

# DMSG

---

DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT  
BUNDESVERBAND E.V., KÜSTERSTRASSE 8, 30519 HANNOVER  
TEL: 0511 96834-0 • FAX: 0511 96834-50 • E-MAIL: DMSG@DMSG.DE

## Stellungnahme zur medizinischen Anwendung von Cannabinoiden

Anlässlich der Anhörung im Deutschen Bundestag, Ausschuss für Gesundheit, 15. 10.2008

**Verfasser:** Prof. Dr. Thomas Henze und die Mitglieder des Vorstands des Ärztlichen Beirats der DMSG Bundesverband (Prof. Dr. Klaus Toyka, Vorsitzender; Prof. Dr. Ralf Gold, Prof. Dr. Hans-Peter Hartung, Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld, Prof. Dr. Heinz Wiendl)

<b>Inhalt</b>	<b>Zusammenfassung</b>
	<b>Einleitung</b>
	<b>Indikationen bei MS</b>
	▪ <b>Spastik</b>
	▪ <b>Schmerzen</b>
	▪ <b>Blasenstörungen</b>
	<b>Nebenwirkungen</b>
	<b>Immunologische Wirkungen</b>
	<b>Laufende Studien</b>
	<b>Literatur</b>

### Zusammenfassung

Über die Behandlung von Symptomen der Multiplen Sklerose (MS) mit Cannabis-Präparaten wurden in der medizinischen Literatur über viele Jahre hinweg lediglich Kasuistiken oder Studien mit kleinen Patientenzahlen und zumeist zahlreichen methodischen Mängeln publiziert. Erst in den vergangenen ca. 10 Jahren erfolgten größere Untersuchungen, deren Planung und Durchführung weitgehend aktuellen wissenschaftlichen Standards entsprachen. Die MS-bedingte Spastik war spezielles Ziel der Behandlung mit Cannabis-Präparaten. Hierbei ergaben sich jedoch keine überzeugenden Wirkungen, so dass der Ärztliche Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) zuletzt im Jahr 2004 eine routinemäßige Anwendung nicht empfahl [MSTKG]. Als Gründe für die fehlende Signifikanz der Behandlungsergebnisse kommen sowohl eine unzureichende therapeutische Wirksamkeit, zum anderen aber auch methodische und inhärent mit der Vielfalt der Erkrankung zusammenhängende Aspekte in Betracht. Methodisch wurde die Verwendung nicht ausreichend geeigneter Messparameter (z.B. die nur relativ grob differenzierende Ashworth-

Skala bei Spastik) kritisiert. Bedeutender war die Erkenntnis, dass Cannabis-Präparate bei zahlreichen Menschen offenbar primär unwirksam sind. Diese Patienten könnten bedingt haben, dass die Patientengruppe mit Wirkerfolg in der Studie statistisch nicht zum Tragen kam. Diese Erkenntnis führte dazu, bei der derzeit noch laufenden Studie mit Tetrahydrocannabinol (THC) + Cannabidiol (CBD [Sativex®]) in einer 4-wöchigen Eingangsphase zunächst festzustellen, welche Patienten überhaupt nicht auf die Behandlung ansprechen und diese Patienten dann an der Hauptstudie nicht mehr teilnehmen zu lassen.

Seitdem Cannabis Präparate für die Behandlung verfügbar sind, mehren sich Hinweise aus ärztlicher Beobachtung, dass Cannabis-Präparate bei „geeigneten“ Patienten durchaus zu Verbesserungen einiger Symptome führen können, z.B. der Spastik, der verschiedenen Schmerzformen sowie der Blasenstörungen (speziell Dranginkontinenz) bei MS-Patienten [Smith Expert Rev Neurotherapeutics 2007]. Gleichzeitig sind die möglichen Nebenwirkungen dieser Behandlung bei Einhaltung definierter Vorsichtsmaßnahmen zumeist nicht gravierender als diejenigen der aktuell zugelassenen und weit verbreiteten Antispastika, Analgetika und Blasentherapeutika (speziell Anticholinergika).

Erschwerend ist, dass die zuletzt genannten Medikamente oftmals keine ausreichende Wirkung auf die genannten MS-Symptome haben bzw. wegen erheblicher Nebenwirkungen wieder abgesetzt werden. Da Spastik, Schmerzen und Blasenstörungen jedoch häufig auftreten und zumeist mit erheblichen Einschränkungen und Beschwerden der Patienten sowie einem Verlust an Lebensqualität einhergehen, sollte es künftig möglich sein, Cannabis-Präparate ohne Zeitverlust durch administrativen Aufwand und gesetzliche Hindernisse und ohne die Verdächtigung illegalen Gebrauchs zu beziehen, solange noch keine Ergebnisse aus der laufenden Therapiestudie vorliegen. Diese Befürwortung gilt allerdings ausschließlich für pharmakologisch definierte und in Therapiestudien überprüfte Präparate wie THC und CBD. Außerdem sollten die Präparate erst eingesetzt werden, wenn die zugelassenen Antispastika, Analgetika und Anticholinergika trotz leitliniengerechter Anwendung keine ausreichende Wirkung erzielt haben bzw. aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertragen wurden. Letztlich sind mindestens zwei positive Therapiestudien erforderlich, um eine generelle Empfehlung zu geben.

## **Einleitung**

Marihuana wird seit Jahrhunderten als Rauschmittel und Heilkraut verwendet. Erst in den vergangenen Jahren wurden die in Marihuana enthaltenen Wirkstoffe, ihre Wirkungen auf einzelne Krankheitssymptome sowie Nebenwirkungen systematisch erforscht. Auch bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) wurden mittlerweile mehrere Therapiestudien durchgeführt.

Cannabinoiden sind chemische Moleküle mit einer Mehr-ringstruktur. Davon ist Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) von insgesamt 66 Cannabinoiden der Hanfpflanze der wohl wesentlichste Inhaltsstoff. War man zunächst der Meinung, dass Cannabinoiden nur an spezielle Rezeptoren im Gehirn binden, konnte mittlerweile gezeigt werden, dass Cannabinoidrezeptoren auch außerhalb des Gehirns und insbesondere auf Zellen des Immunsystems vorkommen. Ebenso sind mehrere körpereigene Bindungspartner (Liganden) für Cannabinoidrezeptoren (CB) bekannt, als deren Hauptvertreter das Anandamid gilt. Zwei unterschiedliche Cannabinoidrezeptoren (CB1 vor allem im Gehirn und CB2 überwiegend auf Immunzellen) und mehrere vom Organismus selbst produzierte Bindungspartner sprechen für die Existenz eines körpereigenen Cannabinoidsystems, dessen genauere Funktion und Regulation allerdings in weiten Teilen noch unklar ist. Nach neueren Hypothesen soll dieses Cannabinoidsystem in die Feinkoordination von Bewegungen, in die Regulation des Kurzzeitgedächtnisses und von Stimmungen und Gefühlen eingreifen. Neuere Daten belegen

auch die Bedeutung des körpereigenen Cannabinoidsystems in der Feineinstellung der Schmerzschwelle.

Bei MS-Patienten wurden bisher insbesondere untersucht:

- Delta-9-THC: Dronabinol = Marinol®; Dosierung bis 20 mg/d oder auch höher, aufgeteilt in 2 Tagesdosen,
- ein weiterer synthetischer THC-Abkömmling: Nabilon®; 0,25 bis 1,0 mg/d), sowie
- ein standardisiertes Spray auf Cannabisbasis: Sativex®: 2,7 mg THC und 2,5 mg Cannabidiol (CBD) pro 100 µl Spray; langsame Titration bis max. 48 Hübe/d in der Studie von Collin

### **Indikationen bei MS**

Zunächst wurden positive Einzelfallberichte von MS-Patienten in der Laienpresse und im Internet publiziert. Aufgrund des außerordentlich variablen und nicht vorhersagbaren Verlaufs der MS sowie der bekannten psychotropen Wirkungen sind diese Einzelfallberichte jedoch von keinem wissenschaftlichen Wert. In den vergangenen Jahren wurden daher einige größere prospektive, placebo-kontrollierte Studien durchgeführt und publiziert. In diesen wurden die Wirkungen von Cannabinoiden auf MS-typische Symptome, vor allem Spastik, Schmerzen und Blasenentleerungsstörungen untersucht.

Die deutsch-österreichisch-schweizerische Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) hat auf der Grundlage publizierter Studienergebnisse Empfehlungen über die Therapie der verschiedenen Symptome der MS ausgearbeitet [MSTKG]. Darin empfiehlt sie die Gabe von Cannabinoiden zunächst (2004) ausschließlich im Rahmen klinischer Studien. Im Fall positiver Studienergebnisse erscheint allerdings eine zeitlich begrenzte Behandlung mit Cannabinoiden unter strengen Voraussetzungen und unter Abwägung der Nebenwirkungen grundsätzlich vertretbar.

Auch die Wirkungen von Cannabinoiden auf immunologische Parameter beim Tiermodell der MS (EAE – experimentell-allergische Enzephalomyelitis) wurden und werden untersucht.

### **Spastik**

Zur Behandlung der Spastik stehen seit langem mehrere Medikamente zur Verfügung. Am häufigsten werden Baclofen und Tizanidin, seltener Gabapentin und auch Tolperison eingesetzt. Diese Medikamente, insbesondere Baclofen und Tizanidin, sind in der Dosierung aufgrund häufiger Nebenwirkungen begrenzt. Bei stark ausgeprägter fokaler Spastik ist darüber hinaus die Behandlung mit Botulinumtoxin sinnvoll und wirksam, bei schwerster spinaler Paraspastik kann die intrathekale Gabe von Baclofen nach Pumpenimplantation sehr hilfreich sein. Bezüglich Cannabinoiden sind in den vergangenen Jahren mehrere Studien publiziert worden, die im Folgenden kurz beschrieben werden.

*Killestein et al. 2002:* Bei MS Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf wurde eine kleine doppelblinde placebo-kontrollierte randomisierte Über-Kreuz-Studie an 16 Patienten veröffentlicht, bei der die Patienten in 3 Gruppen aufgeteilt worden waren, die dann jeweils orales THC, ein pflanzliches Cannabisextrakt oder ein Placebo erhalten hatten. Untersucht wurde die Spastik vor Therapiebeginn und nach 4 Wochen. Ein eindeutiger antispastischer Effekt konnte anhand der Ashworth-Skala, einer verbreiteten Spastikskala, in keiner der Patientengruppen nachgewiesen werden; allerdings war die Patientenzahl bei gleichzeitig starker Variabilität zu klein, um einen möglichen positiven Effekt auszuschließen [(Killestein)].

Vaney et al. 2004: In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Crossover-Studie mit 57 MS-Patienten wurde die Wirkung der Cannabinoide (2,5 mg THC + 0,9 mg Cannabidiol) gegenüber Placebo untersucht. Die Meßmethoden umfassten u.a. die Ashworth-Skala, einen Mobilitäts-Index (Rivermead Mobility Index) sowie die Beurteilung der spastischen Gangstörung (benötigte Zeit für das Zurücklegen von 10 m). Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich nicht, jedoch positive Trends hinsichtlich einer Reduktion der Häufigkeit von Muskelverkrampfungen, Mobilität und Schlafstörungen. Wesentliche Nebenwirkungen wie Schwindel, Euphorie, Konzentrationsprobleme und Übelkeit waren selten und traten in nahezu gleichem Umfang auch in der Placebo-Gruppe auf [Vaney 2004].

Zajicek et al. 2003: An der bislang größten multizentrischen randomisierten und placebo-kontrollierten Studie (CAMS) nahmen 630 Patienten mit klinisch stabiler MS und Spastik (CAMS) teil. Sie erhielten über 15 Wochen entweder oralen Cannabisextrakt, orales Delta-9-THC oder Placebo, wobei die Tagesdosen abhängig waren vom Gewicht und von der Tolerierbarkeit seitens der Patienten. Die Durchschnittsdosen lagen bei 2.3 bis 8.0 mg Cannabisextrakt und bei 3.2 bis 6.6 mg Delta-9-THC. Primäres Studienziel war die Veränderung der Spastik anhand der Ashworth-Skala.

611 der 630 Patienten wurden bis zum primären Endpunkt verfolgt, in dem kein signifikanter Behandlungseffekt dokumentiert werden konnte. In allen drei Gruppen wurde eine Verbesserung in der Ashworth-Skala festgestellt, die zwischen 0.92 (Placebo) und 1.86 Punkten (Delta-9-THC) lag. Demgegenüber fand sich ein mäßiggradiger, aber signifikanter Behandlungseffekt in einigen sekundären Endpunkten. Zum einen wurde bei gehfähigen Patienten vor und unter Behandlung die Zeit für die Gehstrecke von zehn Metern gemessen, wobei ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten Delta-9-THC festgestellt wurde (um 12% verkürzte Gehzeit bei THC; Cannabisextrakt: 4%, Placebo: 4%). Zusätzlich wurden die Patienten in Fragebögen über den subjektiven Behandlungseffekt auf vier MS-Symptome befragt, von denen bezüglich der Symptome Spastik und Schmerz signifikante subjektive Verbesserungen angegeben wurden.

Methodisch war die Studie dadurch eingeschränkt beurteilbar, dass ein Großteil der Patienten, die Cannabinoide erhalten hatten, durch deren Nebeneffekte entblindet war, das heißt sowohl Patienten als auch behandelnde Ärzte konnten einen Großteil der Patienten der aktiven Medikation (Verum) zuordnen. Vor diesem Hintergrund sind die positiven Teilergebnisse, besonders in den subjektiven Befindlichkeits-Skalen, nur bedingt überzeugend. Auch ist ein Einfluss des psychotropen Effektes der Cannabinoide auf die Befindlichkeit, nicht aber auf die Spastik möglich.

Zajicek et al. 2005: In einer Folgepublikation beschrieben Zajicek und Mitarbeiter die Ergebnisse einer 12-monatigen „Extension-Study“ der ursprünglichen Studie (80% der ursprünglichen Patienten waren eingeschlossen). Es ergab sich ein mäßig positiver Effekt auf die Spastik in den beiden Behandlungsgruppen, während in der Placebo-Gruppe die Spastik langsam weiter zunahm. Die Patienten selbst schätzten die Medikation als effektiv ein.

Wade et al. 2006: In einer offenen Studie untersuchten Wade et al. die Wirkung eines als Spray verabreichten Cannabis-Präparates (Delta-9-THC + Cannabidiol) auf die Spastik bei 137 MS-Patienten über einen durchschnittlichen Zeitraum von 434 Tagen mittels einer numerischen Spastik-Skala. 58 Patienten beendeten die Studie jedoch vorzeitig aufgrund fehlender Wirkung. Bei den verbliebenen Patienten reduzierte sich der Skalenwert von 69,5 (Baseline) auf 31,6 (nach 74 Wochen) [Wade]

Collin et al. 2007: In einer randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie verglichen diese Autoren die Wirkung eines Cannabisextrakts (enthaltend Delta-9-THC + Cannabidiol) mit der Wirkung von Placebo auf die MS-bedingte Spastik an 189 Patienten. Im Gegensatz zu früheren Studien war das Messinstrument hier eine von den Patienten

auszufüllende numerische Skala von 0 bis 10 zur Einschätzung der Spastik. Als Ergebnis hatte diese Studie eine signifikante Reduktion der Spastik in der Verum-Gruppe, gemessen mit der numerischen Skala (primärer Studienendpunkt), während der sekundäre Endpunkt (Veränderung in der Ashworth-Skala) in der Verum-Gruppe zwar ebenfalls im Trend eine Verbesserung erbrachte; diese war jedoch nicht signifikant [Collin 2007].

Problematisch ist generell die Messung der Spastik mit subjektiven Skalen, da nicht die Muskelsteifigkeit allein entscheidend ist, sondern vielmehr die Art, wie sie der Patient in seinen Alltag einbauen kann. Zudem kommt in unterschiedlichem Ausmaß eine Behinderung durch die zentralen Paresen hinzu, die das Gesamtausmaß der Behinderung entscheidend mitprägen. Die „objektive“ Messung der Spastik mittels der Ashworth-Skala stößt hier rasch an ihre Grenzen. In diesem Zusammenhang wies Shakespeare darauf hin, dass auch für mehrere andere weit verbreitete Antispastika mit Hilfe der Ashworth-Skala keine signifikanten Verbesserungen nachgewiesen werden konnten [Shakespeare]. Mittlerweile wurden daher auch eine visuelle Analogskala zur Selbsteinschätzung der Spastik (0 = keine Spastik; 10 = maximale Spastik) sowie ein umfangreicher Selbstbeurteilungsbogen (MS Spasticity Scale = MSSS-88) entwickelt, mit denen die Auswirkungen einer Spastik auf die Mobilität und die Alltagsfähigkeiten eines Patienten wahrscheinlich realitätsnäher beurteilt werden können.

## Schmerzen

In einem kürzlichen Review untersuchten Campbell et al. anhand von 9 randomisierten Studien mit insgesamt 222 Patienten die Wirkung von verschiedenen Cannabis-Präparaten auf unterschiedliche Schmerzformen (akute Schmerzen, chronische Tumor-assoziierte und nicht Tumor-assoziierte Schmerzen). Sie urteilten, dass Cannabinoide bei diesen Schmerzformen im Vergleich zu Codein, einem verbreiteten Opiat, keine Vorteile haben, sondern vielmehr aufgrund vermehrter – vor allem psychotroper – Nebenwirkungen nicht empfohlen werden können [Campbell]. Patienten mit MS-bedingten Schmerzen waren in dieser Analyse allerdings nicht vertreten. Demgegenüber bestehen neurophysiologische Hinweise darauf, dass Cannabinoide das nozizeptive (Schmerzempfindungs-) System bei MS-Patienten positiv beeinflussen können [Conte 2008].

Svendsen et al.: In einer randomisierten doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie mit nur 24 MS-Patienten verglichen die Autoren die Wirkung von Dronabinol (max. 10 mg/d) bei MS-bezogenen zentralen Schmerzen gegenüber Placebo und fanden, dass Dronabinol einen mäßigen, jedoch klinisch relevanten Effekt hat.

Iskedjian et al. berichteten jüngst über eine Meta-Analyse zu 7 Studien (insgesamt 298 Patienten), in denen THC-Spray, CBD und Dronabinol bei neuropathischen, MS-bezogenen Schmerzen untersucht wurden. Die Schmerzreduktion war für alle Cannabis-Präparate signifikant ( $1,6 \pm 0,4$  Punkte auf einer 11-Punkte visuellen Analogskala), so dass die Autoren diese Therapie als wirksam bei MS-bezogenen Schmerzen empfahlen [Iskedjian].

Rog et al.: In einer randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Untersuchung an 66 MS-Patienten mit zentralen Schmerzen wurde die Wirkung von THC + CBD in Form eines Sprays gegenüber Placebo untersucht. Nahezu alle Patienten (64) beendeten die Studie. Die Zahl der verabreichten Spray-Hübe war nach 4 Wochen in der Verum-Gruppe deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe (9,6 vs. 19,1), ebenso war die Schmerzintensität signifikant niedriger. Gleichzeitig verringerten sich die Schlafstörungen in der Verum-Gruppe signifikant stärker als nach Placebo [Rog].

Speziell mit diesem Spray (1 Hub enthält 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD) scheint eine effektive Verringerung MS-bedingter Schmerzen möglich zu sein [Barnes], so dass dieses Präparat vor wenigen Jahren in Kanada zugelassen wurde.

## **Blasenstörungen**

*Brady et al.* untersuchten in einer offenen Studie die Wirkung von THC + CBD Spray sowie von THC allein auf Harndrang und Dranginkontinenz bei 15 MS-Patienten und fanden nach insgesamt 16 Wochen eine deutliche Reduktion des Harndrangs (von 16 % der Blasenentleerungen auf 6 % bei THC/CBD, von 16 % auf 4 % bei THC), der Inkontinenz-Episoden (THC/CBD von 2 auf 1/d, für THC von 2 auf 0,5/d) und der Nykturie (von 2/Nacht auf 1/Nacht bei THC/CBD und bei TCH [Brady]).

Auch in einer Substudie der bereits erwähnten „negativen“ CAMS-Studie [Zajicek 2003] wurde die Wirkung von THC, eines Cannabis-Extrakts und von Placebo auf die Inkontinenz von MS-Patienten untersucht. In beiden Behandlungsgruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich einer Verringerung der Frequenz von Inkontinenz-Episoden bis zum Ende der 15-wöchigen Studiendauer (38 % bei Cannabis-Extrakt, 33 % bei THC, 18 % bei Placebo). Signifikante Verbesserungen ergaben sich auch beim Vergleich der Verumgruppen gegenüber Placebo (Cannabis-Extrakt 25 %, THC 19 % [Freeman]).

## **Nebenwirkungen**

Bei den in Studien auftretenden allgemeinen Nebenwirkungen handelte sich vor allem um Mundtrockenheit, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, Obstipation und Diarrhö, Verschwommensehen, Müdigkeit, Tremor u.ä. Die meisten dieser Symptome traten sowohl bei Therapie mit THC als auch mit Cannabis-Extrakt auf. Gleichzeitig fanden sie sich zumeist in vergleichbarer Häufigkeit in der jeweiligen Placebo-Gruppe, so dass eine eindeutige Kausalität der Cannabinoide zumindest angezweifelt werden kann. In seltenen Fällen kann es zum Auftreten epileptischer Anfälle kommen. Relativierend muss jedoch festgestellt werden, dass auch die derzeit zugelassenen Antispastika (insbesondere Baclofen, Tizanidin, ggf. Benzodiazepine) z.T. erhebliche Nebenwirkungen haben, die deren Gebrauch und auch die Compliance der Patienten oftmals stark einschränken. Vergleichsstudien hinsichtlich Wirkungen und Nebenwirkungen wurden bislang nicht publiziert. Selbstverständlich sollen Cannabis-Präparate während einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Problematischer sind Wirkungen auf das Zentrale Nervensystem (ZNS). Insbesondere kann es zu eingeschränkter Aufmerksamkeit, komplexen kognitiven Störungen im Bereich von Gedächtnis- und exekutiven Funktionen sowie der psychomotorischen Geschwindigkeit kommen [Bolla; Ghaffar], was bei den ohnehin nicht seltenen kognitiven Störungen von MS-Patienten problematisch sein kann. Auch Patienten mit einer Prädisposition zu Psychosen sollten Cannabis-Präparate allenfalls unter engmaschiger nervenärztlicher Kontrolle nehmen [Smith 2005].

## **Immunologische Wirkungen und Neuroprotektion**

Aufgrund zahlreicher tierexperimenteller Beobachtungen haben sich in den vergangenen Jahren zunehmende Hinweise darauf ergeben, dass Cannabinoide auch entzündungshemmende und eine immunmodulierende Wirkung im Tiermodell der MS, der experimentell-allergischen Enzephalomyelitis (EAE), entfalten können [Correa; Croxford]. So entwickelten mit THC behandelte Tiere keine oder nur milde Krankheitszeichen nach Auslösung einer EAE. Ebenso werden mittlerweile neuroprotektive Eigenschaften der Cannabinoide vermutet [u.a. Croxford]. Hierzu liegen allerdings bisher lediglich wenige tierexperimentelle Untersuchungen vor, während Patientenstudien mit diesen Fragestellungen bislang überhaupt noch nicht durchgeführt wurden.

## Laufende Studien

Derzeit werden verschiedene Studien mit Cannabis-Präparaten bei MS-Patienten durchgeführt.

## Literatur

MSTKG Symptomatische Therapie: Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. Nervenarzt 2004; 75:S2-S39.

Killestein J, Hooegervorst ELJ, Reif M et al, Neurology 2002, 58:1404-07.

Vaney, C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Mult Scler 2004; 10: 417-424.

Zajicek J, Fox P, Sanders H et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis. Lancet 2003; 362:1517-1526.

Zajicek J, Sanders HP, Wright DE, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. J Neurol Neurosurg Psychiat 2005; 76: 1664-1669.

Collin C, Davies P, Mutlboko IK et al.: Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 2007; 14: 290-298.

Wade DT, Makela PM, House H, et al. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. Mult Scler 2006; 12: 639-645.

Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 4, CD001332 (2000).

Smith PF. Symptomatic treatment of multiple sclerosis using cannabinoids: recent advances. Expert Rev Neurotherapeutics 2007; 7: 1157-1163.

Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. Br Med J 2001; 323: 1-6.

Conte A, Bettolo CM, Onesti E, et al. Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: A neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. Eur J Pain 2008 (Epub ahead of print July 4)

Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain MS? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. Br Med J 2004; 329: Epub July 16.

Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, et al. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. Curr Med Res Opin 2007; 23: 17-24.

Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in MS. Neurology 2004; 65:812-819.

Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of MS and neuropathic pain. Expert Opin Pharmacother 2006; 7: 607-615.

Brady CM, DasGupta R, Dalton C, et al. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. Mult Scler 2004; 10: 425-433.

Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, et al. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with MS: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J* 2006; 17: 636-641.

Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002; 59: 1337-1343.

Ghaffar O, Feinstein A. Multiple sclerosis and cannabis. A cognitive and psychiatric study. *Neurology* 2008; 71: 164-169.

Smith PF. The safety of cannabinoids for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opinion Drug Saf* 2005; 4: 443-456.

Correa F, Doccagne F, Mestre L, et al. Cannabinoid system and neuroinflammation: implications for multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation* 2007; 14: 182-187.

Croxford JL, Pryce G, Jackson SJ, et al. Cannabinoid-mediated neuroprotection, not immunosuppression, may be more relevant to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2007, Epub ahead of print Nov 23.