

# Grenz- und Richtwerte für THC (Tetrahydrocannabinol) in hanfhaltigen Lebensmitteln

*Analyse und Bewertung der Stellungnahme des Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) vom 8. November 2018 „Tetrahydrocannabinolgehalte sind in vielen hanfhaltigen Lebensmitteln zu hoch – gesundheitliche Beeinträchtigungen sind möglich“ Nr. 034/2018.*

*Autoren: Dr. rer. nat. Pia Skoczinski, Michael Carus, Dr. med. Franjo Grotenhermen  
Dr. rer. nat. Bernhard Beitzke, Daniel Kruse*



Auftraggeber: *European Industrial Hemp Association (EIHA)*  
vorgelegt von: **nova-Institut GmbH**  
Michael Carus (Dipl.-Physiker)  
Chemiepark Knapsack  
Industriestraße 300  
50354 Hürth  
Tel. +49 2233 48 14 56  
Fax +49 2233 48 14 50  
Email: [pia.skoczinski@nova-institut.de](mailto:pia.skoczinski@nova-institut.de)  
Internet: [www.nova-institut.eu](http://www.nova-institut.eu)

Hürth, Mai 2019

### **nova-Institut**

nova-Institut GmbH wurde als privates und unabhängiges Institut im Jahr 1994 gegründet und ist im Chemiepark Knapsack in Hürth angesiedelt. Bereits seit über 20 Jahren forscht und berät das nova-Institut weltweit mit Schwerpunkt auf bio-basierter und CO<sub>2</sub>-basierter Wirtschaft in den Bereichen Lebens- und Futtermittel, Pharma sowie bio-basierter Chemie und Polymere. Im Bereich der pharmazeutischen und biotechnologischen Nutzung von Cannabis bietet das nova-Institut unter anderem wissenschaftliche Bewertungen zu pharmazeutischen Wirkungen von CBD und THC, Beratung in regulatorischen Fragestellungen sowie *Technology Scouting* zur biotechnologischen Produktion von Cannabinoiden an.

Inhaltlich geht es um wissenschaftliche Evaluierungen, techno-ökonomische Bewertungen, Märkte, Nachhaltigkeit, Marketing-Unterstützung, B2B-Kommunikation sowie Politik und Strategie. Jedes Jahr organisiert nova mehrere große Konferenzen zu diesen Gebieten; nova beschäftigt 30 Mitarbeiter und erwirtschaftet einen Jahresumsatz von rund 3 Millionen Euro.

#### **nova-Institut GmbH**

Chemiepark Knapsack  
Industriestraße 300  
50354 Hürth, Germany

T +49 (0) 22 33 / 48 14-40  
F +49 (0) 22 33 / 48 14-50

contact@nova-institut.de  
[www.nova-institut.eu](http://www.nova-institut.eu)



## Autoren



### **Dr. rer. nat. Pia Skoczinski (nova-Institut GmbH)**

Pia Skoczinski studierte Biologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Nach ihrer Promotion mit den Schwerpunkten Biotechnologie und Biochemie war sie ein Jahr lang als *PostDoc* im Bereich Makromolekulare Chemie und Polymerchemie an der Universität Groningen tätig. Seit April 2018 ist sie in der Abteilung Technologie & Märkte am nova-Institut tätig und Expertin in den Bereichen Industrielle Biotechnologie, Biochemie und Pharma.



### **Michael Carus (nova-Institut GmbH)**

Michael Carus ist Physiker, Mitbegründer und Geschäftsführer der nova-Institut GmbH. Carus arbeitet seit über 25 Jahren an vielfältigen Themen rund um die Nutzpflanze Hanf und war maßgeblich an der Wiedereinführung des Nutzhanfs im Jahr 1996 in Deutschland beteiligt. Seitdem hat er zahlreiche Studien zu Technologien und Märkten zu Fasern, Schäben und Lebensmitteln durchgeführt. Hierzu gehörten auch Bewertungen und Vorschläge zu THC-Richtwerten für Lebensmittel.

Carus war 13 Jahre (bis 2018) Geschäftsführer der *European Industrial Hemp Association* (EIHA) und ist seit 2019 im wissenschaftlichen Beirat von EIHA.



### **Dr. med. Franjo Grotenhermen (nova-Institut GmbH)**

Franjo Grotenhermen ist Mediziner mit Promotion zum Dr. med. in Köln mit klinischer Tätigkeit in Innere Medizin, Chirurgie und Naturheilverfahren und einer ärztlichen Praxis in Rütten (NRW) mit dem Schwerpunkt Therapie mit Cannabis und Cannabinoiden. Franjo Grotenhermen ist Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin e.V. (ACM), Geschäftsführer der Internationalen Arbeitsgemeinschaft für Cannabinoid-Medikamente (IACM) und Autor der IACM-Informationen, die 14-tägig in mehreren Sprachen im Internet erscheinen. Franjo Grotenhermen ist seit vielen Jahren Gesellschafter und Mitarbeiter des Kölner nova-Instituts und Autor einer Vielzahl von Artikeln und Büchern zum therapeutischen Potenzial der Hanfpflanze und der Cannabinoide, ihrer Pharmakologie und Toxikologie.



### **Dr. rer. nat. Bernhard Beitzke (Dr. Beitzke Beratung)**

Bernhard Beitzke ist Chemiker mit über 30jähriger Erfahrung in der chemischen und pharmazeutischen Industrie in Forschung & Entwicklung, Produktion, Beschaffung, HSEQ und Chemikalienregistrierung. Seit 2015 ist er als selbständiger Berater für die Hanfindustrie tätig, seit 2017 im wissenschaftlichen Beirat der *European Industrial Hemp Association* (EIHA).



### **Daniel Kruse (Hempro International GmbH & Co. KG)**

Daniel Kruse, seit 26 Jahren ein Pionier der Hanfindustrie, ist Gründer und Geschäftsführer der Unternehmen Hempro International GmbH & Co. KG und HempConsult GmbH, zwei der führenden Hanf-Unternehmen Europas.

Im Jahr 2002 gegründet, ist Hempro International einer der ersten und größten Hersteller von Lebensmitteln aus Hanf und produziert u. a. die Rohstoffe, wie etwa geschälten Hanfsamen, Hanföl und Hanfprotein.

Durch die konsequente Umsetzung einer auf Produktqualität fokussierten Strategie ist es Hempro International gelungen, einer der größten Anbieter in der europäischen Hanfbranche zu werden.

Gestützt auf ein starkes globales Netzwerk verfolgt HempConsult (gegründet 2012) nicht nur Branchentrends und -entwicklungen in den internationalen Hanfmärkten, sondern bietet auch Unternehmen und Interessensvertretern der Branche Unterstützung bei der Entwicklung strategischer Ziele und deren erfolgreicher und nachhaltiger Umsetzung.

Seit 2013 ist Daniel Kruse Vorstandsmitglied der *European Industrial Hemp Association* (EIHA) und bringt in dieser Funktion auch insbesondere seine fundierten Kenntnisse bezüglich Cannabinoiden (u. a. THC/CBD) in Lebensmitteln ein.

Kruse vertritt die Interessengruppen der Hanfindustrie vor der Europäischen Union und der deutschen Regierung, bei denen er mit seiner Arbeit dazu beigetragen hat, die rechtlichen und regulatorischen Rahmenbedingungen für die Hanfindustrie zu verbessern.

## Inhalt

<b>Autoren.....</b>	<b>1</b>
<b>Hintergrund und Zusammenfassung.....</b>	<b>5</b>
<b>Vorgehen.....</b>	<b>9</b>
<b>1 Festlegung der tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge von <math>\Delta^9</math>-THC.....</b>	<b>9</b>
1.1 Unsicherheitsfaktoren anderer Substanzen im Vergleich zu THC.....	12
1.2 Extrapolation von LOAEL ( <i>lowest observed adverse effect level</i> ) zu NOAEL ( <i>no observed adverse effect level</i> ).....	19
1.3 Risikobewertung basierend auf Studien mit phenolischem $\Delta^9$ -THC zur Behandlung schwerkranker Probanden .....	20
1.4 Unterscheidung zwischen Gesamt- $\Delta^9$ -THC und $\Delta^9$ -THC.....	20
1.5 Schlussfolgerung.....	21
<b>2 Ableitung der Richtwerte und Bestimmung des <math>\Delta^9</math>-THC-Gehalts in Lebensmitteln.....</b>	<b>21</b>
2.1 Festlegung der Richtwerte für den THC-Gehalt in Lebensmitteln .....	21
2.2 Messmethodik zur Bestimmung des Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalts.....	22
2.3 Thermisch-bedingte Umwandlung von $\Delta^9$ -THCA-A zu $\Delta^9$ -THC .....	23
2.4 Schlussfolgerung.....	24
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>25</b>

## Hintergrund und Zusammenfassung

Weltweit erfreuen sich Hanflebensmittel, die unterschiedliche Bestandteile der Hanfpflanze in ursprünglicher oder weiter verarbeiteter Form enthalten, wachsender Beliebtheit. In Nordamerika, China und auch Europa sind hunderte Hanfprodukte am Markt und gehören mit Ihren wertvollen Fettsäuren und Proteinen zu den Trendprodukten einer gesunden Ernährung.

Da auch bei sorgfältigster Verarbeitung geringe Anteile des psychoaktiven Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), im Folgenden kurz THC genannt, im Lebensmittel verbleiben, müssen Grenz- oder Richtwerte festgelegt werden, die die Konsumenten sicher vor Nebenwirkungen schützen. Wie wir in dieser Studie darstellen, haben sich eine Reihe von Ländern wie z.B. Australien, Kanada und die Schweiz auf ähnliche Grenz- oder Richtwerte festgelegt. Diese lassen den Produzenten ausreichend Spielraum, um die Konsumenten mit einer Vielzahl an Hanfprodukten zu versorgen, und vermeiden gleichzeitig jegliche Nebenwirkungen durch THC. Über zehn Jahre Erfahrungen in Kanada bestätigen dies.

In Europa sieht die gesetzliche Lage komplizierter aus und stellt ein Hemmnis für die Weiterentwicklung der Branche dar. Es gibt in Europa keine einheitlichen Grenz- oder Richtwerte für Rest-THC-Gehalte in Lebensmitteln, nicht einmal einheitliche Konsumrichtwerte für den Verzehr. Das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (vormals BgVV) legte bereits im Jahr 1997 THC-Richtwerte fest, die bis heute die international strengsten Werte überhaupt darstellen und seit Jahren von Experten als zu restriktiv kritisiert werden. Als dann auf Bitten der Überwachungsbehörde eines Bundeslandes das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) beauftragt hatte, einige grundsätzliche Aspekte hinsichtlich der Beurteilung des Tetrahydrocannabinol (THC)-Gehalts in Lebensmitteln zu klären, hofften viele Wissenschaftler und Produzenten auf eine umfassende Neubewertung und eine Anpassung sowie internationale Harmonisierung der Richtwerte.

Diese Hoffnungen wurden mit der Stellungnahme Nr. 034/2018 des BfR vom 8. November 2018 „Tetrahydrocannabinolgehalte sind in vielen hanfhaltigen Lebensmitteln zu hoch – gesundheitliche Beeinträchtigungen sind möglich“ schwer enttäuscht. Statt einer umfassenden Neubewertung wird auf 40 Seiten erklärt, warum die THC-Richtwerte von 1997 weiterhin Geltung hätten und wenn sie geändert werden sollten, dann eher noch verschärft als gelockert. Hiermit würde Deutschland der wachsenden Hanfindustrie deutliche Barrieren in den Weg räumen und der Bevölkerung den Zugang zu Hanfprodukten infolge der höheren Preise erschweren.

In dieser Situation bat die *European Industrial Hemp Association* ([www.eiha.org](http://www.eiha.org)), der Industrieverband der europäischen Hanfindustrie, Wissenschaftler des unabhängigen nova-Instituts in Zusammenarbeit mit Vertretern des wissenschaftlichen Beirates sowie Vorstandes des Verbandes, diese BfR-Stellungnahme wissenschaftlich zu analysieren und zu bewerten. Im Folgenden sollen die wichtigsten Ergebnisse dieser 29-seitigen Evaluierung zusammengefasst werden.

Nach Einschätzung der Wissenschaftler hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) mit seiner Stellungnahme und Verteidigung seiner Empfehlungen aus dem Jahre 1997 den einfachen Weg gewählt. Seit dem Jahr 1997 ist viel geschehen, es wurden neue wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen und in vielen Ländern umfassende Erfahrungen mit Hanflebensmitteln gemacht – beides wurde nicht adäquat berücksichtigt. So wurden sechs wichtige wissenschaftliche Studien, die nach dem Jahr 2000 publiziert wurden, sowie das detaillierte Positionspapier der *European Industrial Hemp Association* (EIHA) „Angemessene Richtwerte für THC (Tetrahydrocannabinol) in Lebensmitteln“ (September 2017) nicht zur Überprüfung der eigenen Risikobewertung herangezogen; sie wurden ignoriert, obwohl sie dem BfR bekannt waren. Berücksichtigt man die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse, so misslingt eine Verteidigung der alten Richtwerte und es zeigt sich vielmehr, dass eine umfassende Revision der Empfehlungen notwendig ist und die THC-Richtwerte ohne jegliches

Risiko beim Konsum der Hanfprodukte deutlich erhöht werden können – und international harmonisiert.

Um Richtwerte mit ausreichendem Sicherheitsabstand zu unerwünschten Wirkungen festzulegen, muss man den LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) bzw. den NOAEL (*no observed adverse effect level*) kennen und dann mit einem Faktor versehen, der die unterschiedlichen Empfindlichkeiten der Konsumenten berücksichtigt. Zum methodischen Vorgehen gibt es von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) klare Empfehlungen.

### Unsicherheitsfaktor

Das BfR setzt für THC einen Unsicherheitsfaktor von 20-40 an, da für THC kein NOAEL bekannt sei. Deswegen verwendet das BfR zusätzlich zum EFSA-üblichen Unsicherheitsfaktor von 10 für interindividuelle Unterschiede ein weiteren Unsicherheitsfaktor von 2-4, und zwar für die Extrapolation vom bekannten LOAEL von THC zum NOAEL. Dies ist nach aktuellem wissenschaftlichem Stand nicht mehr haltbar. Durch die klinische Erfahrung mit aktivem THC weiß man heute, wo der NOAEL für die große Mehrzahl der Patienten liegt. Ein zusätzlicher Faktor von 2-4 ist damit nicht mehr zu begründen.

Auch die Begründung, es gäbe für die Wirkungen von THC keine ausreichende Datenlage, zeigt sich als wenig belastbar denn in der aktuellen Bewertung von THC werden doppelt so viele Studien herangezogen wie für der Bewertung von Nikotin. Darüber hinaus gibt es inzwischen noch zahlreiche weitere Untersuchungen, die die Datenlage zur differenzierten Bewertung von THC weiter stützen.

Vergleicht man den vom BfR für THC angenommenen Unsicherheitsfaktor von 20-40 und dessen Festlegung mit den Unsicherheitsfaktoren anderer psychisch wirksamer Substanzen, so erscheint diese Vorgehensweise wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.

Substanz	Unerwünschte Wirkungen	Unsicherheitsfaktor des BfR
Alkohol	<u>Wirkungen auf das zentrale Nervensystem:</u> Euphorie, Bewusstseinstäubung, Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten und des Urteilsvermögens, reduzierte Fahrtüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Aggressivität, Übelkeit, Erbrechen, Gewöhnung, Abhängigkeit, Sucht, Entzugserscheinungen (Reizbarkeit, Dysphorie)	–
Koffein	<u>Wirkungen auf das zentrale Nervensystem:</u> Unruhe, Reizbarkeit, Nervosität, Zitterigkeit, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Gewöhnung, Abhängigkeit, Sucht, Entzugserscheinungen (Reizbarkeit, Dysphorie) <u>Wirkungen auf das vegetative Nervensystem:</u> Erhöhung der Herzfrequenz, Arrhythmien, Vasokonstriktor im Gehirn, Vasodilator in der Peripherie	–
Nikotin	<u>Wirkungen auf das zentrale Nervensystem:</u> Schwindel, Gewöhnung, Abhängigkeit, Sucht, Entzugserscheinungen (Reizbarkeit, Dysphorie) <u>Wirkungen auf das vegetative Nervensystem:</u> stimulierend, Erhöhung des Speichelflusses, Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck, Verengung der peripheren Blutgefäße	4,4
Opiumalkaloide (Morphin und Codein)	<u>Wirkungen auf das zentrale Nervensystem:</u> Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Sedierung, Benommenheit, Stimmungsveränderungen, Euphorie, Miosis; Atemdepression und Verstopfung, Veränderungen des Hormonsystems und des autonomen Nervensystems	5
$\Delta^9$ -THC	<u>Wirkungen auf das zentrale Nervensystem:</u> Stimmungsschwankungen, Müdigkeit, Schwindel, Bewusstseinsstörungen, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Euphorie, Angstgefühl, Gewöhnung, Abhängigkeit, Sucht, Entzugserscheinungen <u>Wirkungen auf das vegetative Nervensystem:</u> Erhöhung der Herzfrequenz, Blutdruckänderungen	20-40

Für Nikotin und Opiumalkaloide, insbesondere aber für Koffein und Alkohol, werden sehr niedrige (oder gar keine) Unsicherheitsfaktoren angesetzt, niedriger sogar als der empfohlene Standard-Unsicherheitsfaktor von 10 für interindividuelle Unterschiede. Für THC hingegen wird eine strenge Methodik befolgt und dann durch die Anwendung eines zusätzlichen Faktors, der wissenschaftlich nicht haltbar ist, weiter verschärft.

Würde das BfR z.B. für Alkohol ähnliche Maßstäbe ansetzen wie für THC, wäre kein Brot und kein Orangensaft mehr verkehrsfähig. Und auch kein Mohnkuchen oder -brötchen bei entsprechender Vorgehensweise für Opiumalkaloide.

Die BfR-Risikobewertungen für die genannten Substanzen sind inkonsistent, intransparent und wenig nachvollziehbar. Diese systematische Ungleichbehandlung ähnlich wirkender Substanzen wird keiner übergreifenden Risikobewertung standhalten und ist wissenschaftlich überholt.

### Aktives THC und Kranke

Hinzu kommen noch weitere Fehler und Ungereimtheiten in der BfR-Stellungnahme, die THC-Risiken systematisch überschätzen: Die vom BfR herangezogenen Studien verwenden nur aktives THC

während in der Realität THC stets mit anderen Cannabinoiden zusammen auftritt, die die Wirkung des aktiven THC beeinflussen können. Zudem wurden nur medizinische Studien verwendet die ausschließlich an Kranken durchgeführt wurden, welche in der Regel empfindlicher als Gesunde reagieren.

So hat die EU-Kommission bei der Beurteilung von „gesundheitsbezogenen Angaben“ über Lebensmittel (sog. „*Health Claims*“) nur Studien herangezogen, die bei gesunden Probanden durchgeführt wurden, während klinische Studien an kranken Probanden generell den Nachteil haben, dass möglicherweise relevante physiologische Parameter der Probanden verändert sind. Dieser wissenschaftliche Grundsatz ist selbstverständlich nicht nur bei gesundheitsbezogenen Wirkungen, sondern auch bei der Risikobeurteilung zu beachten.

### Gesamt-THC und aktives THC

Der größte Fehler ergibt sich aber aus der unsauberen Unterscheidung von Gesamt-THC und der aktiven Form des THC ( $\Delta^9$ -THC). In den meisten Hanflebensmitteln liegt THC primär in der nicht-aktiven Form vor (bis zu 90 %), die sich erst nach längerer Erhitzung in die aktive Form umwandelt. Eine vollständige Umwandlung ist unter normalen Herstellungs- und Zubereitungsbedingungen von Speisen und Nahrungsmitteln allerdings nahezu ausgeschlossen.

Beziehen sich die Richtwerte auf Gesamt-THC und nicht nur auf die aktive Form, werden hierdurch wiederum die Richtwerte systematisch zu streng angesetzt. Somit leitet das BfR mit seiner Vorgehensweise viel zu hohe aktive THC-Gehalte in Lebensmitteln ab. Dies führt zu objektiv unzutreffenden Ergebnissen und wissenschaftlich völlig falschen Schlussfolgerungen für die Risikobewertung von THC.

### Fazit

Das BfR hat wieder einmal die Chance vertan, die THC-Richtwerte umfassend zu überarbeiten, den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen Rechnung zu tragen und die deutschen THC-Richtwerte international zu harmonisieren. Der Versuch, die alten Empfehlungen zu verteidigen misslingt, da die Verteidigung darauf beruht, Studien und Erkenntnisse aus den letzten 18 Jahren für eine differenzierte Risikobewertung systematisch auszublenden und zu ignorieren. Auch die fehlende saubere Unterscheidung von Gesamt-THC und aktivem THC, die wissenschaftlich seit langem Standard ist, ist ein Schwachpunkt der BfR-Stellungnahme, über den nicht hinweggesehen werden kann.

Warum das BfR beim THC in Lebensmitteln eine solche, wissenschaftlich nicht begründbare, Strenge an den Tag legt, während die Richtwerte für vergleichbare Substanzen wie Alkohol, Koffein, Nikotin und Opiumalkaloide unverhältnismäßig nachsichtig und großzügig sind, darüber kann an dieser Stelle nur spekuliert werden. Stecken da Lobbyinteressen hinter? Soll Konkurrenz für etablierte Produkte am Markt verhindert werden? Oder ist es immer noch ein Resttentakel des Kampfes gegen die angebliche „Teufelsdroge Cannabis“?

Was auch immer der Grund ist, so kann über Folgendes nicht spekuliert werden: Das BfR misst mit so verschiedenem Maß, dass dies keinen Bestand haben kann. Die derzeitige Risikobewertung von THC durch das BfR ist nach aktuellem wissenschaftlichem Stand unzureichend und daher zu überarbeiten.

## Vorgehen

Die veröffentlichte Stellungnahme des BfR „Tetrahydrocannabinolgehalte sind in vielen hanfhaltigen Lebensmitteln zu hoch – gesundheitliche Beeinträchtigungen sind möglich“ (Nr. 034/2018 des BfR vom 8. November 2018) (BfR 2018a) befasst sich mit dem Tetrahydrocannabinol (THC)-Gehalt in hanfhaltigen Lebensmitteln und befindet diesen aktuell als zu hoch. Neben dieser Feststellung werden auch die von der damaligen BgVV im Jahre 1997 (BgVV 1997) und 2000 (BgVV 2000) sowie die von der EFSA aus dem Jahre 2015 (EFSA 2015a) festgelegten tolerierbaren täglichen Aufnahmemengen aus denen die Richtwerte für den THC-Gehalt resultieren, bestätigt.

Die folgende Studie enthält eine systematische, wissenschaftliche Analyse der Vorgehensweise des BfR zu seiner Festlegung und Bestimmung von Grenz- und Richtwerten für die THC-Aufnahme und den Gehalt in hanfhaltigen Lebensmitteln.

Die Studie zeigt dabei zunächst auf, dass bereits die seitens des BfR erfolgte Festlegung, Begründung und Bestätigung der Grenzwerte für die tägliche Aufnahmemenge von THC auf nur bedingt geeigneten wissenschaftlichen Studien, einer viel zu oberflächlichen Betrachtungsweise der vorhandenen wissenschaftlichen Belege sowie einer inkonsistenten Vorgehensweise in der Risikobewertung von THC beruht (siehe Kapitel 1).

Darüber hinaus wird festgestellt, dass die sodann aus den vorgenannten Grenzwertfestlegungen für die tägliche Aufnahmemenge von THC vom BfR weiter abgeleiteten Richtwerte und die Bestimmung der THC-Gehalte in hanfhaltigen Lebensmitteln die zuvor aufgezeigten wissenschaftlichen Unzulänglichkeiten bestätigen, denn auch hier wird die vorliegende THC-Form in hanfhaltigen Lebensmitteln und dessen unter bestimmten Umständen möglicher Umwandlung nicht in der wissenschaftlich gebotenen und zu erwartenden Differenzierung betrachtet und gewichtet (siehe Kapitel 2).

## 1 Festlegung der tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge von $\Delta^9$ -THC

Für die Risikobewertung verschiedener Substanzen oder Lebensmittelinhaltsstoffen sind generell verschiedene, länderspezifische / regionsspezifische Behörden oder Institutionen zuständig. Nicht für jede Substanz gibt es in jedem Land eine Risikobewertung, auch folgt die Vorgehensweise für eine Risikobewertung keinen allgemeinen Standards, weder in verschiedenen Institutionen noch innerhalb einer Behörde. Tabelle 1 zeigt die Risikobewertung von THC in verschiedenen Ländern und Regionen durch verschiedene Institutionen. Diese legen verschiedene Studien zugrunde und wenden die Kriterien unterschiedlich an, z.B. bei den Unsicherheitsfaktoren für THC und Opiumalkaloiden (1.1; Tabelle 2; Tabelle 3). Es sei angemerkt das aktive THC im Folgenden als phenolisches  $\Delta^9$ -THC bezeichnet wird und sich nur auf reines  $\Delta^9$ -THC bezieht ohne dessen nicht aktive Vorstufe  $\Delta^9$ -THC-A-A (für detaillierte Informationen siehe 1.4).

Im Folgenden werden dazu verschiedene Kritikpunkte analysiert und erläutert, die die wissenschaftlichen Unzulänglichkeiten in der BfR-Stellungnahme „Tetrahydrocannabinolgehalte sind in vielen hanfhaltigen Lebensmitteln zu hoch – gesundheitliche Beeinträchtigungen sind möglich“ (Nr. 034/2018 des BfR vom 8. November 2018) (BfR 2018a) aufzeigen und Ansätze für eine Neufestlegung auf Basis einer ganzheitlicheren Betrachtung bieten.

Tabelle 1: Risikobewertung von Tetrahydrocannabinol (THC) verschiedener Institutionen. Aufgelistet sind die jeweilige Institution, das Jahr der Risikobewertung, der angelegte Unsicherheitsfaktor sowie die berücksichtigten Faktoren der sensitivste Wirkungspunkt, die der Risikobewertung zugrundeliegende Studienart, die Art des verwendeten THC und die abgeleitete tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (*tolerable daily intake* (TDI)) pro kg Körpergewicht, sowie die daraus resultierenden Richt- bzw. Grenzwerte des Gesamt- $\Delta^9$ -THC Gehalts in Lebensmitteln (ppm). UF: Unsicherheitsfaktor, \* damals noch Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), # in Hanfsamen-basierten Futtermittel.

Institution	Jahr (erneute Begutachtung)	Land / Region	UF	Berücksichtigung	Sensitivster Wirkungspunkt	Zugrundeliegende Studienart	In der Studie verwendete THC-Art	TDI-Wert / ARfD-Wert ( $\Delta^9$ -THC mg/kg KG oder Gesamt- $\Delta^9$ -THC mg/kg KG#)	Grenzwerte $\Delta^9$ -THC oder Gesamt- $\Delta^9$ -THC Gehalt in Lebensmitteln (ppm)
Bundesamt für Gesundheit (BAG) (BAG 1996)	1995	Schweiz	10	Akkumulation $\Delta^9$ -THC im Körper	psychotrope Effekte	Verabreichung oraler Dosen von 5 und 20 mg/Person		0,007	0,2-20
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (BgVV 1997, 2000) (BfR 2018a)	1997* (2000; 2018)	Deutschland	20-40	verschiedene wissenschaftliche Unsicherheiten	Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (Schwindel, Bewusstseinsstörungen, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Euphorie, Angstgefühl) und Erhöhung der Herzfrequenz	Verabreichung oraler Dosen an gesunde (Ballard and de Wit 2011) und kranke Probanden (Beal et al. 1995; Beal et al. 1997; Struwe et al. 1993)	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol)	0,001-0,002	0,005-5
Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) (FSANZ 2002, 2012)	2002 (2012)	Australien, Neuseeland	10	interindividuelle Unterschiede	Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (Einfluss auf die Bewegung)	Verabreichung oraler Dosen an gesunde Probanden (Chesher et al. 1990)	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol)	0,006	0,27-34

<b>European Food Safety Authority (EFSA)</b> (EFSA 2015a)	2015	Europa	30	UF 10 inter-individuelle Unterschiede UF 3 Extrapolation von LOAEL zu NOAEL	Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (Schwindel, Bewusstseinsstörungen, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Euphorie, Angstgefühl) und Erhöhung der Herzfrequenz	Verabreichung oraler Dosen an kranke (Beal et al. 1997) Probanden und Metaanalyse von Autounfällen und Cannabismisbrauch (Ramaekers et al. 2004)	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol); Cannabis	0,001	Nicht festgelegt
<b>Croatian Food Agency (HAH)</b> (HAH 2011)	2015	Kroatien	20	UF 10 inter-individuelle Unterschiede UF 2 Extrapolation von LOAEL zu NOAEL	Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (Einfluss auf die Bewegung)	Verabreichung oraler Dosen an gesunde Probanden (Geiwitz and Ad Hoc Committee on Hemp Risks 2001; Grotenhermen et al. 2001)	Gesamt- $\Delta^9$ -THC (Hanföl)	0,007 <sup>#</sup>	2-20
<b>European Industrial Hemp Association (EIHA)</b> (Bañas et al. 2017)	2017	Deutschland, Europa	10	interindividuelle Unterschiede	Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (Einfluss auf die Bewegung)	Verabreichung oraler Dosen an gesunde (Chesher et al. 1990) und kranke (Beal et al. 1995; Beal et al. 1997; Petro and Ellenberger 1981; Strasser et al. 2006; Zajicek et al. 2003; Zajicek et al. 2005) Probanden	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol), Gesamt- $\Delta^9$ -THC und andere Cannabinoide (Cannabis Extrakt)	0,007	0,02-10
<b>Health Canada</b> (Geiwitz and Ad Hoc Committee on Hemp Risks 2001)	–	Kanada	10	interindividuelle Unterschiede	„psychoaktive und gesundheitsschädliche Effekte“	Siehe Literaturverzeichnis in (Geiwitz and Ad Hoc Committee on Hemp Risks 2001)	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol), Gesamt- $\Delta^9$ -THC und andere Cannabinoide (Cannabis Extrakt)	0,014	Bis zu 10

## 1.1 Unsicherheitsfaktoren anderer Substanzen im Vergleich zu THC

Aufgrund der unterschiedlichen Betrachtungs- und Untersuchungsweisen der Wirkung von THC, der damit verbundenen wissenschaftlichen Unsicherheiten und des Fehlens einer einheitlichen Standardprozedur für die Risikobewertung von Substanzen und Lebensmittelinhaltsstoffen, ist festzustellen, dass sowohl BfR und EFSA – gemessen an den Studienergebnissen – unnötig strikt in ihren Risikobewertungen von THC, einen viel zu hohen Unsicherheitsfaktor von 30 einfordern und daraus resultierend eine sehr geringe tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (*tolerable daily intake* (TDI)) von 0,001 mg  $\Delta^9$ -THC/kg KG festlegen. Dabei lassen BfR und auch EFSA die unten erläuterten Studien (Tabelle 2) unberücksichtigt.

Bei dieser objektiv nicht nachvollziehbaren Striktheit im Hinblick auf Grenzwerte für THC stellt sich daher zudem auch die Frage, warum für andere auf das Nervensystem wirkende Substanzen wie Alkohol oder Koffein keine solchen Risikobewertungen oder Grenzwertfestlegungen vorhanden sind oder diese unverhältnismäßig nachsichtig sind wie bei Opiumalkaloiden (Tabelle 2; Tabelle 3).

Die Autoren der vorliegenden Studie sind mit ihrer Einschätzung der unterschiedlichen Risikobewertungen kritischer Stoffe in Lebensmitteln nicht alleine. So wurde mit der Methodik des *margin of exposure* dargestellt, dass das Risiko von Cannabis (und damit  $\Delta^9$ -THC) sich bei einem solchen Ansatz als weit geringer herausstellt als die Risiken von bspw. Alkohol (am höchsten), Nikotin und Opiaten (Lachenmeier and Rehm 2015).

### Alkohol

Wie schon 2016 detailliert beschrieben (Iffland et al. 2016) gibt es für Alkohol keine Risikobewertung seitens des BfR oder der EFSA, obwohl der LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) bei 10 g/Tag (für Frauen) liegt (Burger et al. 2004; Seitz and Bühringer 2010) was bei Annahme eines Unsicherheitsfaktors von 10 für interindividuelle Unterschiede zu einem TDI von 1 g/Tag führt. Dieser Wert von 1 g/Tag wäre aber schon mit dem Verzehr von zwei Brötchen und einem Glas Orangensaft zum Frühstück erreicht. Denn der Alkoholgehalt in Lebensmitteln, wie in Brötchen und Fruchtsäften, liegt tatsächlich weit höher als man vielleicht vermuten möchte: 1,2 g Alkohol sind pro 100 g Brötchen enthalten, was ungefähr drei Brötchen entspricht. Ein Liter Orangensaft enthält 0,77 g/L Alkohol (Gorgus et al. 2016).

Diese Werte sind vor allen Dingen in Hinblick auf den Lebensmittelverzehr von Kindern erschreckend. Dennoch gibt es für Alkohol in Deutschland und Europa keine Risikobewertung (!) und auch keine festgelegten Grenzwerte (!) für den Gehalt in Lebensmitteln, sondern man verlässt sich hierbei auf festgelegte Alkoholkonsumrichtlinien (Seitz and Bühringer 2010).

### Koffein

Ähnlich wie bei Alkohol gibt es auch für den Koffeingehalt in Lebensmitteln keine generell festgelegten Grenzwerte, sondern nur eine gesundheitliche Bewertung, die die täglich konsumierte Obergrenze festlegt (BfR ; EFSA 2015b). Nur für lediglich drei spezifische Lebensmittel sind Grenzwerte festgelegt: *Energy Drinks* (max. Koffeingehalt von 320 mg/l (BgVV 2002)) und zwei zugelassene neuartige Lebensmittel (1 mg/kg und 198 – 577 mg/l (EU Kommission 2017)). So sind BfR und EFSA der Meinung, dass beim Verzehr einer Einzeldosis Koffein von unter 200 mg keine gesundheitlichen Risiken zu erwarten sind (BfR; EFSA 2015b). Die EFSA erhöht diesen Wert sogar noch auf 400 mg Koffein über den Tag verteilt, ausgenommen Schwangere und stillende Mütter, was einem NOAEL von 5,7 mg Koffein/kg KG entspricht (EFSA 2015b). Diese Bewertung stützt sich allerdings nicht auf die weitere Ableitung eines TDI von diesem NOAEL unter der Verwendung von Unsicherheitsfaktoren, sondern auf nicht vorhandene Sicherheitsbedenken unterhalb dieser gewissen

Einzel- und Tagesdosis. Würden man allerdings den notwendigen Unsicherheitsfaktor von 10 anwenden, da eine starke interindividuelle Wirkungsvariabilität von Koffein bekannt ist, so wäre man bei einem TDI von 40 mg/Tag (0,57 mg Koffein/kg KG) was durch den Gehalt einer Tasse Kaffee (83 mg Koffein/150 ml) schon um das Doppelte überschritten werden würde.

## Opiumalkaloide

Anders ist es bei den sogenannten Opiumalkaloiden, zu denen u.a. Morphin sowie auch Codein, welches in der menschlichen Leber zu Morphin umgewandelt werden kann (Yue and Säwe 1997), gehören. Die EFSA hat im Jahre 2011 Grenzwerte für Opiumalkaloide in Mohnsamen festgelegt, welche 2018 nach erneuter Prüfung bestätigt worden sind, mit dem Zusatz, dass die Konzentration von Codein, das in Morphin umgewandelt werden kann, durch den Unsicherheitsfaktor 0,2, mitberücksichtigt werden sollte (EFSA 2018). Dieser Faktor für Codein soll der maximalen Umwandlung im menschlichen Stoffwechsel entsprechen: bis zu 20 % des Codeins können so zu Morphin metabolisiert werden. Somit wurde die zuvor festgelegte akute Referenzdosis (ARfD) von 0,01 mg Morphin/kg KG in 0,01 mg Morphinäquivalente/kg KG geändert, wobei die mögliche Erhöhung des Morphingehalts im menschlichen Körper durch Codein-Umwandlung sich nicht in einer Anpassung der ARfD wiederfindet. Die ARfD von 0,01 mg Morphinäquivalente/kg KG wurde aus der niedrigsten bekannten oralen therapeutischen Einzeldosis Morphin, die als des LOEL (*lowest observed effect level*) angesehen wurde und eines Unsicherheitsfaktors von 3 ermittelt. Dieser Faktor 3 spiegelt die Extrapolation von LOEL zu NOEL wider, enthält aber keinesfalls interindividuelle Unterschiede, obwohl in demselben Gutachten große interindividuelle Unterschiede bei der Morphinwirkung beschrieben werden (EFSA 2018).

Da der ermittelte LOEL aber von der schmerzlindernden Wirkung des Morphins bei Kranken abgeleitet wurde und generell immer individuelle Wirkungsunterschiede bestehen, ist nicht nachzuziehen, dass in diesem Fall kein weiterer Unsicherheitsfaktor von 10 (wie bei THC) angenommen wurde. In diesem vorgenannten Gutachten vom Mai 2018 nimmt die EFSA Bezug auf die Stellungnahme und den darin veröffentlichten Grenzwerten des BfR von 2005. Das BfR wiederum bestätigt im Juni 2018 den Grenzwert der EFSA vom Mai 2018 und gibt an, dass die EFSA die ARfD von 0,01 mg Morphinäquivalente/kg KG durch die Extrapolation von LOEL zu NOEL und unter Berücksichtigung individueller Unterschiede in der Empfindlichkeit festgelegt und erneut bestätigt habe. Das ist – wie oben erklärt – allerdings nicht der Fall, denn sonst würde der Unsicherheitsfaktor höher ausfallen, und lässt vermuten, dass BfR und EFSA in ihrer Abstimmung und gegenseitigen Bestätigung ihrer Risikobewertungen die gründliche Reflektion und Analyse derselbigen untereinander vernachlässigt haben (BfR 2018a), S. 2).

Unter Annahme dieser ARfD von 0,01 mg Morphinäquivalente/kg KG für Morphin kann der Verzehr von einem Stück Mohnkuchen oder Mohnbrötchen diesen Wert um das 2fache überschreiten, im schlimmsten Fall beim Verzehr eines Mohnbrötchens sogar um das 200fache (Sproll et al. 2016).

## Nikotin

Nikotin wird vom BfR (BfR 2009) sowie auch von der EFSA (EFSA 2009) mit einem Unsicherheitsfaktor von 4,4 belegt, welcher sich von einem Unsicherheitsfaktor von 10 für interindividuelle Unterschiede sowie von einem Korrekturfaktor von 0,44 für die Ableitung der oralen Exposition aus Studienergebnissen mit intravenös verabreichtem Nikotin ableitet (Tabelle 3).

Laut EFSA-Stellungnahme bezüglich des oben erwähnten EIHA-Positionspapiers (Bañas et al. 2017) liegen für Nikotin „sehr zuverlässige Informationen über die Dosis-Wirkungsbeziehung vor, die es ermöglichen, auf das Ausmaß und die Schwere der beim LOEL beobachteten schädlichen Wirkungen zu schließen und insgesamt die Anwendung eines UF für die LOEL-zu-NOEL-Extrapolation

auszuschließen“. Das heißt also, obwohl es für Nikotin keinen experimentell ermittelten NOAEL gibt, wird in diesem Fall kein Unsicherheitsfaktor für die Extrapolation von LOAEL zu NOAEL veranschlagt. Die Frage, die sich nun wissenschaftlich stellt und aufdrängt, ist, wie umfangreich diese „sehr zuverlässige Informationen über die Dosis-Wirkungsbeziehung“ sein müssen, um einen Verzicht auf die Extrapolation von LOAEL zu NOAEL zu erlauben.

Vergleicht man dazu die Risikobewertungen des BfR von Nikotin und THC, so fällt auf, dass bei der toxischen Substanz Nikotin lediglich zwei Studien (Lindgren et al. 1999; Woolf et al. 1997) für die Bewertung herangezogen wurden, wobei man sich nur auf den LOAEL von einer der beiden gestützt hatte (Lindgren et al. 1999).

Darüber hinaus waren die Probanden Raucher und somit täglich einer gewissen Dosis an Nikotin ausgesetzt. Probanden mit einem gewissen „Gewöhnungseffekt“ wie in diesem Fall gegenüber Nikotin reagieren natürlich anders auf die intravenöse Verabreichung von Nikotin als Nichtraucher.

Dieser Umstand hätte aber – folgt man der Bewertung des BfR für THC – entweder in Form eines Unsicherheitsfaktors in die Risikobewertung von Nikotin mit einfließen müssen oder es hätte hierbei auf vorhandene Studien mit Tierversuchen zurückgegriffen werden müssen. Allerdings sieht das BfR „die umfangreichen Daten aus Untersuchungen am Menschen als die am besten geeignete Grundlage für die Ableitung einer ARfD für Nikotin an.“ (BfR 2009). Die EFSA, welche in ihrer Risikobewertung zu demselben Schluss kommt (EFSA 2009), erklärt darüber hinaus „der LOAEL wird als nahe am *no observed adverse effect level* (NOAEL) betrachtet...“, was neben den „sehr zuverlässige Informationen über die Dosis-Wirkungsbeziehung...“ von Nikotin als Begründung für den Verzicht auf eine Extrapolation von LOAEL zu NOAEL ausreicht.

Für die Risikobewertung von THC hingegen wurden vier Studien herangezogen und zwei weitere zitiert (siehe Tabelle 2). In allen zur Risikobewertung verwendeten und zitierten Studien wurden zudem hauptsächlich nur kranken Probanden sowie nur teilweise auch gesunden Probanden oral phenolisches  $\Delta^9$ -THC (Dronabinol) verabreicht, während Cannabiskonsumenten ausgeschlossen wurden. Hinzu kommen aktuellere Studien, die die Ableitung eines NOAEL für den Großteil der behandelten Personen und eines LOAEL für wenige empfindliche Personen basierend auf der gleichen verabreichten Dosis  $\Delta^9$ -THC ermöglichen (Grotenhermen and Müller-Vahl 2012; Hagenbach et al. 2007; Vermersch and Trojano 2016; Wade et al. 2004).

Obgleich die Datenquantität und -qualität für die Risikobewertung von THC deutlich besser als die von Nikotin ist, wird dennoch seitens des BfR bei THC ein anderer Maßstab angelegt und die umfangreiche Datenlage als anscheinend nicht ausreichend betrachtet, um auf die Extrapolation von LOAEL zu NOAEL zu verzichten. Den Grund hierfür zeigt das BfR allerdings nicht auf.

Tabelle 2: Verschiedene zur Risikobewertung herangezogene Studien. Aufgelistet ist die jeweilige Literaturart, die Art der Probanden, ob diese vorher Cannabis konsumiert haben, die Art des verwendeten THC, die verabreichte THC-Konzentration, der berücksichtigte Parameter für das LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) und das NOAEL (*no observed adverse effect level*) sowie die festgestellten Werte. Ebenfalls ist vermerkt von welcher Institution die jeweilige Studie zur Risikobewertung herangezogen und von welcher sie nur zitiert wurde.

Studie	Literaturart	Probanden	In der Studie verwendete THC-Art	THC Aufnahmeart	Verabreichte THC-Konzentration	Parameter für LO(A)EL	LO(A)EL	Parameter für NO(A)EL	NOAEL	Zur Risikobewertung herangezogen von	Zitiert aber nicht zur Risikobewertung herangezogen
(Petro and Ellenberger 1981)	Primärliteratur	krank	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol)	Oral	5; 10 mg/Tag	Wirkungen auf das zentrale Nervensystem	5 mg/Tag	–	–	EIHA	–
(Chesher et al. 1990)	Primärliteratur	gesund	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol)	Oral	5; 10; 15; 20 mg/70 kg KG		5 mg/Tag	subjektives Berauschtsempfinden	5 mg/Tag	FSANZ; EIHA	BfR; EFSA
(Struwe et al. 1993)	Primärliteratur	krank	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol)	Oral	2,5; 5; 10 m/Tag		2,5 mg/Tag	–	–	BfR; EFSA	–
(Beal et al. 1995)	Primärliteratur	krank	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol)	Oral	2,5; 5 mg/Tag		2,5 mg/Tag	–	–	BfR; EFSA; EIHA	–
(Beal et al. 1997)	Primärliteratur	krank	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol)	Oral	2,5; 5 mg/Tag		2,5 mg/Tag	–	–	BfR; EFSA; EIHA	–
(Geiwitz and Ad Hoc Committee on Hemp Risks 2001)	Risikobewertung; Literaturrezension	gesund	Gesamt- $\Delta^9$ -THC (Hanföl)	Oral	–	psychomotorische Effekte	14-21 mg/Tag	psychoaktive Effekte	5 mg/Tag	HAH	–
(Grotenhermen et al. 2001)	Risikobewertung; Literaturrezension	gesund	Gesamt- $\Delta^9$ -THC (Hanföl)	Oral	–		2x2,5 mg/Tag	psychoaktive Effekte	2x2,5 mg/Tag	HAH	EFSA; BfR

<b>(Zajicek et al. 2003)</b>	Primärliteratur	krank	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol)	Oral	5 mg/Tag	subjektives Empfinden: Verbesserung der Beweglichkeit	5 mg/Tag	–	–	EIHA	–
<b>(Ramaekers et al. 2004)</b>	Risikobewertung; Literaturrezension	–	Cannabis	Inhalation	–	Wirkungen auf das zentrale Nervensystem	2,8 mg/Tag	–	–	EFSA	FSANZ
<b>(Zajicek et al. 2005)</b>	Primärliteratur	krank	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol)	Oral	5 mg/Tag	–	5 mg/Tag	–	–	EIHA	–
<b>(Goodwin et al. 2006)</b>	Primärliteratur	gesund	Gesamt- $\Delta^9$ -THC (Hanföf)	Oral	0,4; 0,5; 7,5 mg/Tag	–	–	pharmakodynamische Effekte	14 mg/Tag	–	EFSA
<b>(Ramaekers et al. 2006)</b>	Primärliteratur	–	Cannabis	Inhalation	0,25; 0,5 mg/kg	–	–	–	–	–	FSANZ
<b>(Strasser et al. 2006)</b>	Primärliteratur	krank	Gesamt- $\Delta^9$ -THC und andere Cannabinoide (Cannabisextrakt)	Oral	5 mg/Tag	–	–	jegliche Art von Veränderung (z.B. Appetitsteigerung)	5 mg/Tag	EIHA	–
<b>(Ballard and de Wit 2011)</b>	Primärliteratur	gesund	phenolisches $\Delta^9$ -THC (Dronabinol)	Oral	2,5 mg/Tag	Wirkungen auf das zentrale Nervensystem	2,5 mg/Tag	–	–	BfR	–

Tabelle 3: Unsicherheitsfaktoren von Alkohol, Opiumalkaloiden und THC, festgelegt von BfR und EFSA, im Vergleich. Aufgelistet sind die unerwünschten Wirkungen, das Vorhandensein eines NOAEL (*no observed adverse effect level*), der festgelegte Unsicherheitsfaktor und dessen Erläuterung sowie die dazugehörige Referenz. \* aus Sicht des BfR und der EFSA, Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, #damals noch Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV).

Substanz	unerwünschte Wirkungen*	NOAEL vorhanden*	Unsicherheitsfaktor		Erläuterung		Referenz	
			BfR	EFSA	BfR	EFSA	BfR	EFSA
<b>Alkohol</b>	Wirkungen auf das zentrale Nervensystem: Euphorie, Bewusstseinstrübung, Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten und des Urteilsvermögens, reduzierte Fahrtüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Aggressivität, Übelkeit, Erbrechen, Gewöhnung, Abhängigkeit, Sucht, Entzugserscheinungen (Reizbarkeit, Dysphorie)	–	–	–	keine Risikobewertung seitens des BfR und der EFSA, in Deutschland gibt es keine Grenzwerte für Alkohol, sondern Alkoholkonsumrichtlinien	(Seitz and Bühringer 2010)		
<b>Koffein</b>	Wirkungen auf das zentrale Nervensystem: Unruhe, Reizbarkeit, Nervosität, Zittrigkeit, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Gewöhnung, Abhängigkeit, Sucht, Entzugserscheinungen (Reizbarkeit, Dysphorie) Wirkungen auf das vegetative Nervensystem: Erhöhung der Herzfrequenz, Arrhythmien Vasokonstriktor im Gehirn, Vasodilatator in der Peripherie	–	–	Risikobewertung / Gesundheitsbewertung seitens des BfR und der EFSA vorhanden, in Deutschland gibt es keine generellen Grenzwerte für den Koffeingehalt in Lebensmittel, sondern nur empfohlene Konsumobergrenzen. Nur für drei spezifische Lebensmittel sind Grenzwerte festgelegt (siehe Text)	(BfR)	(EFSA 2015b)		

<p><b>Nikotin</b></p>	<p>Wirkungen auf das zentrale Nervensystem: Schwindel, Gewöhnung, Abhängigkeit, Sucht, Entzugserscheinungen (Reizbarkeit, Dysphorie); Wirkungen auf das vegetative Nervensystem: stimulierend, Erhöhung des Speichelflusses, Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck, Verengung der peripheren Blutgefäße</p>	<p>Nein</p>	<p>4,4</p>		<p>UF 10 für interindividuelle Unterschiede und ein Korrekturfaktor von 0,44, weil die orale Exposition aus Studienergebnissen mit intravenös verabreichtem Nikotin abgeleitet wurde</p>	<p>(BfR 2009)</p>	<p>(EFSA 2009)</p>	
<p><b>Opiumalkaloide (Morphin und Codein)</b></p>	<p>Wirkungen auf das zentrale Nervensystem: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Sedierung, Benommenheit, Stimmungsveränderungen, Euphorie, Miosis; Atemdepression und Verstopfung, Veränderungen des Hormonsystems und des autonomen Nervensystems</p>	<p>Nein</p>	<p>5</p>	<p>3</p>	<p>-</p>	<p>UF 3 Extrapolation von LOAEL zu NOAEL UF 0,2 Berücksichtigung der Umwandlung von Codein zu Morphin</p>	<p>(BfR 2005, 2018b)</p>	<p>(EFSA 2011b, 2018)</p>
<p><b>Δ<sup>9</sup>-THC</b></p>	<p>Wirkungen auf das zentrale Nervensystem: Stimmungsschwankungen, Müdigkeit, Schwindel, Bewusstseinsstörungen, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Euphorie, Angstgefühl, Gewöhnung, Abhängigkeit, Sucht, Entzugserscheinungen; Wirkungen auf das vegetative Nervensystem: Erhöhung der Herzfrequenz, Blutdruckänderungen</p>	<p>Nein</p>	<p>20-40</p>	<p>30</p>	<p>verschiedene wissenschaftliche Unsicherheiten</p>	<p>UF 3 Extrapolation von LOAEL zu NOAEL, UF 10 für interindividuelle Unterschiede</p>	<p>(BgVV 1997, 2000) (BfR 2018a)</p>	<p>(EFSA 2015a)</p>

## 1.2 Extrapolation von LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) zu NOAEL (*no observed adverse effect level*)

Unabhängig von der zugrundeliegenden Studie und Art des verwendeten THC weisen BfR und EFSA die höchsten verwendeten Unsicherheitsfaktoren, 20-40 und 30, auf und somit die niedrigsten erlaubten tolerierbaren täglichen Aufnahmemengen (*tolerable daily intake* (TDI)). Während die EFSA einen Unsicherheitsfaktor von 10 für interindividuelle Unterschiede ansetzt und einen Faktor von 3 für die Extrapolation von LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) zu NOAEL (*no observed adverse effect level*) gibt das BfR eine Spanne von 20-40 an unter der Berücksichtigung verschiedener wissenschaftlicher Unsicherheiten, die nicht näher ausgeführt werden. Da sich das BfR in seiner Risikobewertung allerdings auf die Bewertung der EFSA ((BfR 2018a), S. 9, 3.1.4.2) stützt, ist von einem konformen Unsicherheitsfaktor von 30 auszugehen.

Die zur Risikobewertung von BfR und EFSA sowie anderen verschiedenen Institutionen herangezogenen Studien (Tabelle 2) sind bis auf wenige Ausnahmen (Ballard and de Wit 2011; Chesher et al. 1990; Geiwitz and Ad Hoc Committee on Hemp Risks 2001; Goodwin et al. 2006; Grotenhermen et al. 2001) medizinische Studien zur Behandlung verschiedener Krankheitsbilder (z.B. Epilepsie, Anorexie) mit THC. Die in diesen Studien geringste verabreichte Dosis von phenolischem  $\Delta^9$ -THC (im Folgenden kurz  $\Delta^9$ -THC genannt) war 2,5 mg/Tag und wurde in den meisten Fällen für den Endpunkt zentralnervöser Nebenwirkungen als LOAEL abgeleitet (Tabelle 2).

Allerdings zeigen diese klinische Studien, dass in den meisten Fällen eine deutlich höhere Dosis als 2,5 mg/Tag notwendig war und ist, damit entweder der gewünschte therapeutische Effekt oder eine unerwünschte Wirkung vom Patienten wahrgenommen wird (z.B. (Grotenhermen and Müller-Vahl 2012; Hagenbach et al. 2007; Vermersch and Trojano 2016; Wade et al. 2004)).

Es ist allgemein bekannt, dass die interindividuelle Empfindlichkeit für THC-Wirkungen in der Bevölkerung erheblich variieren kann. Um ausgeprägte Nebenwirkungen auch bei empfindlichen Personen auszuschließen, gilt daher aus diesem Grund in der ärztlichen Praxis das Behandlungsprinzip „*start low, go slow*“, wonach im Allgemeinen mit einer Startdosis von ein bis zweimal täglich 2,5 mg THC begonnen wird, die täglich oder alle 2-3 Tage um weitere 2,5 mg bis zum Eintreten der gewünschten oder dem Auftreten unerwünschter Wirkungen gesteigert wird (Grotenhermen and Häußermann 2017). Für die Behandlung von Rückenmarksverletzungsbedingten Spastiken mit oral verabreichten  $\Delta^9$ -THC zum Beispiel waren bei verschiedenen Studienteilnehmern zwischen 15-60 mg/Tag nötig, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen (Hagenbach et al. 2007). In einer klinischen Studie mit 160 Multiple Sklerose-Patienten variierte die individuelle Empfindlichkeit hinsichtlich erwünschter und unerwünschter Wirkungen zwischen täglich 2,5 und 120 mg  $\Delta^9$ -THC (Wade et al. 2004).

Somit sind die als LOAEL festgelegten 2,5 mg/Tag die Wirkschwelle für empfindliche Personen und stellen daher eine Handlungsanweisung zum Start einer Behandlung dar, damit auch empfindliche Personen keine starken Nebenwirkungen erfahren. Erst bei dieser Menge ist eine Wirkung möglich und erwartbar, zumal unterhalb dieser Schwelle von 2,5 mg/Tag bis heute keine zentralnervösen Wirkungen bekannt oder festgestellt worden sind.

Bei der Verwendung des Cannabisextraktes Sativex® zur Behandlung von Multiple Sklerose-bedingten Spastiken liegen die durchschnittlich wirksamen Dosen bei 6-7 Sprühstößen pro Tag, was einer  $\Delta^9$ -THC-Dosis von etwa 16-19 mg/Tag entspricht (Vermersch and Trojano 2016). Das ist also eine durchschnittliche Dosis, die hinsichtlich zentralnervöser Nebenwirkungen so gut vertragen wird, dass sie den Alltag nicht relevant beeinflusst, gleichzeitig jedoch therapeutisch wirksam ist.

Schlussfolgernd bedeutet dies, dass eine Dosis von 2,5 mg/Tag für die Mehrzahl gesunder und kranker Personen *de facto* ein NOAEL ist, während dies für wenige empfindliche Personen ein LOAEL darstellt.

Aufgrund dieser differenzierten Betrachtungsweise der Wirkungs-dosis von  $\Delta^9$ -THC, welche durch eine Vielzahl von aktuellen Studien (siehe Übersichten von (Grotenhermen and Müller-Vahl 2012, 2016; Hagenbach et al. 2007; Vermersch and Trojano 2016; Wade et al. 2004)) unterstützt wird, ist

eine fundierte wissenschaftliche Grundlage gegeben, um auf eine Extrapolation von LOAEL zu NOAEL zu verzichten, wie es bspw. bei Nikotin der Fall ist (siehe dazu 1.1).

Die derzeitige Risikobewertung von THC durch das BfR ist deshalb unter Berücksichtigung dieser Studien unzureichend und daher zu überarbeiten.

### 1.3 Risikobewertung basierend auf Studien mit phenolischem $\Delta^9$ -THC zur Behandlung schwerkranker Probanden

In 5 von 8 Fällen wurden für die Risikobewertung Studien mit phenolischem  $\Delta^9$ -THC verwendet, deren Testergebnisse auf der Behandlung von „schwerkranken Probanden“ beruhen (Tabelle 2). Das BfR beachtet dabei aber nicht, dass Lebensmittel (zu denen hanfhaltige Lebensmittel gehören) vordergründig für „gesunde“ Menschen zur Ernährung und Aufrechterhaltung der Gesundheit gedacht sind, nicht aber zur Behandlung oder Versorgung von „kranken Menschen“. Bezeichnender Weise hat die EFSA sowie die EU-Kommission bereits zum Nachweis bei der Beurteilung von „gesundheitsbezogenen Angaben“ über Lebensmittel (sog. „*Health Claims*“) nur Studien herangezogen, die bei gesunden Probanden durchgeführt wurden, während klinische Studien an kranken Probanden generell den Nachteil haben, dass möglicherweise relevante physiologische Parameter der Probanden verändert sind und die Probanden i.d.R. zusätzlich andere Behandlungen bzw. Medikamente erhalten (BfR 2008). Dieser wissenschaftliche Grundsatz ist selbstverständlich nicht nur bei gesundheitsbezogenen Wirkungen, sondern auch bei der Risikobeurteilung zu beachten.

### 1.4 Unterscheidung zwischen Gesamt- $\Delta^9$ -THC und $\Delta^9$ -THC

Die Unterscheidung zwischen Gesamt- $\Delta^9$ -THC und  $\Delta^9$ -THC ist für die Risikobewertung von THC-Gehalten in hanfhaltigen Lebensmitteln von großer Bedeutung, denn  $\Delta^9$ -THC liegt in frischem Hanf und Blütenblättern nur zu ca. 10 % vor, bis zu 90 % macht die nicht psychoaktive  $\Delta^9$ -THC-Vorstufe  $\Delta^9$ -THCA-A (Tetrahydrocannabinolsäure A; *Tetrahydrocannabinolic acid A*) aus (Jung et al. 2009). Die Umwandlung (Decarboxylierung) von  $\Delta^9$ -THCA-A zu phenolischem  $\Delta^9$ -THC, im Folgenden kurz  $\Delta^9$ -THC genannt, und somit die Erhöhung des  $\Delta^9$ -THC-Gehalts in hanfhaltigen Lebensmitteln ist nämlich abhängig von der jeweiligen Herstellungs- und Verarbeitungsweise. Wird das hanfhaltige Lebensmittel dabei über längere Zeit erhitzt (ab 85 °C), so ist mit einer Umwandlung von  $\Delta^9$ -THCA-A zu  $\Delta^9$ -THC zu rechnen, die mit steigender Temperatur zunimmt (Bañas et al. 2017). Eine vollständige Umwandlung von  $\Delta^9$ -THCA-A zu  $\Delta^9$ -THC unter normalen Herstellungs- und Zubereitungsbedingungen von Speisen und Nahrungsmitteln ist allerdings nahezu ausgeschlossen.

Die meisten Institutionen ziehen für die Risikobewertung von THC Studien heran, bei denen phenolisches  $\Delta^9$ -THC (Dronabinol) eingesetzt wurde. Nur eine Institution, die *Croatian Food Agency* (HAH) (HAH 2011) zitiert und zieht Studien zur Risikobewertung heran, die sich mit der Wirkungsweise von Gesamt- $\Delta^9$ -THC befassen (Geiwitz and Ad Hoc Committee on Hemp Risks 2001; Grotenhermen et al. 2001). Drei andere Institutionen - darunter auch die European Food Safety Authority (EFSA) - legen ihrer Risikobewertung Studien mit phenolischem  $\Delta^9$ -THC, auch Dronabinol genannt, zugrunde.

Allein hieraus wird bereits deutlich, dass für die Risikobewertungen der EFSA sowie anderen Institutionen wie das BfR, die die Studien mit  $\Delta^9$ -THC als Grundlage heranziehen, unzutreffende und unrealistische Grundannahmen zur Aufnahme von THC gemacht werden, denn im hanfhaltigen Lebensmittel liegt Gesamt- $\Delta^9$ -THC ( $\Delta^9$ -THCA-A und  $\Delta^9$ -THC) und nicht nur  $\Delta^9$ -THC vor. Somit werden also tolerierbare tägliche Aufnahmemengen (*tolerable daily intake* (TDI)) aufgrund der Wirkungsweise von  $\Delta^9$ -THC festgelegt und es werden daraus Richtwerte für den Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalt in Lebensmitteln abgeleitet, obgleich dieses bereits aus den oben beschriebenen Sachverhalt

unverhältnismäßig und damit unzutreffend ist. Denn der alleinige Anteil des  $\Delta^9$ -THC am gemessenen Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalt in hanfhaltigen Lebensmitteln ist tatsächlich deutlich geringer. Diese Thematik über die aktuell verwendeten und undifferenzierten Analysemethodik (keine Differenzierung von Gesamt- $\Delta^9$ -THC und  $\Delta^9$ -THC-Gehalt) zum Zweck der Risikobewertung wird nachstehend in Kapitel 2 näher erläutert.

## 1.5 Schlussfolgerung

Wie zu Beginn bereits erwähnt, gibt es keine vorgegebenen Standards zur Risikobewertung von verschiedenen Substanzen. Die EFSA gibt mit ihren Richtlinien (EFSA 2012) zwar Empfehlungen vor, deren Anwendung aber immer im Ermessen des jeweiligen Bewertungsexperten liegt; gleiches scheint offensichtlich auch für das BfR zu gelten. Wie aber in der vorliegenden Analyse gezeigt werden konnte, reichen diese Empfehlungen nicht aus, um eine wissenschaftlich fundierte sowie auch differenzierte Risikobewertung von Substanzen zu gewährleisten und führen vielmehr zu inkonsistenten, intransparenten und wenig nachvollziehbaren Bewertungen.

Daher sollten folgende Aspekte in einer erneuten, aktuellen Risikobewertung beachtet werden:

- Hinzunahme von Studien an gesunden Probanden und Berücksichtigung von geeigneter und aktueller wissenschaftlicher Literatur, die bei differenzierter Betrachtung die Ableitung eines NOAEL für  $\Delta^9$ -THC erlauben und rechtfertigen.
- Baldige Abstimmung von BfR und EFSA zu einer neuen Empfehlung zur maximalen täglichen Aufnahmemenge von phenolischem  $\Delta^9$ -THC und Ableitung neuer Richtwerte zu maximalen Gehalten von phenolischem  $\Delta^9$ -THC in Lebensmitteln.
- Ausrichtung der amtlichen Analysemethoden der Nationalstaaten auf die Messung von phenolischem  $\Delta^9$ -THC in Lebensmitteln.

## 2 Ableitung der Richtwerte und Bestimmung des $\Delta^9$ -THC-Gehalts in Lebensmitteln

Die Richtwerte für den Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalt in Lebensmitteln sind von den festgelegten tolerierbaren täglichen Aufnahmemengen (*tolerable daily intake* (TDI) für  $\Delta^9$ -THC abgeleitet und vom BfR 1997 (damals noch BgVV) festgelegt worden (BgVV 1997).

### 2.1 Festlegung der Richtwerte für den THC-Gehalt in Lebensmitteln

In den Stellungnahmen zur Ableitung der Richtwerte (BfR 2018a; BgVV 1997, 2000) unterläuft dem BfR ein wissenschaftlicher Fehler.

In seiner ersten Stellungnahme zum Einsatz von Hanf in Lebensmitteln (BgVV 1997) hat das BfR (damals noch BgVV) zusammen mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) maximale tägliche Expositionsgrenzwerte von 0,001 – 0,002 THC mg/kg Körpergewicht festgelegt (BgVV 1997; DFG 2005). Hierbei beziehen sie sich auf eine Humanstudie „... mit 31 AIDS-Patienten, die diese Dosis (2,5 mg/Person/Tag) täglich über zwei Wochen oral erhalten hatten.“ (DFG 2005). Leider haben das BfR und die DFG hier versäumt, eine Literaturreferenz für diese Studie anzugeben.

Aufgrund von anderen Studien, die zu dieser Zeit veröffentlicht wurden (Beal et al. 1995; Struwe et al. 1993), ist aber davon auszugehen, dass es sich bei der verabreichten Dosis von 2,5 mg/Person/Tag

um phenolisches  $\Delta^9$ -THC (im Folgenden  $\Delta^9$ -THC), sogenanntes Dronabinol, handelt. Diese wichtige Tatsache und deren Notwendigkeit für eine wissenschaftlich fundierte Festlegung eines TDI, die Unterscheidung zwischen Gesamt- $\Delta^9$ -THC und  $\Delta^9$ -THC, lässt sich beim BfR und der DFG nicht finden. Sie sprechen lediglich von **THC**: „Trotz der Unzulänglichkeiten dieser Studie könnte man aus ihrem Ergebnis die Aussage ableiten, dass eine wiederholte Aufnahme von 2,5 mg **THC**/Tag aus Lebensmitteln bei Erwachsenen geeignet zu sein scheint, Wirkungen hervorzurufen, die als Beeinträchtigung der Gesundheit anzusehen sind. Eine solche Aufnahme ist z. B. zu erwarten, wenn Hanföl, das 250 mg **THC**/kg enthält, in Mengen von 10 g/Tag verzehrt wird.“ (DFG 2005). Diese fehlende Differenzierung wird auch zu keinem späteren Zeitpunkt (BfR 2018a; BgVV 1997, 2000) nachgeholt oder selbstreflektierend angemerkt. Diese TDI's werden als  $\Delta^9$ -THC deklariert und bestätigt (BgVV 1997, 2000). Die im Jahr 1997 vom BgVV veröffentlichte Empfehlung, eine maximale Aufnahme von 0,001-0,002 mg  $\Delta^9$ -THC/kg KG nicht zu überschreiten, basiert ebenfalls auf einem im Rahmen einer nicht genannten Humanstudie identifizierten LOEL (*lowest observed adverse effect level*) für zentralnervöse Wirkungen von 2,5 mg  $\Delta^9$ -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). Daraus werden jedoch Richtwerte für den Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalt ( $\Delta^9$ -THC und dessen Vorstufe  $\Delta^9$ -THCA-A) in Lebensmitteln abgeleitet, was allerdings - wie oben beschrieben - nicht korrekt ist, da der Anteil an  $\Delta^9$ -THC in Lebensmitteln am gemessenen Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalt deutlich geringer ist als auf diesem Weg ermittelt.

Prinzipiell unterscheidet das BfR verschiedene hanfhaltige Lebensmittelgruppen, nämlich zwischen nicht-alkoholischen und alkoholischen Getränken, Speiseölen und allen anderen Lebensmitteln und legt für diese Lebensmittelgruppen Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalt Richtwerte fest. Diese liegen bei 0,005 mg/kg für nicht-alkoholischen und alkoholischen Getränken, 5 mg/kg für Speiseöle und bei 0,15 mg/kg für allen anderen Lebensmitteln.

## 2.2 Messmethodik zur Bestimmung des Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalts

Die beschriebene und nicht korrekte Verwendung des Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehaltes war wohl der zur damaligen Zeit anerkannten und verfügbaren Messmethodik geschuldet: In der amtlichen Sammlung zur Untersuchung von Lebensmitteln nach § 64 LFGB (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch) finden sich nur zwei Analysemethoden für Hanfprodukte, die beide nur den Gesamt-THC-Gehalt bestimmen können. Die Analysemethode BVL L13.04.19-1 (BVL 2000) wird genutzt um den Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalt in Hanföl zu bestimmen und BVL L47.00-9 (BVL 2004) wird verwendet um den Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalt in hanfhaltigen teeähnlichen Erzeugnissen (direkte Bestimmung in trockenem Material) zu bestimmen.

Wie aber in Kapitel 1 erläutert, liegt in hanfhaltigen Lebensmitteln nicht nur  $\Delta^9$ -THC vor, sondern Gesamt- $\Delta^9$ -THC, d.h. die nicht psychoaktive  $\Delta^9$ -THC-Vorstufe  $\Delta^9$ -THCA-A und das psychoaktive  $\Delta^9$ -THC. Mit den zurzeit amtlich anerkannten und verwendeten Untersuchungsmethoden zur Bestimmung des  $\Delta^9$ -THC-Gehalts in Lebensmitteln ist es allerdings nicht möglich zwischen der  $\Delta^9$ -THC-Vorstufe und  $\Delta^9$ -THC zu unterscheiden, es werden beide „als Summe“ gemessen und diese wird als  $\Delta^9$ -THC-Gehalt in Lebensmitteln angegeben. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die nicht psychoaktive Vorstufe  $\Delta^9$ -THCA-A in deutlich höheren Mengen in der Pflanze vorliegt als  $\Delta^9$ -THC (in frischen Blättern und Blüten 90 %  $\Delta^9$ -THCA-A und 10 %  $\Delta^9$ -THC; (Jung et al. 2009)) und somit je nach Verarbeitung auch im Lebensmittel, werden daher mit der gängigen Methode deutlich höhere  $\Delta^9$ -THC-Werte für Lebensmittel gemessen als tatsächlich enthalten sind.

Die Bestimmung von  $\Delta^9$ -THCA-A durch die o.g. Methoden ist schon deshalb unmöglich, weil die Proben bei der Verdampfung im Injektor zwecks Probenaufgabe auf die GC-Säule auf 250 °C erhitzt werden. So kommt es während der Untersuchung zu einer Verfälschung des ursprünglichen  $\Delta^9$ -THC-Gehalts, denn ab 85 °C decarboxyliert  $\Delta^9$ -THCA-A zu  $\Delta^9$ -THC (Bañas et al. 2017) und erhöht so den

$\Delta^9$ -THC-Gehalt in der gemessenen Lebensmittelprobe. Inwieweit und ob sich das  $\Delta^9$ -THCA-A bei den o.g. amtlichen Methoden vollständig in  $\Delta^9$ -THC umwandelt, kann aus der Methodenbeschreibung für die Bestimmung von Gesamt- $\Delta^9$ -THC in bspw. Hanföl leider nicht entnommen werden, denn die Methode ist nur mit reinem  $\Delta^9$ -THC kalibriert.  $\Delta^9$ -THCA-A wird zur Kalibrierung weder genutzt noch wird dessen Wiederfindungsrate unter den gegebenen Messparametern bestimmt.

Das bedeutet also, dass die vom BfR ermittelten Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalte in Lebensmitteln (siehe Abbildung 5 (BfR 2018a)) nicht die tatsächlich enthaltene Menge an  $\Delta^9$ -THC widerspiegeln. Dieser Unzulänglichkeit der anerkannten, verwendeten Methode ist sich das BfR bewusst und „... 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“ und weist auch deutlich darauf hin, dass diese nachgebessert werden muss, sodass zwischen Vorstufe und  $\Delta^9$ -THC unterschieden werden und der  $\Delta^9$ -THC-Gehalt explizit bestimmt werden kann. Dennoch kommt das BfR zu dem Schluss „...“, dass das vorgeschlagene Vorgehen zu Ergebnissen führt, die den bestehenden Unsicherheiten ausreichend Rechnung tragen.“ Somit gründet das BfR seine aktuelle Stellungnahme „Tetrahydrocannabinolgehalte sind in vielen hanfhaltigen Lebensmitteln zu hoch – gesundheitliche Beeinträchtigungen sind möglich“ (BfR 2018a) auf Ergebnisse einer unzureichenden Untersuchungsmethodik und vergleicht nicht miteinander vergleichbare Werte, nämlich Gesamt- $\Delta^9$ -THC-Gehalt mit der tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge von phenolischem  $\Delta^9$ -THC (Abbildung 3, 4, 6 und 7 (BfR 2018a)), und folgert daraus somit viel zu hohe  $\Delta^9$ -THC-Gehalte in Lebensmitteln.

Insbesondere ist die Berechnung der theoretischen Verzehrmenge Gesamt- $\Delta^9$ -THC bis zum Erreichen der von der EFSA abgeleiteten ARfD von 0,001 mg  $\Delta^9$ -THC /kg KG (wie in Abbildung 3 (BfR 2018a)) und deren Vergleich mit Richtwerten des BgVV (siehe 2.1) für Gesamt- $\Delta^9$ -THC unzulässig, denn die ARfD der EFSA ist aus Studien mit phenolischem  $\Delta^9$ -THC abgeleitet. Stattdessen hätte zumindest die theoretische Verzehrmenge bis zum Erreichen der von BgVV und DFG (siehe 2.1) abgeleiteten maximalen täglichen Aufnahme von 0,002 mg Gesamt- $\Delta^9$ -THC/kg KG zur Berechnung genommen werden müssen. Wir stellen hier also eine Verfälschung um den Faktor 2 fest.

Dies führt zu objektiv unzutreffenden Ergebnissen und wissenschaftlich völlig falschen Schlussfolgerungen für die Risikobewertung von  $\Delta^9$ -THC.

## 2.3 Thermisch-bedingte Umwandlung von $\Delta^9$ -THCA-A zu $\Delta^9$ -THC

In Hinblick auf die mögliche thermisch bedingte Umwandlung der Vorstufe  $\Delta^9$ -THCA-A zu  $\Delta^9$ -THC in Lebensmitteln ist festzustellen:

Die vom BgVV festgelegten Richtwerte (vorläufige Orientierungswerte) beziehen sich auf die verzehrfertigen Lebensmittel und gelten für Gesamt- $\Delta^9$ -THC (BgVV 2000). Die meisten Hanfprodukte werden verzehrfertig angeboten.

Je nach Herstellung und Zubereitung sind die Anteile von  $\Delta^9$ -THCA-A und  $\Delta^9$ -THC am Gesamt- $\Delta^9$ -THC sehr verschieden. Bei erhitzten Produkten (z.B. Backwaren) kann der  $\Delta^9$ -THC-Anteil überwiegen,  $\Delta^9$ -THCA-A ist aber im Allgemeinen immer noch in erheblichem Anteil (ca. 57 %) vorhanden, wie ein Beispiel zum Backen mit Hanfmehl zeigt: Ein Kuchen hat im Ofen eine Innentemperatur von weniger als 100 °C (solange Wasser vorhanden ist). Bei einer durchschnittlichen Backzeit von 45 min würde dies bedeuten, dass nur ca. 1/3 des  $\Delta^9$ -THCA-A in  $\Delta^9$ -THC umgewandelt wird. Daher beträgt der realistische Anteil von  $\Delta^9$ -THC im Hanfmehl nach dem Backen 43 % des Gesamt-  $\Delta^9$ -THC (33 % durch die Umwandlung von  $\Delta^9$ -THCA-A zu  $\Delta^9$ -THC und 10 % vom ursprünglichen  $\Delta^9$ -THC-Gehalt im Hanfmehl) (Bañas et al. 2017).

Um die Verkehrsfähigkeit von Hanfprodukten angemessen beurteilen zu können, sind daher amtliche Analysemethoden erforderlich, die sowohl  $\Delta^9$ -THC als auch  $\Delta^9$ -THCA-A quantitativ bestimmen können.

Es bleiben nur diejenigen Produkte für die Risikobewertung problematisch, die

1. nicht verzehrfertig angeboten werden,
2. und / oder nach dem Kauf durch den Verbraucher nochmals erhitzt werden (wobei sich der  $\Delta^9$ -THC -Gehalt erhöhen könnte)

Fall 1. lässt sich regeln, indem der Hersteller als Verzehrempfehlung eine Standardrezeptur für die Zubereitung vorgibt sowie maximale Verzehrmenen pro Tag für Erwachsene angibt (ggf. zusammen mit Einschränkungen für bestimmte Bevölkerungsgruppen, also Kinder oder Schwangere). Solche Produkte wären z.B. Hanftees oder Hanfprotein-Präparate. Für die Risikobewertung von Hanftees verweisen wir auf das Verfahren, das in der Schweiz angewendet wird und in der „Verordnung des EDI über die Höchstgehalte für Kontaminanten“ zum Stoff „Tetrahydrocannabinol, Delta9-“ beschrieben ist (EDI 2016). Hier ist ein Standardrezept für die Zubereitung von Kräuter- und Früchtees mit allen nötigen Parametern angegeben, um es auch für die Analytik reproduzierbar zu machen. Fall 2. lässt sich regeln, indem der Hersteller dem Verbraucher vorgibt, das Produkt nicht zu erhitzen. Bei Hanfsamenprodukten und insbesondere Hanföl macht das Erhitzen ohnehin keinen Sinn, weil sich dabei die wertvollen mehrfach ungesättigten Fettsäuren leicht zersetzen würden.

## 2.4 Schlussfolgerung

Die Bewertungen und Feststellungen des BfR in seiner Beurteilung über den THC-Gehalt in hanfhaltige Lebensmittel sind fehlerhaft und bedürfen einer dringenden Überarbeitung.

Für eine überarbeitete, aktuellere und wissenschaftlich korrekte Bestimmung von THC-Gehalten in hanfhaltigen Lebensmitteln sind dabei folgende Aspekte unbedingt zu beachten:

- Validierung und Einführung von amtlichen Analysemethoden, die sowohl  $\Delta^9$ -THC als auch  $\Delta^9$ -THCA-A quantitativ bestimmen können.
- Bewertung der Verkehrsfähigkeit von Hanfprodukten ausschließlich nach dem gefundenen Gehalt an  $\Delta^9$ -THC.
- Messung von Gesamt- $\Delta^9$ -THC in Lebensmitteln als Übergangslösung, wenn die Richtwerte für Gesamt- $\Delta^9$ -THC in Lebensmitteln entsprechend angemessen erhöht werden.

## Literaturverzeichnis

- BAG (Bundesamt für Gesundheitswesen) (1996). Verwendung von Hanf in Lebensmitteln und Gebrauchsgegenständen – Kreisschreiben Nr. 2 vom 13.3.1996. BAG-Bulletin Nr. 24/96, 24.6.1996
- Ballard, M. E. and de Wit, H. (2011). Combined effects of acute, very-low-dose ethanol and delta(9)-tetrahydrocannabinol in healthy human volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*, 97 (4), 627-31. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.11.013
- Bañas, B., Beitzke, B., Carus, M., Iffland, K., Kruse, D., Sarmiento, L. and Sfrija, D. (2017). Reasonable guidance values for THC (Tetrahydrocannabinol) in food products. Huerth 2017-09. Download at [http://eiha.org/media/2017/09/17-09-18-THC-Position-paper\\_EIHA.pdf](http://eiha.org/media/2017/09/17-09-18-THC-Position-paper_EIHA.pdf)
- Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., J.O., M., Bellman, P., Yangco, B., Lefkowitz, L., Plasse, T. F. and Shepard, K. V. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage*, 10 (2), 89-97.
- 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. and Shepard, K. V. (1997). Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *Journal of Pain and Symptom Management*, 14 (1), 7-14. DOI: 10.1016/s0885-3924(97)00038-9
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) Gesundheitliche Risiken von Koffein in verschiedenen Lebensmitteln. BfR-Pressedienst [https://www.bfr.bund.de/de/a-z\\_index/koffein-5015.html](https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/koffein-5015.html)
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2005). BfR empfiehlt vorläufige maximale tägliche Aufnahmemenge und einen Richtwert für Morphin in Mohnsamen. BfR-Pressedienst 012/2006 2005-12-27. [https://www.bfr.bund.de/cm/343/bfr\\_empfiehl\\_vorlaeufige\\_maximale\\_taegliche\\_aufnahmemenge\\_und\\_einen\\_richtwert\\_fuer\\_morphin\\_in\\_mohnsamen.pdf](https://www.bfr.bund.de/cm/343/bfr_empfiehl_vorlaeufige_maximale_taegliche_aufnahmemenge_und_einen_richtwert_fuer_morphin_in_mohnsamen.pdf)
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2008). Abschlussbericht zum wissenschaftlichen Screening der gesundheitsbezogenen Angaben über Lebensmittel. BfR-Pressedienst Nr. 023/2008 2008-01-15.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2009). Nikotin in getrockneten Steinpilzen: Ursache der Belastung muss geklärt werden. BfR-Pressedienst 009/2009 2009-02-28. [https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/nikotin\\_in\\_getrockneten\\_steinpilzen\\_ursache\\_der\\_belastung\\_muss\\_geklaert\\_werden.pdf](https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/nikotin_in_getrockneten_steinpilzen_ursache_der_belastung_muss_geklaert_werden.pdf)
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2018a). Tetrahydrocannabinolgehalte sind in vielen hanfhaltigen Lebensmitteln zu hoch – gesundheitliche Beeinträchtigungen sind möglich. BfR-Pressedienst 034/2018 2018-11-08. DOI: 10.17590/20181108-075209-0
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2018b). Gehalte an pharmakologisch aktiven Opiumalkaloiden in Mohnsamen sollten auf das technologisch erreichbare Mindestmaß gesenkt werden. BfR-Pressedienst 018/2018 2018-06-05. [http://www.bfr.bund.de/de/a-z\\_index/mohnsamen-7392.html](http://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/mohnsamen-7392.html)
- BgVV (Bundesinstitut für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) (1997). Einsatz von Hanf in Lebensmitteln kann gesundheitlich problematisch sein. BgVV-Pressedienst 26/1997 1997-10-22.
- BgVV (Bundesinstitut für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) (2000). Richtwerte für THC in hanfhaltigen Lebensmitteln empfohlen. BgVV-Pressedienst 07/2000 2000-03-16.
- BgVV (Bundesinstitut für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) (2002). Gesundheitliche Bewertung von Energydrinks. BgVV-Pressedienst 2002 2001-03-18. [https://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitliche\\_bewertung\\_von\\_energydrinks.pdf](https://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitliche_bewertung_von_energydrinks.pdf)

- Burger, M., Bronstrup, A. and Pietrzik, K. (2004). Derivation of tolerable upper alcohol intake levels in Germany: a systematic review of risks and benefits of moderate alcohol consumption. *Prev Med*, 39 (1), 111-27. DOI: 10.1016/j.ypmed.2003.11.011
- BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit - Methodensammlung) (2000). BVL L 13.04.19-1. Last access: 2019-04-03. <https://www.methodensammlung-bvl.de/de/erweiterte-suche/207828!search?query=BVL+L13.04.19-1&slot-submit-btn=Submit&alx.searchType=simple>
- BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit - Methodensammlung) (2004). BVL L 47.00-9. Last access: 2019-04-03. <https://www.methodensammlung-bvl.de/de/erweiterte-suche/207828!search?query=BVL+L47.00-9+&slot-submit-btn=Submit&alx.searchType=simple>
- Chesher, G. B., Bird, K. D., Jackson, D. M., Perrignon, A. and 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 (4), 861-64. DOI: 10.1016/0091-3057(90)90371-n
- DFG (2005). Lebensmittel und Gesundheit II - Food and Health, Sammlung der Beschlüsse und Stellungnahmen - Opinions (1997-2004). Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM). Deutsche Forschungsgemeinschaft.
- EDI (Das Eidgenössische DEpartment des Innern) (2016). Verordnung des EDI über die Höchstgehalte für Kontaminanten. Kontaminantenverordnung 817.022.15, Stand 18-10-02 2016-12-16. <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20143406/index.html>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2009). Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms. DOI: 10.2903/j.efsa.2009.286r
- EFSA (European Food Safety Agency) (2011b). Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of opium alkaloids in poppy seeds. *EFSA Journal* DOI: 10.2903/j.efsa.2011.2405
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012). Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2579
- EFSA (European Food Safety Authority) (2015a). Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin. *EFSA Journal* DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4141
- EFSA (European Food Safety Agency) (2015b). Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal* DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4102
- EFSA (European Food Safety Authority) (2018). Update of the Scientific Opinion on opium alkaloids in poppy seeds. *EFSA Journal* DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5243
- EU Kommission (Amtsblatt der Europäischen Union) (2017). Durchführungsverordnung (EU) 2017/2470 der Kommission. *Amtsblatt der Europäischen Union* 2017-12-30.
- FSANZ (2002). Final Assessment Report - Application A360 Use of industrial hemp as a novel food. Food Standards Australia New Zealand [http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/A360\\_Final%20AR.pdf](http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/A360_Final%20AR.pdf)
- FSANZ (Food Standards Australia New Zealand) (2012). Approval Report - Application A1039 Low THC hemp as food. 2012-11-08. [http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/A1039\\_AppRL.pdf](http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/A1039_AppRL.pdf)
- Geiwitz, J. and Ad Hoc Committee on Hemp Risks (2001). THC in Hemp Foods and Cosmetics: The Appropriate Risk Assessment. 2001-01-15. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.173.4786&rep=rep1&type=pdf>
- Goodwin, R. S., Gustafson, R. A., Barnes, A., Nebro, W., Moolchan, E. T. and Huestis, M. A. (2006). Delta(9)-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta(9)-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-

- carboxy-delta(9)-tetrahydrocannabinol in human plasma after controlled oral administration of cannabinoids. *Ther Drug Monit*, 28 (4), 545-51.
- Gorgus, E., Hittinger, M. and Schrenk, D. (2016). Estimates of Ethanol Exposure in Children from Food not Labeled as Alcohol-Containing. *Journal of Analytical Toxicology*, 40 (7), 537-42. DOI: 10.1093/jat/bkw046
- Grotenhermen, F. and Müller-Vahl, K. (2012). The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*, 109 (29-30), 495-501. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0495
- Grotenhermen, F. and Müller-Vahl, K. (2016). Cannabis und Cannabinoide in der Medizin: Fakten und Ausblick. *Suchttherapie – Prävention, Behandlung, wissenschaftliche Grundlagen*, 17 (02), 71-76. DOI: 10.1055/s-0042-100702
- Grotenhermen, F. and Häußermann, K. (2017). Cannabis – Verordnungshilfe für Ärzte. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. Stuttgart, Germany 2011.
- Grotenhermen, F., Leson, G. and Pless, P. (2001). Assessment of exposure to and human health risk from THC and other cannabinoids in hemp foods. 2001-10-11. <http://nova-institut.de/pdf/hemp-foods-risk.pdf>
- Hagenbach, U., Luz, S., Ghafoor, N., Berger, J. M., Grotenhermen, F., Brenneisen, R. and Mader, M. (2007). The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 45 (8), 551-62. DOI: 10.1038/sj.sc.3101982
- HAH (Hrvatska Agencija za Hranu, Croatian Food Agency) (2011). Znanstveno mišljenje o utjecaju na zdravlje proizvoda od konoplje koji se konzumiraju (ulje, sjemenke). <http://www.hah.hr/znanstveno-misljenje-o-utjecaju-na-zdravlje-proizvoda-od-konopljekoji-se-konzumiraju-ulje-sjemenke>
- Iffland, K., Kruse, D. and Carus, M. (2016). Comparison of EFSA's rationale behind using uncertainty factors for plant ingredients in food. Huerth 2016-11. Download at <http://eiha.org/media/2017/01/16-12-19-02-EIHA-EFSA-UF-paper.pdf>
- Jung, J., Meyer, M. R., Maurer, H. H., Neuss, C., Weinmann, W. and 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. *J Mass Spectrom*, 44 (10), 1423-33. DOI: 10.1002/jms.1624
- Lachenmeier, D. W. and Rehm, J. (2015). Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Scientific Reports*, 5 (1), DOI: 10.1038/srep08126
- Lindgren, M., Molander, L., Lunell, E., Rosen, I. and Verbaan, C. (1999). Electroencephalographic effects of intravenous nicotine - a dose-response study. *Psychopharmacology*, 145 (3), 342-50. DOI: 10.1007/s002130051067
- Petro, D. J. and Ellenberger, C., Jr. (1981). Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol*, 21 (S1), 413S-16S.
- Ramaekers, J. G., Berghaus, G., van Laar, M. and Drummer, O. H. (2004). Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 73 (2), 109-19. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2003.10.008
- Ramaekers, J. G., Moeller, M. R., van Ruitenbeek, P., Theunissen, E. L., Schneider, E. and Kauert, G. (2006). Cognition and motor control as a function of Delta9-THC concentration in serum and oral fluid: limits of impairment. *Drug Alcohol Depend*, 85 (2), 114-22. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2006.03.015
- Seitz, H. and Bühringer, G. (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS)) (2010). Empfehlungen des wissenschaftlichen Kuratoriums der DHS zu Grenzwerten für den Konsum alkoholischer Getränke. 2010-07. [https://www.dhs.de/fileadmin/user\\_upload/pdf/dhs\\_stellungnahmen/Grenzwerte\\_Alkoholkonsum\\_Jul10.pdf](https://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/dhs_stellungnahmen/Grenzwerte_Alkoholkonsum_Jul10.pdf)

- Sproll, C., Mahler, M. and Lachenmaier, D. (2016). Gehalte von Morphin und Thebain in Mohnbrötchen: aktuell so hoch wie noch nie. 19-04-23. [http://www.ua-bw.de/pub/beitrag.asp?subid=0&Thema\\_ID=2&ID=2327&Pdf=No&lang=DE](http://www.ua-bw.de/pub/beitrag.asp?subid=0&Thema_ID=2&ID=2327&Pdf=No&lang=DE)
- Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Meissner, W., Ko, Y. D., Schnelle, M., Reif, M. and Cerny, T. (2006). Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol*, 24 (21), 3394-400. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1847
- Struwe, M., Kaempfer, S. H., Geiger, C. J., Pavia, A. T., Plasse, T. F., Shepard, K. V., Ries, K. and Evans, T. G. (1993). Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother*, 27 (7-8), 827-31. DOI: 10.1177/106002809302700701
- Vermersch, P. and Trojano, M. (2016). Tetrahydrocannabinol:Cannabidiol Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis-Related Resistant Spasticity in Daily Practice. *Eur Neurol*, 76 (5-6), 216-26. DOI: 10.1159/000449413
- Wade, D. T., Makela, P., Robson, P., House, H. and Bateman, C. (2004). Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*, 10 (4), 434-41. DOI: 10.1191/1352458504ms1082oa
- Woolf, A., Burkhart, K., Caraccio, T. and Litovitz, T. (1997). Childhood poisoning involving transdermal nicotine patches. *Pediatrics*, 99 (5), E4.
- Yue, Q. Y. and Säwe, J. (1997). Different effects of inhibitors on the O - and N -demethylation of codeine in human liver microsomes. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 52 (1), 41-47. DOI: 10.1007/s002280050247
- Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A. and Thompson, A. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 362 (9395), 1517-26. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14738-1
- Zajicek, J. P., Sanders, H. P., Wright, D. E., Vickery, P. J., Ingram, W. M., Reilly, S. M., Nunn, A. J., Teare, L. J., Fox, P. J. and Thompson, A. J. (2005). Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 (12), 1664-9. DOI: 10.1136/jnnp.2005.070136