

# שמן CBD מועשר טרפנים לטיפול בתסמיני אוטיזם אשר אינם מגיבים לשמן CBD טהור

## TERPENE-ENRICHED CBD OIL FOR TREATING AUTISM-DERIVED SYMPTOMS UNRESPONSIVE TO PURE CBD: CASE REPORT

מחברים: נעה רז<sup>1\*</sup>, איזו הלר<sup>1</sup>, טיטי לומברדי<sup>2</sup>, ג'ורג'יו מרינו<sup>3</sup>, אליעד דוידסון<sup>4</sup>, אהרון אייל<sup>1</sup>

<sup>1</sup> קבוצת בזלת, אור עקיבא, ישראל.

<sup>2</sup> THC lab srl, Mirandola, Italy

<sup>3</sup> Neurology and Psychiatry Private Clinic, SIPI, Naples – Campania, Italy

<sup>4</sup> היחידה לשיכון כאב, בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים, ישראל.

**Authors: Noa Raz<sup>1\*</sup>, Iso Heller<sup>1</sup>, Titti Lombardi<sup>2</sup>, Giorgio Marino<sup>3</sup>, Elyad M. Davidson<sup>4</sup>, Aharon M. Eyal<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Bazelet Medical Cannabis Group, Or Akiva 3065101, Israel.

<sup>2</sup> THC lab srl, Mirandola, Italy

<sup>3</sup> Neurology and Psychiatry Private Clinic, SIPI, Naples – Campania, Italy

<sup>4</sup> Department of Anesthesiology, CCM and Pain Relief, Hadassah Hebrew University Hospital, Jerusalem 9112001, Israel.

קישור למאמר האינטרנטי: [https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.979403/full?utm\\_source=Email\\_to\\_authors&utm\\_medium=Email&utm\\_content=T1\\_11.5e1\\_author&utm\\_campaign=Email\\_publication&field=&journalName=Frontiers\\_in\\_Pharmacology&id=979403](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.979403/full?utm_source=Email_to_authors&utm_medium=Email&utm_content=T1_11.5e1_author&utm_campaign=Email_publication&field=&journalName=Frontiers_in_Pharmacology&id=979403)

### תמצית

מוצרים עתירי CBD משמשים במדינות שונות לטיפול בתסמינים הקשורים בהפרעה על הקשת האוטיסטית. בעוד הטיפול נחשב מוצלח במקרים רבים, CBD מהווה טיפול בלתי מספק עבור מטופלים מסויימים, או עבור תסמינים שונים המאפיינים את ההפרעה. מכאן הצורך בטיפול בהרכב משופר. מאמר זה מציג מקרה של נער אוטיסט, אשר טופל בהצלחה בשמן CBD טהור במהלך הילדות ותחילת ההתבגרות. עם התבגרותו, תקופה שאופיינה בעליה משמעותית ברמת ההיפראקטיביות, בנסערות, ובהתקפים אלימים חמורים, שמן ה-CBD כבר לא היווה מענה מספק. עליה במינון ה-CBD לא סייעה לשיפור היעילות הטיפולית. העשרת ה-CBD הטהור בהרכב טרפנים נבחרים, בעלי השפעות מפחיתות חרדה ומרגיעות, הביאה לשיפור הדרגתי בהתנהגות ולהפחתה משמעותית, עד כדי עצירת ההתקפים האלימים החמורים. העשרת ה-CBD בטרפנים גם אפשרה הפחתת מינון ה-CBD הנצרך בלמעלה מ-50%, בהשוואה למינון ה-CBD הנדרש בשמן CBD טהור. מקרה זה מדגים שיפור משמעותי ביעילות הטיפולית בעקבות העשרת שמן CBD טהור בטרפנים נבחרים. העשרה בטרפנים הפכה את הטיפול הלא מספק ב-CBD לטיפול יעיל ומשמעותי. לאור רמת הבטיחות הגבוהה של טרפנים, והאפשרות להוסיף לשמן הקנביס בתהליכי הייצור, מוצרי CBD מועשרי טרפנים מהווים פתרון טיפולי מועדף לטיפול בהפרעה על הקשת האוטיסטית ובתסמינים נלווים. בחירה מושכלת של הטרפנים להוספה צפויה להגביר את האפקט הטיפולי של שמנים עתירי CBD ומאפשרת רכיחת מוצרים בעלי הרכב מותאם לצרכים שונים של אוכלוסיית המטופלים, למשל במהלך היום לעומת הלילה.

### רקע

הפרעה על הקשת האוטיסטית (Autism Spectrum Disorder, ASD) היא קבוצה של הפרעות התפתחותיות-נוירולוגיות המאופיינות בדרך כלל בפגיעה מוקדמת ביכולת תקשורתית וחברתית. כ-50% מהילדים והמתבגרים עם הפרעה זו מדגימים קשיים התנהגותיים, בכללם תוקפנות, פגיעה עצמית, התקפי זעם והיפראקטיביות. הפרעות חרדה נפוצות מאוד, ומאפיינות 42-79% מאוכלוסיה זו. הפרעות שינה, הפרעות במערכת העיכול, ותפקוד לקוי של מערכת החיסון שכיחות גם הן. שכיחות הפרעה זו באוכלוסיה נע בין 1-2.5% (ע"פ דיווחים שונים). נכון להיום, לא קיים טיפול תרופתי ייעודי לתסמיני הליבה של אוטיזם. מספר תרופות אושרו ע"י מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) לטיפול בתסמינים נלווים להפרעה. עם זאת, שימוש ארוך טווח

בתרופות אלו עלול לגרום לתופעות לוואי חמורות, ביניהן אדישות ועלייה במשקל. בנוסף, לעתים קרובות, טיפול בתרופות אלו מהווה מענה חלקי בלבד. טיפולים התנהגותיים וחינוכים נפוצים גם הם, אך במקרים רבים אינם מהווים מענה מספק לרבים מן המטופלים.

מספר הולך וגדל של מחקרים מצביע על התפקיד הפוטנציאלי של קנבידיול (CBD), הקנבינואיד השני בשכיחותו בצמח הקנביס, בהקלה בתסמינים מרובים הקשורים באוטיזם. מוצרים עתירי CBD נכנסים לשימוש, במספר הולך וגדל של מדינות, לטיפול באוכלוסיה זו.

**המערכת האנדוקנבינואידית באוטיזם:** המערכת האנדוקנבינואידית, אליה נקשרים החומרים הפעילים בקנביס, ממלאת תפקיד חשוב בהתפתחות מערכת העצבים המרכזית ובפלסטיות עצבית. למערכת האנדוקנבינואידית תפקיד מרכזי בוויסות מגוון מערכות פיזיולוגיות. באופן ספציפי, מעורבת המערכת האנדוקנבינואידית בוויסות התנהגות חברתית. המערכת האנדוקנבינואידית מכילה רצפטורים, ליגנדים הנקשרים לרצפטורים אלה, ואנזימים האחראים לייצור ופירוק אותם ליגנדים. מחקרים שונים הצביעו על פגיעה אפשרית במערכת האנדוקנבינואידית באוטיזם, פגיעה שיכולה להסביר מגוון תסמינים מאפיינים, ביניהם חרדה, פגיעה קוגניטיבית ובעיות שינה.

**החומרים הפעילים בקנביס:** קנביס מכיל מאות חומרים, הידועים שבהם שייכים לקבוצת הקנבינואידים, ובעיקרם THC ו-CBD. THC הינו הקנבינואיד הפסיכואקטיבי, וכזה אינו מהווה מרכיב מרכזי בטיפול באוטיזם. ל-CBD השפעות מרובות, ביניהן השפעות נוגדות חרדה, נוגדות דיכאון ונוגדות פרכוסים. השימוש ב-CBD לטיפול באוכלוסיה על הקשת האוטיסטית עולה, כאמור, בשנים האחרונות. מספר מחקרים שעקבו אחר שימוש במוצרים עתירי CBD באוכלוסיה זו מלמדים על בטיחות גבוהה ויעילות טיפולית, במספר רב של מקרים.

קבוצות חומרים נוספות בקנביס כוללות טרפנים ופלבנואידים. טרפנים הינם מולקולות ארומטיות, המספקות לצמח את הארומה הייחודית לו. מעבר לתכונותיהם הארומטיות, לטרפנים מגוון השפעות טיפוליות, וחלקם פועלים על קולטנים במערכות פיזיולוגיות שונות, ביניהן המערכת האנדוקנבינואידית. מעבר להשפעותיהם הישירות, לטרפנים מסויימים השפעה על פעילות הקנבינואידים בקולטנים, השפעה הידועה בשם "אפקט הפמליה".

## תיאור מקרה

G הינו נער איטלקי בן 17, אשר אובחן כאוטיסט בגיל 3. במהלך הילדות ותחילת גיל ההתבגרות, הלקויות המרכזיות שאפיינו את G היו תקשורת לקויה, המוגבלת לתקשורת קונקרטיית סביב צרכי היומיום (שתייה, אכילה, שינה) וקשיי ריכוז חמורים שהקשו עליו את רכישת הקריאה והכתיבה. G טופל בתרפיות התנהגותיות וקוגניטיביות בלבד עד גיל 8. בגיל זה, חלה עליה ניכרת בהתנהגות ההיפראקטיבית והוא החל במקביל טיפול תרופתי ב-Neuleptil (Perithiazine), במינון של 4.5 מ"ג. מינון זה הועלה עד ל-15 מ"ג בגיל 13.

החל מגיל 13, החל G להגיב בהתקפים אלימים. הללו תוארו ע"י אביו: "G התעורר בבוקר עם עיניים אדומות, החל לצעוק ולהכות בראשו. אם מישו ניסה להתערב, הוא הכה אותו". בחיפוש אחר מענה טיפולי מתאים, הגיעו הוריו של G אל הטיפול ב-CBD (דרך בית מרקחת ייעודי באיטליה). G טופל בשמן קנביס עתיר CBD בריכוז של 2.5% שהוחלף בהמשך בשמן CBD סינטי באותו הריכוז. מינון ראשוני - 15 טיפות (12 מ"ג CBD) המתאים ל-0.34 מ"ג לכל ק"ג משקל גוף. הטיפול ב-CBD לוה לטיפול ב-Neuleptil. הוספת ה-CBD לפרוטוקול הטיפול נמצאה כיעילה וסייעה לעצירת ההתנהגות הסוערת. הטיפול ב-CBD סינטטי המשיך להיות יעיל במשך 3 שנים, עד ש-G הגיע לגיל 16. עם ההתבגרות המינית, התנהגותו של G הפכה סוערת מאוד. על מנת להפחית את התסמינים, מינון ה-CBD הועלה עד לכדי 27 טיפות (21.6 מ"ג CBD), המתאים ל-0.48 מ"ג CBD לכל ק"ג משקל גוף. אולם, עליה זו במינון לא סייעה להפחתת ההתנהגות התוקפנית. זו גברה, והגיעה לכדי מעל שתי התפרצויות אלימות בשבוע. חומרת ההתקפים האלימים היתה גבוהה (דורגה כחומרה 8-9 בסולם של 0-10 ע"י הוריו של G). כפי שמתואר ע"י אביו: "G התעורר בבוקר עם עיניים אדומות, החל לצרוח ולהכות את ראשו. מאחר ונמנענו מהגעה לבית החולים לצורך טיפול בוואליום, G החל להרוס את חדר השינה שלו, המיטה, הבגדים, המנורות והמזכרות. הוא החל לבעוט ולהכות את הדלתות והחלונות. במהלך התקפי זעם אלה הוא יכול היה אף לתלוש את האסלה מהרצפה".

על מנת להתמודד עם ההתנהגות התוקפנית, הטיפול התרופתי ב-Neuleptil הוחלף ב-Aripiprazole (Abilify), השייכת לתרופות האנטיפסיכוטיות. כאשר האגרסיה גברה ועל מנת להפסיק את ההתקפים האלימים, ניתנה בנוסף מנה של Tavor (Lorazepam) ממשפחת הבנזואזיפינים. מתן Tavor הפסיק את ההתקפים האלימים, אבל הותיר את G מדוכא וקודר למשך היומיים העוקבים. בעת זו, הוריו של G חיפשו באופן אינטנסיבי מענה חלופי, שיפחית את עוצמת ההתקפים האלימים אבל ישאיר את בנם שמח ומתפקד. הורי של G התייעצו עם בית המרקחת באיטליה, וזה הציג בפניהם את האפשרות של טיפול ב-CBD מועשר טרפנים, המיוצר בחברת בזלת, בישראל. שמן הקנביס של G (המכיל כאמור 2.5% CBD סינטטי) הועשר בהרכב טרפנים נבחרים, המכיל טרפנים בעלי השפעה מרגיעה ומפחיתת חרדה, ביניהם אלפא פינן, לימונן, לינולול, בטא קריופלין ונורלידול. שמני CBD הועשרו בשני הרכבי טרפנים שונים, האחד עבור שימוש ביום והשני - עבור שימוש בלילה או במצבים סוערים. ריכוז הטרפנים הכולל בשמן עמד על 0.15%. ריכוז זה נבחר על מנת להגיע ליחס של 0.15/2.5 קנבינואידים לטרפנים, יחס המתאים לתפרחות קנביס. המינון ההתחלתי שניתן היה מינון מופחת ועמד על 14 טיפות (11.2 מ"ג CBD), המתאים ל-0.19 מ"ג CBD/ק"ג משקל גוף. מינון זה נמצא יעיל לאורך תקופת הטיפול כולה (החל מאוגוסט 2021), ולא נדרשה עליה במינון. הטיפול ב-CBD מועשר טרפנים

לוזה בטיפול ב-Abilify, בזהה לפרוטוקול עד כה (תמונה 1).

בעת כתיבת מאמר זה, השלים G 9 חודשי טיפול בשמן CBD מועשר טרפנים. כפי שניתן לראות בטבלה 1 ובתמונה 2, ההתנהגות האגרסיבית פחתה משמעותית, משני אירועים חמורים בשבוע בעת השימוש בשמן CBD סינטטי, לעצירה מלאה בעת השימוש באותו שמן CBD מועשר בהרכב טרפנים נבחר. הפחתה בהתנהגות האגרסיבית היתה הדרגתית. חשוב לציין כי השיפור ההתנהגותי הושג על אף שמינון ה-CBD הניתן הופחת כלמעלה ממחצית (0.19 מ"ג CBD/ק"ג משקל גוף בשמן CBD מועשר טרפנים, לעומת 0.48 מ"ג CBD/ק"ג משקל גוף בשמן CBD ללא העשרה). לאור הפחתה בהתנהגות האלימה, הטיפול ב-Tavor הופחת דרמטית. מעבר לשיפור ההתנהגות, הורי של G מדווחים על שיפור ביכולותיו השפתיות.

## דיון

מקרה זה מתאר את יתרון הטיפול בשמן CBD מועשר טרפנים להפחתת התנהגות אגרסיבית בקרב צעירים על הקשת האוטיסטית. העשרת שמן CBD בטרפנים נבחרים סיפקה מענה טיפולי במקום בו שמן CBD ללא העשרה בטרפנים לא היווה מענה מספק.

תמיכה אפשרית בתוצאות יכולה להגזר ממחקרים קודמים שהשוו בין ההשפעות של תמצית עתירת CBD לזו של CBD מבודד באותם המינונים. יתרון התמצית על פני CBD מבודד הודגם בין היתר בהפחתת התקפים אפילפטיים. בהשוואה ל-CBD מבודד, טיפול בתמצית היה אפקטיבי במינונים נמוכים יותר, וגרם לפחות תופעות לוואי. השפעות אלה תומכות באפקט הפמליה. עם זאת, מאחר ותמצית קנביס עתירת CBD מכילה מגוון חומרים פעילים (מעבר לטרפנים, למשל - קנבינואידים משניים ופלבנואידים), יתרון התמצית על CBD מבודד אינו מהווה תמיכה חד משמעית לתפקיד הטרפנים בהגברת היעילות הטיפולית של CBD. המחקר הנוכחי השווה בין היעילות הטיפולית של CBD מבודד (סינטטי) ו-CBD סינטטי מועשר טרפנים. מאחר וההרכב המועשר לא כלל רכיבים אחרים פרט לטרפנים, המחקר הנוכחי מהווה את התמיכה הישירה הראשונה ליתרון הטרפנים בשיפור היעילות הטיפולית של CBD.

היתרון הטיפולי של CBD מועשר טרפנים עשוי לנבוע מההשפעות הטיפוליות של הטרפנים עצמם. מחקרים קודמים הדגימו את יעילותם של טרפנים נבחרים בהפחתת חרדה, הפחתת פעילות אגרסיבית ושיפור אינטראקציות סוציאליות. מחקרים אחרים הדגימו את תפקיד הטרפנים בהגברת ההשפעה נוגדת החרדה של זני קנביס ספציפיים. אולם, לאור המינונים הנמוכים מאוד של טרפנים במחקר זה, יתכן כי ההסבר להשפעה המשופרת של שמן CBD מועשר טרפנים קשור בהשפעות מודולטוריות של הטרפנים על האינטראקציה של CBD עם הקולטנים במערכת האנדוקנבינואידית.

חשוב להיות ערים לכך שחלק משמעותי מהטרפנים הקיימים באופן טבעי בצמח הקנביס מתנדף בתהליכי הפקת שמן הקנביס. למעשה, מרבית הטרפנים השכיחים בקנביס (למשל אלפא ובטא פינן, מירצן, לימון ולינולול) חסרים בשמן. מאחר וטרפנים אלה הם חומרים נדיפים, הללו מתנדפים בתהליכי הכנת השמן. אובדן הטרפנים הנדיפים מעמיד בסימן שאלה את השימוש הנפוץ במונחים כ-"whole plant/full spectrum" בנוגע לשמני קנביס גריי ("זניים"). טיפול בשמני קנביס "זניים" עשוי, על כן, להוות מענה טיפולי סב-אופטימלי.

הוספת טרפנים לשמן בתהליכי הייצור הוא הליך ישים ופשוט המשמש כבר כיום בתעשייה. טרפנים הם חומרים בטוחים המוגדרים כ-GRAS (Generally Recognized As Safe) ע"י רשויות ה-FDA ו-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers Association). בעוד הוספת הטרפנים הינה תהליך פשוט מבחינה תעשייתית, בחירת הטרפנים להוספה רחוקה מלהיות ברורה מאליה. לדוגמה, בעוד טרפנים מסויימים הינם בעלי השפעה מרדימה, לאחרים - השפעות ממריצות. הבדלים אלה יעילים על מנת לייצר שמני קנביס מועשרי טרפנים בעלי אופי ייעודי, למשל - עבור שימוש בלילה או שימוש ביום. בחירת הטרפנים להוספה נעשית על סמך מחקר מקיף הכולל לימוד מנגנוני הפעולה של הטרפנים, מחקרים פרה-קליניים וקליניים ועיבוד נתוני תגובות המטופלים.

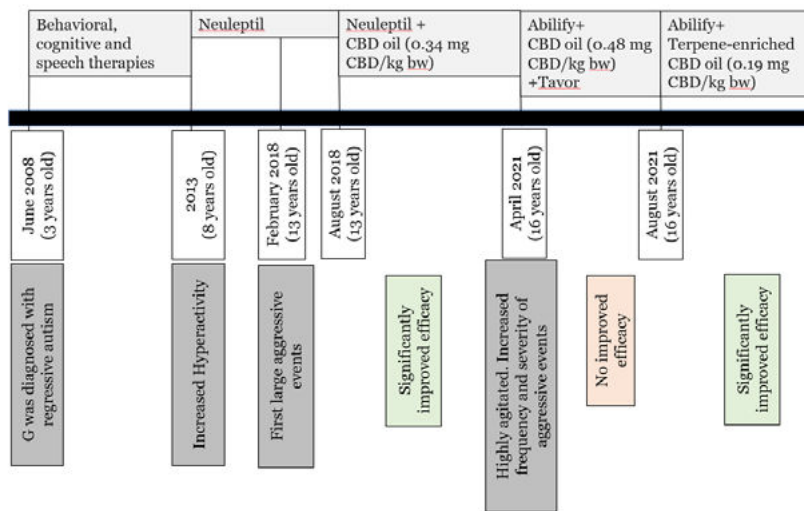
לסיכום, רמת הבטיחות הגבוהה של הטרפנים, אפשרות הוספתם לשמן הקנביס בתהליך תעשייתי, ומעל לכל - ההשפעה הטיפולית המשמעותית של טרפנים נבחרים בשילוב עם CBD, כפי שהודגם כאן, מדגישים את החשיבות היישומית של מוצרי CBD מועשרי טרפנים לטיפול בהפרעות על הקשת האוטיסטית ובתסמינים נלווים. הוספת הטרפנים הפחיתה את מינון ה-CBD הנדרש במעל למחצית, והביאה לירידה משמעותית בהתנהגות האגרסיבית ללא תופעות לוואי משמעותיות.

ברור כי קיים צורך במחקרי המשך במדגמים גדולים יותר. בנתיים, זכינו לסייע בידי משפחה אחת של נער אוטיסט להתמודד עם השלכות ההפרעה אצל בנם. כפי שסוכם ע"י אביו של הנער: "בזכות השימוש ב-CBD מועשר טרפנים, אני יכול לשמור את G איתנו בבית ולהמנע מהשמתו במוסד. עבורי זוהי ברכה עצומה. שמן CBD מועשר בטרפנים מאפשר לנו להמנע מתרופות אנטי-פסיכוטיות הגורמות לנערים רבים על הקשת האוטיסטית להיות קהים ומבולבלים. אני מקווה שמקרה זה יעודד משפחות רבות המטפלות בילד אוטיסט לא לעזוב את הטיפול ב-CBD, אם זה הופך לכלתי יעיל לאחר תקופה, אלא לשפר את ה-CBD בעזרת העשרתו בטרפנים מתאימים". מוצרים מועשרי טרפנים מיוצרים ומשווקים כיום בישראל.

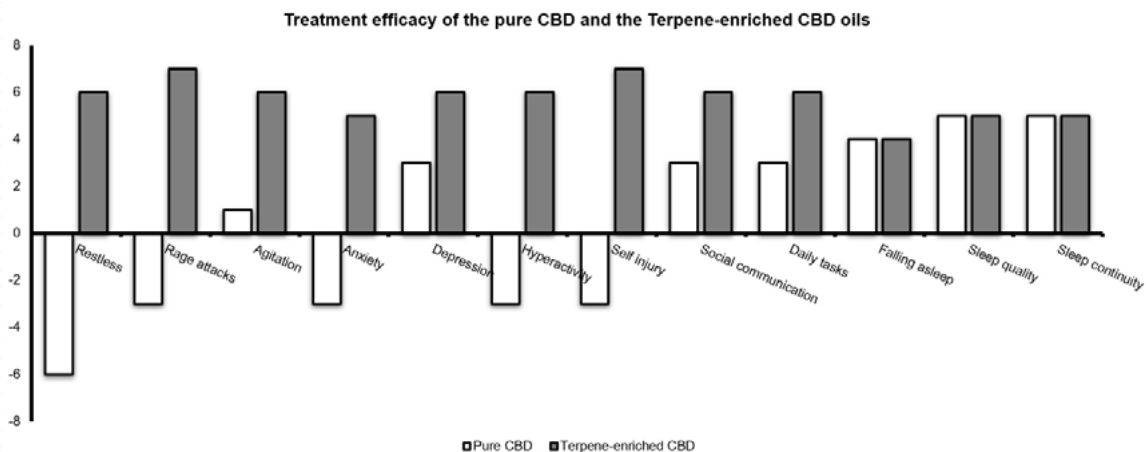
Table 1: Frequency of large aggressive events and associated Tavor treatment

Age	Treatment	Frequency of large aggressive events per month (average)	Frequency of administrating Tavor per month (average)	
8-13 years old	Neuleptil (4.5 mg daily)	None	None	
13-16 years old	Neuleptil (up to 15 mg daily)	4	None	

	Neuleptil (up to 15 mg daily) + 2.5% CBD oil (0.34 mg CBD/kg bw daily)	None	None	
16-17 years old	Abilify (7.5 mg daily) + 2.5% CBD oil (0.48 mg CBD/kg bw daily)	8	8	
	Abilify (7.5 mg daily) + 2.5% Terpene-enriched CBD oil (0.19 mg CBD/kg bw daily)	1-2 <sup>nd</sup> months (September – October 2021)	4	4
		3 <sup>rd</sup> month (November 2021)	3	3
		4 <sup>th</sup> month (December 2021)	2	2
		5-6 <sup>th</sup> months (January – February 2022)	0.5	0.5
		7-9 <sup>th</sup> months (March – April 2022)	None	None



**Figure 1:** Timeline. White bars represent important timepoints along G's development. Dark gray bars represent triggering event. Light gray horizontal bars represent given treatment. Light green/orange bars represent efficacy.



**Figure 2:** Treatment efficacy of the pure CBD (white bars) and the Terpene-enriched CBD (gray bars) oils. G's parents were asked to rate symptoms' severity in their child following CBD oil treatment ("How would you evaluate your child's symptoms severity following oil treatment (how did the oil affected your child in regard the following symptoms)?". A self-reported questionnaire, see Supplementary data). This was evaluated separately for the pure CBD and the terpene-enriched CBD oils.

1. Aran, A., Cassuto, H., Lubotzky, A., Wattad, N., and Hazan, E. (2019a). Brief report: cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems—a retrospective feasibility study. *J. Autism Dev. Disord.* 49, 1284–1288. doi:10.1007/s10803-018-3808-2  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

2. Aran, A., and Cayam-Rand, D. (2020). Medical cannabis in children. *Rambam Maimonides Med. J.* 11, e0003–e0010. doi:10.5041/RMMJ.10386  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
3. Aran, A., Eylon, M., Harel, M., Polianski, L., Nemirovski, A., Tepper, S., et al. (2019b). Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. *Mol. Autism* 10, 2–11. doi:10.1186/s13229-019-0256-6  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
4. Aran, A., Harel, M., Cassuto, H., Polyansky, L., Schnapp, A., Wattad, N., et al. (2021). Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol. Autism* 12, 6–11. doi:10.1186/s13229-021-00420-2  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
5. Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Saban, N., Meiri, G., and Novack, V. (2019). Real life experience of medical cannabis treatment in autism: Analysis of safety and efficacy. *Sci. Rep.* 9, 200–207. doi:10.1038/s41598-018-37570-y  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
6. Barchel, D., Stolar, O., De-Haan, T., Ziv-Baran, T., Saban, N., Fuchs, D. O., et al. (2019). Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and Co-morbidities. *Front. Pharmacol.* 9, 1521–1525. doi:10.3389/fphar.2018.01521  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
7. Canitano, R., and Scandurra, V. (2008). Risperidone in the treatment of behavioral disorders associated with autism in children and adolescents. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 4, 723–730. doi:10.2147/ndt.s1450  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
8. De Petrocellis, L., and Di Marzo, V. (2009). An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 23, 1–15. doi:10.1016/j.beem.2008.10.013  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
9. De Sousa, D. P., De Almeida Soares Hocayen, P., Andrade, L. N., and Andreatini, R. (2015). A systematic review of the anxiolytic-like effects of essential oils in animal models. *Molecules* 20, 18620–18660. doi:10.3390/molecules201018620  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
10. Esraa, A., Maitham, K., and Willias, M. (2020).  $\beta$ -Caryophyllene, a CB2-receptor-selective phytocannabinoid, suppresses mechanical allodynia in a mouse model of antiretroviral-induced neuropathic pain. *Molecules* 25, 1–20. doi:10.3390/molecules25010106  
[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
11. Eyal, A. M., and Raz, N. (2017). Terpene-enriched cannabinoid composition. Available at: <https://www.lens.org/lens/patent/044-893-408-400-92X/frontpage?!=EN>.  
[Google Scholar](#)
12. Femaflavor About FEMA GRAS Program Available at: <https://www.femaflavor.org/gras>.  
[Google Scholar](#)
13. Eyal, A. M., Berneman Zeitouni, D., Tal, D., Schlesinger, D., Davidson, E. M., and Raz, N. (2022). Vapor pressure, vaping, and corrections to misconceptions related to medical cannabis' active pharmaceutical ingredients' physical properties and compositions. *Cannabis Cannabinoid Res.* 18. doi:10.1089/can.2021.0173  
[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
14. Ferber, S. G., Namdar, D., Hen-Shoval, D., Eger, G., Koltai, H., Shoval, G., et al. (2019). The "entourage effect": Terpenes coupled with cannabinoids for the treatment of mood disorders and anxiety disorders. *Curr. Neuropharmacol.* 18, 87–96. doi:10.2174/1570159x17666190903103923  
[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
15. Finlay, D. B., Sircombe, K. J., Nimick, M., Jones, C., and Glass, M. (2020). Terpenoids from cannabis do not mediate an entourage effect by acting at cannabinoid receptors. *Front. Pharmacol.* 11, 359. doi:10.3389/fphar.2020.00359  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
16. Fleury-Teixeira, P., Caixeta, F. V., da Silva, L. C. R., Brasil-Neto, J. P., and Malcher-Lopes, R. (2019). Effects of cbd-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Front. Neurol.* 10, 1145. doi:10.3389/fneur.2019.01145  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
17. Galaj, E., Bi, G. H., Moore, A., Chen, K., He, Y., Gardner, E., et al. (2021). Beta-caryophyllene inhibits cocaine addiction-related behavior by activation of PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$ : repurposing a FDA-approved food additive for cocaine use disorder. *Neuropsychopharmacology* 46, 860–870. doi:10.1038/s41386-020-00885-4  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
18. Gallily, R., Yekhtin, Z., and Hanuš, L. O. (2015). Overcoming the bell-shaped dose-response of cannabidiol by using *cannabis* extract enriched in cannabidiol. *Pharmacol. Pharm.* 06, 75–85. doi:10.4236/pp.2015.62010  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
19. Goto, T., Takahashi, N., Hirai, S., and Kawada, T. (2010). Various Terpenoids derived from herbal and dietary plants function as PPAR modulators and regulate carbohydrate and lipid metabolism. *PPAR Res.* 2010, 483958. doi:10.1155/2010/483958  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
20. Gu, B. (2017). Cannabidiol provides viable treatment opportunity for multiple neurological pathologies of autism spectrum disorder. *Glob. Drugs Ther.* 2, 1–4. doi:10.15761/gdt.1000134  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
21. Hacothen, M., Stolar, O. E., Berkovitch, M., Elkana, O., Kohn, E., Hazan, A., et al. (2022). Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. *Transl. Psychiatry* 12 (1), 375. doi:10.1038/s41398-022-02104-8  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
22. Kamal, B. S., Kamal, F., and Lantela, D. E. (2018). Cannabis and the anxiety of fragmentation—a systems approach for finding an anxiolytic cannabis chemotype. *Front. Neurosci.* 12, 730. doi:10.3389/fnins.2018.00730  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
23. Karhson, D. S., Krasinska, K. M., Dallaire, J. A., Libove, R. A., Phillips, J. M., Chien, A. S., et al. (2018). Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. *Mol. Autism* 9, 18–26. doi:10.1186/s13229-018-0203-y  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
24. Kent, R., and Simonoff, E. (2017). *Prevalence of anxiety in autism spectrum disorders*. Netherlands: Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-805122-1.00002-8  
[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
25. Larsen, C. (2020). Dosage, efficacy and safety of cannabidiol administration in adults: a systematic review of human trials. *J. Clin. Med. Res.* 12 (3), 129–141. doi:10.14740/jocmr4090  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
26. LaVigne, J. E., Hecksel, R., Keresztes, A., and Streicher, J. M. (2021). Cannabis sativa terpenes are cannabimimetic and selectively enhance cannabinoid activity. *Sci. Rep.* 11, 8232–8315. doi:10.1038/s41598-021-87740-8  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
27. Lewis, M. A., Russo, E. B., and Smith, K. M. (2018). Pharmacological foundations of cannabis chemovars. *Planta Med.* 84, 225–233. doi:10.1055/s-0043-122240  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
28. Linck, V. M., da Silva, A. L., Figueiró, M., Caramão, E. B., Moreno, P. R. H., and Elisabetsky, E. (2010). Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine* 17, 679–683. doi:10.1016/j.phymed.2009.10.002  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

29. Linge, R., Jiménez-Sánchez, L., Campa, L., Pilar-Cuéllar, F., Vidal, R., Pazos, A., et al. (2016). Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: Role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Neuropharmacology* 103, 16–26. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.12.017  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
30. Lu, H. C., and MacKie, K. (2016). *An introduction to the endogenous cannabinoid system*. Netherlands: Elsevier. doi:10.1016/j.biopsych.2015.07.028  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
31. Mastinu, A., Ascrizzi, R., Ribaudo, G., Bonini, S. A., Premoli, M., Aria, F., et al. (2022). Prosocial effects of nonpsychotropic cannabis sativa in mice. *Cannabis Cannabinoid Res.* 7 (2), 170–178. doi:10.1089/can.2021.0017  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
32. Meotti, F. C., de Andrade, E. L., and Calixto, J. B. (2014). TRP modulation by natural compounds. *Handb. Exp. Pharmacol.* 223, 1177–1238. doi:10.1007/978-3-319-05161-1\_19  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
33. Nuutinen, T. (2018). Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. *Eur. J. Med. Chem.* 157, 198–228. doi:10.1016/j.ejmech.2018.07.076  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
34. Pacher, P., Bátkai, S., and Kunos, G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 58, 389–462. doi:10.1124/pr.58.3.2  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
35. Pamplona, F. A., Da Silva, L. R., and Coan, A. C. (2018). Potential clinical benefits of CBD-Rich cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: Observational data meta-analysis. *Front. Neurol.* 9, 759–9. doi:10.3389/fneur.2018.00759  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
36. Quintana, D. S., Lischke, A., Grace, S., Scheele, D., Ma, Y., and Becker, B. (2021). Advances in the field of intranasal oxytocin research: lessons learned and future directions for clinical research. *Mol. Psychiatry* 26, 80–91. doi:10.1038/s41380-020-00864-7  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
37. Raz, N., Berneman Zeitouni, D., Heller, I., and Eyal, A. M. (2020). Terpene-enriched cannabinoid composition and method of treatment for treating conditions and/or symptoms associated with autism spectrum disorder. Available at: <https://www.lens.org/lens/patent/156-058-183-509-765/frontpage?l=EN>.  
[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)
38. Raz, N., and Eyal, A. M. (2019). Terpene-enriched cannabinoid composition and method of treatment. Available at: <https://www.lens.org/lens/patent/199-144-160-837-951/frontpage>.  
[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)
39. Raz, N., Aharon, M. E., and Davidson, E. M. (2022). Optimal treatment with cannabis extracts formulations is gained via knowledge of their terpene content and via enrichment with specifically selected monoterpenes and monoterpenoids. *Molecules* 27 (20), 6920. doi:10.3390/molecules27206920  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
40. Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1344–1364. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
41. Santiago, M., Sachdev, S., Arnold, J. C., McGregor, I. S., and Connor, M. (2019). Absence of entourage: terpenoids commonly found in cannabis sativa do not modulate the functional activity of  $\Delta(9)$ -THC at human CB(1) and CB(2) receptors. *Cannabis Cannabinoid Res.* 4, 165–176. doi:10.1089/can.2019.0016  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
42. Su, T., Yan, Y., Li, Q., Ye, J., and Pei, L. (2021). Endocannabinoid system unlocks the puzzle of autism treatment via microglia. *Front. Psychiatry* 12, 734837–734910. doi:10.3389/fpsy.2021.734837  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
43. Ternelli, M., Brighenti, V., Anceschi, L., Poto, M., Bertelli, D., Licata, M., et al. (2020). Innovative methods for the preparation of medical cannabis oils with a high content of both cannabinoids and terpenes. *J. Pharm. Biomed. Anal.*  
[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
44. United States Food and Drug Administration Generally recognized as safe (GRAS). Available at: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>.  
[Google Scholar](#)
45. Wainwright, A., Rutter, A. R., Seabrook, G. R., Reilly, K., and Oliver, K. R. (2004). Discrete expression of TRPV2 within the hypothalamo-neurohypophysial system: Implications for regulatory activity within the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Comp. Neurol.* 474, 24–42. doi:10.1002/cne.20100  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
46. Wei, D., Lee, D. Y., Cox, C. D., Karsten, C. A., Penagarikano, O., Geschwind, D. H., et al. (2015). Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 14084–14089. doi:10.1073/pnas.1509795112  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
47. Wink, L. K., Plawewski, M. H., Erickson, C. A., Stigler, K. A., and McDougale, C. J. (2010). Emerging drugs for the treatment of symptoms associated with autism spectrum disorders. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 15, 481–494. doi:10.1517/14728214.2010.487860  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
48. Zamberletti, E., Gabaglio, M., and Parolaro, D. (2017). The endocannabinoid system and autism spectrum disorders: Insights from animal models. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 19166. doi:10.3390/ijms18091916  
[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
49. Zou, M., Liu, Y., Xie, S., Wang, L., Li, D., Li, L., et al. (2021). Alterations of the endocannabinoid system and its therapeutic potential in autism spectrum disorder. *Open Biol.* 11, 200306. doi:10.1098/rsob.200306  
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

למידע נוסף ולשיתופי פעולה מחקריים:

מרכז המידע המקצועי והתמיכה הקלינית של קבוצת בזלת

טלפון: 0722-74-78-74 | דוא"ל: [medical@bazelet-n.com](mailto:medical@bazelet-n.com)

■ המוקד מיועד עבור חוקרים, רופאים, רוקחים וצוותים רפואיים.

■ מרכז ההדרכה והייעוץ הרוקחי למטופלים: 072-22-11-500.