

THC in Futtermitteln aus Hanf und Hanferzeugnissen im Hinblick auf die Tiergesundheit und den Carry over in Lebensmittel tierischen Ursprungs

Stellungnahme Nr. 044/2012 des BfR vom 18. September 2012

Bestandteile des Hanfs (Hanfsamen, Hanfstroh, Hanfblätter) und daraus hergestellte Erzeugnisse wie Hanföle, Hanfkuchen oder Hanfextraktionsschrote könnten auch als Bestandteile von Futtermitteln für Lebensmittel liefernde Tiere verwendet werden. Die in Europa für den Anbau zugelassenen Faserhanfsorten können geringe Mengen der psychoaktiv wirkenden Substanz Tetrahydrocannabinol (THC) enthalten. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wurde vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) gebeten, die Risiken für die Tiergesundheit zu bewerten, die von Futtermitteln mit Hanfbestandteilen ausgehen könnten. Ferner sollte das BfR abschätzen, ob und in welchen Mengen Inhaltsstoffe der Hanfpflanze wie THC aus hanfhaltigen Futtermitteln in vom Tier gewonnene Lebensmittel übergehen können. Das BfR hat bei seiner gesundheitlichen Bewertung festgestellt, dass nur wenige experimentelle Studien zur Wirkung von THC auf landwirtschaftliche Nutztiere vorliegen. Die Datenlage zum Übergang von THC aus Futtermitteln in Lebensmittel, die vom Tier gewonnen werden, ist ebenfalls lückenhaft. Aus diesem Grund hat das Institut die Aufnahme von THC aus Futtermitteln durch Nutztiere modellhaft berechnet. THC ist lipophil. Das BfR kommt unter Annahme von Worst-Case-Bedingungen zum Schluss, dass die Substanz sich bei wiederholter Aufnahme über Futtermittel aufgrund dieser Eigenschaft im Fettgewebe von Nutztieren anreichern kann. Die THC-Konzentration im Fleisch und anderen tierischen Lebensmitteln hängt deshalb vom jeweiligen Fettgehalt des Gewebes ab. Nutztiere mit hohem Fettansatz reichern folglich mehr THC an als Tiere mit geringerem Fettansatz. In welchem Maße die einzelnen Nutztierarten THC im jeweiligen Gewebe anreichern, konnte jedoch aufgrund fehlender Daten nicht abgeschätzt werden.

Für die Beurteilung der Wirkung geringer THC-Dosen auf die Gesundheit von Tieren liegen nur wenige Studien an Mäusen, Ratten, Hunden und Affen vor. Sie zeigen, dass die einzelnen Tierarten unterschiedlich empfindlich auf THC reagieren. Bei Nutztieren ist daher unter Worst-Case-Bedingungen möglich, dass die Fütterung von Hanf und Hanferzeugnissen mit THC-Gehalten von 0,2 % (das ist der zulässige Gehalt der in Europa für den Anbau zugelassenen Hanfsorten) zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung führen kann.

Für den Übergang von THC in das Lebensmittel Milch bzw. Milcherzeugnisse ist der Anteil von Hanf und Hanferzeugnissen in der Ration sowie deren THC-Gehalt bestimmend. Aufgrund der wenigen vorliegenden experimentellen Untersuchungen ist anzunehmen, dass eine Langzeitexposition von Milchkühen auch bei geringen THC-Gehalten im Futter zu einer dauerhaften Ausscheidung von THC über die Milch führt. Folglich könnten Milch und Milchprodukte von Tieren, die Futtermittel aus Hanf und Hanferzeugnissen erhalten, Spuren von THC enthalten.

Das BfR weist darauf hin, dass diese Abschätzungen modellhaften Charakter haben. Es wird vorgeschlagen, Landwirten, die Hanf oder Hanferzeugnisse verfüttern, Fütterungsempfehlungen an die Hand zu geben.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) beauftragte das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) mit der Risikobewertung von Hanf und daraus hergestellten Erzeugnissen als Futtermittel. Zentrale Frage war die Wirkung der

Inhaltsstoffe von Hanf und Hanferzeugnissen auf die Tiergesundheit und deren Carry over in Erzeugnisse tierischer Herkunft.

2 Ergebnis

Ergebnisse experimenteller Studien zur Wirkung der psychoaktiven Substanz Tetrahydrocannabinol (THC) in landwirtschaftlichen Nutztieren sowie zum Übergang in Erzeugnisse tierischer Herkunft liegen nur begrenzt vor. Aus diesem Grund wurden modellhafte Kalkulationen zur Aufnahme von THC aus Hanf und Hanferzeugnissen als Futtermittel vorgenommen. Unter Worst-Case-Bedingungen kann angenommen werden, dass sich THC aufgrund seiner lipophilen Eigenschaft in Abhängigkeit des Fettansatzes für die jeweilige Nutztierart unterschiedlich stark im tierischen Gewebe anreichert. In welchem Maße eine Akkumulation von THC in tierischen Geweben stattfindet, konnte aufgrund fehlender Daten nicht abgeschätzt werden. Für die THC-Konzentration in der Milch ist der Anteil von Hanf und Hanferzeugnissen in der Ration sowie dessen THC-Gehalt bestimmend. Es ist anzunehmen, dass eine Langzeitexposition von Milchkühen bei geringen THC-Gehalten im Futter zu einer dauerhaften Ausscheidung von THC mit der Milch führt. Aufgrund der unterschiedlichen tierart-spezifischen Dosis-Wirkungs-Beziehungen von THC bei Nagern, Hunden und Affen und wegen der unzureichenden Kenntnisse über toxikologische Effekte bei landwirtschaftlichen Nutztieren muss es als möglich bezeichnet werden, dass die Fütterung von Hanf und Hanferzeugnissen mit THC-Gehalten von 0,2 % die Tiergesundheit der landwirtschaftlichen Nutztiere beeinträchtigt.

3 Begründung

Die Hanfpflanze ist eine einjährige diözische Pflanze, die schnellwüchsig ist und in ihrem Anbau als anspruchslos gilt. Die Hanfpflanze besitzt einen Stängel mit einer inneren holzigen Kernröhre und einer äußeren faserhaltigen Bastschicht, an dem sich handförmig geteilte Blätter und die weiblichen bzw. männlichen Blütenstände befinden (Müller-Sämann et al. 2003). Die äußere Bastschicht und die innere Kernröhre des Faserhanfstängels zeichnen sich durch hohe Gehalte an Zellulose (65 % und 35 %), Hemizellulose (8 % und 18 %) und Lignin (4 % und 21 %) aus (van der Werf et al. 1994). Die Faserhanfpflanzen werden in erster Linie zur Gewinnung von Hanffaser zur Herstellung von Textilien und Papier angebaut. Die bei der Fasergewinnung anfallenden Schäben (gebrochene Holzteile der Kernröhre) werden u.a. zur Herstellung von Dämmstoffen, Leichtbauplatten oder als Tiereinstreu (70 %) verwendet (Carus et al. 2008, FNR 2007). Weitere Produkte zur Nutzung als Lebensmittel sind Hanfsamen und daraus gewonnene Produkte, z.B. Hanföl (Lachenmeier 2004).

Hanf und Hanferzeugnisse in der Tierernährung

In der Tierernährung sind Hanf und daraus hergestellte Erzeugnisse vielfältig verwendbar. Von Bedeutung ist die Verwendung von Hanfsamen in Vogelfutter für Ziervögel. Hanfsamen enthalten über 30 % Öl, 34 % Kohlenhydrate sowie 25 % Protein und sind daher sehr energie- und proteinreiche Futtermittel (Callaway 2004). Aufgrund der hohen Gehalte an ungesättigten Fettsäuren (> 90 %) und schwefelhaltigen Aminosäuren ist auch in der Geflügelfütterung die Verwendung von Hanfsamen denkbar.

Das Öl der Hanfsamen enthält einen hohen Anteil (80 %) mehrfach gesättigter Fettsäuren und liefert damit bedeutende Mengen an Linol- (60 %) und *alpha*-Linolensäure (19 %) (Parker 2003). Daher wird Hanföl zur Verbesserung des Feder- und Haarkleides sowie zur Stärkung des Tieres in Stresssituationen als Ergänzungsfuttermittel für Vögel, Pferde und Kleintiere empfohlen. In der Fütterung von Mastschweinen ist der Einsatz von Hanföl aufgrund

des hohen Anteils an mehrfach ungesättigten Fettsäuren nur begrenzt möglich (Carus et al. 2008).

Bei der Ölgewinnung aus Hanfsamen fallen als Nebenprodukte Hanfkuchen und Hanfextraktionsschrote an. Hanfsamen und daraus hergestellte Futtermittel sind mineralstoffreiche Futtermittel, die ähnlich wie Getreide reich an Phosphor (11–16 g/kg), aber arm an Calcium (2–4 g/kg) sind (Gibb et al. 2005, Stolzenburg 2005). Die Proteinqualität der Futtermittel wird durch die Gehalte an essentiellen Aminosäuren bestimmt. Hanfkuchen besitzt ein unausgewogenes Aminosäuremuster, denn es ist lysinarm und deshalb für die Fütterung von monogastrischen Tieren nur bedingt geeignet (Callaway 2004). Zudem weisen Hanfkuchen und Hanfextraktionsschrote einen hohen Rohfaseranteil (26 % Trockenmasse) auf, der den Futterwert herabsetzt. Für die Schweinefütterung sind Hanferzeugnisse als alleiniges Eiweißfuttermittel daher weniger gut geeignet. Bei Wiederkäuern ist ein höherer Einsatz möglich. In der aktuellen Positivliste für Einzelfuttermittel (Positivliste für Einzelfuttermittel, 10. Auflage, 2012) ist Hanfkuchen zur Verwendung als Futtermittel für landwirtschaftliche Nutztiere gelistet.

Unter Berücksichtigung der allgemeinen futtermittelrechtlichen Anforderungen ist außerdem die Verfütterung von Hanfblättern (frisch oder getrocknet) und Hanfstroh möglich (Carus et al. 2008). Ausgenommen von THC liegen keine Hinweise zu antinutritiven Substanzen vor, die den Einsatz von Faserhanf und deren Erzeugnissen in der Tierernährung beschränken würden. Ein Überblick zum Einsatz von Futtermitteln aus Hanf in der Ration landwirtschaftlicher Nutztiere gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: In Fütterungsversuchen an landwirtschaftlichen Nutztieren verfütterter Anteil an Hanffuttermitteln in der Ration

Tierart	Fütterung	Quelle
Legehennen	12 % Hanföl	Gakhar et al. 2012
	20 % Hanfsamen	Silversides und Lefrancois 2005
	20 % Hanfextraktionsschrot	
Masthühner	20 % Hanfkuchen	Eriksson und Wall 2012
Milchkuh	14 % Hanfkuchen	Karlsson et al. 2010
Rind	14 % Hanfsamen	Gibb et al. 2005
	1–1,4 kg Hanfkuchen pro Tag	Hessle et al. 2008
Schaf	20 % Hanfextraktionsschrot	Mustafa et al. 1999

3.1 Toxikologie

Vorkommen und Gehalt an Cannabinoiden in Hanf und Hanferzeugnissen

In der Hanfpflanze sind bislang insgesamt 483 natürliche Inhaltsstoffe beschrieben, wovon über 60 zur Klasse der Cannabinoide gehören (Grotenhermen 2001). Cannabinoide sind terpenophenolische Verbindungen, die in den Drüsenhaaren der Pflanze synthetisiert werden und mit einem Anteil von $\geq 80\%$ zusammen mit ätherischen Ölen, hochpolymeren Phenolen, Terpenen und Wachsen ein Harz bilden. Die Drüsenhaare befinden sich an Blättern, Blattadern und Blütenständen. In Abhängigkeit der hohen Anzahl an Drüsenhaaren sind die höchsten Cannabinoidgehalte in den Blütenregionen sowie in den Blättern der Pflanze zu finden. Geringere Gehalte sind in Stängel und Wurzel nachweisbar. Samen enthalten keine Cannabinoide (Adams und Martin 1996). Allerdings kann der Kontakt mit cannabinoidreichen Pflanzenteilen Spuren an Cannabinoiden an Samen hinterlassen (Lachenmeier 2004). Die

mengenmäßig bedeutendsten Cannabinoide in der Hanfpflanze sind Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) und Cannabinol (CBN) (Abbildung 1).

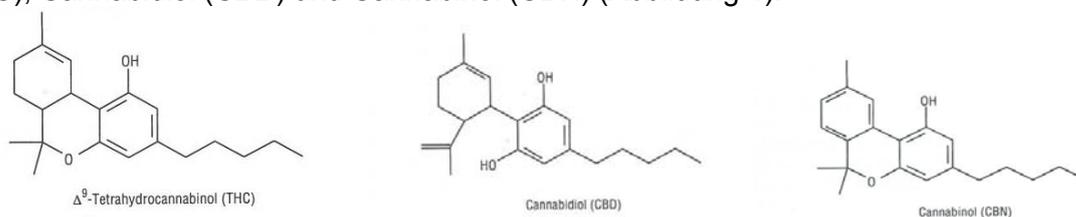


Abbildung 1: Struktur der Hauptcannabinoide Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol und Cannabinol von Hanf (*Cannabis sativa* L.), Lachenmeier 2004

THC ist die primäre psychoaktive Substanz unter den natürlichen Cannabinoiden. In der Pflanze liegt THC zu mehr als 95 % als pharmakologisch inaktive Carboxylsäure (THCA) vor. Erst durch eine nichtenzymatische Decarboxylierungsreaktion entsteht das psychoaktive THC (Sirikantaramas et al. 2005). Die Bildung von THC aus THCA wird durch Licht und Temperatur beeinflusst und läuft bei hohen Temperaturen sehr schnell ab. Daher ist zu vermuten, dass Futtermittel aus Hanf nach thermischer Behandlung höhere THC-Gehalte enthalten als unverarbeitete Futtermittel. Wird THC abgebaut, z.B. während der Lagerung, steigt gleichzeitig die Konzentration von Cannabinol (CBN) an. Das durch Oxidation gebildete Abbauprodukt CBN besitzt keine psychoaktive Wirkung. Das wichtigste nicht psychoaktive Cannabinoid ist Cannabidiol (CBD). CBD besitzt ein breites Spektrum an pharmakologischen Wirkungen und unterliegt pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit THC (Karniol et al. 1974, Zuardi 2008). In der Hanfpflanze wird das Verhältnis von THC und CBD durch agroklimatische Bedingungen und den Erntezeitpunkt bestimmt. In Anbaustudien war zu beobachten, dass vor allem bei zunehmender Temperatur und Photointensität der Gehalt an Cannabinoiden in Hanfpflanzen steigt (Rustichelli et al. 1998, Sikora et al. 2011, Tipparat et al. 2012).

In der EU dürfen nur Faserhanfvarietäten angebaut werden, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1420/98 nicht mehr als 0,2 % THC in der Trockenmasse (TM) enthalten. Die zugelassenen Faserhanfvarietäten sind in der Verordnung (EG) Nr. 796/2004, Anhang II, gelistet. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat 2011 einen Bericht veröffentlicht, in dem zwischen 2006 und 2008 in der EU angebaute Faserhanfvarietäten auf ihren THC-Gehalt untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass innerhalb der drei Jahre die mittleren THC-Gehalte nur gering schwankten (0,066–0,080 % THC). Proben, die mehr als 0,2 % THC enthielten, wiesen im Mittel 0,27 bis 0,41 % THC auf. Der prozentuale Anteil der Faserhanfvarietäten, die den zulässigen Höchstgehalt von 0,2 % THC überschritten, betrug 1,59 bis 3,66 % (EFSA 2011). Tabelle 2 gibt eine Übersicht zu den in der Literatur veröffentlichten Daten von THC-Gehalten in Faserhanf. Die Daten zeigen, dass in zugelassenen Faserhanfvarietäten vereinzelt THC-Gehalte festgestellt werden, die den zulässigen Höchstgehalt von 0,2 % THC überschreiten.

Tabelle 2: Gehalte an THC in verschiedenen Varietäten von Faserhanf

		Anbau	THC-Gehalt (%)		> 0,2 % THC	Quelle
			MW ± SD	Maximum	MW ± SD	
1.	2 Varietäten* 87 Proben	Italien	0,02 ± 0,01	0,04	-	Rustichelli et al. 1998
2.	4 Varietäten* 145 Proben	Österreich	0,10 ± 0,01	0,11	-	Mechtler et al. 2004
3.	3 Varietäten* 60 Proben	Serbien	0,31 ± 0,22	0,55	0,40 ± 0,21	Sikora et al. 2011

* Berücksichtigung der Daten von Faserhanfvarietäten, die in der Europäischen Union nach Verordnung (EG) Nr. 796/2004, Anhang II, für den Anbau zugelassen sind

in Tabelle 3 sind die Gehalte von THC in unverarbeiteten und verarbeiteten Hanfsamen sowie in Hanföl dargestellt. Die in der Literatur verfügbaren Daten zeigen, dass Hanfsamen nach Entfernung der Schale deutlich geringere THC-Gehalte aufweisen. Während der Kaltpressung von Hanfsamen zur Gewinnung von Hanföl löst sich das an der äußeren Samenschale haftende THC durch Kontakt im herausgepressten Öl und reichert sich aufgrund seiner Lipophilie im Hanföl an. Es kann geschlussfolgert werden, dass der THC-Gehalt in unverarbeiteten Hanfsamen entscheidend ist für den Gehalt von THC in den zur Nutztierfütterung einsetzbaren Hanferzeugnissen, einschließlich der Nebenprodukte Hanfkuchen und Hanfextraktionsschrot.

Tabelle 3: Gehalte an THC in ungeschälten und geschälten Hanfsamen sowie Hanföl

Erzeugnis	THC-Gehalt (mg/kg)	Quelle
Hanfsamen	2,0	Grotenhermen et al. 2001
	2,5	Hemp Oil Canada Inc. 2000
	2,6	
	3,6	
	25,5	Zoller et al. 2000
	2,2	
	3,2	
MW ± S	5,9 ± 8,6	
Hanfsamen geschält	3,0	Grotenhermen 2001
	1,5	Grotenhermen et al. 2001
	0,5	Hemp Oil Canada Inc. 2000
	0,4	
	1,2	
MW ± S	1,3 ± 1,1	
Hanföl	6,0	Leson et al. 2001
	5,0	Grotenhermen et al. 2001
	23,3	Zoller et al. 2000
	50,7	
MW ± S	21,3 ± 21,4	

* Berücksichtigung der nach Verordnung (EG) Nr. 796/2004, Anhang II, für den Anbau zugelassenen Faserhanf-Varietäten; Werte geben die THC-Gehalte vor und nach Entfernung der Samenschale an.

Toxikokinetik von THC

Nach oraler Aufnahme wird THC gut und bei gleichzeitiger Aufnahme mit fetthaltigen Nahrungsmitteln nahezu vollständig absorbiert (Grotenhermen 2001). Aufgrund eines extensiven hepatischen First-Pass-Effektes weist THC eine eher geringe systemische Bioverfügbarkeit in einer Größenordnung von 5 bis 30 % auf. Im Blut bindet THC bevorzugt an Lipoproteine (60 %) und im geringeren Maße an Albumin und rote Blutkörperchen (10 %); bis zu 3 % liegen frei im Plasma vor. Über den Blutstrom wird THC schnell im Körper verteilt. THC reichert sich aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften vor allem im Fettgewebe an, wird dort langsam remobilisiert und verteilt sich in andere Körpergewebe. Bei kontinuierlicher Aufnahme ist THC auch im Hirngewebe zu finden (Grotenhermen 1999, Ashton 2001).

Das wichtigste Stoffwechselorgan ist die Leber, in geringerem Umfang wird THC aber auch in anderen Geweben metabolisiert. Durch Oxidation und mikrosomale Hydroxylierung durch das P-450-Isoenzym CYP2C9 entsteht aus THC das 11-Hydroxy- Δ^9 -THC (11-OH-THC), welches ebenfalls eine psychoaktive Wirkung besitzt (Brunet et al. 2006). 11-OH-THC wird dann durch Cytochrom P-450-Isoenzyme zum psychoinaktiven 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -THC

(THC-COOH) oxidiert. THC-COOH und dessen Glukuronid werden nur in geringem Maße mit dem Harn eliminiert. Mehr als 80 % des THC werden über die Fäzes ausgeschieden. Da THC und dessen Metabolite einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf unterliegen, findet die Ausscheidung nur sehr langsam statt. Das hat zur Folge, dass sich die Halbwertszeit von THC deutlich verlängert und THC bei wiederholter Exposition im Körper kumuliert (Grotenhermen 2001).

Verteilung von THC im Gewebe

Dem BfR lagen keine Studien vor zur Verteilung von THC in Geweben landwirtschaftlicher Nutztiere nach Aufnahme von THC mit dem Futter. Lediglich eine Studie wurde publiziert, in der die THC-Verteilung in Gewebe von Schweinen nach i.v. Applikation untersucht wurde (Brunet et al. 2006). Insgesamt acht Schweine erhielten eine einmalige Dosis von 200 µg THC pro kg Lebendmasse (LM). Im Abstand von 30 min, 2 h, 6 h und 24 h wurden jeweils zwei Tiere geschlachtet und Blut und Gewebe auf THC und dessen Metabolite 11-OH-THC und THC-COOH untersucht. Brunet et al. (2006) stellten fest, dass THC im Blut von Schweinen eine ähnliche Kinetik wie im Menschen zeigt. Die Analyse der nach 30 min entnommenen Gewebe ergab hohe Konzentrationen in den gut durchbluteten Geweben wie Lunge, Nieren, Leber und Herz. Über die Zeit wurde THC besonders schnell in der Leber (30 min: 155 µg/kg; 6 h: 0 % nachweisbar) und nur sehr langsam im Fettgewebe eliminiert (30 min: 91 µg/kg; 24 h: 34,7 % nachweisbar). Die Verteilung und Elimination von THC in Muskelgewebe, Herz und Nieren waren vergleichbar; THC war nach 24 h nicht mehr nachweisbar. Auch im Hirngewebe war THC nach 24 h nicht mehr messbar. Im Vergleich zu den anderen Geweben verlief die THC-Elimination im Hirngewebe langsamer, nach 6 h waren noch 9 % der nach 30 min ermittelten THC-Gehalte (30 min: 49 µg/kg) messbar. Hohe Konzentrationen des psychoaktiven Metaboliten 11-OH-THC wurden in der Leber detektiert (30 min: 39 µg/kg; 2 h: 24 µg/kg). THC-COOH konnte in verzehrbaren Geweben nicht quantifiziert werden.

THC-Transfer in die Milch

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass THC in die Milch übergeht. Jakubovic et al. (1974) untersuchten die Ausscheidung von radioaktiven THC und THC-Metaboliten in der Milch von laktierenden Schafen, denen einmalig ¹⁴C-THC i.v. appliziert wurde. Unabhängig von der unterschiedlichen Dosierung von 0,02 und 1 mg ¹⁴C-THC pro kg Lebendmasse betrug die Ausscheidung des radioaktiven THC und der THC-Metabolite innerhalb von 48 h 0,04 % und 0,03 % der applizierten Dosis. Jakubovic et al. (1974) beobachteten über insgesamt 96 h nahezu konstante Konzentrationen in der Milch und schlussfolgerten, dass bei laktierenden Tieren eine Langzeitausscheidung von THC stattfindet.

Zum Übergang von THC in die Kuhmilch liegt eine Studie vor, in der einer Kuh eine einmalige Dosis von 625 mg THC mit Butter in einer Gelatine kapsel oral verabreicht wurde (Guidon und Zoller 1999). Über den gesamten Versuchsverlauf war die THC-Konzentration in der Milch stets höher als im Plasma (5 µg/L, 10 h nach Applikation). Die höchsten Konzentrationen in der Milch (20 µg/L) wurden 23 h nach Applikation ermittelt. Die Konzentration von 11-OH-THC lag in der Milch unterhalb 0,3 µg/L. Anhand der Ergebnisse berechneten Guidon und Zoller (1999) einen kumulativen Übergang von THC in die Milch von 0,1 % innerhalb von 23 Tagen.

Die EFSA berichtet von einer weiteren unveröffentlichten Studie an Milchkühen, in der 80 Kühe an sechs aufeinanderfolgenden Tagen mit 0,5 kg Hanfpellets, hergestellt aus der gesamten Hanfpflanze, gefüttert wurden (EFSA 2011). Die tägliche THC-Dosis betrug 3250 mg. Ab dem 4. und 5. Versuchstag enthielt die Milch eine THC-Konzentration von

0,241 mg/L. Aufgrund der konstant hohen Konzentration von 0,233 mg THC pro Liter Milch am Folgetag wurde geschlussfolgert, dass nach einer vier bis fünf Tage dauernden THC-Exposition ein Steady State erreicht wurde. Für Milchkühe mit einer Milchleistung von 20 Litern wurde eine Transferrate von 0,15 % bestimmt. Unter Berücksichtigung der oben genannten Schlussfolgerungen, dass nach oraler Applikation die THC-Konzentration in der Milch schnell ein Steady State erreicht und über lange Zeit nahezu konstant bleibt, wird für nachfolgende modellhafte Kalkulationen von THC-Rückständen in der Milch nach Fütterung von Hanf und Hanferzeugnissen von einer mittleren Transferrate für THC von 0,15 % ausgegangen.

Toxikologie von THC

Die akute Toxizität von THC ist gering. Die mediale letale Dosis (LD_{50}) lag bei Ratten in Abhängigkeit von Geschlecht und Stamm zwischen 800 und 1910 mg/kg. Bei Hunden und Rhesusaffen wurden bei den maximal getesteten THC-Dosen von 3000 mg/kg und 9000 mg/kg keine Todesfälle beobachtet (Thompson et al. 1973). Auch bei Menschen sind akute Todesfälle nicht beschrieben (Grotenhermen 2001). Als akute körperliche Effekte wurden bei Hunden und Affen Mydriasis, Hypersalivation, Erbrechen und Rückgang der Futteraufnahme innerhalb der ersten 24 Stunden beobachtet. Es folgte eine Depression, in der nach einer kurzen Phase der Hyperreaktivität Lethargie, Inkoordination, Gleichgewichtsstörungen und Schläfrigkeit auftraten. Bei Rindern, die über 35 kg Marihuana¹ aufnahmen, zeigten sich nach 20 h Symptome wie Muskelzittern, Hypersalivation und eine gestörte Bewegungskoordination. Innerhalb von drei Tagen verstarben vier der fünf Kühe, eine Kuh erholte sich wieder ohne eine therapeutische Behandlung (Driemeier 1997). Studien an Hunden belegten, dass sich bei geeigneter Therapie alle Tiere wieder vollständig erholen. In Abhängigkeit von Dosis und Expositionsweg dauerte die Erholungsphase von wenigen Stunden bis zu mehreren Tagen (Bischoff 2007). Beim Menschen lösen bereits niedrige Dosen von 2,5 mg THC psychoaktive Effekte aus (BgVV 1997).

Die Wirkung von THC betrifft fast jedes Körpersystem und kann das Verhalten der Tiere, dessen Kognition und Motorik, das zentrale Nervensystem, das Herz-Kreislauf-System und das Immunsystem beeinträchtigen. Die meisten Wirkungen der Cannabinoide werden durch Cannabinoidrezeptoren (CB_1 - und CB_2 -Rezeptoren) vermittelt. Die spezifischen Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die in hoher Konzentration im zentralen Nervensystem und in bestimmten peripheren Organen und Geweben (Herz, Reproduktionsorgane, Harn- und Gastrointestinaltrakt) sowie in Zellen des Immunsystems (Leukozyten, Milz, Tonsillen) exprimiert werden (Grotenhermen 2001).

Studien an Nagern, Affen und Menschen haben gezeigt, dass THC einen Effekt auf das reproduktive Hormonsystem ausübt. Es ist bekannt, dass THC bei männlichen und weiblichen Tieren die Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) im Hypothalamus inhibiert, wodurch die Produktion des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) in der Hypophyse zurückgeht (Dalterio et al. 1978, Steger et al. 1991, Murphy et al. 1999). Beide Hormone sind notwendig für die Produktion von Testosteron sowie Östrogen und Progesteron in männlichen bzw. weiblichen Gonaden (Brown and Dobs 2002). Infolge einer THC-induzierten Abnahme der LH- und FSH-Konzentration im Serum wiesen männliche Tiere verschiedener Spezies eine verringerte Testosteronkonzentration im Serum auf. Bei chronischer Exposition waren zudem die Gewichte der akzessorischen Reproduktionsorgane sowie die Spermienqualität und -quantität vermindert (Dixit et al. 1974, Shahar und Bino 1974, Braude und Ludford 1984). Bei weiblichen Tieren kam es infolge der redu-

¹ Marihuana sind getrocknete Blüten und Blätter des Drogenhanfs und enthält 0,5–5 % THC pro kg Trockenmasse (Hall und Solowij 1998).

zierten LH-Konzentrationen zu Störungen im Ovulationszyklus (Ayalon et al. 1973, Cordova et al. 1980, Smith et al. 1983). THC wirkt zudem inhibitorisch auf die Sekretion von Prolaktin im Hypophysenvorderlappen, indem es die Aktivität dopaminerger Neuronen moduliert (Brown and Dobs 2002). In Studien an Nagern wurde gezeigt, dass eine durch THC induzierte Reduktion von Prolaktin im Serum das Wachstum und die Entwicklung der Milchdrüse verzögert und die Milchleistung laktierender Tiere beeinträchtigt (Borgen et al. 1971, Pace et al. 1971, Raine et al. 1978). Die folgende Tabelle 4 fasst die endokrinen Effekte von THC bei Nagern zusammen.

Tabelle 4: Endokrine Effekte von THC

	Studie	Dosis/Dauer	Effekt/Wirkung	Quelle
1	Weibliche Ratten	s.c. 50 mg/kg, 1.–20. Trächtigkeitstag	erhöhte Sterberate (47–73 %) der Jungtiere durch unzureichende Milchproduktion	Borgen et al. 1971
2	Männliche Mäuse	i.p. 2 mg THC/Tier und Tag, 45 Tage	vollständige Hemmung der Spermatogenese (reversibel)	Dixit et al. 1974
3	Männliche Mäuse	p.o. 50 mg THC/kg LM, einmalige Dosis	Rückgang der LH-, FSH- und Testosteron-Konzentration im Plasma	Dalterio et al. 1978
4	Weibliche Mäuse	s.c. 25 mg THC/kg LM, 12 Tage a.p. bis 12 Tage p.p.	Wachstum und Entwicklung der Milchdrüse verzögert; eingeschränkte Milchdrüsenfunktion (Lipoproteinaktivität reduziert); langsamer Anstieg von Prolaktin im Plasma	Raine et al. 1978
5	Weibliche Ratten	i.p. 5 mg THC/kg, 10 Tage	Reduktion der Prolaktin-Konzentration im Serum	Chakravarty et al. 1979
6	Weibliche Ratten (ovarektomiert)	i.p. 62,5 µg THC/kg LM	Rückgang der LH-Konzentration im Plasma	Tyrey 1980
7	Weibliche Affen	2,5 mg THC/kg, Injektion 3-mal pro Woche, 18 Tage lang vor Ovulation	keine Ovulation; Abnahme der Östrogen und Gonadotropinkonzentration im Serum; reversible Störung des Brunstzyklus	Smith et al. 1983
8	Männliche Ratten	p.o. 0,1 mg THC/kg, einmalige Dosis	Rückgang der LH- und Testosteron-Konzentration im Plasma	Steger et al. 1990
9	Weibliche Ratten (ovarektomiert)	i.v. 1 mg THC/kg LM, einmalige Dosis	LH-Konzentration im Plasma reduziert	Murphy et al. 1999
10	Männliche Mäuse	i.p. 0,002 mg THC/kg LM, einmalige Dosis	kognitive Defizite bis zu 5 Monate; Aktivierung der Extracellulär-signal-Regulated Kinasen (ERK) im Kleinhirn	Amal et al. 2009

Die tierexperimentellen Daten zur Toxizität an Tieren weisen auf eine tierartspezifische Dosis-Wirkungs-Beziehung für THC hin. Bei der Bestimmung der letalen Dosis zeigten Ratten eine 5- bis 10-fach höhere Empfindlichkeit gegenüber THC als Hunde oder Affen. Bei den Kühen, die geschätzte 35 kg Marihuana (kalkulierte THC-Aufnahme bei 550 kg LM und 0,5–5 % THC: 300–3000 mg/kg LM) aufnahmen, ist zu vermuten, dass die Empfindlichkeit gegenüber THC annähernd vergleichbar ist mit der Empfindlichkeit von Ratten. Bei den hormonellen Wirkungen von THC sind Unterschiede in den Empfindlichkeiten zwischen den Tierarten noch deutlicher erkennbar. Beispielsweise führte die orale Aufnahme von THC bei Ratten mit einer 500-fach niedrigeren Dosis zu gleichen hormonellen Effekten wie bei Mäusen.

3.2 Abschätzungen der THC-Aufnahme von landwirtschaftlichen Nutztieren

Wie in Tabelle 2 und von der EFSA 2011 aufgezeigt, liegen die Gehalte an THC in Faserhanf üblicherweise im Mittel bei 0,04–0,1 %; nur vereinzelt (3,6 %) wird der gesetzlich festgelegte Höchstgehalt von 0,2 % THC in der TM überschritten. Da in der EU gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1420/98 nur der Anbau von Hanfvarietäten erlaubt ist, die nicht mehr als 0,2 % THC enthalten, wird dieser Wert als Basis für die nachfolgende Abschätzung der täglichen THC-Aufnahme der landwirtschaftlichen Nutztiere verwendet (Tabelle 5). Für die Berechnung des Anteils an Hanf und Hanferzeugnissen in der Ration landwirtschaftlicher Nutztiere wurden die in der Literatur eingesetzten Mengen (grau markiert) oder die für vergleichbare Futtermittel bekannten Einsatzmengen (*kursiv* markiert) verwendet.

Tabelle 5: Modellhafte Kalkulation der täglichen Aufnahme von THC für landwirtschaftliche Nutztiere (mg/kg LM) über Hanf und Hanferzeugnisse mit einem Gehalt von 0,2 % THC/kg (TM)

Hanferzeugnis	Max Anteil an Hanferzeugnissen in der Ration (% TM)				THC (%) [*]	Kalkulierte THC-Aufnahme (mg/kg Lebendmasse)			
	Huhn	Milchkuh	Rind	Schwein		Huhn	Milchkuh	Rind	Schwein
						1,9 kg KG	550 kg KG	350 kg KG	75 kg KG
						tägliche max. Futteraufnahme (TM) 120 g	tägliche max. Futteraufnahme (TM) 20 kg	tägliche max. Futteraufnahme (TM) 15 kg	tägliche max. Futteraufnahme (TM) 3 kg
Hanfsamen	20	5	14	5	0,2	25	4	12	4
Hanf Kuchen	20	14	20	5	0,2	25	10	17	4
Hanfext.-schrot	20		20	10	0,2	25		17	8
Hanf Grünfutter		70	70		0,2		51	60	
Hanfstroh		7	10		0,2		5	9	
Hanföl	12			1	0,2	15			1

Grau: verwendete Einsatzmengen in Fütterungsstudien (Quelle siehe Tabelle 1)

Kursiv: modellhafte Aufnahme über das Futter entsprechend den üblichen Einsatzmengen vergleichbarer Futtermittel

^{*}Bezug TM, gemäß Verordnung (EG) Nr. 796/2004, Anhang I

Die in Tabelle 5 modellhaft kalkulierte Aufnahme von THC über Hanf und daraus hergestellte Erzeugnisse mit einem THC-Gehalt von 0,2 % liegt für die landwirtschaftlichen Nutztiere zwischen 1 und 60 mg/kg LM. Die durch landwirtschaftliche Nutztiere aufgenommene Menge an THC liegt etwa um das 10- bis 600-Fache oberhalb der oralen Aufnahme von 0,1 und 50 mg/kg LM bei Nagern, bei der endokrine Effekte beobachtet werden konnten. Dem BfR liegen keine Hinweise vor, ob Hanf als Grünfutter an Nutztiere verfüttert wird. Unter der Voraussetzung, dass Hanf als Alleinfutter an Wiederkäuer verfüttert wird und dabei einen Umfang von 70 % in der Ration annimmt, ergibt sich eine erwartungsgemäß hohe THC-Aufnahmemenge von 51–60 mg/kg LM (worst case). Die Erfahrungen haben gezeigt, dass THC eine tierartsspezifische Dosis-Wirkungs-Beziehung aufweist. Über toxikologische Effekte (z.B. auf Fruchtbarkeit, Immunsystem, Verdauungstrakt) unterschiedlicher THC-Dosen bei Nutztieren ist jedoch nur sehr wenig bekannt. Daher muss es unter Berücksichtigung der tierartsspezifischen Empfindlichkeiten bei einer THC-Aufnahmemenge der landwirtschaftlichen Nutztiere wie in Tabelle 5 dargestellt als möglich bezeichnet werden, dass die Fütte-

rung von Hanf und Hanferzeugnissen mit THC-Gehalten von 0,2 % die Tiergesundheit beeinträchtigt.

3.3 Carry over in Erzeugnisse tierischer Herkunft

Der Übergang von THC in die Milch mit einer Transferrate von 0,15 % wurde berechnet mit Hilfe der verfügbaren Daten zu THC in Hanfsamen aus Tabelle 3 sowie für Hanfkuchen unter der worst case-Annahme, dass das THC bei der Kaltpressung der Hanfsamen nicht in Öl übergeht, sondern vollständig im Hanfkuchen zurückbleibt. Die Kalkulation des Übergangs von THC aus Hanf als Grünfutter und Hanfstroh in die Milch erfolgte unter Annahme eines THC-Gehalts von 0,2 % gemäß dem zulässigen THC-Höchstgehalt in Faserhanf nach Verordnung (EG) Nr. 1420/98. Für Letztere wurden ebenfalls Einflüsse der Verarbeitung auf den THC-Gehalt im Futter nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Tabelle 6 zeigen, dass bei Fütterung von Hanf und Hanferzeugnissen relevante Mengen an THC in die Milch übergehen können. Die Daten weisen darauf hin, dass die Verarbeitung der Hanferzeugnisse den THC-Gehalt im Futtermittel und damit die Aufnahme von THC durch das landwirtschaftliche Nutztier und den Übergang in die Erzeugnisse tierischen Ursprungs beeinflusst. Beispielsweise ist bei Fütterung von geschälten Hanfsamen an Milchkühe mit einer 4- bis 5fach niedrigeren THC-Konzentration in der Milch zu rechnen als bei Fütterung ungeschälter Hanfsamen. Ebenfalls ist bei Hanfkuchen, hergestellt durch Kaltpressung zur Gewinnung von Hanföl, mit einer Abnahme des THC-Gehalt vom Ausgangsprodukt zu rechnen, da das an der Samenschale anhaftende, lipophile THC während des Pressvorgangs in das Öl übergeht und in geringeren Mengen im Hanfkuchen zurückbleibt (O. Zoller, persönliche Mitteilung, 15.03.2013). Wieviel THC die landwirtschaftlichen Nutztiere über Hanfkuchen in der Ration aufnehmen, kann jedoch nicht genau beurteilt werden, da dem BfR keine Daten zu THC-Gehalten in Hanfkuchen vorliegen. Für die THC-Konzentration in der Milch ist der Anteil des Hanferzeugnisses in der Ration und dessen THC-Gehalt bestimmend.

Tabelle 6: Modellhafte Kalkulation des Übergangs von THC in die Milch bei Fütterung von Hanf und Hanferzeugnissen an Milchkühe

Hanferzeugnis	Max. Anteil in der Ration	THC-Gehalt im Futter (mg/kg)	THC-Aufnahme mit dem Futter ^d (mg/Tag)	THC in Milch nach 30% Absorption und einer Transferrate von 0,15%		THC in Milch nach 100% Absorption und einer Transferrate von 0,15%	
	(% TM)			(µg/20L ^e)	(µg/L)	(µg/20L ^e)	(µg/L)
Hanfsamen ^a	5	2,0 – 25	2,0 – 25	0,9 – 11,5	0,045 – 0,57	3 – 38	0,15 – 1,91
Hanfsamen geschält ^a	5	0,4 – 3,0	0,4 – 3,0	0,2 – 1,4	0,01 – 0,07	0,6 – 4,5	0,03 – 0,23
Hanfkuchen ^b	14	2,0 – 25	6,0 – 70	2,5 – 32,1	0,1 – 1,6	8,4 – 107,1	0,4 – 5,4
Hanf Grünfutter ^c	70	2000	28.000	12.600	630	42.000	2.100
Hanfstroh ^c	7	2000	2.800	1.260	63	4.200	210

^a Verwendung der Daten zum THC-Gehalt (Minimum und Maximum) in Hanfsamen und Hanfsamen geschält aus Tabelle 3

^b Annahme: kein Verlust von THC aus den Hanfsamen in Hanföl bei der Kaltpressung (THC-Gehalt in Hanfkuchen = THC-Gehalt in Hanfsamen).

^c zugrunde gelegter THC-Höchstgehalt 0,2 % nach Verordnung (EG) Nr. 1420/98

^d tägliche maximale Futteraufnahme der Milchkuh: 20 kg (TM)

^e Tagesmilchleistung

Hanf und Hanferzeugnissen mit niedrigen THC-Gehalten können bei hohen Anteilen in der Ration, zu höheren THC-Konzentrationen in der Milch führen. Bei Langzeitexposition der Milchkühe ist anzunehmen, dass zunächst eine Anreicherung und dann eine langsame Remobilisierung von THC im Fettgewebe stattfindet, was zu einer dauerhaften Ausscheidung in der Milch führen kann.

Zur Akkumulation von THC in Nutztiergewebe liegt dem BfR nur eine Studie an Schweinen vor. Anhand dieser Studie lässt sich schlussfolgern, dass sich THC bei wiederholter Gabe über längere Zeit im Fettgewebe anreichert. Bei nicht laktierenden Nutztieren sind daher in Abhängigkeit des Anteils an Hanf und Hanferzeugnissen in der Ration sowie des Fettsatz für die jeweilige Nutztierart unterschiedliche THC-Gehalte in Rind, Schwein und Geflügel zu erwarten.

Aufgrund der ausgeprägten Speziesunterschiede in den Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei Nagern, Hunden, Affen und Mensch sowie unter Berücksichtigung der anatomisch-physiologischen Unterschiede in den Verdauungssystemen landwirtschaftlicher Nutztierarten ist von einer unterschiedlichen Akkumulation von THC in verzehrbarem Gewebe bei den einzelnen Tierarten auszugehen. In welchem Maße ein Übergang von THC in tierische Erzeugnisse stattfindet, kann aufgrund fehlender Daten nicht abgeschätzt werden.

Referenzen

- Adams I.B., Martin B.R. (1996): Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans – review. *Addiction*, 91(11), 1585–1614
- 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 delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Behavioural Brain Research* 206, 245–253
- Ashton H.C. (2001): Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *British Journal of Psychiatry*, 178, 101–106
- Ayalon D., Tsafri A., Cordova T., Lindner H.R. (1973): Suppression of the cyclic surge of luteinizing hormone secretion and of ovulation in the rat by delta-1-tetrahydrocannabinol
- Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (1997): Einsatz von Hanf in Lebensmitteln kann gesundheitlich problematisch sein. 26/1997
Pressemitteilung vom 22.10.1997
- Bischoff K. (2007): Toxicity of drugs of abuse. *Veterinary Toxicology*, Kapitel 24, S. 391–410
- Borgen L.A., Davis W.M., Pace H.B. (1971): Effects of synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol on pregnancy and offspring in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 20, 480–486
- Braude M.C., Ludford J.P. (1984): Marijuana effects on the endocrine and reproductive systems. *Research monograph series 44*. National Institute on drug abuse

- Brown T.T., Dobs A.S. (2002): Endocrine effects of marijuana. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42, 90–96
- Brunet B., Doucet C., Venisse N., Hauet T., Hébrard G., Mauco G., Mura P. (2006): Validation of large white pig as an animal model for the study of cannabinoids metabolism: application to the study of THC distribution in tissues. *Forensic Science International*, 161, 169–174
- Callaway J.C. (2004) Hemseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica*, 140, 65–72
- Carus M., Vogt D., Breuer T. (2008): Studie zur Markt- und Konkurrenzsituation bei Naturfasern und Naturfaserwerkstoffen (Deutschland und EU). Gülzower Fachgespräche Band 26. http://www.fnr-server.de/ftp/pdf/literatur/pdf_315gf_band_26_komplet_100.pdf
- Chakravarty I., Shah P.G., Sheth A.R., Ghosh J.J. (1979): Mode of action of delta-9-tetrahydrocannabinol on hypothalamo-pituitary function in adult female rats. *Journal of Reproduction and Fertility*, 57, 113–115
- Cordova T., Ayalon D., Lander N., Mechoulam R., Nir I., Puder M., Lindner H.R. (1980): The ovulation blocking effect of cannabinoids: structure-activity relationships. *Psychoneuroendocrinology*, 5, 53–62
- Dalterio S., Bartke A., Roberson C., Watson D., Burstein S. (1978): Direct and pituitary-mediated effects of delta-9-THC and cannabinol on the testis. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 8, 673–678
- Dixit V.P., Sharma V.N., Lohiya N.K. (1974): The effect of chronically administered cannabis extract on the testicular function of mice. *European Journal of Pharmacology*, 26, 111–114
- Driemeier D. (1997): Marijuana (*Cannabis sativa*) toxicosis in cattle. *Veterinary and human toxicology*, 39, 351–352
- Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) (2011) Scientific Opinion on the safety of hemp (*Cannabis* genus) for use as animal feed. *EFSA Journal*, 9 (3)
- Eriksson M., Wall H. (2012): Hemp seed cake in organic broiler diets. *Animal Feed Science and Technology*, 171, 205–213
- FNR – Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V. (2007): Marktanalyse Nachwachsende Rohstoffe Teil II. mit Förderung des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz. http://www.fnr-server.de/ftp/pdf/literatur/pdf_281marktanalyse-ii-komplett.pdf
- Gahkar N., Goldberg E., Jing M., Gibson R., House J.D. (2012): Effekt of feeding hemp seed and hemp seed oil on laying hen performance and egg yolk fatty acid content: Evidence of their safety and efficacy for laying hen diets. *Poultry Science*, 91, 701–711

- Gibb D.J., Shah M.A., Mir P.S., McAllister T.A. (2005): Effect of full-fat hemp seed on performance and tissue fatty acids of feedlot cattle. *Canadian Journal of Animal Science*, 85, 223–230
- Grotenhermen F. (1999): Einige praxisrelevante Aspekte der Pharmakokinetik von THC. *Forschende Komplementärmedizin*, 6 (suppl 3), 37–39
- Grotenhermen F. (2001): Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential. Verlag Hans Huber, Bern, ISBN 3-456-83220-6
- Grotenhermen F., Leson G., Pless P. (2001): Assessment of exposure to human health risk from THC and other cannabinoids in hemp food. Leson Environmental Consulting <http://industrialhemp.net/pdf/HempFoodsRiskAss.pdf> (verfügbar am 24.08.2012)
- Guidon D., Zoller O. (1999): Übergang von THC in die Kuhmilch. *Mitteilungen aus dem Gebiet der Lebensmitteluntersuchung und -hygiene*, 90, 373–373
- Hall W., Solowij N. (1998) Adverse effects of cannabis. *The Lancet*, 352, 1611–1616
- Hemp Oil Canada Inc. (2000): Laboratory analysis of THC content in industrial hemp seed. <http://www.hempreport.com/issues/16/docs/labanalysis.pdf> (verfügbar am 24.08.2012)
- Hessle A., Eriksson M., Nadeau E., Turner T., Johansson B. (2008): Cold-pressed hempseed cake as a protein feed for growing cattle. *Acta Agriculturae Scandinavica – Section A*, 58, 136–145
- Jakubovic A., Tait R.M., McGeer P.L. (1974): Excretion of THC and its metabolites in ewes' milk. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 28, 38–43
- Karlsson L., Finell M., Martinsson K. (2010): Effects of increasing amounts of hempseed cake in the diet of dairy cows on the production and composition of milk. *Animal*, 4, 1854–1860
- Karniol I.G., Shirakawa I., Kasinski N., Peferman A., Carlini E.A. (1974): Cannabidiol interferes with the effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in man. *European Journal of Pharmacology*, 28, 172–177
- Lachenmeier D.W. (2004): Hanfhaltige Lebensmittel – ein Problem? *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* I, 100 (12), 481–490
- Leson G., Pless P., Grotenhermen F., Kalnt H., ElSohly M.A. (2001): Evaluating interference of THC in hemp food products with employee drug testing. *Journal of Analytical Toxicology*, 25, 691–698
- Mechtler K., Bailer J., de Hueber K. (2004) Variations of Δ^9 -THC content in dingle plants of hemp varieties. *Industrial Crops and Products*, 19, 19–24

- Müller-Sämman K.M., Reinhardt G., Vetter R., Gärtner S. (2003): Nachwachsende Rohstoffe in Baden-Württemberg: Identifizierung vorteilhafter Produktlinien zur stofflichen Nutzung unter besonderer Berücksichtigung umweltgerechter Anbauverfahren. Forschungsbericht FZKA-BWPLUS. <http://www.inaro.de/download/BWA20002SBer.pdf> (verfügbar am 24.08.2012)
- Murphy L.L., Adrian B.A., Kohli M. (1999): Inhibition of luteinizing hormone secretion by delta-9-tetrahydrocannabinol in the ovariectomized rat: Effect of pretreatment with neurotransmitter or neuropeptide receptor antagonists. *Steroids*, 64, 664–671
- Mustafa A.F., McKinnon J.J., Christensen D.A. (1999): The nutritive value of hemp meal for ruminants. *Canadian Journal of Animal Science*, 79, 91–95
- Pace H.B., Davis W.M., Borgen L.A. (1971): Teratogenesis and marijuana. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 191, 123–131
- Parker T.D., Adams D.A., Zhou L., Harris M., Yu L. (2003): Fatty acid composition and oxidative stability of cold-pressed edible seed oils. *Journal of Food Science*, 68 (4), 1240–1243
- Positivliste für Einzelfuttermittel, 10. Auflage, Herausgeber: Zentrallausschuss der Deutschen Landwirtschaft, Normenkommission für Einzelfuttermittel Berlin, im August 2012 http://statictypo3.dlg.org/fileadmin/downloads/fachinfos/futtermittel/positivliste/positivliste_10.pdf (verfügbar am 24.08.2012)
- Raine J.M., Wing D.R., Paton W.D.M. (1978): The effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on mammary gland growth, enzyme activity and plasma prolactin levels in the mouse. *European Journal of Pharmacology*, 51, 11–17
- Rustichelli C., Feriolo, V., Baraldi M., Zanolli P., Gamberini G. (1998): Analysis of cannabinoids in fiber hemp plant varieties (*Cannabis sativa* L.) by high-performance liquid chromatography. *Chromatographia*, 47 (¾), 215–222
- Shahar A., Bino T. (1974): In vitro effects of delta-tetrahydrocannabinol (THC) on bull sperm – short communication. *Biochemical Pharmacology*, Vol. 23, 1341–1342
- Sikora V., Berenji J., Latkovic, D. (2011): Influence of agroclimatic conditions in content of main cannabinoids in industrial hemp (*Cannabis sativa* L.). *Genetika*, Vol. 43, No. 3, 449–456
- Silversides F.G., Lefrancois M.R. (2005): The effect of feeding hemp seed meal to laying hens. *British Poultry Science*, 46 (2), 231–235
- Sirikantaramas S., Taura F., Tanaka Y., Ishikawa Y., Morimoto S., Shoyama Y. (2005): Tetrahydrocannabinolic acid synthase, the enzyme controlling marijuana psychoactivity, is secreted into the storage cavity of the glandular trichomes. *Plant Cell Physiology*, 46 (9), 1578–1582
- Smith C.G., Almirez R.G., Berenberg J., Asch R.H. (1983): Tolerance develops to the disruptive effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on primate menstrual cycle. *Science*, 219, 1453–1455

- Steger R.W., Murphy L.L., Bartke A., Smith S. (1991): Effects of psychoactive and nonpsychoactive cannabinoids on the hypothalamic-pituitary axis of the adult male rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 37, 299–302
- Stolzenburg K. (2005): Hanfanbau 2005. Präsentation LAP Forchheim
https://www.landwirtschaft-bw.info/servlet/PB/show/1159828_1/lap_Hanfanbau_%202005.pdf (verfügbar am 24.08.2012)
- 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
- Tipparat P., Natakankitkul S., Chamnivikaipong P., Chutiwat S. (2012): Characteristics of cannabinoids composition of cannabis plants grown in northern Thailand and its forensic application. *Forensic Science International*, 215, 164–170
- Tyrey L. (1980): Delta-9-Tetrahydrocannabinol: a potent inhibitor of episodic luteinizing hormone secretion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 213 (2), 306–308
- Van der Werf H.M.G., Harsfeld van der Veen J.E., Bouma A.T.M., ten Cate M. (1994) Quality of hemp (*Cannabis sativa* L.) stems as a raw material for paper. *Industrial Crops and Products*, 2, 219–227
- Verordnung (EG) Nr. 1420/98 des Rates vom 26. Juni 1998 zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 619/71 zur Festlegung der Grundregeln für die Gewährung einer Beihilfe für Flachs und Hanf
- Verordnung (EG) Nr. 796/2004 der Kommission vom 21. April 2004 mit Durchführungsbestimmungen zur Einhaltung anderweitiger Verpflichtungen, zur Modulation und zum Integrierten Verwaltungs- und Kontrollsystem nach der Verordnung (EG) Nr. 1782/2003 des Rates mit gemeinsamen Regeln für Direktzahlungen im Rahmen der Gemeinsamen Agrarpolitik und mit bestimmten Stützungsregelungen für Inhaber landwirtschaftlicher Betriebe, Anhang II
- Zoller O., Rhyn P., Zimmerli B. (2000): High-performance liquid chromatographic determination of 9 delta-tetrahydrocannabinol and the corresponding acid in hemp containing foods with special regard to the fluorescence properties of 9 delta-tetrahydrocannabinol. *Journal of Chromatography A*, 872, 101–110
- Zuardi A.W. (2008) Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30, 271–280