

Wirksamkeit von Cannabidiol: Klinische Studien mit Cannabidiol und Cannabidiol-haltigen Extrakten

Samuel Büechi

Phytocon GmbH, Trogen, Schweiz

Schlüsselwörter

Cannabidiol · Cannabinoide · Klinische Studie

Zusammenfassung

Hintergrund: Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) sind die prominentesten Wirkstoffe aus der weiblichen Hanfpflanze (*Cannabis sativa* L.). Während sich die Kombination von THC- und CBD-reichen Extrakten dank ihrer analgetischen und antispastischen Wirkungen bei Patienten mit Multipler Sklerose etabliert hat, steht das Anwendungsprofil von CBD noch am Beginn seiner Erforschung. **Methoden:** Mittels PubMed-Recherchen und Studium der damit gefundenen Literatur wurden Publikationen von klinischen Studien gesucht, bei welchen Aspekte der Wirksamkeit von CBD oder CBD-reichen Extrakten als Monopräparate untersucht wurden. Es konnten 25 Studien identifiziert werden, welche die beschriebenen Kriterien erfüllen. **Resultate und Schlussfolgerung:** Die meisten ausgewählten Studien sind kontrollierte Pilotstudien mit 20 oder weniger Patienten pro Gruppe oder offene Studien. Evidenz für die Wirksamkeit von CBD gibt es bei Kindern mit therapieresistenter Epilepsie. Die Anzahl der Anfälle konnte bei Kindern mit Dravet-Syndrom in einer Dosierung von 20 mg CBD/kg (zusätzlich zur Standardtherapie) signifikant reduziert werden. Evident ist auch die Wirksamkeit von Dosierungen zwischen 300 und 600 mg bei sozialen Angststörungen. Bezüglich der antipsychotischen Wirkung, der analgetischen Wirkung sowie der Wirkung auf den Schlaf sind die Resultate widersprüchlich.

© 2017 S. Karger GmbH, Freiburg

Einleitung

Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) sind die prominentesten Wirkstoffe aus den Blüten und Blättern der weiblichen Hanfpflanze. Die zur Gruppe der Cannabinoide gezählten Verbindungen liegen in der Pflanze überwiegend als Säure vor. Im Gegensatz zu THC hat CBD keine psychotrope Wirkung.

Während sich die Kombination von THC- und CBD-reichen Extrakten wegen ihrer analgetischen und anti-

Keywords

Cannabidiol · Cannabinoids · Clinical Trial

Summary

Efficacy of Cannabidiol: Clinical Studies with Cannabidiol and Cannabidiol-Containing Extracts

Background: Tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are the most prominent active ingredients of the female hemp plant (*Cannabis sativa* L.). While the combination of THC- and CBD-rich extracts has been established in patients with multiple sclerosis due to their analgesic and antispastic effects, the field of usage of CBD is still at the beginning of its exploration. **Methods:** By means of a PubMed search and study of the literature found, publications of clinical trials were identified in which aspects of the efficacy of preparations with CBD or CBD-rich extracts as single ingredients were investigated. 25 studies were identified which meet the criteria described. **Results and Conclusion:** Most selected trials are controlled pilot trials with 20 or fewer patients per group or open trials. There is high evidence for the efficacy of CBD in children with untreatable epilepsy. The number of seizures was significantly reduced in children with Dravet's syndrome at a dosage of 20 mg CBD/kg (in addition to standard therapy). There is also evidence for the efficacy of dosages between 300 and 600 mg for social anxiety disorders. With regard to the antipsychotic effect, the analgesic effect, and the effect on sleep, the results are contradictory.

spastischen Wirkungen bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) etabliert hat, steht das Anwendungsprofil von CBD noch am Beginn seiner Erforschung. Anerkannt und klinisch relevant ist bisher einzig die antiepileptische Wirkung – speziell bei Kindern mit Dravet-Syndrom.

Zurzeit (Stand: Juli 2017) laufen gemäss «Clinical Trials.gov», einem Service der US-amerikanischen National Institutes of Health, 76 klinische Studien, sodass sich der Erkenntnisstand zur klinischen Wirksamkeit von CBD in den nächsten Jahren noch mehrfach ändern wird.

Methoden

Die Literatur wurde auf Basis einer Recherche in PubMed vom Juli 2017 zusammengestellt. Gesucht wurde mit dem Meshterm «Cannabidiol» und der Beschränkung auf klinische Studien. Diese Recherche wurde in den folgenden 2 Monaten noch mit anderen Suchstrategien erweitert. In den gefundenen Artikeln wurde nach weiteren relevanten Studien gesucht. Für die vorliegende Publikation wurden alle Arbeiten ausgewählt, in welchen Monopräparate mit CBD oder einem CBD-haltigen Extrakt in klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit hin untersucht wurden.

Resultate

Mit der ersten PubMed-Recherche konnten 72 Arbeiten identifiziert werden. Viele davon betrafen klinische Studien mit Kombinationspräparaten wie Sativex[®], welche THC- und CBD-reiche Extrakte enthalten. Nach weiteren PubMed-Recherchen und bei Beschränkung auf klinische Studien, in welchen CBD oder CBD-haltige Extrakte als Monopräparat auf Aspekte der Wirksamkeit untersucht wurden, blieben 25 Publikationen übrig.

Epilepsie

In einer Doppelblindstudie wurden 120 Kinder mit Dravet-Syndrom mit 20 mg/kg Körpergewicht oder Placebo – in Kombination mit bestehender Medikation – behandelt. Während bei 43% der Patienten unter CBD die Anzahl der Anfälle um mindestens 50% reduziert wurde, waren es in der Placebo-Gruppe 27%. Während 5% der Patienten der Verum-Gruppe keinen Anfall hatten, waren es bei der Placebo-Gruppe 0% [1].

Damit wurden die positiven Resultate von verschiedenen offenen Studien mit Patienten mit therapieresistenter Epilepsie bestätigt. In einer Studie wurden 214 Patienten zwischen 1 und 30 Jahren während 12 Wochen mit bis zu 50 mg CBD/kg Körpergewicht in Kombination mit bestehender Medikation (Clobazam, Valproat, Stiripentol und andere) behandelt [2]. In einer retrospektiven Studie mit 74 Patienten zwischen 1 und 18 Jahren wurden diese mindestens 3 Monate (Durchschnitt: 6 Monate) mit CBD in einer Dosierung von 1–20 mg CBD/kg Körpergewicht in Form eines CBD-reichen Extraktes behandelt [3]. Eine positive Wirkung zeigte auch eine Studie, welche auf einer Umfrage bei Eltern von therapieresistenten epileptischen Kindern basiert, welche mit CBD behandelt wurden [4].

Bei einer älteren placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 18 Patienten mit Huntington-Krankheit konnten mit einer durchschnittlichen Dosis von 700 mg pro Tag während 6 Wochen weder Wirkungen noch unerwünschte Wirkungen nachgewiesen werden [5]. Eine teilweise Verbesserung konnte in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 15 Epilepsie-Patienten und 200 bzw. 300 mg CBD täglich festgestellt werden [6]. Erste

offene und erste kontrollierte Studien mit gesunden Probanden wurden in den 1970er-Jahren durchgeführt [7].

CBD wird auch bei einem seltenen Syndrom, welches Kinder mit Fieber und Infektion betrifft, eingesetzt – dem «Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome» (FIRES). Eine retrospektive Analyse von 7 Fällen weist auf eine mögliche Wirkung bei diesem Syndrom hin [8].

Weiter liegen bisher nicht publizierte kontrollierte Studien mit dem CBD-Produkt Epidiolex[®] vor. Eine Studie mit 120 Patienten mit Dravet-Syndrom soll eine signifikante Verminderung der Anfälle um 39% mit 20 mg/kg Körpergewicht und um 13% bei der Placebo-Gruppe gezeigt haben. Bei einer Studie mit 171 Patienten mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom soll in derselben Dosierung eine Verminderung der Anfälle um 44% beobachtet worden sein – gegenüber 22% in der Placebo-Gruppe. In einer Dosisfindungsstudie mit 225 Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom wurden 10 und 20 mg CBD pro kg und Placebo untersucht. 42% der Anfälle sollen mit 20 mg/kg verhindert worden sein, 37% mit 10 mg/kg und 17% mit Placebo [9].

Anxiolytische Wirkung

In einer Doppelblindstudie wurden 60 gesunde Probanden mit Placebo, Clonazepam (1 mg) und CBD (100, 300 und 900 mg) behandelt: Im Test «Öffentliches Reden in einer realen Situation» zeigte sich eine signifikante angstlösende Wirkung für Clonazepam für die Zeit der Rede (etwa 2,5 h nach Einnahme). In der Phase nach der Rede (3,5 h nach Einnahme) zeigten Clonazepam und 300 mg CBD eine angstlösende Wirkung – nicht aber 100 mg und 900 mg CBD [10].

24 Patienten mit sozialen Angststörungen wurden in einer Doppelblindstudie mit 600 mg CBD oder Placebo behandelt: CBD zeigte eine signifikante verminderte Wirkung bei der subjektiven Beurteilung der Angst und der kognitiven Beeinträchtigung [11].

Eine signifikante Verminderung der Angst konnte in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 10 Patienten mit sozialen Angststörungen und einer Verabreichung von 400 mg CBD gezeigt werden [12]. Bei einer anderen kontrollierten Studie mit 40 Probanden und einer einmaligen Medikation mit 300 mg CBD, 10 mg Diazepam oder 5 mg Ipsapiron reduzierten alle Substanzen die Angst im Zusammenhang mit einer simulierten öffentlichen Rede [13].

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 48 Probanden mit 32 mg CBD behandelt. Beim verwendeten Test werden Probanden mit Stromstößen so konditioniert, dass sie auf einen bestimmten Reiz (farbige Box) mit Angst reagieren. Danach lernen die Probanden, die Verbindung zwischen beiden Reizen «auszulöschen». Wenn CBD nach dieser Extinktionsphase gegeben wurde, verstärkte es im Vergleich zum Placebo die Dauerhaftig-

keit der Auflösung der Verbindung zwischen den Reizen. Aus dem Resultat wurde auf einen möglichen therapeutischen Nutzen bei Angststörungen geschlossen [14].

Schizophrenie/psychotische Symptome bei Schizophrenie

Das Pharmaunternehmen GW Pharmaceuticals berichtete 2015 über den Einsatz von CBD bei schizophrenen Psychosen. 88 Patienten erhielten in dieser Studie zusätzlich zur bisherigen antipsychotischen Medikation CBD oder Placebo. Dreimal mehr Patienten der CBD-Gruppe sollen auf die Therapie angesprochen haben. Die Studie wurde noch nicht publiziert [15].

In einer Doppelblindstudie wurden Amisulprid und CBD (je bis 800 mg täglich) über einen Zeitraum von 28 Tagen bei 39 Patienten mit psychotischen Symptomen bei Schizophrenie untersucht. Unter beiden Substanzen konnte eine signifikante Verminderung der Symptome beobachtet werden. Unter CBD wurde zudem eine signifikante Zunahme des Serum-Anandamid-Gehaltes beobachtet [16].

In einer kontrollierten Studie mit 28 Schizophrenie-Patienten konnte bei einmaliger Gabe von 300 und 600 mg CBD mit dem «Farbe-Wort-Interferenz-Test nach Stroop» im Vergleich zu «keiner Therapie» keine Wirkung festgestellt werden [17].

Bei einer offenen Pilotstudie mit 6 Patienten mit Parkinson und Psychosen zeigte sich bei einer Dosierung von 150 mg CBD pro Tag eine Abnahme der psychotischen Symptome [18].

Eine offene Studie mit 3 Schizophrenie-Patienten und Gabe von 40–1280 mg CBD über 55 Tage zeigte bei einem Patienten eine Verbesserung [19].

Schlaf

In einer Doppelblindstudie mit 15 Patienten, welche unter Schlaflosigkeit litten und 40, 80 und 160 mg CBD bzw. Placebo einnahmen, zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Schlafdauer mit 160 mg, 40 und 80 mg sowie das Placebo zeigten keine entsprechende Wirkung [7].

In einer Doppelblindstudie wurden 24 Patienten (hier von 18 mit der Diagnose MS) mit THC, CBD, der 1:1-Mischung derselben und Placebo behandelt. Die individuellen Dosierungen lagen zwischen 2,5 und 120 mg pro Tag. Die Resultate für CBD waren unauffällig bezüglich dem Parameter Schlafqualität [20].

In einer Crossover-Studie mit 34 Patienten mit chronischen Schmerzen wurden THC, CBD, die 1:1-Mischung derselben und Placebo untersucht. Die Dosierung war individuell und reichte von 1–33 Sprühstößen (zu 2,5 mg THC, 2,5 mg CBD oder 2,5 mg THC und 2,5 mg CBD) pro Tag. THC, CBD und die Kombination derselben zeigten eine signifikante Wirkung betreffend der Schlafqualität. Die Zahl der Patienten, welche gut geschlafen haben, betrug 55% für

THC und CBD ($p < 0,001$), 43% für THC ($p < 0,001$), 37% für CBD ($p < 0,05$) und 17% für Placebo. Die Dosierungen von CBD lagen zwischen 1 und 31 Sprühstößen (3–78 mg); der Median lag bei etwa 8 Sprühstößen (20 mg) [21].

Schmerzen

In einer Crossover-Studie mit 34 Patienten mit chronischen Schmerzen wurden THC, CBD, die 1:1-Mischung derselben sowie Placebo untersucht: THC und die Kombination von THC und CBD zeigten eine signifikante Wirkung verglichen mit Placebo – CBD hingegen nicht. Die Dosierungen waren individuell und reichten von 1–33 Sprühstößen (zu je 2,5 mg THC oder CBD oder zu 2,5 mg THC und 2,5 mg CBD) pro Tag [21].

Eine Doppelblindstudie untersuchte 24 Patienten mit nicht behandelbaren neurogenen Schmerzen (18 davon mit MS). Als Medikation dienten THC, CBD, eine 1:1-Mischung derselben sowie ein Placebo. Die Dosierungen lagen zwischen 2,5 und 120 mg pro Tag. Bei Schmerzen konnte sowohl für THC als auch für CBD eine signifikante Wirkung festgestellt werden, welche beim CBD aber nur auf den Resultaten von 12 Patienten basiert. Die Resultate für CBD waren unauffällig für andere Parameter wie Krämpfe oder Schlafqualität [20].

Tabaksucht

In einer Doppelblindstudie mit 24 Rauchern wurde CBD gegenüber Placebo untersucht. Die Prüfmedikamente konnten ad libitum inhaliert werden. Innerhalb einer Woche konnten die gerauchten Zigaretten bei CBD-Gabe – nicht aber mit dem Placebo – signifikant um etwa 40% vermindert werden [22].

Transplantationen

In einer offenen Studie wurden 50 Transplantationspatienten 37 Tage lang mit 300 mg CBD pro Tag behandelt. Im retrospektiven Vergleich zeigte sich eine Verminderung der Abstossungsreaktionen [23].

Parkinson

In einer Doppelblindstudie wurden 21 Patienten mit Bewegungsstörungen mit CBD (75 oder 300 mg) oder Placebo behandelt. Mit dem «Parkinson's Disease Questionnaire» wurden keine signifikanten Effekte auf die Krankheit beobachtet. Hingegen konnte die Lebensqualität durch 300 mg CBD pro Tag im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert werden. 75 mg CBD pro Tag zeigten keine solche Wirkung [24].

In einer offenen Pilotstudie mit 5 Patienten, welche unter dystonischen Bewegungsstörungen litten, wurde CBD

in Dosierungen zwischen 100 und 600 mg pro Tag während 6 Wochen – zusätzlich zur bestehenden Medikation – gegeben. Die Dystonie wurde bei allen Patienten um 20–50% vermindert. Die Symptome Hypokinese und Tremor verschlechterten sich bei 2 Patienten. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass CBD antidystonisch wirkt, aber die Symptome Tremor und Hypokinese verstärkt [25].

Augeninnendruck

Eine Crossover-Studie mit 6 Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck und der Gabe von 5 mg THC, 20 und 40 mg CBD sowie Placebo zeigte, dass nur die 5 mg THC den Augeninnendruck vermindern konnten, während 20 mg CBD keine Wirkung zeigten und 40 mg CBD den Druck erhöhten [26].

Verträglichkeit

Bei Dosierungen bis 20 mg kommen unerwünschte Wirkungen gelegentlich vor. Bei Dosierungen von 20 mg/kg Körpergewicht werden sie sehr häufig beobachtet. Auf der Basis der neuesten und grössten kontrollierten CBD-Studie kann für diese hohe Dosierung Folgendes festgestellt werden: Unerwünschte Ereignisse wurden in 93% der CBD-Gruppe und 75% der Placebo-Gruppe beobachtet. Bei 75% der unerwünschten Ereignisse der CBD-Gruppe standen die Ereignisse wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Studie – bei der Placebo-Gruppe waren dies nur 36%. Häufige unerwünschte Wirkungen (mit >10% Frequenz) in der CBD-Gruppe waren: Erbrechen, Müdigkeit, Fieber, Infektionen der oberen Luftwege, verminderter Appetit, Krämpfe, Lethargie, Schläfrigkeit und Durchfall. In der CBD-Gruppe beendeten 8 Patienten die Studie wegen unerwünschten Ereignissen; in der Placebo-Gruppe war es 1 Patient. Aufgrund transients erhöhter Aminotransferase-Spiegel kann ein metabolischer Stress auf die Leber vermutet werden [1].

Diskussion

Am besten ist die Wirkung von CBD beim Dravet-Syndrom dokumentiert. Zusammen mit der bestehenden Standardtherapie kann CBD in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht die Anfallshäufigkeit signifikant senken [1]. Weitere noch nicht publizierte kontrollierte Studien der Firma GW Pharmaceuticals sollen auch die Wirkung beim Lennox-Gastaut-Syndrom bestätigen [9].

In einer offenen Studie wurde die Verträglichkeit von CBD in Dosierungen von bis zu 50 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit der bestehenden Medikation bei 214 Kindern mit unbehandelbarer Epilepsie untersucht. Erwähnenswert sind auch eine retrospektive Studie mit 74 Epilepsie-Patienten im Alter von 1–18 Jahren [3] und eine

Umfrage bei Eltern von 117 Kindern mit therapieresistenter Epilepsie [4]. Auch die Resultate dieser drei offenen Studien weisen auf eine Wirksamkeit bei speziellen Epilepsieformen und eine angemessene Verträglichkeit hin. Bei Patienten mit Epilepsie, welche mit herkömmlichen Antiepileptika nicht erfolgreich therapiert werden können, ist ein Versuch mit CBD durchaus empfehlenswert. Beachtet werden muss dabei aber auch der finanzielle Aspekt. CBD ist nicht kassenpflichtig, und nicht alle Patienten können sich diesen Versuch leisten.

Zwei kleinere Studien zur Wirksamkeit von CBD bei sozialen Angststörungen zeigen, dass 600 und 400 mg CBD die Angst vermindern [11, 12]. In einer grösseren Studie konnte dies für 300 mg – nicht aber für 100 und 900 mg – bestätigt werden [10]. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnis ist noch offen. Bisher wurde nur die Wirkung auf «öffentliches Sprechen» untersucht.

Bezüglich einer möglichen antipsychotischen Wirkung kann festgestellt werden, dass CBD in einer Dosierung von 800 mg eine ähnliche Wirkung hat wie Amisulprid. Für beide Substanzen konnte bei 39 Patienten eine signifikante Verminderung der psychotischen Symptome bei Schizophrenie beobachtet werden. Die unter CBD beobachtete signifikante Zunahme des Serum-Anandamid-Gehaltes könnte ein Hinweis auf einen möglichen Wirkmechanismus sein [16]. Keine signifikante Wirkung wurde bei einmaliger Gabe von 300 oder 600 mg CBD bei 28 Schizophrenie-Patienten beobachtet [17]. Eine noch nicht publizierte Studie mit 88 Patienten von GW Pharmaceuticals zeigt dagegen wiederum eine antipsychotische Wirkung [15]. In einem systematischen Review wurde festgestellt, dass die Evidenz für eine Wirkung auf die kognitive Funktion bei Schizophrenie-Patienten beschränkt ist [27]. Dasselbe gilt für die antipsychotische Wirkung.

Die Resultate zur Wirkung von CBD auf den Schlaf sind widersprüchlich. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 15 Patienten, welche unter Schlaflosigkeit litten, zeigte sich nur mit 160 mg CBD eine signifikante Verlängerung der Schlafdauer – nicht aber mit 40 und 80 mg. Alle drei CBD-Dosierungen verminderten die Erinnerung an Träume signifikant. Die Relevanz dieser Beobachtung auf den Schlaf ist allerdings unklar. Die Wirkung könnte auf einer Verminderung der Kapazität zu träumen oder einer Verminderung der Erinnerung an die Träume basieren – z.B. über eine Verminderung der Aufwachphasen [7]. In einer anderen placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 24 Patienten zeigte sich bei individueller Dosierung keine Wirkung von CBD auf die Schlafqualität [20]. In einer Crossover-Studie mit 34 Patienten zeigte CBD dagegen eine positive Wirkung auf die Schlafqualität [21]. Es ist denkbar, dass die unterschiedlichen Resultate bedingt sind durch individuell unterschiedliche Reaktionen auf CBD; d.h., dass CBD bei gewissen Patienten den Schlaf verbessert oder verlängert hat

und bei anderen nicht. Mit Hinblick auf die Studie von Carlini und Cunha [7] könnte aber auch vermutet werden, dass nur höhere Dosierungen eine objektivierbare schlaffördernde Wirkung haben.

Ähnlich ist die Situation bei Schmerzen. Eine placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zeigt, dass CBD – im Gegensatz zu THC – bei chronischen Schmerzen und individueller Dosierung keine analgetische Wirkung hat [21]. In einer anderen placebokontrollierten Doppelblindstudie mit vorwiegend MS-Patienten konnte sowohl für THC als auch für CBD eine signifikante Wirkung festgestellt werden [20]. Bei CBD basiert dieses Resultat allerdings nur auf den Resultaten von 12 Patienten. Vielleicht hat CBD nur bei einzelnen Patienten mit bestimmten chronischen Schmerzen eine analgetische Wirkung. Patienten mit MS könnten dabei mehr profitieren als solche mit anderen Schmerzformen. Es gibt keine klinischen Hinweise, dass CBD auch bei akuten Schmerzen oder chronischen Schmerzen der Gelenke und Muskeln helfen könnte.

Zu der vielfach ausgelobten entzündlichen Wirkung und der Wirkung von CBD auf Tumore liegen keine kli-

nischen Untersuchungen vor. Bei der Wirkung auf Tumore gibt es allerdings eine beachtliche Anzahl positiver präklinischer Daten [28].

Falls die Anwendung von CBD bei Patienten mit Schmerzen, Schlafstörungen oder anderen Krankheiten in Betracht gezogen wird, empfiehlt sich folgendes Vorgehen: Die Dosierung sollte langsam gesteigert und individuell eingestellt werden – z.B. basierend auf der Beurteilung der Verträglichkeit und Wirksamkeit durch den Patienten. Die Tagesdosis kann aufgeteilt werden in zwei Dosen (morgens und abends). CBD hat Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Eine Verstärkung der beruhigenden Wirkung anderer Medikamente muss erwartet werden. Vorsicht ist geboten, wenn zusätzlich Arzneimittel mit potenziell lebertoxischer Wirkung eingenommen werden.

Disclosure Statement

Der Autor war für die Firmen AI LAB Swiss AG und Swiss Cannabis SA tätig, welche in der Produktion und dem Handel von CBD aktiv sind.

Literatur

- Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al: Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011–2020.
- Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al: Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016;15:270–278.
- Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, et al: CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. *Seizure* 2016;35:41–44.
- Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al: Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2015;47:138–141.
- Consroe P, Laguna J, Allender J, et al: Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:701–708.
- Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, et al: Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980;21:175–185.
- Carlini EA, Cunha JM: Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol* 1981;21(suppl):417S–427S.
- Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, et al: Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol* 2017;32:35–40.
- O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O: Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: a review. *Epilepsy Behav* 2017;70:341–348.
- Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, et al: Inverted U-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life. *Front Pharmacol* 2017;8:259.
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, et al: Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1219–1226.
- Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, et al: Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol* 2011;25:121–130.
- Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS: Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol* 1993;7(suppl):82–88.
- Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, et al: Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology* 2013;226:781–792.
- GW Pharmaceuticals: GW Pharmaceuticals announces positive proof of concept data in schizophrenia. 15.09.2015. <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-proof-concept-data-schizophrenia>.
- Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al: Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.
- Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Crippa JA, et al: Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32:56–61.
- Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, et al: Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol* 2009;23:979–983.
- Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, et al: Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006;20:683–686.
- Wade DT, Robson P, House H, et al: A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *J Clin Rehabil* 2003;17:21–29.
- Notcutt W, Price M, Miller R, et al: Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004;59:440–452.
- Morgan CJ, Das RK, Joye A, et al: Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav* 2013;38:2433–2436.
- Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, et al: Cannabidiol for the prevention of graft-versus-host-disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: results of a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1770–1775.
- Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, et al: Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol* 2014;28:1088–1098.
- Consroe P, Sandyk R, Snider SR: Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci* 1986;30:277–282.
- Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, et al: Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma* 2006;15:349–353.
- Osborne AL, Solowij N, Weston-Green K: A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive function: relevance to schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;72:310–324.
- Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, et al: Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther* 2017;175:133–150.