nella scrittura, prima e 90 minuti dopo l'ingetione di 5 mg di THC in pazienti con Sclerosi Multipla (Iversen, 2000)

3.2 Utilizzo nella Sclerosi Multipla - Testimonianze

Premessa

In difesa del valore delle testimonianze

Nella "prova su paziente singolo scelto a caso" (metodo sperimentale), principio attivo e placebo vengono somministrati a caso, alternati, ad un solo soggetto.
Grinspoon e Bakalar ("Marijuana, the Forbidden Medicine,1993"), rispettivamente professore di psichiatria presso la Harvard Medical School e docente in legge, sostenitori dell'uso terapeutico della *Cannabis sativa*, osservano come Greg Paufler (un paziente affetto da SM) abbia condotto un esperimento simile, alternando periodi di assunzione di *Cannabis sativa* ad altri di astinenza. La sostanza attiva non veniva alternata con placebo, ma d'altra parte gli effetti psicoattivi della *Cannabis sativa* sono riconoscibili, e difficilmente un paziente potrebbe essere ingannato da un placebo.
Ciò che frena la medicina di fronte alle testimonianze è la scarsa attendibilità delle stesse o della percentuale dei casi favorevoli.
Grinspoon e Bakalar (1993) contestano: "Supponiamo che molti pazienti affetti da SM e sofferenti di spasmi muscolari consumino *Cannabis sativa*, e che solo pochi di loro ne traggano benefici superiori a quelli che otterrebbero dai farmaci convenzionali; quei pazienti, anche se poco numerosi, farebbero sentire la loro voce".
Allora alcuni potrebbero ritenere irresponsabile suggerire l'uso di *Cannabis sativa*.
Ma così non è per il semplice motivo che la *Cannabis sativa* è pressoché innocua. E' possibile che non funzioni con chiunque, ma è altamente improbabile che faccia del male.
Per la *Cannabis sativa* infatti, si ammette una pericolosità eccezionalmente ridotta ed un'enorme potenziale terapeutico, diversamente da farmaci comuni come l'Aspirina®, che ogni anno causa la morte di migliaia di persone per emorragia gastrica, come affermato dal Dott. Iversen del dipartimento di farmacologia della Oxford University nel suo recente libro "The Science of Marijuana"(2000).

Andrea Trisciuoglio, 34 anni, affetto da Sclerosi Multipla da 6 anni.

(tratto da "Il venerdì di Repubblica del 21.05.2010, di T. Fabbricatore")

Per Andrea, giovane marito e padre di un bimbo, tutto comincia nel mese di febbraio di sei anni fa.

E' un rappresentante di materiale edilizio, oltre ad essere impegnato attivamente con l'associazione Luca Coscioni.

Nella sala d'aspetto dell'ospedale di Foggia sta per apprendere che, quei suoi tremori che cominciano a portare disagio nella sua vita celano quello che non si vorrebbe mai sentir pronunciare : la Sclerosi Multipla.

Inizia così la trafila curativa fatta di Interferone con il relativo calendario delle punture: lunedì gamba, mercoledì pancia, venerdì gluteo.

"Dopo tanti buchi sono diventato agofobico" dice Andrea.

Così opta per altre cure consigliate dai neurologi che consulta.

Farmaci dai nomi impronunciabili che ormai snocciola con perizia da informatore scientifico. Natalizumab, Tiysabri, Mitroxantrone… Dentro le scatole trova dettagliati bugiardini dove la sezione effetti collaterali spaventa quasi più della malattia stessa: leucemia, leucoencefalopatia,ecc..

«Mi dicevano : "non si preoccupi, capita solo in un caso su mille". Ma se quel caso fossi proprio io?» dice con logica disarmante Andrea.

Nel frattempo naviga sulla rete per cercare informazioni sulle cure alternative per la malattia.

Si imbatte così nei *Pazienti Impazienti Cannabis,* organizzazione no-profit composta da chi in Italia usa cannabinoidi a scopo terapeutico.

Sono un centinaio da quando, il 18 aprile 2007, un decreto dell'allora ministro della Salute Livia Turco ha previsto un completamento e ampliamento delle sostanze stupefacenti e psicotrope utilizzate a scopo terapeutico.

Nella tabella II sezione B, dietro una sequenza interminabile di nomi impronunciabili, c'è il delta-9-tetraidrocannabinolo,ossia uno dei principi attivi della cannabis; quindi il trans-delta-9-tetraidrocannabinolo, altrimenti detto dronabinol, e il nabilone, derivato sintetico del delta-9-thc.

Sono tutti a base di infiorescenza di cannabis sterilizzata ai raggi gamma, dal colore verde intenso.

Effetti collaterali pochi e un'unica raccomandazione: meglio vaporizzarla che fumarla, perché cartina e tabacco, con la combustione, nuocciono alla salute e contaminano un prodotto sterile e chimicamente controllato.

La cannabis, gli studi scientifici l'hanno provato da tempo, combatte i sintomi della sclerosi multipla.

I muscoli prima rigidi sembrano sciogliersi, le mani si distendono, il prurito si calma, così come i dolori.

Sono gli effetti testimoniati dai malati che già ne fanno uso.

Andrea li ascolta, li contatta e poi si documenta. Decide di provare il bedrocan, medicinale generico nelle farmacie olandesi, dalle quali l'Italia si rifornisce. Chiede al suo medico di prescriverglielo, per convincerlo porta con sé tutti gli articoli scientifici sui quali si è documentato.

Dopo un non facile percorso, riesce a convincerlo.

Oggi la sua sedie a rotelle non serve più, l'ha confinata in garage.

Da quattro anni cammina con una sola stampella di supporto. E' il primo effetto della cura. Ad oggi Andrea allevia i suoi sintomi con il solo utilizzo di cannabis. Sua moglie Anna, circa una volta la settimana impasta gli ingredienti per i "biscotti della

salute”, la cannabis infatti oltre che vaporizzata, può essere anche assunta tramite ingestione.

Può farlo perché uno degli atti della giunta regionale pugliese è stata l’approvazione della delibera numero 308, che prevede il rimborso da parte del Servizio sanitario regionale per i farmaci a base di cannabinoidi, prescrivibili però soltanto da oncologi, neurologi e medici preposti alla terapia del dolore acuto e cronico, lasciando fuori, di fatto molte altre patologie che potrebbero essere trattate con cannabis.

Andrea oggi con coraggio porta avanti la battaglia per l’accesso alla terapia con cannabinoidi,e lo fa per i tanti malati che ancora non riescono a curarsi.

In questi giorni insieme a Lucia Spiri, affetta anch’essa da sclerosi multipla e William Verardi ha fondato un’associazione no-profit dal nome “Lapiantiamo” una forma di comune aiuto e sostegno tra malati.

Lucia, 31 anni, affetta da Sclerosi Multipla da 11 anni.

(questa testimonianza è interamente scritta da Lucia)

«Mi chiamo Lucia, ho 31 anni e scrivo dalla provincia di Lecce.

Tredici anni fa mi fu diagnosticata la sclerosi multipla. Io sono una dei pochi "pazienti fortunati" che in Italia sta assumendo il Bedrocan (infiorescenze essiccate di Marijuana) con miglioramenti evidenti ed eclatanti nell'andatura, nei tremori, nei dolori, negli spasmi muscolari, nella rigidità, nell'appetito, nell'umore e nel miglioramento totale della qualità di vita. Sono sempre stata una ragazza attiva, vivace e con la testa sulle spalle, fino a quando non mi è stata diagnosticata questa malattia che ovviamente ha condizionato ogni fase della mia vita dai 18 anni in su. Fino ad oggi ho provato gran parte dei farmaci convenzionali e non che vengono prescritti a coloro che si trovano nelle stesse mie condizioni: vari tipi di interferone, antidepressivi, antiepilettici, miorilassanti, immunosoppressori, vitamine, integratori… e chissà quanti altri. Appena ammalata ho cercato di approfondire le conoscenze sulla mia malattia e mi sono scontrata con una delle realtà più incredibili della storia umana: una pianta che miracolosamente riesce a migliorare la mia qualità di vita senza danneggiare e senza lasciare effetti collaterali.

Nel 2008 ho fatto un viaggio ad Amsterdam per testare personalmente le migliori varietà consigliate per la Sclerosi Multipla… ed è lì che ho potuto testare su di me gli effetti benefici della cannabis legale. A fine maggio del 2011, dopo anni di richieste e di dolori che non auguro a nessuno, mi è stata prescritta finalmente la prima ricetta per l'erogazione del farmaco: Bedrocan (a base di infiorescenze). Prima di arrivare a questo farmaco, però, il protocollo prevede l'utilizzo di vari altri farmaci (miorilassanti etc.) che anziché calmare i dolori e gli spasmi, su di me non hanno fatto altro che aumentare questi sintomi lasciandomi come “regalo” dei tremori che solo con la cannabis riesco più o meno a controllare.

Come ultima spiaggia, visto che non sto bene con nessun farmaco e visto che la regione Puglia ha approvato la cannabis terapeutica, sono stata ricoverata 6 giorni (come da protocollo) per iniziare questa nuova terapia.
Sono arrivata in ospedale che ero costretta a star seduta su una sedia a rotelle ormai, e mi preparavo all'idea di doverla utilizzare per il resto della mia vita. Dopo 2 giorni di ricovero ho cominciato a bere tisane con la marijuana (somministrate in tre orari diversi della giornata). Il terzo giorno sono resuscitata (per richiamare una citazione delle "Sacre Scritture"). Sono infatti riuscita a lasciare la sedia e iniziare piano piano a camminare nuovamente sulle mie gambe (seppur con un aiuto affianco), avendo così la certezza che tale farmaco è l'unico in grado di sollevare oltre all'umore anche il mio fisico. Sono stata dimessa e mandata a casa con 6 confezioni di Bedrocan sufficienti a trascorre solo un mese di vita "normale" per poi ritrovarmi nuovamente senza farmaco in attesa che arrivasse dall'Olanda seguendo l'iter burocratico impervio che tutti noi malati conosciamo, pazienti che attendono per mesi e mesi, in preda ai dolori e a sofferenze inimmaginabili. Un percorso esageratamente impervio, sia per i malati che per i medici.

Le parole di questi ultimi che nel mio caso sono state: "usa il farmaco con parsimonia"…
Come se i miei dolori possano essere controllati con parsimonia!
E' difficile anche ottenere una prescrizione per dosaggi superiori, poiché molti medici non sono realmente informati sulle delibere in vigore o sul farmaco in se stesso.
E per concludere aggiungo che è triste sentirsi giudicare, essere paragonata ad una tossico-dipendente da "dottori" che temono la galera, doversi confrontare ogni giorno con i loro pregiudizi.

Non è certo colpa mia se ho la sclerosi multipla, non è colpa mia se l'unico farmaco che mi aiuta a vivere meglio si chiama Marijuana, erba, droga o sostanza stupefacente..resta l'unica cosa a dare sollievo alle mie sofferenze che non sono

misurabili né in grammi (e mi riferisco alla difficoltà di auto-determinarsi un dosaggio in base ai dolori) e né in parole.

Bisogna infatti trovare il modo affinchè ogni persona che ne abbia bisogno possa avere con sè la sua pianta per poter curare i sintomi della propria patologia in modo sano, corretto e in armonia con il mondo…come faceva mio nonno con la sua vite…o con i suoi pomodori…

Un mondo che senza cannabis per me sarebbe un letto in una stanza probabilmente buia e silenziosa..

Ora esco, ho fatto la mia terapia e mi aspetta una serata estiva in compagnia delle onde del mare e la voglia di ricominciare una nuova giornata domani… Scusate se è poco.

Lucia»

30.01.2013 **fonte : ilpaesenuovo.it**

A Racale Nasce Il Primo "Cannabis Social Club" Italiano Per Curare Chi Soffre

LECCE – Il Salento ospiterà il primo "Cannabis Social club" d'Italia, nato per aiutare chi ha bisogno di canapa per fini terapeutici e che prevede l'autocoltivazione senza ricorrere al mercato illegale.
Fino ad oggi sono oltre mille le persone, affette da varie patologie, che hanno chiesto di far parte del Club. Questa iniziativa è promossa dall'associazione non profit "LapianTiamo" di Lucia Spiri e Andrea Trisciuoglio, due giovani – lei di Racale, lui di Foggia – entrambi affetti da sclerosi multipla, che si curano con la canapa.

Dal 2010 la Puglia ha autorizzato la somministrazione del Bedrocan a carico del Servizio sanitario regionale, senza costi per i pazienti con una delibera, che consente alle farmacie ospedaliere di riceverlo direttamente dall'Olanda.

Lucia Spiri, Presidente dell'associazione "LapianTiamo", afferma con forza gli effetti benefici dei farmaci a base di canapa per alleviare i dolori che una malattia come la sclerosi multipla può comportare. "Da quando assumo la cannabis, e devo dire che la assumo tramite vaporizzatore, la bevo sottoforma di tisane, la mangio sottoforma di torte e la fumo, ho eliminato tutto, non ho più necessità di nessun tipo di farmaco. La cannabis – secondo gli ammalati che ne fanno uso – lenisce sofferenze provocate dalle malattie e consente agli ammalati una migliore qualità di vita.

Il Cannabis Club rappresenterà una sfida alla legge Fini-Giovanardi che vieta la coltivazione di marijuana. Il segretario dell'associazione Andrea Tisciuoglio spiega: "Il nostro è un atto di disobbedienza civile, e non è il primo. In questo momento in Italia vige una legge proibizionista e per questo abbiamo spesso manifestato. A

giugno abbiamo partecipato ad un sit-in non violento davanti a Montecitorio distribuendo cannabis ai malati gravi".

«In Europa tali associazioni sono diffuse – dice – a differenza delle altre, la nostra è riservata solo chi presenta una patologia curabile con la cannabis. Il nostro impegno è stare dalla parte dei malati, partire dalle loro esigenze e affiancarli nelle difficoltà che io e Lucia conosciamo bene. Il problema del mancato accesso alla terapia dipende dai forti tabù dei medici, in virtù di una legge proibitiva, la Giovanardi, contro la quale noi ci battiamo».

Presso il centro sarà organizzata la coltivazione collettiva di cannabis prodotta esclusivamente per uso terapeutico. Per la piantagione della canapa però si dovrà aspettare il mese di marzo, periodo migliore per la semina.

L'iniziativa è sostenuta anche da Rita Bernardini del Partito Radicale, da Mina Welby dell'Associazione Luca Coscioni, dall'Associazione CanaPuglia, dai Sud Sound System, da Don Andrea Gallo e dal sindaco di Racale Donato Metallo, che dice: «Sono orgoglioso di ospitare e sposo in pieno quest'iniziativa che ad altri potrà sembrare azzardata, mentre la reputo un atto di coraggio ed un puro richiamo alla democrazia. Quando Lucia e Andrea mi hanno esposto le motivazioni, io sono rimasto affascinato dalla loro forza e dalla loro tenacia. Lucia e Andrea sono due ragazzi che già beneficiano della cannabis a scopo terapeutico e sono pronti a manifestare per chi ancora non ha questa opportunità."

IV ° CAPITOLO

4.1 *Legislazione Italiana*

Innanzitutto bisogna ricordare che la canapa fa parte e ha sempre fatto parte della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (nelle forme di foglie e infiorescenze, resina ed olio è elencata nella Tabella II, a sua volta compresa all'interno della Tabella VII della X edizione).
Quindi qualsiasi medico, in teoria, potrebbe prescriverla.
Il D.M. del 18 aprile 2007 contiene norme relative alla prescrizione e tabulazione dei cannabinoidi. Con tale provvedimento alcuni farmaci derivati dalla cannabis, come il Delta-9-tetraidrocannabinolo, il Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo(Dronabinol) ed il Nabilone sono stati inseriti nella Tabella II, sezione B delle sostanze stupefacenti e psicotrope. L'introduzione dei cannabinoidi nella Tabella II ha reso possibile la loro utilizzazione nella terapia farmacologica (terapia del dolore, sclerosi multipla) e
ha creato le basi normative per un'eventuale autorizzazione al commercio nel mercato italiano. Allo stato attuale però non sono ancora presenti nel mercato nazionale medicinali a base di cannabinoidi. Tali medicinali sono indispensabili per soddisfare le necessità terapeutiche di particolari categorie di malati
affetti da neoplasie, dolore cronico, sclerosi multipla, Hiv, Aids, e tanto altro.
L'Ufficio centrale stupefacenti del Ministero della Salute rilascia, su richiesta del medico curante (medico di medicina generale o specialista) o del medico ospedaliero, effettuata per il tramite delle aziende sanitarie locali o delle farmacie ospedaliere,
autorizzazioni per l'importazione di medicinali stupefacenti registrati nel paese di provenienza e non presenti qui. Al fine di garantire la massima sicurezza i medicinali importati sono sottoposti a tutte le procedure di controllo di autorizzazione valide nel paese dove sono regolarmente utilizzati.
Nonostante i diversi provvedimenti legislativi emanati, l'accesso alle terapie con derivati della cannabis in Italia continua ad essere molto difficoltoso. Oltre alle difficoltà correlate alle procedure di importazione, si sono verificati problemi nell'interpretazione su chi deve pagare i suddetti farmaci.
Per tali motivi l'ufficio centrale stupefacenti del Ministero della Salute ha cercato di chiarire la situazione tramite la pubblicazione di circolari.
In data 3 ottobre 2006 l'Ufficio Centrale Stupefacenti ha diramato una nota esplicativa concernente la gestione, da parte delle farmacie ospedaliere e delle farmacie territoriali della ASL, di farmaci con principi attivi derivati dalla cannabis.
La situazione rimane comunque complessa. Per poter facilitare l'accesso ai cannabinoidi alcune regioni hanno approvato delle delibere sulla base del decreto ministeriale D.M.11.02.1997(non ancora decreti legge e ad oggi non ancora includenti tutta la gamma di patologie per le quali esistono prove sufficientemente

esaustive tali da mostrare la validità terapeutica di un trattamento con farmaci cannabinoidi), per regolamentare la prescrizione dei farmaci a base di cannabinoidi.
Tra queste per esempio Toscana, Veneto, Liguria, Puglia e Marche, mentre in altre regioni proposte di legge sono al vaglio.
Esistono d'altra parte contesti in cui, in mancanza di una delibera a livello regionale i malati si ritrovano a far fronte ad una doppia battaglia, in primis quella con la propria malattia, e poi una battaglia che in uno stato cosiddetto di "benessere", non dovrebbe esistere, ovvero una battaglia per riuscire ad ottenere un farmaco il cui costo però, proprio a causa di una delibera mancante, deve essere totalmente a suo carico.
Nonostante lo sforzo legislativo che è stato fatto, vi è ancora molto da fare, poiché se da un lato si dichiara di voler facilitare l'accesso alla terapia con cannabinoidi dall'altra parte le situazioni burocratiche spesso penalizzano le persone escludendole dalla concreta possibilità di curarsi con tali farmaci, che tuttavia presentano costi molto meno incisivi nella spesa pubblica, rispetto ai tanti farmaci attualmente in uso.

In conclusione va osservato che personalità quali **Rita Levi Montalcini** e. **Umberto Veronesi** si sono dichiarati favorevoli all'uso clinico dei medicinali a base di cannabinoidi.

In particolare il Premio Nobel per la Medicina e Presidente Onorario dell'AISM , Rita Levi Montalcini dichiarò in un'intervista a Radio Radicale : " *Sono d'accordo sull'uso terapeutico della Cannabis, sia in caso di tumore che per l'Aids,dato che mitiga le conseguenze collaterali delle terapie chemioterapiche".*
E ancora, nel corso di un convegno organizzato a Roma dall'Associazione Italiana per la lotta alla sclerosi multipla :

"Sono favorevole alla cannabis terapeutica perché la cannabis può mitigare la sofferenza ed è priva di effetti secondari, è vero che non abbiamo prove definitive, ma se questa sostanza non provoca danno e non è risultata pericolosa, perché non approvarla subito?

Bibliografia

Canal, N., Ghezzi, A., Zaffaroni, M. (2011). *Sclerosi multipla. Attualità e prospettive.* Milano: Elsevier.

Burks, J. S., Johnson K.P. (2000). *Multiple sclerosis: diagnosis, medical management, and rehabilitation*. New York : Demos.

Adams, R., Loewe, S., Aycock, B.F. Jr.(1948). *Tetrahydrocannabinol homologs*. Journal of the American Chemical Society, Feb; 70(2):662-4.

Swank, R.L., Lerstad, O., Strom, A., Backer, J. (1952). *Multiple sclerosis in rural Norway; its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. The New England Journal of Medicine, 246:721-8.*

Larsen, J.P., Riise, T., Nyland, H., Kvåle, G., Aarli, J.A. (1985). *Clustering of multiple sclerosis in the county of Hordaland, Western Norway*. Acta Neurologica Scandinavica, 71(5):390-5.

Tola, M.R., Granieri, E., Malagu, S., Caniatti, L., Casetta, I., Govoni, V., Paolino, E., Monetti C., Canducci, E., Panatta, G.B. (1994). *Dietary habits and multiple sclerosis. A retrospective study in Ferrara, Italy*. Acta Neurologica, 16(4):189-197.

Sepcic, J., Mesaros, E., Materljan, E., Sepic-Grahovac, D. (1993). *Nutritional factors and multiple sclerosis in Gorski Kotar, Croatia*. Neuroepidemiology

Di Biase, A., Salvati, S. *Lipidi esogeni nella mielinizzazione*. (1997). The Kaohsiung journal of medical Sciences, Jan;13(1):19-29.

Field, E.J., Joyce, G. (1983). *Multiple sclerosis: effect of gamma linolenate administration upon membranes and the need for extended clinical trials of unsaturated fatty acids.* European Neurology, 22: 1, 78-83.

Robertson, N.P., O'Riordan, J.I., Chataway, J., Kingsley, D.P., Miller, D.H., Clayton, D., Compston, D.A.(1997). *Offspring recurrence rates and clinical characteristics of conjugal multiple sclerosis*. Lancet, May 31;349(9065):1587-90.

Ebers, G.C., Bulman, D.E., Sadovnick, A.D., Paty, D.W., Warren, S., Hader, W., Murray, T.J., Seland, T.P., Duquette, P., Grey, T., et al. (1986). *A population-based study of multiple sclerosis in twins*. The New England Journal of Medicine, Dec 25;315(26):1638-42.

Thorpe, J.W., Mumford, C.J., Compston, D.A., Kendall, B.E., MacManus, D.G., McDonald, W.I., Miller, D.H. (1994). *British Isles survey of multiple sclerosis in twins: MRI*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Apr;57(4):491-6.

Kurtzke, J.F. (1980). *Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region.* Acta Neurologica Scandinavica, Aug;62(2):65-80.

Elian, M., Nightingale, S., Dean, G.(1990). *Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Oct;53(10):906-11.

Alter, M., Yamoor, M., Harshe, M.(1974). *Multiple sclerosis and nutrition*. Archives of Neurology, Oct;31(4):267-72.

Swank, R.L., Brewer Dugan, B. (1995).*The Multiple Sclerosis Diet Book*. New York : Doublday.

Rovetto, F. (2003). *Elementi di psicofarmacologia per psicologi*. Milano: Franco Angeli.

Crombie,L., Crombie, W.M.L., Edwards, G., Fairbairn, J.W., Graham,D.P., Joyce, C.R.B. King,L.J., Kosviner, A., Li, D.M.F., Marks, V.,.Paton,W.M.D., Teale, J.D. *(1979) Farmacologia e biochimica della cannabis : suoi effetti sociologici e psichiatrici.* Roma : Newton & Compton.

Piomelli, D.(2000). *La canapa di dentro*. Rivista Altrove. Torino : Nautilus.

Angelucci,L., Averni, A., Cappuccino, C., Crestani, F., Crestani, P., Crocchiolo,P., Di Marzo, V., Grassi,G., Grasso, S., Santalucia, N., Verga, M. (2002) *Erba medica.* Roma : Nuovi Equilibri.

Grotenhermen, F., Russo, E.*(2002). Cannabis and Cannabinoids -Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential. New York : The Haworth Press.*

Di Marzo,V., De Petrocellis, L. (2002). *Gli endocannabinoidi : molecole endogene con attività cannabimimetica. Roma : Fuoriluogo.*

Mechoulam, R., Schuel, H.(2003). *Quattro chiacchiere sull'anandamide*. Roma : Fuoriluogo.

Mechoulam, R., Fride, E., Di Marzo, V. (1998). *Endocannabinoids*. European Journal of Pharmacology, Oct 16;359(1): 1-18.

Wade, D.T., Robson, P., House, H., Makela, P., Aram, J. (2003) *Clinical Rehabilition,* vol.17:18-26.

Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H. , Wright, D., Vickery, J., Nunn, A., Thompson, A. (2003). *The Lancet* , vol,362:1517-26.

Fox, P., Bain, P.G., Glickman, S., Carroll, C., Zajicek, J. (2004) *Neurology*, vol. 62:1105-9.

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

Clifford, D.B., *Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis*. Annal of Neurology, vol. 13 : 669-671.

Vaney,C., Heinzel-Gutenbrunner, M., Jobin, P., Tschopp, F., Gattlen, B., Hagen, U., Schnelle, M., Reif, M. (2004). *Multiple Sclerosis Journal*, vol.10:417-424.

Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A., Thompson, A. (2004). *New Scientist (UK), The Guardian(UK)*.

Freeman, R.M., Adekanmi, O., Waterfield, M.R., Waterfield, A.E., Wright, D., Zajicek, J.(2006). International Urogynecology Journal, *17:636-641***.**

Iversen, L. (2000). *The Science of marijuana*. Oxford University Press.

Grinspoon, L. (1997). *Marihuana, The Forbidden Medicine*. Yale University Press.

Grinspoon, L. (1994). *Marihuana reconsidered*. San Francisco : Quick American Archives.

Grinspoon, L. & Fuoriluogo. (2006). *Viaggio nella Canapa*. Roma : Fuoriluogo.

Casalone,F.(2008). *Canapa non siamo criminali*. Torino : Sambhu.

Herer,J. (1985). *The emperor wears no clothes*. Van Nuys(CA) : Ah Ha Publishing.

Arnao,G. (2005). *Cannabis uso e abuso*. Roma : Stampa Alternativa.

Siti internet consultati :

www.who.int

www.ncbi.nlm.nih.gov/**pubmed**

www.canapuglia.it

www.associazionelucacoscioni.it

www.aism.it

www.ccsvi-sm.org

www.ccsvicampaniaonlus.it

www.medicalcannabis.it

www.pazienticannabis.org

www.ascia-web.org

www.fuoriluogo.it

www.marijuana-uses.com

www.bedrocan.nl

www.aduc.it.