

Propiedades terapéuticas del cannabis en la esclerosis múltiple: bases moleculares y farmacológicas

ANA CABRANES*, FERNANDO BERRENDERO**

*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

**Laboratori de Neurofarmacologia. Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

RESUMEN. A lo largo de la historia, la *Cannabis sativa* ha sido en gran parte usada desde una perspectiva terapéutica, pero ha sido solamente desde las pasadas décadas, después de que se descubriera un sistema endógeno específico, cuando este compuesto ha recibido un amplio interés. Varias condiciones neurológicas están siendo consideradas como objetivos potenciales para el uso medicinal del cannabis, incluyendo los trastornos del movimiento y la esclerosis múltiple. Las pruebas clínicas sobre el tratamiento con cannabinoides en la esclerosis múltiple son, por el momento, bastante escasas, y nuevas investigaciones están justificadas, especialmente las orientadas a la tolerancia de la droga y a su vía de administración.

Palabras clave: esclerosis múltiple, cannabis, TCH, receptor CB1, receptor CB2.

SUMMARY. Across history *Cannabis sativa* has been largely used from a therapeutic perspective, but it has been only from the past decades, after discovering an specific endogenous system, that this compound has received wide interest. Several neurological conditions are being considered as potential targets for cannabis medicinal use, including movement disorders and multiple sclerosis. Clinical evidence about cannabinoids usage in MS is quite scarce at the moment and further investigations are warranted, especially those intended to drug tolerance and administration route.

Key words: multiple sclerosis, cannabis, THC, CB1 receptor, CB2 receptor.

A lo largo de la historia, la *Cannabis sativa* ha sido utilizada en muchas ocasiones con fines curativos¹. Sin embargo, el estudio de las posibles propiedades terapéuticas que se les atribuye a los cannabinoides se remonta a tiempos más recientes. El descubrimiento de la existencia de un sistema cannabinoide endógeno a finales del siglo XX ha suscitado un mayor interés por el estudio de la biología de estos compuestos²⁻³.

Actualmente se piensa que este sistema podría ser considerado, en determinadas situaciones patológicas, como posible diana terapéutica⁵. De gran interés resultan al respecto aquellas enfermedades que cursan con alteraciones importantes del movimiento debido a la implicación del sistema cannabinoide endógeno en el control de estos procesos⁶.

El uso medicinal del cannabis en pacientes con esclerosis múltiple es un hecho popular que, sin embargo, sigue requiriendo de un mayor número de estudios clínicos controlados^{7,8}. Uno de los más largos, comenzado hace ahora ya tres años, y en el que se incluyeron unos 660 pacientes, acaba de concluir, aunque los resultados del mismo no han sido todavía publicados (<http://www.cannabis-trial.plymouth.ac.uk/>). Por otro lado, los descubrimientos llevados a cabo a nivel básico apuntan hacia el posible potencial terapéutico de esta familia de compuestos en ésta y otras enfermedades neurológicas, no sólo por su capacidad moduladora del

dolor y de la actividad motora, sino también por su, al parecer, papel neuroprotector^{9,10}.

□ Sistema endocannabinoide

El aislamiento y conocimiento de la estructura del principal componente psicoactivo de la *Cannabis sativa*, el Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC)¹¹, facilitó el estudio de los mecanismos de actuación de los cannabinoides. Uno de los primeros descubrimientos que apoyaron la existencia de un sistema cannabinoide endógeno fue la caracterización farmacológica y clonación del receptor CB1 para cannabinoides^{12,13}, localizado preferentemente en sistema nervioso central, aunque también está presente en ciertas neuronas periféricas y otros tipos celulares¹⁴. Más tarde se caracterizó otro subtipo de receptor para cannabinoides, situado fundamentalmente en sistema inmune y denominado CB2¹⁵.

Cada vez es mayor la evidencia de la posible existencia de otros receptores que medien efectos cannabimiméticos de forma independiente a CB1 y CB2. Por otro lado, los cannabinoides podrían también ejercer sus efectos interaccionando con otros sistemas a través de mediadores o interferir en la funcionalidad de los mismos mediante su inserción en la membrana, dado su carácter lipofílico⁹. La existencia de receptores que me-

Tabla 1 *Procesos cerebrales en los que se ha propuesto una función para los endocannabinoides*

- Control de la actividad motora.
- Control del dolor.
- Memoria y aprendizaje.
- Motivación y emocionalidad.
- Regulación neuroendocrina.
- Procesos neurovegetativos.
- Desarrollo cerebral.

diaban los efectos de los cannabinoides llevó a los investigadores a la búsqueda de ligandos endógenos que activaran los mismos. Dos de los endocannabinoides más conocidos de los descritos hasta la fecha que median una de las funciones más importantes de este sistema, su acción neuromoduladora, son la araquidonoilglicerolamina o anandamida y el 2-araquidonoilglicerol¹⁶.

Los endocannabinoides cumplen las condiciones necesarias de todo neurotransmisor, ya que son sintetizados y liberados a partir de las neuronas, son capaces de unirse y activar receptores de membrana y, finalmente, son inactivados por recaptación y degradación enzimática en el interior de la célula. Mediante la regulación de diferentes circuitos de neurotransmisión, el sistema endocannabinoide parece estar involucrado en diversas funciones biológicas¹⁷. Parece, por tanto, lógico pensar que compuestos de naturaleza cannabinoide podrían ser útiles en el tratamiento de ciertas patologías asociadas con alguna de estas funciones.

□ **Potencialidad terapéutica de los cannabinoides en la esclerosis múltiple**

El dolor y los espasmos musculares son dos de los síntomas debilitantes de la esclerosis múltiple, cuya mejoría tras el consumo de cannabis es la razón por la que muchos pacientes que padecen esta enfermedad acaban la legalización de medicamentos basados en compuestos de naturaleza cannabinoide.

Dado que en la esclerosis múltiple se combina la existencia de una alteración inmune, posiblemente en su origen, con la aparición de una evidente afectación neurológica, la activación de ambos subtipos de receptores para cannabinoides CB1 y CB2 podría de una forma u otra estar implicada en algunos de los procesos patológicos de la enfermedad, como se comenta más adelante.

Una de las funciones cerebrales en las que está descrita la participación del sistema endocannabinoide es el control de la actividad motora, a través de la modulación de la actividad de los neurotransmisores implicados en la funcionalidad de los ganglios basales⁶.

Precisamente estas regiones cerebrales, junto con el cerebelo, contienen una alta densidad de receptores CB1¹⁴. En tejido *postmortem* de pacientes con corea de Huntington, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer se han encontrado alteraciones importantes a nivel de los receptores CB1 situados en los ganglios basales¹⁴.

Como veremos más adelante, cambios semejantes fueron observados a este nivel en un modelo animal de esclerosis múltiple¹⁸. En éstas y otras enfermedades neurodegenerativas, el deterioro motor que aparece produce una incapacidad en muchos de estos pacientes, de ahí el interés por conocer si los efectos farmacológicos de los cannabinoides pudieran ser beneficiosos en el tratamiento de este tipo de sintomatología. Así se ha visto, por ejemplo, cómo la administración de THC y de otros compuestos cannabimiméticos inducen la mejora de determinadas alteraciones motoras en un modelo animal de esclerosis múltiple³⁰.

Los efectos antinociceptivos de los cannabinoides han sido demostrados en diversos modelos animales. En situaciones patológicas acompañadas de dolor crónico, como es el caso de la esclerosis múltiple, la nabilona, un derivado sintético cannabinoide, parece ser eficaz en el control del mismo¹⁹. La existencia de receptores para cannabinoides en diversas áreas relacionadas con el control del dolor, como es la presencia de receptores CB1 en la médula espinal y de receptores 'CB2-like' a nivel periférico, implicados estos últimos en el control del dolor inflamatorio, explicaría los efectos analgésicos que presentan dichas sustancias^{21,22}.

Por otra parte, la potenciación de la acción analgésica opioide con compuestos de naturaleza cannabinoide resulta interesante, dado que los cannabinoides podrían ser usados en combinación de opioides, reduciéndose así las dosis requeridas de estos compuestos, con la consecuente disminución de los efectos secundarios inherentes a estas sustancias²⁰.

En la actualidad se están investigando los mecanismos a través de los cuales los cannabinoides parecen ser capaces de regular algunos de los factores involucrados en el desarrollo de los procesos neurodegenerativos, actuando así como agentes neuroprotectores^{23,24}. El interés que ha despertado esta nueva perspectiva en la terapéutica de los cannabinoides resulta lógica teniendo en cuenta que la neurodegeneración es el principal responsable de la progresión inevitable de este tipo de enfermedades, y, por tanto, diana clave a la hora de buscar tratamientos capaces de retener o paralizar el avance del progreso patológico normal.

Aunque la esclerosis múltiple ha sido desde un principio considerada como una enfermedad inmunológica, hoy en día se sabe bien la importancia de la neurodegeneración en el desarrollo de la misma²⁵. Las vías que conducen a la muerte neuronal son muy dife-

rentes en cada caso, aunque existen procesos comunes a todas ellas. Ejemplo de los mismos son la excitotoxicidad del glutamato y el daño producido por radicales libres e iones tóxicos. Axones ya dañados o desprotegidos, como podría ser el caso de los afectados por la desmielinización en la esclerosis múltiple, se muestran particularmente vulnerables a estos procesos.

A este propósito, el receptor CB1 parece regular alguno de estos efectos, inhibiendo la liberación excesiva de glutamato o modulando la entrada de ión calcio^{23, 24, 10}. Uno de los hechos experimentales que revela la posible implicación de este receptor en la degeneración neuronal es la pérdida selectiva de receptores CB1 en el estriado de cerebros afectados por la enfermedad de Huntington cuando todavía no existe un daño axonal significativo²⁶.

Los efectos neuroprotectores de los cannabinoides han sido evidenciados en modelos animales de isquemia²⁷ y trauma cerebral²⁸, e incluso en modelos donde la neurodegeneración es mediada por un proceso inflamatorio, como ocurre en la esclerosis múltiple¹⁰. Además, dada la capacidad de regular la liberación de citoquinas y de otros mediadores de la respuesta inmune, ejerciendo así los cannabinoides como inmunomoduladores, la muerte neuronal consecuentemente al proceso inflamatorio podría verse disminuida²⁹.

□ Cómo podría estar afectada la transmisión endocannabinoide en la esclerosis múltiple

La puesta en marcha de diferentes mecanismos en nuestro organismo, en un afán de restaurar el equilibrio homeostático que se haya podido ver alterado por diversas circunstancias, por ejemplo patológicas, es una de las herramientas de primeros auxilios de las que disponemos para intentar compensar los déficits generados en tales situaciones anómalas. De ahí la relevancia por complementar las evidencias farmacológicas observadas en modelos experimentales de esclerosis múltiple, con datos acerca de la situación de este sistema cannabinoide endógeno durante la progresión de la enfermedad.

Tras la observación de la mejoría transitoria de la espasticidad y el temblor en un modelo animal de esclerosis múltiple seguida a la administración de agonistas para el receptor de cannabinoides CB1, se postuló que la reducción momentánea de tales signos no obedecía sólo a la potenciación exógena de este sistema, sino también a la existencia de un tono cannabinoide endógeno que parece ser activado como un mecanismo de protección frente al daño neurológico^{30, 9}.

Esta hipótesis se reforzó cuando se describió que los niveles de endocannabinoides estaban elevados en el cerebro y médula de animales espásticos en un modelo crónico de esclerosis múltiple. Además, se comprobó que no sólo la administración de agonistas can-

nabinoides exógenos (naturales ó sintéticos) era capaz de controlar la espasticidad, sino que también se conseguían tales efectos utilizando compuestos capaces de potenciar el tono cannabinoide endógeno a través de la inhibición de la recaptación o degradación de los endocannabinoides^{31, 9}.

A través de la manipulación de este sistema cannabinoide endógeno se minimizan los efectos psicótropos indeseables que poseen los agonistas cannabinoides, considerándose, por tanto, a los inhibidores de la recaptación como compuestos muy prometedores en la terapéutica futura. La alteración del sistema cannabinoide endógeno ha sido también comprobada en modelos de dolor, así como en modelos experimentales de la enfermedad de Huntington y Parkinson^{32, 33}.

Algunos de estos inhibidores de la recaptación de endocannabinoides han sido probados recientemente en un modelo agudo de esclerosis múltiple, y se ha observado que uno de ellos, con capacidad de unión también al receptor de vanilloides VR1, es capaz de reducir los signos neurológicos de forma significativa (datos aún no publicados). En este modelo, los niveles de endocannabinoides se encuentran disminuidos, a diferencia de lo que ocurre en la variante crónica (datos aún no publicados). Una posible explicación reside en las diferencias entre ambos modelos, siendo probable el requerimiento de más tiempo para la puesta en marcha de los mecanismos observados en el modelo crónico.

Por otro lado, la disminución en la expresión del receptor CB1 en los ganglios basales en el modelo agudo de esclerosis múltiple es otro de los cambios específicos indicativos de una transmisión endocannabinoide alterada. Este hecho podría relacionarse con algunos de los trastornos motores característicos de la esclerosis múltiple. Sin embargo, a pesar de ser menor la cantidad de receptores CB1 en dicha región cerebral, la población remanente de estos receptores presenta una mayor eficacia de acoplamiento a las proteínas G, lo que podría explicar la eficacia que en el tratamiento de dicha patología poseen los agonistas cannabinoides¹⁸.

□ Conclusiones

La demanda de medios que faciliten la accesibilidad al cannabis para la medicación de muchos pacientes con esclerosis múltiple sigue sin ser aprobada en la mayoría de los países. Sin embargo, muchos de estos enfermos aseguran la mejora de la sintomatología, así como la reducción de brotes, debido al consumo de esta droga. Los estudios clínicos de los que se dispone hasta este momento no arrojan resultados claros, carecen de un número suficiente de pacientes y de condiciones experimentales adecuadas. Incluso en algunos casos, el tratamiento pareció no ser beneficioso en la mejora de

estos síntomas, y, además, los efectos colaterales se vieron acentuados³⁴. Pronto estaremos en situación de evaluar los resultados que revele el, hasta ahora, más importante de los estudios clínicos controlados sobre el tema (<http://www.cannabis-trial.plymouth.ac.uk/>).

En el caso de enfermedades crónicas que requieren un tratamiento prolongado con cannabinoides, la utilización de compuestos con una fuerte actividad agonista puede conducir a la desensibilización de los receptores. Para evitar tal tolerancia, sería más conveniente el uso de agonistas más débiles, como es el caso de los endocannabinoides. Además, potenciando el tono de este sistema mediante la utilización de sustancias capaces de prolongar la acción biológica de estos componentes endógenos, como, por ejemplo, los inhibidores de la recaptación, se evitarían, al mismo tiempo, los efectos psicotropos indeseados.

Otra de las cuestiones que requieren de un abordaje más exhaustivo es la ruta de administración más apropiada para este tipo de sustancias, dada la variabilidad descrita en el metabolismo de los cannabinoides cuando son administrados por vía oral. Su carácter lipofílico hace que se acumulen en las grasas de nuestro organismo, siendo su liberación al torrente sanguíneo lento y muy diferente en cada caso. Además, en el primer paso del proceso metabólico de estos compuestos, parte del THC es degradado en el hígado, disminuyendo la eficacia de la cantidad suministrada. Esto dificulta en última instancia la estipulación de dosis adecuadas eficaces con mínimos efectos adversos.

Otra alternativa es la inhalación de los cannabinoides, pero esta vía tampoco resulta la más idónea, dada la duración de los efectos secundarios y los cambios en la composición de los preparados durante la pirólisis. Recientemente, la farmacéutica británica

GW ha desarrollado un medicamento pionero en el tratamiento de la esclerosis múltiple a base de un concentrado de cannabis que podría ser comercializado pronto en Gran Bretaña bajo el nombre de Sativex. Los principales componentes de este aerosol bucal son el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (<http://www.gwpharm.com>).

El desarrollo de este tipo de spray puede ser una primera aproximación en la búsqueda de otras formas de administración que permitan un mejor control de los efectos colaterales indeseados. No obstante, esta vía no tiene por qué ser la única ni la más acertada, por lo que se contemplan también otras opciones, como el desarrollo de parches o de compuestos que lleguen a activarse una vez alcanzado el plasma sanguíneo.

Sin embargo, a pesar de ser cada vez más numerosas las evidencias experimentales que sustentan el uso terapéutico del cannabis, la polémica en torno a la legalización de esta droga con fines exclusivamente curativos sigue siendo tema de actualidad. Los efectos psicoactivos inherentes al consumo de esta sustancia utilizada también con fines recreacionales y la consideración de la misma como primer escalafón en el consumo de otras drogas de abuso con mayor poder adictivo son algunos de los problemas que mantienen abierto este debate. Pero, a pesar de los inconvenientes, la investigación básica sigue adelante, y cada vez es mayor el interés clínico por llevar a cabo estudios controlados en humanos que ratifiquen o echen por tierra los efectos observados en diferentes modelos animales.

En nuestro país, Cataluña podría ser la primera Autonomía que realice ensayos para probar el efecto medicinal del cannabis, siempre y cuando consiga su aprobación por la Agencia Española del Medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mechoulam R. The pharmacohistory of *Cannabis sativa*. En *Cannabinoids as therapeutic agents*. Mechoulam R, ed., CRC Press. *Boca Raton FL* 1986: 1-19.
- 2.- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 129-180.
- 3.- Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998; 21: 521-528.
- 4.- Kumar RN, Chamber WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia* 2001; 56: 1059-1068.
- 5.- Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 218-224.
- 6.- Fernández-Ruiz J, Lastres-Becker I, Cabranes A, González S. Endocannabinoids and basal ganglia functionality. Prostaglandins *Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 257-267.
- 7.- Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997; 38: 44-48.
- 8.- Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2002; 95: 165-174.
- 9.- Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurology* 2003; 2: 291-298.
- 10.- Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJR, Jackson SJ, Croxford JL, Pocock JM, Ledent C, Cravatt BF, Petzold A, Thompson AJ, Giovannoni G, Cuzner ML, Baker D. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of

- multiple sclerosis. *Brain* 2003; [Epub ahead of print].
- 11.- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, elucidation and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646-1647.
 - 12.- Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605-613.
 - 13.- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564.
 - 14.- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991; 11: 563-583.
 - 15.- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.
 - 16.- Sugiura T, Kobayashi Y, Oka S, Waku K. Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 173-192.
 - 17.- Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signalling in the brain. *Science* 2002; 296: 678-682.
 - 18.- Berrendero F, Sánchez A, Cabranes A, Puerta C, Ramos JA, García-Merino A, Fernández-Ruiz J. Changes in cannabinoid CB1 receptors in striatal and cortical regions of rats with experimental allergic encephalomyelitis, an animal model of multiple sclerosis. *Synapse* 2001; 41: 195-202.
 - 19.- Notcutt W, Price M, Blossfeldt P, Chapman G. Clinical experience of the synthetic cannabinoid nabilone for chronic pain. En: Nahas GG, Sutin KM, Harvey D, Agurell S. Eds. *Marihuana and medicine* 1999. Humana Press: Totowa: 567-572.
 - 20.- Walker JM, Huang SM. Endocannabinoids in pain modulation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 235-242.
 - 21.- Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998; 394: 277-281.
 - 22.- Hohmann AG. Spinal and peripheral mechanisms of cannabinoid antinociception: behavioral, neurophysiological and neuroanatomical perspectives. *Chem Phys Lipids* 2002; 121: 173-190.
 - 23.- Fowler CJ. Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents: non-psychoactive cannabinoids, 'entourage' compounds and inhibitors of N-acyl ethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. *Brain Res Rev* 2003; 41: 26-43.
 - 24.- Grundy RI. The therapeutic potential of the cannabinoids in neuroprotection. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1365-1374.
 - 25.- Bjartmar C, Trapp BD. Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 271-278.
 - 26.- Glass M, Dragunow M, Faull RL. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA (A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience* 2000; 97: 505-519.
 - 27.- Nagayama T, Sinor AD, Simon RP, Chen J, Graham SH, Jin K, Greenberg DA. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *J Neurosci* 1999; 19: 2987-2995.
 - 28.- Panikashvili D, Simeonidou C, Ben-Shabat S, Hanus L, Breuer A, Mechoulam R, Shohami E. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* 2001; 413: 527-531.
 - 29.- Arévalo-Martín A, Vela JM, Molina-Holgado E, Borrell J, Guaza C. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 2003; 23: 2511-2516.
 - 30.- Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, Layward L. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 2000; 404: 84-87.
 - 31.- Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Makriyannis A., Khanolkar A, Layward L, Fezza F, Bisogno T, Di Marzo V. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J* 2001; 15: 300-302.
 - 32.- Lastres-Becker I, Fezza F, Cebeira M, Bisogno T, Ramos JA, Milone A, Fernández-Ruiz JJ, Di Marzo V. Changes in endocannabinoid transmission in the basal ganglia in a rat model of Huntington's disease. *Neuroreport* 2001; 12: 2125-2129.
 - 33.- Di Marzo V, Hill MP, Bisogno T, Crossman AR, Brochie JM. Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J* 2000; 14: 1432-1438.
 - 34.- Killestein J, Hoogervorst ELJ, Reif M, Kalders NF, van Loenen AC, Staats PGM, Gorter RW, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Safety, tolerability and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002; 58: 1404-1407.