

DOI 10.17590/20181108-075209-0

Tetrahydrocannabinolgehalte sind in vielen hanfhaltigen Lebensmitteln zu hoch – gesundheitliche Beeinträchtigungen sind möglich

Stellungnahme Nr. 034/2018 des BfR vom 8. November 2018

Im Handel sind verschiedene hanfhaltige Lebensmittel erhältlich. Hierzu zählen auch teeähnliche Erzeugnisse, die ausschließlich oder teilweise aus Hanfblättern bestehen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat das Risiko psychogener und pharmakologischer Wirkungen durch den Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel mit den durch die Überwachungsbehörden ermittelten üblichen Tetrahydrocannabinolgehalten für alle Bevölkerungsgruppen einschließlich von Kindern bewertet. Auf Basis der vorliegenden Daten kommt das BfR zu folgendem Schluss: Der Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel mit den zugrunde liegenden Gesamt- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC)-Gehalten kann zu einer Überschreitung der von der EFSA vorgeschlagenen Akuten Referenzdosis (ARfD) von 0,001 Milligramm (mg) je Kilogramm Körpergewicht führen. Diese Akute Referenzdosis beschreibt die Menge an Δ^9 -THC, die kurzfristig aufgenommen werden kann, ohne dass psychomotorische und psychogene Effekte zu erwarten sind. Es ist außerdem möglich, dass bei Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel Δ^9 -THC-Dosen aufgenommen werden könnten, die im Bereich der arzneilich eingesetzten Dosen von $\geq 2,5$ Milligramm (mg) pro Person und Tag liegen. In diesen Fällen wären pharmakologische Wirkungen zu erwarten. Da in diesem Dosisbereich mit dem Auftreten von psychomotorischen Wirkungen wie verminderte Reaktionsfähigkeit oder Müdigkeit gerechnet werden muss, können mit dem Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel auch Einschränkungen der Tauglichkeit im Straßenverkehr und bei der Bedienung gefährlicher Maschinen verbunden sein. Das gilt insbesondere für Vielverzehrer derartiger Produkte. Die psychomotorischen Effekte können zudem durch alkoholische Getränke und bestimmte Arzneimittel verstärkt werden. Nach Auffassung des BfR sollten daher die Gehalte an Δ^9 -THC in hanfhaltigen Lebensmitteln weiter minimiert werden.

BfR-Risikoprofil:	
Tetrahydrocannabinolgehalte sind in vielen hanfhaltigen Lebensmitteln zu hoch – gesundheitliche Beeinträchtigungen sind möglich (Stellungnahme Nr. 034/2018)	
A Betroffen sind	1 Kinder 2 Allgemeinbevölkerung 
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei [Exposition beschreiben]	Praktisch ausgeschlossen Unwahrscheinlich Möglich Wahrscheinlich Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei [Exposition beschreiben]	Keine Beeinträchtigung Leichte Beeinträchtigung reversibel Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel] Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen Kontrollierbar durch Verzicht Nicht kontrollierbar

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 034/2018 des BfR vom 8. November 2018).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

1. Gegenstand der Bewertung

Auf Bitten der Überwachungsbehörde eines Bundeslandes hat das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) beauftragt, die folgenden grundsätzlichen Aspekte hinsichtlich der Beurteilung des Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC)-Gehalts insbesondere hanfhaltiger teeähnlicher Erzeugnisse sowie weiterer hanfhaltiger Lebensmittel zu klären:

- (1) Ausgestaltung des analytischen Vorgehens zur Bestimmung des Δ 9-THC-Gehalts in hanfhaltigen teeähnlichen Erzeugnissen.

Die Landesbehörde schlägt vor, zunächst den Gesamt- Δ 9-Tetrahydrocannabinol (Gesamt- Δ 9-THC)-Gehalt im Trockenmaterial nach einer von der ASU-Arbeitsgruppe 2002 erarbeiteten Methode zu bestimmen. Zur Beurteilung des Δ 9-THC-Gehalts soll daraus der Δ 9-THC-Gehalt für einen verzehrfertigen Aufguss hanfhaltiger teeähnlicher Erzeugnisse unter der Annahme eines vollständigen Übergangs berechnet und der durch das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) im Jahr 2000 etablierte Richtwert für maximale Δ 9-THC-Gehalte für alkoholische und nicht alkoholische Getränke herangezogen werden.

- (2) Überprüfung, ob die im Jahr 2000 etablierten Richtwerte für maximale Δ 9-THC-Gehalte in Lebensmitteln aus toxikologischer Sicht weiterhin als Beurteilungsgrundlage geeignet sind.

2 Ergebnis

In der vorliegenden Stellungnahme wurden die angesprochenen Aspekte vor dem Hintergrund der aktuell verfügbaren Daten diskutiert.

- (1) Ausgestaltung des analytischen Vorgehens zur Bestimmung des $\Delta 9$ -THC-Gehalts in hanfhaltigen teeähnlichen Erzeugnissen.

Die Landeshörde schlägt vor, zur Beurteilung des $\Delta 9$ -THC-Gehalts hanfhaltiger teeähnlicher Erzeugnisse zunächst den Gesamt- $\Delta 9$ -THC-Gehalt (Summe aus 2-Carboxy- $\Delta 9$ -THC ($\Delta 9$ -THCA-A) und $\Delta 9$ -THC) mit Hilfe der amtlichen Untersuchungsmethode ASU L 47.00-9:2004-12 im Trockenmaterial vorzunehmen und den ermittelten Gehalt im Trockenmaterial auf den Gehalt in einem verzehrsfertigen Aufguss unter Berücksichtigung des produktabhängigen Verhältnisses von Trockenmaterial und Wasser sowie unter Annahme eines vollständigen Übergangs umzurechnen. Zur Beurteilung des Gesamt- $\Delta 9$ -THC-Gehalts soll abschließend der durch das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) im Jahr 2000 etablierte Richtwert für maximale $\Delta 9$ -THC-Gehalte für nicht-alkoholische und alkoholische Getränke herangezogen werden.

Das BfR merkt dazu an, dass sich die exakten Gehalte von $\Delta 9$ -THC in verschiedenen Lebensmitteln gegenwärtig aufgrund der bekannten methodischen Grenzen und der für die analytische Bestimmung der $\Delta 9$ -THC-Gehalte in verschiedenen Lebensmitteln resultierenden Unsicherheiten nicht exakt bestimmen lassen. Wie im Kapitel 3.2.2 ausführlich erörtert, werden dabei insbesondere folgende Unsicherheiten als relevant angesehen:

- Verwendung verschiedener Analysemethoden für die Ermittlung des $\Delta 9$ -THC-Gehalts. Einige Methoden bestimmen den Gesamt- $\Delta 9$ -THC-Gehalt, während andere Methoden selektiv nur $\Delta 9$ -THC erfassen.
- Unsicherheiten hinsichtlich der Extraktionseffizienz von $\Delta 9$ -THCA-A und $\Delta 9$ -THC in Abhängigkeit von der jeweiligen Probenmatrix und der Extraktionsmethode.
- Unsicherheiten hinsichtlich des Übergangs von $\Delta 9$ -THCA-A bzw. $\Delta 9$ -THC von der Trockenmasse in den wässrigen Aufguss.
- Unsicherheit hinsichtlich der Umwandlung von $\Delta 9$ -THCA-A in $\Delta 9$ -THC während der Lebensmittelprozessierung.

Aus diesen Unsicherheiten kann sowohl eine Unterschätzung als auch eine Überschätzung des tatsächlichen $\Delta 9$ -THC-Gehalts resultieren. Das BfR kommt unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte zu dem Schluss, dass das vorgeschlagene Vorgehen zu Ergebnissen führt, die den bestehenden Unsicherheiten ausreichend Rechnung tragen.

- (2) Überprüfung, ob die etablierten Richtwerte für maximale $\Delta 9$ -THC-Gehalte in Lebensmitteln aus toxikologischer Sicht weiterhin als Beurteilungsgrundlage geeignet sind.

Da für hanfhaltige Lebensmittel keine Verzehrdaten vorliegen, konnte eine Expositionsschätzung im klassischen Sinne nicht erfolgen. Mögliche gesundheitliche Risiken wurden daher im Rahmen von Modellrechnungen abgeschätzt.

In einem ersten Schritt wurde untersucht, ob die im Jahr 2000 etablierten Richtwerte für maximale $\Delta 9$ -THC-Gehalte in Lebensmitteln auf der Grundlage aktuell verfügbarer Verzehrsdaten aus toxikologischer Sicht noch als Beurteilungsgrundlage geeignet sind.

Hanfhaltige Lebensmittel gehören zu den selten verzehrten Lebensmitteln, weshalb weder für Kinder noch für Erwachsene belastbare Verzehrsdaten vorlagen. Unter der Annahme, dass hanfhaltige Lebensmittel die Richtwerte des BgVV für $\Delta 9$ -THC gerade noch einhalten, wurden die theoretischen Verzehrsmengen hanfhaltiger Lebensmittel für Kinder und Erwachsene berechnet, bei denen die Akute Referenzdosis (ARfD) ausgeschöpft würde (Abbildung 3 und 4). Diese Verzehrsmengen werden den Verzehrsmengen analoger, nicht zwingend hanfhaltiger, Lebensmittel gegenübergestellt, die anhand von Daten der Nationalen Verzehrstudie II (NVS II) bzw. VELS ermittelt wurden. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass hanfhaltige und analoge Lebensmittel (bezogen auf einen einzelnen Tag) in ähnlichen Mengen verzehrt werden.

Nach dieser Modellrechnung könnte zumindest bei Vielverzehrern die ARfD bereits durch Verzehr einzelner Lebensmittelgruppen (Kategorie „Speiseöle“ und „Alle anderen Lebensmittel“; Abbildungen 3 und 4) deutlich überschritten werden. Besonders ausgeprägt sind die Überschreitungen bei Kindern. Die Modellrechnung zeigt, dass eine Überschreitung der ARfD auch bei Einhaltung der BgVV-Richtwerte möglich ist.

In einem zweiten Schritt wurde eine Betrachtung zur Exposition basierend auf realen Daten zu Gehalten an Gesamt- $\Delta 9$ -THC hanfhaltiger Lebensmittel durchgeführt.

Aus den übermittelten Daten ergibt sich, dass die bestehenden Richtwerte für $\Delta 9$ -THC-Gehalte hanfhaltiger Lebensmittel zum Teil deutlich überschritten werden. Dies gilt für hanfhaltige teeähnliche Erzeugnisse, Hanföl und Hanfsamen sowie Nahrungsergänzungsmittel. Aufgrund des Fehlens von Verzehrsdaten zu hanfhaltigen Lebensmitteln erfolgte die Abschätzung möglicher gesundheitlicher Risiken auch hier anhand einer Modellrechnung. Für die Berechnung der theoretischen Verzehrsmengen bis zum Erreichen der ARfD wurden die realen Gehaltsdaten verwendet.

Die Modellrechnung zeigt, dass es zumindest bei Vielverzehrern zu einer deutlichen Überschreitung der ARfD von $\Delta 9$ -THC durch Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel kommen könnte. Besonders ausgeprägt sind auch hier die sich aus diesem Vergleichsszenario ergebenden Überschreitungen bei Kindern.

Der Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel mit den zugrunde liegenden Gesamt- $\Delta 9$ -THC-Gehalten kann aus Sicht des BfR zu einer Überschreitung der ARfD führen. Darüber hinaus erscheint es außerdem möglich, dass bei Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel $\Delta 9$ -THC-Dosen aufgenommen werden könnten, die im Bereich der arzneilich eingesetzten Dosen von $\geq 2,5$ mg pro Person und Tag liegen. In diesen Fällen sind daher pharmakologische Wirkungen zu erwarten. Da in diesem Dosisbereich mit dem Auftreten von psychomotorischen Wirkungen gerechnet werden muss, können mit dem Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel möglicherweise auch Einschränkungen der Tauglichkeit im Straßenverkehr und bei der Bedienung gefährlicher Maschinen verbunden sein. Die psychomotorischen Effekte können zudem durch alkoholische Getränke und bestimmte Arzneimittel verstärkt werden.

(3) Weitere relevante Gesichtspunkte

In den Samen der Hanfpflanzen werden üblicherweise keine Cannabinoide gebildet, so dass in geringen Mengen auftretendes Δ^9 -THC primär als eine Kontamination aufgrund des Kontakts mit Δ^9 -THC-haltigen Pflanzenteilen angesehen wird. Die Gehalte in den Samen der Hanfpflanzen und den daraus hergestellten Lebensmitteln lassen sich aus Sicht des BfR daher durch geeignete verfahrenstechnische Maßnahmen reduzieren. Somit ließe sich eine Überschreitung der Richtwerte in den entsprechenden hanfhaltigen Lebensmitteln bzw. eine Überschreitung der ARfD vermeiden.

Mit Ausnahme von Samen und Wurzeln befinden sich auf der gesamten Hanfpflanze Drüsenhaare, die ein Cannabinoid-haltiges Harz produzieren. Bei hanfhaltigen teeähnlichen Erzeugnissen, die insbesondere aus Hanfblättern und ggf. Hanfblüten bestehen, ist Δ^9 -THC somit ein Inhaltsstoff. Der Δ^9 -THC-Gehalt unterliegt in Abhängigkeit von der Hanfsorte und verschiedenen Umweltfaktoren großen Schwankungen. Es ist aus Sicht des BfR zweifelhaft, ob die Gehalte in diesem Lebensmittel zuverlässig gesenkt werden können, um eine Überschreitung der Richtwerte in den entsprechenden hanfhaltigen Lebensmitteln bzw. eine Überschreitung der AfRD zu vermeiden.

Neben dem bestimmungsgemäßen Gebrauch von hanfhaltigen Lebensmitteln ist aus Sicht des BfR auch die Möglichkeit einer missbräuchlichen Anwendung bestimmter Hanfprodukte gegeben. Blätter und Blüten erscheinen dem BfR für die missbräuchliche Anwendung als besonders relevant.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Mögliche Gefahrenquelle

Im Handel ist eine große Auswahl hanfhaltiger Lebensmittel erhältlich. Neben Hanfsamen und dem daraus gewonnenen Hanfsamenöl werden verschiedene weitere hanfhaltige Lebensmittel, beispielsweise Backwaren, Bier oder teeähnliche Erzeugnisse, angeboten. Letzgenannte Produkte bestehen teilweise oder ausschließlich aus Hanfblättern und ggf. Hanfblüten. Der für die Lebensmittelherstellung in der Regel eingesetzte Faserhanf darf bis zu 0,2 % Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) enthalten. Als Konsequenz berichteten beispielsweise Lachenmeier et al. über Δ^9 -THC-Gehalte von bis zu 2,4 mg/kg in Aufgüssen teeähnlicher hanfhaltiger Erzeugnisse (Lachenmeier 2004).

3.1.2 Agens

Die Hanfpflanze *Cannabis sativa* L. gehört zur Familie der Cannabinaceae und ist ein einjähriges, zweihäusiges Gewächs. Die Pflanze wird seit vielen Jahrhunderten als Nutzpflanze angebaut und dient insbesondere der Gewinnung von Fasern, die beispielsweise in der Textilindustrie genutzt werden. Die protein- und fettreichen Samen werden zur Gewinnung von Hanföl eingesetzt und finden Verwendung als Futtermittel. Daneben werden verschiedene Zubereitungen der Pflanze seit dem Altertum als Heilmittel, aber auch als Rauschdroge eingesetzt. Zu Rauschzwecken werden unterschiedliche Zubereitungen der Pflanze zumeist geraucht – seltener erfolgt eine orale Aufnahme, z. B. in Form hanfhaltiger Kekse (EFSA 2011; Hänsel and Sticher 2007; Hazekamp 2009; Marquardt and Schäfer 2004; WHO 2016).

Bislang wurden über 560 verschiedene Inhaltsstoffe der Hanfpflanze identifiziert (EISOhly *et al.* 2017). Die Samen weisen einen hohen Gehalt an fettem Öl (25-35 %) und Protein (20-25 %) auf und liefern alle für die menschliche Ernährung essentiellen Aminosäuren und Fettsäuren. Das Fettsäureprofil weist einen hohen Anteil ungesättigter Fettsäuren auf – insbesondere Linol- und Linolensäure im Verhältnis 3:1 – und wird daher unter ernährungsphysiologischen Aspekten als wertvoll angesehen (Leizer *et al.* 2000).

Mit Ausnahme von Samen und Wurzel befinden sich auf der gesamten Hanfpflanze Drüsenhaare, die ein Harz produzieren, das zu etwa 80-90 % aus Cannabinoiden besteht. Cannabinoide kommen als sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe ausschließlich in der Hanfpflanze vor. Der Gehalt an Cannabinoiden korreliert mit der Anzahl der Drüsenhaare. Diese sind in besonders hoher Dichte auf Blättern im Bereich der Blütenstände lokalisiert. Weibliche Pflanzen weisen üblicherweise mehr und größere Drüsenhaare auf (Lachenmeier 2004). Bislang wurden über 120 verschiedene Cannabinoide identifiziert (Wang *et al.* 2017).

In den Samen kommen Cannabinoide aufgrund der dort fehlenden Drüsenhaare nicht vor (Hänsel and Sticher 2007; Lachenmeier 2004; Marquardt and Schäfer 2004; Ross *et al.* 2000). Es wird angenommen, dass die in den Samen gemessenen Gehalte des Cannabinoids Δ^9 -THC primär eine Kontamination darstellen, die durch Kontakt mit Δ^9 -THC-reichen Pflanzenteilen bei der Ernte oder der Verarbeitung verursacht wird (Ross *et al.* 2000).

Für die psychoaktive Wirkung von Cannabisserzeugnissen wird vor allem Δ^9 -THC verantwortlich gemacht. Weitere in der Pflanze vorkommende Hauptvertreter der Cannabinoide sind Cannabinol (CBN) und Cannabidiol (CBD) (Hänsel and Sticher 2007; WHO 2016). Man unterscheidet Varietäten vom Drogenhanf (Δ^9 -THC-Gehalt über 1 %) und vom Faserhanf (Δ^9 -THC-Gehalt unter 0,25 %) (Teuscher *et al.* 2004). Auch das Verhältnis (Δ^9 -THC+CBN)/CBD erlaubt eine derartige Einteilung der Pflanze (Drogenhanf: Verhältnis > 1; Faserhanf: Verhältnis < 1) (Lachenmeier 2004).

Δ^9 -THC wird in der Hanfpflanze aus Δ^9 -THC-Carbonsäuren gebildet, insbesondere aus 2-Carboxy- Δ^9 -THC (Δ^9 -THCA-A) (EFSA 2015). Laut einer von der EFSA (2015) zitierten Publikation von Jung *et al.* (2009) sollen im frischen Pflanzenmaterial, bezogen auf die Summe von Δ^9 -THCA-A und Δ^9 -THC (Gesamt- Δ^9 -THC), ca. 90 % in Form von Δ^9 -THCA-A vorliegen, das selbst keine psychoaktive Wirkung besitzt. Diese Aussage wird in der Publikation von Jung *et al.* aber nicht durch experimentelle Befunde gestützt. In der verfügbaren Literatur finden sich sehr unterschiedliche Angaben zum Verhältnis von Δ^9 -THCA-A zu Δ^9 -THC in der Hanfpflanze (Aizpurua-Olaizola *et al.* 2014; Baker *et al.* 1981; De Backer *et al.* 2009; Rovetto and Aieta ; Wang *et al.* 2017). Das Verhältnis der beiden Verbindungen zueinander unterliegt offenbar starken Schwankungen. Δ^9 -THC kann grundsätzlich in vier verschiedenen Isomeren vorliegen, natürlicherweise wird aber nur (-)-trans- Δ^9 -THC gebildet (EMCDDA). Die Substanz ist schwer löslich in Wasser (2,8 mg/L bei 23 °C), aber gut löslich in verschiedenen organischen Lösungsmitteln. Für die Löslichkeit von Δ^9 -THCA-A existieren keine experimentellen Daten. Dronabinol ist der internationale Freihandelsname für synthetisches Δ^9 -THC (EMCDDA).

Neben Δ^9 -THC sind auch für eine Vielzahl weiterer Cannabinoide pharmakologische Wirkungen beschrieben. Insbesondere zu CBD finden sich zahlreiche Untersuchungen. Neben unmittelbaren pharmakologischen Effekten ist auch eine Modifizierung der Wirkungen von Δ^9 -

THC durch weitere in der Hanfpflanze enthaltene Cannabinoide möglich. Die wenigen publizierten Daten sind widersprüchlich und erlauben keine abschließende Beurteilung der einzelnen Wirkungen bzw. Interaktionen (EFSA 2015; Izzo *et al.* 2009). CBD als Arzneimittel wird bereits in klinischen Studien untersucht (O'Connell *et al.* 2017).

Die vorliegende Stellungnahme beschränkt sich zur Beantwortung der konkreten Fragestellungen auf Δ^9 -THC.

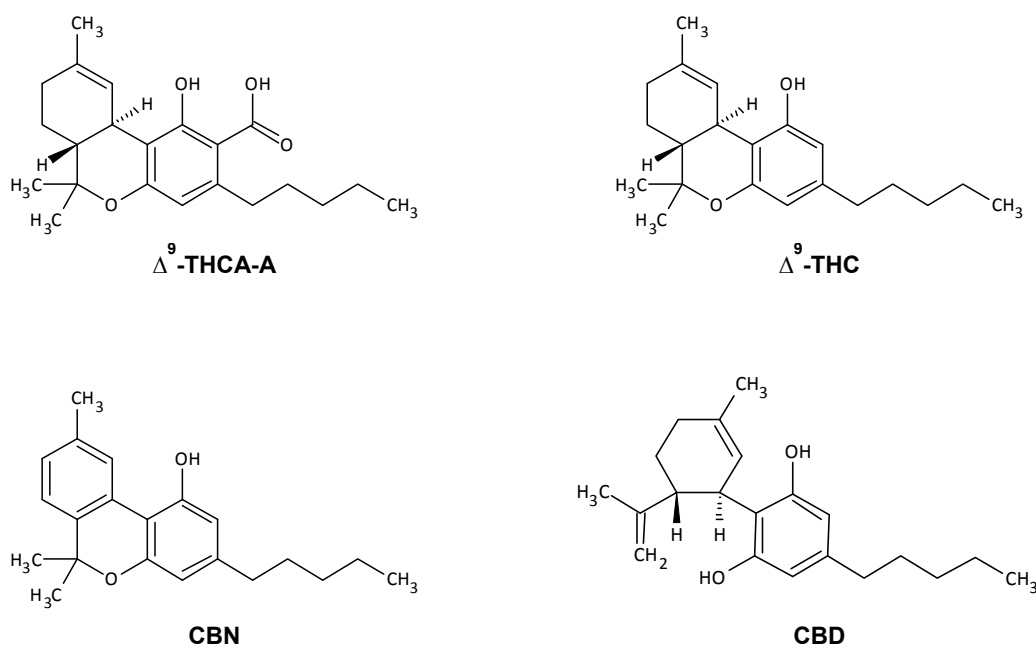


Abbildung 1: Strukturen ausgewählter Cannabinoide der Hanfpflanze.

3.1.3 Δ^9 -THC in Lebensmitteln und als Arzneimittel

Für Lebensmittel existieren in der EU zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine einheitlichen Höchstgehalte für Δ^9 -THC. In Deutschland hat das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) im Jahr 2000 Richtwerte für maximale Δ^9 -THC-Gehalte in verschiedenen Lebensmittelgruppen veröffentlicht. Diese liegen bei 0,005 mg/kg für nicht-alkoholische und alkoholische Getränke, 5 mg/kg für Speiseöle sowie 0,150 mg/kg für alle anderen Lebensmittel und beziehen sich auf verzehrfertige Lebensmittel (BgVV 2000).

Δ^9 -THC und Zubereitungen von *Cannabis sativa* L. werden in verschiedenen Ländern auch als Arzneimittel eingesetzt. In Deutschland werden dafür z. B. eigens zu diesem Zweck unter kontrollierten Bedingungen angebaute Medizinalhanfsorten verwendet. Üblich ist die Herstellung eines wässrigen Aufgusses aus den Blättern und Blüten. Alternativ werden aus der Hanfpflanze gewonnene Extrakte oder Dronabinol, also synthetisch hergestelltes Δ^9 -THC, für

therapeutische Zwecke verwendet (BfArM 2017; FDA 2004; GW Pharma 2015; Hänseler AG 2014). Alle Varianten unterliegen in Deutschland sowohl dem Arzneimittelgesetz als auch dem Betäubungsmittelgesetz. Die Anwendung erfolgt u. a. zur Behandlung von Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen sowie zur Appetitsteigerung bei AIDS-Patienten. Übliche Initialdosen liegen je nach Indikation bei 2,5 mg Δ^9 -THC pro Tag; maximal werden Tagesdosen von 20 mg eingesetzt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in diesem Dosisbereich sind unter anderem: „High“-Gefühl, Schwindel, Euphorie, Paranoia, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Nervosität, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Palpitation, Tachykardie sowie Wirkungen auf den Blutdruck. Das Auftreten der UAW ist dosisabhängig und unterliegt starken individuellen Schwankungen. Im Rahmen einer andauernden Therapie nehmen die UAW oftmals ab. Physische und psychische Abhängigkeit ist möglich, aber nur schwach ausgeprägt und selten. Eine Toleranzentwicklung ist für einige Wirkungen von Δ^9 -THC in der Literatur beschrieben (FDA 2004; GW Pharma 2015; Hänseler AG 2014). Während einer arzneilichen Therapie mit Δ^9 -THC kann die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen gefährlicher Maschinen aufgrund möglicher psychomotorischer Wirkungen eingeschränkt sein. Bei der arzneilichen Anwendung von Δ^9 -THC müssen Patienten daher darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie diese Tätigkeiten erst im Laufe der Therapie wieder aufnehmen können, wenn/falls belegt ist, dass entsprechende Beeinträchtigungen nicht (mehr) bestehen (FDA 2004; Hänseler AG 2014). Zukünftig ist auch die arzneiliche Anwendung weiterer Cannabinoide wahrscheinlich. So wird insbesondere die therapeutische Anwendung von CBD bereits in klinischen Studien untersucht (O'Connell *et al.* 2017).

3.1.4 Gefährdungspotenzial

3.1.4.1 Bewertungen nationaler und internationaler Behörden

Das Gefährdungspotenzial von Δ^9 -THC in Lebensmitteln wurde bereits durch verschiedene nationale und internationale Institutionen bewertet.

Das BgVV veröffentlichte im Jahr 1997 eine Stellungnahme zur Verwendung von Hanf in Lebensmitteln. Für die Abschätzung möglicher gesundheitlicher Risiken nach oraler Aufnahme von Δ^9 -THC beim Menschen wurden als sensitivster Endpunkt Wirkungen auf das zentrale Nervensystem identifiziert. In dem Gutachten wurde darauf hingewiesen, dass derartige Wirkungen bereits bei einer Dosis von 2,5 mg Δ^9 -THC/Person (entsprechend 0,040 mg/kg Körpergewicht (KG) bei Annahme von 60 kg KG) beobachtet wurden. Die Dosis von 0,040 mg/kg KG diente daher als Referenzpunkt. Unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 20-40 zur Berücksichtigung verschiedener wissenschaftlicher Unsicherheiten empfahl das BgVV, dass eine tägliche Aufnahme von 0,001-0,002 mg Δ^9 -THC/kg KG nicht überschritten werden sollte (BgVV 1997).

Im Jahr 2002 wurde durch die Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) ein Wert für die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (tolerable daily intake; TDI) für Δ^9 -THC in Lebensmitteln abgeleitet. Basierend auf den Daten einer Humanstudie von Cheshier *et al.* (1990) wurden Veränderungen der „skill performance“ als sensitivster Endpunkt identifiziert. Im Rahmen dieser Studie wurden orale Dosen von 0, 5, 10, 15 und 20 mg Δ^9 -THC an gesunde Probanden verabreicht. Die Dosis von 5 mg (entsprechend 0,060 mg/kg KG) wurde als niedrigste Dosis mit beobachtetem Effekt (lowest observed effect level; LOEL) angesehen und diente unter Verwendung eines Unsicherheitsfaktors von 10 zur Berücksichtigung inter-

individueller Unterschiede der Ableitung des TDI-Werts in Höhe von 0,006 mg/kg KG (ANZ-FA 2002). Auch in einer späteren Stellungnahme aus dem Jahr 2012 wurde dieser TDI-Wert weiterhin als protektiv angesehen (FSANZ 2012).

Im Jahr 2011 wurden die gesundheitlichen Folgen der Aufnahme von Δ 9-THC durch Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel durch die Croatian Food Agency bewertet (HAH 2011). Die Stellungnahme stützte sich dabei auf einen Wert für die duldbare tägliche Aufnahme (acceptable daily intake; ADI) von 0,500 mg Δ 9-THC/Person, der in einem Review von Grotenhermen et al. (2001) publiziert wurde.

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) bewertete 2011 die Sicherheit von Hanf als Futtermittel (EFSA 2011).

Im Jahr 2015 veröffentlichte die EFSA eine Stellungnahme zu Δ 9-THC in Lebensmitteln. In diesem Gutachten wurden die verfügbaren und relevanten Daten zum Gefährdungspotenzial von Δ 9-THC ausführlich beschrieben und bewertet. Danach ist beim Menschen nach oraler Aufnahme niedriger Δ 9-THC-Dosen insbesondere mit Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislauf-System zu rechnen. Da bereits bei den niedrigsten untersuchten Dosierungen Effekte beobachtet wurden, war keine Ableitung eines NOAEL (no observed adverse effect level) möglich. Die verfügbaren Humandaten erlaubten außerdem keine Modellierung des Dosis-Wirkungs-Zusammenhangs. Als sensitivster Endpunkt wurden Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (Stimmungsschwankungen, Müdigkeit) identifiziert. Die Effekte traten bereits bei einer oralen Dosis von 2,5 mg/Person (entsprechend 0,036 mg/kg KG bei Annahme von 70 kg KG) auf – sowohl nach einmaliger (Ballard and de Wit 2011) als auch nach wiederholter Aufnahme (Beal et al. 1995; Beal et al. 1997). Diese Dosis stellte somit den LOAEL (lowest-observed adverse effect level) dar. Unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 30 (Faktor 3 für die Extrapolation von einem LOAEL zu einem NOAEL, Faktor 10 für interindividuelle Schwankungen) leitete die EFSA eine ARfD von 0,001 mg Δ 9-THC/kg KG ab.

Darüber hinaus wurden die Endpunkte des subchronischen und chronischen Studienteils der NTP-Studie (1996) ausgewertet und dabei die Verlängerung des Östrus-Zyklus bei der Ratte während der subchronischen Studie als sensitivster Endpunkt identifiziert. Auf die Ableitung eines TDI wurde verzichtet, da die BMDL10 von 0,73 mg Δ 9-THC/kg KG für diesen Effekt mehr als das 700-fache über der ARfD lag und daher die Einhaltung der ARfD auch für die chronische Aufnahme als protektiv angesehen wurde (EFSA 2015).

3.1.4.2 Gefährdungspotenzial von Δ 9-THC

Die nachfolgende Zusammenstellung des Gefährdungspotenzials von Δ 9-THC orientiert sich überwiegend an der EFSA-Stellungnahme von 2015 bzw. den darin zitierten Studien. Für eine ausführliche Beschreibung sämtlicher relevanter Studien sei auf diese Stellungnahme verwiesen.

Toxikokinetik

Δ 9-THC wird nach oraler Aufnahme aufgrund seiner hohen Lipophilie gut absorbiert (90-95 %). Die systemische Bioverfügbarkeit ist nach oraler Aufnahme aber gering und unterliegt starken Schwankungen. Angaben zur oralen Bioverfügbarkeit beim Menschen liegen zwi-

schen 6 und 20 %. Nach inhalativer Aufnahme von Δ 9-THC werden teilweise deutlich höhere Bioverfügbarkeiten erreicht, wobei auch hier eine große Schwankungsbreite zu beobachten ist. Ursächlich für die geringe orale Bioverfügbarkeit sind ein partieller Abbau von Δ 9-THC unter den sauren Bedingungen im Magen sowie ein extensiver First-Pass-Metabolismus in der Leber (FDA 2004; Huestis 2007). Im Mausmodell wurde zudem ein aktiver Export über das P-Glycoprotein nachgewiesen, was die systemische Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme ebenfalls reduzieren kann (Bonhomme-Faivre et al. 2008).

Maximale Plasmakonzentrationen von Δ 9-THC werden etwa 2 Stunden (h) nach oraler Aufnahme erreicht. Δ 9-THC unterliegt einer raschen und ausgeprägten Gewebeverteilung. Das Verteilungsvolumen liegt je nach Schätzung bei etwa 3 bzw. 10 L/kg KG. Die Bindung an Plasmaproteine (95-99 %) ist ausgeprägt. Aufgrund der hohen Lipophilie akkumuliert Δ 9-THC im Fettgewebe und wird von dort langfristig freigesetzt. Die initiale Plasmahalbwertszeit von Δ 9-THC beträgt ca. 4 h, die terminale Plasmahalbwertszeit schwankt zwischen 25-36 h. Δ 9-THC ist plazentagängig (FDA 2004; Huestis 2007).

Δ 9-THC wird überwiegend in der Leber über die Cytochrom-P450 (CYP)-Enzyme CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 in den aktiven Metaboliten 11-Hydroxy- Δ 9-THC überführt, der wiederum durch Oxidation in den inaktiven Metaboliten 11-Nor-9-carboxy- Δ 9-THC umgewandelt wird. Die Muttersubstanz und beide Metaboliten können außerdem glucuronidiert werden. Daneben sind in der Literatur verschiedene weitere Nebenmetaboliten beschrieben (FDA 2004; Huestis 2007). Weitere in der Hanfpflanze enthaltene Cannabinoide können den Metabolismus von Δ 9-THC beeinflussen (Stout and Cimino 2014). Eine metabolische Umwandlung von Δ 9-THCA-A in Δ 9-THC wurde bisher weder in der Ratte (Jung et al. 2009) noch im Menschen (Wohlfahrt 2012) beobachtet.

Polymorphismen in den relevanten CYP-Enzymen können daher einen deutlichen Einfluss auf den Abbau von Δ 9-THC nehmen. Sachse-Seeboth et al. (2009) beispielsweise beobachteten an Probanden mit CYP2C9*3/*3-Genstatus gegenüber Probanden mit CYP2C9*1/*1-Genstatus bei gleicher oraler Dosis eine dreifach höhere Plasmaspiegelkurve von Δ 9-THC sowie eine stärkere Sedierung.

Die Ausscheidung von Δ 9-THC und seinen Metaboliten erfolgt in starkem Maße über die Faeces und in geringerem Umfang über den Urin. Die Verbindungen unterliegen einem ausgeprägten entero-hepatischen Kreislauf. Aus der Akkumulation im und der langsamen Freisetzung aus dem Fettgewebe resultiert eine lange terminale Eliminationshalbwertszeit (FDA 2004; Huestis 2007). Das zuletzt genannte Phänomen ist auch dafür verantwortlich, dass der Hauptmetabolit 11-Nor-9-carboxy- Δ 9-THC bei Personen, die häufig Cannabis konsumieren und bei denen daher eine Anreicherung im Fettgewebe stattgefunden hat, noch über mehrere Monate nach dem letzten Cannabis-Konsum im Urin nachweisbar ist (Lowe et al. 2009).

Wirkmechanismus

Die Wirkungen von Δ 9-THC werden primär durch Bindung als Partialagonist an die Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 des Endocannabinoidsystems vermittelt. CB1-Rezeptoren finden sich v. a. im zentralen Nervensystem, aber auch auf peripheren Neuronen, endokrinen Drüsen, Lymphozyten, Herzmuskelzellen und verschiedenen anderen Geweben. CB2-Rezeptoren hingegen sind vornehmlich auf Zellen des Immunsystems lokalisiert. Die Rezeptoren finden sich insbesondere präsynaptisch und modulieren die Freisetzung verschiedener

Neurotransmitter. Auf diese Weise ist eine direkte Wirkung an verschiedenen Erfolgsorganen möglich. Bei häufiger Exposition gegenüber Δ 9-THC kann es zu einer Abnahme der Cannabinoidrezeptoren kommen, was dann zur Entwicklung von Toleranz führt (Marquardt and Schäfer 2004; Pertwee 2008). Über Aktivierung von Rezeptoren im Bereich des Hypothalamus sind daneben auch endokrine Effekte durch Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Endorgan-Achse möglich, bspw. eine veränderte Produktion von Geschlechtshormonen, Prolaktin, Wachstumshormonen und Schilddrüsenhormonen (Brown and Dobs 2002).

Polymorphismen der Cannabinoidrezeptorgene CNR1 und CNR2 (Onaivi 2009) bzw. anderer am Endocannabinoidsystem bzw. Neurotransmittermetabolismus beteiligter Gene, bspw. für die Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) (Tyndale et al. 2007) oder die Catechol-O-methyltransferase (COMT) (Estrada et al. 2011; Pelayo-Teran et al. 2010), können die Wirkung von Δ 9-THC bei verschiedenen Individuen beeinflussen.

Interaktionen von Δ 9-THC mit dem Opioidsystem werden diskutiert (Vaysse et al. 1987). Außerdem finden sich seit einiger Zeit Studien zu epigenetischen Effekten von Δ 9-THC (Sido et al. 2015; Watson et al. 2015; Yang et al. 2014).

3.1.4.3 Befunde zur Toxizität aus Tierstudien

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Δ 9-THC ist gering. Die mittlere letale Dosis (LD50) nach oraler Aufnahme liegt bei 666 mg/kg KG bei der Ratte und 482 mg/kg KG bei der Maus (Phillips et al. 1971). Eine einmalige orale Dosis von 3000 mg/kg KG bei Hunden bzw. 9000 mg/kg KG bei Affen war nicht letal (Thompson et al. 1973).

Subchronische Toxizität

Im Rahmen des National Toxicology Program (NTP) wurden Ratten und Mäuse (je 10 männliche und weibliche Tiere) über 90 Tage oral mit bis zu 500 mg Δ 9-THC/kg KG und Tag behandelt (Behandlung an 5 Tagen pro Woche). Dabei waren bei den Ratten insbesondere die folgenden Effekte zu beobachten: Erhöhte Mortalität (in der höchsten Dosisgruppe), Abnahme des Körpergewichts, Wirkungen auf das Nervensystem (Aggressivität, Lethargie, Berührungsempfindlichkeit, Krämpfe), Durchfall, Abnahme des Nebenhodengewichts, Hodenatrophie, Abnahme der Spermienmotilität, Zunahme abnormaler Spermien, Abnahme des Uterusgewichts, Uterusatrophie und Hypoplasie der Ovarien sowie eine Verlängerung des Östrus-Zyklus. Bei der Maus waren insbesondere folgende Effekte zu beobachten: Abnahme des Körpergewichts, Wirkungen auf das Nervensystem (Aggressivität, Lethargie, Krämpfe), Abnahme der Spermienkonzentration, Abnahme des Uterusgewichts sowie eine Verlängerung des Östrus-Zyklus (NTP 1996).

Chronische Toxizität

Im Rahmen des NTP wurden Ratten und Mäuse (je 60-80 männliche und weibliche Tiere) über zwei Jahre oral mit bis zu 50 bzw. 500 mg Δ 9-THC/kg KG und Tag behandelt (Behandlung an 5 Tagen pro Woche). Dabei waren bei den Ratten insbesondere die folgenden Effekte zu beobachten: Abnahme des Körpergewichts sowie Wirkungen auf das Nervensystem

(Krämpfe). Bei einer Zwischenuntersuchung nach 15 Monaten wurden außerdem folgende Effekte beobachtet: Zunahme der Leukozyten und Lymphozyten, Abnahme der Blutplättchen, Abnahme des relativen Thymusgewichts sowie eine Zunahme des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des luteinisierenden Hormons (LH). Bei der Maus waren insbesondere folgende Effekte zu beobachten: Abnahme des Körpergewichts, Wirkungen auf das Nervensystem (Hyperaktivität, Krämpfe), Zunahme der Inzidenz von Hyperplasien der Schilddrüsenfollikelzellen sowie eine Zunahme der Inzidenz von Hyperplasien und Ulzerationen des Vormagens. Bei einer Zwischenuntersuchung nach 15 Monaten wurden außerdem folgende Effekte beobachtet: Zunahme der Leukozyten und Lymphozyten (NTP 1996).

Kanzerogenität

Im Rahmen des NTP wurden Ratten und Mäuse (je 60-80 männliche und weibliche Tiere) über zwei Jahre oral mit bis zu 50 bzw. 500 mg Δ 9-THC/kg KG und Tag behandelt (Behandlung an 5 Tagen pro Woche). Eine erhöhte Inzidenz von Adenomen der Schilddrüsenfollikelzellen wurde von der NTP als equivocal evidence of carcinogenic activity bewertet. Der Befund trat aber isoliert bei der mittleren Dosis von 125 mg/kg KG bei Mäusen auf und zeigte keine Dosisabhängigkeit. Maligne Gewebeveränderungen wurden nicht beobachtet (NTP 1996).

Genotoxizität

Einzelne in vitro-Studien (Schwesterchromatid-Austausch, Comet-Test, Mikrokern-Test) lieferten unter bestimmten Bedingungen Hinweise auf ein DNA-schädigendes Potenzial von Δ 9-THC (Koller et al. 2013; NTP 1996; Parolini and Binelli 2014). In einem bakteriellen Mutagenitäts-Test, einem in vitro-Chromosomenaberrations-Test sowie einem in vivo-Mikrokern-Test an Mäusen, die über 13 Wochen oral mit bis zu 500 mg Δ 9-THC/kg KG und Tag (an 5 Tagen pro Woche) behandelt wurden, fanden sich hingegen keine Hinweise auf eine genotoxische Aktivität (NTP 1996). Aus der verfügbaren Datenlage ergibt sich daher kein Hinweis auf Genotoxizität von Δ 9-THC in vivo.

Reproduktionstoxikologie

In reproduktionstoxikologischen Studien mit Δ 9-THC an Mäusen und Ratten fanden sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial. Es wurde aber ein verringertes Gewicht der Muttertiere, eine Verringerung der Wurfgröße sowie ein Anstieg der fetalen Mortalität bzw. früher Resorptionen beobachtet. Diese Effekte waren dosisabhängig und korrelierten mit der Toxizität bei den Muttertieren (FDA 2004). Auch einige Befunde aus den Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität (Verlängerung des Östrus-Zyklus, Abnahme der Spermienqualität usw.) lassen auf einen negativen Einfluss von Δ 9-THC auf die Reproduktionsfähigkeit schließen (NTP 1996).

Neurotoxizität

In Studien mit Δ 9-THC an Mäusen und Ratten wurden zahlreiche neurotoxische Effekte beobachtet. Neben funktionellen Veränderungen – u. a. hinsichtlich der Lokomotoraktivität, des Sozialverhaltens und der Lern- und Gedächtnisleistung – wurden auch auf molekularer Ebene neurophysiologische Veränderungen verzeichnet. Derartige Befunde wurden sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Exposition gegenüber Δ 9-THC berichtet. Außerdem ist

anzumerken, dass die Effekte nicht nur im zeitlichen Zusammenhang mit der Exposition auftraten, sondern teilweise auch über den Expositionszeitraum hinaus persistierten. So konnten neurologische Veränderungen z. B. bei erwachsenen Tieren beobachtet werden, die perinatal gegenüber Δ 9-THC exponiert waren (Abdel-Salam et al. 2013; Amal et al. 2010; Butovsky et al. 2005; Campolongo et al. 2007; Harte and Dow-Edwards 2010; Katsidoni et al. 2013; Newsom and Kelly 2008; Senn et al. 2008; Tselnicker et al. 2007; Whitlow et al. 2003; Wu and French 2000). Darüber hinaus kann Δ 9-THC die neurotoxische Wirkung anderer Verbindungen, wie Ethanol, verstärken (Hansen et al. 2008). Das sich in der Entwicklung befindliche Gehirn reagiert empfindlicher auf Δ 9-THC als das Gehirn erwachsener Tiere (Downer et al. 2007).

Immuntoxizität

Immunmodulierende Wirkungen von Δ 9-THC sind in der Literatur beschrieben. Unter anderem wurde bei Mäusen nach Aufnahme von Δ 9-THC eine reduzierte Anzahl verschiedener Zelltypen des Immunsystems beobachtet (Do et al. 2004; Karmaus et al. 2013; Lombard et al. 2011). Die Immunantwort auf eine Infektion mit Influenzaviren war bei Mäusen nach Aufnahme von Δ 9-THC verringert (Karmaus et al. 2013). Lombard et al. (2011) beobachteten nach Applikation von Δ 9-THC an schwangere Mäuse eine immunsupprimierende Wirkung bei den Feten, die auch nach der Geburt weiter andauerte. Die Effekte auf das Immunsystem werden zumindest teilweise über CB1- und CB2-Rezeptoren vermittelt (Karmaus et al. 2013; Lombard et al. 2011).

Relevante Humandaten

Die gesundheitlichen Folgen des Cannabis-Konsums sind in der Vergangenheit intensiv untersucht worden. Eine Vielzahl von Studien fokussierte dabei auf die inhalative Exposition, da Cannabis-Zubereitungen zu Rauschzwecken überwiegend geraucht werden. Geeigneter für die Bewertung des Gefährdungspotenzials von Δ 9-THC als Bestandteil von Lebensmitteln sind allerdings Humanstudien mit oraler Exposition gegenüber Δ 9-THC. Derartige Studien stammen überwiegend aus dem pharmazeutischen Bereich, da Zubereitungen von Cannabis sativa L. bzw. Dronabinol, also synthetisches Δ 9-THC, auch als Arzneimittel genutzt werden, wobei die Zubereitungen hier meist oral eingenommen werden. Gegenwärtig wird Δ 9-THC bei verschiedenen Indikationen eingesetzt, insbesondere zur Behandlung von Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen sowie zur Appetitsteigerung bei AIDS-Patienten.

Es sind verschiedene klinische Studien verfügbar, die die pharmakologischen Wirkungen von Δ 9-THC nach oraler Aufnahme an unterschiedlichen Patientenkollektiven untersucht haben. Die wichtigsten klinischen Studien mit Δ 9-THC sind in der Stellungnahme der EFSA (2015) ausführlich beschrieben. Es ist anzumerken, dass die klinischen Studien und die eingesetzten Dosen primär zur Untersuchung der pharmakologischen Wirkung bei unterschiedlichen Erkrankungen konzipiert waren. Da bereits bei den niedrigsten eingesetzten Dosen von 2,5 mg/Tag vereinzelt unerwünschte Wirkungen beobachtet wurden (Beal et al. 1995; Beal et al. 1997; Struwe et al. 1993), war die Ableitung eines NOAEL nicht möglich.

Einige Studien mit Δ 9-THC wurden an gesunden Probanden durchgeführt. Die niedrigsten untersuchten Dosierungen lagen auch hier bei 2,5 mg Δ 9-THC. Bereits bei dieser Dosis wurden moderate Wirkungen beobachtet (Ballard and de Wit 2011), weshalb auch in diesem Fall keine Ableitung eines NOAEL möglich ist. Es ist anzumerken, dass bei den meisten Studien

mit gesunden Probanden überwiegend Personen beteiligt waren, die bereits in der Vergangenheit Cannabis konsumiert hatten (Ballard and de Wit 2011; Chesher et al. 1990). Es erscheint grundsätzlich möglich, dass diese Personen aufgrund von Toleranzentwicklung weniger empfindlich auf die Aufnahme von Δ 9-THC reagieren als Cannabis-naive Personen.

Zusammenfassende Beurteilung des Gefährdungspotenzials von Δ 9-THC

Die kürzlich durch die EFSA abgeleitete ARfD von 0,001 mg Δ 9-THC/kg KG basiert auf einem LOAEL von 2,5 mg Δ 9-THC/kg KG (entsprechend 0,036 mg/kg KG bei Annahme von 70 kg KG) und einem Sicherheitsfaktor von 30 zur Berücksichtigung interindividueller Variabilität sowie der Extrapolation von LOAEL zu NOAEL. Dieser LOAEL wurde bei mehreren Studien – sowohl nach einmaliger Aufnahme durch gesunde Probanden als auch nach wiederholter Aufnahme im Rahmen von klinischen Studien – identifiziert. Die bei dieser Dosis auftretenden Wirkungen betrafen primär das zentrale Nervensystem und waren in ihrer Ausprägung moderat (EFSA 2015).

Die im Jahr 1997 vom BgVV veröffentlichte Empfehlung, eine maximale Aufnahme von 0,001-0,002 mg Δ 9-THC/kg KG nicht zu überschreiten, basiert ebenfalls auf einem, im Rahmen einer Humanstudie identifizierten, LOAEL von 2,5 mg Δ 9-THC/kg KG (entsprechend 0,040 mg/kg KG bei Annahme von 60 kg KG) und einem Sicherheitsfaktor von 20-40 zur Berücksichtigung offener wissenschaftlicher Fragen (BgVV 1997).

Die aktuelle Ableitung der ARfD deckt sich daher weitgehend mit den früheren Empfehlungen des BgVV. Das BfR unterstützt die aktuell durch die EFSA aufgestellte ARfD und betrachtet diese ebenfalls als protektiv – sowohl für die akute als auch die chronische Exposition gegenüber Δ 9-THC aus Lebensmitteln.

3.1.5 Exposition

3.1.5.1 In Deutschland im Handel befindliche hanfhaltige Lebensmittel

Zur Identifizierung relevanter Lebensmittelgruppen auf dem deutschen Markt wurde eine Recherche mit Hilfe der MINTEL-Datenbank (MINTEL 2016) durchgeführt. Diese Datenbank beinhaltet unter anderem Informationen über Lebensmittel und ihre Inhaltsstoffe entsprechend der Verpackungsangaben. Eine Recherche zu hanfhaltigen Produkten ergab, dass in den Jahren 2012 bis 2017 insgesamt 202 hanfhaltige Lebensmittel auf den deutschen Markt gebracht wurden. Davon zählen 50 Produkte zu den Nahrungsergänzungsmitteln, die vor allem aus Hanfsamen hergestelltes Proteinpulver enthalten. Die anderen 152 Produkte verteilen sich auf diverse Lebensmittelgruppen, in denen hanfhaltige Lebensmittel vorkommen (siehe Abbildung 2). Dabei finden sich als Zutat vorrangig Hanfsamen bzw. das aus Hanfsamen gewonnene Protein oder Öl in den Produkten. Eine Ausnahme stellen die Tees dar, die auf Basis der Hanfblätter oder auch Hanfblüten hergestellt werden.

Laut MINTEL sind demnach mit 22 % am häufigsten hanfhaltige Snacks (z. B. Knabberhanf, ummantelt mit Schokolade), Müsli- und Energieriegel (z. B. Fruchtriegel mit Hanfsamen) auf dem deutschen Markt zu finden. Als nächstes folgen Frühstückscerealien mit 10 % (z. B. Müsli mit Hanfsamen) und sonstige Getränke mit 8 % (z. B. Hanfmilch, Bier mit Hanföl). Zu den Produkten mit 7 % Anteil in MINTEL gehören Pastasoußen. Dazu zählt vor allem Pesto, das neben anderen Zutaten wie Spinat oder Tomaten auch Hanfsamen enthält. Die Aufstri-

che werden ebenfalls als veganes Produkt mit Hanfsamen zu Tomaten, Zucchini- oder Erdnusspasten angeboten.

Zu den weiteren hanfhaltigen Produkten in MINTEL mit einem Anteil bis zu 5 % zählen Desserts mit Hanfsaat als Basis mit Früchten oder Schokolade. Des Weiteren gibt es Backzutaten, wie z. B. spezielles Hanfmehl oder direkt Backmischungen aus Hanfsaat als glutenfreie Variante zum Backen von Brot. Bei den sonstigen Lebensmitteln lässt sich zum Beispiel Käse aus Hanfmilch finden.

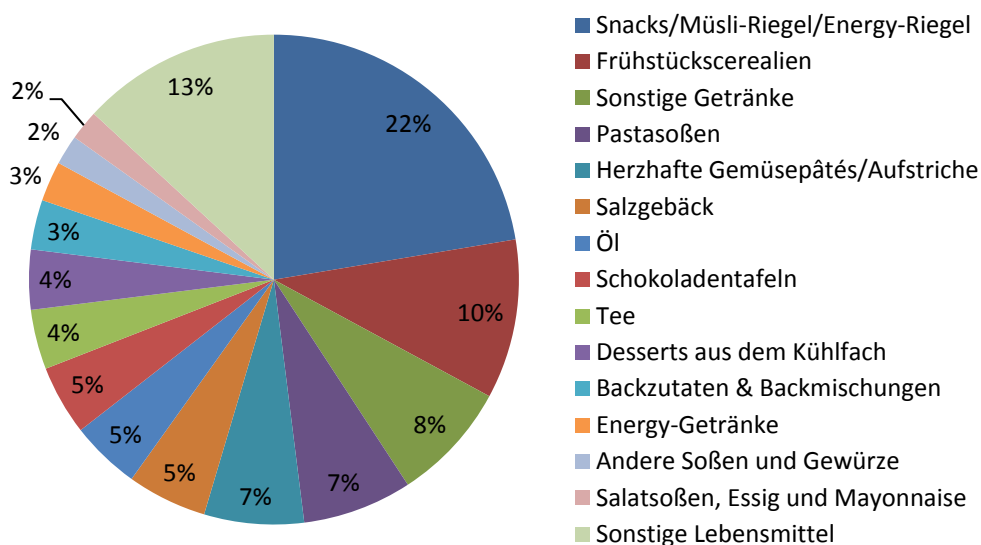


Abbildung 2: Vielfalt von hanfhaltigen Lebensmitteln auf dem deutschen Markt auf Grundlage der Produktneheiten in der MINTEL-Datenbank 2012-2017, Volltextsuche „% hemp“.

Es ist zu berücksichtigen, dass in dieser Übersicht nur Lebensmittel erfasst sind, die seit 2012 auf den deutschen Markt gebracht wurden. Lebensmittel, die zu diesem Zeitpunkt bereits vertrieben wurden, sind nicht erfasst. Aus diesem Grund liefert diese MINTEL-basierte Übersicht zwar einen grundsätzlichen Überblick über die Vielfalt der in Deutschland im Handel befindlichen hanfhaltigen Lebensmittel; sie erlaubt aber keine abschließende Abbildung der Marktsituation.

3.1.5.2 Verwendete Verzehrsdaten

Verzehrsdaten zu hanfhaltigen Lebensmitteln sind nicht verfügbar. Die im Rahmen dieser Stellungnahme verwendeten Verzehrsdaten beschränken sich daher auf analoge Lebensmittelkategorien, denen auch die jeweiligen hanfhaltigen Lebensmittel zuzuordnen wären.

Als Datengrundlage zum Verzehr für die erwachsene deutsche Bevölkerung wurden die Daten der beiden unabhängigen 24 h-Recalls der Nationalen Verzehrstudie II (NVS II) herangezogen, die in einem computergestützten Interview mittels „EPIC-SOFT“ erhoben wurden (Krems *et al.* 2006; MRI 2008). Es wurden Daten von 13.926 Personen, von denen beide Interviews vorlagen, ausgewertet. Aufgrund des Vorliegens von Verzehrangaben zu einzelnen Tagen ist die Methode der 24 h-Recalls sowohl für Expositionsabschätzungen bei akuten als auch bei chronischen Risiken geeignet.

Die Auswertungen für die Kinder beruhen auf den Daten der VELS-Studie (Banasiak *et al.* 2005; Heseke *et al.* 2003). Die VELS-Studie wurde zwischen 2001 und 2002 an 816 Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen 6 Monaten bis unter 5 Jahren in ganz Deutschland durchgeführt. Für die vorliegende Aufnahmeberechnung werden die Daten der Kleinkinder im Alter von 2 bis unter 5 Jahren verwendet. Die Eltern haben für jedes Kind zweimal 3-Tage-Ernährungsprotokolle über alle verzehrten Lebensmittel geführt. Für die Aufnahmeberechnungen wurden die Verzehrdaten der Kinder bezogen auf das individuelle Körpergewicht zugrunde gelegt. Aufgrund des Vorliegens von Verzehrangaben zu einzelnen Tagen sind die 2x3-Tage-Ernährungsprotokolle sowohl für Expositionsschätzungen bei akuten als auch bei chronischen Risiken geeignet.

3.1.5.3 Allgemeine Aspekte zur Expositions Betrachtung im Rahmen dieser Stellungnahme

Da für hanfhaltige Lebensmittel keine Verzehrdaten vorliegen, kann eine Expositionsschätzung im klassischen Sinne nicht erfolgen. Bei der vorliegenden Betrachtung zur akuten Aufnahme von Gesamt- Δ^9 -THC wird deshalb die Verzehrmenge bestimmt, die zur Überschreitung der ARfD von 0,001 mg/kg für Δ^9 -THC führt. Als Grundlage für den Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalt für diese Berechnung dienen dabei auf der einen Seite die jeweiligen Richtwerte des BgVV (für die Beurteilung des Schutzniveaus der Richtwerte); auf der anderen Seite die aktuell gemessenen Gehaltsdaten (für die Abschätzung der gegenwärtig möglichen Verbraucherexposition). Unter der Annahme, dass die Verzehrsmengen von hanfhaltigen Lebensmitteln denen anderer Lebensmittel derselben Gruppe entsprechen, werden die für Erwachsene und Kinder ermittelten tatsächlichen Mengen den abgeleiteten Verzehrsmengen, die zu einer Ausschöpfung der ARfD führen würden, gegenübergestellt. Sowohl für Erwachsene als auch für Kinder liegen in den hier betrachteten Daten keine Verzehrsmengen für Nahrungsergänzungsmittel vor, die für einen Vergleich herangezogen werden können. Für Nahrungsergänzungsmittel kann die Exposition aber im Einzelfall grundsätzlich auf Grundlage der empfohlenen täglichen Verzehrsmenge, die auf der Verpackung bzw. einer Packungsbeilage deklariert sein muss, ermittelt werden.

Aufgrund der in Kapitel 3.2.2 diskutierten analytischen Unsicherheiten bei der Erfassung von Gesamt- Δ^9 -THC bzw. der Einzelanalyten Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A sowie einer möglichen Umwandlung von Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC wird grundsätzlich Gesamt- Δ^9 -THC für die Betrachtungen zur Exposition herangezogen.

3.1.5.4 Betrachtung zur Exposition bei Ausschöpfung der Richtwerte des BgVV

Unter der Annahme, dass hanfhaltige Lebensmittel die Richtwerte des BgVV für Gesamt- Δ^9 -THC aufweisen, wurden die theoretischen Verzehrsmengen dieser Lebensmittel für Kinder und Erwachsene berechnet, bei denen die ARfD ausgeschöpft werden würde (siehe Abbildung 3 und 4). Diese Verzehrsmengen werden den Verzehrsmengen analoger Lebensmittel gegenübergestellt, die anhand der Daten der NVS II bzw. VELS ermittelt wurden. Für die „nicht-alkoholischen und alkoholischen Getränke“ erfolgte eine Beschränkung auf den Verzehr von Kräutertee. Grundlage dafür sind die hohen Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalte in Hanfttee, der größtenteils aus den Blättern der Hanfpflanze besteht und damit im weitesten Sinne mit Kräutertee zu vergleichen ist. Für Hanföl wurden Verzehrdaten von Speiseölen mit ähnlicher Verwendung (z. B. Oliven-, Kürbiskern-, Walnussöl) herangezogen, die nicht erhitzt werden. Bei der letzten Gruppe „alle anderen Lebensmittel“ wurde das 95. Perzentil der individuellen Summen der in Abbildung 5 unter diesem Punkt aufgeführten Lebensmittel berechnet.

Dementsprechend wird die ARfD bei Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalten in Höhe der Richtwerte bei Erwachsenen durch den Verzehr von 14 Litern für nicht-alkoholische und alkoholische Getränke erreicht. Im Vergleich dazu liegen die tatsächlichen akuten Verzehrsmengen für Kräutertee als Analogon für Hanftee bei 1,3 Litern (P95). Bei Hanföl würde ein Verzehr von 14 mL zum Erreichen der ARfD führen. Der tatsächliche kurzfristig hohe Verzehr für ähnliche Öle ist bei Erwachsenen jedoch mit 28,5 mL doppelt so hoch. Für alle anderen hanfhaltigen Lebensmittel liegt die Verzehrsmenge, die bei Erwachsenen in der Ausschöpfung der ARfD resultiert, bei 467 g. Dem gegenübergestellt zeigt sich in den Verzehrdaten für die Summe der betrachteten Lebensmittel in der BgVV-Gruppe für „alle anderen Lebensmittel“ ein höherer analoger Verzehr von 620 g.

Lebensmittelgruppen mit Richtwerten des BgVV für Gesamt- Δ^9 -THC	Richtwerte	Theoretische Verzehrsmenge bis zum Erreichen der ARfD (0,001mg/kg KG/d)		Reale Verzehrsmenge analoger Lebensmittel (P95, nur Verzehrer)		
	mg/kg	g/d bzw. mL/d	g/d bzw. mL/d pro kg KG ¹	% Verzehrer ²	g/d bzw. mL/d	g/d bzw. mL/d pro kg KG ³
Nicht-alkoholische und alkoholische Getränke	0,005	14.000	200,0	22*	1.300,0*	27,00*
Speiseöle	5	14	0,2	33	28,5	0,40
Alle anderen Lebensmittel	0,15	466,7	6,7	95	620	8,76

Abbildung 3: Verzehrsermittlung für Erwachsene basierend auf den Richtwerten des BgVV. Berechnung der theoretischen Verzehrsmenge, die basierend auf den Richtwerten des BgVV erforderlich wäre, um die ARfD für Δ^9 -THC zu erreichen sowie Gegenüberstellung der realen Verzehrsmenge analoger Lebensmittel, die im Rahmen der NVS II für Erwachsene ermittelt wurde;¹ Standard-Körpergewicht von 70 kg; ² Anteil der Verzehrer analoger hanfhaltiger Lebensmittel ist vermutlich deutlich geringer, dies hat jedoch vermutlich keinen relevanten Einfluss auf die an einem einzelnen Tag verzehrten Mengen; ³ individuelle Körpergewichte; * bezieht sich ausschließlich auf Verzehr von Kräutertee; Annahme: Übergang von Gesamt- Δ^9 -THC in das Getränk = 100 %.

Aufgrund des geringeren Körpergewichtes bei Kindern liegen bei Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalten in Höhe der Richtwerte die absoluten Verzehrsmengen bis zum Erreichen der ARfD deutlich unterhalb der der Erwachsenen. So bedingt der Verzehr von 3,2 Litern hanfhaltigen Getränken, 3,2 mL Hanföl oder 108 g anderer hanfhaltiger Lebensmittel eine Ausschöpfung der ARfD bei Kindern. Im Vergleich dazu ist der tatsächliche akute Verzehr von Kräutertee als Analogon für Hanftee mit etwa 900 mL niedriger. Bei Speiseölen (17,4 mL) und allen anderen Lebensmitteln (518,5 g) ist er jedoch deutlich höher (siehe Abbildung 4).

Lebensmittelgruppen mit Richtwerten des BgVV für Gesamt- Δ^9 -THC	Richtwerte	Theoretische Verzehrsmenge bis zum Erreichen der ARfD (0,001mg/kg KG/d)		Reale Verzehrsmenge analoger Lebensmittel (P95, nur Verzehrer)		
	mg/kg	g/d bzw. mL/d	g/d bzw. mL/d pro kg KG ¹	% Verzehrer ²	g/d bzw. mL/d	g/d bzw. mL/d pro kg KG ³
Nicht-alkoholische und alkoholische Getränke	0,005	3.230,0	200,0	29*	899,0*	59,93*
Speiseöle	5	3,2	0,2	66	17,4	1,07
Alle anderen Lebensmittel	0,15	107,7	6,7	100	518,5	31,79

Abbildung 4: Verzehrsermittlung für Kinder basierend auf den Richtwerten des BgVV. Berechnung der theoretischen Verzehrsmenge, die basierend auf den Richtwerten des BgVV erforderlich wäre, um die ARfD für Δ^9 -THC zu erreichen sowie Gegenüberstellung der realen Verzehrsmenge analoger Lebensmittel, die im Rahmen der VELS für Kinder ermittelt wurde;¹ Standard-Körpergewicht von 16,15 kg; ² Anteil der Verzehrer analoger hanfhaltiger Lebensmittel ist vermutlich deutlich geringer, dies hat jedoch vermutlich keinen relevanten Einfluss auf die an einem einzelnen Tag verzehrten Mengen ³ individuelle Körpergewichte; * bezieht sich ausschließlich auf Verzehr von Kräutertee; Annahme: Übergang von Gesamt- Δ^9 -THC in das Getränk = 100 %.

3.1.5.5 Gehaltsdaten der amtlichen Lebensmittelüberwachung zu Gesamt- Δ^9 -THC

Zur Beurteilung der aktuellen Datenlage hinsichtlich Gesamt- Δ^9 -THC in Lebensmitteln wurde eine Datenabfrage bei den Ländern über das BVL durchgeführt. Daraufhin wurden dem BfR Daten aus den Jahren 2007 bis 2016 als Einzeldaten für 261 Datensätze bezogen auf 210 Proben zur Verfügung gestellt. Dabei bezieht sich der Großteil der Daten (n=210) auf Δ^9 -THC, gefolgt von Δ^9 -THCA-A (n=44) und Gesamt- Δ^9 -THC (n=7). Aufgrund der analytischen Herausforderung hinsichtlich der selektiven Erfassung von Δ^9 -THC und der möglichen Umwandlung von Δ^9 -THCA-A in das toxikologisch relevante Δ^9 -THC erfolgt die Auswertung aller verschiedenen Parameter zusammen unter der Bezeichnung Gesamt- Δ^9 -THC. Weiterhin setzen sich die Daten aus 228 Planproben, 24 Verdachts-/Verfolgs- und Beschwerdeproben, einer Monitoring-Projektprobe und acht Proben mit sonstigem Probeentnahmegrund zusammen. Da die Gehaltsdaten für eine akute Aufnahmeschätzung verwendet werden, wurde für die vorliegende Auswertung keine Unterscheidung der Probeentnahmegründe vorgenommen.

Werte unterhalb der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen (NWG/BG) wurden nach den drei Ansätzen des modifizierten lower bound, des medium bound und des upper bound berücksichtigt. Beim modifizierten lower bound werden die Werte unterhalb der Nachweisgrenze auf null und die Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze auf die Nachweisgrenze gesetzt. Wenn keine Information zur Nachweisgrenze vorlag, wurde der entsprechende Wert ebenfalls auf null gesetzt. Der medium bound berücksichtigt die Werte unterhalb der NWG/BG mit dem halben Wert der jeweiligen NWG/BG. Beim upper bound Ansatz wurden die Werte unterhalb der NWG/BG auf die entsprechende NWG/BG gesetzt.

Abbildung 5 stellt die Gehaltsdaten für Gesamt- Δ^9 -THC in den vom BgVV aufgestellten Lebensmittelgruppen sowie ggf. den jeweils zuzuordnenden Lebensmitteln dar und benennt den prozentualen Anteil an Proben, die die jeweiligen Richtwerte des BgVV überschreiten. Aufgrund ihrer besonderen Stellung werden die Nahrungsergänzungsmittel gesondert aufgeführt. Die Gehalte von Tee und Kaffee wurden im Pulver gemessen und für die vorliegende Auswertung auf das verzehrfertige Getränk umgerechnet. Hierfür wurden die Annahmen getroffen, dass 100 % des Gesamt- Δ^9 -THC in das Getränk übergeht und 2 g Tee in 200 mL Aufguss (Faktor 0,01) bzw. 8 g Kaffeepulver in 160 mL Kaffeegetränk (Faktor 0,05) (EFSA 2012) resultieren. Die Annahme eines 100 %-igen Übergangs ist aus Sicht des BfR gerechtfertigt, da experimentelle Daten zum Übergang auf starke Schwankungen hinweisen (siehe Kapitel 3.2.2). Dabei enthält die Gruppe der nicht-alkoholischen und alkoholischen Getränke zum einen Gehalte zu Gesamt- Δ^9 -THC in Tee und teeähnlichen Erzeugnissen, wie Hanfblätterttee und Kräutertee. Hier liegen die Werte im 95. Perzentil (medium bound) bei 1,41 mg/kg Gesamt- Δ^9 -THC im Aufguss. Zum anderen liegen drei Proben zu Kaffee vor, die jedoch alle unterhalb der Nachweis- und Bestimmungsgrenze waren. Des Weiteren weisen alkoholfreie Getränke (Getränke mit Hanf, Eistee, Energy-/Fitnessgetränke) einen Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalt von 0,02 mg/kg (95. Perzentil, medium bound) auf. Die Biere und bierähnlichen Getränke zeigen einen deutlich niedrigeren Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalt von 0,003 mg/kg (95. Perzentil, medium bound). Lediglich ein Wert wurde für weinähnliche Getränke (Wein aus Honig) gemessen, der allerdings unterhalb der NWG/BG lag. Eine ebenfalls sehr geringe Probenzahl (n=2) liegt für Spirituosen (Wodka, Likör aus sonstigen Kräutern/Gewürzen/ Blüten) vor, die einen Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalt von 0,21 mg/kg (95. Perzentil, medium bound) aufweisen. Damit wird der Gesamt- Δ^9 -THC-Richtwert von 0,005 mg/kg bei allen Getränken außer den Bieren von 22 % bis zu 100 % der Proben überschritten. Die Lebensmittelgruppe „alle anderen Lebensmittel“ enthält eine Vielzahl verschiedener hanfhaltiger Lebensmittel. Dazu gehören die Ausgangsprodukte Hanfsaat bzw. Hanfsamen, die mit 7,4 mg/kg (95. Perzentil, medium bound) vergleichsweise hohe Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalte aufweisen. Die weiteren in Abbildung 5 aufgeführten Werte sind mit sehr niedrigen Probenzahlen verknüpft und lassen keine Aussagen über die Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalte der tatsächlich auf dem deutschen Markt verfügbaren Lebensmittel in diesen einzelnen Gruppen zu. So liegen für Blattgemüse (getrocknet), Wurstwaren (Knacker/Brühwürstchen), Bonbons, Pesto und Milch jeweils nur eine Probe vor. Hinsichtlich der Probe „Milch“ geben die Daten aus dem Monitoring keine genauere Spezifizierung an. Es wird hier die Annahme getroffen, dass es sich um ein Milchimitat, also um Hanfmilch, handelt, die einen Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalt von 0,1 mg/kg aufzeigt. Eine Überschreitung der Gesamt- Δ^9 -THC-Richtwerte liegt bei den Hanfsamen (75 %), dem Blattgemüse (100 %), den feinen Backwaren (50 %), den Back-/Brotmischungen (33 %), den Brotaufstrichen (50 %) und Pesto (100 %) vor. Sehr hohe Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalte sind mit 1230 mg/kg (95. Perzentil, medium bound) bei den hanfhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln zu finden. Hier überschreiten nahezu alle Proben (94 %) den Richtwert von 0,15 mg/kg.

Lebensmittelgruppen und Lebensmittel	N	Proben mit Gehalten unter der NWG/BG [%]	modifizierter lower bound ¹			medium bound ²			upper bound ³			Proben mit Gehalten ober- halb der Richt- werte des BgVV [%]
			P50	P95 [mg/kg]	Max	P50	P95 [mg/kg]	Max	P50	P95 [mg/kg]	Max	
Nicht-alkoholische und alkoholische Getränke*	87	58	0	0,66	5,88	0,001	0,66	5,88	0,003	0,66	5,88	38
Tees und teeähnliche Erzeugnisse*	23	9	0,17	1,41	5,88	0,17	1,41	5,88	0,17	1,41	5,88	87
Kaffee*	3	100	0	0	0	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0
Alkoholfreie Getränke	50	74	0	0,02	0,08	< 0,001	0,02	0,08	0,001	0,02	0,10	22
Biere, bierähnliche Getränke	8	75	0	0,003	0,003	< 0,001	0,003	0,003	0,001	0,003	0,003	0
Weinähnliche Getränke	1	100	0	0	0	0,03	0,03	0,03	0,05	0,05	0,05	100
Spirituosen	2	50	0,1	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	50

Speiseöle (Hanföl)	55	20	2,0	47,0	232,8	2,0	47,0	232,8	2,6	47,0	232,8	35
Alle anderen Lebensmittel	102	9	0,29	4,05	105,0	0,29	4,05	105,0	0,29	4,05	105,0	61
Hanfsaat/Hanfsamen	72	1	0,5	7,4	105,0	0,5	7,4	105,0	0,5	7,4	105,0	75
Blattgemüse, getrocknet	1	0	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	100
Brote und Kleingebäcke	2	0	0,05	0,07	0,07	0,05	0,07	0,07	0,05	0,07	0,07	0
Feine Backwaren	8	0	0,18	0,55	0,55	0,18	0,55	0,55	0,18	0,55	0,55	50
Getreideprodukte, Back-/Brotmischung**	3	0	0,09	0,24	0,24	0,09	0,24	0,24	0,09	0,24	0,24	33
Wurstwaren	1	0	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0
Milch	1	0	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0
Milchprodukte	4	75	0	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0
Brotaufstrich	2	0	0,23	0,39	0,39	0,23	0,39	0,39	0,23	0,39	0,39	50
Schokoladen	4	50	0,07	0,14	0,14	0,07	0,14	0,14	0,10	0,14	0,14	0
Bonbons	1	100	0	0	0	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0

Fertiggericht	2	100	0	0	0	0,004	0,004	0,004	0,007	0,007	0,007	0
Pesto	1	0	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	100
Nahrungsergänzungsmittel	17	0	1,14	1230,0	1230,0	1,14	1230,0	1230,0	1,14	1230,0	1230,0	94

Abbildung 5: Gehalte von Gesamt- Δ^9 -THC in Lebensmittelgruppen bzw. Lebensmitteln (BVL, 2007-2016). Für die vom BgVV etablierten Lebensmittelgruppen sowie ggf. darunter einzuordnende Lebensmittel sind die verfügbaren Gehaltsdaten zu Gesamt- Δ^9 -THC dargestellt. Außerdem ist der zugrundeliegende Probenumfang, der Prozentsatz der Proben mit Gehalten unter der NWG/BG sowie der Prozentsatz der Proben mit Gehalten oberhalb der bestehenden Richtwerte des BgVV von 0,005 mg/kg für nicht-alkoholische und alkoholische Getränke, 5 mg/kg für Speiseöle und 0,15 mg/kg für alle anderen Lebensmittel angegeben. Für einen Vergleich wird das 95. Perzentil des medium bound herangezogen. ¹ Werte < NWG = 0 und Werte < BG = NWG; ² Werte < NWG/BG = ½ NWG/BG; ³ Werte < NWG/BG = NWG/BG; * Annahme von 100 %-igem Übergang bei Tee und Kaffee; ** Trockenprodukt.

3.1.5.6 Betrachtungen zur Exposition basierend auf den Gehaltsdaten zu Δ^9 -THC

Für die Betrachtung der möglichen Exposition gegenüber Gesamt- Δ^9 -THC durch Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel wurden Stellvertreterlebensmittel ausgewählt. Für diese wurden – basierend auf den im Monitoring gemessenen Gehalten im 95. Perzentil – Verzehrsmengen berechnet, die zu einer Ausschöpfung der ARfD führen würden. Für die BgVV-Gruppe der nicht-alkoholischen und alkoholischen Getränke wurde der Hanfttee als Stellvertreterlebensmittel aufgrund der hohen Gehalte gewählt (siehe Abbildung 5). Bei den Speiseölen wurden die Daten für Hanföl verwendet.

Lebensmittel	Gehalte von Gesamt- Δ^9 -THC [mg/kg; medium bound; P95]	Theoretische Verzehrsmenge bis zum Erreichen der ARfD (0,001mg/kg KG/d)		Reale Verzehrsmenge analoger Lebensmittel (P95, nur Verzehrer)		
		g/d bzw. mL/d	g/d bzw. mL/d pro kg KG ¹	% Verzehrer ²	g/d bzw. mL/d	g/d bzw. mL/d pro kg KG ³
Nicht-alkoholische und alkoholische Getränke						
Hanfttee	1,41	49,6	0,71	22	1300,0	27,00
Speiseöle						
Hanföl	47	1,5	0,02	33	28,5	0,40
Alle anderen Lebensmittel						
Teigwaren	n. v.	n. v.	n. v.	35	340	4,59
Hanfsamen	7,4	9,5	0,14	1	95,0	1,10
Brot, Brötchen	0,07	1000,0	14,29	87	316,0	4,33
Salzgebäck, Kräcker	n. v.	n. v.	n. v.	1	200,0	2,48
Kekse	0,55	127,3	1,82	11	100,0	1,44
Müsli, Getreideflocken	n. v.	n. v.	n. v.	13	150,0	1,94
Müsliriegel	n. v.	n. v.	n. v.	2	114,0	1,49
Dessert (Joghurt, Pudding)	0,001	7000,0	1000,00	37	391,4	5,26
Hanfmilch	0,1	700,0	10,00	1	912,5	8,80

Abbildung 6: Verzehrermittlung für Erwachsene basierend auf Gehaltsdaten der amtlichen Lebensmittelüberwachung. ¹ Standard-Körpergewicht von 70 kg; ² Anteil der Verzehrer analoger hanfhaltiger Lebensmittel ist vermutlich deutlich geringer, dies hat jedoch vermutlich keinen relevanten Einfluss auf die an einem einzelnen Tag verzehrten Mengen; ³ individuelle Körpergewichte; n. v. = nicht verfügbar.

Für die BgVV-Gruppe aller anderen Lebensmittel erfolgte eine größere Auswahl an Stellvertreterlebensmitteln nach drei Kriterien: 1. Auffälligkeiten in den Gehaltsdaten, 2. Häufiges Vorkommen von Produktneuheiten in der MINTEL-Datenbank und 3. Erwartung von hohen

Verzehrmengen. So werden hier Teigwaren (Nudeln), Hanfsamen, Brot und Brötchen, Salzgebäcke, Kekse, Müsli und –riegel sowie Desserts mit Hanf und Hanfmilch betrachtet. Wie in Abbildung 6 zu sehen, führen die hohen Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalte in Hanftee bereits bei einem täglichen Verzehr von etwa 50 mL bei Erwachsenen zu einer 100 %-igen Ausschöpfung der ARfD. Der tatsächliche akute Verzehr (P95) für Kräutertee als Analogon liegt mit 1,3 Litern jedoch deutlich höher. Bei Hanföl ergibt sich bei Ausschöpfung der ARfD ein theoretischer Verzehr auf Basis der gemessenen Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalte von 1,5 mL, welcher einem tatsächlichen Verzehr (P95) ähnlicher Speiseöle von 28,5 ml gegenübersteht. In der Gruppe „alle anderen Lebensmittel“ liegen die in der NVS II erfassten Verzehrmengen größtenteils unterhalb der Verzehrmengen, die zur Ausschöpfung der ARfD führen.

Lebensmittel	Gehalte von Gesamt- Δ^9 -THC [mg/kg; medium bound; P95]	Theoretische Verzehrmenge bis zum Erreichen der ARfD (0,001mg/kg KG/d)		Reale Verzehrmenge analoger Lebensmittel (P95, nur Verzehrer)		
		g/d bzw. mL/d	g/d bzw. mL/d pro kg KG ¹	% Verzehrer ²	g/d bzw. mL/d	g/d bzw. mL/d pro kg KG ³
Nicht-alkoholische und alkoholische Getränke						
Hanftee	1,41	11,5	0,71	29	899,0	59,93
Speiseöle						
Hanföl	47	0,3	0,02	66	17,4	1,07
Alle anderen Lebensmittel						
Teigwaren	n. v.	n. v.	n. v.	25	220,0	12,65
Hanfsamen	7,4	2,2	0,14	23	15,0	0,82
Brot, Brötchen	0,07	230,7	14,29	99	166,0	9,92
Salzgebäck, Kräcker	n. v.	n. v.	n. v.	24	42,0	2,82
Kekse	0,55	29,4	1,82	40	60,0	3,76
Müsli, Getreideflocken	n. v.	n. v.	n. v.	12	109,0	7,71
Müsliriegel	n. v.	n. v.	n. v.	6	60,0	3,93
Dessert (Joghurt, Pudding)	0,001	16150,0	1000,00	75	350,0	20,85
Hanfmilch	0,1	161,5	10,00	1	750,0	57,25

Abbildung 7: Verzehrermittlung für Kinder basierend auf Gehaltsdaten der amtlichen Lebensmittelüberwachung. ¹ Standard-Körpergewicht von 16,15 kg; ² Anteil der Verzehrer analoger hanfhaltiger Lebensmittel ist vermutlich deutlich geringer, dies hat jedoch vermutlich keinen relevanten Einfluss auf die an einem einzelnen Tag verzehrten Mengen; ³ individuelle Körpergewichte; n. v. = nicht verfügbar.

Eine Ausnahme stellen die Hanfsamen dar, die entsprechend analoger Lebensmittel wie Sonnenblumen- oder Pinienkerne bei Erwachsenen in Höhe von 95 g (P95) verzehrt werden,

wobei die ARfD bereits bei einem Verzehr von 9,5 g ausgeschöpft wird. Hanfsamen werden zum einen als Zutat verwendet, können aber auch als Knabberartikel direkt verzehrt werden. Bei Kindern (Abbildung 7) ist die akute Verzehrsmenge (95. Perzentil) für Kräutertee mit etwa 900 mL weitaus größer als die Verzehrsmenge von 12 mL, bei welcher die ARfD im Hinblick auf Hanftée bereits ausgeschöpft würde. Für Hanföl liegt der Verzehr von vergleichbaren Speiseölen bei Kindern anhand von VELs bei 17,4 mL. Dieser Verzehr liegt deutlich über der theoretisch erlaubten Verzehrsmenge von 0,3 mL, welche bereits zu einer Ausschöpfung der ARfD führen würde. In der Gruppe „alle anderen Lebensmittel“ liegen die realen Verzehrsmengen analoger Lebensmittel über den theoretisch erlaubten Verzehrsmengen für Hanfsamen, Kekse und Hanfmilch. Bei Brot/Brötchen und Desserts bleiben die analogen Verzehrsmengen unterhalb der Mengen, welche die ARfD ausschöpfen würden.

3.1.6 Risikocharakterisierung

Nach Ableitung einer ARfD von 0,001 mg/kg KG für die orale Aufnahme von Δ^9 -THC durch die EFSA im Jahr 2015 soll im Rahmen dieser Stellungnahme überprüft werden, ob die durch das BgVV im Jahr 2000 veröffentlichten Richtwerte für Δ^9 -THC-Gehalte in verzehrsfertigen Lebensmitteln aus toxikologischer Sicht weiterhin als Beurteilungsgrundlage geeignet sind. Für diese Beurteilung wären neben dem toxikologischen Referenzpunkt in Form der ARfD Daten zum Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel erforderlich. Hanfhaltige Lebensmittel gehören zu den selten verzehrten Lebensmitteln, weshalb weder für Kinder noch für Erwachsene entsprechende Verzehrdaten vorlagen. Die im Rahmen dieser Stellungnahme verwendeten Verzehrdaten beschränken sich daher auf analoge Lebensmittelkategorien (wie in Kapitel 3.1.5 beschrieben), denen auch die jeweiligen hanfhaltigen Lebensmittel zuzuordnen wären. Eine Expositionsabschätzung im klassischen Sinne war somit nicht möglich. Mögliche gesundheitliche Risiken wurden stattdessen anhand von Modellrechnungen abgeschätzt.

In einem ersten Schritt wurde untersucht, ob die im Jahr 2000 etablierten Richtwerte für maximale Δ^9 -THC-Gehalte in Lebensmitteln auf der Grundlage aktuell verfügbarer Verzehrdaten aus toxikologischer Sicht noch als Beurteilungsgrundlage geeignet sind. Dazu wurde folgendermaßen vorgegangen:

1. Unter der Annahme, dass hanfhaltige Lebensmittel die Richtwerte des BgVV für Δ^9 -THC aufweisen, wurden die theoretischen Verzehrsmengen dieser Lebensmittel für Kinder und Erwachsene berechnet, bei denen die ARfD ausgeschöpft würde.
2. Gegenüberstellung der theoretischen Verzehrsmengen mit realen Verzehrsmengen analoger Lebensmittel, die anhand der Daten der NVS II bzw. VELs ermittelt wurden.

Die einzelnen Berechnungen sind in Kapitel 3.1.5.4 dargestellt. Es muss berücksichtigt werden, dass die folgende Beurteilung nicht auf einer klassischen Expositionsabschätzung beruht, sondern dass dem verwendeten Vergleichsszenario die Annahme zugrunde liegt, dass sich der Verzehr hanfhaltiger und analoger Lebensmittel gleicht. Der Vergleich ist daher möglicherweise mit einer Ungenauigkeit behaftet. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass sich die betrachteten Lebensmittel im Wesentlichen hinsichtlich der Verzehrshäufigkeit und dem Anteil Verzehrer in der Bevölkerung unterscheiden, jedoch vergleichbar hinsichtlich der an einem Tag einmalig verzehrten Mengen sind. Damit werden die Unsicherheiten für eine grobe Abschätzung der Akutexposition als akzeptabel angesehen. Diese Modellrechnung erlaubt aus Sicht des BfR die bestmögliche Annäherung an die Fragestellung. Da für die

Betrachtung insbesondere die akute Toxizität zu berücksichtigen ist, werden sowohl die Gehaltsdaten als auch die Verzehrdaten im 95. Perzentil (medium bound) berücksichtigt. Im Gesamtbild ergibt sich folgendes Ergebnis:

a) Richtwert für nicht-alkoholische und alkoholische Getränke

Die Beurteilung des Richtwerts für nicht-alkoholische und alkoholische Getränke erfolgte ausschließlich auf Grundlage des möglichen Verzehrs von hanfhaltigen teeähnlichen Erzeugnissen. Als Referenz dienten Verzehrdaten zu Kräutertee. Es ist festzustellen, dass die Verzehrmenge, die bei Einhaltung der Richtwerte zum Erreichen einer Δ^9 -THC-Dosis in Höhe der ARfD führen würde – sowohl für Erwachsene (~ 14 L) als auch für Kinder (~ 3 L) – deutlich größer ist als die tatsächlich Verzehrmenge von Kräutertee (Erwachsene: ~ 1,3 L; Kinder: ~ 0,9 L).

b) Richtwert für Speiseöle

Für die Beurteilung des Richtwerts für Speiseöle wurde der theoretische Verzehr von Hanföl und als Referenz die Verzehrsmengen analoger Speiseöle herangezogen. Während ein theoretischer Verzehr von ~ 14 mL Hanföl bei Erwachsenen bzw. ~ 3 mL bei Kindern ausreichen würde, um bei Ausschöpfung der Richtwerte eine Δ^9 -THC-Dosis in Höhe der ARfD aufzunehmen, liegt die tägliche Verzehrmenge analoger Speiseöle deutlich höher (Erwachsene: ~ 28,5 mL; Kinder: ~ 17,4 mL). Auf Grundlage dieser Daten erscheint – unter Annahme einer ähnlichen Verzehrmenge hanfhaltiger und analoger Lebensmittel – eine Überschreitung der ARfD sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern allein durch Verzehr von Hanföl als wahrscheinlich.

c) Richtwert für alle anderen Lebensmittel

Einer theoretisch akzeptablen Verzehrsmenge von 467 g bei Erwachsenen bzw. 108 g bei Kindern steht in dieser Lebensmittelgruppe ein Verzehr analoger Lebensmittel von 620 g bei Erwachsenen bzw. 519 g bei Kindern gegenüber. Auch in dieser Lebensmittelgruppe ist also der tatsächliche Verzehr der analogen Lebensmittel gegenüber dem theoretisch erlaubten Verzehr bis zur Ausschöpfung der ARfD höher.

Die Modellrechnung zeigt, dass zumindest bei Vielverzellern die ARfD bereits durch Verzehr einzelner Lebensmittel deutlich überschritten werden könnte. Besonders ausgeprägt sind die sich aus diesem Vergleichsszenario ergebenden Überschreitungen bei Kindern. Auf dieser Grundlage ist in Frage zu stellen, ob die im Jahr 2000 durch das BgVV veröffentlichten Richtwerte für Δ^9 -THC-Gehalte in Lebensmitteln aus toxikologischer Sicht weiterhin als Beurteilungsgrundlage geeignet sind.

In einem zweiten Schritt wurde eine Betrachtung zur Exposition basierend auf realen Daten zu Gehalten an Gesamt- Δ^9 -THC hanfhaltiger Lebensmittel durchgeführt.

Aus Daten der amtlichen Lebensmittelüberwachung (siehe Kapitel 3.1.5.5) wird ersichtlich, dass bereits die bestehenden Richtwerte des BgVV für Δ^9 -THC-Gehalte in hanfhaltigen Lebensmitteln zum Teil deutlich überschritten werden. Bei der Lebensmittelgruppe der nicht-alkoholischen und alkoholischen Lebensmittel erlauben die verfügbaren Gehaltsdaten aufgrund des Probenumfangs primär eine Beurteilung von teeähnlichen Erzeugnissen und alkoholfreien Getränken. Während bei den alkoholfreien Getränken nur bei 22 % der Proben eine Überschreitung festzustellen ist und die Gehalte (P95, medium bound) mit 0,02 mg/kg nur

moderat über dem bestehenden Richtwert von 0,005 mg/kg liegen, ist eine Überschreitung bei den teeähnlichen Erzeugnissen bei 87 % der Proben zu verzeichnen und auch die Gehalte (P95, medium bound) sind hier mit 1,41 mg/kg deutlich höher. Auch bei den Hanfölen erlaubt der Probenumfang eine Beurteilung der Gehaltsdaten. In diesem Fall zeigen 35 % der Proben eine Überschreitung des Richtwerts, der Gehalt (P95, medium bound) ist mit 47 mg/kg deutlich gegenüber dem Richtwert von 5 mg/kg erhöht. Bei allen anderen Lebensmitteln liegen aussagekräftige Daten nur zu Hanfsamen vor. Bei diesen überschreiten 75 % der Proben den bestehenden Richtwert, wobei der Gehalt (P95, medium bound) mit 7,4 mg/kg deutlich oberhalb des Richtwerts von 0,15 mg/kg liegt. Eine Sonderstellung nehmen die hanfbasierten Nahrungsergänzungsmittel ein, bei denen 94 % der Proben die bestehenden Richtwerte überschritten und bei denen die Gehalte (P95, medium bound) mit 1230 mg/kg ausgesprochen hoch lagen.

Aufgrund des Fehlens von Verzehrdaten zu hanfhaltigen Lebensmitteln erfolgte die Abschätzung möglicher gesundheitlicher Risiken auch hier anhand einer Modellrechnung. Für die Berechnung der theoretischen Verzehrsmengen bis zum Erreichen der ARfD wurden in diesem Fall die realen Gehaltsdaten verwendet.

Basierend auf den Gehaltsdaten dürften Erwachsene bis zu ~ 50 mL Hanftée und Kinder bis zu ~ 12 mL Hanftée trinken, um die ARfD nicht zu überschreiten. Dem stehen deutlich höhere Aufnahmemengen des analogen Lebensmittels in Form von Kräutertée gegenüber (Kinder: ~ 900 mL; Erwachsene: ~ 1300 mL). Auch für Hanföle ist die theoretisch erlaubte Verzehrsmenge sowohl bei Erwachsenen (~ 1,5 mL) als auch bei Kindern (~ 0,3 mL) deutlich kleiner als die Verzehrsmenge analoger Speiseöle (Erwachsene: ~ 29 mL; Kinder: ~ 17 mL). In der Gruppe „alle anderen Lebensmittel“ steht für Hanfsamen eine theoretisch erlaubte Verzehrsmenge von 9,5 g bei Erwachsenen und 2,2 g bei Kindern einer Verzehrsmenge analoger Lebensmittel von 95 g (Erwachsene) bzw. 15 g (Kinder) gegenüber. Für Nahrungsergänzungsmittel, die durch besonders hohe Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalte aufgefallen waren, liegen keinerlei Verzehrdaten vor, sodass hier keine allgemeine Beurteilung möglich ist. Übliche Empfehlungen zum täglichen Verzehr auf Verpackungen oder Packungsbeilagen derartiger Produkte liegen gemäß einer kurzen, nicht-repräsentativen Internetrecherche für einige Produkte allerdings um 1 g pro Tag. Auf Grundlage der gefundenen Gehalte ergibt sich in der Modellrechnung eine Exposition von mehr als 1 mg Gesamt- Δ^9 -THC pro Person und Tag.

Die Modellrechnung zeigt, dass zumindest bei Vielverzellern von hanfhaltigen Lebensmitteln die ARfD deutlich überschritten wird. Besonders ausgeprägt sind auch hier die sich aus diesem Vergleichsszenario ergebenden Überschreitungen bei Kindern. Der Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel mit den zugrunde liegenden Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalten kann aus Sicht des BfR zu einer Überschreitung der ARfD führen.

Es ist aus Sicht des BfR möglich, dass durch Verzehr hanfhaltiger Lebensmittel Δ^9 -THC-Dosen aufgenommen werden, die im Bereich der arzneilich eingesetzten Dosen von $\geq 2,5$ mg pro Person und Tag liegen. In diesen Fällen sind daher pharmakologische Wirkungen zu erwarten. Da in diesem Dosisbereich mit dem Auftreten von psychomotorischen Wirkungen gerechnet werden muss (FDA 2004; Hänsseler AG 2014), können sich aus dem Verzehr entsprechender hanfhaltiger Lebensmittel möglicherweise auch Einschränkungen hinsichtlich der Tauglichkeit im Straßenverkehr und bei der Bedienung gefährlicher Maschinen ergeben. Die psychomotorischen Effekte können durch alkoholische Getränke (Ballard and de Wit 2011; Chesher *et al.* 1976; Lukas and Orozco 2001) und bestimmte Arzneimittel (FDA 2004; Hänsseler AG 2014) verstärkt werden. Es stellt sich aus Sicht des BfR die Frage, ob hanfhalt-

tige Lebensmittel mit entsprechend hohen Δ^9 -THC-Gehalten – insbesondere solche, die Δ^9 -THC als Inhaltsstoff enthalten (u. a. Blätter und Blüten) – noch als Lebensmittel angesehen werden können.

Weitere relevante Gesichtspunkte

In den Samen der Hanfpflanzen werden üblicherweise keine Cannabinoide gebildet, so dass in geringen Mengen auftretendes Δ^9 -THC primär als eine Kontamination durch Kontakt mit anderen Δ^9 -THC-haltigen Pflanzenteilen angesehen wird (Ross *et al.* 2000). Die Gehalte in den Samen der Hanfpflanzen und den daraus hergestellten Lebensmitteln sollten sich aus Sicht des BfR daher durch geeignete verfahrenstechnische Maßnahmen reduzieren lassen. Eine Überschreitung der Richtwerte in den entsprechenden hanfhaltigen Lebensmitteln bzw. eine Überschreitung der AfRD könnte somit grundsätzlich vermieden werden.

Mit Ausnahme von Samen und Wurzeln befinden sich auf der gesamten Hanfpflanze Drüsenhaare, die ein Cannabinoid-haltiges Harz produzieren (Lachenmeier 2004). Bei hanfhaltigen teeähnlichen Erzeugnissen, die insbesondere aus Hanfblättern und ggf. Hanfblüten bestehen, ist Δ^9 -THC somit ein Inhaltsstoff. Der Δ^9 -THC-Gehalt unterliegt in Abhängigkeit von der Hanfsorte und verschiedenen Umweltfaktoren großen Schwankungen. Es ist aus Sicht des BfR zweifelhaft, ob die Gehalte in diesem Lebensmittel zuverlässig gesenkt werden können, um eine Überschreitung der Richtwerte in den entsprechenden hanfhaltigen Lebensmitteln bzw. eine Überschreitung der AfRD zu vermeiden.

Laut Weltrogenbericht des „Office of Drugs and Crime“ der Vereinten Nationen nutzen weltweit etwa 180 Millionen Menschen im Alter zwischen 15 und 64 Jahren *Cannabis*-Zubereitungen für nicht-medizinische Zwecke (UNODOC 2016). Schätzungen zufolge sind etwa 4-8 % der erwachsenen Bevölkerung während ihres Lebens von sogenannten „cannabis-use disorders“, also mit dem Konsum von *Cannabis* assoziierten Erkrankungen, betroffen. Dabei ist auch eine wachsende Nachfrage an diesbezüglichen Therapien zu verzeichnen (WHO 2016). Zu Rauschzwecken werden *Cannabis*-Zubereitungen üblicherweise geraucht. Die dabei aufgenommenen Dosen von Δ^9 -THC können starken Schwankungen unterliegen und lassen sich nicht eindeutig angeben. Schätzungen zur Aufnahme von Δ^9 -THC zu Rauschzwecken gehen von einer effektiven inhalativen Exposition von wenigen Milligramm pro Konsum bis zu einigen hundert Milligramm pro Tag aus (WHO 1997).

Neben dem bestimmungsgemäßen Gebrauch von hanfhaltigen Lebensmitteln ist aus Sicht des BfR auch die Möglichkeit einer missbräuchlichen Anwendung bestimmter Hanfprodukte gegeben. Während die Samen und das daraus gewonnene Öl natürlicherweise kein Δ^9 -THC enthalten, ist Δ^9 -THC bei den Blättern und Blüten ein Inhaltsstoff. Blätter und Blüten erscheinen dem BfR daher für die missbräuchliche Anwendung als besonders relevant. Auch bei den in Europa im Lebensmittelbereich eingesetzten Nutzhanfsorten darf der Δ^9 -THC-Gehalt noch bis zu 0,2 % (w/w) bezogen auf die Trockenmasse betragen. Aus 100 g Hanfblättern ließen sich daher theoretisch unter geeigneten Bedingungen bis zu 200 mg Δ^9 -THC extrahieren. Im Internet finden sich Empfehlungen, wie aus Lebensmittelhanf Δ^9 -THC extrahiert werden kann.

3.2 Qualität der verwendeten Daten

Im Folgenden werden die Konsequenzen vorhandener Datenlücken sowie die Qualität der verfügbaren und im Rahmen dieser Stellungnahme verwendeten Daten diskutiert.

3.2.1 Beurteilung der Datenlage aus toxikologischer Sicht

Im Zusammenhang mit der Beurteilung des Gefährdungspotenzials von Δ^9 -THC muss berücksichtigt werden, dass die durch EFSA abgeleitete ARfD für Δ^9 -THC von 0,001 mg/kg KG und Tag, wie auch die durch das BgVV abgeleitete Aufnahmeempfehlung von 0,001-0,002 mg/kg KG und Tag, primär auf Studien an kranken Personen beruhen (BgVV 1997; EFSA 2015). Kranke Individuen sollten grundsätzlich als besonders empfindliche Personengruppe angesehen werden. Bei den von der EFSA ebenfalls berücksichtigten Studien an gesunden Probanden (EFSA 2015) hatten die Probanden vor Studienteilnahme in der Vergangenheit bereits *Cannabis* konsumiert, weshalb diese aufgrund von Gewöhnungseffekten möglicherweise weniger empfindlich reagiert haben könnten.

Pharmakologische Wirkungen weiterer in der Hanfpflanze enthaltener Cannabinoide sind in der Literatur beschrieben (EFSA 2015; Izzo *et al.* 2009). Die Datenlage erlaubt aber gegenwärtig keine abschließende Beurteilung des sich daraus ergebenden Risikos.

Weiterhin sind stoffliche Wechselwirkungen denkbar, die die Wirkung von Δ^9 -THC beeinflussen können. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten ist eine abschließende Aussage über mögliche Interaktionen der insgesamt über 120 Cannabinoide miteinander und mit anderen Stoffen (z. B. Arzneimitteln, Lebensmittelinhaltsstoffen) bislang nicht möglich. Auch ist die klinische Bedeutung der bereits bekannten Wechselwirkungen nicht abschließend geklärt (EFSA 2015). Im konkreten Zusammenhang sind folgende Aspekte von Bedeutung:

- Wechselwirkungen zwischen Δ^9 -THC und anderen in der Hanfpflanze enthaltenen Cannabinoiden sind in der Literatur bisher in Einzelfällen beschrieben. Die klinische Bedeutung kann jedoch noch nicht abschließend bewertet werden. Vielfach erscheinen die bisher publizierten Beobachtungen in Teilen widersprüchlich (EFSA 2015).
- Alkoholische Getränke können die Wirkung von Δ^9 -THC verstärken (Ballard and de Wit 2011; Cheshier *et al.* 1976; Lukas and Orozco 2001).
- Aufgrund theoretischer Überlegungen erscheinen Wechselwirkungen mit einigen weiteren Lebensmitteln möglich. Die klinische Bedeutung im Einzelfall kann aber aufgrund verschiedenster Kombinationsmöglichkeiten und Aufnahmemengen nicht sicher abgeschätzt werden. Da die Metabolisierung des systemisch verfügbaren Δ^9 -THC über Enzyme des Cytochrom-P450-Systems (CYP) erfolgt, können zum Beispiel Substanzen, die die Aktivität von CYP-Enzymen modulieren, einen Einfluss auf die Plasmasiegel von Δ^9 -THC nehmen. Derartige Verbindungen finden sich unter anderem in Lebensmitteln (z. B. CYP-Hemmung durch Inhaltsstoffe in der Grapefruit oder CYP-Induktion durch Inhaltsstoffe in Johanniskraut (Aktories *et al.* 2009)), in Hanf (CYP-Hemmung durch verschiedene Cannabinoide (Stout and Cimino 2014)) oder in Arzneimitteln (CYP-Hemmung oder -Induktion; (Aktories *et al.* 2009)).
- Wechselwirkungen zwischen Δ^9 -THC und Arzneimitteln sind bekannt. Beispielsweise können Antidepressiva, aber auch Beruhigungsmittel und Antihistaminika die Wirkungen von Δ^9 -THC verstärken (FDA 2004). Die klinische Bedeutung im Einzelfall kann aber aufgrund verschiedener Kombinationsmöglichkeiten und Aufnahmemengen nicht sicher bewertet werden.

3.2.2 Beurteilung der Qualität der Datenlage aus chemisch-analytischer Sicht

Aufgrund einer Reihe von methodischen Limitationen lassen sich die tatsächlichen Gehalte von Δ^9 -THC in verschiedenen Lebensmitteln nicht exakt bestimmen. Im Folgenden sollen dabei insbesondere folgende Aspekte ausführlicher erörtert werden, die das Analyseergebnis beeinflussen können:

- Limitationen im Zusammenhang mit der Anwendung der amtlichen Untersuchungsmethode ASU L 47.00-9:2004-12
- Übergang von Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A aus dem Trockenmaterial in den wässrigen Aufguss
- Einfluss der Decarboxylierung von Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC während der Prozessierung des Lebensmittels

BfR kommt unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte zu dem Schluss, dass das von der Landesbehörde vorgeschlagene Vorgehen zu Ergebnissen führt, die den bestehenden Unsicherheiten ausreichend Rechnung tragen.

Beurteilung der amtlichen Untersuchungsmethode ASU L 47.00-9:2004-12

Die Landesbehörde schlägt vor, den Δ^9 -THC-Gehalt von hanfhaltigen teeähnlichen Erzeugnissen im trockenen Material unter Einsatz der amtlichen Untersuchungsmethode ASU L 47.00-9:2004-12 zu bestimmen: Nach Extraktion aus dem Trockenprodukt von 1 g fein vermahlener homogenisierter Probe mit Methanol wird Δ^9 -THC mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) nachgewiesen. Neben Δ^9 -THC wird auch Δ^9 -THCA-A mit Methanol extrahiert. Die hohen Temperaturen im Injektor des GC (250 °C) katalysieren eine Decarboxylierung von Δ^9 -THCA-A zu Δ^9 -THC, weshalb mit dieser Methode die Summe aus dem psychoaktiven Δ^9 -THC und der nicht psychoaktiven Δ^9 -THCA-A als Gesamt- Δ^9 -THC bestimmt wird. Die Methode wurde im Ringversuch mit 8 teilnehmenden Laboren überprüft (Heinke *et al.* 2002).

Aus Sicht der Analytik kann die Decarboxylierung von Δ^9 -THCA-A zu Δ^9 -THC zu einer Überbestimmung von Δ^9 -THC führen. Eine unvollständige Umwandlung von Δ^9 -THCA-A zu Δ^9 -THC im Injektor des GC würde eine Unterbestimmung des Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalts zur Folge haben. Die maximale Umsatzrate von Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC im GC-Ofen und im GC-Injektor beträgt ca. 70 % (Dussy *et al.* 2005), da Δ^9 -THC ab 160 °C auch einem thermischen Abbau unterliegt (Abbildung 8).

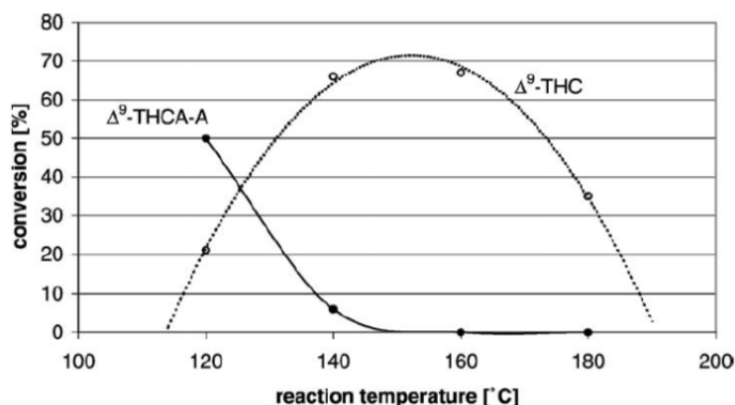


Abbildung 8: Umwandlung von Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC bei verschiedenen Temperaturen im GC-Ofen. Quelle: (Dussy *et al.* 2005).

Aus analytischer Sicht können Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)-MS/MS (Aizpurua-Olaizola *et al.* 2014) einzeln erfasst werden. Die superkritische Flüssigchromatographie (SFC) mit Photodiodenarray-Detektion – mit oder ohne Kopplung an ein Massenspektrometer – stellt ebenfalls ein geeignetes Verfahren für die Einzelbestimmung von sauren und neutralen Cannabinoiden dar (Wang *et al.* 2017). Die Extraktionseffizienz mit SFC (CO_2 und 20 % Ethanol als Begleitlösungsmittel) betrug für die Extraktion von Δ^9 -THC und weiteren Cannabinoiden aus 100 mg vermahlener Trockenmasse über 90 % (Omar *et al.* 2013). Diese Methoden wurden bisher nicht im Ringversuch validiert und ihre Eignung als offizielle Analysenmethode für die unterschiedlichen Lebensmittel muss noch geprüft werden. Weitere Cannabinoide in Hanfproben könnten mit dieser Methode ebenfalls erfasst werden.

Übergang von Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A aus dem Trockenmaterial in den wässrigen Aufguss

Das niederländische Amt für medizinisches Cannabis (*Office of Medicinal Cannabis, OMC*) empfiehlt Verbrauchern, Hanftee für medizinische Zwecke nach folgendem Standardprotokoll zuzubereiten: "1 g medizinisches Hanf wird in 1 L kochendes Wasser gegeben und 15 Minuten gekocht. Mithilfe eines Teesiebs werden Partikel abfiltriert. Anschließend kann der Tee sofort verwendet oder in einer verschlossenen Flasche mit Zugabe eines Löffels Kaffeeweißer bis zu 5 Tage im Kühlschrank gelagert werden" (Hazekamp *et al.* 2007; OMC 2017). Diese Art der Zubereitung wird im Falle des medizinischen Hanfes als „Standardtee“ bezeichnet (Hazekamp *et al.* 2007).

In Bezug auf den Übergang von Δ^9 -THC in die Aufgusslösung könnte die Löslichkeit des Δ^9 -THC in Wasser (2,8 mg/L bei 23 °C) aus analytischer Sicht einen limitierenden Faktor darstellen. Hazekamp *et al.* untersuchten, inwieweit die Cannabismenge, die Kochzeit, die Lagerung und die Verwendung von Lösungsvermittlern den Δ^9 -THC-Gehalt im verzehrsfertigen Aufguss von „Standardtee“ beeinflussen. Das für die Untersuchung verwendete Trockenprodukt hatte einen Δ^9 -THCA-A-Gehalt von 191 mg/g und einen Δ^9 -THC-Gehalt von 6 mg/g. Die Methode für die Extraktion und die für die Quantifizierung verwendete validierte HPLC-Methode sind veröffentlicht (Hazekamp *et al.* 2004; Hazekamp *et al.* 2007). Ein Liter Aufguss von 1 g Standardtee enthielt im Durchschnitt (von insgesamt 6 Aufgüssen) 10 mg Δ^9 -THC und 43 mg Δ^9 -THCA-A pro Liter mit Variationskoeffizienten von 15 % bzw. 12 %. Dieser Δ^9 -THC-Gehalt, der einer relativ geringen Schwankung unterlag, war vermutlich das Ergebnis

der Sättigung der Wasserphase mit Δ^9 -THC in Kombination mit einer moderaten Umwandlung von Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC.

Die Verwendung einer größeren Menge (1,5 g) des Trockenprodukts für die Zubereitung von 1 L Hanftee hatte keine Erhöhung des Δ^9 -THC- und Δ^9 -THCA-A-Gehalts zur Folge (begrenzte Löslichkeit). Bei Halbierung der Hanfmenge (0,5 g) halbierten sich auch die Δ^9 -THC- und Δ^9 -THCA-A-Gehalte im Aufguss. Eine Erhöhung der Kochzeit auf 30 Minuten, resultierte in höheren Δ^9 -THC-Gehalten, während die Gehalte von Δ^9 -THCA-A konstant blieben. Werden die Aufgüsse kühl gelagert (+4 bis +7 °C), verringert sich der Δ^9 -THC-Gehalt in der Wasserphase deutlich. Die Zugabe von Kaffeeweißer als Lösungsvermittler verhinderte diese Abnahme der Konzentration.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurden Wiederfindungsversuche mit Standards von Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A durchgeführt. Die Standards (10 mg Δ^9 -THC/L; 43 mg Δ^9 -THCA-A/L) wurden in 1 L kochendes Wasser dotiert. Die Wiederfindung von in kochendes Wasser dotiertem Δ^9 -THC betrug 17 % und die des Δ^9 -THCA-A 63 %. Dabei wurden 6,6 % der ursprünglich dotierten Δ^9 -THCA-A als Δ^9 -THC in der Wasserphase wieder gefunden. Der verbleibende Anteil Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A wurde in Form eines Rückstandes, der sich nach dem 15-minütigen Kochvorgang gebildet hatte, nachgewiesen. Daraus wurde gefolgert, dass sich eine gesättigte Δ^9 -THC-Lösung gebildet hatte und die Umwandlung von Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC durch die Decarboxylierungsreaktion in kochendem Wasser begrenzt ist. Die Ergebnisse der Dotierungsversuche lieferten detaillierte Einblicke in das chemische Verhalten von Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A während des Teeaufbereitungsprozesses. Relativ wurde mehr Δ^9 -THCA-A als Δ^9 -THC in kochendem Wasser gelöst, was vermutlich durch eine höhere Wasserlöslichkeit von Δ^9 -THCA-A (deprotonierter Zustand) im Vergleich zu Δ^9 -THC erklärt werden könnte. Ausgehend von der dotierten Konzentration von 10 mg Δ^9 -THC/L wurden 1,7 mg Δ^9 -THC/L (17 %) wiedergefunden. Dieser Wert liegt nur leicht unterhalb der maximalen Löslichkeit von Δ^9 -THC in Wasser (2,8 mg/L).

Lachenmeier et al. (2004) untersuchten Hanftee sowie Hanftee mit Früchten, Melisse oder Zitrone hinsichtlich ihres Δ^9 -THC-Gehalts im Trockenprodukt und im Aufguss. Für den Teeaufguss wurden 1,5 g des teeähnlichen Erzeugnisses mit 100 mL kochendem Wasser versetzt und nach einer Ziehzeit von 15 Minuten filtriert. Für die Extraktion der Cannabinoide aus dem Trockenprodukt sowie dem Teeaufguss wurden zum einen die *Headspace-Solid-Phase-Microextraction* (HS-SPME) und zum anderen eine Flüssig-Flüssig-Extraktion mit n-Hexan-Ethylacetat angewandt. Nach Extraktion der Analyten erfolgt für die Analyse mit GC-MS eine Derivatisierung mit *N*-Methyl-*N*-(trimethylsilyl)trifluoroacetamid (Silylierung). Es wird nicht beschrieben, ob diese Derivatisierung geeignet ist, die Decarboxylierung der mitextrahierten Δ^9 -THCA-A im Injektor des GC zu verhindern. Die angegebenen Gehalte für Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A wurden sowohl für die Teeblätter als auch für den Aufguss in mg/kg angegeben. Hieraus ergibt sich die Frage, ob die angegebene Konzentration sich auf die Aufgusslösung (mg/L) bezieht. Unter der Voraussetzung, dass sich die Gehalte auf einen Liter Aufguss beziehen, ist der Übergang von Δ^9 -THC aus 1,5 g Trockenprodukt in 100 mL Teeaufguss abgeleitet worden (Tabelle 1). Der Übergang von Δ^9 -THC aus reinem Hanfkraut beträgt für die HS-SPME 99 % und für die Flüssig-Flüssig-Extraktion 135 %. Mit der Annahme, dass derivatisiertes Δ^9 -THCA-A zu derivatisiertem Δ^9 -THC umgewandelt werden könnte, belegen die Daten von Lachenmeier et al. (2004) nicht, dass Obstbestandteile den Übergang von Δ^9 -THCA-A in die Aufgusslösung begünstigen. Der Übergang von Δ^9 -THC in die Aufgusslösung war bei teeähnlichen Erzeugnissen mit Zitrone (42 %; 32 %), Früchten (47 %,

85 %) oder Melisse (32 %; 18 %) niedriger als der Übergang von Δ^9 -THC aus reinem Hanfkraut.

Im Rahmen der Methodvalidierungsstudie zur ASU L 47.00-9:2004-12 waren hinsichtlich des Übergangs von Gesamt- Δ^9 -THC vom Trockenmaterial in den wässrigen Aufguss starke Schwankungen zu verzeichnen (Heinke *et al.* 2002). Die Streuungen der erzielten Messwerte waren so hoch, dass die Methode für Aufgüsse nicht in die Methodensammlung aufgenommen wurde. Die Inhomogenität des Probenmaterials und Unterschiede der Probenmatrix könnten hierfür Ursachen sein. Zur Klärung, ob eine salzsaure Extraktion die Extraktionseffizienz von Δ^9 -THCA-A signifikant beeinflusst, müssten aus Sicht der Analytik zunächst detaillierte Untersuchungen, die die Faktoren Inhomogenität, Probenmatrix und Extraktion einschließen, angestrebt werden.

Tabelle 1: Gehalt von Δ^9 -THC im Trockenprodukt (TP) sowie im Aufguss und der daraus berechnete Übergang von Δ^9 -THC aus dem TP in den Aufguss (1,5 g Tee in 100 mL Wasser). Die Gehalte wurden mittels GC-MS bestimmt. Nach (Lachenmeier *et al.* 2004).

Hanfhaltiges teeähnliches Erzeugnis	Extraktion	Δ^9 -THC				
		mg/kg TP	mg/kg Aufguss*	mg/1.5 g TP	mg/100 mL Aufguss	Übergang in % TP → Aufguss
Tee mit Früchten	SPME	4.37	0.05	0.0066	0.0050	76
	LLE	5.19	0.07	0.0078	0.0070	90
Tee (100 % Hanfblätter)	SPME	15.53	0.23	0.0233	0.0230	99
	LLE	19.72	0.40	0.0296	0.0400	135
Tee mit Früchten	SPME	5.73	0.04	0.0086	0.0040	47
	LLE	6.28	0.08	0.0094	0.0080	85
Tee mit Melisse	SPME	8.36	0.04	0.0125	0.0040	32
	LLE	11.11	0.03	0.0167	0.0030	18
Tee mit Zitrone	SPME	14.27	0.09	0.0214	0.0090	42
	LLE	14.38	0.07	0.0216	0.0070	32

* Angabe bezieht sich auf Aufgusslösung (1 L \pm 1 kg).

Einfluss der Decarboxylierung von Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC während der Prozessierung

Wang *et al.* (2016) untersuchten die Decarboxylierung von Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC in Abhängigkeit von der Temperatur mit Extrakten aus blühenden Knospen von *Cannabis sativa* L.. Beim Erhitzen trockener Extrakte aus *Cannabis sativa* L. nimmt die Umwandlung von Δ^9 -THCA-A zu Δ^9 -THC mit steigenden Temperaturen (z. B. 110 °C) und längerer Inkubationsdauer deutlich zu. Bei einer Temperatur von 85 °C, welche bei der Zubereitung eines Aufgusses in einer Tasse zu erwarten ist, ist auch nach einer 60-minütigen Inkubation die Decarboxylierung von Δ^9 -THCA-A nicht vollständig. Inwieweit sich diese Untersuchungen auf den Aufguss oder andere Lebensmittel übertragen lassen bleibt offen.

Fazit zur Analytik von Δ^9 -THC in Lebensmitteln

Insgesamt hat die Art der Herstellung des Aufgusses von hanfhaltigen teeähnlichen Erzeugnissen aus analytischer Sicht einen erheblichen Einfluss auf den Gehalt von Δ^9 -THC. Die verwendete Probenmenge, die Koch- bzw. Ziehzeit und auch der Zeitpunkt für den Beginn der Aufarbeitung des Aufgusses (Abkühlung auf Raumtemperatur, Aufarbeitung des heißen

Aufgusses etc.) sind von Bedeutung. Es existiert bis heute kein offizielles Verfahren, das die Zubereitung von standardisierten Teeaufgüssen beschreibt. Das Fehlen eines gut beschriebenen standardisierten Verfahrens für die Herstellung des Aufgusses erschwert auch die Etablierung einer standardisierten Analysenmethode.

Aus Sicht der Analytik müssen weitere Untersuchungen zur Inhomogenität von Proben, Probenmatrix und Extraktion durchgeführt werden.

Aufgrund des Fehlens anderer validierter Methoden kann die ASU L 47.00-9:2004-12 vorerst zur Bestimmung des Gesamt- Δ^9 -THC Gehalts in hanfhaltigen teeähnlichen Erzeugnissen eingesetzt werden, auch wenn dies möglicherweise eine Unterschätzung des Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalts bedeutet. Es muss dabei betont werden, dass die Methode Gesamt- Δ^9 -THC erfasst. Aus diesem Grund sollten die Gehaltsdaten auch mit dieser Nomenklatur versehen werden und eine verkürzte/vereinfachte Bezeichnung als Δ^9 -THC unbedingt vermieden werden. Sollen Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A getrennt ermittelt werden, ist diese Methode nicht geeignet. Hier sind andere Methoden, beispielsweise LC-MS/MS-Methoden anwendbar. Bislang wurden diese aber nicht in einem Ringversuch validiert.

Für die Ermittlung des Δ^9 -THC- und Δ^9 -THCA-A Gehalts in Aufgüssen ist sowohl die Homogenität der Probenmatrix als auch die Herstellung des Aufgusses zu berücksichtigen. Die Methode mit der der Aufguss analysiert werden soll, richtet sich dann nach den Anforderungen (Bestimmung des Gesamt- Δ^9 -THC Gehalts oder getrennte Analyse von Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A).

Aufgrund der bestehenden analytischen Unsicherheiten ist es aus Sicht des BfR gegenwärtig gerechtfertigt, den Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalt unter Verwendung der ASU L 47.00-9:2004-12 im Trockenmaterial zu ermitteln. Für die sich anschließende Beurteilung des verzehrsfertigen Aufgusses sollte ein 100 %-iger Übergang von Gesamt- Δ^9 -THC zugrundegelegt werden, da experimentelle Daten auf starke Schwankungen hinsichtlich des Übergangs hinweisen, so dass gegenwärtig nur auf diese Weise eine geeignete Beurteilungsgrundlage im Hinblick auf mögliche gesundheitliche Risiken entsteht.

3.2.3 Beurteilung der Qualität der zur Expositionsschätzung verwendeten Daten

Hanfhaltige Lebensmittel zählen zu den selten verzehrten Lebensmitteln, die in den vorliegenden Verzehrdaten für Kinder und Erwachsene nicht erfasst sind. Eine klassische Expositionsschätzung war aufgrund der fehlenden Verzehrdaten daher nicht möglich. Um die Exposition gegenüber Δ^9 -THC dennoch beurteilen zu können wurde ein Vorgehen gewählt, bei dem – basierend auf BgVV-Richtwerten bzw. gemessenen Gehaltsdaten – theoretische Verzehrsmengen ermittelt wurden, die einer Aufnahme in Höhe der ARfD entsprechen würden. Diese theoretischen Verzehrsmengen wurden mit den vorliegenden realen Daten zu Verzehrsmengen analoger Lebensmittel verglichen. Diesem Modellansatz liegt die Annahme zugrunde, dass der Verzehr hanfhaltiger und analoger Lebensmittel bezogen auf einen einzelnen Tag ähnlich ist. Diese Annahmen können die tatsächlichen Verzehrsmengen sowohl über- als auch unterschätzen.

Weiterhin sind für eine umfassende Expositionsschätzung nur wenige Gehaltsdaten zu Δ^9 -THC verfügbar. Wie bereits dargestellt ist die Bestimmung bei den aktuell angewandten Methoden mit zahlreichen Unsicherheiten behaftet. Zudem kann die Aussagekraft von Gehalts-

daten, durch die Verwendung unterschiedlicher Analysemethoden bei der Gehaltsbestimmung eingeschränkt sein. Problematisch ist hierbei insbesondere, dass einige Methoden den Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalt als Summe aus Δ^9 -THCA-A und Δ^9 -THC bestimmen, während andere Methoden selektiv nur Δ^9 -THC erfassen. Es ist außerdem möglich, dass Gesamt- Δ^9 -THC-Gehalte teilweise aus Gründen der „Vereinfachung“ fälschlicherweise als Δ^9 -THC deklariert sind.

Es muss zudem darauf hingewiesen werden, dass aufgrund der in Kapitel 3.2.2 diskutierten Aspekte ein vollständiger Übergang von Gesamt- Δ^9 -THC von der analysierten Trockenmasse hanfhaltiger teeähnlicher Erzeugnisse in den verzehrfertigen Aufguss angenommen wurde.

4 Handlungsrahmen/ Empfehlungen von Maßnahmen

- *Überarbeitung der Bestimmungsmethoden*

Gegenwärtig werden verschiedene Methoden zur Bestimmung des (Gesamt-) Δ^9 -THC-Gehalts in Lebensmitteln eingesetzt. Daneben existiert eine weitere Methode für die Gehaltsbestimmung in Pflanzenmaterial im Rahmen der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 809/2014 zur Überwachung der Δ^9 -THC-Gehalte von Nutzhansorten. Diese Methode erfasst Gesamt- Δ^9 -THC, die Gehaltangabe erfolgt hier entsprechend der Verordnung aber fälschlicherweise als Δ^9 -THC. Die Bestimmung ist bei allen Methoden mit zahlreichen Unsicherheiten behaftet. Für die Beurteilung der (Gesamt-) Δ^9 -THC-Gehalte in Lebensmitteln und idealerweise auch zur Überwachung der Gehalte von Nutzhansorten empfiehlt das BfR die Etablierung einheitlicher Methoden sowie ein harmonisiertes Vorgehen in den relevanten Regulationsbereichen, um eine vergleichbare Datengrundlage zu gewährleisten. Der gemessene Analyt ist eindeutig als Gesamt- Δ^9 -THC oder Δ^9 -THC zu deklarieren. Eine verkürzte Bezeichnung als Δ^9 -THC, wenn eigentlich Gesamt- Δ^9 -THC erfasst wurde, sollte unbedingt vermieden werden.

Wie ausführlich dargestellt empfiehlt das BfR weiterhin Untersuchungen zur Inhomogenität von Proben, Probenmatrix und Extraktion. Zur Untersuchung des Übergangs von Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A aus dem Trockenprodukt in die Aufgusslösung und für die Vergleichbarkeit der daraus gewonnenen Ergebnisse ist die Standardisierung der Zubereitung von Aufgüssen hanfhaltiger teeähnlicher Erzeugnisse erforderlich. Weiterhin sollte die Probenaufarbeitung für die jeweiligen hanfhaltigen Lebensmittelgruppen optimiert und für die Validierung des Analyseverfahrens eine Messtechnik gewählt werden, die Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA-A selektiv erfasst.

Es wird in diesem Zusammenhang eine Diskussion beispielsweise im „Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (ALS)“ angeregt.

Das BfR sieht zudem Forschungsbedarf im Hinblick auf quantitative Abschätzungen zur Umwandlung von Δ^9 -THCA-A in Δ^9 -THC während der Lebensmittelprozessierung.

Ein gegenwärtig am BfR initiiertes Forschungsprojekt soll den Transfer von Δ^9 -THC und Δ^9 -THC-Kongeneren aus hanfhaltigen Futtermitteln in die Milch von Kühen untersuchen. Zusammen mit dem Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt Münsterland-Emscher-Lippe (CVUA-MEL) wurde im Rahmen dieses Projekts bereits eine Analyse-

methode entwickelt, die eine getrennte Erfassung von Δ^9 -THC, Δ^9 -THCA-A sowie weiterer Δ^9 -THC-Kongenere in verschiedenen Matrices ermöglicht.

- *Verbesserung der Datenlage zur Expositionsschätzung*

Hanfhaltige Lebensmittel zählen zu den selten verzehrten Lebensmitteln, die in den vorliegenden Verzehrsdaten für Kinder und Erwachsene nicht erfasst sind. Es wird empfohlen, repräsentative Daten über hanfhaltige Lebensmittel, die in Deutschland im Handel sind und Verzehrsdaten zu diesen Lebensmitteln zu erheben. Weiterhin wird die Erhebung belastbarer Gehaltsdaten für verschiedene Lebensmittel mit einer geeigneten Bestimmungsmethode unter Berücksichtigung der angesprochenen Aspekte empfohlen.

- *Weitere Handlungsempfehlungen*

Um eine Überschreitung der Richtwerte in den entsprechenden hanfhaltigen Lebensmitteln bzw. eine Überschreitung der AfRD zu vermeiden, empfiehlt das BfR, die Gehalte an Gesamt- Δ^9 -THC in Lebensmitteln zu senken.

Dabei lassen sich die Gehalte in den Samen der Hanfpflanzen und den daraus hergestellten Lebensmitteln aus Sicht des BfR durch geeignete verfahrenstechnische Maßnahmen reduzieren. Hanfhaltige teeähnliche Erzeugnisse bestehen hingegen in der Regel aus Hanfblättern und ggf. Hanfblüten, bei denen Δ^9 -THC ein Inhaltsstoff ist, der in relevanten Mengen auftreten kann. Aus Sicht des BfR ist es zweifelhaft, ob die Gehalte in diesen Lebensmitteln zuverlässig gesenkt werden können, um eine Überschreitung der Richtwerte bzw. eine Überschreitung der AfRD zu vermeiden. Neben dem bestimmungsgemäßen Gebrauch von hanfhaltigen Lebensmitteln ist aus Sicht des BfR auch die Möglichkeit einer missbräuchlichen Anwendung bestimmter Hanfprodukte in Betracht zu ziehen, wobei Blätter und Blüten dem BfR für eine missbräuchliche Anwendung als besonders relevant erscheinen.

Durch den Verzehr bestimmter hanfhaltiger Lebensmittel können zudem Δ^9 -THC-Dosen aufgenommen werden, die im Bereich der arzneilich eingesetzten Dosen von $\geq 2,5$ mg pro Person und Tag liegen, so dass in diesen Fällen pharmakologische Wirkungen zu erwarten sind. Das BfR empfiehlt daher zu prüfen, ob hanfhaltige Lebensmittel mit Δ^9 -THC-Gehalten, die zu Aufnahmen im Bereich der arzneilich eingesetzten Dosen führen können, noch als Lebensmittel anzusehen sind.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema THC in hanfhaltigen Lebensmitteln

https://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2000/07/bgvv_empfiehl_richtwerte_fuer_thc_tetrahydrocannabinol_in_hanfhaltigen_lebensmitteln-884.html

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/thc-in-futtermitteln-aus-hanf-und-hanferzeugnissen.pdf>



„Stellungnahmen-App“ des BfR

5 Referenzen

- [1] Abdel-Salam O. M., Salem N. A., El-Sayed El-Shamarka M., Al-Said Ahmed N., Seid Hussein J., El-Khyat Z. A. (2013). Cannabis-induced impairment of learning and memory: effect of different nootropic drugs. *EXCLI Journal* **12**: 193-214.
- [2] Aizpurua-Olaizola O., Omar J., Navarro P., Olivares M., Etxebarria N., Usobiaga A. (2014). Identification and quantification of cannabinoids in Cannabis sativa L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **406**: 7549-7560.
- [3] Aktories K., Förstermann U., Hofmann F. B., Starke K. (2009). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 10, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München.
- [4] Amal H., Fridman-Rozevich L., Senn R., Strelnikov A., Gafni M., Keren O., Sarne Y. (2010). Long-term consequences of a single treatment of mice with an ultra-low dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). *Behavioural Brain Research* **206**: 245-253.
- [5] ANZFA (Australia New Zealand Food Authority) (2002). Application 360 – Hemp as a novel food – Final Assessment Report. Available online: http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/A360_Final%20AR.pdf.
- [6] Baker P. B., Taylor B. J., Gough T. A. (1981). The tetrahydrocannabinol and tetrahydrocannabinolic acid content of cannabis products. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **33**: 369-372.
- [7] Ballard M. E. and de Wit H. (2011). Combined effects of acute, very-low-dose ethanol and delta(9)-tetrahydrocannabinol in healthy human volunteers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **97**: 627-631.
- [8] Banasiak U., Heseker H., Sieke C., Sommerfeld C., Vohmann C. (2005). Abschätzung der Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in der Nahrung mit neuen Verzehrsmengen für Kinder. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **48**: 84-98.
- [9] Beal J. E., Olson R., Laubenstein L., Morales J. O., Bellman P., Yangco B., Lefkowitz L., Plasse T. F., Shepard K. V. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management* **10**: 89-97.
- [10] Beal J. E., Olson R., Lefkowitz L., Laubenstein L., Bellman P., Yangco B., Morales J. O., Murphy R., Powderly W., Plasse T. F., Mosdell K. W., Shepard K. V. (1997). Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *Journal of Pain and Symptom Management* **14**: 7-14.
- [11] BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (2017). Cannabis als Medizin. Online available: http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/_node.html.
- [12] BgVV (Bundesinstitut für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) (1997). Einsatz von Hanf in Lebensmitteln kann gesundheitlich problematisch sein. *BgVV-Pressedienst* **26/1997, 22.10.1997**
- [13] BgVV (Bundesinstitut für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) (2000). Richtwerte für THC in hanfhaltigen Lebensmitteln empfohlen. *BgVV-Pressedienst* **07/2000, 16.03.2000**
- [14] Bonhomme-Faivre L., Benyamina A., Reynaud M., Farinotti R., Abbara C. (2008). Disposition of Delta tetrahydrocannabinol in CF1 mice deficient in mdr1a P-glycoprotein. *Addiction Biology* **13**: 295-300.

- [15] Brown T. T. and Dobs A. S. (2002). Endocrine effects of marijuana. *Journal of Clinical Pharmacology* **42**: 90s-96s.
- [16] Butovsky E., Juknat A., Goncharov I., Elbaz J., Eilam R., Zangen A., Vogel Z. (2005). In vivo up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in specific brain areas by chronic exposure to Delta-tetrahydrocannabinol. *Journal of Neurochemistry* **93**: 802-811.
- [17] Campolongo P., Trezza V., Cassano T., Gaetani S., Morgese M. G., Ubaldi M., Soverchia L., Antonelli T., Ferraro L., Massi M., Ciccocioppo R., Cuomo V. (2007). Perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol causes enduring cognitive deficits associated with alteration of cortical gene expression and neurotransmission in rats. *Addiction Biology* **12**: 485-495.
- [18] Chesher G. B., Franks H. M., Hensley V. R., Hensley W. J., Jackson D. M., Starmer G. A., Teo R. K. (1976). The interaction of ethanol and delta9-tetrahydrocannabinol in man: effects on perceptual, cognitive and motor functions. *Medical Journal of Australia* **2**: 159-163.
- [19] Chesher G. B., Bird K. D., Jackson D. M., Perrignon A., Starmer G. A. (1990). The effects of orally administered delta 9-tetrahydrocannabinol in man on mood and performance measures: a dose-response study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **35**: 861-864.
- [20] De Backer B., Debrus B., Lebrun P., Theunis L., Dubois N., Decock L., Verstraete A., Hubert P., Charlier C. (2009). Innovative development and validation of an HPLC/DAD method for the qualitative and quantitative determination of major cannabinoids in cannabis plant material. *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* **877**: 4115-4124.
- [21] Do Y., McKallip R. J., Nagarkatti M., Nagarkatti P. S. (2004). Activation through cannabinoid receptors 1 and 2 on dendritic cells triggers NF-kappaB-dependent apoptosis: novel role for endogenous and exogenous cannabinoids in immunoregulation. *Journal of Immunology* **173**: 2373-2382.
- [22] Downer E. J., Gowran A., Campbell V. A. (2007). A comparison of the apoptotic effect of Delta(9)-tetrahydrocannabinol in the neonatal and adult rat cerebral cortex. *Brain Research* **1175**: 39-47.
- [23] Dussy F. E., Hamberg C., Luginbuhl M., Schwerzmann T., Briellmann T. A. (2005). Isolation of Delta9-THCA-A from hemp and analytical aspects concerning the determination of Delta9-THC in cannabis products. *Forensic Science International* **149**: 3-10.
- [24] EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP)) (2011). Scientific Opinion on the safety of hemp (*Cannabis genus*) for use as animal feed. *EFSA Journal* **9**: 2011.
- [25] EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)) (2015). Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin. *EFSA Journal* **13**: 4141.
- [26] EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Report of EFSA) (2012). Update on acrylamide levels in food from monitoring years 2007 to 2010. *EFSA Journal* **10**: 2938.
- [27] ElSohly M. A., Radwan M. M., Gul W., Chandra S., Galal A. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. In *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa*, Kinghorn A. D., Falk H., Gibbons S., Kobayashi J. i. (eds), pp 1-36. Springer International Publishing, Cham.

- [28] EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) (2017). Cannabis drug profile. Available online: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis>.
- [29] Estrada G., Fatjo-Vilas M., Munoz M. J., Pulido G., Minano M. J., Toledo E., Illa J. M., Martin M., Miralles M. L., Miret S., Campanera S., Bernabeu C., Navarro M. E., Fananas L. (2011). Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **123**: 485-492.
- [30] FDA (US Food and Drug Administration) (2004). Marinol (Dronabinol) Capsules, NDA 18-651/S-021 500012 Rev Sep 2004. Available online: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>.
- [31] FSANZ (Food Standards Australia New Zealand) (2012). Approval Report – Application A1039 Low THC HEMP as a Food. Available online: http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/A1039_AppRL.pdf.
- [32] Grotenhermen F., Leson G., Pless P. (2001). Assessment of exposure to and human health risk from THC and other cannabinoids in hemp food. Available online: <http://www.nova-institut.de/pdf/HempFoodsRiskAss.PDF>.
- [33] GW Pharma (2015). Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle - Fachinformation, GW Pharma Ltd, Sovereign House, Vision Park, Histon, Cambridge, CB24 9BZ, UK.
- [34] HAH (Hrvatska Agencija za Hranu) (2011). Znanstveno mišljenje o utjecaju na zdravlje proizvoda od konoplje koji se konzumiraju (ulje, sjemenke). Available online: <http://www.hah.hr/znanstveno-misljenje-o-utjecaju-na-zdravlje-proizvoda-od-konoplje-koji-se-konzumiraju-ulje-sjemenke>.
- [35] Hänsel R. and Sticher O. (2007). *Pharmakognosie und Phytopharmazie*. Vol. 8, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- [36] Hänseler AG (2014). Informationsbroschüre Cannabinoide - Therapie mit Cannabinoiden - Die Rezeptursubstanz Dronabinol in der Praxis - Informationen für Ärzte und Fachkreise. **2. Auflage**. Available online: http://www.stcm.ch/files/dronabinol_infos.pdf.
- [37] Hansen H. H., Krutz B., Sifringer M., Stefovskaja V., Bittigau P., Pragst F., Marsicano G., Lutz B., Ikonomidou C. (2008). Cannabinoids enhance susceptibility of immature brain to ethanol neurotoxicity. *Annals of Neurology* **64**: 42-52.
- [38] Harte L. C. and Dow-Edwards D. (2010). Sexually dimorphic alterations in locomotion and reversal learning after adolescent tetrahydrocannabinol exposure in the rat. *Neurotoxicology and Teratology* **32**: 515-524.
- [39] Hazekamp A., Simons R., Peltenburg-Looman A., Sengers M., van Zweden R., Verpoorte R. (2004). Preparative isolation of cannabinoids from Cannabis sativa by centrifugal partition chromatography. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies* **27**: 2421-2439.
- [40] Hazekamp A., Bastola K., Rashidi H., Bender J., Verpoorte R. (2007). Cannabis tea revisited: a systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea. *Journal of Ethnopharmacology* **113**: 85-90.
- [41] Hazekamp A. (2009). Cannabis review. Available online: <http://www.oregon.gov/pharmacy/imports/marijuana/staffinfo/cannabisreview.pdf>.
- [42] Heinke V., Lampe U., Göhlsdorf K., Fürst P., Boess C., Dusemund B. (2002). Entwicklung von Methoden zur Bestimmung von D⁹-Tetrahydrocannabinol in hanfhaltigen Lebensmitteln. *BgVV-Hefte* **07/2002**: 85.

- [43] Heseke H., Oeppening A., Vohmann C. (2003). Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln (VELS). Forschungsbericht im Auftrag des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft. Universität Paderborn.
- [44] Huestis M. A. (2007). Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* **4**: 1770-1804.
- [45] Izzo A. A., Borrelli F., Capasso R., Di Marzo V., Mechoulam R. (2009). Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences* **30**: 515-527.
- [46] Jung J., Meyer M. R., Maurer H. H., Neususs C., Weinmann W., Auwarter V. (2009). Studies on the metabolism of the Delta9-tetrahydrocannabinol precursor Delta9-tetrahydrocannabinolic acid A (Delta9-THCA-A) in rat using LC-MS/MS, LC-QTOF MS and GC-MS techniques. *Journal of Mass Spectrometry* **44**: 1423-1433.
- [47] Karmaus P. W., Chen W., Crawford R., Kaplan B. L., Kaminski N. E. (2013). Delta9-tetrahydrocannabinol impairs the inflammatory response to influenza infection: role of antigen-presenting cells and the cannabinoid receptors 1 and 2. *Toxicological Sciences* **131**: 419-433.
- [48] Katsidoni V., Kastellakis A., Panagis G. (2013). Biphasic effects of Delta9-tetrahydrocannabinol on brain stimulation reward and motor activity. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **16**: 2273-2284.
- [49] Koller V. J., Zlabinger G. J., Auwarter V., Fuchs S., Knasmueller S. (2013). Toxicological profiles of selected synthetic cannabinoids showing high binding affinities to the cannabinoid receptor subtype CB(1). *Archives of Toxicology* **87**: 1287-1297.
- [50] Krens C., Bauch A., Götz A., Heuer T., Hild A., Möseneder J., Brombach C. (2006). Methoden der Nationalen Verzehrsstudie II. *Ernährungs-Umschau* **53**
- [51] Lachenmeier D. W. (2004). Hanfhaltige Lebensmittel - ein Problem? *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* **100**: 481-490.
- [52] Lachenmeier D. W., Kroener L., Musshoff F., Madea B. (2004). Determination of cannabinoids in hemp food products by use of headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **378**: 183-189.
- [53] Leizer C., Ribnicky D., Poulev A., Dushenkov S., Raskin I. (2000). The composition of hemp seed oil and its potential as an important source of nutrition. *Journal of Nutraceuticals, Functional & Medical Foods* **2**: 35-53.
- [54] Lombard C., Hegde V. L., Nagarkatti M., Nagarkatti P. S. (2011). Perinatal exposure to Delta9-tetrahydrocannabinol triggers profound defects in T cell differentiation and function in fetal and postnatal stages of life, including decreased responsiveness to HIV antigens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **339**: 607-617.
- [55] Lowe R. H., Abraham T. T., Darwin W. D., Hering R., Cadet J. L., Huestis M. A. (2009). Extended urinary Delta9-tetrahydrocannabinol excretion in chronic cannabis users precludes use as a biomarker of new drug exposure. *Drug and Alcohol Dependence* **105**: 24-32.
- [56] Lukas S. E. and Orozco S. (2001). Ethanol increases plasma Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) levels and subjective effects after marijuana smoking in human volunteers. *Drug and Alcohol Dependence* **64**: 143-149.

- [57] Marquardt H. and Schäfer S. (2004). *Lehrbuch der Toxikologie*. Vol. 2, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- [58] MINTEL (2016). Mintel GNPD - Global New Products Database. Mintel Group Ltd, 11 Pilgrim Street, London, UK EC4V 6 RN. Available online: <https://portal.mintel.com/portal/login?next=/portal/>.
- [59] MRI (Max-Rubner-Institut) (2008). Nationale Verzehrstudie II (NVS II), Ergebnisbericht 1, 2. Available online: <https://www.mri.bund.de/de/institute/ernaehrungsverhalten/forschungsprojekte/nvsii/>.
- [60] Newsom R. J. and Kelly S. J. (2008). Perinatal delta-9-tetrahydrocannabinol exposure disrupts social and open field behavior in adult male rats. *Neurobehavioral Toxicology* **30**: 213-219.
- [61] NTP (US National Toxicology Program) (1996). NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1-Trans-Delta(9)-Tetrahydrocannabinol (CAS No. 1972-08-3) in F344 rats and B6C3F1 mice (Gavage studies). *NTP Technical Report Series NTP TR 446 (NIH Publication No. 97-3362)*: 1-317.
- [62] O'Connell B. K., Gloss D., Devinsky O. (2017). Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* **70**: 341-348.
- [63] Omar J., Olivares M., Alzaga M., Etxebarria N. (2013). Optimisation and characterisation of marihuana extracts obtained by supercritical fluid extraction and focused ultrasound extraction and retention time locking GC-MS. *Journal of Separation Science* **36**: 1397-1404.
- [64] OMC (Office for Medicinal Cannabis of the CIBG) (2017). Medicinal Cannabis. Information for patients. Institute for Responsible Medicine Use and the Office for Medicinal Cannabis of the CIBG, Ministry of Health, Welfare and Sport, The Netherlands. Available online: https://www.cannabisbureau.nl/Media/Default/PDF/5089-A5-BMC-Pat-ENG-web_35842.pdf.
- [65] Onaivi E. S. (2009). Cannabinoid receptors in brain: pharmacogenetics, neuropharmacology, neurotoxicology, and potential therapeutic applications. *International Review of Neurobiology* **88**: 335-369.
- [66] Parolini M. and Binelli A. (2014). Oxidative and genetic responses induced by Delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta-9-THC) to *Dreissena polymorpha*. *Science of the Total Environment* **468-469**: 68-76.
- [67] Pelayo-Teran J. M., Perez-Iglesias R., Mata I., Carrasco-Marin E., Vazquez-Barquero J. L., Crespo-Facorro B. (2010). Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met variations and cannabis use in first-episode non-affective psychosis: clinical-onset implications. *Psychiatry Research* **179**: 291-296.
- [68] Pertwee R. G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology* **153**: 199-215.
- [69] Phillips R. N., Turk R. F., Forney R. B. (1971). Acute toxicity of delta-9-tetrahydrocannabinol in rats and mice. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **136**: 260-263.
- [70] Ross S. A., Mehmedic Z., Murphy T. P., Elsohly M. A. (2000). GC-MS analysis of the total delta9-THC content of both drug- and fiber-type cannabis seeds. *Journal of Analytical Toxicology* **24**: 715-717.
- [71] Rovetto L. J. and Aieta N. V. (2016). Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from *Cannabis sativa* L. *The Journal of Supercritical Fluids* **In press**: Published online.

- [72] Sachse-Seeboth C., Pfeil J., Sehr D., Meineke I., Tzvetkov M., Bruns E., Poser W., Vormfelde S. V., Brockmoller J. (2009). Interindividual variation in the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **85**: 273-276.
- [73] Senn R., Keren O., Hefetz A., Sarne Y. (2008). Long-term cognitive deficits induced by a single, extremely low dose of tetrahydrocannabinol (THC): behavioral, pharmacological and biochemical studies in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **88**: 230-237.
- [74] Sido J. M., Yang X., Nagarkatti P. S., Nagarkatti M. (2015). Delta9-Tetrahydrocannabinol-mediated epigenetic modifications elicit myeloid-derived suppressor cell activation via STAT3/S100A8. *Journal of Leukocyte Biology* **97**: 677-688.
- [75] Stout S. M. and Cimino N. M. (2014). Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metabolism Reviews* **46**: 86-95.
- [76] Struwe M., Kaempfer S. H., Geiger C. J., Pavia A. T., Plasse T. F., Shepard K. V., Ries K., Evans T. G. (1993). Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Annals of Pharmacotherapy* **27**: 827-831.
- [77] Teuscher E., Melzig M. F., Lindequist U. (2004). *Biogene Arzneimittel*. Vol. 6, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- [78] Thompson G. R., Rosenkrantz H., Schaeppi U. H., Braude M. C. (1973). Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology* **25**: 363-372.
- [79] Tselnicker I., Keren O., Hefetz A., Pick C. G., Sarne Y. (2007). A single low dose of tetrahydrocannabinol induces long-term cognitive deficits. *Neuroscience Letters* **411**: 108-111.
- [80] Tyndale R. F., Payne J. I., Gerber A. L., Sipe J. C. (2007). The fatty acid amide hydrolase C385A (P129T) missense variant in cannabis users: studies of drug use and dependence in Caucasians. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **144b**: 660-666.
- [81] UNODOC (United Nations Office on Drugs and Crime) (2016). World Drug Report 2016. 1-174.
- [82] Vaysse P. J., Gardner E. L., Zukin R. S. (1987). Modulation of rat brain opioid receptors by cannabinoids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **241**: 534-539.
- [83] Wang M., Wang Y., Avula B., Radwan M. M., Wanas A. S., van Antwerp J., Parcher J. F., ElSohly M. A., Khan I. A. (2016). Decarboxylation study of acidic cannabinoids: a novel approach using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography/photodiode array-mass spectrometry. *Cannabis and Cannabinoid Research* **1**: 262-271.
- [84] Wang M., Wang Y. H., Avula B., Radwan M. M., Wanas A. S., Mehmedic Z., van Antwerp J., ElSohly M. A., Khan I. A. (2017). Quantitative determination of cannabinoids in cannabis and cannabis products using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography and diode array/mass spectrometric detection. *Journal of Forensic Sciences* **62**: 602-611.
- [85] Watson C. T., Szutorisz H., Garg P., Martin Q., Landry J. A., Sharp A. J., Hurd Y. L. (2015). Genome-wide DNA methylation profiling reveals epigenetic changes in the rat nucleus accumbens associated with cross-generational effects of adolescent THC exposure. *Neuropsychopharmacology* **40**: 2993-3005.

- [86] Whitlow C. T., Freedland C. S., Porrino L. J. (2003). Functional consequences of the repeated administration of Delta9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Drug and Alcohol Dependence* **71**: 169-177.
- [87] WHO (World Health Organization) (1997). Cannabis: a health perspective and research agenda.
- [88] WHO (World Health Organization) (2016). The health and social effects of nonmedical cannabis use.
- [89] Wohlfahrt A. (2012). Pharmakokinetik und Metabolismus von Δ 9-Tetrahydrocannabinolsäure A im Menschen. Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Fakultät für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau.
- [90] Wu X. and French E. D. (2000). Effects of chronic Δ 9-tetrahydrocannabinol on rat midbrain dopamine neurons: an electrophysiological assessment. *Neuropharmacology* **39**: 391-398.
- [91] Yang X., Hegde V. L., Rao R., Zhang J., Nagarkatti P. S., Nagarkatti M. (2014). Histone modifications are associated with Delta9-tetrahydrocannabinol-mediated alterations in antigen-specific T cell responses. *Journal of Biological Chemistry* **289**: 18707-18718.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.