

Aus dem Institut für Tierernährung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

und

dem Bundesinstitut für Risikobewertung

**Transfer von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) und
anderen Cannabinoiden aus nutzhaltigen Futtermitteln
in die Milch von Kühen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bettina Wagner (geb. Paulick)
Tierärztin aus Forst/Lausitz

Berlin 2024
Journal-Nr.: 4440

Aus dem Institut für Tierernährung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

und

dem Bundesinstitut für Risikobewertung

**Transfer von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) und anderen
Cannabinoiden aus nutzhaltigen Futtermitteln
in die Milch von Kühen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
einer Doktorin der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bettina Wagner (geb. Paulick)
Tierärztin aus Forst/Lausitz

Berlin 2024

Journal-Nr.: 4440

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Zweiter Gutachter:	PD Dr. Robert Pieper
Dritter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Diana Meemken

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

milk, cannabis, feeds, animal feeding, animal nutrition, dairy cows, milk composition, tetrahydrocannabinol, food safety, food hygiene, food quality

Tag der Promotion: 16.02.2024

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-96729-242-8

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2024

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2024 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 <i>Botanik der Hanfpflanze und Cannabinoidproduktion</i>	3
2.2 <i>Nutzung der Hanfpflanze als Futtermittel</i>	5
2.2.1 Geschichtlicher und aktueller Stand der Nutzung von Futtermitteln aus Hanf	5
2.2.2 Nährstoffe in Futtermitteln aus Hanf	6
2.2.3 Einsatz von Futtermitteln aus Hanf bei landwirtschaftlichen Nutztieren	9
2.2.4 Einsatz von Futtermitteln aus Hanf bei Heimtieren.....	11
2.3 <i>Wirkungsweise und Toxikokinetik der Cannabinoide</i>	12
2.3.1 Das Endocannabinoidsystem	12
2.3.2 Toxikokinetik von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol.....	13
2.3.3 Toxikologie von Δ^9 -THC.....	16
2.3.4 Wirkungen weiterer ausgewählter Cannabinoide auf den Organismus.....	20
2.3.5 Toxikologie von Cannabinoiden beim Wiederkäuer	23
2.4 <i>Transfer von Cannabinoiden in Milch und Gewebe</i>	24
2.4.1 Transfer von Δ^9 -THC und seiner Metaboliten in die Milch	24
2.4.2 Transfer von Δ^9 -THC in Gewebe landwirtschaftlicher Nutztiere	26
2.5 <i>Rechtliche Aspekte</i>	26
2.5.1 Rechtliche Bestimmungen zum Anbau von Hanf	26
2.5.2 Rechtliche Bestimmungen zum Einsatz von Nutzhanf als Futtermittel.....	28
2.5.3 Stand der Risikobewertung.....	29
2.6 <i>Zusammenfassung und Aufgabenstellung</i>	32
3 Material und Methoden	33
3.1 <i>Nutzhanfsilagen</i>	33
3.1.1 Auswahl der Nutzhanfsorten.....	33
3.1.2 Herstellung und Lagerung der Nutzhanfsilagen	33
3.1.3 Zusammensetzung und Cannabinoidgehalt der Nutzhanfsilagen	34
3.2 <i>Versuchstiere und Haltungsbedingungen</i>	36
3.2.1 Erlaubnis für die Durchführung von Tierversuchen	36
3.2.2 Versuchstiere.....	36
3.2.3 Haltungsbedingungen.....	37

3.3	<i>Rationszusammensetzung und -gestaltung</i>	37
3.4	<i>Versuchsdurchführung</i>	39
3.4.1	Versuchsphasen	39
3.4.2	Untersuchungen und Probenahme	41
3.5	<i>Analytik</i>	44
3.5.1	Futteranalysen	44
3.5.2	Milchinhaltsstoffe	45
3.5.3	Cannabinoidanalytik	45
3.6	<i>Transferberechnung</i>	47
3.7	<i>Expositionsschätzung</i>	47
3.8	<i>Statistik</i>	49
4	Ergebnisse	51
4.1	<i>Gesundheitsstatus der Tiere im Versuchszeitraum</i>	51
4.2	<i>Ergebnisse der Messungen an den Milchkühen</i>	52
4.2.1	Futteraufnahme	52
4.2.2	Atemfrequenz	54
4.2.3	Herzfrequenz	56
4.2.4	Körpertemperatur	57
4.2.5	Körpergewicht	58
4.2.6	Tierbeobachtung	59
4.3	<i>Ergebnisse der Messungen der Kuhmilch</i>	62
4.3.1	Tagesmilchleistung	62
4.3.2	Milchinhaltsstoffe	64
4.4	<i>Ergebnisse der Cannabinoidanalytik</i>	68
4.4.1	Cannabinoidaufnahme durch die Versuchskühe	68
4.4.2	Cannabinoidgehalt der Milchproben	71
4.4.3	Transfer der Cannabinoide aus dem Futter in die Milch	78
4.4.4	Cannabinoidgehalt der Blutplasmaproben	79
4.5	<i>Ergebnisse der Expositionsschätzung</i>	81
5	Diskussion	83
5.1	<i>Bewertung der ernährungsphysiologischen Eigenschaften und Silageparameter der Nutzhansilagen</i>	83
5.2	<i>Bewertung der Cannabinoidgehalte der Nutzhansilagen</i>	85
5.3	<i>Bewertung der Effekte der Verfütterung von Nutzhansilage auf die Tiergesundheit</i>	87
5.3.1	Futteraufnahme	87
5.3.2	Atemfrequenz und Herzfrequenz	89
5.3.3	Körpertemperatur	91
5.3.4	Körpergewicht	91
5.3.5	Tierbeobachtung	92
5.3.6	Tagesmilchleistung	93
5.3.7	Milchinhaltsstoffe	94

5.4	<i>Bewertung der Cannabinoidgehalte der Milch- und Blutplasmaproben</i>	95
5.4.1	Cannabinoidgehalte der Milchproben und Transferraten	95
5.4.2	Cannabinoidgehalte der Blutplasmaproben.....	99
5.5	<i>Bewertung der Expositionsschätzung</i>	100
5.6	<i>Vergleich der Ergebnisse mit der Pilotstudie</i>	102
5.7	<i>Grundsätzliche Überlegungen und Fazit</i>	102
6	Zusammenfassung	107
7	Summary	108
8	Literaturverzeichnis	109
9	Publikationsverzeichnis	147
10	Danksagung	151
11	Finanzierungsquellen und Interessenkonflikte	152
12	Selbstständigkeitserklärung	153

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick der Versuchsphasen, Untersuchungen und Probenahmen.	40
Abbildung 2: Verlauf der Futteraufnahme	53
Abbildung 3: Verlauf der Atemfrequenz	55
Abbildung 4: Verlauf der Herzfrequenz	57
Abbildung 5: Abnormer Stand.	60
Abbildung 6: Müde wirkende Kühe.....	60
Abbildung 7: Rötung und Vorfall der Nickhaut	61
Abbildung 8: Gesteigerte Nasensekretion und herauslaufende Sekretfäden.....	62
Abbildung 9: Hypersalivation mit Pfützenbildung am Boden.....	62
Abbildung 10: Verlauf der Tagesmilchleistung	64
Abbildung 11: Durchschnittlicher Δ^9 -THC-Gehalt der Kuhmilch	71
Abbildung 12: Durchschnittlicher Δ^9 -THCA-Gehalt der Kuhmilch.....	72
Abbildung 13: Durchschnittlicher Δ^9 -THCV-Gehalt der Kuhmilch	73
Abbildung 14: Durchschnittlicher CBD-Gehalt der Kuhmilch	75
Abbildung 15: Durchschnittlicher CBN-Gehalt der Kuhmilch	76
Abbildung 16: Durchschnittlicher CBDV-Gehalt der Kuhmilch	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nährstoffe verschiedener Hanffuttermittel	7
Tabelle 2: Zusammensetzung der im Versuch verwendeten Hanfsilagen	35
Tabelle 3: Cannabinoidgehalt der im Versuch verwendeten Nutzhanssilagen	36
Tabelle 4: Zusammensetzung der Grundfutterration (Teil-TMR) im Verlauf des Versuchs ...	38
Tabelle 5: Futteraufnahme in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase	52
Tabelle 6: Atemfrequenz in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase	54
Tabelle 7: Herzfrequenz in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase	56
Tabelle 8: Körpertemperatur in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase	58
Tabelle 9: Körpergewicht in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase	59
Tabelle 10: Tagesmilchleistung in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase.....	63
Tabelle 11: Milchhaltsstoffe im Tagesgemelk in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase.....	65
Tabelle 12: Tägliche durchschnittliche Cannabinoidaufnahme je Tier	69
Tabelle 13: Ausschöpfung der ARfD	82
Tabelle 14: Nach Cannabinoidexposition nachgewiesene Cannabinoide in der Milch von Menschen und Tieren.....	97

Abkürzungsverzeichnis

11-OH-THC	11-hydroxy-delta-9-Tetrahydrocannabinol
ADL	Acid Detergent Lignin, Säure-Detergenzien-Lignin
ADF	Acid Detergent Fibre, Säure-Detergenzien-Faser
ADForg	organischer Anteil der Säure-Detergenzien-Faser
A-EG	Abendeinzelgemelk
aNDFom	Neutral-Detergenzien-Faser nach Amylasebehandlung und Veraschung
ARfD	akute Referenzdosis, Substanzmenge, die einmalig ohne Risiko aufgenommen werden kann
ATB	Leibniz-Institut für Agrartechnik und Bioökonomie e. V., Potsdam
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
BBS-Silage	Silage aus Hanfblättern, -blütenständen und -samen
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin
BHB	β -Hydroxybutyrat
BHV-1	bovines Herpesvirus 1
BLE	Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BVD	bovine Virusdiarrhoe
CAS	Chemical Abstracts Service
CB \downarrow / CB \uparrow / CB = 0	geringer Anteil an, hoher Anteil an oder frei von Cannabinoiden
CB $_1$ / CB $_2$	Cannabinoidrezeptor 1 / Cannabinoidrezeptor 2
CBD	Cannabidiol
CBDA	Cannabidiolsäure
CBDV	Cannabidivarin
CBN	Cannabinol
C $_{max}$	maximalen Plasmakonzentrationen
CONTAM	Panel on Contaminants in the Food Chain, Gremium zu Kontaminanten in der Lebensmittelkette
CVUA-MEL	Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Münsterland-Emscher-Lippe
CYP2C, CYP2D6	Cytochrom P450 2C, Cytochrom P450 2D6
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EFSA	European Food Safety Authority, Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit

Abkürzungsverzeichnis

ESI	Elektrospray-Ionisation
FEEDAP	Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed, Gremium zu Zusatzstoffen, Erzeugnissen und Stoffen in der Tierernährung
FS	Frischsubstanz
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GABA	Gamma-aminobutyric acid, Gamma-Aminobuttersäure
GPC	Gel-Permeations-Chromatograf
GP-Silage	Silage aus gesamter Hanfpflanze
HDPE	Hart-Polyethylen, High Density Polyethylen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPLC-MS/MS	Hochleistungsflüssigkeitschromatografie mit Tandem Massenspektrometrie-Kopplung
IFN γ	Interferon Gamma
IL-2	Interleukin 2
IQA	Interquartilsabstand
ISTD	Interne Standard-Lösung
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KGW	Körpergewicht
LAGeSo	Landesamt für Gesundheit und Soziales, Berlin
LD ₅₀	mittlere letale Dosis
LH	Luteinisierendes Hormon
LOAEL	Lowest observed adverse effect level, niedrigste Dosis eines Stoffes, bei der noch adverse Effekte beobachtet wurden
LOEL	Lowest observed effect level, niedrigste Dosis eines Stoffes, bei der noch Effekte beobachtet wurden
log K _{ow}	Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient
ME	Metabolische (umsetzbare) Energie
M-EG	Morgeneinzelgemelk
M/P	Milch-Plasma-Quotient
NaCl	Natriumchlorid
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NDF	Neutral Detergent Fibre, Neutral-Detergenzien-Faser
NEL	Netto-Energie-Laktation
NfE	Stickstofffreie Extraktstoffe

Abkürzungsverzeichnis

NH ₃ -N % von Ges.-N	Prozentualer Anteil des Ammoniak-Stickstoffs am Gesamtstickstoff
NTP	National Toxicology Program
NWG	Nachweisgrenze
P95	95. Perzentil
PE	Polyethylen
PMTDI	Provisional maximum tolerable daily intake, vorläufige maximal tolerierbare tägliche Aufnahme
PP	Polypropylen
RACE	Rapid Assessment of Contaminant Exposure, Tool der EFSA zur Schätzung der Exposition
RUP	Rumen Undegradable Protein, pansen geschütztes Protein
SD	standard deviation, Standardabweichung
SP	Sammelmilchprobe
Teil-TMR	Teilmischung
THC	Tetrahydrocannabinol, ohne explizite Angabe, ob THCA-Gehalt mit erfasst wurde
Δ^8 -THC	Delta-8-Tetrahydrocannabinol
Δ^9 -THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
Δ^9 -THCA	Delta-9-Tetrahydrocannabinolsäure
THC-COOH	11-nor-9-carboxy-delta-9-THC
Δ^9 -THCV	Delta-9-Tetrahydrocannabivarin
TS	Trockensubstanz
XA	Rohasche
XF	Rohfaser
XL	Rohfett
XP	Rohprotein

Einleitung

Die ursprünglich aus Mittelasien stammende Hanfpflanze (*Cannabis sativa*) ist eine der ältesten Nutzpflanzen der Welt. Ihr Anbau erfolgte in der Geschichte hauptsächlich zur Gewinnung von Hanffasern aus dem Stängel der Pflanze sowie zur Produktion von Hanfsamen für die unterschiedlichsten Einsatzzwecke (Bòsca und Karus 1997). Aufgrund des in der Hanfpflanze vorkommenden psychoaktiven Cannabinoids Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) kam es in den 1930er Jahren zu einem nahezu globalen Hanfanbauverbot. Erst in den 1990er Jahren wurde, ausgelöst durch wachsendes wirtschaftliches Interesse an Faserpflanzen, der Anbau von Hanf mit einem geringen Δ^9 -THC-Gehalt wieder erlaubt. Seither wächst der Nutzhanfsektor weltweit und neben traditionellen Einsatzbereichen, wie der Herstellung von Bekleidung, Papier, Seilen, Baumaterial sowie der Ernährung, wird Hanf zunehmend auch für neue Anwendungen, beispielsweise im therapeutischen Bereich und in der Biotechnologie, verwendet. Weiterhin können Hanf und Hanfprodukte in der Tierernährung eingesetzt werden (Crini et al. 2020).

Zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit durfte in Deutschland legal angebaute, sogenannter „Nutzhanf“ einen Δ^9 -THC-Gehalt von maximal 0,2 % aufweisen. Im Rahmen der neuen Gemeinsamen Europäischen Agrarpolitik wurde eine Erhöhung des zulässigen maximalen THC-Gehalts auf 0,3 % beschlossen, welche seit Februar 2023 Gültigkeit besitzt (EU 2021). Die Bezeichnung „Nutzhanf“ wird an dieser Stelle für die vorliegende Publikation übernommen und wird verwendet, um zu verdeutlichen, dass beim Anbau des Hanfs die geltenden europäischen rechtlichen Bestimmungen eingehalten wurden. In Hanfpflanzen liegt Δ^9 -THC größtenteils in Form seiner psychoinaktiven Vorstufe Δ^9 -Tetrahydrocannabinolsäure (Δ^9 -THCA) vor (EFSA 2015, Doorenbos et al. 1971, Yamauchi et al. 1967). Die offizielle EU-Methode zur Bestimmung des Δ^9 -THC-Gehalts in Nutzhanfpflanzen beruht auf einem gaschromatografischen Verfahren. Durch die hohen Temperaturen im Injektor des Gaschromatografen kommt es zu einer Überführung der psychoinaktiven Vorstufe Δ^9 -THCA in psychoaktives Δ^9 -THC, sodass bei der Anwendung der Unionsmethode der sogenannte Gesamt-THC-Gehalt der Pflanze, also die Summe aus Δ^9 -THCA und Δ^9 -THC, erfasst wird (EFSA 2015, Fürst 2014).

Der mögliche Einsatz von Nutzhanf in der Fütterung landwirtschaftlicher Nutztiere wirft die Frage auf, inwiefern Δ^9 -THC und andere, in Nutzhanf enthaltene Cannabinoide [pharmakologisch aktive Substanzen, die auf das Endocannabinoidsystem von Menschen und Tieren wirken] aus dem Futter in die Lebensmittel tierischer Herkunft übergehen und damit ein gesundheitliches Risiko für den Verbraucher darstellen können. Frühere und aktuelle

Untersuchungen an laktierenden Tieren und Müttern zeigen, dass die lipophilen Substanzen nach oraler bzw. inhalativer Aufnahme in die Milch übergehen können (siehe Kapitel 2.4.1 und 5.4.1). Aufgrund eingeschränkter bzw. fehlender Daten zum Übergang von Δ^9 -THC und anderen Cannabinoiden aus dem Futter in Lebensmittel tierischer Herkunft und der oftmals fehlenden Differenzierung zwischen Δ^9 -THC und seiner Vorstufe Δ^9 -THCA war bislang keine reale Risikobewertung des Einsatzes von Nutzhanf in der Fütterung landwirtschaftlicher Nutztiere möglich (EFSA 2015). Weiterhin ist bekannt, dass Δ^9 -THC und andere Cannabinoide psychoaktive bzw. pharmakologische Wirkung haben (siehe Kapitel 2.3.3 und 2.3.4). Wenngleich es in Deutschland rechtlich aufgrund der Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes nicht erlaubt ist, ist der Einsatz von Nutzhanf bei landwirtschaftlichen Nutztieren grundsätzlich mit nennenswertem Rationsanteil möglich (EFSA 2015). Dadurch kann es auch bei geringem Cannabinoidgehalt der Nutzhanfpflanzen zur Aufnahme höherer Cannabinoidmengen kommen. Aufgrund fehlender Daten war bislang nicht bekannt, wie sich eine höhere Cannabinoidaufnahme auf die Gesundheit und die Leistung von landwirtschaftlichen Nutztieren, insbesondere Milchkühen, auswirkt.

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, den Transfer von Cannabinoiden aus nutzhanhaltigem Futter in die Milch von Kühen und unter Verwendung einer neuen Analysemethode zu quantifizieren. Zudem sollte erfasst werden, welche Wirkung die Verfütterung von Nutzhanf auf die Gesundheit und die Leistung von Milchkühen hat. Bei allen cannabinoidbezogenen Fragestellungen wurde dabei auf eine konsequente Unterscheidung zwischen psychoaktivem Δ^9 -THC und seiner psychoinaktiven Vorstufe Δ^9 -THCA geachtet. Im Falle unklarer Bezeichnungen der Substanz in Rechtsakten oder Publikationen wird in der vorliegenden Arbeit der Ausdruck „THC“ bzw. „Tetrahydrocannabinol“ genutzt, um zu betonen, dass keine Abgrenzung von Δ^9 -THC zur Vorstufe vorgenommen werden kann.

Literaturübersicht

2.1 Botanik der Hanfpflanze und Cannabinoidproduktion

Bei der Hanfpflanze (*Cannabis sativa*) handelt es sich um eine weichstängelige (krautige) Pflanze, deren Stängel gegen Ende der Wachstumsphase verholzt. Die Pflanze ist ursprünglich zweihäusig und weist einen ausgeprägten Sexualdimorphismus auf. Daneben gibt es einhäusige Hanfsorten, bei denen männliche und weibliche Blüten auf einer Pflanze sitzen. Der Stängel kann eine Höhe von 1–4,5 m erreichen und macht etwa 65–70 % der Gesamtmasse der Pflanze aus. Er besteht aus einem Kern aus Holzgewebe, welches die Schäbenmasse bildet, und peripher umgebendem Bastgewebe, aus dem die Hanffaser gewonnen wird. Die Blätter der Hanfpflanze sind fingerförmig gegliedert und die Anzahl der Blattfinger variiert zwischen 5–13 in Abhängigkeit von Sorte und Alter der Pflanze. Ihr Anteil an der Gesamtpflanzenmasse macht 24–25 % aus. Durch natürlichen Blattabfall zum Ende der Vegetationsperiode kann er sich auf bis zu 8 % verringern. Die Wurzel ist im Vergleich zu anderen wirtschaftlich bedeutenden Pflanzen schwach entwickelt und macht etwa 8–9 % der Gesamtpflanzenmasse aus. Die Früchte, die von der Hanfpflanze gebildet werden sind, botanisch gesehen, Nüsse, wenngleich sich im Sprachgebrauch die Bezeichnung Samen eingebürgert hat (Böscä und Karus 1997). Da auch in einschlägigen wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema Hanf die Hanfnuss als Samen bezeichnet wird, wird diese Formulierung für die vorliegende Arbeit übernommen.

Die Hanfpflanze produziert ein Harz, welches sie über Drüsenhaare sezerniert (Mahlberg und Kim 2004). In diesem sind mindestens „400 Substanzen, davon circa 60 Cannabinoide, darunter auch Δ^9 -Tetrahydrocannabinol“ nachgewiesen worden (Ammon et al. 2010). Neuere Quellen verweisen sogar auf das Vorhandensein von 545 chemischen Bestandteilen in der Hanfpflanze, davon 104 Cannabinoide (Gould 2015). Cannabinoide werden in den Drüsenzellen der Hanfpflanze gebildet (Mahlberg und Kim 2004) und überwiegend in Form von Cannabinoidsäuren in der Pflanze akkumuliert. Eine Umwandlung in die entsprechende neutrale Cannabinoidform erfolgt bei Trocknung, Lagerung und Erhitzung der Pflanze (de Meijer et al. 2003). Das Harz der weiblichen Pflanze wird als Haschisch, ihre harzhaltigen Triebspitzen als Marihuana bezeichnet. Sie werden als halluzinogene Rauschmittel verwendet (Ammon et al. 2010). Die Bedeutung des cannabinoidhaltigen Harzes als Schutz für die Hanfpflanze gegen Trockenheit, UV-Strahlung, Insekten, Bakterien und Pilze wird diskutiert. Äußere Faktoren, wie beispielsweise Temperatur, Feuchtigkeit und mineralische Zusammensetzung des Bodens, beeinflussen das Ausmaß der Cannabinoidproduktion (Pate 1994), wenngleich diese einen geringeren Einfluss als die Genetik der Pflanze haben (Doorenbos et al. 1971). Die cannabinoidproduzierenden Drüsenhaare werden von der

Hanf pflanze auf der gesamten oberirdischen Oberfläche ausgebildet (Mahlberg und Kim 2004). Innerhalb einer Pflanze nimmt der Gehalt an Cannabinoiden in folgender Reihenfolge ab: Hochblatt – Blüten – Blätter – kleine Stängel – große Stängel – Wurzeln und Samen (Doorenbos et al. 1971). Entgegen der immer wieder zitierten Aussage, dass Samen und Wurzeln frei von Cannabinoiden seien, konnten sowohl das Cannabinoid Cannabidiol (CBD) als auch Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), wenngleich in geringem Ausmaß, in den beiden Pflanzenteilen nachgewiesen werden (Andre et al. 2016, Fetterman et al. 1971). Höhere Δ^9 -THC-Gehalte in den Samen seien jedoch vermutlich das Ergebnis einer Kontamination der Außenseite der Samen durch das Harz der Blätter der Pflanze (Ross et al. 2000).

Als erster Bestandteil des Harzes von Hanf konnte Cannabinol (CBN) isoliert werden (Wood et al. 1899, Wyndham et al. 1898). Erst viele Jahre später gelang die Isolation und strukturelle Charakterisierung der Hauptbestandteile des Harzes der Hanfpflanze – des psychoinaktiven Cannabidiols (CBD) (Mechoulam und Shvo 1963) und des psychoaktiven Δ^9 -Tetrahydrocannabinols (Δ^9 -THC) (Gaoni und Mechoulam 1964). Letzteres stellt die wichtigste aktive Substanz im Hanf dar (Casajuana Kögel et al. 2018). Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol liegen in der Hanfpflanze größtenteils in Form ihrer Säurevorstufen Δ^9 -Tetrahydrocannabinolsäure (Δ^9 -THCA) bzw. Cannabidiolsäure (CBDA) vor (Doorenbos et al. 1971). Beim Δ^9 -THC beträgt der Anteil der Säurevorstufe in der Pflanze bis zu 95 % (Kleinhenz et al. 2020a, EFSA 2015, Pitts et al. 1992, Doorenbos et al. 1971, Yamauchi et al. 1967). Das Verhältnis von Δ^9 -THCA zu Δ^9 -THC schwankt jedoch stark in Abhängigkeit von der Pflanzengeneration und dem Aufwuchsklima und kann Werte von unter 2:1 annehmen (Pitts et al. 1992). Durch nicht-enzymatische Decarboxylierung entsteht aus Δ^9 -THCA das psychoaktive Δ^9 -THC und aus CBDA das CBD (Taura et al. 2007).

Neben Δ^9 -THC und CBD gehört auch Cannabinol (CBN) zu den mengenmäßig vorherrschenden Bestandteilen des Harzes der Hanfpflanze (Hollister 1974). Der Gehalt an CBN ist in frischen Hanfpflanzen niedrig, da es sich um ein Oxidationsprodukt von Δ^9 -THC handelt. Im Laufe der Lagerung steigt sein Gehalt durch Umsetzung von Δ^9 -THC zu CBN (Ross und ElSohly 1997, Levine 1944). Ursächlich hierfür sind die Einwirkung von Licht, Wärme oder Autooxidation (Moreno-Sanz 2016, Agurell et al. 1986).

Die Isolation von Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin (Δ^9 -THCV) und Cannabidivarin (CBDV) gelang erstmalig aus einer Probe nepalesischem Haschischs (Merkus 1971). Cannabidivarin ist in Pflanzen die Vorläufersubstanz von Δ^9 -THCV (Deiana et al. 2012). Üblicherweise ist der Gehalt an Δ^9 -THCV in Hanfpflanzen geringer als der Gehalt an Δ^9 -THC bzw. CBD. Ausnahmen werden in der wissenschaftlichen Literatur jedoch aufgeführt (Baker et al. 1980, Turner et al. 1973).

Es kann zwischen zwei Hanf-Phänotypen unterschieden werden: der erste Typ wird für Drogenzwecke genutzt („Drogenhanf“), der zweite Typ wird vornehmlich zur Fasergewinnung angebaut („Faserhanf“). Die beiden Typen können durch botanische Beurteilungsmethoden (phänotypisch) nicht voneinander unterschieden werden, jedoch ermöglicht das Verhältnis der zuvor genannten Cannabinoide zueinander eine Unterscheidung des Hanftyps:

$$\text{Phänotyp – Verhältnis} = \frac{\% \Delta^9 - \text{Tetrahydrocannabinol} + \% \text{Cannabinol}}{\% \text{Cannabidiol}}$$

Ein Phänotyp-Verhältnis von > 1 ist kennzeichnend für „Drogenhanf“, wogegen ein Verhältnis < 1 für „Faserhanf“ charakteristisch ist. Der Phänotyp einer Hanfvarietät bleibt unabhängig vom untersuchten Pflanzenteil sowie Geschlecht, Alter, Jahr und Aufzuchtort der Pflanze immer gleich (Fetterman et al. 1971). Aufgrund des sehr geringen Gehalts an CBN in Hanfpflanzen kann auch wie folgt unterschieden werden (de Meijer et al. 1992):

Nicht-Drogen-Phänotyp: $\% \Delta^9\text{-THC} / \% \text{CBD} < 1$

Drogen-Phänotyp: $\% \Delta^9\text{-THC} / \% \text{CBD} > 1$

2.2 Nutzung der Hanfpflanze als Futtermittel

2.2.1 Geschichtlicher und aktueller Stand der Nutzung von Futtermitteln aus Hanf

Bereits in futtermittelkundlichen Werken aus dem 19. Jahrhundert werden der Einsatz von Hanfsamen und Hanfkuchen in der Tierernährung sowie deren Nährwerte beschrieben (Pott 1889, Wolff 1861). Historisch ist der Einsatz von Hanfsamen bei Geflügel zum Anregen der Legeleistung und sowie bei Geflügel, Pferden und Bullen zum Anregen des Geschlechtstriebes beschrieben. Hanfsamen und Hanfkuchen wurden der Ration verschiedener Tierarten zugesetzt, um das Haarkleid zu verbessern. Bei Kühen und Stuten wurde Hanfkuchen als Vorbeugungs- und Heilmittel gegen Aborte eingesetzt. Es wird jedoch zeitgleich von der Verwendung größerer Mengen und dem Einsatz bei Jungtieren und tragenden Tieren in der Ration aufgrund der enthaltenen narkotischen Stoffe abgeraten (Wöhlbier 1966; Becker und Nehring 1965, Pott 1889, Wolff 1861).

Gegenwärtig berichten Bauern in nicht-rezensierten Artikeln von positiven Erfahrungen mit der Verfütterung der Hanfpflanze: es käme zu einer Verringerung des Medikamenteneinsatzes, geringeren Sterblichkeitsraten, einer Senkung der Inzidenz von absetzungsbedingten Durchfällen bei Ferkeln, zur Stressreduktion bei Sauen und anderen Nutztieren sowie bei Kühen zu einer Erhöhung der Milchmenge, einer Verbesserung der Milchinhaltsstoffe, der Verdauung, des Besamungserfolgs, der Gesundheit und der Lebenserwartung (Hanf-Magazin 2015; DCA 2014; Azarius 2011; Telegraaf 2011; Blick 2009; Südkurier 2009; 20 Minuten 2006). Wissenschaftliche Belege dafür liegen bislang nicht vor. Vom gezielten Anbau von Hanf

als Futtermittel für Lebensmittel liefernde Tiere sowie der Verfütterung der ganzen Pflanze aus Überschussproduktion benachbarter Hanfanbaubetriebe wird berichtet (Dulon 2017, EFSA 2015, Gusovius 2014). Auch eine mögliche Verfütterung von Nebenprodukten der Hanfsamen- und Hanffasergewinnung (Blätter, Blüten und Stängel) wird diskutiert (EFSA 2015). Hierbei muss beachtet werden, dass in Deutschland aufgrund der betäubungsmittelrechtlichen Regelungen lediglich die Verfütterung von Nutzhanfsemen und daraus hergestellten Futtermitteln, nicht jedoch von anderen Pflanzeteilen, statthaft ist (siehe Kapitel 2.5.2).

Nachdem die Hanfanbaufläche in der EU zwischen den Jahren 1993 und 2011 größtenteils zwischen 10–15.000 ha schwankte, nimmt die Hanfanbaufläche seit 2011 stetig zu. Aktuell liegt die Anbaufläche innerhalb der EU bei ca. 50.000 ha (EIHA 2020). Die deutsche Hanfanbaufläche hat sich innerhalb der letzten fünf Jahre mehr als verdoppelt und betrug im Jahr 2022 rund 7.000 ha (BLE 2022). Im Jahr 2013 wurden in der EU 11.500 t Hanfsamen und 240 t Hanfblüten und -blätter produziert. Letztere werden vornehmlich für medizinische Anwendungen (Gewinnung von Δ^9 -THC und CBD), sowie zur Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln (CBD) und ätherischen Ölen für Lebensmittel und Getränke genutzt. Hanfsamen stellen in der EU größtenteils ein Nebenprodukt der Faserproduktion dar, wengleich im Jahr 2015 zunehmend mehr Produzenten begannen, Hanf gezielt zur Samen- und Blütenproduktion anzubauen (EIHA 2016). Im Gegensatz zu knapp 70 % der im Jahr 2010 in der EU erzeugten Hanfsamen wurden im Jahr 2013 nur 44 % der Hanfsamen als Futtermittel eingesetzt. Ursächlich hierfür ist eine erhöhte Nachfrage durch den Lebensmittelmarkt. Zeitgleich wurden jedoch 92 % mehr Hanfsamen produziert (EIHA 2016; EIHA 2013). Vogel- und Fischfutter bilden den Hauptmarkt für Hanfsamen als Futtermittel. Hanföl wird nur in geringem Umfang in der Tierernährung eingesetzt; hierbei hauptsächlich zur Aufzucht von Koi-Karpfen (EIHA 2013), aber auch als Ergänzungsfuttermittel für Vögel, Pferde und Kleintiere (Carus et al. 2008). Zur Verfütterung von Blättern, Blüten bzw. der Gesamthanfpflanze innerhalb der EU liegen derzeit keine Daten vor.

2.2.2 Nährstoffe in Futtermitteln aus Hanf

Einen Überblick der Nährstoffe in verschiedenen Hanffuttermitteln liefert Tabelle 1.

Das Protein der Hanfsamen gilt als leicht verdaulich (EIHA 2013, Wang et al. 2008). Ihr Aminosäuremuster ist ähnlich dem des Hühnereiweißes und der Sojabohne; der Gehalt an den limitierenden Aminosäuren Lysin und Methionin beträgt 10,3 bzw. 5,8 g/kg TS (Callaway 2004). Trotz des hohen Fettgehalts der Samen kann Hanf jedoch nicht als Ölpflanze bezeichnet werden, da er im Vergleich zu Raps und Sonnenblume wesentlich weniger Samen produziert (Bosca und Karus 1997). Hanfsamen enthalten 4,1 g Calcium, 11,2 g Phosphor, 5,6 g Magnesium und 8,8 g Kalium pro kg TS (Gibb et al. 2005). Niedrigere Calciumgehalte in

Tabelle 1: Nährstoffe verschiedener Hanffuttermittel

in MJ/kg TS	in %	in g/kg TS								
ME	TS	XA	XP	XL	XF	NDF	ADF	NfE	Stärke	Quelle
Hanfsamen										
10,3 (NEL)	88,2	-	257	316	-	334	232	-	-	Mierlita 2018
9,69 (NEL)	91,2	-	249	327	-	297	213	-	-	Mierlita 2016
18,0	-	-	248	276	-	-	-	-	-	Mahmoudi et al. 2015
18,0	-	-	242	304	-	-	-	-	-	Gakhar et al. 2012
-	91,3	-	274	-	-	334	233	-	-	Gibb et al. 2005
-	-	67–80	279–308	226–298	183–246	-	-	131–167	12–18	Slansky et al. 1997 ^a
-	91,0	43	210	320	150	-	-	187	-	Kellner und Becker 1966
-	91,0–93,5	42–45	182–214	306–327	139–180	-	-	169–212	-	Becker und Nehring 1965
Hanfkuchen										
7,6 (NEL)	89,4	-	334	117	-	436	362	-	-	Mierlita 2018
9,5	92,7	69	336	127	-	382	336	-	7	Karlsson und Martinsson 2011
9,5	93,7	67	344	124	-	393	321	-	10	Karlsson et al. 2010
12,1/13,0	89,0/89,3	64/66	385/369	89/104	-	449/434	-	-	15	Hessle et al. 2008
-	-	88	343	100	275	-	-	195	12	Slansky et al. 1997 ^a
-	88,0–90,5	71–89	278–300	65–100	202–268	-	-	180–206	-	Becker und Nehring 1965
Hanfextraktionsschrot										
-	90,0	85	332	10	280	-	-	193	-	Kellner und Becker 1966
-	90,5–91,0	87–93	333–339	5–9	290–300	-	-	167–191	-	Becker und Nehring 1965
Hanfblätter										
-	88,9	212	130	89	-	447	208	-	9	Kleinhenz et al. 2020a ^b
-	19–35	176–194	135–228	29–59	112–182	-	-	438–470	-	Slansky et al. 1997 ^a
Ganze Hanfpflanze										
-	70,3	88	69	27	-	816	608	-	2	Kleinhenz et al. 2020a ^b

^a verschiedene Sorten, Aussaat- und Erntetermine, Werte für Hanfblätter teilweise aus Säulendiagramm geschätzt, ^b Nutzhanf und –blätter für die Gewinnung von Cannabinoiden, vorgetrocknet; MJ – Megajoule, TS – Trockensubstanz, ME – umsetzbare Energie, XA – Rohasche, XP – Rohprotein, XL – Rohfett, XF – Rohfaser, NDF – Neutral-Detergenzien-Faser, ADF – Säure-Detergenzien-Faser, NfE – stickstofffreie Extraktstoffe, NEL – Netto-Energie-Laktation

Höhe von 1,5 (Mahmoudi et al. 2015) bzw. 1,8 g/kg TS sowie höhere Phosphorgehalte in Höhe von 15,9 g/kg TS (Skřivan et al. 2020) werden berichtet.

Hanfsamen sowie daraus hergestellter Hanfkuchen können als Futtermittel für alle Tierarten eingesetzt werden, sofern speziesspezifische Restriktionen (Rohfaser bei Geflügel, mehrfach ungesättigte Fettsäuren bei Schweinen) beachtet werden (EFSA 2011). Bei Mastbullen sollte die Aufnahme an Fetten mit der Ration auf maximal 400 g/Tag und bei Milchkühen auf maximal 800 g/Tag beschränkt sein (Kamphues et al. 2009).

Im aus Hanfsamen gewonnenen Hanföl ist der Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit 70–80 % im Vergleich zu anderen Ölen sehr hoch. Den größten Teil machen dabei die ungesättigten Fettsäuren Ölsäure (C 18:1), Linolsäure (C 18:2) und Linolensäure (C 18:3) aus (Mierlita 2018, Carus et al. 2008, Slansky et al. 1997). Die Fettsäure Palmitinsäure (C 16:0) macht etwa ein Viertel der Gesamtfettsäuren aus. Der sehr hohe Linolensäuregehalt im Hanföl muss bei der Rationsberechnung berücksichtigt werden, um negative Auswirkungen auf das Fettsäuremuster des Körper- sowie des Eifettes beim Geflügel zu vermeiden. Auch bei Schweinen sind bei höherem Einsatz von Hanföl im Futter Veränderungen im Fettsäuremuster des Körperfettes durch den hohen Gehalt an Polyenfettsäuren zu erwarten – für Mastschweine wird daher ein Rationsanteil von < 1 % empfohlen (Slansky et al. 1997).

Hanfkuchen [der bei der Ölgewinnung, üblicherweise mittels Kaltpressung, aus Hanfsamen anfallende Pressrückstand] kann als Ersatz von oder Ergänzung zu Ölsaatenmehlen in der Fütterung von Nutztieren genutzt werden (EFSA 2015). Die chemische Zusammensetzung des Hanfkuchens wird als vergleichbar mit der von Rapskuchen angegeben, wenngleich der Rohfasergehalt des Hanfkuchens höher ist. Die limitierenden Aminosäuren Lysin und Methionin sind mit 13,1 bzw. 7,5 g/kg TS enthalten. Durch die gute standardisierte praecaecale Verdaulichkeit des Rohproteins (85 %) und der Aminosäuren (77–94 %) ist Hanfkuchen ein geeignetes Eiweißfuttermittel in der Schweinefütterung (Høøk Presto et al. 2011). Der hohe Rohfaseranteil des Hanfkuchens kann jedoch zu einer Herabsetzung der Verdaulichkeit führen, wenn der Gesamtrohfasergehalt der Ration 5 % überschreitet. Bei tragenden Sauen eignet sich Hanfkuchen zur Sättigung und Anregung der Darmperistaltik vor der Geburt (Slansky et al. 1997). Eine ältere Studie beschreibt Hanfkuchen in der Ration von Wiederkäuern als eine exzellente Quelle von pansengeschütztem Protein mit einer hohen postruminalen Verfügbarkeit (Mustafa et al. 1999), wogegen eine neuere Studie zu einem gegenteiligen Ergebnis kommt (Karlsson und Martinsson 2011).

Die Gesamtpflanze stellt, ungeachtet der enthaltenen Cannabinoide, ein geeignetes Futtermittel für Wiederkäuer und Pferde dar. Als Rohfaserquelle in der Wiederkäuerernährung wird der Einsatz von 0,5–1,5 kg TS Hanf pro Tier und Tag für wahrscheinlich erachtet

(EFSA 2011). Weiterhin können Koppelprodukte verschiedener Nutzhanfprodukte, wie Blätter, Pflanzenfaserreste und andere Pflanzenteile, potentielle Futtermittel, insbesondere für Rinder sein. Im Vergleich zu Blüten, Blättern und Samen hat die Gesamtpflanze einen geringeren Rohprotein-, Mineralstoff- und Energiegehalt (Kleinhenz et al. 2020a). Die Stängel der Hanfpflanze enthalten in Abhängigkeit von Sorte und Anbaubedingungen einen ADF-Gehalt von 590–760 g/kg TS sowie einen ADL-Gehalt von 65–75 g/kg TS. Von der Verfütterung älterer Pflanzen wird aufgrund des ungünstigen Stängel-Blatt-Verhältnisses (5:1) und damit einhergehendem hohen Ligningehalt abgeraten, da dieser die Verdaulichkeit der Gesamtpflanze herabsetzt (Slansky et al. 1997).

Hanf enthält zudem sekundäre Pflanzenstoffe. Hierzu zählen die teilweise psychoaktiv bzw. pharmakologisch wirksamen Cannabinoide, aber auch Terpenoide, wie Limonen, Myrcen, α -Pinen, Linalool, β -Caryophyllen, Caryophyllenoxid, Nerolidol und Phytoll (Russo 2011), sowie Flavonoide, wie Cannafavin, Quercetin, Luteolin und Kaempferol (Della Rocca und Di Salvo 2020).

2.2.3 Einsatz von Futtermitteln aus Hanf bei landwirtschaftlichen Nutztieren

2.2.3.1 Hanfsamen

Bei Legehennen führte die Verfütterung von bis zu 30 % Hanfsamen in der Ration zu keinen nachteiligen Effekten auf die Futteraufnahme, die Futtermittelverwertung, die Eiproduktion, das Körpergewicht sowie die sensorische Eiqualität (Neijat et al. 2014, Gakhar et al. 2012, Goldberg et al. 2012). Die sensorische Eiqualität sowie die tägliche Eizahl wurden beim Einsatz von 15 % Hanfsamen im Futter nicht beeinflusst. Rohe Hanfsamen führten jedoch im Gegensatz zu hitzebehandelten Hanfsamen zu einer Abnahme des Eigewichts sowie der Futteraufnahme. Die Zugabe von Hanfsamen ins Futter führte im Eigelb zu einem Anstieg der mehrfach ungesättigten und einem Abfall der einfach ungesättigten Fettsäuren (Konca et al. 2018). Bei Broilern wurden verschiedene Parameter der Tierleistung bei einem Einsatz von bis zu 5 bzw. 7,5 % Hanfsamen im Futter ebenfalls nicht nachteilig beeinflusst (Skřivan et al. 2020, Mahmoudi et al. 2015).

Bei laktierenden Schafen führte der Einsatz von 17,5 bzw. 18 % Hanfsamen in der Ration zu einem höheren Fettgehalt bei gleichbleibendem Proteingehalt in der Milch. Eine Verschiebung des Fettsäuremusters (Anstieg ungesättigte, Abfall gesättigten Fettsäuren) konnte beobachtet werden. Der durch die Verfütterung von Hanfsamen erzielte hohe Anteil an Tocopherolen in der Rohmilch beugte zudem der Fettoxidation vor (Mierlita 2018, Mierlita 2016).

Bis zu 14 % Hanfsamen in der Ration wurden von Mastrindern ohne Einbußen hinsichtlich Futteraufnahme, durchschnittliche Zunahmen, Futterverwertung und Schlachtkörpereigenschaften toleriert (Gibb et al. 2005).

2.2.3.2 Hanfkuchen, Hanfmehl und Hanfextraktionsschrot

Bei Legehennen konnten durch die Zugabe von bis zu 20 % Hanfmehl im Futter keine negativen Effekte auf die Futteraufnahme, die Futterverwertung, die Gewichtsentwicklung sowie die Legeleistung festgestellt werden (Silversides und LeFrançois 2005). Bei Broilern wurde bei einer Dosierung von 20 % Hanfkuchen im Futter ebenfalls kein negativer Einfluss auf die Leistung nachgewiesen, wenngleich, vermutlich aufgrund der nasseren Einstreu durch den höheren Rohfasergehalt der Ration, eine Abnahme der Gesundheit der Ständer zu verzeichnen war. Ob diese ursächlich durch den Hanfkuchenanteil in der Ration vermindert wurde, konnte jedoch aufgrund des zeitgleich höheren Erbseneinsatzes in der Versuchsration nicht bestimmt werden (Eriksson und Wall 2012).

Bei Borgen hatten 24,5 % Hanfkuchen in der Ration keinen negativen Einfluss auf die Futteraufnahme sowie die Wachstumsleistung im Vergleich zu Versuchsgruppen, die andere Eiweißquellen erhielten (Høøk Presto et al. 2011).

Bei Bullenkälbern und Mastrindern wurde bei Einsatz von 1 kg bzw. 1,4 kg Hanfkuchen pro Tier und Tag kein negativer Einfluss auf die Futteraufnahme, die Gewichtszunahme, die Kotbeschaffenheit sowie die Schlachtkörpereigenschaften der Tiere beobachtet (Hessle et al. 2008). Bei Milchkühen wurden bis zu 32 % Hanfkuchen in der Ration ohne Abnahme der Futteraufnahme toleriert. Milchfett- und Milchproteingehalte nahmen mit steigendem Anteil an Hanfkuchen in der Ration ab (Karlsson et al. 2010).

Bei Lämmern wurde die Futteraufnahme und die Nährstoffverdaulichkeit bei Verwendung von bis zu 20 % Hanfmehl in der Ration nicht beeinflusst (Mustafa et al. 1999). Auch knapp 22 % Hanfkuchen in der Ration von Lämmern hatte keinen Einfluss auf die Wachstumsleistung und Futterverwertung im Vergleich zur Kontrollration (Karlsson und Martinsson 2011).

2.2.3.3 Hanföl

Bei Legehennen hatte der Einsatz von bis zu 12 % Hanföl in der Ration keinen negativen Effekt auf die Eiqualität und die Tierleistung (Neijat et al. 2014, Park et al. 2014, Gakhar et al. 2012, Goldberg et al. 2012). Der Einsatz von bis zu 8 % Hanföl in der Ration von Legehennen und bis zu 6 % bei Broilern führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu keinen signifikanten Unterschieden bei der Eiproduktion, der Zunahme, Futteraufnahme und Futterverwertung. Es wurden Verschiebungen im Fettsäuremuster des Eigelbs (Legehennen) bzw. des Fleisches (Broiler) beschrieben (Jing et al. 2017).

Bei Schweinen ist durch den Einsatz einer unbekannteren Menge von Hanföl in der Ration kein negativer Einfluss auf die Wachstumsleistung und den Schlachtkörper der Tiere sowie den pH-Wert und das Wasserbindungsvermögen des Fleisches aufgetreten. Ein Einfluss auf das Fettsäuremuster des Rückenfettes, des Plasmas, des Fleisches und der Leber durch die Verwendung von Hanföl konnte gezeigt werden (Mourots und Guillevic 2015).

2.2.3.4 Gesamtpflanze und Hanfblätter, weitere hanfbasierte Futtermittel

Zur Verfütterung der Gesamtpflanze oder von anderen Pflanzenteilen als den Samen und daraus gewonnenen Futtermitteln liegen derzeit keine Daten vor. Es liegen jedoch anekdotische Evidenzen vor. Es wird berichtet, dass in Hanfanbaugebieten vor allem die Blätter an Kühe und Schweine verfüttert werden (Carus et al. 2008). In Pressemitteilungen aus der Schweiz berichten Bauern, dass sie Hanf frisch oder in getrockneter Form an Kühe und Schweine verfüttern würden (20 Minuten 2006, Blick 2009, Südkurier 2009). Einsatzmengen sind den Artikeln nicht zu entnehmen. Von der Verwendung von Hanfblättern und Hanfstroh als Einstreu wird in einer Übersichtsarbeit berichtet, wobei die Möglichkeit der oralen Aufnahme durch die Tiere erwähnt wird (Crini et al. 2020). Nebenprodukte der Hanfsamen- und Hanffaserproduktion, wie beispielsweise Hanfblätter oder Grünfutter, werden als potentielle Futtermittel für die Rinderfütterung genannt (Kleinhenz et al. 2020a).

2.2.3.5 Hanffaser und Hanfschäben

Hanffasern und Hanfschäben [Bast- bzw. Holzanteil des Hanfstängels] werden weder als Lebens- noch als Futtermittel verwendet (EFSA 2015). Die Schäben finden jedoch aufgrund ihres sehr hohen Wasseraufnahmevermögens Anwendung als Einstreu für Pferde und andere Tiere, wie Heimtiere und Geflügel (Crini et al. 2020, EIHA 2013, Carus et al. 2008).

2.2.4 Einsatz von Futtermitteln aus Hanf bei Heimtieren

Analog zur zunehmenden Verwendung von Hanfprodukten beim Menschen (Lachenmeier et al. 2021), nimmt die Vermarktung von Hanfprodukten, insbesondere von Hanfölen und -extrakten, zur Verwendung im Kleintierbereich in den letzten Jahren zu (Kogan et al. 2019). Daneben sind auch Hundeleckerlis mit Hanfblättern, Hanföl, Hanfsamen und/oder Hanfsamenpresskuchen, weiterhin Hanfschrot mit und ohne Hanfblattpulver sowie Futterhanfsamen für Haustiere im Handel erhältlich. Häufig wird die Verwendung der Produkte damit beworben, vorteilhafte Effekte auf die Haut und das Fell zu haben, gegen Stress- und Unruhezustände zu wirken sowie das Immunsystem zu stimulieren. Es wird aber auch gezielt der therapeutische Einsatz bei Krankheiten, wie beispielsweise bei chronischen Schmerzen, Entzündungen, Angst- und Panikzuständen, Appetitlosigkeit, Störungen der Bewegungskoordination und Epilepsie ausgelobt. Diese Wirkungen werden insbesondere bei mit CBD angereicherten Produkten propagiert (eigene Internetrecherche bei einschlägigen

Onlineshops). Unklar ist, wie diese Aussagen zustande kamen, da wissenschaftliche Studien über Wirkungen von Hanffuttermitteln auf Haustiere in der Literatur nicht vorhanden sind. Vorhandene Studien beschäftigen sich mit der Wirkung von medizinischen Präparaten bzw. einzelnen Cannabinoiden, mit Augenmerk auf toxikokinetische Fragestellungen sowie unerwünschten Wirkungen auf die Tiere. Bisher wurde die Wirkung CBD-haltiger Präparate zur Therapie von Epilepsie (McGrath et al. 2019) und gegen Schmerzen durch Osteoarthritis (Gamble et al. 2018) belegt. Analysen von Hanfprodukten aus dem Lebensmittelbereich zeigen, dass diese häufig hohe Gehalte an Δ^9 -THC und/oder CBD enthielten (Lachenmeier et al. 2021, BfR 2018). Unerwünschte Effekte nach der Aufnahme von Hanfextrakten sind vermutlich auf Δ^9 -THC zurückzuführen, welches gemeinsam mit CBD im Herstellungsprozess extrahiert wurde (Lachenmeier et al. 2021). Neben Hanfprodukten, die speziell für Haustiere angeboten werden, werden auch Produkte aus dem Humanbereich bei diesen eingesetzt. Die Besitzer versprechen sich davon vornehmlich Schmerzlinderung sowie eine Verminderung von Entzündungen und Ängsten bei ihren Tieren. Von unerwünschten Wirkungen der Produkte, wie Müdigkeit, Appetitsteigerung, trockenem Maul bzw. vermehrter Wasseraufnahme und mentalen Beeinträchtigungen (Kogan et al. 2019) sowie Hyperästhesie, propriozeptiven Defiziten, Speicheln, Inkontinenz und Erbrechen (Chicoine et al. 2020b) wird berichtet. Die Pharmakokinetik von CBD und das Auftreten unerwünschter Effekte unterscheidet sich bei Hunden und Katzen (Deabold et al. 2019). In Hanfprodukten, welche explizit zur Verwendung bei Haustieren vertrieben werden, wurden neben CBD und Δ^9 -THC auch Pflanzenschutzmittel und Schwermetalle nachgewiesen. Bemerkenswert ist, dass die ausgelobten CBD-Gehalte der Produkte sich nicht in den analytischen Gehalten widerspiegelten. Zudem fielen irreführende Hinweise auf den Produktlabeln auf (Chicoine et al. 2020a).

2.3 Wirkungsweise und Toxikokinetik der Cannabinoide

2.3.1 Das Endocannabinoidsystem

Cannabinoide wirken auf das Endocannabinoidsystem. Dieses besteht aus endogenen Cannabinoiden, Cannabinoidrezeptoren und den Enzymen, welche für die Synthese und den Abbau der Endocannabinoide zuständig sind (Mackie 2008). Endocannabinoide sind körpereigene Derivate der Arachidonsäure, welche über Cannabinoid-Rezeptoren an der Regulation vieler physiologischer Reaktionen beteiligt sind. Sie werden durch Lipasen aus Membranlipiden freigesetzt (Ammon et al. 2010). Bisher wurden zwei verschiedene Cannabinoid-Rezeptortypen identifiziert, welche zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören (Munro et al. 1993, Matsuda et al. 1990). Der Cannabinoidrezeptor 1 (CB₁) ist hauptsächlich im zentralen Nervensystem (Gehirn, Kleinhirn) zu finden. In geringerem Umfang

wird der Rezeptor auch in peripheren Geweben ausgebildet. Der Cannabinoidrezeptor 2 (CB₂) tritt dagegen hauptsächlich in Geweben auf, die mit dem Immunsystem assoziiert sind. Im Gehirn tritt CB₂ nicht auf, in anderen peripheren Geweben nur in geringem Umfang (Galiègue et al. 1995). Das Vorhandensein weiterer Cannabinoid-Rezeptortypen wird diskutiert (Begg et al. 2005). Neben den vom Körper selbst produzierten Endocannabinoiden wirken auch Phytocannabinoide – natürliche Terpenphenolverbindungen, die von *C. sativa* ausgebildet werden – auf das Endocannabinoidsystem (Russo und Guy 2006).

2.3.2 Toxikokinetik von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

Die Pharmakokinetik bzw. Toxikokinetik der verschiedenen Cannabinoide ist Gegenstand zahlreicher Übersichtsarbeiten (u. a. Huestis 2007, Grotenhermen 2003b, Agurell et al. 1986). Aufgrund der besonderen toxikologischen Bedeutung von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol für die vorliegende Arbeit, wird lediglich für diese Substanz eine Betrachtung der Toxikokinetik vorgenommen.

2.3.2.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften

Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) tritt in Form von braunem, amorphem, halbfestem viskösem Öl oder als solider goldgelber Feststoff auf. Seine CAS-Nummer lautet 1972-08-3, die systematische Bezeichnung nach IUPAC lautet (-)-(6aR,10aR)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol und es trägt die Summenformel C₂₁H₃₀O₂. Delta-9-Tetrahydrocannabinol weist ein Molekulargewicht von 314,47 g/mol auf und ist mit 2800 mg/l (23 °C) nur gering in Wasser löslich. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ist hoch (Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient: log K_{OW}= 6,97). Der Siedepunkt von Δ^9 -THC beträgt 200 °C bei 0,02 mm HG und der pKa-Wert beträgt 10,6 (PubChem). Tetrahydrocannabinol kommt in Form verschiedener Stereoisomere vor, wovon nur das (-)-trans- Δ^9 -THC in der Hanfpflanze vorkommt (EFSA 2015, EMCDDA 2017).

2.3.2.2 Absorption

Delta-9-Tetrahydrocannabinol kann über verschiedene Expositionsrouten aufgenommen werden. Neben der inhalativen Absorption über das Rauchen, welche die bevorzugte Aufnahmeform beim Drogenkonsum darstellt, ist auch die Absorption von Δ^9 -THC nach oromukosaler, rektaler, ophthalmischer, transkutane, intravenöser und oraler Exposition bekannt (Huestis 2007, Grotenhermen 2003b). Angesichts der Fragestellung des Transfers der Substanz aus dem Futter in die Milch wird im Folgenden die Absorption nach oraler Aufnahme beim Menschen im Detail betrachtet.

Trotz hoher gastrointestinaler Absorption (94–97 %) von Δ^9 -THC wurde in mehreren Studien mit 2–20 % eine geringe Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme ermittelt, welche auf einen ausgeprägten First-Pass-Effekt der Substanz in der Leber zurückzuführen ist (Wall et al. 1983,

Sporkert et al. 1982 (Poster, zitiert nach Grotenhermen 2003b), Hunt und Jones 1980, Ohlsson et al. 1980). Im Vergleich zur intravenösen Gabe waren die Gehalte des Δ^9 -THC Metaboliten 11-hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) im Plasma der Probanden erhöht und das Verhältnis von 11-OH-THC zu Δ^9 -THC mit 0,5–1:1 statt 1:10–20 verändert (Wall et al. 1983). Aufgrund der Instabilität von Δ^9 -THC in sauren Lösungen wird zudem vermutet, dass die Substanz im sauren Milieu des Magens in signifikantem Maße abgebaut wird. Dies könne einen weiteren möglichen Grund für die geringe bzw. schwankende Bioverfügbarkeit von Δ^9 -THC darstellen (Agurell et al. 1986, Garrett und Hunt 1974). Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption von Δ^9 -THC nach oraler Aufnahme hängt zudem stark vom Trägerstoff ab. Beim Vergleich von fünf verschiedenen Trägersubstanzen erreichte Natriumglykocholat die höchste Absorptionsgeschwindigkeit und die höchsten Plasmalevel beim Menschen. In absteigender Reihenfolge folgten Sesamöl, Tween 80, Ethanol und eine Kombination aus Natriumglykocholat und Ethanol. Bei Verwendung des gleichen Trägerstoffs zeigten sich zudem starke interindividuelle Unterschiede bei den Probanden in Bezug auf die Absorptionsrate (Perez-Reyes et al. 1973b).

Im Vergleich zur intravenösen oder inhalativen Aufnahme erfolgt die Absorption nach oraler Aufnahme von Δ^9 -THC langsamer und ungleichmäßiger. Die Plasmalevel fielen geringer und ungleichmäßiger aus und klinische Symptome (gerötete Konjunktiven, Tachykardie, „high“-Gefühl) setzen nach oraler Aufnahme der Substanz später ein und dauerten länger an. Zeitgleich traten die klinischen Symptome bereits bei geringeren Plasmaleveln auf als bei den anderen beiden Expositionswegen (Ohlsson et al. 1980). Orale Gaben von Δ^9 -THC führen beim Menschen innerhalb von 1–2 Stunden (Range: 0,66–8,26 h) zum Konzentrationspeak im Plasma (Timpone et al. 1997, Ohlsson et al. 1980). Auch spätere bzw. zweiphasige Δ^9 -THC-Plasmapeaks wurden in Studien beobachtet (Grotenhermen 2003b).

2.3.2.3 Distribution

Im Blut verteilt sich das aufgenommene Δ^9 -THC zu 91 % im Plasma und 9 % binden an die roten Blutkörperchen (Widman et al. 1974). Im Plasma bindet Δ^9 -THC aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften zu 94–99 % an Plasmaproteine – hauptsächlich an Lipoproteine und in geringerem Umfang an Albumin (Fehr und Kalant 1974, Widmann et al. 1974, Wahlqvist et al. 1970). Die Verteilung im Gewebe erfolgt auf Grundlage der physikochemischen Eigenschaften der Substanz; aktive Transportprozesse oder spezifische Barrieren sind nicht bekannt (Leuschner et al. 1986). Nach Absorption gelangt Δ^9 -THC schnell in stark durchblutete Organe bzw. Gewebe, wodurch die Plasmakonzentration der Substanz schnell abfällt (Leuschner et al. 1986, Ho et al. 1970).

Die Konzentration von Δ^9 -THC ist im Fettgewebe circa 1000x und im Gehirn circa 3–10x höher als im Plasma. Die geringen Δ^9 -THC-Gehalte im Gehirn beruhen auf der guten Durchblutung des Organs, wodurch die Substanz schnell ins Gehirn hinein und wieder herausgelangt (Chiang und Rapaka 1987). Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften akkumuliert Δ^9 -THC im Fettgewebe (Chicoine et al. 2020b, Johansson et al. 1989, Leuschner et al. 1986, Kreuz und Axelrod 1973, Agurell et al. 1970), welches als der Haupt-Langzeitspeicher im Organismus angesehen wird (Grotenhermen 2003a). Auch Wochen nach der letzten Exposition war die Substanz noch im Fett nachweisbar (Johansson et al. 1989, Kreuz und Axelrod 1973). Eine Remobilisation von Δ^9 -THC aus dem Fettgewebe ins Blut erfolgt unter normalen Umständen via passiver Diffusion bzw. verstärkt durch hormonelle Einflüsse oder in Folge von Hungerphasen (Gunasekaran et al. 2009). Auch Δ^9 -THC-Metaboliten (Kreuz und Axelrod 1973) und Fettsäurekonjugate des Δ^9 -THC-Metaboliten 11-OH-THC (Leighty et al. 1976) konnten im Fettgewebe nachgewiesen werden.

2.3.2.4 Metabolismus

Der Metabolismus von Δ^9 -THC erfolgt vornehmlich in den Mikrosomen der Leber durch Enzyme der Cytochrom P450-Familie. Als primäres Produkt des Leberstoffwechsels wird das ebenfalls psychoaktiv wirksame 11-hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) gebildet. Die Bildung weiterer Metaboliten ist bekannt, findet jedoch in wesentlich geringerem Umfang statt (Matsunaga et al. 1995, Bornheim et al. 1992, Narimatsu et al. 1992). Das Metabolisierungsmuster ist abhängig von der Spezies: Bei Ratten, Kaninchen und Wüstenrennmäusen beträgt der relative Anteil von 11-OH-THC an den Gesamtmetaboliten 88–98 %, bei Mäusen und Meerschweinchen 60 bzw. 42 %. Katzen und Hamster bilden kaum 11-OH-THC, sondern andere Metaboliten (Harvey und Brown 1991). Beim Menschen ist hauptsächlich das Enzym CYP2C verantwortlich für die Hydroxylierung von Δ^9 -THC zu 11-OH-THC (Watanabe et al. 1995). Nach oraler Aufnahme von synthetischem Δ^9 -THC erreichte der Metabolit 11-OH-THC beim Menschen nach 0,49–8,00 h (Median: 2,07 h) sein Konzentrationspeak im Plasma (Timpone et al. 1997). Die Expositionsrouten beeinflusst das Verhältnis von 11-OH-THC und Δ^9 -THC im Plasma. Nach intravenöser Verabreichung betrug das Verhältnis 1:10–20, nach oraler Verabreichung 0,5–1:1 (Wall et al. 1983).

Auch andere Organe, wie die Milz und das Blut (Christensen et al. 1971), die Lunge (Widman et al. 1975, Nakazawa und Costa 1971), sowie das Gehirn (Watanabe et al. 1988) sind in der Lage Δ^9 -THC zu metabolisieren. Die Metabolisierung findet jedoch in weitaus geringerem Umfang und über andere Stoffwechselwege als in der Leber statt.

Eine weitere, nicht-mikrosomale Oxidation von 11-OH-THC durch die Leber-Alkohol-Dehydrogenase führt zur Bildung des psychoinaktiven Haupt-Endmetaboliten 11-nor-9-

carboxy- Δ^9 -THC (THC-COOH) (Huestis 2007, Wall et al. 1983, Wall und Perez-Reyes 1981). Dieser kann in einem weiteren Metabolisierungsschritt an Glucuronsäure konjugiert werden. Weitere Konjugationsformen sind bekannt, treten jedoch seltener auf (Huestis 2007). Beim Menschen war nach oraler Verabreichung von Δ^9 -THC der inaktive Metabolit THC-COOH in höheren Konzentrationen als 11-OH-THC im Plasma nachweisbar. Konjugierte Formen von Δ^9 -THC waren im Plasma nur in geringem Umfang nachweisbar (Wall et al. 1983).

2.3.2.5 Exkretion

Aufgrund der langsamen Rediffusion von Δ^9 -THC aus dem Fettgewebe und anderen Organen bzw. Geweben ins Blut (Leuschner et al. 1986) sowie dem enterohepatischen Recycling der Metaboliten (Aguirell et al. 1986) erfolgt die Elimination der Substanz nur langsam. Beim Menschen erfolgt die Exkretion von Δ^9 -THC in Form von Metaboliten zu etwa $\frac{2}{3}$ mit dem Kot und zu etwa $\frac{1}{3}$ mit dem Urin. Geringe Mengen Δ^9 -THC sind im Kot nachweisbar und stellen vermutlich ein Hydrolyseprodukt des mit der Galle ausgeschiedenen Glucuronids dar (Aguirell et al. 1986). Die Exkretion von Δ^9 -THC über den Urin erfolgt über saure nichtkonjugierte und konjugierte Metaboliten. Der Hauptmetabolit über diesen Exkretionsweg ist THC-COOH. Im Kot liegen die Metaboliten hauptsächlich in unkonjugierter Form vor; die Konzentration von 11-OH-THC ist im Vergleich zu den anderen Metaboliten hoch. Die kumulative Exkretion von Δ^9 -THC über 72 Stunden nach oraler Aufnahme beträgt über den Urin 13–17 % und über den Kot 48–53 %. Nach inhalativer Aufnahme ist die Exkretion über den Kot mit 25–30 % geringer. Die Halbwertszeit wird, unabhängig von der Expositionsroute, mit 25–36 Stunden angegeben (Wall et al. 1983). In einer Untersuchung an Kaninchen werden mit 30–66 Stunden nach einmaliger intravenöser Exposition sowie mit 75 bzw. 83 Stunden nach 8 bzw. 22-tägiger Exposition deutlich längere terminale Halbwertszeiten angegeben. Dies liegt, den Autoren zufolge, vermutlich an einer Unterschätzung der Halbwertszeit in früheren Studien durch zu kurze Beobachtungszeiträume (Leuschner et al. 1986).

Die Exkretion von Δ^9 -THC und seiner Metaboliten über die Milch wird aufgrund der besonderen Bedeutung für die vorliegende Arbeit gesondert beschrieben (siehe Kapitel 2.4.1).

2.3.3 Toxikologie von Δ^9 -THC

2.3.3.1 Akute Toxizität

Delta-9-THC wirkt als partieller Agonist am CB₁ und CB₂ (Pertwee 2008). Die akute Toxizität von Δ^9 -THC beim Tier ist abhängig von der Spezies, dem Tierstamm und dem Geschlecht. Während Gaben von 66–3000 mg Δ^9 -THC/kg Körpergewicht (KGW) bei Hunden bzw. 131–9000 mg Δ^9 -THC/kg KGW bei Affen nicht letal waren, lag die mittlere letale Dosis (LD₅₀) bei Ratten in Abhängigkeit von Stamm, Geschlecht und Trägersubstanz (Sesamöl, Alkohol,

Gemisch der beiden) in einer Studie zwischen 800 und 1910 mg Δ^9 -THC/kg KGW. Weibliche Ratten waren empfindlicher. Die nach Gabe von Δ^9 -THC beobachteten Symptome unterschieden sich teilweise bei den Tierarten: Hunde zeigten Schläfrigkeit, Ataxie, Prostration, Anästhesie, Tremor, leichte Hypothermie, Salivation, Vomitus und Anorexie. Bei Affen konnten – nach anfänglicher Hyperreaktivität auf Reize – Lethargie, Schläfrigkeit, charakteristische zusammengedrückte Haltung, langsame Bewegungen, abnormale Fressvorgänge und Sedierung beobachtet werden. Bei Ratten führte die Verabreichung der Substanz zu schwerer Hypothermie, Bradypnoe, schnellem Gewichtsverlust, Inaktivität, weitem Stand, Ataxie, Tremor und Prostration (Thompson et al. 1973a). In einer weiteren Studie lag die LD₅₀ nach intragastraler Verabreichung von Δ^9 -THC für Ratten bei 666 mg/kg und für Mäuse bei 482 mg/kg KGW. Intravenöse bzw. intraperitoneale Applikationen führten zu deutlich geringeren LD₅₀-Werten. Symptomatisch fielen die Tiere durch Ataxie, Übererregbarkeit, Depression, Verlust der Stellreflexe, Tremor, Diarrhoe, Lacrimation und zur Apnoe fortschreitende Dyspnoe auf (Phillips et al. 1971).

2.3.3.2 Subchronische und chronische Toxizität

Die orale Verabreichung von Δ^9 -THC an Ratten in einer Dosierung von 50, 250, 400 und 500 mg/kg KGW über 119 Tage führte, nach anfänglicher Depression mit Inaktivität, langsamen Bewegungen und weitem Stand, zu Hyperaktivität, Reizbarkeit und Aggressivität. Dosisabhängig zeigten sich Hypothermie, Bradypnoe, verringertes Wachstum bei erhöhter Futteraufnahme, Krämpfe sowie eine Abnahme der absoluten und relativen Organgewichte (Prostata, Uterus, Milz). Delta-9-THC-assoziierte Todesfälle traten ab einer Dosierung von 400 mg/kg KGW auf (Thompson et al. 1973b).

Im Rahmen umfangreicher Studien des US-amerikanischen National Toxicology Program wurde die Toxikologie von Δ^9 -THC bei Ratten und Mäusen untersucht (NTP 1996). Orale Gaben von 0, 5, 15, 50, 150 oder 500 mg Δ^9 -THC/kg KGW an fünf Tagen pro Woche über 13 Wochen führten bei Ratten zu einer Mortalität von 60 % in der höchsten Dosierungsstufe sowie von 10 bzw. 5 % in den Dosierungsstufen 50 und 15 mg Δ^9 -THC/kg KGW. In den Dosierungsstufen 5 und 150 mg Δ^9 -THC/kg KGW wurden keine Todesfälle verzeichnet. In einer analog aufgebauten Studie über 13 Wochen mit anschließender 9-wöchiger Erholungsphase betrug die Mortalität bei den Ratten in den Dosierungsstufen 500, 150 und 50 mg Δ^9 -THC/kg KGW 55, 15 bzw. 5 %; bei geringeren Dosierungsstufen kam es zu keinen Todesfällen. Bei Mäusen traten bei keiner der Versuchsanordnungen durch Δ^9 -THC-Gabe bedingte Todesfälle auf. Bei Ratten führte die Verabreichung von mindestens 15 mg Δ^9 -THC/kg KGW zu signifikant geringeren Zunahmen und finalen Körpergewichten. Zudem wurden im Rahmen der Studie aggressives Verhalten, Lethargie, Berührungsempfindlichkeit, Diarrhoe, Konvulsionen und Tremor bei den Tieren beobachtet. Auf Dehydratation

hinweisende Veränderungen des Blutbildes (Erythrozytenzahl, Hämatokrit und Hämoglobin erhöht im Vergleich zur Kontrolle) traten bei weiblichen Ratten in der höchsten Dosierungsstufe auf. Bereits in geringeren Dosierungsstufen konnten eine Abnahme des Uterusgewichts, Hypoplasie von Uterus und Ovarien sowie eine Verlängerung der Östrusdauer beobachtet werden. Bei den männlichen Ratten kam es unter Δ^9 -THC-Verabreichung zur Abnahme des Nebenhodengewichts, zur Zunahme der Anzahl abnormaler Spermien sowie zur Hodenatrophie. Bei Mäusen führte die Verabreichung von Δ^9 -THC zu keiner signifikanten Beeinflussung der Futteraufnahme. Die Tiere zeigten aggressives Verhalten, waren lethargisch und schreckhaft. Einige Mäuse zeigten Atemnot und Krämpfe. Analog zu den Ratten traten bei Mäusen beiderlei Geschlechts Veränderungen des Blutbildes auf. Es konnte weiterhin eine Zunahme der Östrusdauer, des Uterusgewichts und eine Abnahme der Spermienkonzentration beobachtet werden (NTP 1996).

In einer Studie zur Ermittlung der chronischen Toxizität von oral verabreichtem Δ^9 -THC erhielten Ratten über zwei Jahre 0, 12,5, 25 oder 50 mg Δ^9 -THC/kg KGW; Mäuse 0, 125, 250 oder 500 mg Δ^9 -THC/kg KGW (NTP 1996). Ratten, die Δ^9 -THC erhielten, zeigten geringe mittlere Körpergewichte bei ähnlicher Futteraufnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es traten Krämpfe und Anfälle auf. Auch wurden Veränderungen der Organgewichte (erhöhte relative Gehirn-, Nebennieren-, Thymus- und Lebergewichte) im Vergleich zur Kontrollgruppe registriert. Bei weiblichen Ratten fielen nach 15 Monaten Δ^9 -THC-Gabe erhöhte Leukozytenzahlen in den beiden höchsten Dosierungsstufen sowie erhöhte Lymphozytenzahlen ab einer Dosierung von 12,5 mg/kg KGW im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Bei den männlichen Ratten waren nach 15 Monaten in allen Δ^9 -THC-Dosierungsstufen die Konzentrationen der Hormone FSH (follikelstimulierendes Hormon) sowie LH (luteinisierendes Hormon) erhöht. Bei Mäusen, die Δ^9 -THC erhielten, waren die mittleren Körpergewichte bei ähnlicher Futteraufnahme ebenfalls geringer als in der Kontrollgruppe und es traten Hyperaktivität, Krämpfe und Anfälle auf. Männliche Mäuse aller Δ^9 -THC-Dosierungsstufen fielen nach 15 Monaten durch geringere Leuko- und Lymphozytenzahlen auf (NTP 1996).

2.3.3.3 Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien mit synthetischem Δ^9 -THC (Dronabinol) an Mäusen (Dosierung: 15–450 mg/m² Körperoberfläche) und Ratten (74–295 mg/m² Körperoberfläche) lieferten keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Δ^9 -THC. Die Verabreichung von Dronabinol führte jedoch dosisabhängig zu einer verringerten Gewichtszunahme der Muttertiere und bei den Nachkommen zu einer Verringerung der Anzahl lebensfähiger Jungtiere, einer erhöhten Mortalität sowie frühen Resorptionen der Früchte (NDA 2004). Weiterhin wurden unter Δ^9 -THC-Gabe Veränderungen der absoluten und relativen Gewichte

der Reproduktionsorgane, Verlängerung der Östrusdauer, Veränderungen im Spermogramm sowie Abweichungen der Konzentrationen von FSH und LH beobachtet. Die Ergebnisse legen einen negativen Einfluss von Δ^9 -THC auf die Reproduktionsfähigkeit nahe (NTP 1996, Thompson et al. 1973b).

2.3.3.4 Immuntoxizität

Delta-9-THC ist in der Lage Zellen des Immunsystems zu beeinflussen. So wurde eine Induktion der Apoptose in Zellkulturen dendritischer Zellen (Do et al. 2004), eine Beeinträchtigung der Immunabwehr gegenüber Influenzaviren bei Mäusen durch die Suppression myeloider Zellen (Karmaus et al. 2013) sowie Thymusatrophie mit postnataler T-Zell-Dysfunktion bei Mäusefeten (Lombard et al. 2011) nach Gabe von Δ^9 -THC beobachtet. Bei Mäusen führte die Verabreichung der Substanz zur reduzierten Produktion der Zytokine IL-2 und IFN γ , einer Aktivitätsabnahme bei natürlichen Killerzellen sowie Verschiebungen der Zahlen von B- und T-Lymphozyten (Massi et al. 1998).

2.3.3.5 Neurotoxizität

Delta-9-THC ruft Effekte auf das Verhalten und die Kognition hervor, die auch im Rahmen einer Psychose auftreten (Morrison et al. 2009, D'Souza et al. 2004). Selbst einmalige Gaben einer sehr geringen Δ^9 -THC-Dosis (0,001 bzw. 0,02 mg/kg KGW) führten bei Mäusen zu langanhaltenden kognitiven Defiziten in den Bereichen Lernen und Erinnern (Amal et al. 2010, Senn et al. 2008, Tselnicker et al. 2007). Zudem führte die wiederholte Gabe von Δ^9 -THC bei Mäusen zu Veränderungen im Sozialverhalten (Long et al. 2013). Bei peripartaler wiederholter Gabe von Δ^9 -THC an tragende Ratten zeigten die Nachkommen bis ins Erwachsenenalter hinein Defizite im Lernen und bei der sozialen Wiedererkennung (Campolongo et al. 2007). Zudem konnte gesteigertes Angstverhalten bei peripartal exponierten adulten Ratten beobachtet werden (Newsom und Kelly 2008). Bei Ratten zeigten sich Jungtiere empfindlicher als erwachsene Tiere gegenüber wiederholten Injektionen von Δ^9 -THC in Bezug auf Effekte auf das Lernverhalten (Harte und Dow-Edwards 2010). Auch neurotoxische Effekte waren bei Jungtieren ausgeprägter (Downer et al. 2007).

2.3.3.6 Kanzerogenität und Genotoxizität

In-vitro-Versuche mit Δ^9 -THC an Zellen der Wandermuschel (*Dreissena polymorpha*) (Parolini und Binelli 2014) sowie an menschlichen Hepatom-Zellen der Linie HepG2 (Koller et al. 2013) weisen auf ein DNS-schädigendes Potential der Substanz hin.

Andere Untersuchungen liefern dagegen wenig Ergebnisse, die ein genotoxisches Potential von Δ^9 -THC belegen: In Studien an *Salmonella typhimurium* wirkte Δ^9 -THC nicht mutagen. In Ovarialzellen des chinesischen Hamsters induzierte Δ^9 -THC in Anwesenheit der S9-Fraktion Schwesterchromatidaustausche, jedoch nur in der höchsten Dosierungsstufe (12,5 $\mu\text{g/ml}$). Ab

einer Dosierung von 10 µg/ml führte Δ^9 -THC zu verlangsamten Zellzyklen. Chromosomenabberationen wurden nicht beobachtet. Bei chronischer Verabreichung (5 Tage/Woche) von bis zu 50 bzw. 500 mg Δ^9 -THC an Ratten und Mäuse konnte keine Zunahme von malignen Tumoren der mononukleären Zellen, der Lunge, des Gehirns und weiterer Organe (Pankreas, Hypophyse, Hoden, Uterus, Milchdrüse) beobachtet werden. Bei Mäusen fiel in der 125 mg Δ^9 -THC/kg KGW-Gruppe eine marginal erhöhte Inzidenz für Follikelzelladenome auf, welche jedoch in höheren Dosierungsstufen fehlte. Weitere Organe (Leber, Vormagen, Harntrakt) zeigten keine Δ^9 -THC-bedingten malignen Tumore (NTP 1996).

2.3.3.7 Toleranz

Die Entwicklung einer Toleranz gegenüber vielen pharmakologischen und Verhaltenseffekten von Δ^9 -THC ist beschrieben: Bei Menschen wurde nach wiederholter kombinierter intravenöser, oraler und pulmonaler Verabreichung von Δ^9 -THC eine Reduktion der zunächst erhöhten Herzfrequenz, des „High“-Empfindens sowie eine Erhöhung der anfangs verminderten Fingerspitzentemperatur beobachtet (Hunt und Jones 1980). Eine weitere Studie belegte für die wiederholte Gabe von Δ^9 -THC nach initialer Tachykardie zunächst eine Normalisierung der Herzfrequenz und anschließend eine Bradykardie bei den Probanden. Auch anfängliche negative Einflüsse auf den Blutdruck und subjektiv wahrgenommene Nebenwirkungen verschwanden innerhalb von 12 Tagen. Tachyphylaxie und Toleranz schienen sich jedoch nicht in Bezug auf die appetitanregende Wirkung zu entwickeln (NDA 2004). Bei Tieren ist die Entwicklung einer Toleranz gegenüber den antinozizeptiven, antikonvulsiven, kataleptischen, hypothermischen, hypotensiven, ataktischen (Adams und Martin 1996) sowie gegenüber neurologischen Effekten (Chicoine et al. 2020b) von Δ^9 -THC beschrieben. Es wird eine funktionelle Toleranz gegenüber den Effekten von Δ^9 -THC vermutet (Aguirell et al. 1986, Hunt und Jones 1980). Ursächlich sei eine reversible Downregulation der Cannabinoidrezeptoren (Adams und Martin 1996).

2.3.4 Wirkungen weiterer ausgewählter Cannabinoide auf den Organismus

2.3.4.1 Δ^8 -THC

In der Pflanze liegt Tetrahydrocannabinol in Form von zwei Isomeren vor: Δ^9 -THC und Δ^8 -THC (Hollister 1974). Im Gegensatz zu Δ^9 -THC kommt Δ^8 -THC aber nur in sehr geringeren Mengen vor und trägt nicht signifikant zur Aktivität des Pflanzenextraktes bei (Izzo et al. 2009). Im direkten Vergleich mit Δ^9 -THC bewirkt Δ^8 -THC ein ähnliches Spektrum klinischer Effekte, jedoch besitzt es beim Menschen nur circa $\frac{1}{2}$ bis $\frac{2}{3}$ seiner Potenz (Hollister und Gillespie 1973, Karniol und Carlini 1973a). Bei Ratten wirkte Δ^8 -THC ähnlich letal und führte zu ähnlich starken Symptomen wie Δ^9 -THC. Bei Affen zeigten sich vergleichbare klinische Symptome nach oraler Gabe der beiden Substanzen, wogegen die Gabe von Δ^8 -THC bei Hunden zu

geringeren klinischen Symptomen als die Verabreichung von Δ^9 -THC führte (Thompson et al. 1973b).

2.3.4.2 11-OH-THC

Das 11-Hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) ist ein psychoaktiver Metabolit des Δ^9 -THC (Hollister 1974, Lemberger et al. 1973, Perez-Reyes et al. 1972). Intravenöse Gaben von 3,5–5 mg 11-OH-THC an Menschen führten zu einer Erhöhung der Pulsfrequenz, konjunktivaler Rötung und weiteren typischen Effekten, die auch bei intravenöser Gabe der Ausgangsverbindung Δ^9 -THC auftraten. Die Wirkung von 11-OH-THC wird um circa 20 % stärker als die der Ausgangsverbindung beschrieben (Hollister 1974). Nach intravenöser Gabe von 1 mg 11-OH-THC war die Zeit bis zum Auftreten einer Tachykardie und des „high“-Gefühls kürzer und die Symptome stärker als bei analoger Gabe von Δ^9 -THC (Lemberger et al. 1973). Andere Studien beobachteten dagegen eine etwa gleich starke (Perez-Reyes et al. 1973c, Perez-Reyes et al. 1972) bzw. eine doppelt so hohe (Christensen et al. 1971) Wirkung von 11-OH-THC im Vergleich zu Δ^9 -THC.

2.3.4.3 THC-COOH

Das 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -THC (THC-COOH) gilt als nicht-psychoaktiver Metabolit von Δ^9 -THC. Die intravenöse Verabreichung von bis zu 20 mg THC-COOH an Menschen führte zu keinen wahrnehmbaren physiologischen Effekten. Analgetische und antiinflammatorische Wirkungen der Substanz werden diskutiert (Ujváry und Grotenhermen 2014). In einer weiteren Studie traten nach intravenöser Verabreichung von 5 mg THC-COOH lediglich bei zwei von zehn Probanden leichte, vorübergehende Beschwerden (Schwitzen bzw. Kopfschmerzen und leichte Übelkeit) auf (Glaz-Sandberg et al. 2007). Die simultane Verabreichung von THC-COOH und Δ^9 -THC beeinflusst die Wirkung von Δ^9 -THC: kataleptische Effekte von Δ^9 -THC bei Mäusen wurden durch vorherige Verabreichung des Metaboliten abgemildert, wogegen eine alleinige orale Gabe von 40 mg THC-COOH/kg KGW zu keinen Veränderungen bei den Tieren führte (Burstein et al. 1987).

2.3.4.4 Δ^9 -THCA

Für Δ^9 -Tetrahydrocannabinolsäure (Δ^9 -THCA) wird das Vorkommen zweier Isomere diskutiert: Δ^9 -THCA-A und Δ^9 -THCA-B. Das Δ^9 -THCA-B wurde bisher nur in Haschisch-Proben gefunden, die kaum oder kein Δ^9 -THCA-A enthielten und deren Gesamtgehalt an Δ^9 -THCA unter 0,5 % lag. In späteren Studien konnte Δ^9 -THCA-B nicht nachgewiesen werden (Moreno-Sanz 2016). Das Δ^9 -THCA gilt als psychoinaktiv (Rock et al. 2013, Grunfeld und Ederly 1969). Es bindet an die Cannabinoidrezeptoren CB₁ und CB₂; mit höherer Affinität zu CB₁ (Rosenthaler et al. 2014, Rock et al. 2013). Es wird angenommen, dass Δ^9 -THCA als Agonist am CB₁ wirkt und nur die peripheren, nicht jedoch die zentralen Rezeptoren, aktivieren kann

(Moreno-Sanz 2016). Bei Ratten und Mäusen reduzierten intraperitoneale Gaben von 0,05 und 0,5 mg Δ^9 -THCA/kg KGW die Effekte einer induzierten Übelkeit. Zeitgleich traten keine Δ^9 -THC-typischen Effekte wie Hypothermie und verringerte Lokomotion auf (Rock et al. 2013). Delta-9-THCA-reicher Cannabis-Extrakt wirkt immunmodulatorisch und antiinflammatorisch (Nallathambi et al. 2017, Verhoeckx et al. 2006); Δ^9 -THCA in Reinform neuroprotektiv und antineoplastisch (Nadal et al. 2017, De Petrocellis et al. 2012, Ligresti et al. 2006).

2.3.4.5 Δ^9 -THCV

Delta-9-Tetrahydrocannabivarin (Δ^9 -THCV) wirkt *in vivo* in geringer Dosis als Antagonist, bei höherer Dosierung als Agonist am CB₁ (Pertwee 2008). Nach intravenöser Verabreichung von 7 mg Δ^9 -THCV wurden beim Menschen ähnliche, wenngleich schwächere Effekte wie nach Δ^9 -THC-Gabe beobachtet. Die Potenz der Verbindung wird auf 25 % der Potenz von Δ^9 -THC geschätzt (Hollister 1974). Im Gegenzug führte die orale Gabe von 10 mg Δ^9 -THCV über fünf Tage zu keinen vom Placebo unterscheidbaren Effekten bei Menschen. Eine parallele intravenöse Verabreichung von 1 mg Δ^9 -THC am fünften Versuchstag zeigte eine Beeinflussung der Δ^9 -THC-Wirkung durch Δ^9 -THCV: die Versuchspersonen beschrieben die Δ^9 -THC-Wirkung als schwächer, die Herzfrequenzsteigerung war geringer und verbale Antworten erfolgten schneller als bei alleiniger Δ^9 -THC-Gabe. Zeitgleich waren Gedächtnisstörungen bei paralleler Gabe der Substanzen ausgeprägter (Englund et al. 2016). Weiterhin zeigte Δ^9 -THCV antagonistische Wirkung auf die antinociceptiven Effekte sowie die Entwicklung einer Hypothermie nach Verabreichung von Δ^9 -THC (Pertwee et al. 2007).

2.3.4.6 CBD

Cannabidiol (CBD) antagonisiert Agonisten am CB₁ und CB₂, wenngleich es nur geringe Affinität zu den Rezeptoren aufweist (McPartland et al. 2015, Pertwee 2008). Es ist nicht psychoaktiv (Izzo et al. 2009, Dalton et al. 1976, Karniol et al. 1974, Perez-Reyes et al. 1973a). Orale bzw. intravenöse Gaben von 100 mg bzw. 30 mg CBD führten beim Menschen zu keinen klinischen Symptomen (Hollister 1973). Cannabidiol hat jedoch eine Vielzahl pharmakologischer Wirkungen, welche über Wechselwirkungen mit anderen Rezeptortypen entstehen (Izzo et al. 2009). Es wirkt unter anderem antipsychotisch, antikonvulsiv, anxiolytisch, sedativ-hypnotisch, antiinflammatorisch und antiemetisch (McGuire et al. 2018, Hill et al. 2012, Parker et al. 2002, Malfait et al. 2000, Formukong et al. 1998, Zuardi et al. 1993, Guimarães et al. 1990, Carlini und Cunha 1981, Pickens 1981, Consroe und Wolkin 1977, Monti 1977, Izquierdo et al. 1973). Zudem beeinflusst es die Wirkung von Δ^9 -THC (McPartland et al. 2015, Russo und Guy 2006, Zuardi und Karniol 1983, Hollister und Gillespie 1975, Davis und Borgen 1974, Karniol et al. 1974, Karniol und Carlini 1973b). Beim Menschen bewirkten geringe Dosen CBD eine Verstärkung der Effekte von Δ^9 -THC, wogegen höhere Dosen CBD zur Abschwächung dieser führten (Solowij et al. 2019). Die Gabe von CBD konnte

das Entstehen von Angstzuständen verhindern, welche durch Δ^9 -THC-Gabe hervorgerufen wurden, aber es hatte keinen Einfluss auf die durch Δ^9 -THC-Gabe ausgelöste Pulsfrequenzerhöhung (Zuardi et al. 1982). Bei zeitgleicher inhalativer Aufnahme der beiden Substanzen minderte CBD die durch Δ^9 -THC hervorgerufene Euphorie bei den Versuchspersonen (Dalton et al. 1976). Bei Ratten verlängerte die kombinierte Gabe von CBD und Δ^9 -THC die Bewegungsdepression und verstärkte die Abnahme der Futter- und Wasseraufnahme sowie der Körpertemperatur im Vergleich zur alleinigen Δ^9 -THC-Gabe. Die alleinige Verabreichung von CBD bewirkte dagegen keine Abnahme bei den aufgeführten Parametern (Fernandes et al. 1974).

2.3.4.7 CBN

Cannabinol (CBN) gilt als schwacher partialer Agonist am CB_1 und CB_2 (Pertwee 2008), wobei für die Interaktion mit CB_2 widersprüchliche Studien vorliegen (Turner et al. 2017). Nach intravenöser Gabe erreichte CBN etwa 10 %ige Aktivität im Vergleich zu Δ^9 -THC (Izzo et al. 2009). Orale Gaben von bis zu 400 mg CBN führten beim Menschen zu keinen charakteristischen psychischen oder physischen Δ^9 -THC-Effekten (Hollister 1973). CBN ist in der Lage ein THC-artiges „high“-Gefühl auszulösen, wenngleich die dafür notwendige intravenöse Dosis mit 270 μ g/kg KGW ein Vielfaches der Δ^9 -THC-Dosis beträgt (Perez-Reyes et al. 1973a).

2.3.4.8 CBDV

Cannabidivarin (CBDV) zeigt in Knochenmarkzellen eine Wechselwirkung mit dem CB_2 , welche zur Aktivierung ruhender mesenchymaler Stammzellen führt (Scutt und Williamson 2007). Zudem inhibiert die Substanz das Leberenzym CYP2D6, welches am Metabolismus verschiedener Medikamente beteiligt ist (Yamaori et al. 2011). Bei Ratten und Mäusen senkten intraperitoneale Gaben von bis zu 200 mg CBDV/kg KGW die Stärke und Häufigkeit der Krampfneigung nach Krampfinduktion. Die orale Verabreichung von 400 mg CBDV/kg KGW an Ratten reduzierte ebenfalls signifikant die Krampfneigung nach Krampfinduktion, bei zeitgleicher Abwesenheit typischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen antiepileptischer Medikamente auf die Motorik (Hill et al. 2012). Es wird vermutet, dass CBDV über Wechselwirkungen mit $GABA_A$ -Rezeptoren eine entscheidende Rolle bei der Behandlung der therapieresistenten Epilepsie spielen kann (Morano et al. 2016).

2.3.5 Toxikologie von Cannabinoiden beim Wiederkäuer

Bei der versehentlichen Verfütterung von getrockneten Marihuanablättern (geschätzt 27,5 kg) starben vier von fünf Rindern. Zwanzig Stunden nach der Aufnahme zeigten die Tiere starkes Muskelzittern, Mydriasis, starke Salivation, Unwillen sich zu bewegen, ein unkoordiniertes Gangbild und Schaum vor dem Maul. Innerhalb von zwei Tagen starben die drei Kälber, am

dritten Tag die adulte Kuh. Lediglich der Ochse überlebte. Ob der zeitigere Tod der jüngeren Tiere auf eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Δ^9 -THC oder auf eine höhere Aufnahme des Marihuanas bezogen auf das Körpergewicht zurückzuführen sind, konnte nicht ermittelt werden (Driemeier 1997).

In weiteren Studien an Wiederkäuern zum Transfer von Cannabinoiden in die Milch (siehe Kapitel 2.4.1.) wurden keine Angaben zu toxischen Wirkungen auf die Tiere nach Hanf- bzw. Δ^9 -THC-Aufnahme übermittelt.

2.4 Transfer von Cannabinoiden in Milch und Gewebe

2.4.1 Transfer von Δ^9 -THC und seiner Metaboliten in die Milch

Der Übergang von Δ^9 -THC und Δ^9 -THC-Metaboliten nach oraler, inhalativer oder intravenöser Exposition in die Milch verschiedener Spezies ist durch Studien belegt.

Bei zwei stillenden Müttern, die Marihuana rauchten, wurde die Milch auf das Vorhandensein von Δ^9 -THC, 11-OH-THC und THC-COOH untersucht. Bei Mutter 1, welche einmal täglich Marihuana rauchte, wies die Milch einen Δ^9 -THC-Gehalt von 105 ng/ml auf, wogegen 11-OH-THC nicht nachgewiesen werden konnte. Bei Mutter 2, welche sieben Mal täglich Marihuana rauchte, betrug der Gehalt 340 ng/ml Δ^9 -THC sowie 4 ng/ml 11-OH-THC. Das THC-COOH konnte weder in der Milch der Mütter noch im Urin der gestillten Babys detektiert werden. Mutter 2 wurden zusätzlich direkt im Anschluss an den letzten Marihuanakonsum Blut- und Milchproben entnommen. Im Plasma betrug die Konzentrationen von Δ^9 -THC, 11-OH-THC und THC-COOH 7,2 ng/ml, 2,5 ng/ml bzw. 1,6 ng/ml. In der Milch betrug der Gehalt von Δ^9 -THC, 11-OH-THC und THC-COOH 60,3 ng/ml, 1,1 ng/ml bzw. 1,6 ng/ml. Im Kot des Babys konnten sowohl Δ^9 -THC als auch seine Metaboliten nachgewiesen werden, woraus geschlossen wird, dass das Δ^9 -THC aus der Muttermilch vom Kind absorbiert und metabolisiert wurde (Perez-Reyes und Wall 1982). Neuere Studien an Frauen bestätigen den Übergang von Δ^9 -THC und weiteren Cannabinoiden in die Muttermilch nach Marihuanakonsum (siehe Kapitel 5.4.1).

Bei elf laktierenden Totenkopffaffen, welchen zwei- bzw. fünfmal wöchentlich 2 mg teilweise radioaktiv markiertes Δ^9 -THC je kg KGW auf oralem Weg verabreicht wurde, wurden nach Verabreichung der Tracerdosis 0,2 % des radioaktiv markierten Δ^9 -THCs innerhalb von 24 Stunden über die Milch ausgeschieden. In den Milchphasen zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung der ausgeschiedenen radioaktiven Verbindungen: Auf die Fettphase entfielen 15 % der Radioaktivität, wovon 18 % als Δ^9 -THC vorlagen. Den Rest machten fünf nicht identifizierte Verbindungen aus. Der größte Anteil der Radioaktivität (53 %) befand sich in der wässrigen Phase, jedoch entsprach keine Verbindung einer vorliegenden

Standardsubstanz. Im Präzipitat lagen 11 % der gemessenen Radioaktivität in Form von Δ^9 -THC vor. Bei den Jungtieren konnten radioaktive Verbindungen im Anschluss an das Säugen im Kot und im Urin nachgewiesen werden (Chao et al. 1976). Auch bei laktierenden Ratten konnte ein Übergang der Radioaktivität von subkutan verabreichtem ^{14}C -THC in verschiedene Gewebe der an ihnen säugenden Jungtiere gemessen werden (Jakubovič et al. 1973).

Vier Studien belegen den Übergang von Cannabinoiden in die Milch von Wiederkäuern: Nach intravenöser Verabreichung von radioaktiv markiertem $[2,4\text{-}^{14}\text{C}] \Delta^9$ -THC an Mutterschafe konnte über 96 Stunden Radioaktivität in der Milch nachgewiesen werden, wovon sich der Großteil auf unverändertes Δ^9 -THC zurückführen ließ. In geringerem Umfang fanden sich unidentifizierte Metaboliten. Im Urin und Kot eines Lammes, das diese Milch trank, konnte ebenfalls Radioaktivität detektiert werden. Nur etwa 15 % der Radioaktivität wurde innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden, weshalb eine hohe Retention im Gewebe mit Langzeitausscheidung von Δ^9 -THC und seinen Metaboliten in die Milch angenommen wird (Jakubovič et al. 1974).

Bei Büffeln, welche auf pakistanischen Weiden während des Grasens *C. sativa* aufnahmen (Anteil an Gesamtvegetation auf 5–10 %), konnten sowohl im Urin, als auch in der Milch THC-COOH in Höhe von 17–289 ng/ml bzw. 32–173 ng/ml nachgewiesen werden. Im Urin zweier Kinder, die die Milch der Büffel tranken, wurden THC-COOH-Gehalte in Höhe von 8 und 27 ng/ml detektiert (Ahmad und Ahmad 1990).

Bei einer Milchkuh kam es nach der einmaligen Gabe von 625 mg THC über eine Gelatine kapsel innerhalb von 23 Tagen zu einem kumulierten Übergang von 0,1 % der dosierten THC-Menge in die Milch. Die höchsten THC-Konzentrationen in der Milch wurden 23 Stunden nach der Applikation mit etwa 20 ng/ml gemessen, im Serum/Plasma war nach 10 Stunden mit 5 ng/ml der höchste Gehalt erreicht. Für 11-OH-THC betrug die Konzentration maximal 1 ng/ml im Serum/Plasma und $< 0,3$ ng/ml in der Milch. Die Halbwertszeit von THC wird mit ca. 30 Stunden angegeben (Guidon und Zoller 1999).

Bei einer versehentlichen Verfütterung von Hanfpellets an 80 Milchkühe über einen Zeitraum von sechs Tagen nahm jede Kuh täglich rechnerisch 3250 mg Gesamt-THC (Δ^9 -THC + Δ^9 -THCA) auf. Bei einer angenommenen Milchleistung von 20 Litern pro Tag wurde eine Transferrate von 0,15 % errechnet, wobei der THC-Gehalt des Futters als Gesamt-THC, der Gehalt der Milch dagegen als Δ^9 -THC analysiert wurde. Die mammaräre Exkretion von Δ^9 -THC erreichte nach vier bis fünf Tagen ein Steady-state (Messung in der Tankmilch). Der höchste angegebene Δ^9 -THC-Gehalt in der Milch betrug 0,241 mg/l (EFSA 2015, EFSA 2011).

2.4.2 Transfer von Δ^9 -THC in Gewebe landwirtschaftlicher Nutztiere

Für den Transfer von Δ^9 -THC in Gewebe landwirtschaftlicher Nutztiere liegen zwei Studien an Schweinen vor: Nach intravenöser Verabreichung von 50, 100 oder 200 μg Δ^9 -THC/kg KGW zeigten sich die maximalen Plasmakonzentrationen C_{max} sowie die AUC-Werte von Δ^9 -THC erwartungsgemäß dosisabhängig. Das Verteilungsvolumen von 32 l/kg spiegelte die hohe Lipophilie der Substanz wider. Nach intravenöser Injektion von 200 μg Δ^9 -THC/kg KGW wurden nach 30 Minuten die höchsten Δ^9 -THC-Gehalte in der Lunge (1888 ng/g), gefolgt von Niere (272 ng/g), Herz (178 ng/g), Leber (155 ng/g) und Fett (91 ng/g) gemessen. Nach 24 Stunden enthielten nur noch Leber und Fett nennenswerte Gehalte an Δ^9 -THC (2,5 bzw. 34,7 % der nach 0,5 Stunden gemessenen Gehalte). Die Elimination von Δ^9 -THC aus der Leber erfolgte schnell, wogegen die Elimination aus dem Fettgewebe, welches als Retentionsgewebe für die Substanz beschrieben wird, nur sehr langsam erfolgte. Der Metabolit 11-OH-THC konnte nur in der Leber nachgewiesen werden, wogegen THC-COOH in keinem untersuchten Gewebe, außer in der Gallenflüssigkeit, nachweisbar war (Brunet et al. 2006). In einer weiteren Studie an Schweinen lagen zwei Stunden nach intravenöser Injektion von 200 μg Δ^9 -THC/kg KGW die Δ^9 -THC-Gehalte von Lunge, Fett und Niere bei 477, 44 bzw. 43 ng/g (Brunet et al. 2010).

Es liegen derzeit keine Studien zum Übergang von Cannabinoiden in Geflügeleier oder Gewebe von Wiederkäuern vor.

2.5 Rechtliche Aspekte

2.5.1 Rechtliche Bestimmungen zum Anbau von Hanf

Mit der Einstufung als Betäubungsmittel im Jahr 1982 kam der Anbau der alten Nutzpflanze Hanf in Deutschland gänzlich zum Erliegen (Bòsca und Karus 1997). Eine Neubewertung der Verbotgründe, eine erneute Steigerung des Interesses am Hanfanbau sowie die Betrachtung des potentiellen ökologischen und ökonomischen Nutzens für die Landwirtschaft führten ein paar Jahre später zur Entscheidung, landwirtschaftlichen Betrieben den kontrollierten Anbau von Nutzhanf mit einem Gehalt bis 0,3 % THC zu ermöglichen (Bundesrat 1995). Mit dem Zweiten Gesetz zur Änderung des Betäubungsmittelgesetzes vom 04. April 1996 wurde der Anbau von Nutzhanf in Deutschland wieder legalisiert (BGBl. 1996). Im Folgenden kam es zu einer weiteren Absenkung des maximal zulässigen THC-Gehalts auf 0,2 %. Im Rahmen der neuen Gemeinsamen Europäischen Agrarpolitik (GAP) wurde Ende 2021 – mit einer Übergangsfrist von 12 Monaten – eine erneute Anhebung des zulässigen maximalen THC-Gehalts auf 0,3 % beschlossen (EU 2021). Die Anpassung tangierender Rechtsakte war bei Verfassung des Abschnitts noch nicht vollständig abgeschlossen. Im Folgenden wird der Rechtsrahmen vom Juni 2023 dargestellt.

Die grundlegenden europäischen Bestimmungen zum Anbau von Hanf werden durch die Verordnung (EU) 2021/2115 mit Vorschriften für die Unterstützung der von den Mitgliedstaaten im Rahmen der Gemeinsamen Agrarpolitik zu erstellenden und durch den Europäischen Garantiefonds für die Landwirtschaft (EGFL) und den Europäischen Landwirtschaftsfonds für die Entwicklung des ländlichen Raums (ELER) zu finanzierenden Strategiepläne (GAP-Strategiepläne) geregelt. Zum Hanfanbau genutzte Flächen sind gemäß Artikel 4, Absatz 4 der Verordnung nur beihilfefähig, wenn der Tetrahydrocannabinolgehalt der verwendeten Sorten nicht mehr als 0,3 % beträgt. Nach der delegierten Verordnung (EU) 2022/126 zur Ergänzung der Verordnung (EU) 2021/2115 dürfen nur Sorten angebaut werden, die am 15. März des Jahres, für das die Zahlung gewährt wird, im „Gemeinsamen Sortenkatalog für landwirtschaftliche Pflanzenarten“ aufgeführt sind. Zudem muss das Saatgut zertifiziert sein. Die Verordnung beschreibt die Probennahme auf dem Feld und legt als Unionsmethode für die mengenmäßige Bestimmung des Delta-9-Tetrahydrocannabinolgehalts die Gaschromatografie nach Flüssigextraktion mit Squalan als internen Standard fest. Überschreitet der durchschnittliche THC-Gehalt aller Proben einer bestimmten Sorte in zwei aufeinanderfolgenden Jahren den festgesetzten Grenzwert von 0,3 %, kann das Inverkehrbringen dieser Sorte nach Richtlinie 2002/53/EG über einen gemeinsamen Sortenkatalog für landwirtschaftliche Pflanzenarten verboten werden. Die Einfuhr von Hanf aus Drittländern ist gemäß Artikel 176, Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 1308/2013 über eine gemeinsame Marktorganisation für landwirtschaftliche Erzeugnisse lizenzpflichtig. Die besonderen Einfuhrbestimmungen regelt Artikel 189.

National werden die europäischen Regelungen durch die Verordnung zur Durchführung des Integrierten Verwaltungs- und Kontrollsystems (GAPInVeKoS-Verordnung) präzisiert. Sie benennt die Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (BLE) als zuständige Behörde für die Kontrolle des Tetrahydrocannabinolgehalts des Hanfs (mind. 30 % der für den Hanfanbau angemeldeten Flächen) und für die Bekanntmachung der im Anbaujahr zugelassenen Sorten. Der Betriebsinhaber muss den Zeitpunkt der Blüte bei der BLE anzeigen. Für das Jahr 2023 kamen 90 Sorten für Direktzahlungen in Betracht (BLE 2023).

Cannabis (Marihuana, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Gattung *Cannabis* gehörenden Pflanzen) wird nach Anlage I des Gesetzes über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz-BtMG) als nicht verkehrsfähiges Betäubungsmittel eingestuft. Ausgenommen hiervon sind deren Samen, sofern diese nicht zum unerlaubten Anbau bestimmt sind und Hanf, der für die Beihilfegewährung in Betracht kommt und der ausschließlich aus zertifiziertem Saatgut angebaut wurde, welches am 15. März des Anbaujahres im gemeinsamen Sortenkatalog für landwirtschaftliche Pflanzenarten aufgeführt ist und dessen THC-Gehalt 0,2 % nicht übersteigt. Das BtMG verweist an diesen Stellen auf

mit der Reform der GAP aufgehobene EU-Verordnungen und den zuvor geringeren THC-Grenzwert. Die entsprechende Aktualisierung des BtMG ist geplant (Deutscher Bundestag 2023). Der in diesem Fall als Nutzhanf bezeichnete Hanf darf ausschließlich von Unternehmen der Landwirtschaft angebaut werden. Der Verkehr (ausgenommen der Anbau) darf ausschließlich gewerblichen oder wissenschaftlichen Zwecken dienen, die einen Missbrauch zu Rauschzwecken ausschließen. Cannabisharz (Haschisch, das abgesonderte Harz der zur Gattung *Cannabis* gehörenden Pflanzen) gilt nach Anlage I als nicht verkehrsfähiges Betäubungsmittel. Nach Anlage III ist eine Einstufung von Cannabis als verkehrsfähiges und verschreibungspflichtiges Betäubungsmittel rechtens, sofern der Anbau zu medizinischen Zwecken unter staatlicher Kontrolle gemäß den Artikeln 23 und 28 Absatz 1 des Einheits-Übereinkommens von 1961 über Suchtstoffe erfolgt, sowie wenn es in Zubereitungen enthalten ist, die als Fertigarzneimittel zugelassen sind. Gemäß § 24a des Betäubungsmittelgesetzes muss der Anbau von Hanf bis zum 1. Juli des Anbaujahres bei der BLE angezeigt werden.

2.5.2 Rechtliche Bestimmungen zum Einsatz von Nutzhanf als Futtermittel

Die Hanfpflanze in ihrer Gesamtheit sowie Teile und Verarbeitungsprodukte dieser könnten – vorbehaltlich der rechtlichen Interpretation des Betäubungsmittelgesetzes – als Futtermittel genutzt werden, sofern die allgemeinen Grundsätze zur Futtermittelsicherheit nach Artikel 15 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit sowie nach Artikel 4 der Verordnung (EG) Nr. 767/2009 über das Inverkehrbringen und die Verwendung von Futtermitteln beachtet werden. Demnach dürfen Futtermittel nur in Verkehr gebracht bzw. an der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere verfüttert werden, wenn sie sicher sind. Ein Futtermittel gilt nur dann als sicher, wenn davon auszugehen ist, dass es die Gesundheit von Mensch oder Tier nicht beeinträchtigt und bewirkt, dass auch die Lebensmittel, die aus den der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren hergestellt werden, als sicher für den Verzehr durch den Menschen anzusehen sind. Die Verordnung (EU) Nr. 68/2013 zum Katalog der Einzelfuttermittel listet Hanfsaat, Hanfkuchen, Hanfsaatöl, Hanfmehl sowie Hanffaser im Verzeichnis der Einzelfuttermittel. Die Verordnung verweist an diesen Stellen auf die, mit der Reform der GAP aufgehobene EU-Verordnung zur Überprüfung des Tetrahydrocannabinolgehalts und den zuvor geringeren THC-Grenzwert. Während in der vorherigen Version des Katalogs Hanföl und Hanfmehl noch aus Hanfsamen oder der gesamten Hanfpflanze bzw. den Blättern hergestellt werden konnte, beschreibt die aktuelle Version die Herstellung nur noch aus Hanfsamen bzw. dem Stängel der Pflanze.

In der Positivliste für Einzelfuttermittel wird Hanfkuchen („Nebenerzeugnis, das bei der Ölgewinnung durch Pressen der Samen von Hanf (*Cannabis sativa* L.) anfällt“) mit einem maximal zulässigen Gehalt von 0,2 % Tetrahydrocannabinol aufgeführt (ZDL 2023). Grundlegend ist zu beachten, dass weder der Katalog der Einzelfuttermittel noch die Positivliste für Einzelfuttermittel rechtlich bindend sind. In Deutschland ist die Verfütterung von anderen Teilen der Pflanze als Hanfsamen durch das Betäubungsmittelgesetz ausgeschlossen (BMEL 2023).

2.5.3 Stand der Risikobewertung

Die Risikobewertung von Nutzhanf als Futtermittel für lebensmittelliefernde Tiere, der potentielle Transfer von Cannabinoiden aus dem Futter in Lebensmittel tierischer Herkunft sowie dessen Auswirkungen auf den Verbraucher sind Gegenstand der Stellungnahmen der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) und des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR). Die in den Stellungnahmen identifizierten Datenlücken waren Anlass zur Durchführung der vorliegenden Studie.

2.5.3.1 Stellungnahmen der EFSA

Das Gremium für Zusatzstoffe, Erzeugnisse und Stoffe in der Tierernährung (FEEDAP) der EFSA überprüfte verschiedene Expositionsszenarien für den Transfer von THC aus hanfhaltigen Futtermitteln in die Kuhmilch unter Zugrundelegung folgender Annahmen:

- Hanffuttermittelaufnahme: 0,5, 1,0 oder 1,5 kg/Kuh/Tag
- THC-Gehalt im Hanf: 0,2 % (entsprechend dem maximal erlaubten Gehalt in der EU) bzw. 0,08 % (entsprechend dem durchschnittlichen THC-Gehalt der im Jahr 2008 während offizieller Anbaukontrollen untersuchten Hanfproben)
- THC-Gehalt von hanfsamenhaltigen Futtermitteln: 0,0012 % (maximal gemessener THC-Gehalt in unbehandelten Hanfsamen im Jahr 2008)
- Milchleistung: 15, 25 oder 35 l/Kuh/Tag

Aus Studien an laktierenden Affen und Kühen leitete das FEEDAP-Gremium für oral aufgenommenes THC eine Transferrate von 0,15 % in die Milch ab. Die tägliche Milchäquivalentaufnahme setzt das Gremium mit 2 l für Erwachsene (60 kg KGW) bzw. 1,5 l für Kinder (12 kg KGW) fest. Die niedrigste Dosis für psychotrope Effekte (LOEL) beim Menschen wurde aus Humanstudien abgeleitet und mit 0,04 mg THC/kg KGW angegeben, wodurch sich unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors von 100 eine vorläufige maximal tolerierbare tägliche Aufnahme (PMTDI) von 0,0004 mg THC/kg Körpergewicht für Erwachsene und Kinder ergab.

Beim Vergleich verschiedener Szenarien zur Verfütterung der Gesamtpflanze an Milchkühe und anschließendem Konsum der Milch durch den Menschen zeigte sich für Erwachsene eine 4–25-fache und für Kinder eine 13–90-fache Überschreitung des PMTDI-Wertes bei Verwendung von Hanf mit einem THC-Gehalt von 0,2 %. Die Verwendung von Hanf mit einem THC-Gehalt von 0,08 % im Expositionsszenario führte zu einer Verminderung der Überschreitung um den Faktor 2,5. Bei Verwendung von hanfsamenbasierten Futtermitteln wurde in keinem Expositionsszenario der PMTDI-Wert überschritten. Um die Sicherheit der Verbraucher zu gewährleisten, sollten hanfbasierte Futtermittel einen maximalen THC-Gehalt von 0,002 % (20 mg/kg) nicht überschreiten und von der Nutzung der Gesamtpflanze als Futtermittel für Milchkühe abgesehen werden. Für die Verwendung von hanfsamenbasierten Futtermitteln (Hanfsamen mit und ohne Schale, entfette Hanfsamen, Hanföl, Hanfproteinkonzentrat) wird die Festlegung eines Höchstgehalts in Höhe von 10 mg/kg vorgeschlagen. Zum Transfer von THC in tierische Gewebe und Eier nach wiederholter Verabreichung konnte das FEEDAP-Gremium aufgrund fehlender Daten keine Stellung beziehen. Da das Fettgewebe aufgrund der lipophilen Eigenschaften von THC als Zielgewebe ausgewiesen wurde, nimmt das Gremium an, dass die Schlussfolgerungen der durchgeführten Risikobewertung auch auf andere tierische Produkte übertragbar seien (EFSA 2011).

Das Gremium für Kontaminanten in der Lebensmittelkette (CONTAM) der EFSA befasste sich ebenfalls mit den Risiken für die menschliche Gesundheit durch das Vorkommen von Δ^9 -THC in Milch und anderen Lebensmitteln tierischer Herkunft. Es wies darauf hin, dass ein Großteil des in der Hanfpflanze vorkommenden THCs in Form der psychoinaktiven Vorstufe Δ^9 -THCA vorliegt, welche, unter anderem durch Hitze, in ihre psychoaktive Form Δ^9 -THC überführt werden könne. Die offizielle Methode zur Erfassung des THC-Gehalts in Nutzhanfpflanzen sei nicht in der Lage zwischen diesen beiden Substanzen zu differenzieren. Für die Risikobewertung sei die getrennte Betrachtung von psychoaktivem Δ^9 -THC und seiner psychoinaktiven Säurevorstufe Δ^9 -THCA jedoch notwendig. Da dem Gremium keine Daten zum Gehalt von Δ^9 -THC in Milch vorlagen, wurde eine Abschätzung der Verbraucherexposition durch den Konsum von Milch von Kühen, welche hanfsamenhaltige Futtermittel aufnahmen, anhand verschiedener Worst-Case-Szenarien vorgenommen. Folgende Annahmen wurden getroffen:

- Δ^9 -THC-Gehalt von Hanfsamen: 0,8 bzw. 11 mg/kg
- Transferrate von Δ^9 -THC: 0,15 %
- Milchleistung: 20 bzw. 40 l/Kuh/Tag
- Hanfsamenaufnahme (in Form von Hanfkuchen): 1,25 bzw. 1,6 kg/Tag

- Tägliche Aufnahme von 2 l Milchäquivalenten durch Erwachsene bzw. 1,5 l durch Kinder

Das Gremium kalkulierte in verschiedenen Szenarien eine Aufnahme von 0,001–0,029 µg Δ^9 -THC/kg KGW für Erwachsene und 0,006–0,13 µg/kg KGW für Kleinkinder. Aus Studien an Menschen wurde ein LOAEL (niedrigste beobachtete Dosis, bei der adverse Effekte auftraten) in Höhe von 2,5 mg Δ^9 -THC/Person/Tag abgeleitet. Unter Zugrundelegung eines Körpergewichtes von 70 kg/Person und einem Unsicherheitsfaktor von 30 ergab sich eine akute Referenzdosis (ARfD, Substanzmenge, die einmalig ohne Risiko aufgenommen werden kann) von 1 µg Δ^9 -THC/kg KGW. In den Expositionsszenarien wurde die ARfD durch Erwachsene zu 3 % und durch Kleinkinder (12 kg KGW) zu 13 % ausgeschöpft. Das Gremium schlussfolgerte, dass der Einsatz von Hanfsamen-basierten Futtermitteln bei Milchkühen zu keiner Gefährdung der menschlichen Gesundheit führt. Auf eine Einschätzung der Eignung der Gesamthanfpflanze als Futtermittel wurde aufgrund fehlender Daten zu ihrem Δ^9 -THC-Gehalt verzichtet. Eine Abschätzung der lebensmittelbedingten Verbraucherexposition mit Δ^9 -THC durch den Konsum von Eiern und tierischen Geweben konnte aufgrund fehlender Daten zum Transfer nicht vorgenommen werden (EFSA 2015).

2.5.3.2 Stellungnahme des BfR

Das BfR widmete sich ebenfalls dem Transfer von THC aus Hanf und Hanferzeugnissen in Lebensmittel tierischen Ursprungs. Aufgrund der lückenhaften Datenlage konnte nur eine modellhafte Berechnung des Transfers von THC unter Annahme von Worst-Case-Bedingungen durchgeführt werden.

Für verschiedene Hanffuttermittel wurde der maximale Anteil in der Ration (% TS) für Milchkühe (Lebendmasse 550 kg) wie folgt abgeleitet: Hanfsamen (ungeschält/ geschält) 5 %, Hanfkuchen 14 %, Hanfgrünfutter 70 %, Hanfstroh 7 %. Der THC-Gehalt der Hanffuttermittel wurde angegeben mit: Hanfsamen ungeschält und Hanfkuchen 2,0–25 mg/kg, Hanfsamen geschält 0,4–3,0 mg/kg, Hanfgrünfutter und Hanfstroh 2000 mg/kg. Für die Berechnungen wurde eine Absorptionsrate von THC aus dem Futter in Höhe von 30 % bzw. 100 %, eine Transferrate aus dem Futter in die Milch in Höhe von 0,15 % sowie eine Tagesmilchleistung von 20 l/Kuh angesetzt. In Abhängigkeit vom betrachteten Szenario wurden für die Kuhmilch mögliche THC-Gehalte von 0,01 bis 2100 µg/l kalkuliert. Die geringsten THC-Gehalte in der Milch wurden dabei für die Verfütterung geschälter Hanfsamen, die höchsten Gehalte für die Verfütterung von Hanfgrünfutter berechnet.

Das BfR schlussfolgerte, dass die Aufnahme von Hanf und Hanferzeugnissen mit niedrigen THC-Gehalten bei hohem Anteil in der Ration von Milchkühen zu höheren THC-Konzentrationen in der Kuhmilch führen kann. Zudem könnte sich THC bei wiederholter

Aufnahme über Futtermittel aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften im Fettgewebe von Nutztieren anreichern. Es wird für möglich gehalten, dass eine Verfütterung von Hanf und Hanferzeugnissen mit THC-Gehalten von 0,2 % die Tiergesundheit beeinträchtigt (BfR 2012).

2.6 Zusammenfassung und Aufgabenstellung

Das Interesse am Anbau von Nutzhanf und der Vermarktung der daraus gewonnenen Produkte (Fasern, Samen, Cannabinoidextrakte) nimmt stetig zu. Als eiweißhaltige Pflanze kommt Nutzhanf und den Hanfsamen eine besondere Bedeutung im Hinblick auf den zunehmenden Wunsch nach regionalen, klimaverträglichen Futtermitteln zu. Auch im Sinne der Nachhaltigkeit und Gewinnoptimierung ist das Bedürfnis der vollständigen Nutzung der Hanfpflanze naheliegend. Landwirte berichten über positive Effekte der Verfütterung von Nutzhanf auf die Leistung und die Gesundheit der Tiere. Zeitgleich fehlen belastbare Daten dazu, ob es bei der Verfütterung von Nutzhanf zu einem Transfer der teilweise psychoaktiv bzw. pharmakologisch wirksamen Cannabinoide in die Lebensmittel tierischer Herkunft, insbesondere in die Kuhmilch, kommen kann. Zudem mangelt es bei früheren Studien an einer konsequenten analytischen Unterscheidung zwischen psychoaktivem Δ^9 -THC und seiner psychoinaktiven Vorstufe Δ^9 -THCA. Eine verlässliche Abschätzung des Risikos für den Verbraucher, der unter Nutzhanffütterung erzeugte Lebensmittel tierischer Herkunft konsumiert, ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. In Bezug auf eventuelle gesundheitliche oder leistungsbeeinflussende Effekte der Verfütterung der Gesamtpflanze bzw. anderer Pflanzenteile als der Hanfsamen liegen, abseits anekdotischer Evidenzen, ebenfalls keine Studien vor.

Aus der aktuellen Diskussion über die Verwendung von Nutzhanf und Nutzhanfprodukten in der Tierernährung ergeben sich auf der Basis der Literaturdaten und der rechtlichen Situation folgende Fragen:

- Wie hoch ist der Transfer von Cannabinoiden aus nutzhanfhaltigem Futter in die Milch von Kühen?
- Welche Wirkung hat die Verfütterung von Nutzhanf auf die Gesundheit und die Leistung von Milchkühen?

Eine konsequente (analytische) Unterscheidung zwischen dem psychoaktivem Δ^9 -THC und seiner psychoinaktiven Vorstufe Δ^9 -THCA ist hierbei grundlegend für die Beantwortung der ersten Frage.

Material und Methoden

3.1 Nutzhanfsilagen

3.1.1 Auswahl der Nutzhanfsorten

Im Versuch wurden zwei unterschiedliche Nutzhanfsilagen verwendet. Während der Gewöhnungsphase des Versuchs sollte eine Nutzhanfsilage verfüttert werden, die dem Pansen eine Adaptation an das neue Futtermittel und den Tieren eine Gewöhnung an das typische Hanfaroma ermöglicht. Zeitgleich sollte diese Nutzhanfsilage nur einen geringen Anteil an Cannabinoiden (CB↓), insbesondere Δ^9 -THC und Δ^9 -THCA, enthalten, um die Tiere vor Beginn der Expositionsphase nur geringstmöglich zu belasten. Während der Expositionsphase sollte dann eine Nutzhanfsilage verfüttert werden, die möglichst hohe Gehalte an Cannabinoiden (CB↑) aufweist (jedoch unter 0,2 % THC), um den Transfer aus dem Futtermittel in die Milch auch bei geringem Anteil von Nutzhanfsilage in der Ration bestmöglich abbilden zu können. Bei der Auswahl der Nutzhanfsorten wurde das BfR durch die BLE anhand der Ergebnisse der Kontrollstichproben (THC-Gehalt nach offizieller Methode) des angebauten Hanfs aus den Jahren 2014 und 2015 beratend unterstützt.

Die beiden Nutzhanfsilagen wurden in Zusammenarbeit mit dem Leibniz-Institut für Agrartechnik und Bioökonomie e. V. (ATB), Potsdam, hergestellt. Die Nutzhanfsorte „Ivory“ wurde als besonders THC-arme Sorte für die Gewöhnungsphase des Versuchs, „Finola“ als Nutzhanfsorte mit eher höherem THC-Gehalt für die Expositionsphase ausgewählt. Beide Sorten wurden im Frühjahr 2016 in Potsdam ausgesät und aufgezogen. Sie sind im Gemeinsamen Sortenkatalog für landwirtschaftliche Pflanzenarten aufgeführt und das Saatgut war zertifiziert.

3.1.2 Herstellung und Lagerung der Nutzhanfsilagen

Die Ernte des Nutzhanfs erfolgte Ende August 2016. Zu diesem Zeitpunkt befand sich die Sorte „Ivory“ im Stadium der Samenausbildung, wohingegen die Sorte „Finola“ bereits erste vollständig ausgereifte Samen trug. Der Nutzhanf der Sorte „Ivory“ wurde mit einem Erntehäcksler (JF FC 800) geschnitten und die gesamte Pflanze gehäckselt, um eine Ganzpflanzensilage (GP-Silage) herzustellen. Von der Nutzhanfsorte „Finola“ wurden mit einer vom ATB konzipierten Erntemaschine mittels Peitschen nur Blätter, Blütenstände und Samen der Pflanze geerntet, um eine Blätter-Blütenstände-Samen-Silage (BBS-Silage) herzustellen. Im Gegensatz zur Nutzhanfsilage der Sorte „Ivory“ wurde der Stängel nicht zur Silageherstellung genutzt, um den Cannabinoidgehalt in der Silage zu maximieren. Das Erntegut wurde direkt im Anschluss an die Ernte schaufelweise in runde 510 I-Regentonnen

abgefüllt und manuell schichtweise verdichtet. Es wurde so viel Siliergut in die Tonnen eingefüllt, dass es zu einer Kuppelbildung kam, um den Lufteinschluss zwischen Siliergut und Tonnendeckel zu minimieren. Die Tonnen wurden mit einem Deckel verschlossen, welcher mit Klebeband an der Tonne fixiert und im Anschluss mehrfach zum Luftabschluss mit Folie umwickelt wurde. Ein wassergefüllter Schlauch im Deckel ermöglichte den Austritt überschüssigen Gases aus dem Siliergut ohne Umgebungsluft einströmen zu lassen. Es erfolgte kein Zusatz von Silierhilfsmitteln.

Einen Monat vor Versuchsbeginn wurden die Nutzhanfsilagen für den Versuch portioniert. Dafür wurde der Inhalt der Tonnen auf einen sauberen Untergrund geschüttet und die Silage der jeweiligen Sorte mit einer Forke gründlich durchgemischt. Anschließend wurden 10 kg (Sorte „Ivory“) bzw. 11,5 kg (Sorte „Finola“) Nutzhanfsilage (bezogen auf Frischsubstanz, FS) in Eimern auf einer kalibrierten Waage (Kern DE 36K 10N) abgewogen und in Plastiksäcke gefüllt. Diese wurden verschlossen und in einem Gefrierraum bei -20 °C gelagert. Jeweils 1,5 Tage vor Verwendung wurden die benötigten Säcke aus dem Gefrierraum geholt und bei Stalltemperatur aufgetaut.

3.1.3 Zusammensetzung und Cannabinoidgehalt der Nutzhanfsilagen

Die Zusammensetzung der im Versuch verwendeten Nutzhanfsilagen im Vergleich zur eingesetzten Maissilage ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Die gaschromatografische Bestimmung des (Gesamt-) THC-Gehalts nach der Unionsmethode ergab für die GP-Silage einen THC-Gehalt von 20,5 mg/kg TS (rund 0,002 %). Für die BBS-Silage wurde ein THC-Gehalt von 186,0 mg/kg TS (rund 0,019 %) ermittelt.

Die Gehalte an den mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatografie mit gekoppelter Tandem Massenspektrometrie (HPLC-MS/MS)-Analytik aus den frischen Hanfsilagen bestimmten Cannabinoiden umgerechnet auf den Trockensubstanzgehalt (TS) sind in Tabelle 3 dargestellt. Im Vergleich zur gaschromatografischen Bestimmung ergab sich aus den ermittelten Δ^9 -THC- und Δ^9 -THCA-Gehalten ein rechnerischer Gesamt-THC-Gehalt von 65 mg/kg TS (rund 0,007 %) für die GP-Silage bzw. 1.317 mg/kg (rund 0,13 %) für die BBS-Silage nach folgender Formel:

$$\text{Gesamt-THC-Gehalt} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{TS} \right) =$$

$$\text{Gehalt } \Delta^9\text{-THC} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{TS} \right) + \text{Gehalt } \Delta^9\text{-THCA} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{TS} \right) \times 314/358$$

Tabelle 2: Zusammensetzung der im Versuch verwendeten Hanfsilagen im Vergleich zur eingesetzten Maissilage

	GP-Silage Sorte „Ivory“, CB↓	BBS-Silage Sorte „Finola“, CB↑	Maissilage
chemisch-analytische Prüfung			
Trockensubstanz TS (%)	31	36	36
NEL (MJ/kg TS)	3,4	5,9	7,2
Rohasche (g/kg TS)	88	185	30
Rohprotein (g/kg TS)	76	138	63
Rohfett (g/kg TS)	21	157	37
Rohfaser (g/kg TS)	455	299	166
NDF (g/kg TS)	620	383	308*
ADF (g/kg TS)	501	258	-
ADL (g/kg TS)	94	77	-
pH-Wert	4,9	8,3	3,9
Stickstoff (g/kg FS)	3,5	7,7	-
NH ₃ -N % von Ges.-N (FS)	17,7	8,7	5,8
Gärsäuren			
Essigsäure (% TS)	1,84	2,27	
Propionsäure (% TS)	0,12	0,08	
n-Buttersäure (% TS)	0,41	< 0,04	-
Summe Iso-Säuren (% TS)	0,07	0,00	
Laktat (% TS)	4,52	1,29	
Alkohole			
Ethanol (% TS)	0,72	0,15	
Propanol (% TS)	0,09	0,03	-
Butanol (% TS)	< 0,05	< 0,02	

Werte mit Vorzeichen „<“ liegen unterhalb der Nachweisgrenze, * aNDFom: Neutral-Detergenzien-Faser nach Amylasebehandlung und Veraschung

Tabelle 3: Cannabinoidgehalt der im Versuch verwendeten Nutzhanssilagen

Cannabinoid	GP-Silage Sorte „Ivory“, CB↓ mg/kg TS	BBS-Silage Sorte „Finola“, CB↑ mg/kg TS
Δ ⁹ -THC	58,27	1254,67
Δ ⁸ -THC	< NWG	< NWG
Δ ⁹ -THCA	7,42	70,94
11-OH-THC	< NWG	< NWG
THC-COOH	< NWG	< NWG
Δ ⁹ -THCV	0,24	12,51
CBD	804,69	8304,06
CBN	9,41	38,89
CBDV	5,11	450,05

< NWG: Wert liegt unterhalb der Nachweisgrenze von 1 µg/kg FS

Der Anteil von Δ⁹-THCA am Gesamt-THC-Gehalt betrug 10,0 % für die GP-Silage und 4,7 % für die BBS-Silage und wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Anteil } \Delta^9 - \text{THCA} (\%) = \frac{\text{Gehalt } \Delta^9 - \text{THCA in Silage (mg)} \times \frac{314}{358} \times 100}{\text{Gesamt - THC - Gehalt der Silage (mg)}}$$

3.2 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

3.2.1 Erlaubnis für die Durchführung von Tierversuchen

Die Erlaubnis für die Durchführung des hier dargestellten Tierversuchs wurde durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales (LAGeSo) Berlin am 07.11.2017 mit der Genehmigungsnummer G 0239/17 erteilt.

3.2.2 Versuchstiere

Zur Durchführung der Studie wurden zehn laktierende, nicht tragende Milchkühe der Rasse Deutsche Holstein mit einer Milchleistung von 20–25 kg aus der Milchkuhherde des BfR ausgewählt und randomisiert zwei Gruppen (n=5) zugeordnet. Zum Versuchsstart betrug die durchschnittliche Milchleistung 24,8 ± 2,0 kg (Gruppe 1) bzw. 22,5 ± 3,6 kg (Gruppe 2) und die

Laktationsdauer 283 ± 79 (Gruppe 1) bzw. 167 ± 97 Tage (Gruppe 2)¹. Jedes Tier war durch zwei Ohrmarken und ein Halsband unverwechselbar gekennzeichnet.

Alle Tiere wurden nach der Geburt auf BVD untersucht. Jährlich finden Untersuchungen auf BHV-1, alle drei Jahre Untersuchungen auf Brucellose und Leukose statt. Einmal jährlich werden die Tiere gegen Endo- und Ektoparasiten behandelt (EprinexTM Pour-On). Alle Tiere waren zu Versuchsbeginn frei von Krankheiten.

3.2.3 Haltungsbedingungen

Die Haltung der Milchkühe am BfR entsprach einer konventionellen Tierhaltung unter landwirtschaftlichen Bedingungen in einem Boxenlaufstall. Der Boxenlaufstall wurde durch das Einbringen von Absperrgittern in zwei spiegelsymmetrische Abschnitte unterteilt. Jeder Gruppe stand für die Dauer des Versuchs ein Laufstallbereich von ca. 150 m² zur Verfügung. Die Liegeflächen waren mit Gummimatten (Wingflex, Fa. Kraiburg) ausgestattet. Jede Gruppe hatte Zugang zu Wiegetrögen (Tier-Fressplatzverhältnis 1:1) sowie zu je einem Krafffutterautomaten. Wasser stand den Tieren über zwei Tränken je Gruppe *ad libitum* zur Verfügung. Kot und Harn wurde alle zwei Stunden durch automatische Kotschieber vom betonierten Laufbereich entfernt. Die Beleuchtung des Stalls erfolgte über Stallfenster (Tageslicht) sowie über Leuchtstoffröhren (6–17 Uhr). Die Kühe wurden zwei Mal täglich gemolken.

Die Vorgaben nach §2 Tierschutzgesetz sowie der Tierschutzleitlinie für die Milchkuhhaltung (LAVES 2007) wurden eingehalten.

3.3 Rationszusammensetzung und -gestaltung

Die Zusammensetzung der Grundfutterration im Verlauf des Versuchs zeigt Tabelle 4. Während der Kontrollphase wurde die bereits gewohnte Grundfutterration (Teilmischung, Teil-TMR) beibehalten. Diese deckte energetisch eine Milchleistung von 15 Litern/Kuh/Tag ab und bestand aus Weizenstroh, Heu, Futterrüben, Maissilage, Rapsextraktionsschrot, einem vitamin- und mineralstoffreichen Ergänzungsfutter und Wasser. Je weiterem Liter Milchleistung stand den Kühen 0,5 kg Krafffutter², jedoch maximal 4,5 kg Krafffutter/Tag zur Verfügung. Täglich wurde am Fressfanggitter 1 kg Krafffutter pro Kuh während der Untersuchungen vorgelegt. Das restliche Krafffutter konnte über Krafffutterautomaten aufgenommen werden. In der Teil-TMR wurde, während der Gewöhnungs- sowie der Expositionsphase, ein Teil der Maissilage 1:1 (bezogen auf das Frischsubstanzgewicht) durch

¹ Eine Kuh aus Gruppe 1 wurde aufgrund einer nicht-versuchsbedingten Erkrankung (Lahmheit) im Laufe des Versuchs ausgeschlossen. Die Berechnung der Daten erfolgte ohne die erkrankte Kuh.

² Milchleistungsfutter Fa. Schaumann, XP: 17,98 %, XL: 1,40 %, RF: 7,12 %, XA: 6,39 %, 11,35 MJ ME/kg

Tabelle 4: Zusammensetzung der Grundfutterration (Teil-TMR) im Verlauf des Versuchs

	Kontrollphase	Tag 8–9	Gewöhnungsphase		Expositionsphase		Nachphase
	Tag 1–7 Gruppe 1+2		Tag 10–11 Gruppe 1+2	Tag 12–14	Tag 15–20 Gruppe 1	Gruppe 2	Tag 21–28 Gruppe 1+2
Maissilage (kg TS)	7,56	7,20	6,84	6,48	6,73	5,90	7,56
GP-Hanfsilage (CB↓) (kg TS)	-	0,31	0,61	0,92	-	-	-
BBS-Hanfsilage (CB↑) (kg TS)	-	-	-	-	0,84	1,68	-
Weizenstroh (kg TS)	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
Heu, 1. Schnitt, Blüte (kg TS)	0,87	0,87	0,87	0,87	0,87	0,87	0,87
Futtermühen (kg TS)	1,17	1,17	1,17	1,17	1,17	1,17	1,17
Rapsextraktionsschrot (kg TS)	3,60	3,60	3,60	3,60	3,60	3,60	3,60
Ergänzungsfutter (kg TS)	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88
Wasser (L)	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50
Gesamt-TS	15,11	15,06	15,00	14,95	15,12	15,13	15,11
NEL (MJ/kg TS)	6,6	6,5	6,5	6,4	6,6	6,5	6,6
Rohprotein (g/kg TS)	144	145	145	146	148	152	144
Rohfett (g/kg TS)	31	30	30	29	37	44	31
Rohfaser (g/kg TS)	171	177	183	189	179	186	171
Rohasche (g/kg TS)	69	70	72	73	78	86	69

Hanfsilage ersetzt. Die einzelnen Komponenten der Teil-TMR wurden morgens frisch abgewogen, mit Hilfe eines Futtermischwagens (SEKO Samurai Pony Self MD 40) vermengt und die Tagesration je Gruppe anschließend in die Wiegetröge eingefüllt. Futterreste vom Vortrag wurden zuvor entfernt.

3.4 Versuchsdurchführung

3.4.1 Versuchsphasen

Den Versuchsablauf fasst Abbildung 1 zusammen. Die jeweils fünf Milchkühe der beiden Gruppen durchliefen nacheinander die folgenden vier Versuchsphasen:

3.4.1.1 Kontrollphase

Während der 7-tägigen Kontrollphase erhielten alle Tiere die bisher gewohnte, nutzhanffreie Teil-TMR. Durch das Vorschalten einer Kontrollphase mit allen Tieren, die anschließend im Versuch mit Nutzhanf gefüttert wurden, wurde erreicht, dass sich jedes Tier in den untersuchten Parametern als eigene Kontrolle dient. Damit konnten tierindividuelle Besonderheiten bei der Versuchsauswertung gesondert betrachtet werden.

3.4.1.2 Gewöhnungsphase

In der 7-tägigen Gewöhnungsphase wurde in beiden Gruppen die Maissilage anteilig durch die GP-Silage mit einem geringen Gehalt an Cannabinoiden (Δ^9 -THC: 58 mg/kg TS, CBD: 805 mg/kg TS) ersetzt. Der tägliche Anteil der Nutzhanfsilage in der Teil-TMR wurde kontinuierlich von 0,31 kg TS/Tier/Tag auf 0,92 kg TS/Tier/Tag gesteigert. Während dieser Phase erfolgte die schrittweise Gewöhnung der Kühe an das neue Futtermittel (Adaptation Pansenmilieu, Gewöhnung an Hanfaroma), ohne diese bereits höheren Cannabinoidgehalten auszusetzen.

3.4.1.3 Expositionsphase

Während der 6-tägigen Expositionsphase wurde in beiden Gruppen die Maissilage anteilig durch die BBS-Silage mit dem höheren Cannabinoidgehalt (Δ^9 -THC: 1255 mg/kg TS, CBD: 8304 mg/kg TS) ersetzt. Gruppe 1 erhielt hiervon 0,84 kg TS, Gruppe 2 erhielt 1,68 kg TS pro Tier und Tag. Die Dauer der Expositionsphase begründet sich durch das nach vier bis fünf Tagen erreichte Steady-state der mammären Δ^9 -THC-Exkretion, welches in der Literatur zitiert wird sowie einem Sicherheitsaufschlag.

3.4.1.4 Nachphase

In der 8-tägigen Nachphase erhielten die Kühe wieder die gewohnte, nutzhanffreie Futterration. Da die vorhandene Literatur keine Empfehlungen für die Dauer der Nachphase

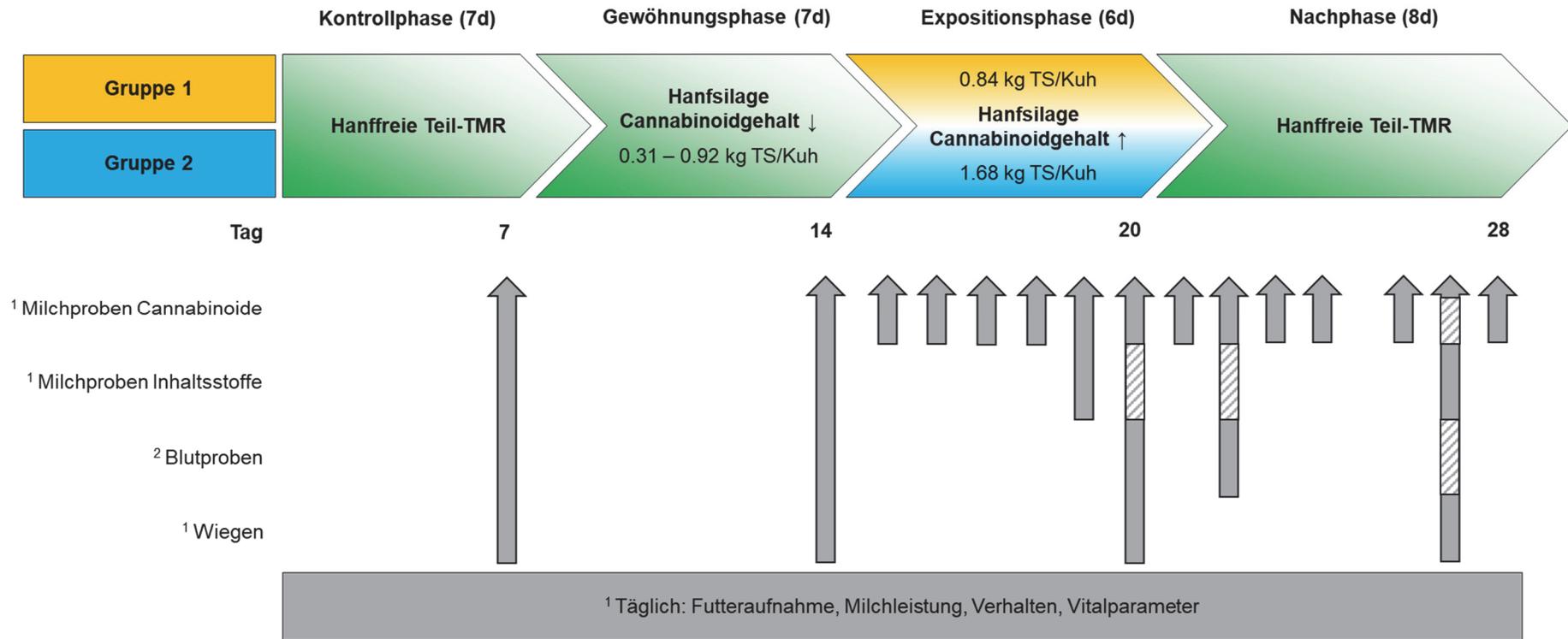


Abbildung 1: Überblick der Versuchsphasen, Untersuchungen und Probenahmen. ¹ Beprobung aller Tiere pro Gruppe, ² Beprobung von zwei Tieren pro Gruppe. Graue Pfeile markieren die Beprobungstage und untersuchte Parameter. Gestreifte Linien in den Pfeilen zeigen an, dass an diesem Tag keine Probenahme für diesen Parameter stattfand.

lieferte, wurde eine, bei ähnlichen Versuchen zum Transfer von unerwünschten Stoffen in Lebensmittel tierischer Herkunft bewährte Dauer gewählt.

3.4.2 Untersuchungen und Probenahme

3.4.2.1 Futteraufnahme und Futtermittelproben

Die Aufnahme des Grundfutters wurde über vollautomatische transpondergesteuerte Wiegetröge (Fa. Lemmer Fullwood, RIC Raufutterverwiegung) bestimmt. Diese ermöglichten es, über eine Transpondererkennung jeden Fressvorgang sowie die aufgenommene Futtermenge tierindividuell zu erfassen. Das Krafffutter wurde, ebenfalls transpondergesteuert, über einen Krafffutterautomaten (Fa. Lemmer Fullwood, Fullexpert Krafffutterstation) zur Verfügung gestellt. Die Ausgabe der jeweils erfassten Futteraufnahme erfolgte über das PC-Programm Lemmer Fullwood Fusion Crystal.

Während der unter Punkt 3.1.2 beschriebenen Portionierung der Nutzhanfsilagen wurden von jeder Sorte aus verschiedenen Bereichen des, mit der Forke durchmischten Silagehaufens insgesamt 1 kg an Probenmaterial für die Cannabinoidanalytik entnommen, in Gefrierbeutel aus Polyethylen (PE) verpackt und bei -20 °C tiefgefroren. Analog zu diesem Vorgehen wurden von beiden Silagen jeweils 5 kg Probenmaterial für einen Hohenheimer Futterwerttest sowie jeweils 1 kg zur Beurteilung der Silagequalität entnommen, verpackt und tiefgefroren.

Zudem wurde eine 400 g Probe der nutzhanffreien Teil-TMR für die Cannabinoidanalytik entnommen, in PE-Gefrierbeutel verpackt und tiefgefroren.

3.4.2.2 Tierverhalten und Vitalparameter

Über den gesamten Versuchszeitraum hinweg wurden die Tiere beider Gruppen täglich um 09:30 Uhr für eine halbe Stunde sowie zusätzlich während der üblichen Stallroutine beobachtet und auffälliges Verhalten im Vergleich zur Kontrollphase notiert. Hierbei war nur eine erste Erfassung möglicher Auswirkungen beabsichtigt, weshalb keine Standardisierung mittels Ethogramm erfolgte. Das Hauptaugenmerk lag auf den in der Literatur beschriebenen Parametern „Muskelzittern“, „Hypersalivation“ und „gestörte Bewegungskoordination“.

Im Anschluss an die Tierbeobachtung wurden die Tiere durch Vorlage von 1 kg Krafffutter/Kuh in die Fressfanggitter gelockt und in diesen fixiert. Dann erfolgte die Erfassung und Protokollierung der Vitalparameter (Atemfrequenz, Herzfrequenz, Körpertemperatur) durch jeweils eine Person/Gruppe in beiden Gruppen parallel. Zuerst wurde die Atemfrequenz aller Tiere adspektorisch durch Zählung der Atembewegungen in der Flankenregion ermittelt. Anschließend wurden nacheinander bei jedem Tier die restlichen Vitalparameter erhoben. Die Erfassung der Herzfrequenz erfolgte durch Auskultation der Brustwand mittels Stethoskops (Littmann Classic II S.E., Littmann Cardiology II S.E.) unterhalb der Ankonäenmuskulatur. Die

Messung der Körpertemperatur erfolgte rektal mit dem Thermometer (Veterinärthermometer SC 12, Fa. Scala Electronic GmbH). Die Kühe wurden direkt nach Erfassung der Vitalparameter aus dem Fressfanggitter entlassen, um die individuellen Standzeiten so gering wie möglich zu halten.

3.4.2.3 Körpergewicht

Einmal wöchentlich wurden die Tiere nach dem morgendlichen Melken und vor erneuter Futter- und Wasseraufnahme gewogen (Fa. WAGMA, Großviehwaage 90 x 200 cm).

3.4.2.4 Milchleistung und Milchproben

Die Kühe wurden zweimal täglich in einem Doppeltandem-Melkstand (Fa. Lemmer Fullwood, Autotandem, Milchmengenerfassungssoftware Crystal) bis zur vollständigen Entleerung des Euters gemolken. Die Milch jeder Kuh wurde einzeln in Milchkannen (30 Liter, Polycarbonat) aufgefangen. Da die Vorlage der täglichen Teil-TMR erst morgens nach dem Melken erfolgte, wurden die Milchmengen datumsübergreifend (Abendgemelk plus darauffolgendes Morgengemelk) erfasst. Hierfür wurde die Menge des Gemelks (in Liter) abends und morgens an der Anzeige der Melkanlage abgelesen, über den Faktor 1,02 (Milch-Güteverordnung) in kg umgerechnet und die Werte zur Tagesmilchleistung addiert.

Das in der Kanne aufgefangene Gemelk jeder Kuh wurde mit Hilfe eines Edelstahl-Milchrührers mit gelochter Rührscheibe durch zügige Auf- und Ab-Bewegungen für 30 Sekunden durchmischt, um eine gleichmäßige Verteilung der lipophilen Cannabinoide zu erreichen. Direkt im Anschluss wurden Milchproben mit einer Schöpfkelle aus der Milchkanne entnommen und in die vorgesehenen Probengefäße für die Bestimmung der Milchinhaltsstoffe sowie die Cannabinoidanalytik gefüllt.

Für die Analytik der Milchinhaltsstoffe wurden am Ende jeder Versuchsphase Proben entnommen. Diese wurden in weiße Kunststoffflaschen (Fa. Lemmer Fullwood) gefüllt und bis zur Analyse bei 8 °C gekühlt. Die abendlichen Milchproben wurden am Folgetag gemeinsam mit den morgendlichen Milchproben analysiert.

Für die Cannabinoidanalytik wurden am letzten Tag der Kontrollphase (Tag 7) von allen Tieren Milchproben als 1. Nullprobe gewonnen. Am letzten Tag der Gewöhnungsphase (Tag 14) wurden erneut von allen Tieren Milchproben als 2. Nullprobe gewonnen, da durch die Fütterung der Nutzhansilage mit geringem Δ^9 -THC-Gehalt bereits, wenngleich auch in sehr geringem Umfang, Cannabinoide durch die Tiere aufgenommen wurden. Während der Expositions- und Nachphase erfolgte die Beprobung täglich. Eine Ausnahme bildeten der 5. und 7. Tag der Nachphase (Tag 25 und 27). Die fehlenden Werte wurden im Rahmen der Auswertung interpoliert.

Die Proben für die Cannabinoidanalytik wurden in braune 250 ml Hart-Polyethylen (HDPE)-Weithalsflaschen (Fa. Nalgene) gefüllt und zunächst bei 8 °C gekühlt. Aus oben aufgeführten Gründen wurde die abendliche Milchprobe einer Kuh, ebenfalls datumsübergreifend, am Folgetag mit der dazugehörigen morgendlichen Milchprobe zu einer Sammelmilchprobe vermischt. Dafür wurden die Proben für ca. 2 Stunden in ein Wasserbad gestellt und langsam auf 37–37,5 °C erwärmt. Nach Erreichen der gewünschten Milchttemperatur wurden die Proben des jeweiligen Abendeinzelgemelks (A–EG) und Morgeneinzelgemelks (M–EG) eines Tieres dem Wasserbad entnommen und in den geschlossenen Flaschen gründlich unter Vermeidung von Schaumbildung vermischt, um das aufgerahmte Milchfett wieder in der Probe zu verteilen. Anschließend wurden mit Hilfe eines Messzylinders aus Glas (Fa. Dagra, hohe Form, Skala 500:5) die Proben des Abend- und Morgeneinzelgemelks anteilig zu ihrem Beitrag an der Tagesmilchmenge der einzelnen Kuh zu einer 250 ml Sammelmilchprobe (SP) zusammengeführt und anschließend bei –20 °C bis zur Analytik aufbewahrt.

Folgende Formeln wurden für die Berechnung der Anteile eingesetzt:

$$\text{Benötigte Menge A- EG für SP (ml)} = \frac{\text{Milchmenge A- EG (l)} \times 250 \text{ ml}}{\text{Tagesmilchmenge}}$$

$$\text{Benötigte Menge M- EG für SP (ml)} = \frac{\text{Milchmenge M- EG (l)} \times 250 \text{ ml}}{\text{Tagesmilchmenge}}$$

3.4.2.5 Blutplasmaproben

In jeder Versuchsphase wurden von den immer gleichen zwei Tieren pro Gruppe (Auswahl randomisiert) nach Erfassung der Vitalparameter Blutproben für die Cannabinoidanalytik entnommen. Beim bereits im Fressfanggitter fixierten Tier wurde die *Vena jugularis* gestaut (Aderlassschnur, Fa. WDT) und nach Desinfektion der Einstichstelle mit einer Strauss Kanüle (1,8 x 43 mm) punktiert. Das austretende Blut wurde in 50 ml Zentrifugenröhrchen (Polypropylen (PP), Fa. VWR) aufgefangen, in welche vor Versuchsbeginn jeweils 89–90 mg des Gerinnungshemmers di-Kaliumoxalat-Monohydrat (Fa. Merck) eingewogen wurde. Pro Kuh wurden drei Zentrifugenröhrchen mit 40–45 ml Blut gefüllt. Die Röhrchen wurden sofort verschlossen und mehrmals vorsichtig geschwenkt. Dann wurden die Blutproben für 30 Minuten bei 8 °C gekühlt und anschließend bei 3000 U (entsprechend 1876g) für 15 Minuten bei 15 °C zentrifugiert (Du Pont Sorvall® RT6000D). Das abgetrennte Blutplasma jeder Kuh wurde gesammelt mit Hilfe von Einmalpipetten in braune 60 ml HDPE-Weithalsflaschen (Fa. Nalgene) überführt, verschlossen und bei –20 °C bis zur Analyse aufbewahrt.

3.5 Analytik

3.5.1 Futteranalysen

Die futtermittelanalytische Untersuchung der Rohnährstoffe der beiden Nutzhanssilagen erfolgte nach standardisierten Verfahren im Rahmen der Weender Futtermittelanalyse und erweiterten Methoden (Naumann und Bassler 2004) am Leibniz-Institut für Agrartechnik und Bioökonomie e.V. Potsdam (ATB). Sie umfassten die Trockensubstanz (bei 105 °C) sowie Rohasche, Rohprotein und Rohfett. Die Faserfraktionen (NDF, ADForg, ADL) wurden mit Hilfe der Faser-Fraktionierung nach van Soest bestimmt. Der pH-Wert der Silagen wurde mittels pH-Meter (Einstabmeßelektrode mit Temperaturkompensation, Fa. WTW) gemessen.

Beim Landeskontrollverband Berlin-Brandenburg e.V. wurden nach standardisierten Verfahren (VDLUFA 1976) bestimmt: Rohfaser, Stickstoff, Ammoniak, Gärsäuren sowie Alkohole.

Zur energetischen Bewertung der Hanfsilagen wurde ein Hohenheimer Futterwerttest nach Steingaß und Menke (1986) durchgeführt (Fa. Biopract GmbH, Berlin). Die Bestimmung der Gasbildungswerte erfolgte unter Verwendung der folgenden Gleichung:

$$G_b \text{ (ml/200 mg TS)} = \frac{(V_{24} - V_0 + V_8 - 30 - G_{b0}) * 200 \frac{F(\text{Heu}) + F(\text{KF})}{2}}{\text{Einwaage in mg TS}}$$

G_{b0}: durchschnittliches Gasvolumen der Nullproben (Pansensaft) nach 24 Stunden

F(Heu): der Sollwert von Standardheu von 49,61 geteilt durch das durchschnittliche Gasvolumen der Standardheuproben nach 24 Stunden

F(KF): der Sollwert von Standardkraftfutter von 61,13 geteilt durch das durchschnittliche Gasvolumen der Standardkraftfutterproben nach 24 Stunden

V: durchschnittliches Gasvolumen der Hanfsilageproben zu Versuchsbeginn (V₀), nach 8 Stunden (V₈) bzw. nach 24 Stunden (V₂₄)

Die Schätzung der Gehalte an umsetzbarer Energie (ME) und Nettoenergie Laktation (NEL) der Nutzhanssilagen erfolgte nach den folgenden Gleichungen:

Schätzgleichung Gehalt an umsetzbarer Energie (ME) für Gras/Grassilagen (GfE 2008)

$$ME = 7,81 + 0,07559 * G_b - 0,00384 * X_A + 0,00565 * X_P + 0,01898 * X_L - 0,00831 * ADForg$$

Schätzgleichung Nettoenergie Laktation (NEL) (GfE 2008)

$$NEL = ME * (0,46 + 12,38 * \frac{ME}{1000 - XA})$$

Gb = Gasbildung (ml/200 mg TS)

XA = Rohasche (g/kg TS)

XP = Rohprotein (g/kg TS)

XL = Rohfett (g/kg TS)

ADForg = organischer Anteil der Säure-Detergenzien-Faser (g/kg TS)

ME = umsetzbare Energie (MJ/kg TS)

NEL = Nettoenergie Laktation (MJ/kg TS)

3.5.2 Milchhaltsstoffe

Die Bestimmung der Milchhaltsstoffe erfolgte durch das Laborpersonal des BfR unter Berücksichtigung der hausinternen Untersuchungsprotokolle. Bestimmt wurden:

- Fett, Eiweiß, Laktose, Trockenmasse, fettfreie Trockenmasse (Milkoscan 133 B, Fa. Foss; akkreditierte Methoden)
- Harnstoff (Reflotron, Fa. Roche)
- Somatische Zellen/Zellzahl (DCC, Fa. DeLaval)

3.5.3 Cannabinoidanalytik

Die Bestimmung der Cannabinoide erfolgte durch das Chemische und Veterinäruntersuchungsamt Münsterland-Emscher-Lippe (CVUA-MEL). Die nachfolgend im Überblick dargestellte Methode wurde im Rahmen einer Masterarbeit entwickelt und modifiziert in einer Publikation veröffentlicht (Wagner et al. 2022, Meyer 2016).

3.5.3.1 Cannabinoidspektrum, Bestimmungs- und Nachweisgrenzen

Folgende Cannabinoide wurden in den Nutzhanssilagen, Milch- und Blutplasmaproben analysiert: Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, Δ^9 -THCA, 11-OH-THC³, THC-COOH³, Δ^9 -THCV, CBD, CBN und CBDV.

In Futtermitteln lag die Bestimmungsgrenze bzw. Nachweisgrenze der oben aufgeführten Cannabinboide, bis auf Δ^9 -THCV, bei 2 bzw. 1 $\mu\text{g/kg}$ FS. Für Δ^9 -THCV betrug die Bestimmungs- bzw. Nachweisgrenze 1 bzw. 0,5 $\mu\text{g/kg}$ FS.

³ Nur in Milch- und Blutplasmaproben analysiert

In den Milch- und Blutplasmaproben lag die Bestimmungs- bzw. Nachweisgrenze für Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, Δ^9 -THCA, CBD, CBDV und CBN bei 0,2 bzw. 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Milch) bzw. $\mu\text{g}/\text{L}$ (Plasma). Für Δ^9 -THCV, 11-OH-THC und THC-COOH lag die Bestimmungs- bzw. Nachweisgrenze bei 1 bzw. 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Milch) bzw. $\mu\text{g}/\text{l}$ (Plasma).

3.5.3.2 Probenaufbereitung Futtermittel

Nach Zerkleinerung und Homogenisierung wurden die Futtermittelproben mit Na_2SO_4 versetzt, auf eine Extraktionshülse gegeben und mit Aceton für 6–8 h im Soxhlet-Aufsatz extrahiert. Das Lösungsmittel wurde nach Einengung mit Aceton aufgefüllt und nötigenfalls verdünnt, um für die HPLC-MS/MS-Analyse Signalstärken im Kalibrationsbereich zu erreichen. Der erhaltene Extrakt wurde mit einer internen Standard-Lösung (ISTD) und Ethylenglykol versetzt und bis zur Trockene eingengt, um anschließend in Cyclohexan/Essigester gelöst und auf den Gel-Permeations-Chromatografen (GPC) gegeben zu werden. Das Eluat wurde aufgefangen, mit einem Fließmittel aus Acetonitril, Wasser und Ameisensäure und Recovery-Standardlösung versetzt und filtriert. Zuvor stark verdünnte Proben wurden ohne vorherige GPC mit dem Fließmittel-Gemisch und Recovery-Standardlösung versetzt und filtriert.

3.5.3.3 Probenaufbereitung Milch

Die Milchproben wurden in Polypropylenröhrchen eingewogen, mit ISTD-Lösung und Aceton versetzt und anschließend auf dem Kreisschüttler geschüttelt. Die ausgefallenen Milchproteine und Zucker wurden abzentrifugiert. Der Überstand wurde mit n-Hexan und NaCl-Lösung versetzt und erneut geschüttelt. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit Na_2SO_4 versetzt und zunächst eingengt. Anschließend wurde sie in ein Glasröhrchen mit n-Hexan überführt und bis zur Trockene eingengt. Die weitere Aufbereitung für die HPLC-MS/MS erfolgte analog zu den Futtermittelproben.

3.5.3.4 Probenaufbereitung Blutplasma

Um im Blutplasma mit Glucuronsäure konjugierte Cannabinoide erfassen zu können, wurden die Proben mittels Glucuronidase-Lösung unter Phosphatpuffer einer Glucuronidspaltung unterzogen. Im Anschluss an die Hydrolyse wurde die Probe mit Phosphatpuffer, Essigsäure, ISTD-Lösung und Aceton versetzt, im Kreisschüttler geschüttelt und ausfallende Feststoffe abzentrifugiert. Der Überstand wurde mit n-Hexan und NaCl-Lösung versetzt und geschüttelt. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit Na_2SO_4 versetzt und nach Zugabe von Ethylenglykol bis zur Trockene eingengt. Die weitere Aufbereitung für die HPLC-MS/MS erfolgte analog zu den Futtermittelproben. Vergleichend wurden die Blutplasmaproben analog ohne vorherige Glucuronidspaltung analysiert.

3.5.3.5 HPLC-MS/MS Analyse

Die Detektion der Cannabinoide aus den hergestellten Extrakten erfolgte im Agilent 6460A Triple Quad Massenspektrometer mit ZorBAX SB-C18 Trennsäule und einer Säulentemperatur von 30 °C. Als Fließmittel dienten Acetonitril/Ameisensäure und Wasser/Ameisensäure, welche im wechselnden Gradienten verwendet wurden. Als Ionenquelle diente die Elektrospray-Ionisation (ESI) im Positiv-Ionenmodus.

Der qualitative Nachweis der Cannabinoide erfolgt über die Retentionszeit und das Verhältnis aus zweitem Übergang zu erstem Übergang. Die Quantifizierung der Cannabinoide erfolgte über die Fläche des ersten Übergangs.

3.5.3.6 Bestimmung des THC-Gehalts mittels Gaschromatografie

Vergleichend wurde durch das CVUA-MEL der THC-Gehalt der beiden Hanfsilagen nach der Unionsmethode (Delegierte Verordnung (EU) 2022/126) bestimmt.

3.6 Transferberechnung

Die, bedingt durch das Versuchsdesign, fehlenden Messwerte der Milch-Cannabinoidgehalte am 25. und 27. Versuchstag wurden mittels folgender Gleichung interpoliert und in die Transferberechnung einbezogen:

Cannabinoidgehalt Tag x interpoliert =

$$\left(\frac{1}{2} * (\text{Cannabinoidgehalt}_{\text{Tag } x-1} - \text{Cannabinoidgehalt}_{\text{Tag } x+1}) \right) + \text{Cannabinoidgehalt}_{\text{Tag } x+1}$$

Die Berechnung des Transfers von Cannabinoiden aus dem Futter in die Milch während der Expositions- und Nachphase erfolgte mit folgender Gleichung:

$$\text{Transferrate} = \frac{\sum \text{Cannabinoidgehalt der Milch } (\mu\text{g}/\text{kg}) \text{ Tag } 14 - 28}{\sum \text{Cannabinoidaufnahme mit dem Futter } (\mu\text{g}/\text{Tag}) \text{ Tag } 14 - 28} * 100$$

Die Angabe der Daten erfolgte als Mittelwert \pm Standardabweichung. Abweichungen zwischen Mittelwert und Median von über 0,05 % wurden gesondert angegeben. Bei der Auswertung der Transferraten wurden Ausreißer mittels Boxplot (IBM SPSS Statistics) identifiziert. Beim Vorliegen extremer Ausreißer mit einem mehr als 3-fachen Interquartilabstand (IQA) vom ersten bzw. dritten Quartil wurden die Transferraten zusätzlich ohne diese Werte berechnet.

3.7 Expositionsschätzung

Für die Beurteilung der Exposition des Verbrauchers gegenüber Δ^9 -THC aus Kuhmilch und daraus hergestellten Milchprodukten wurde eine Expositionsschätzung mit Hilfe des RACE (Rapid Assessment of Contaminant Exposure) -Tools der EFSA durchgeführt. Das RACE-Tool

nutzt Informationen aus der europäischen Datenbank zum Lebensmittelverzehr (EFSA Comprehensive European Food Consumption Database), um Schätzungen der akuten und chronischen Exposition verschiedener Verbrauchergruppen gegenüber chemischen Kontaminaten aus einzelnen Lebensmitteln zu erstellen. Das Ergebnis wird dann mit einem gesundheitsbezogenen Richtwert oder anderen relevanten toxikologischen Referenzpunkten verglichen (EFSA 2019).

Zur Expositionsschätzung wurde im RACE-Tool die Lebensmittelkategorie „Milch und Milchprodukte“ ausgewählt. Als Referenzpunkt wurde eine akute Referenzdosis (ARfD) von 1 µg/kg Körpergewicht zugrunde gelegt (EFSA 2015). Die Expositionsschätzung wurde für die folgenden Δ^9 -THC-Gehalte in der Milch durchgeführt:

- 4,0 µg/kg: durchschnittlicher Gehalt in Gruppe 1 und 2 am letzten Tag der Gewöhnungsphase
- 94,2 µg/kg: durchschnittlicher Gehalt in Gruppe 1 in der Expositionsphase
- 152,0 µg/kg: maximaler Gehalt einer individuellen Sammelprobe in Gruppe 1 in der Expositionsphase
- 192,9 µg/kg: durchschnittlicher Gehalt in Gruppe 2 in der Expositionsphase
- 316,0 µg/kg: maximaler Gehalt einer individuellen Sammelprobe in Gruppe 2 in der Expositionsphase

Für die Berechnung der durchschnittlichen Δ^9 -THC-Gehalte in der Expositionsphase wurden nur die Werte der Versuchstage 16–20 herangezogen, um die Anflutung der Substanz am ersten Tag der Phase auszuklammern (Abbildung 11).

In der vorliegenden Arbeit wurde von der RACE-Tool-Ausgabe nur die Zusammenfassung der prozentualen Ausschöpfung der ARfD von Durchschnitts- und Vielverzehrern (P95) der folgenden Verbrauchergruppen präsentiert:

- Babys 1 bis inklusive 11 Monate
- Kleinkinder ≥ 1 Jahr bis < 3 Jahre
- andere Kinder ≥ 3 Jahre bis < 10 Jahre
- Jugendliche ≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre
- Erwachsene ≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre
- alte Menschen ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre
- sehr alte Menschen ≥ 75 Jahre
- Schwangere
- Stillende

Diese Ausgabe entspricht dem „Worst-case-Szenario“. Auf die Ausgabe der Einzelstudien der Länder wurde nicht eingegangen.

3.8 Statistik

Aufgrund einer nicht-versuchsbedingten Erkrankung (Lahmheit) einer Milchkuh aus Gruppe 1 während der Kontrollphase wurde diese aus dem Versuch ausgeschlossen. Die statistische Auswertung der im Versuch gewonnenen Daten der verbliebenen neun Kühe erfolgte mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics, Version 21.0.0.0. Zunächst wurden die Datensätze je Variable mittels Shapiro-Wilk-Test unter Zuhilfenahme der Q-Q-Diagramme sowie der zugehörigen Boxplots auf ihre Normalverteilung hin überprüft. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs wurde wiederholt die Annahme der Hypothese der Normalverteilung durch den Shapiro-Wilk-Test in Übereinstimmung mit den Q-Q-Diagrammen und Boxplots verworfen. Für weitere statistische Auswertungen wurden nicht-parametrische-Tests herangezogen. Vergleiche zwischen den beiden Versuchsgruppen innerhalb einer Versuchsphase wurden mittels Mann-Whitney-U-Test gezogen. Die globale Feststellung von Unterschieden zwischen den einzelnen Versuchsphasen innerhalb einer Gruppe erfolgte mittels Friedman-Test. Beim Vorliegen von globalen Unterschieden wurde mittels Dunn-Bonferroni-Tests als Post-hoc-Tests bestimmt, welche Versuchsphasen sich voneinander unterscheiden. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests auf $p < 0,05$ festgelegt.

Für die grafische bzw. tabellarische Darstellung nicht-normalverteilter Datensätze einer Variablen wurden die Gruppenmittelwerte und -mediane in den darstellungsrelevanten Zeitabschnitten zunächst miteinander verglichen. Da bei den Parametern Cannabinoidaufnahme sowie beim Gehalt der einzelnen Cannabinoide in der Milch trotz fehlender Normalverteilung nur geringe Abweichungen zwischen Mittelwert und Median bestanden, wurde in der vorliegenden Arbeit aufgrund des höheren Informationsgehalts der Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) in Grafiken und Tabellen angegeben. Im Hinblick auf die in der Landwirtschaft übliche Sammlung der Kuhmilch einer Herde im Milchtank spiegelt der Mittelwert zudem den Cannabinoidgehalt in der Milch, die vom Verbraucher konsumiert werden kann, besser wider. Demgegenüber wurde für die Darstellung von Futteraufnahme, Vitalparametern, Milchleistung und Milchinhaltsstoffen eine Darstellung aus Median sowie Minimum und Maximum gewählt, da diese geeigneter für die Beschreibung der Gesundheit des Einzeltieres ist. Zur sprachlichen Abgrenzung wird im Text „durchschnittliche(r)“ für den Mittelwert und „mittlere(r)“ für den Median verwendet.

Grafiken wurden mithilfe von Microsoft Excel, Version 14.0.7232.5000 erstellt.

Ergebnisse

4.1 Gesundheitsstatus der Tiere im Versuchszeitraum

Der Versuch wurde mit zehn Milchkühen begonnen. Am Ende der Kontrollphase kam es zu einer nicht-versuchsbedingten Erkrankung (Lahmheit) einer Kuh aus Gruppe 1. Das erkrankte Tier wurde nach erfolglosem Therapieversuch während der Gewöhnungsphase aus dem Versuch genommen. Die bis dahin erfassten Daten des Tieres wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Eine weitere Kuh aus Gruppe 1 zeigte am siebenten Versuchstag (Kontrollphase) erhöhte Zellgehalte in der Milch. Nach positivem Schalmtest wurde das hintere rechte Euterviertel der Kuh intramammär antibiotisch behandelt (Ubrolexin ad us. vet., Fa. Boehringer Ingelheim). Aufgrund des einwöchigen Abstands bis zur nächsten Milchprobe für die Cannabinoidanalytik wird nicht von einer Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch die Behandlung ausgegangen.

In Gruppe 2 fiel eine Kuh am zweiten Tag der Kontrollphase bei der routinemäßigen Überprüfung der Milch (2x wöchentlich, Keto-Test, Fa. Elanco) durch erhöhte Gehalte an β -Hydroxybutyrat (BHB) (200-499 $\mu\text{mol/l}$) auf, woraufhin diese bis zum Ende der Kontrollphase mit Propylenglycol (2x täglich, p.o.) behandelt wurde. Zusätzlich zeigte die Kuh am sechsten Versuchstag (Kontrollphase) Fieber, sowie am siebenten Versuchstag erhöhte Zellzahlgehalte in der Milch. Nach positivem Schalmtest wurde das hintere linke Euterviertel der Kuh intramammär antibiotisch behandelt (Ubrolexin ad us. vet., Fa. Boehringer Ingelheim). Während der Gewöhnungsphase blieben die BHB-Gehalte des Tieres im Normalbereich. Vom 16. bis 26. Versuchstag (2. Tag Expositionsphase bis 6. Tag Nachphase) wurde die Kuh erneut aufgrund erhöhter BHB-Gehalte der Milch (200–499 $\mu\text{mol/l}$) mit Propylenglycol behandelt. Der letzte BHB-Test am 27. Versuchstag (7. Tag Nachphase) zeigte nur ein schwach positives Testergebnis (100–199 $\mu\text{mol/l}$). Es wurden keine Symptome einer klinischen Ketose beobachtet. Da sich die Vitalparameter des Tieres, bis auf genannte Ausnahmen, nicht auffällig von denen der anderen Versuchstiere unterschieden, wurde beschlossen, die Daten des Tieres im Rahmen der Versuchsauswertung einzubeziehen. Von besonderem Interesse war, ob die erhöhte Belastung der Leber im Rahmen der subklinischen Ketose durch Stoffwechselveränderungen zu abweichenden Transferraten der Cannabinoide aus dem Futter in die Milch führte. Eine Auswertung des Versuchs ohne diese Kuh lieferte vergleichbare Ergebnisse (Wagner et al. 2022).

4.2 Ergebnisse der Messungen an den Milchkühen

4.2.1 Futteraufnahme

Tabelle 5 zeigt die Entwicklung der mittleren Futteraufnahme (kg TS/Kuh/Versuchstag; inkl. Kraftfutter) beider Gruppen in Abhängigkeit von der Versuchsphase. Innerhalb von Gruppe 1 blieb die mittlere Futteraufnahme während der Kontroll- und Gewöhnungsphase mit 19,99 kg bzw. 19,11 kg TS/Kuh/Versuchstag annähernd konstant ($p = 1$). Unter der cannabinoidreichen Fütterung in der Expositionsphase sank die mittlere Futteraufnahme auf 17,81 kg ($p = 0,083$ bzw. $p = 0,202$ im Vergleich zur Kontroll- bzw. Gewöhnungsphase). In der Nachphase war die mittlere Futteraufnahme mit 17,29 kg noch einmal geringer, jedoch ohne sich signifikant von der Kontrollphase zu unterscheiden ($p = 0,061$). Auch bei Gruppe 2 blieb die mittlere Futteraufnahme während der Kontroll- und Gewöhnungsphase mit 17,86 bzw. 17,30 kg TS/Kuh/Tag annähernd konstant ($p = 1$). Die Expositionsphase unterschied sich mit einer mittleren Futteraufnahme von 14,23 kg signifikant von der Kontroll- ($p < 0,01$) und der Gewöhnungsphase ($p < 0,001$). In der Nachphase stieg die mittlere Futteraufnahme wieder und erreichte mit 16,68 kg ungefähr das Niveau der ersten beiden Versuchsphasen ($p = 1$).

Innerhalb der Kontroll-, Gewöhnungs- und Expositionsphase unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant in ihrer mittleren Futteraufnahme voneinander ($p < 0,01$), nicht jedoch während der Nachphase ($p = 0,253$).

Tabelle 5: Futteraufnahme in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase in kg TS/Kuh/Tag (Median (Minimum – Maximum))

Phase	Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)	p (Gruppen)
Kontrollphase (CB = 0)	19,99 (16,78 – 21,97)	17,86 ^b (8,02 – 22,27)	< 0,001
Gewöhnungsphase (CB ↓)	19,11 (15,31 – 21,73)	17,30 ^b (7,08 – 21,75)	< 0,01
Expositionsphase (CB ↑)	17,81 (9,58 – 21,62)	14,23 ^a (4,48 – 21,30)	< 0,01
Nachphase (CB = 0)	17,29 (11,39 – 21,98)	16,68 ^b (9,32 – 21,92)	0,253

^{ab} Unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Phasen innerhalb der Gruppe ($p < 0,05$), CB: Cannabinoidgehalt im Futter

Den zeitlichen Verlauf der mittleren Futteraufnahme (kg TS/Kuh) je Gruppe und Tag zeigt Abbildung 2. Während der Gewöhnungsphase bewegte sich die mittlere Futteraufnahme bei Gruppe 1 im Bereich von 88–103 % des mittleren Niveaus der Kontrollphase. Bei Gruppe 2 stieg die mittlere Futteraufnahme am ersten Tag der Gewöhnungsphase zunächst auf 119 % und schwankte anschließend zwischen 92–105 % des mittleren Niveaus der Kontrollphase. Während der cannabinoidreichen Fütterung in der Expositionsphase blieb die mittlere Futteraufnahme in der Gruppe 1 mit 73 bzw. 2 x 85 % (Versuchstag 16 bzw. 18 und 19) teils deutlich unterhalb des mittleren Niveaus der Kontrollphase. Höhere mittlere Futteraufnahmen wurden mit 2 x 92 bzw. 104 % des mittleren Niveaus der Kontrollphase an den restlichen Tagen erreicht. Bei Gruppe 2 lag die mittlere Futteraufnahme am ersten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 15) mit 103 % ungefähr beim mittleren Niveau der Kontrollphase. An den restlichen Tagen der Expositionsphase erreichte die mittlere Futteraufnahme bei Gruppe 2 nur noch 68–87 % des Vergleichsniveaus. In der Nachphase blieb die mittlere Futteraufnahme der Gruppe 1 mit 82–97 % unter dem mittleren Niveau der Kontrollphase. Bei Gruppe 2 lag sie während des ersten Tages der cannabinoidfreien Fütterung der Nachphase (Versuchstag 21) noch bei 80 %, um anschließend mit 92–113 % das Vergleichsniveau der Kontrollphase wieder zu erreichen.

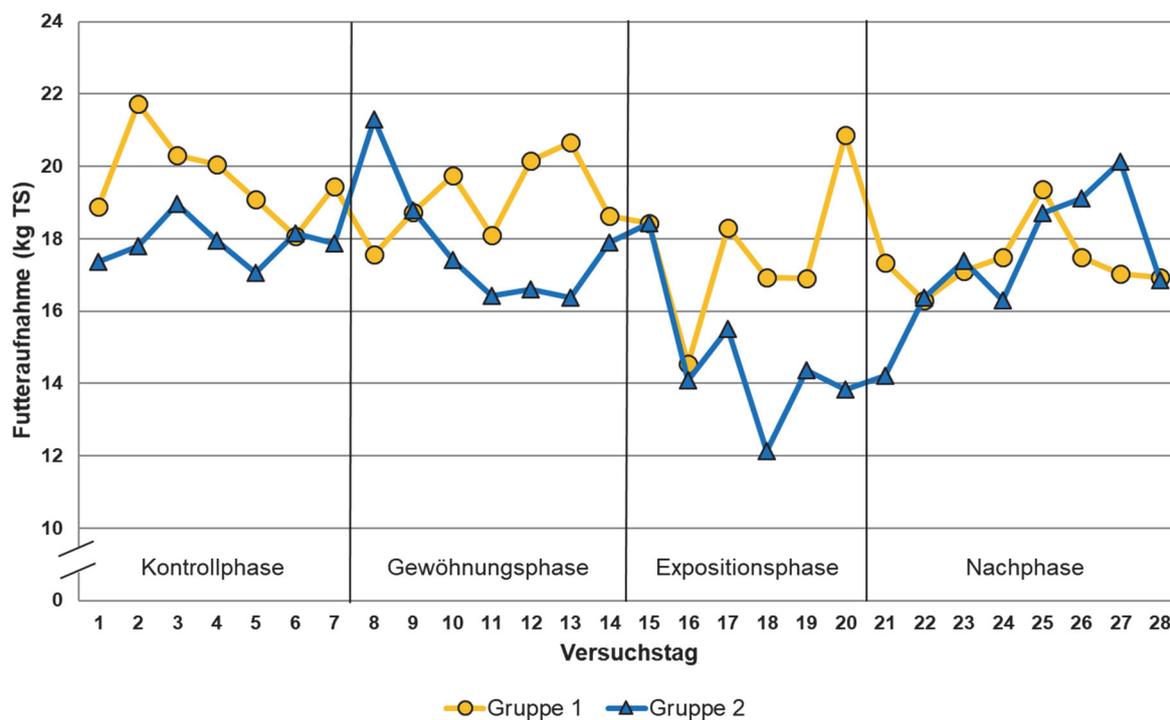


Abbildung 2: Verlauf der Futteraufnahme in kg TS/Kuh in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag (Median)

4.2.2 Atemfrequenz

Tabelle 6 zeigt die Entwicklung der mittleren Atemfrequenz (Atemzüge/Minute) in den beiden Gruppen in Abhängigkeit von der Versuchsphase. Innerhalb von Gruppe 1 sank die mittlere Atemfrequenz von 36 bzw. 34 Atemzügen/Minute während der Kontroll- bzw. Gewöhnungsphase auf 28 Atemzüge/Minute während der Expositionsphase ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,05$). Während der hanffreien Fütterung in der Nachphase stieg die mittlere Atemfrequenz wieder auf 34 Atemzüge/Minute ($p < 0,01$). Bei Gruppe 2 sank die mittlere Atemfrequenz von 34 bzw. 36 Atemzügen/Minute während der Kontroll- bzw. Gewöhnungsphase ebenfalls auf 28 Atemzüge/Minute während der Expositionsphase ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,001$). Während der hanffreien Fütterung in der Nachphase stieg die mittlere Atemfrequenz auf 31 Atemzüge/Minute, wobei sich die Phase, im Gegensatz zu Gruppe 1, nicht signifikant von der Expositionsphase unterschied ($p = 0,147$). Bei beiden Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede der mittleren Atemfrequenz zwischen Kontroll- und Nachphase ermittelt werden ($p = 1$).

Innerhalb der einzelnen Versuchsphasen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Atemfrequenz zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,093$ bis $0,463$).

Tabelle 6: Atemfrequenz in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase in Atemzügen/Minute (Median (Minimum – Maximum))

Phase	Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)	p (Gruppen)
Kontrollphase (CB = 0)	36 ^b (26 – 48)	34 ^{bc} (24 – 48)	0,354
Gewöhnungsphase (CB ↓)	34 ^b (24 – 44)	36 ^c (30 – 56)	0,463
Expositionsphase (CB ↑)	28 ^a (19 – 40)	28 ^a (22 – 44)	0,334
Nachphase (CB = 0)	34 ^b (26 – 46)	31 ^{ab} (24 – 46)	0,093

^{abc} Unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Phasen innerhalb der Gruppe ($p < 0,05$), CB: Cannabinoidgehalt im Futter

Den zeitlichen Verlauf der mittleren Atemfrequenz in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag zeigt Abbildung 3. Während der Gewöhnungsphase bewegte sich die mittlere Atemfrequenz beider Gruppen bis auf zwei Ausnahmen (Versuchstag 9, Gruppe 2: 118 %; Versuchstag 12, Gruppe 1: 75 %) im Bereich von 88–114 % des mittleren Niveaus der

Kontrollphase. Am zweiten Tag der cannabinoidreichen Fütterung (Versuchstag 16) erreichte die mittlere Atemfrequenz der Gruppe 1 nur noch 78 % des mittleren Wertes aus der Kontrollphase und blieb anschließend mit 74–75 % auf ungefähr gleichem Niveau. Bei Gruppe 2 wurden am ersten Tag der cannabinoidreichen Fütterung (Versuchstag 15) nur noch 82 % des mittleren Wertes aus der Kontrollphase erreicht. Der Wert blieb für den Rest der Expositionsphase mit 77–88 % stabil unterhalb des Ausgangsniveaus. Bereits am ersten Tag der Nachphase (Versuchstag 21) erreicht Gruppe 1 mit 94 % nahezu das mittlere Atemfrequenzniveau der Kontrollphase. Bei Gruppe 2 war der Anstieg auf 94 % des Ausgangsniveaus der Kontrollphase einen Tag später (Versuchstag 22) zu verzeichnen. Beide Gruppen bewegten sich für den Rest der Nachphase bis auf eine Ausnahme (Gruppe 1: 75 %) im Bereich von 92–112 % des entsprechenden mittleren Atemfrequenzniveaus der Kontrollphase. Die Spanne der physiologischen Atemfrequenz (24–36 Atemzüge/Minute) wurde während der Expositionsphase von zwei Tieren aus Gruppe 1 mehrfach unterschritten (19–23/Minute), bei Gruppe 2 zweimalig von einem Tier (22/Minute). In den anderen drei Phasen kam es zu keiner Unterschreitung der physiologischen Atemfrequenzspanne.

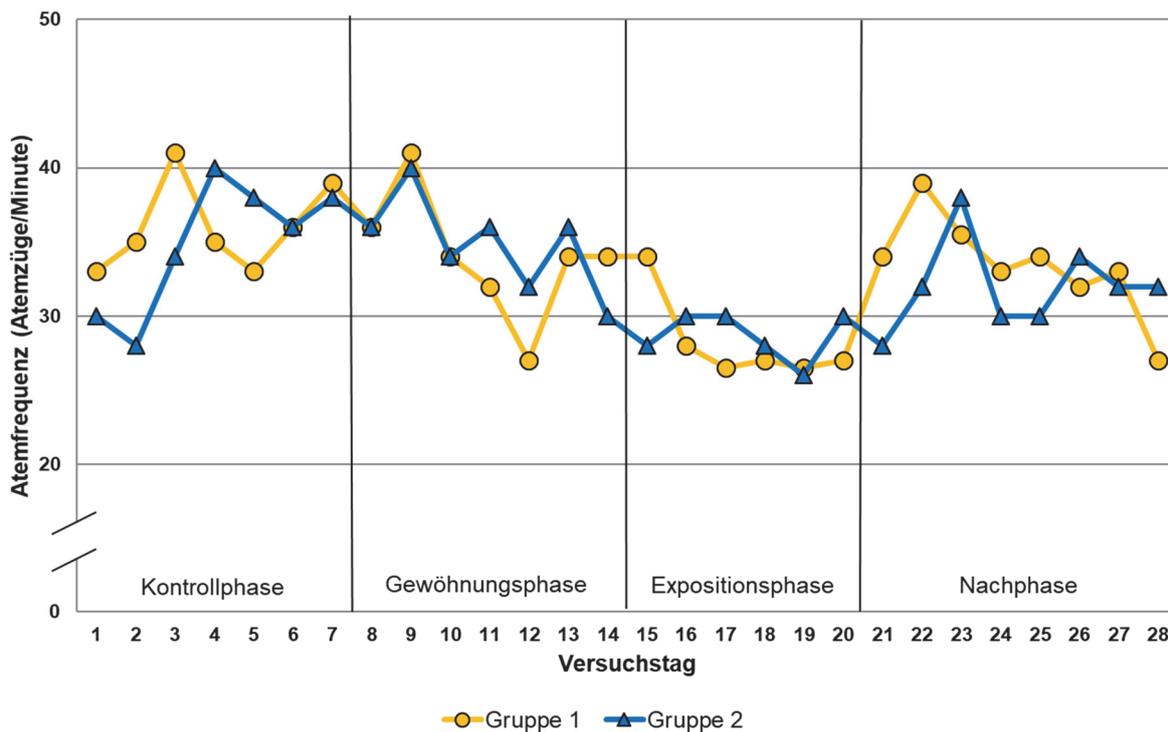


Abbildung 3: Verlauf der Atemfrequenz in Atemzüge/Minute in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag (Median)

4.2.3 Herzfrequenz

Tabelle 7 zeigt die Entwicklung der mittleren Herzfrequenz (Schläge/Minute) in den beiden Gruppen in Abhängigkeit von der Versuchsphase. Innerhalb von Gruppe 1 sank die mittlere Herzfrequenz von 80 bzw. 82 Schlägen/Minute während der Kontroll- bzw. Gewöhnungsphase auf 66 Schläge/Minute während der Expositionsphase ($p < 0,001$). Bei Gruppe 2 sank die mittlere Herzfrequenz von 80 bzw. 82 Schlägen/Minute während der Kontroll- bzw. Gewöhnungsphase auf 67 Schläge/Minute während der Expositionsphase ($p < 0,001$). Während der hanffreien Fütterung in der Nachphase stieg die mittlere Herzfrequenz bei beiden Gruppen auf 76 Schläge/Minute ($p < 0,01$). Bei beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Herzfrequenz zwischen Kontroll- und Nachphase ermittelt werden ($p = 0,974$ und $0,386$).

Innerhalb der einzelnen Versuchsphasen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Herzfrequenz zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,366$ bis $0,965$).

Tabelle 7: Herzfrequenz in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase in Schläge/Minute (Median (Minimum – Maximum))

Phase	Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)	p (Gruppen)
Kontrollphase (CB = 0)	80 ^b (68 – 98)	80 ^{bc} (62 – 98)	0,961
Gewöhnungsphase (CB ↓)	82 ^b (70 – 116)	82 ^c (70 – 110)	0,541
Expositionsphase (CB ↑)	66 ^a (58 – 88)	67 ^a (48 – 84)	0,965
Nachphase (CB = 0)	76 ^b (64 – 97)	76 ^b (60 – 90)	0,366

^{abc} Unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Phasen innerhalb der Gruppe ($p < 0,05$), CB: Cannabinoidgehalt im Futter

Den zeitlichen Verlauf der mittleren Herzfrequenz in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag zeigt Abbildung 4. Während der Gewöhnungsphase bewegte sich die mittlere Herzfrequenz beider Gruppen bis auf eine Ausnahme (Versuchstag 9, Gruppe 1: 120 %) im Bereich von 94–110 % des mittleren Niveaus der Kontrollphase. Am ersten und zweiten Tag der cannabinoidreichen Fütterung (Versuchstag 15 und 16) erreichte die mittlere Herzfrequenz der Gruppe 1 80 % bzw. 90 % des mittleren Wertes aus der Kontrollphase und blieb anschließend mit 79–85 % auf ungefähr gleichem Niveau. Bei Gruppe 2 wurden am ersten

und zweiten Tag der cannabinoideichen Fütterung (Versuchstag 15 und 16) 88 % des mittleren Wertes aus der Kontrollphase erreicht. Der Wert blieb für den Rest der Expositionsphase mit 83 % stabil unterhalb des Ausgangsniveaus. Bereits am ersten Tag der Nachphase (Versuchstag 21) erreichten beide Gruppen mit 103 % (Gruppe 1) bzw. 93 % (Gruppe 2) nahezu das mittlere Herzfrequenzniveau der Kontrollphase. Beide Gruppen bewegten sich für den Rest der Nachphase im Bereich von 89–101 % des entsprechenden mittleren Herzfrequenzniveaus der Kontrollphase. Die Spanne der physiologischen Herzfrequenz (60–80 Schläge/Minute) wurde während der Expositionsphase von einem Tier aus der ersten Gruppe (58 Schläge/Minute) sowie von zwei Tieren aus der zweiten Gruppe (48–56 Schläge/Minute) mehrfach unterschritten. In den anderen drei Phasen kam es zu keinen Unterschreitungen der physiologischen Herzfrequenzspanne.

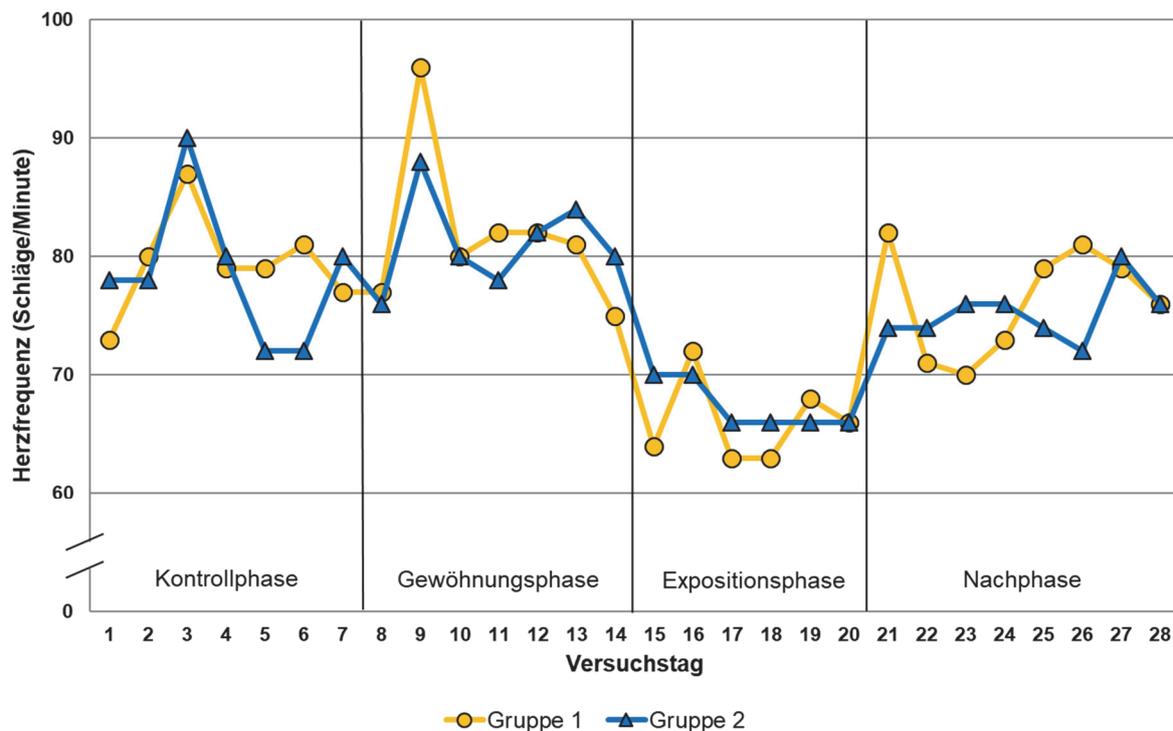


Abbildung 4: Verlauf der Herzfrequenz in Schläge/Minute in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag (Median)

4.2.4 Körpertemperatur

Tabelle 8 zeigt die Entwicklung der mittleren Körpertemperatur (°C) in den beiden Gruppen in Abhängigkeit von der Versuchsphase. In Gruppe 1 blieb die mittlere Körpertemperatur mit 38,3–38,5 °C über alle Versuchsphasen nahezu konstant. Globale signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsphasen konnten nicht festgestellt werden ($p = 0,148$). Auch in Gruppe 2, bei der sich die mittlere Körpertemperatur in den Versuchsphasen zwischen 38,2–

38,4 °C bewegte, zeigten sich keine globalen signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsphasen ($p = 0,144$).

Innerhalb der einzelnen Versuchsphasen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Körpertemperatur zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,139$ bis $0,813$).

Tabelle 8: Körpertemperatur in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase in °C (Median (Minimum – Maximum))

Phase	Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)	p (Gruppen)
Kontrollphase (CB = 0)	38,5 (37,8 – 38,7)	38,4 (37,7 – 40,7)	0,813
Gewöhnungsphase (CB ↓)	38,3 (37,7 – 38,7)	38,3 (37,7 – 39,0)	0,195
Expositionsphase (CB ↑)	38,3 (37,2 – 38,9)	38,4 (37,0 – 39,4)	0,401
Nachphase (CB = 0)	38,3 (37,9 – 38,8)	38,2 (37,5 – 39,0)	0,139

CB: Cannabinoidgehalt im Futter

Im zeitlichen Verlauf (ohne Abbildung) unterschieden sich die täglichen mittleren Körpertemperaturen beider Gruppen mit 98,4–100,8 % kaum vom mittleren Niveau der Kontrollphase.

Die Spanne der physiologischen Körpertemperatur (38,0–39,0 °C) wurde von jedem Tier mindestens einmalig unterschritten. Die Unterschreitungen traten in allen Versuchsphasen auf und waren in der Regel leicht (37,6–37,9 °C). Starke Unterschreitungen (37,0–37,5 °C) traten bei Gruppe 1 zwei Mal während der Expositionsphase auf, bei Gruppe 2 jeweils ein Mal während der Expositions- und der Nachphase. Zu einer Überschreitung der Spanne der physiologischen Körpertemperatur kam es nur bei einem Tier der Gruppe 2 (Kuh mit der subklinischen Ketose, siehe Kapitel 4.1).

4.2.5 Körpergewicht

Tabelle 9 zeigt die Entwicklung des mittleren Körpergewichtes (kg) in den beiden Gruppen in Abhängigkeit von der Versuchsphase. Während der Kontroll-, Gewöhnungs- und Expositionsphase schwankte das mittlere Körpergewicht in Gruppe 1 mit 626–639 und in Gruppe 2 mit 560–584 kg nur wenig und unterschied sich zwischen den einzelnen Phasen innerhalb einer Gruppe nicht signifikant voneinander ($p = 0,165$ bis 1). Im Vergleich zur

Expositionsphase sank das mittlere Körpergewicht während der Nachphase bei Gruppe 1 auf 618 kg ($p < 0,05$) bzw. bei Gruppe 2 auf 549 kg ($p < 0,01$).

Innerhalb der einzelnen Versuchsphasen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Körpergewichtes zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p^* = 0,111$ bis $0,286$; * exakte Signifikanz (2x 1-seitig)).

Tabelle 9: Körpergewicht in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase in kg (Median (Minimum – Maximum))

Phase	Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)	p (Gruppen)
Kontrollphase (CB = 0)	626 ^{ab} (582 – 686)	584 ^{ab} (555 – 651)	0,286 *
Gewöhnungsphase (CB ↓)	626 ^{ab} (599 – 675)	560 ^{ab} (540 – 654)	0,111 *
Expositionsphase (CB ↑)	639 ^b (602 – 686)	580 ^b (568 – 670)	0,111 *
Nachphase (CB = 0)	618 ^a (567 – 683)	549 ^a (531 – 645)	0,111 *

^{ab} Unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Phasen innerhalb der Gruppe ($p < 0,05$); * Exakte Signifikanz (2x 1-seitig), CB: Cannabinoidgehalt im Futter

4.2.6 Tierbeobachtung

In der Kontroll- und der Gewöhnungsphase zeigte kein Tier auffällige Verhaltensweisen. Die Tiere zeigten arttypisches Verhalten und es traten weder Muskelzittern, Hypersalivation noch eine gestörte Bewegungskoordination auf.

4.2.6.1 Untypische Verhaltensweisen, gestörte Bewegungskoordination

Bereits ab dem ersten Tag der Expositionsphase zeigten Tiere in beiden Gruppen auffällige Verhaltensweisen. Hierzu gehörte ausgeprägtes, langanhaltendes Zungenspiel in Zusammenhang mit wiederholtem, starkem Gähnen. Einzelne Tiere standen lang und größtenteils regungslos im Laufgang, in den Liegeboxen bzw. vor dem Kraffutterautomaten. Ein Teil der Tiere lief ungewohnt vorsichtig bzw. zeigte schwankenden Gang. Eines der Tiere aus Gruppe 2 schwankte beim Betreten des Fressplatzes kurz mit dem Hinterteil, um dann, ohne Korrektur des ausgeführten Ausfallschrittes, mit leicht gekreuzten Hinterbeinen zu fressen (Abbildung 5). Selbiges Tier urinierte später im Stehen und behielt die dabei typische

gekrümmte Haltung mit hochgestelltem Schwanz auch zwanzig Sekunden nach Beendigung des Harnabsetzens noch bei. Danach normalisierte sich die Haltung der Kuh langsam über eine Minute wieder. Ein weiteres Tier aus Gruppe 2 setzte untypischerweise Harn im Liegen ab.



Abbildung 5: Abnormer Stand.

Insgesamt wirkten die Tiere beider Gruppen während der Expositionsphase ruhiger und müder als in den Phasen zuvor. Zwei Tiere der Gruppe 2 wirkten regelrecht apathisch bis somnolent (Abbildung 6), wogegen ein anderes Tier der Gruppe so wach wie während der Kontrollphase wirkte.



Abbildung 6: Müde wirkende Kühe.

4.2.6.2 Gerötete, vorgefallene Nickhäute

In der Gruppe 1 wurden ab dem zweiten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 16) über die gesamte Dauer der Phase wiederholt vorgefallene, gerötete Nickhäute bei allen vier Tieren der Gruppe beobachtet. In der Gruppe 2 wurden bereits am Nachmittag des ersten Tages der Expositionsphase (Versuchstag 15) bei drei Tieren vorgefallene, gerötete Nickhäute festgestellt, welche auch im weiteren Verlauf der Phase wiederholt beobachtet werden konnten. Teilweise wirkten die Bulbi leicht eingesunken (Abbildung 6, Abbildung 7). Ein Tier der Gruppe zeigte nur einmalig, ein Weiteres nie vorgefallene, gerötete Nickhäute.



Abbildung 7: Rötung und Vorfall der Nickhaut. Deutlicher Vorfall und Rötung an verschiedenen Tagen der Expositionsphase (links und Mitte); Nickhaut unauffällig ab dem dritten Tag der Nachphase (rechts).

4.2.6.3 Gesteigerte Nasensekretion, Hypersalivation

In Gruppe 1 zeigte sich während der ersten zwei, bei Gruppe 2 während der ersten drei Tage der Expositionsphase eine gesteigerte Nasensekretion sowie Hypersalivation (Abbildung 8, Abbildung 9). Diese Veränderungen betrafen nicht alle Tiere und waren an den restlichen Tagen der Expositionsphase nicht mehr feststellbar.

4.2.6.4 Rekonvaleszenz während der Nachphase

In den ersten beiden Tagen der Nachphase (Versuchstag 21 und 22) zeigten sich in beiden Gruppen bei den auch zuvor betroffenen Tieren weiterhin vorgefallene, gerötete Nickhäute. Es wurden erneut bei einzelnen Tieren beider Gruppen Hypersalivation und eine gesteigerte Nasensekretion beobachtet. Ab dem zweiten Tag der Nachphase wirkten die Tiere der Gruppe 1, ab dem dritten Tag auch die Tiere der Gruppe 2 zunehmend wacher. Ab dem dritten Tag der Nachphase (Versuchstag 23) konnten keine veränderten Verhaltensweisen und andere Auffälligkeiten mehr beobachtet werden.



Abbildung 8: Gesteigerte Nasensekretion und herauslaufende Sekretfäden.



Abbildung 9: Hypersalivation mit Pfützenbildung am Boden.

4.3 Ergebnisse der Messungen der Kuhmilch

4.3.1 Tagesmilchleistung

Tabelle 10 zeigt die Entwicklung der mittleren Tagesmilchleistung je Tier (kg) in den beiden Gruppen in Abhängigkeit von der Versuchsphase. Innerhalb von Gruppe 1 sank die mittlere Tagesmilchleistung von 25,86 kg in der Kontrollphase zunächst auf 24,50 kg in der Gewöhnungsphase ab ($p < 0,01$). Während der cannabinoideichen Fütterung in der Expositionsphase verringerte sich die tägliche Milchleistung weiter auf 21,93 kg ($p < 0,001$ im Vergleich zur Kontrollphase), um in der Nachphase mit 24,86 kg in etwa wieder das Niveau der Kontroll- sowie der Gewöhnungsphase zu erreichen ($p = 0,705$ bzw. $p = 0,561$). Bei

Gruppe 2 unterschieden sich die Kontroll- und Gewöhnungsphase hinsichtlich der mittleren Tagesmilchleistung von jeweils 22,81 kg nicht voneinander ($p = 0,535$). Während der Expositionsphase sank die tägliche mittlere Milchleistung der Tiere auf 20,42 kg ($p < 0,01$ im Vergleich zur Kontrollphase). In der Nachphase überstieg die tägliche mittlere Milchleistung mit 25,53 kg das Ausgangsniveau der Kontrollphase ($p < 0,05$).

Die beiden Gruppen unterschieden sich während der Kontroll- und Expositionsphase hinsichtlich ihrer Milchleistung signifikant voneinander ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$), nicht jedoch während der Gewöhnungs- und Nachphase ($p = 0,787$ bzw. $p = 0,167$).

Tabelle 10: Tagesmilchleistung in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase in kg je Tier (Median (Minimum – Maximum))

Phase	Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)	p (Gruppen)
Kontrollphase (CB = 0)	25,86 ^c (21,69 – 29,54)	22,81 ^b (18,89 – 33,64)	< 0,01
Gewöhnungsphase (CB ↓)	24,50 ^{ab} (18,72 – 33,36)	22,81 ^{bc} (19,84 – 30,46)	0,787
Expositionsphase (CB ↑)	21,93 ^a (18,82 – 27,62)	20,42 ^a (15,68 – 27,11)	< 0,05
Nachphase (CB = 0)	24,68 ^{bc} (21,39 – 28,29)	25,53 ^c (18,62 – 36,16)	0,167

^{abc} Unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Phasen innerhalb der Gruppe ($p < 0,05$), CB: Cannabinoidgehalt im Futter

Den zeitlichen Verlauf der mittleren Milchleistung je Tier in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag zeigt Abbildung 10. Während der Gewöhnungsphase bewegte sich die mittlere Milchleistung je Tier bei beiden Gruppen bis auf eine Ausnahme (Versuchstag 10, Gruppe 1: 85 %) im Bereich von 93–107 % des Milchleistungsniveaus der Kontrollphase. Am ersten Tag der cannabinoidreichen Fütterung (Versuchstag 15) betrug die mittlere Milchleistung in den beiden Gruppen 97 (Gruppe 1) bzw. 99 % (Gruppe 2) des Niveaus der Kontrollphase. Anschließend fiel die mittlere Milchleistung in beiden Gruppen bis auf eine Ausnahme (Versuchstag 17, Gruppe 2: 98 %) auf 79–89 % des Milchleistungsniveaus der Kontrollphase. Bereits am ersten Tag der Nachphase (Versuchstag 21) erreichte die Milchleistung in beiden Gruppen mit 90 (Gruppe 1) bzw. 93 % (Gruppe 2) ungefähr das Niveau der Kontrollphase. Anschließend bewegte sich die Milchleistung mit 91–103 % bei Gruppe 1

ungefähr auf dem Niveau der Kontrollphase, wogegen es bei Gruppe 2 mit 99–124 % teils deutlich überschritten wurde.

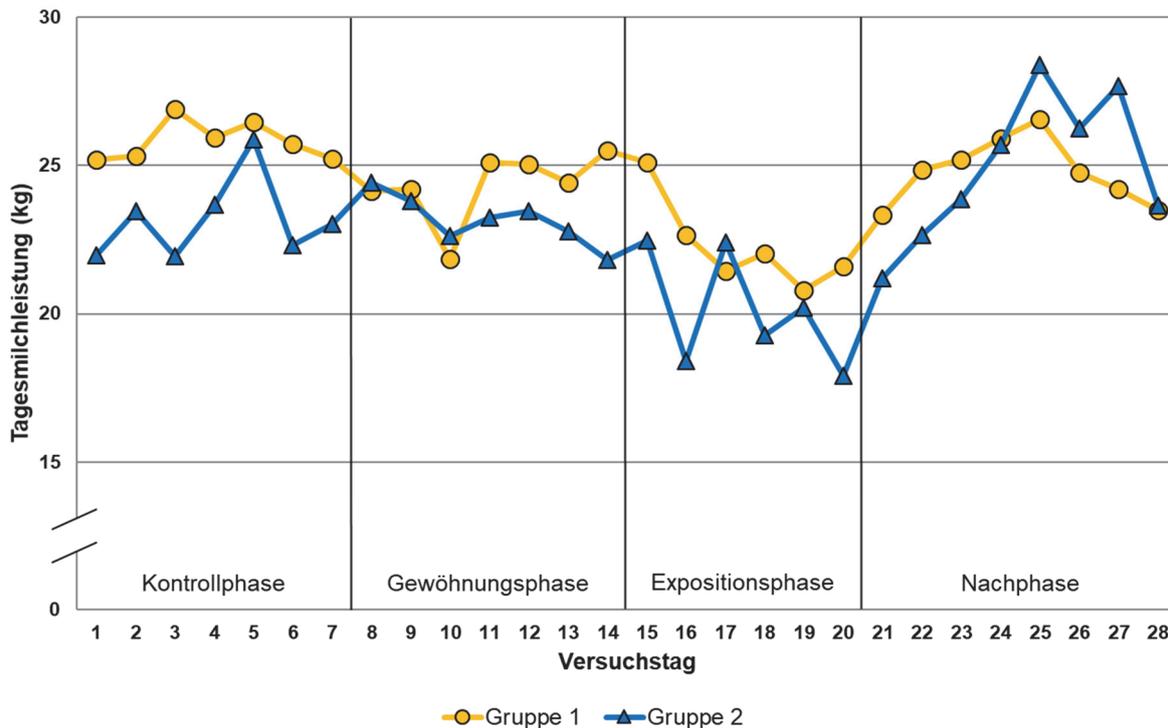


Abbildung 10: Verlauf der Tagesmilchleistung in kg je Tier in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag (Median)

4.3.2 Milchinhaltstoffe

Tabelle 11 zeigt die Entwicklung der verschiedenen Milchinhaltstoffe in den beiden Gruppen in Abhängigkeit von der Versuchsphase.

4.3.2.1 Fettgehalt

Der mittlere prozentuale Fettgehalt im Tagesgemelk stieg in Gruppe 1 im Verlauf des Versuchs leicht von 3,9 % auf 4,3 % an. In Gruppe 2 bewegte sich der mittlere prozentuale Fettgehalt im Tagesgemelk während des Versuchs im Bereich von 4,2–4,5 %. Der niedrigste Gehalt wurde während der Expositionsphase erreicht. Zeitgleich fiel die Kuh mit der subklinischen Ketose in dieser Phase durch einen hohen Milchfettgehalt (Maximalgehalt: 6,7 %) auf. Globale signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Phasen konnten bei beiden Gruppen nicht festgestellt werden ($p_{\text{Gruppe 1}} = 0,272$, $p_{\text{Gruppe 2}} = 0,704$). Die beiden Versuchsgruppen unterschieden sich in den einzelnen Versuchsphasen nicht signifikant im prozentualen Fettgehalt des Tagesgemelks voneinander ($p = 0,190$ bis $0,730$).

Tabelle 11: Milchhaltsstoffe im Tagesgemelk in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchsphase je Tier (Median (Minimum – Maximum))

	Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)	Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)	Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)	Gruppe 1 (n = 4)	Gruppe 2 (n = 5)
	Fett %		Eiweiß %		Laktose %		Quotient Fett:Eiweiß	
Kontrollphase (CB = 0)	3,9 (3,6 – 4,5)	4,4 (3,4 – 5,4)	3,6 (3,5 – 3,8)	3,8 (2,7 – 3,8)	4,8 (4,6 – 4,9)	4,8 ^{ab} (4,6 – 5,0)	1,1 (1,0 – 1,2)	1,2 (1,0 – 2,0)
Gewöhnungsphase (CB ↓)	4,0 (3,4 – 4,3)	4,5 (4,0 – 6,7)	3,6 (3,5 – 3,9)	3,8 (3,4 – 3,9)	4,8 (4,6 – 5,0)	4,6 ^a (4,3 – 5,0)	1,1 (0,9 – 1,2)	1,2 (1,1 – 1,9)
Expositionsphase (CB ↑)	4,1 (3,6 – 5,3)	4,2 (3,8 – 5,3)	3,7 (3,6 – 3,9)	3,7 (2,7 – 3,9)	4,9 (4,7 – 5,0)	4,8 ^{ab} (4,6 – 5,2)	1,1 (1,0 – 1,4)	1,2 (1,1 – 2,0)
Nachphase (CB = 0)	4,3 (3,9 – 4,6)	4,5 (4,2 – 4,7)	3,6 (3,5 – 3,9)	3,6 (3,0 – 3,9)	4,7 (4,6 – 4,9)	4,9 ^b (4,6 – 5,0)	1,2 (1,0 – 1,2)	1,3 (1,1 – 1,5)
	Trockenmasse %		fettfreie Trockenmasse %		Zellzahl x1000/ml		Harnstoff mmol/l	
Kontrollphase (CB = 0)	12,9 (12,7 – 14,0)	13,6 (12,1 – 14,2)	9,1 (8,9 – 9,4)	9,1 (8,2 – 9,5)	215,5 (31,2 – 551,4)	74,3 (15,7 – 1167,4)	4,8 (4,1 – 4,9)	5,1 ^a (3,3 – 5,5)
Gewöhnungsphase (CB ↓)	13,0 (12,5 – 13,9)	13,7 (12,7 – 15,2)	9,0 (8,9 – 9,6)	9,2 (8,5 – 9,5)	201,4 (18,5 – 269,9)	106,3 (15,2 – 116,5)	4,6 (4,3 – 4,8)	4,9 ^a (4,0 – 5,5)
Expositionsphase (CB ↑)	13,2 (12,8 – 13,8)	13,7 (12,4 – 15,6)	9,1 (8,5 – 9,3)	9,2 (8,2 – 9,6)	169,7 (25,2 – 311,7)	52,9 (16,9 – 102,2)	4,8 (4,5 – 5,5)	6,4 ^b (4,0 – 6,7)
Nachphase (CB = 0)	13,1 (13,0 – 14,0)	13,6 (12,9 – 14,0)	9,0 (8,8 – 9,5)	9,1 (8,5 – 9,6)	180,1 (27,8 – 217,9)	44,7 (15,0 – 264,3)	4,4 (4,3 – 6,0)	4,7 ^a (3,7 – 4,9)

^{ab} Unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Phasen innerhalb der Gruppe ($p < 0,05$), keine signifikanten Unterschiede innerhalb einer Phase zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,111-1,000$), CB: Cannabinoidgehalt im Futter

4.3.2.2 Eiweißgehalt

Der mittlere prozentuale Eiweißgehalt des Tagesgemelks lag bei Gruppe 1 während der vier Versuchsphasen bei 3,6–3,7 %. Bei Gruppe 2 sank der mittlere prozentuale Eiweißgehalt des Tagesgemelks im Laufe des Versuchs leicht von 3,8 % auf 3,6 % ab. Globale signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Phasen konnten bei beiden Gruppen nicht festgestellt werden ($p_{\text{Gruppe 1}} = 0,212$, $p_{\text{Gruppe 2}} = 0,207$). Die beiden Versuchsgruppen unterschieden sich in den einzelnen Versuchsphasen nicht signifikant im prozentualen Eiweißgehalt des Tagesgemelks voneinander ($p = 0,730$ bis $0,905$).

4.3.2.3 Laktosegehalt

Der mittlere prozentuale Laktosegehalt des Tagesgemelks lag bei Gruppe 1 während der vier Versuchsphasen bei 4,7–4,9 %. Globale signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Phasen konnten nicht festgestellt werden ($p = 0,050$). Bei Gruppe 2 sank der mittlere prozentuale Laktosegehalt des Tagesgemelks leicht von 4,8 % in der Kontrollphase auf 4,6 % in der Gewöhnungsphase. Zwischen Gewöhnungs- und Nachphase stieg der Gehalt signifikant auf 4,9 % ($p < 0,05$). Die beiden Versuchsgruppen unterschieden sich in den einzelnen Versuchsphasen nicht signifikant im prozentualen Laktosegehalt des Tagesgemelks voneinander ($p = 0,190$ bis $1,000$).

4.3.2.4 Trockenmassegehalt

Der mittlere prozentuale Trockenmassegehalt des Tagesgemelks lag bei Gruppe 1 während der vier Versuchsphasen bei 12,9–13,2 %. In Gruppe 2 betrug der mittlere prozentuale Trockenmassegehalt des Tagesgemelks während der vier Versuchsphasen 13,6–13,7 %. Globale signifikante Unterschiede zwischen den Phasen konnten bei beiden Gruppen nicht festgestellt werden ($p_{\text{Gruppe 1}} = 0,392$, $p_{\text{Gruppe 2}} = 0,989$). Die beiden Versuchsgruppen unterschieden sich in den einzelnen Versuchsphasen nicht signifikant im prozentualen Trockenmassegehalt des Tagesgemelks voneinander ($p = 0,413$ bis $0,905$).

Der mittlere prozentuale fettfreie Trockenmassegehalt des Tagesgemelks lag während der vier Versuchsphasen bei Gruppe 1 bei 9,0–9,1 %, bei Gruppe 2 bei 9,1–9,2 %. Globale signifikante Unterschiede zwischen den Phasen konnten bei beiden Gruppen nicht festgestellt werden ($p_{\text{Gruppe 1}} = 0,416$, $p_{\text{Gruppe 2}} = 0,668$). Die beiden Versuchsgruppen unterschieden sich in den einzelnen Versuchsphasen nicht signifikant im prozentualen fettfreien Trockenmassegehalt des Tagesgemelks voneinander ($p = 0,730$ bis $0,905$).

4.3.2.5 Zellzahl

Die mittlere Zellzahl pro ml des Tagesgemelks sank bei Gruppe 1 zwischen Kontroll- und Expositionsphase von 215.500 auf 169.700 Zellen/ml und stieg dann auf 180.100 Zellen/ml in der Nachphase an. Bei Gruppe 2 stieg die mittlere Zellzahl von der Kontroll- zur

Gewöhnungsphase von 74.300 auf 106.300 Zellen/ml und fiel anschließend bis auf 44.700 Zellen/ml in der Nachphase. Globale signifikante Unterschiede zwischen den Phasen konnten bei beiden Gruppen nicht festgestellt werden ($p_{\text{Gruppe 1}} = 0,552$, $p_{\text{Gruppe 2}} = 0,724$). Die beiden Versuchsgruppen unterschieden sich in den einzelnen Versuchsphasen nicht signifikant bezüglich der Zellzahl pro ml Tagesgemelk voneinander ($p = 0,190$ bis $0,730$). Die optimale Zellzahl von < 100.000 Zellen pro ml Tagesgemelk wurde in beiden Gruppen von mehreren Tieren während aller Versuchsphasen überschritten. Zu einer Überschreitung des akzeptablen Bereichs (100.000 bis 200.000 Zellen/ml) kam es in Gruppe 1 bei einem bis drei Tieren während aller Versuchsphasen, bei Gruppe 2 jeweils durch ein Tier während der Kontroll- und der Nachphase. Ursächlich für die erhöhten Gehalte im Tagesgemelk waren hohe Zellzahlen im Abendgemelk. Bei Werten > 200.000 Zellen/ml im Abendgemelk konnte in den meisten Fällen im darauffolgenden Morgengemelk oder spätestens während einer zusätzlichen Kontrollbeprobung (Daten nicht enthalten) ein Abfall der Zellzahl auf < 200.000 Zellen/ml festgestellt werden. In beiden Gruppen fiel während der Kontrollphase jeweils ein Tier durch erhöhte Zellzahlen im Tagesgemelk auf (Gruppe 1: 551.400 Zellen/ml, Gruppe 2: 1.167.400 Zellen/ml), welche erst nach antibiotischer Behandlung den akzeptablen Bereich von < 200.000 Zellen/ml erreichten.

4.3.2.6 Harnstoffgehalt

Der mittlere Harnstoffgehalt (mmol/l) des Tagesgemelks lag während der vier Versuchsphasen bei Gruppe 1 bei 4,4–4,8 mmol/l. Globale signifikante Unterschiede innerhalb der Versuchsphasen konnten bei Gruppe 1 nicht festgestellt werden ($p = 0,287$). Bei Gruppe 2 stieg der mittlere Harnstoffgehalt signifikant von 5,1 bzw. 4,9 mmol/l während der ersten beiden Versuchsphasen auf 6,4 mmol/l während der Expositionsphase ($p < 0,05$). Anschließend fiel er mit 4,7 mmol/l in der Nachphase leicht unter das Niveau am Versuchsbeginn. Die beiden Versuchsgruppen unterschieden sich in den einzelnen Versuchsphasen nicht signifikant im Harnstoffgehalt des Tagesgemelks voneinander ($p = 0,190$ bis $0,905$). Der optimale Harnstoffgehalt von 2,5–5,0 mmol/l Milch wurde von einer Kuh aus Gruppe 1 während der Expositions- und während der Nachphase mit 5,5 bzw. 6,0 mmol/l überschritten. In Gruppe 2 überschritten drei Kühe während der Kontrollphase (5,1–5,5 mmol/l), eine Kuh während der Gewöhnungsphase (5,5 mmol/l) und vier Kühe während der Expositionsphase (5,5–6,7 mmol/l) den Optimalbereich.

4.3.2.7 Fett-Eiweiß-Quotient

Der mittlere Fett-Eiweiß-Quotient des Tagesgemelks lag während der vier Versuchsphasen bei Gruppe 1 bei 1,1–1,2 und bei Gruppe 2 bei 1,2–1,3. Globale signifikante Unterschiede zwischen den Phasen konnten bei beiden Gruppen nicht festgestellt werden ($p_{\text{Gruppe 1}} = 0,443$, $p_{\text{Gruppe 2}} = 0,896$). Die beiden Versuchsgruppen unterschieden sich in den einzelnen

Versuchsphasen nicht signifikant im Fett-Eiweiß-Quotient des Tagesgemelks voneinander ($p = 0,111$ bis $0,730$). Der Optimalbereich von 1,0 bis 1,4 wurde in Gruppe 1 während der Gewöhnungsphase von einem Tier mit 0,9 leicht unterschritten und in Gruppe 2 von der Kuh mit der subklinischen Ketose mit 1,5–2,0 während des gesamten Versuchs überschritten.

4.4 Ergebnisse der Cannabinoidanalytik

4.4.1 Cannabinoidaufnahme durch die Versuchskühe

Während der Kontroll- und der Nachphase lag der Cannabinoidgehalt des Futters unter der Nachweisgrenze. Tabelle 12 zeigt die tägliche durchschnittliche Cannabinoidaufnahme der beiden Gruppen in mg je Tier (MW \pm SD) während der Gewöhnungs- und der Expositionsphase. Erwartungsgemäß stieg die durchschnittliche Cannabinoidaufnahme im Verlauf der Gewöhnungsphase durch die schrittweise Erhöhung des Hanfanteils in der Ration an.

Das Verhältnis der Cannabinoidaufnahme von Gruppe 1 zu Gruppe 2 betrug während der ersten beiden Tage der Gewöhnungsphase rund 1:1. Anschließend nahm Gruppe 2 durch die geringere Futteraufnahme weniger Cannabinoide als Gruppe 1 auf (Verhältnis 1:0,8). Während der Expositionsphase war die Cannabinoidaufnahme der Gruppe 2 durchschnittlich 1,6-mal höher als die der Gruppe 1. Das Verhältnis der Aufnahme von CBD: Δ^9 -THC betrug während der Gewöhnungsphase 13,8:1 und während der Expositionsphase 6,6:1 in beiden Gruppen.

4.4.1.1 Δ^9 -THC

Die Aufnahme von Δ^9 -THC stieg im Verlauf der Gewöhnungsphase bei Gruppe 1 von durchschnittlich 18,4 auf 63,7 mg und bei Gruppe 2 von 19,0 auf 50,3 mg. Während der Expositionsphase betrug die durchschnittliche Δ^9 -THC-Aufnahme 1.036 mg für Gruppe 1 und 1663 mg für Gruppe 2. Die durchschnittliche Dosis der Tiere lag in dieser Phase bei Gruppe 1 bei $1,62 \pm 0,29$ (0,61–2,04) mg Δ^9 -THC/kg KGW und bei Gruppe 2 bei $2,78 \pm 0,90$ (0,29–4,26) mg Δ^9 -THC/kg KGW.

4.4.1.2 Δ^9 -THCA

Die Aufnahme von Δ^9 -THCA stieg im Verlauf der Gewöhnungsphase bei Gruppe 1 von durchschnittlich 2,34 auf 8,11 mg und bei Gruppe 2 von 2,43 mg auf 6,41 mg. Während der Expositionsphase betrug die durchschnittliche Δ^9 -THCA-Aufnahme 58,6 mg für Gruppe 1 und 94,0 mg für Gruppe 2. Die durchschnittliche Dosis der Tiere lag in dieser Phase bei Gruppe 1 bei $0,09 \pm 0,02$ (0,03–0,12) mg Δ^9 -THCA/kg KGW und bei Gruppe 2 bei $0,16 \pm 0,05$ (0,02–0,24) mg Δ^9 -THCA/kg KGW.

Tabelle 12: Tägliche durchschnittliche Cannabinoidaufnahme je Tier während der Gewöhnungs- und der Expositionsphase in den beiden Versuchsgruppen in mg (MW \pm SD).

	Gewöhnungsphase				Expositionsphase			
	Versuchstag 8–9		Versuchstag 10–11		Versuchstag 12–14		Versuchstag 15–20	
	Gruppe 1 MW \pm SD	Gruppe 2 MW \pm SD	Gruppe 1 MW \pm SD	Gruppe 2 MW \pm SD	Gruppe 1 MW \pm SD	Gruppe 2 MW \pm SD	Gruppe 1 MW \pm SD	Gruppe 2 MW \pm SD
Δ^9 -THC	18,4 \pm 2,57	19,0 \pm 4,14	41,1 \pm 4,41	34,7 \pm 8,14	63,7 \pm 5,23	50,3 \pm 12,4	1.036 \pm 179	1.663 \pm 553
Δ^9 -THCA	2,34 \pm 0,33	2,43 \pm 0,53	5,23 \pm 0,56	4,41 \pm 1,04	8,11 \pm 0,67	6,41 \pm 1,59	58,6 \pm 10,2	94,0 \pm 31,3
Δ^9 -THCV	0,08 \pm 0,01	0,08 \pm 0,02	0,17 \pm 0,02	0,14 \pm 0,03	0,26 \pm 0,02	0,21 \pm 0,05	10,3 \pm 1,79	16,6 \pm 5,52
CBD	254 \pm 35,5	263 \pm 57,1	567 \pm 60,9	479 \pm 112	880 \pm 72,2	695 \pm 172	6.857 \pm 1.188	11.007 \pm 3.660
CBN	2,97 \pm 0,42	3,07 \pm 0,67	6,63 \pm 0,71	5,60 \pm 1,31	10,3 \pm 0,84	8,12 \pm 2,01	32,1 \pm 5,56	51,5 \pm 17,1
CBDV	1,61 \pm 0,23	1,67 \pm 0,36	3,60 \pm 0,39	3,04 \pm 0,71	5,59 \pm 0,46	4,41 \pm 1,09	372 \pm 64,4	597 \pm 198

4.4.1.3 Δ^9 -THCV

Die Aufnahme von Δ^9 -THCV stieg im Verlauf der Gewöhnungsphase bei Gruppe 1 von durchschnittlich 0,08 auf 0,26 mg und bei Gruppe 2 von 0,08 auf 0,21 mg. Während der Expositionsphase betrug die durchschnittliche Δ^9 -THCV-Aufnahme 10,3 mg für Gruppe 1 und 16,6 mg für Gruppe 2. Die durchschnittliche Dosis der Tiere lag in dieser Phase bei Gruppe 1 bei $0,02 \pm 0,003$ (0,006–0,020) mg Δ^9 -THCV/kg KGW und bei Gruppe 2 bei $0,03 \pm 0,009$ (0,003–0,043) mg Δ^9 -THCV/kg KGW.

4.4.1.4 CBD

Die Aufnahme von CBD stieg im Verlauf der Gewöhnungsphase bei Gruppe 1 von durchschnittlich 254 auf 880 mg und bei Gruppe 2 von 263 auf 695 mg. Während der Expositionsphase betrug die durchschnittliche CBD-Aufnahme 6.857 mg für Gruppe 1 und 11.007 mg für Gruppe 2. Die durchschnittliche Dosis der Tiere lag in dieser Phase bei Gruppe 1 bei $10,7 \pm 1,93$ (4,03–13,5) mg CBD/kg KGW und bei Gruppe 2 bei $18,4 \pm 5,93$ (1,93–28,2) mg CBD/kg KGW.

4.4.1.5 CBN

Die Aufnahme von CBN stieg im Verlauf der Gewöhnungsphase bei Gruppe 1 von durchschnittlich 2,97 auf 10,3 mg und bei Gruppe 2 von 3,07 auf 8,12 mg. Während der Expositionsphase betrug die durchschnittliche CBN-Aufnahme 32,1 mg für Gruppe 1 und 51,5 mg für Gruppe 2. Die durchschnittliche Dosis der Tiere lag in dieser Phase bei Gruppe 1 bei $0,05 \pm 0,009$ (0,02–0,06) mg CBN/kg KGW und bei Gruppe 2 bei $0,09 \pm 0,03$ (0,01–0,13) mg CBN/kg KGW.

4.4.1.6 CBDV

Die Aufnahme von CBDV stieg im Verlauf der Gewöhnungsphase bei Gruppe 1 von durchschnittlich 1,61 auf 5,59 mg und bei Gruppe 2 von 1,67 auf 4,41 mg. Während der Expositionsphase betrug die durchschnittliche CBDV-Aufnahme 372 mg für Gruppe 1 und 597 mg für Gruppe 2. Die durchschnittliche Dosis der Tiere lag in dieser Phase bei Gruppe 1 bei $0,58 \pm 0,10$ (0,22–0,73) mg CBDV/kg KGW und bei Gruppe 2 bei $1,00 \pm 0,32$ (0,10–1,53) mg CBDV/kg KGW.

4.4.1.7 Δ^8 -THC, 11-OH-THC und THC-COOH

Da in den Hanfsilagen weder Δ^8 -THC noch einer der beiden Δ^9 -THC-Metaboliten 11-OH-THC bzw. THC-COOH nachgewiesen werden konnte (NWG: 1 μ g/kg), fand keine messbare Aufnahme der genannten Cannabinoide über das Futter durch die Versuchskühe statt.

4.4.2 Cannabinoidgehalt der Milchproben

Während der Kontrollphase waren keine Cannabinoide im Futter enthalten. Erwartungsgemäß waren während dieser Phase auch keine Cannabinoide in der Milch nachweisbar.

4.4.2.1 Δ^9 -THC

Den zeitlichen Verlauf des durchschnittlichen Δ^9 -THC-Gehalts in der Milch (in $\mu\text{g}/\text{kg}$) in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag zeigt Abbildung 11.

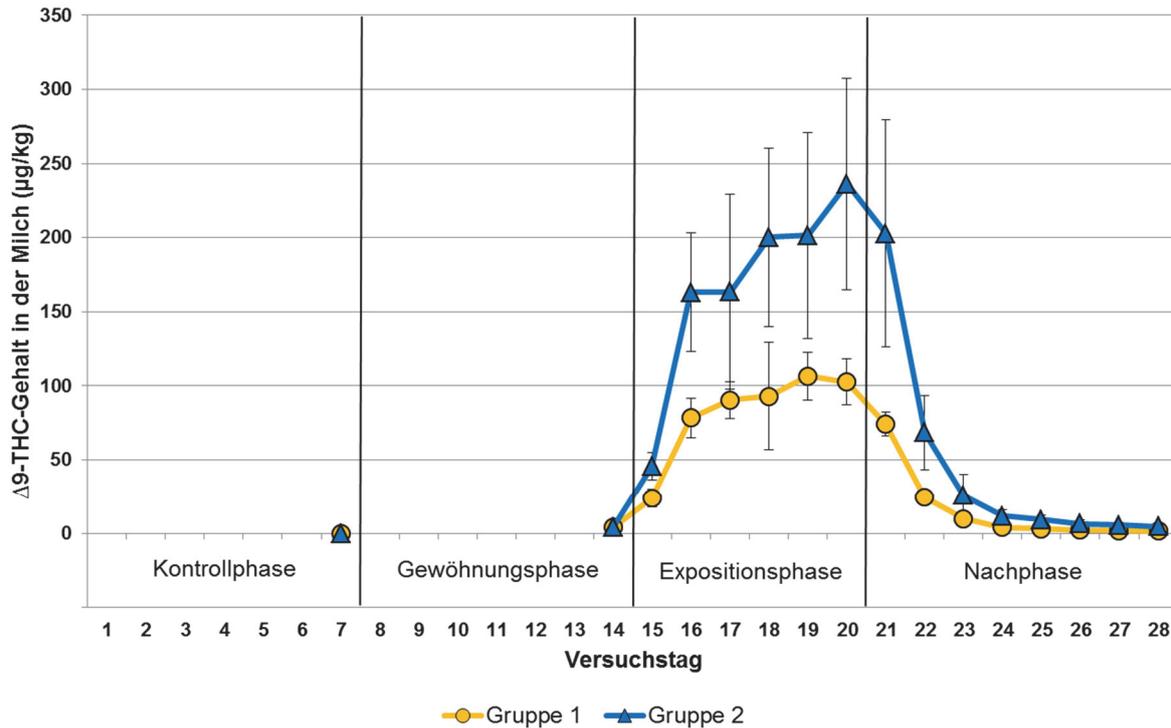


Abbildung 11: Durchschnittlicher Δ^9 -THC-Gehalt der Kuhmilch in $\mu\text{g}/\text{kg}$ in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag (MW \pm SD)

Am Ende der Gewöhnungsphase war durch die Verfütterung von Nutzhansilage mit geringem Cannabinoidgehalt in beiden Gruppen bereits Δ^9 -THC in Höhe von durchschnittlich $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ Milch nachweisbar ($p_{\text{Gruppen}} = 0,624$). Nach 24 Stunden Verfütterung von Nutzhansilage mit höherem Cannabinoidgehalt in der Expositionsphase war der durchschnittliche Δ^9 -THC-Gehalt der Milch in Gruppe 1 mit $24 \pm 6 \mu\text{g}/\text{kg}$ bzw. in Gruppe 2 mit $46 \pm 9 \mu\text{g}/\text{kg}$ ein 6- bzw. 12-faches höher als am Ende der Gewöhnungsphase. In den folgenden Tagen stieg der Δ^9 -THC-Gehalt der Milch weiter an, um ab dem dritten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 17) in Gruppe 1 mit $91\text{--}106 \mu\text{g}/\text{kg}$ (SD: $13\text{--}36 \mu\text{g}/\text{kg}$) annähernd konstant zu bleiben. In Gruppe 2 stieg der Δ^9 -THC-Gehalt der Milch von $163 \pm 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ am zweiten Tag bis auf $236 \pm 71 \mu\text{g}/\text{kg}$ am letzten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 16–20). Der durchschnittliche Δ^9 -THC-Gehalt in der Milch während der Expositionsphase (Versuchstag 16–20, exklusive

Anflutung) betrug 94 µg/kg (Gruppe 1) bzw. 193 µg/kg (Gruppe 2). Der höchste gemessene Δ^9 -THC-Gehalt in einer Milchprobe lag in Gruppe 1 bei 152 µg/kg und in Gruppe 2 bei 316 µg/kg. Während der nutzhanffreien Fütterung in der Nachphase nahm der Δ^9 -THC-Gehalt der Milch kontinuierlich ab. Am ersten Tag der Nachphase betrug der Δ^9 -THC-Gehalt der Milch nur noch durchschnittlich 72 % (74 ± 8 µg/kg, Gruppe 1) bzw. 86 % (203 ± 77 µg/kg, Gruppe 2), am zweiten Tag der Nachphase nur noch 23 % (24 ± 5 µg/kg, Gruppe 1) bzw. 29 % (68 ± 25 µg/kg, Gruppe 2) des Gehalts des letzten Tages der Expositionsphase. Am letzten Tag der Nachphase (Versuchstag 28) war bei allen Tieren noch Δ^9 -THC in der Milch nachweisbar (Gruppe 1: $1,4 \pm 0,4$ µg/kg, Gruppe 2: $4,6 \pm 0,8$ µg/kg). Die beiden Gruppen unterschieden sich während der Expositions- und der Nachphase signifikant hinsichtlich ihres Δ^9 -THC-Gehalts in der Milch ($p \leq 0,001$).

4.4.2.2 Δ^9 -THCA

Den zeitlichen Verlauf des durchschnittlichen Δ^9 -THCA-Gehalts in der Milch (in µg/kg) in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag zeigt Abbildung 12.

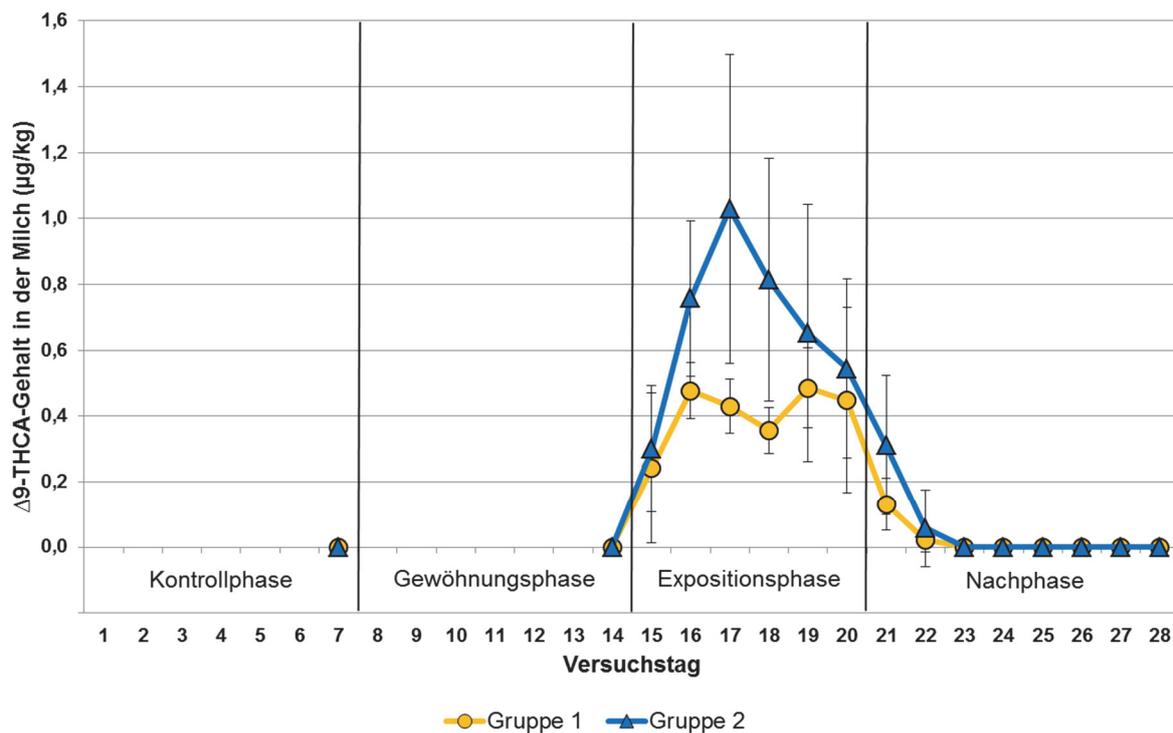


Abbildung 12: Durchschnittlicher Δ^9 -THCA-Gehalt der Kuhmilch in µg/kg in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag (MW \pm SD)

Am Ende der Gewöhnungsphase war in beiden Gruppen kein Δ^9 -THCA in der Milch nachweisbar (NWG: 0,1 µg/kg). Nach 24 Stunden Verfütterung von Nutzhanfsilage mit höherem Cannabinoidgehalt in der Expositionsphase lag der durchschnittliche Δ^9 -THCA-

Gehalt der Milch in Gruppe 1 bei $0,2 \pm 0,2 \mu\text{g/kg}$ und in Gruppe 2 bei $0,3 \pm 0,2 \mu\text{g/kg}$. Ab dem zweiten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 16) blieb der durchschnittliche Δ^9 -THCA-Gehalt der Milch in Gruppe 1 mit $0,4\text{--}0,5 \mu\text{g/kg}$ (SD: $0,1\text{--}0,3 \mu\text{g/kg}$) auf einem konstanten Niveau. In Gruppe 2 stieg der durchschnittliche Δ^9 -THCA-Gehalt in der Milch zunächst auf ein Maximum von $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/kg}$ am dritten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 17) und fiel dann bis zum Ende der Expositionsphase (Versuchstag 20) auf $0,5 \pm 0,3 \mu\text{g/kg}$. Der höchste gemessene Δ^9 -THCA-Gehalt in einer Milchprobe lag in Gruppe 1 bei $0,8 \mu\text{g/kg}$ und in Gruppe 2 bei $1,9 \mu\text{g/kg}$ Milch. Am ersten Tag der Nachphase betrug der Δ^9 -THCA-Gehalt der Milch nur noch durchschnittlich 29 % (Gruppe 1: $0,13 \pm 0,08 \mu\text{g/kg}$) bzw. 57 % (Gruppe 2: $0,31 \pm 0,21 \mu\text{g/kg}$), am zweiten Tag der Nachphase nur noch durchschnittlich 4 % (Gruppe 1: $0,02 \pm 0,04 \mu\text{g/kg}$) bzw. 11 % (Gruppe 2: $0,06 \pm 0,12 \mu\text{g/kg}$) des Gehalts des letzten Tages der Expositionsphase. Am dritten Tag der Nachphase war bei keinem Tier mehr Δ^9 -THCA in der Milch nachweisbar. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant während der Expositionsphase ($p < 0,01$), nicht jedoch während der Nachphase ($p = 0,665$) hinsichtlich ihres Δ^9 -THCA-Gehalts in der Milch.

4.4.2.3 Δ^9 -THCV

Den zeitlichen Verlauf des durchschnittlichen Δ^9 -THCV-Gehalts in der Milch (in $\mu\text{g/kg}$) in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag zeigt Abbildung 13.

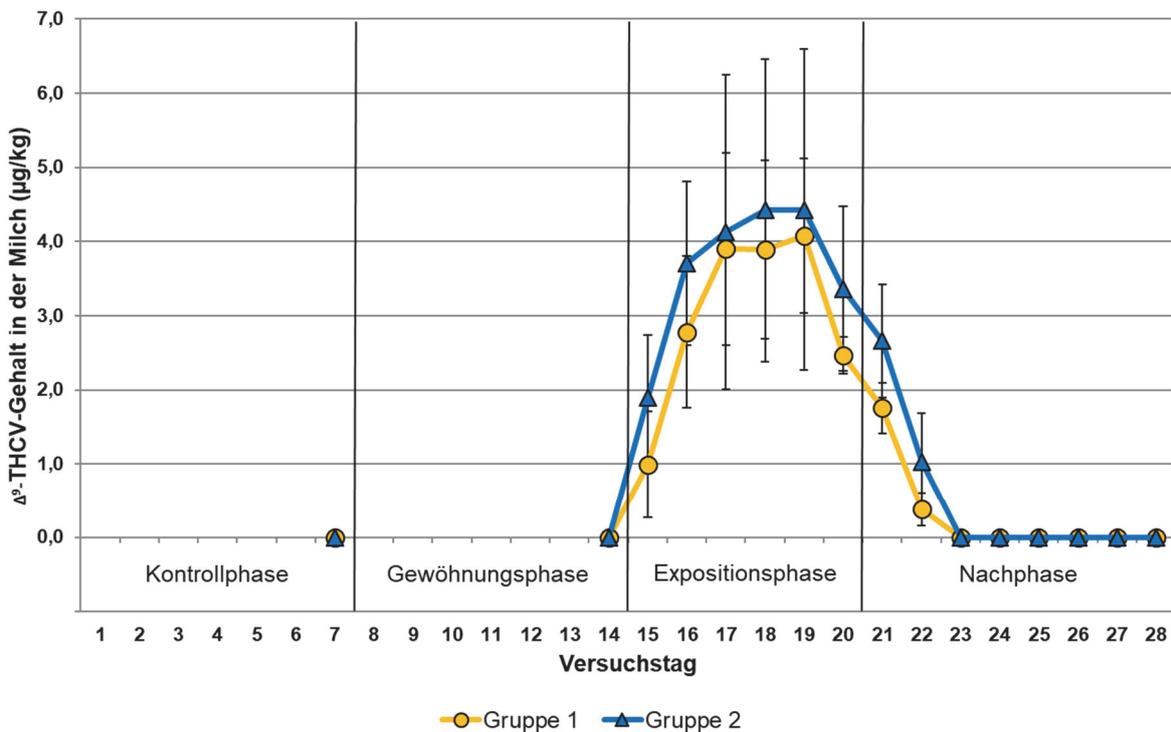


Abbildung 13: Durchschnittlicher Δ^9 -THCV-Gehalt der Kuhmilch in $\mu\text{g/kg}$ in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag (MW \pm SD)

Am Ende der Gewöhnungsphase war in beiden Gruppen kein Δ^9 -THCV in der Milch nachweisbar (NWG: 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Nach 24 Stunden Verfütterung von Nutzhanssilage mit höherem Cannabinoidgehalt in der Expositionsphase lag der durchschnittliche Δ^9 -THCV-Gehalt in der Milch in Gruppe 1 bei $1,0 \pm 0,7 \mu\text{g}/\text{kg}$ bzw. in Gruppe 2 bei $1,9 \pm 0,8 \mu\text{g}/\text{kg}$. Der durchschnittliche Δ^9 -THCV-Gehalt der Milch stieg anschließend weiter an und blieb ab dem dritten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 17) in Gruppe 1 mit rund 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (SD: 1,0–1,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) und in Gruppe 2 mit etwas über 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (SD: 2,0–2,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) zunächst auf einem konstanten Niveau. Am letzten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 20) fiel der Δ^9 -THCV-Gehalt der Milch in Gruppe 1 auf $2,5 \pm 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}$ und in Gruppe 2 auf $3,4 \pm 1,1 \mu\text{g}/\text{kg}$. Der höchste gemessene Δ^9 -THCV-Gehalt einer Milchprobe lag in Gruppe 1 bei 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und in Gruppe 2 bei 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Am ersten Tag der Nachphase betrug der Δ^9 -THCV-Gehalt der Milch nur noch durchschnittlich 72 % (Gruppe 1: $1,8 \pm 0,3 \mu\text{g}/\text{kg}$) bzw. 79 % (Gruppe 2: $2,7 \pm 0,8 \mu\text{g}/\text{kg}$), am zweiten Tag der Nachphase nur noch durchschnittlich 16 % (Gruppe 1: $0,4 \pm 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}$) bzw. 29 % (Gruppe 2: $1,0 \pm 0,7 \mu\text{g}/\text{kg}$) des Gehalts des letzten Tages der Expositionsphase. Am dritten Tag der Nachphase (Versuchstag 23) war bei keinem Tier mehr Δ^9 -THCV in der Milch nachweisbar. Die beiden Gruppen unterschieden sich weder in der Expositions- ($p = 0,347$) noch in der Nachphase ($p = 0,773$) signifikant hinsichtlich ihres Δ^9 -THCV-Gehalts in der Milch voneinander.

4.4.2.4 CBD

Den zeitlichen Verlauf des durchschnittlichen CBD-Gehalts in der Milch (in $\mu\text{g}/\text{kg}$) in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag zeigt Abbildung 14. Am Ende der Gewöhnungsphase war durch die Verfütterung von Nutzhanssilage mit geringem Cannabinoidgehalt in Gruppe 1 ein durchschnittlicher CBD-Gehalt von $27 \pm 8 \mu\text{g}/\text{kg}$ und in Gruppe 2 von $28 \pm 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ Milch detektierbar ($p_{\text{Gruppen}} = 1$). Nach 24 Stunden Verfütterung von Nutzhanssilage mit höherem Cannabinoidgehalt in der Expositionsphase war der durchschnittliche CBD-Gehalt der Milch in Gruppe 1 mit $101 \pm 32 \mu\text{g}/\text{kg}$ bzw. in Gruppe 2 mit $229 \pm 60 \mu\text{g}/\text{kg}$ ein 4- bzw. 8-faches höher als am Ende der Gewöhnungsphase. Am zweiten bis vierten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 16–18) blieb der durchschnittliche CBD-Gehalt der Milch in Gruppe 1 mit 325–348 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (SD: 116–181 $\mu\text{g}/\text{kg}$) annähernd konstant, um in den letzten beiden Tagen der Expositionsphase (Versuchstag 19–20) noch einmal auf bis zu $411 \pm 152 \mu\text{g}/\text{kg}$ anzusteigen. Bei Gruppe 2 blieb der durchschnittliche CBD-Gehalt der Milch ab dem zweiten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 16), bis auf einen moderaten Abfall am dritten Tag der Phase, mit 764–799 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (SD: 228–286 $\mu\text{g}/\text{kg}$) auf einem annähernd konstanten Niveau, um am letzten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 20) auf $904 \pm 243 \mu\text{g}/\text{kg}$ anzusteigen. Der höchste gemessene CBD-Gehalt einer Milchprobe lag in Gruppe 1 bei 650 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und in Gruppe 2 bei 1224 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Am ersten Tag der Nachphase betrug

der CBD-Gehalt der Milch nur noch durchschnittlich 58 % (Gruppe 1: $237 \pm 69 \mu\text{g/kg}$) bzw. 85 % (Gruppe 2: $764 \pm 272 \mu\text{g/kg}$), am zweiten Tag der Nachphase nur noch 22 % (Gruppe 1: $90 \pm 21 \mu\text{g/kg}$) bzw. 28 % (Gruppe 2: $249 \pm 119 \mu\text{g/kg}$) des durchschnittlichen Gehalts des letzten Tages der Expositionsphase. Am letzten Tag der Nachphase (Versuchstag 28) war bei allen Tieren noch CBD in der Milch nachweisbar (Gruppe 1: $7,0 \pm 1,9 \mu\text{g/kg}$, Gruppe 2: $16,2 \pm 2,4 \mu\text{g/kg}$). Die beiden Gruppen unterschieden sich sowohl in der Expositionsphase ($p < 0,001$) als auch in der Nachphase ($p < 0,01$) signifikant hinsichtlich ihres CBD-Gehalts in der Milch voneinander.

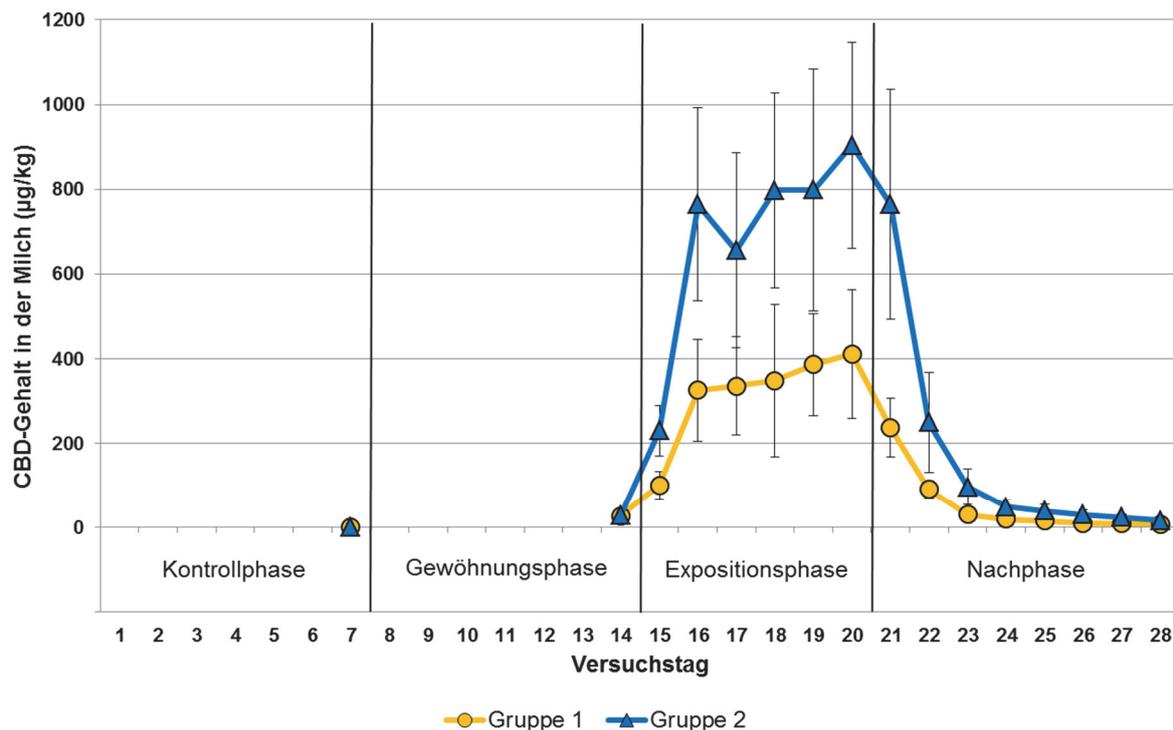


Abbildung 14: Durchschnittlicher CBD-Gehalt der Kuhmilch in $\mu\text{g/kg}$ in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag (MW \pm SD)

4.4.2.5 CBN

Den zeitlichen Verlauf des durchschnittlichen CBN-Gehalts in der Milch (in $\mu\text{g/kg}$) in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag zeigt Abbildung 15. Am Ende der Gewöhnungsphase war in beiden Gruppen kein CBN in der Milch nachweisbar (NWG: $0,1 \mu\text{g/kg}$). Nach 24 Stunden Verfütterung von Nutzanfilsilage mit höherem Cannabinoidgehalt in der Expositionsphase lag der durchschnittliche CBN-Gehalt in der Milch mit $0,1 \pm 0,1 \mu\text{g/kg}$ in Gruppe 1 und mit $0,3 \pm 0,1 \mu\text{g/kg}$ in Gruppe 2 nur knapp über der Nachweisgrenze. Im weiteren Verlauf der Expositionsphase blieb der durchschnittliche CBN-Gehalt der Milch in

Gruppe 1 mit 0,2–0,5 µg/kg (SD: 0,1–0,2 µg/kg) und in Gruppe 2 mit 1,0–1,2 µg/kg (SD: 0,2–0,4 µg/kg) annähernd konstant niedrig. Am letzten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 20) stieg der durchschnittliche CBN-Gehalt der Milch in Gruppe 1 auf $1,1 \pm 0,6$ µg/kg und in Gruppe 2 auf $1,8 \pm 0,7$ µg/kg. Der höchste gemessene CBN-Gehalt einer Milchprobe lag in Gruppe 1 bei 1,8 µg/kg und in Gruppe 2 bei 2,6 µg/kg. Am ersten Tag der Nachphase betrug der CBN-Gehalt der Milch nur noch durchschnittlich 72 % (Gruppe 1: $0,8 \pm 0,6$ µg/kg) bzw. 83 % (Gruppe 2: $1,5 \pm 0,5$ µg/kg), am zweiten Tag der Nachphase nur noch durchschnittlich 9 % (Gruppe 1: $0,1 \pm 0,1$ µg/kg) bzw. 22 % (Gruppe 2: $0,4 \pm 0,2$ µg/kg) der CBN-Gehalte des letzten Tages der Expositionsphase. Ab dem dritten (Gruppe 1) bzw. vierten Tag (Gruppe 2) der Nachphase war bei keinem Tier mehr CBN in der Milch nachweisbar. Die beiden Gruppen unterschieden sich in der Expositionsphase signifikant ($p < 0,001$) hinsichtlich ihres CBN-Gehalts in der Milch voneinander; nicht jedoch in der Nachphase ($p = 0,227$).

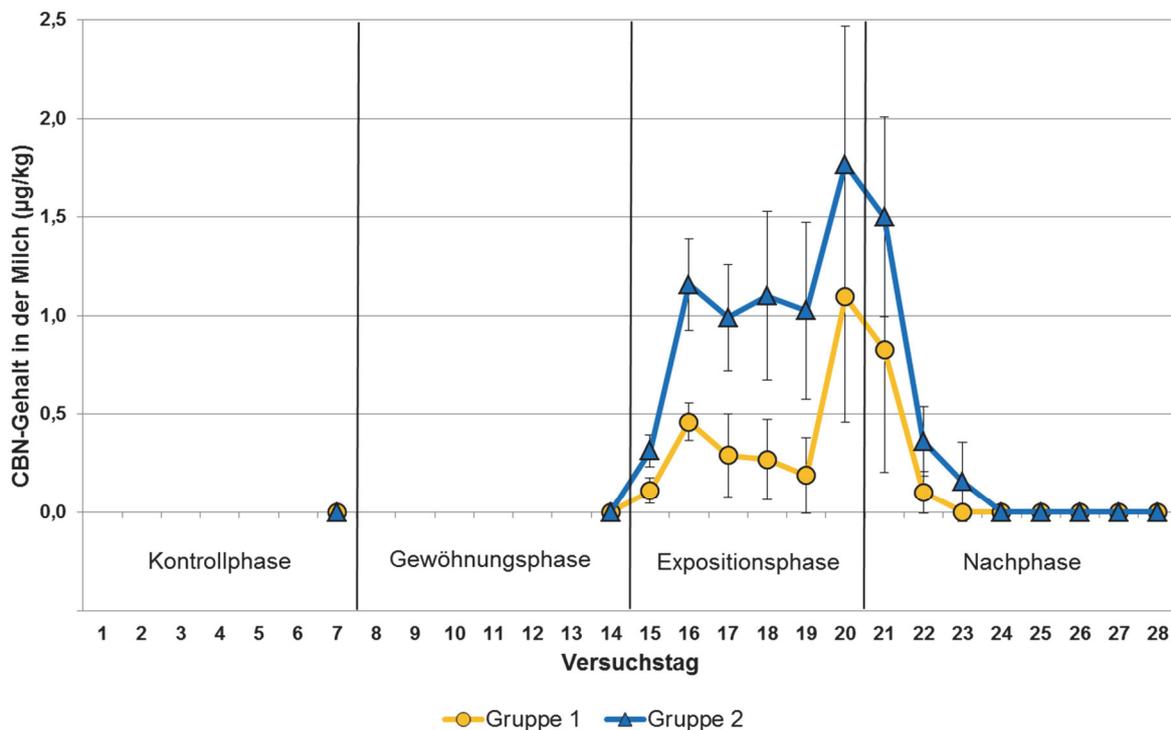


Abbildung 15: Durchschnittlicher CBN-Gehalt der Kuhmilch in µg/kg in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag (MW ± SD)

4.4.2.6 CBDV

Den zeitlichen Verlauf des durchschnittlichen CBDV-Gehalts in der Milch (in µg/kg) in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag zeigt Abbildung 16. Am Ende der

Gewöhnungsphase war in beiden Gruppen kein CBDV in der Milch nachweisbar (NWG: 0,1 µg/kg). Nach 24 Stunden Verfütterung von Nutzhansilage mit höherem Cannabinoidgehalt in der Expositionsphase lag der durchschnittliche CBDV-Gehalt in der Milch in Gruppe 1 bei $0,6 \pm 0,3$ µg/kg bzw. in Gruppe 2 bei $1,4 \pm 0,7$ µg/kg. Ab dem zweiten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 16) blieb der durchschnittliche CBDV-Gehalt in der Milch in Gruppe 1 mit rund 2 µg/kg (SD: 0,6–1,1 µg/kg) und in Gruppe 2 mit 4–5 µg/kg (SD: 1,5–2,9 µg/kg) auf einem konstanten Niveau. Am letzten Tag der Expositionsphase (Versuchstag 20) fiel der durchschnittliche CBDV-Gehalt der Milch in Gruppe 1 auf $1,1 \pm 0,2$ µg/kg und in Gruppe 2 auf $2,3 \pm 0,8$ µg/kg. Der höchste gemessene CBDV-Gehalt einer Milchprobe lag in Gruppe 1 bei 3,7 µg/kg und in Gruppe 2 bei 10,1 µg/kg. Am ersten Tag der Nachphase betrug der CBDV-Gehalt der Milch nur noch durchschnittlich 64 % (Gruppe 1: $0,7 \pm 0,2$ µg/kg) bzw. 91 % (Gruppe 2: $2,3 \pm 0,8$ µg/kg), am zweiten Tag der Nachphase nur noch durchschnittlich 18 % (Gruppe 1: $0,2 \pm 0,1$ µg/kg) bzw. 26 % (Gruppe 2: $0,6 \pm 0,2$ µg/kg) des Gehalts des letzten Tages der Expositionsphase. Ab dem dritten (Gruppe 1) bzw. vierten (Gruppe 2) Tag der Nachphase war bei keinem Tier mehr CBDV in der Milch nachweisbar. Die beiden Gruppen unterschieden sich in der Expositionsphase signifikant ($p < 0,001$) hinsichtlich ihres CBDV-Gehalts in den Milchproben voneinander; nicht jedoch in der Nachphase ($p = 0,221$).

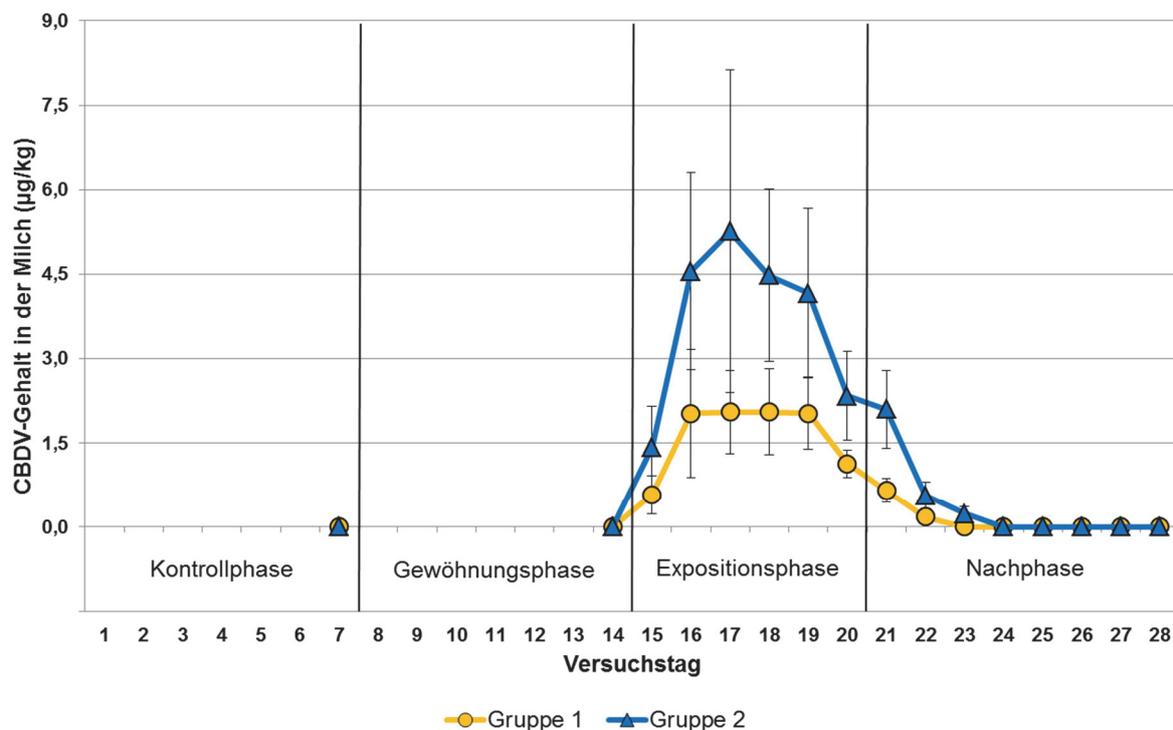


Abbildung 16: Durchschnittlicher CBDV-Gehalt der Kuhmilch in µg/kg in Abhängigkeit von Gruppe und Versuchstag (MW ± SD)

4.4.2.7 Δ^8 -THC, 11-OH-THC und THC-COOH

In den Milchproben konnte weder Δ^8 -THC (NWG: 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) noch einer der beiden Δ^9 -THC-Metaboliten 11-OH-THC bzw. THC-COOH nachgewiesen werden (NWG: 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

4.4.3 Transfer der Cannabinoide aus dem Futter in die Milch

4.4.3.1 Δ^9 -THC

Für den Übergang von Δ^9 -THC aus dem Futter in die Milch wurde für die neun Kühe aus den beiden Versuchsgruppen eine durchschnittliche Transferrate (Versuchstag 14 – 28) von $0,26 \pm 0,07$ % errechnet. Die Transferrate lag bei Gruppe 1 mit $0,22 \pm 0,04$ % (Minimum: 0,16; Maximum: 0,28) niedriger als bei Gruppe 2 mit $0,29 \pm 0,07$ % (Minimum: 0,21; Maximum: 0,42). Die Kuh mit der subklinischen Ketose hatte eine bis zu doppelt so hohe Δ^9 -THC-Transferrate wie die anderen Tiere der Gruppe (extremer Ausreißer). Die Transferrate von Gruppe 2 lag ohne diese Kuh bei $0,25 \pm 0,02$ % bzw. bei $0,24 \pm 0,04$ % für die verbleibenden acht Kühe.

4.4.3.2 Δ^9 -THCA

Für den Übergang von Δ^9 -THCA aus dem Futter in die Milch wurde für die neun Kühe aus den beiden Versuchsgruppen eine durchschnittliche Transferrate von $0,016 \pm 0,002$ % errechnet. Die Transferrate lag in beiden Gruppen annähernd gleich hoch und kein Tier fiel durch eine stark abweichende Transferrate auf (Minimum: 0,012; Maximum: 0,018).

4.4.3.3 Δ^9 -THCV

Für den Übergang von Δ^9 -THCV aus dem Futter in die Milch wurde für die neun Kühe aus den beiden Versuchsgruppen eine durchschnittliche Transferrate von $0,62 \pm 0,07$ % errechnet. Die Transferrate lag bei Gruppe 1 mit $0,74 \pm 0,24$ % (Minimum: 0,34; Maximum: 0,91; Median: 0,87 %) höher als bei Gruppe 2 mit $0,51 \pm 0,04$ % (Minimum: 0,45; Maximum: 0,56). Obwohl kein Tier in Gruppe 1 als Ausreißer definiert wurde, wichen in dieser Gruppe Mittelwert und Median mehr als 0,05 % voneinander ab, da eine Kuh nur eine 0,4-mal so hohe Transferrate wie die anderen Gruppentiere aufwies. Die Transferrate von Gruppe 1 lag ohne diese Kuh bei durchschnittlich $0,88 \pm 0,03$ % bzw. bei $0,65 \pm 0,18$ % für die verbleibenden acht Kühe.

4.4.3.4 CBD

Für den Übergang von CBD aus dem Futter in die Milch wurde für die neun Kühe aus den beiden Versuchsgruppen eine durchschnittliche Transferrate von $0,15 \pm 0,05$ % errechnet. Die Transferrate lag bei Gruppe 1 mit $0,13 \pm 0,05$ % (Minimum: 0,06; Maximum: 0,20) niedriger als bei Gruppe 2 mit $0,17 \pm 0,03$ % (Minimum: 0,14; Maximum: 0,24).

4.4.3.5 CBN

Für den Übergang von CBN aus dem Futter in die Milch wurde für die neun Kühe aus den beiden Versuchsgruppen eine durchschnittliche Transferrate von $0,054 \pm 0,034$ % errechnet. Die Transferrate lag bei Gruppe 1 mit $0,040 \pm 0,014$ % (Minimum: 0,028; Maximum: 0,063) niedriger als bei Gruppe 2 mit $0,065 \pm 0,040$ % (Minimum: 0,026; Maximum: 0,137).

4.4.3.6 CBDV

Für den Übergang von CBDV aus dem Futter in die Milch wurde für die neun Kühe aus den beiden Versuchsgruppen eine durchschnittliche Transferrate von $0,013 \pm 0,004$ % errechnet. Die Transferrate lag bei Gruppe 1 mit $0,011 \pm 0,005$ % (Minimum: 0,004; Maximum: 0,016) niedriger als bei Gruppe 2 mit $0,014 \pm 0,001$ % (Minimum: 0,013; Maximum: 0,016).

4.4.4 Cannabinoidgehalt der Blutplasmaprobe

Im Rahmen der vergleichenden Analytik der Blutplasmaprobe kam es zu unerwarteten Verlusten von Δ^9 -THC und anderen Cannabinoiden in Verbindung mit der β -Glucuronidase-Behandlung. In der Auswertung werden daher nur die Analyseergebnisse ohne vorherige enzymatische Spaltung der Blutplasmaprobe präsentiert.

Da während der Kontrollphase keine Cannabinoide im Futter enthalten waren, konnten diese während dieser Phase erwartungsgemäß auch nicht im Blutplasma nachgewiesen werden.

4.4.4.1 Δ^9 -THC

Am Ende der Gewöhnungsphase war durch die Verfütterung von Nutzhanssilage mit geringem Cannabinoidgehalt bei jeweils einem der zwei beprobten Tiere pro Gruppe ein Δ^9 -THC-Gehalt im Blutplasma in Höhe von $0,5 \mu\text{g/l}$ (Gruppe 1) bzw. $0,3 \mu\text{g/l}$ (Gruppe 2) nachweisbar. Bei den anderen beiden Tieren lag der Gehalt im Blutplasma unterhalb der Bestimmungsgrenze von $0,2 \mu\text{g/l}$. Am letzten Tag der cannabinoidreichen Fütterung in der Expositionsphase betragen die Δ^9 -THC-Gehalte des Blutplasmas $14,2$ und $7,2 \mu\text{g/l}$ bei den beiden Tieren der Gruppe 1 sowie $11,8$ und $14,0 \mu\text{g/l}$ bei den beiden Tieren der Gruppe 2. Am zweiten Tag der Nachphase war durch die hanffreie Fütterung der Δ^9 -THC-Gehalt des Blutplasmas bei den beiden Tieren der Gruppe 1 auf $3,4$ bzw. $2,8 \mu\text{g/l}$ und bei den beiden Tieren der Gruppe 2 auf $7,0$ bzw. $8,4 \mu\text{g/l}$ abgefallen. Die Δ^9 -THC-Gehalte der Milchproben lagen am Ende der Expositionsphase $5,9$ bzw. $12,9$ -fach (Gruppe 1) und $25,8$ bzw. $13,0$ -fach (Gruppe 2) über den Δ^9 -THC-Gehalten der entsprechenden Blutplasmaprobe.

4.4.4.2 Δ^9 -THCA

Am Ende der Gewöhnungsphase lag der Δ^9 -THCA-Gehalt im Blutplasma durch die Verfütterung von Nutzhanssilage mit geringem Cannabinoidgehalt bei den beprobten Tieren bei $4,5$ und $1,5 \mu\text{g/l}$ (Gruppe 1) sowie bei $2,9$ und $1,5 \mu\text{g/l}$ (Gruppe 2). Am letzten Tag der

cannabinoidreichen Fütterung in der Expositionsphase lag der Δ^9 -THCA-Gehalt des Blutplasmas bei 15,4 und 9,5 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 1) sowie bei 14,1 und 12,0 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 2). Am zweiten Tag der Nachphase war durch die hanffreie Fütterung der Δ^9 -THCA-Gehalt des Blutplasmas bei den beiden Tieren der Gruppe 1 auf 3,8 bzw. 2,9 $\mu\text{g/l}$ und bei den beiden Tieren der Gruppe 2 auf 5,5 bzw. 7,1 $\mu\text{g/l}$ abgefallen. Am Ende der Expositionsphase betrug der Δ^9 -THCA-Gehalt der Milchproben drei bis fünf Prozent des Δ^9 -THCA-Gehalts der entsprechenden Blutplasmaproben bei den vier beprobten Tieren.

4.4.4.3 Δ^9 -THCV

Weder während der Gewöhnungs- noch während der Nachphase war bei den jeweils zwei beprobten Kühen je Gruppe Δ^9 -THCV im Blutplasma nachweisbar. Am Ende der cannabinoidreichen Fütterung in der Expositionsphase konnte Δ^9 -THCV nur im Blutplasma der zwei Tiere der Gruppe 2 nachgewiesen werden, jedoch lag der Gehalt bei bzw. unter der Bestimmungsgrenze von 1,0 $\mu\text{g/l}$. Die Δ^9 -THCV-Gehalte der Milchproben lagen am Ende der Expositionsphase 4,5 und 4,4-fach (Gruppe 1) sowie 3,8 und 3,2-fach (Gruppe 2) über dem Δ^9 -THCV-Gehalt der entsprechenden Blutplasmaproben (upper bound-Ansatz).

4.4.4.4 CBD

Am Ende der Gewöhnungsphase lag der CBD-Gehalt im Blutplasma durch die Verfütterung von Nutzhansilage mit geringem Cannabinoidgehalt bei den beprobten Tieren bei 2,1 und 1,2 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 1) sowie bei 0,8 bzw. 1,1 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 2). Am letzten Tag der cannabinoidreichen Fütterung in der Expositionsphase betrugen die CBD-Gehalte der Blutplasmaproben 25,2 und 16,1 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 1) sowie 32,5 bzw. 37,6 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 2). Am zweiten Tag der Nachphase war durch die hanffreie Fütterung der CBD-Gehalt des Blutplasmas bei den beprobten Tieren auf 9,6 und 7,2 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 1) bzw. auf 14,2 und 22,5 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 2) abgefallen. Am Ende der Expositionsphase lag der CBD-Gehalt der Milchproben 10,6 und 17,8-fach (Gruppe 1) sowie 32,3 und 24,3-fach (Gruppe 2) über den Gehalten der entsprechenden Blutplasmaproben.

4.4.4.5 CBDV

Während der Gewöhnungsphase war bei den jeweils zwei beprobten Kühen je Gruppe kein CBDV im Blutplasma nachweisbar. Am letzten Tag der cannabinoidreichen Fütterung in der Expositionsphase lag der CBDV-Gehalt des Blutplasmas bei 0,5 und 1,0 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 1) sowie 2,3 und 1,9 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 2). Am zweiten Tag der Nachphase war durch die hanffreie Fütterung der CBDV-Gehalt des Blutplasmas bei den Tieren auf 0,2 und 0,3 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 1) sowie $< 0,2$ und 0,4 $\mu\text{g/l}$ (Gruppe 2) abgefallen. Am Ende der Expositionsphase betrug der CBDV-Gehalt der Milchproben ein 2,1 und 0,8-faches (Gruppe 1) sowie ein 0,7 und 1,3-faches (Gruppe 2) des Gehalts der entsprechenden Blutplasmaproben.

4.4.4.6 Δ^8 -THC, CBN, 11-OH-THC und THC-COOH

In den Blutplasmaproben konnte weder Δ^8 -THC, CBN (NWG: 0,1 $\mu\text{g/l}$) noch einer der beiden Δ^9 -THC-Metaboliten 11-OH-THC bzw. THC-COOH nachgewiesen werden (NWG: 0,5 $\mu\text{g/l}$).

4.5 Ergebnisse der Expositionsschätzung

Tabelle 13 vergleicht die Ausschöpfung der akuten Referenzdosis (ARfD) durch europäische Verbraucher, wenn diese Milch- und Milchprodukte mit den im Versuch ermittelten Δ^9 -THC-Gehalten verzehren. Die ARfD ist eine Schätzung der Menge eines Stoffes in Lebensmitteln und/oder Trinkwasser, die in einem Zeitraum von bis zu 24 Stunden ohne nennenswertes gesundheitliches Risiko für den Verbraucher aufgenommen werden kann (EFSA 2019).

Durchschnittsverzehrer von Milch und Milchprodukten würden die ARfD zu 2–36 % ausschöpfen, wenn der Δ^9 -THC-Gehalt dieser Lebensmittel bei 4 $\mu\text{g/kg}$ liegt. Dieser Wert entspricht dem durchschnittlichen Δ^9 -THC Gehalt der Milch, der durch die Verfütterung von Nutzhanssilage mit geringem Cannabinoidgehalt am Ende der Gewöhnungsphase in beiden Gruppen gemessen wurde. Bei Vielverzellern von Milch und Milchprodukten würde ein Δ^9 -THC-Gehalt von 4 $\mu\text{g/kg}$ Lebensmittel in der Verbrauchergruppe der Babys (bis inklusive 11 Monate alt) bereits zu einer 1,5-fachen Überschreitung der ARfD führen, wogegen die anderen Verbrauchergruppen die ARfD nur zu 5–35 % ausschöpfen würden.

Durchschnittsverzehrer von Milch und Milchprodukten würden die ARfD in einzelnen Verbrauchergruppen überschreiten, wenn der Δ^9 -THC-Gehalt der Lebensmittel bei 94 bzw. 152 $\mu\text{g/kg}$ liegt. Diese Werte entsprechen dem durchschnittlichen bzw. maximalen Δ^9 -THC-Gehalt der Milch, der durch die Verfütterung von cannabinoidreicher Nutzhanssilage während der Expositionphase in Gruppe 1 gemessen wurde. Hierbei würden Babys, (Klein-)Kinder und Jugendliche die ARfD um 1,1- bis 14-fach überschreiten, wogegen Erwachsene, (sehr) alte Menschen, Schwangere und Stillende die ARfD nur zu 49–95 % ausschöpfen würden. Bei Vielverzellern von Milch und Milchprodukten würde ein Δ^9 -THC-Gehalt von 94 bzw. 152 $\mu\text{g/kg}$ Lebensmittel in allen Verbrauchergruppen zu einer Überschreitung der ARfD führen. Diese wäre für Babys mit einer 35- bzw. 57-fachen Überschreitung am höchsten.

Durchschnittsverzehrer und Vielverzehrer von Milch und Milchprodukten würden die ARfD in allen Verbrauchergruppen überschreiten, wenn der Δ^9 -THC-Gehalt der Lebensmittel bei 193 bzw. 316 $\mu\text{g/kg}$ liegt. Diese Werte entsprechen dem durchschnittlichen bzw. maximalen Δ^9 -THC Gehalt der Milch, der durch die Verfütterung von cannabinoidreicher Nutzhanssilage während der Expositionphase in Gruppe 2 gemessen wurde. Die Überschreitung der ARfD wäre mit 72- bis 118-fach für Babys am höchsten.

Tabelle 13: Ausschöpfung der ARfD von 1 µg/kg Körpergewicht durch verschiedene Verbrauchergruppen bei Verzehr von Milch und Milchprodukten mit den im Versuch ermittelten Δ^9 -THC-Gehalten

Verbraucher- gruppe	Durchschnittsverzehrer					Vielverzehrer (P95)				
	Δ^9 -THC Gehalt in der Milch					Δ^9 -THC Gehalt in der Milch				
	Gruppe 1 + 2 Gewöhnungsphase	Gruppe 1 Expositionsphase		Gruppe 2 Expositionsphase		Gruppe 1 + 2 Gewöhnungsphase	Gruppe 1 Expositionsphase		Gruppe 2 Expositionsphase	
MW 4	MW 94	Max 152	MW 193	Max 316	MW 4	MW 94	Max 152	MW 193	Max 316	
Babys	0,36	8,6	14	18	29	1,5	35	57	72	118
Kleinkinder	0,15	3,5	5,7	7,2	12	0,35	8,3	13	17	28
andere Kinder	0,13	3,1	5,0	6,4	10	0,24	5,6	9,0	11	19
Jugendliche	0,05	1,1	1,8	2,3	3,9	0,12	2,9	4,6	5,9	9,6
Erwachsene	0,02	0,57	0,92	1,2	1,9	0,06	1,4	2,3	2,9	4,7
alte Menschen	0,02	0,49	0,79	1,0	1,6	0,05	1,1	1,8	2,3	3,7
sehr alte Menschen	0,02	0,51	0,82	1,0	1,7	0,05	1,1	1,7	2,2	3,6
Schwangere	0,02	0,57	0,92	1,2	1,9	0,06	1,3	2,1	2,7	4,4
Stillende	0,03	0,59	0,95	1,2	2,0	0,05	1,3	2,1	2,6	4,3

Durchschnittliche (MW) und maximale (Max) Δ^9 -THC-Werte in der Milch in µg/kg während der Gewöhnungsphase (Tag 14) und der Expositionsphase (Tag 16–20). **Fett:** Überschreitung der ARfD (1=100 %).

Diskussion

5.1 Bewertung der ernährungsphysiologischen Eigenschaften und Silageparameter der Nutzhansilagen

Die beiden im Versuch eingesetzten Nutzhansilagen unterschieden sich auffallend in ihren ernährungsphysiologischen Eigenschaften. Die BBS-Silage enthielt rund doppelt so viel Rohprotein und über 7-mal so viel Rohfett wie die GP-Silage. Dagegen war der Rohfaseranteil der GP-Silage 1,5-mal so hoch wie der der BBS-Silage. Dies ist mit der Wahl der unterschiedlichen Pflanzenteile (ganze Pflanze vs. Blätter, Blütenstände und Samen) sowie dem unterschiedlichen Reifegrad der Pflanzen (GP-Silage enthielt keine reifen Samen) zu erklären. Die Nutzung des rohfaserreichen Stängels bei gleichzeitiger Abwesenheit von fett- und proteinreichen Hanfsamen (Tabelle 1) führte bei der GP-Silage zu einem wesentlich energieärmeren Futtermittel (Slansky et al. 1997). Hanfblätter sind sehr rohaschereich (Kleinhenz et al. 2020a, Slansky et al. 1997). Durch den prozentual höheren Anteil an Blättern in der BBS-Silage erhöhten diese den Rohaschegehalt stärker als bei der GP-Silage.

Im Vergleich mit der ebenfalls im Versuch eingesetzten Maissilage stellen sich beide Nutzhansilagen als energieärmer, aber rohprotein-, rohfaser- und rohaschereicher dar. Die GP-Silage war, durch ihren wesentlich höheren Rohfasergehalt bei zeitgleich deutlich geringerem Rohprotein- und Rohfettgehalt, die energieärmste der im Versuch eingesetzten Silagen.

Beim Vergleich der Silageparameter mit etablierten Werten für Leguminosen-, Gras- und Maissilagen fiel auf, dass der Trockensubstanzgehalt von 31 % (GP-Silage) bzw. 36 % (BBS-Silage), sowie der Anteil an Essigsäure (1,8 bzw. 2,3 % TS) und Propionsäure (0,12 bzw. 0,08 % TS) im üblichen Bereich für die genannten Silagearten lag (Kung et al. 2018). Der Buttersäuregehalt war mit maximal 0,4 % TS (GP-Silage) gering, weshalb nicht auf eine übermäßige Beteiligung von Clostridien im Gärprozess geschlossen werden kann (Pahlow et al. 2003). Der Milchsäuregehalt der beiden Nutzhansilagen lag mit 4,5 % (GP-Silage) bzw. 1,3 % (BBS-Silage) deutlich unterhalb der Erwartungswerte für Leguminosensilage (6–8 %) bzw. Grassilage (6–10 %). Der Erwartungswert für Milchsäure in Maissilage (3–6 %) wurde nur von der GP-Silage, nicht jedoch von der BBS-Silage erreicht. Das Verhältnis von Milchsäure zu Essigsäure erreichte für die GP-Silage mit knapp 2,5 einen für Silierprozesse erwünschten Wert. Für die BBS-Silage lag das Verhältnis bei 0,6 – ein Wert, der als Indikator für abnormale Fermentationsprozesse gilt (Kung et al. 2018). Der pH-Wert der Nutzhansilagen lag mit 4,9 (GP-Silage) leicht und mit 8,3 (BBS-Silage) deutlich oberhalb der Werte, die für Leguminosen- (4,3–4,5), Gras- (4,3–4,7) bzw. Maissilage (3,7–4,0) erwartet werden. Üblicherweise macht

Milchsäure den größten Anteil an Säuren in Silagen aus und trägt aufgrund ihrer stark säuernden Fähigkeit maßgeblich zum Absinken des pH-Wertes während der Silierung bei (Kung et al. 2018). Sie entsteht durch die mikrobielle Umsetzung von wasserlöslichen Kohlenhydraten (Weinberg 2008). In frischem Hanf (ganze Pflanze) beträgt der Gesamtzuckeranteil 17–58 g/kg TS, wobei starke Schwankungen in Abhängigkeit von der Sorte und dem Erntezeitpunkt zu beobachten sind (Idler et al. 2011, Pecenka et al. 2007). Für die erfolgreiche Herstellung von Silagen wird ein Mindestgehalt von 30–50 g/kg TS wasserlösliche Kohlenhydrate angegeben (Weinberg 2008). Es ist möglich, dass der Gehalt an wasserlöslichen Kohlenhydraten im Ausgangsmaterial der beiden im Versuch verwendeten Nutzhanssilagen gering war, wodurch die Milchsäurebildung eingeschränkt wurde. In Zusammenhang mit der stark puffernden Wirkung durch den hohen Rohprotein- und Rohaschegehalt bei der BBS-Silage, könnte dadurch der hohe pH-Wert erklärt werden (Kung et al. 2018). Anlässlich des niedrigen Milchsäuregehalts und des hohen pH-Werts in der BBS-Silage wurden Folgeuntersuchungen zum Silierverhalten von Hanf durchgeführt. Aufgrund der hohen Pufferkapazität sinkt der pH-Wert in Hanfsilage auch bei Zusatz von 3% Propionsäure oder einer Kombination von Milchsäurebakterien und Melasse als Silierzusatzstoffe nicht unter sechs (Klevenhusen et al. 2022). Diese Ergebnisse bestätigen Erkenntnisse aus früheren Studien, in denen kommerzielle Silierzusatzstoffe den pH-Wert von Hanfsilage ebenfalls nicht unter sechs absenken konnten (Idler et al. 2011). Der Ethanolgehalt der BBS-Silage unterschritt mit 0,15 % deutlich die Erwartungswerte für Leguminosen-, Gras- (je 0,5–1,0 %) und Maissilagen (1–3 %), weshalb eine übermäßige Beteiligung von Hefen im Silierprozess unwahrscheinlich ist (Kung et al. 2018). Der Ethanolgehalt der GP-Silage (0,72 %) entsprach dem Erwartungswert für Leguminosen- und Grassilage. Der Anteil von $\text{NH}_3\text{-N}$ am Gesamtstickstoff lag bei der GP-Silage mit knapp 18 % deutlich oberhalb der regulären Gehalte von Leguminosen- (10–15 %), Gras- (8–12 %) bzw. Maissilage (5–7 %), was ein Anzeichen proteolytischer Prozesse durch Clostridien sein kann. Diese wären jedoch durch erhöhte Buttersäuregehalte > 0,5 % gekennzeichnet, welche durch die Nutzhanssilage nicht erreicht wurden (Kung et al. 2018, Pahlow et al. 2003). Der Anteil von $\text{NH}_3\text{-N}$ am Gesamtstickstoff lag bei der BBS-Silage mit rund 9 % im Bereich von Grassilagen. Visuelle sowie olfaktorische Abweichungen, neben dem typischen Hanfgeruch, waren in den Silagen nicht wahrnehmbar, sodass keine Annahmen über die etwaige Beteiligung unerwünschter Mikroorganismen getroffen werden können.

Zusammenfassend lassen sich die beiden im Versuch verwendeten Nutzhanssilagen anhand ihrer Silageparameter keiner üblichen Silageart (Leguminosen-, Gras-, Maissilage) zuordnen. Der zu hohe pH-Wert in Verbindung mit der hohen Pufferkapazität und dem geringen

Milchsäuregehalt wirft die Frage auf, inwieweit sich (BBS-)Nutzhanf überhaupt zur Konservierung durch Silierung eignet.

5.2 Bewertung der Cannabinoidgehalte der Nutzhanfsilagen

Bei Betrachtung des Cannabinoidgehalts der im Versuch verwendeten Hanfsilagen fiel auf, dass der Gesamt-THC-Gehalt der beiden Hanfsilagen in Abhängigkeit vom Analyseverfahren deutlich voneinander abwich. Während bei der GP-Silage der analytisch ermittelte THC-Gehalt nach der Unionsmethode rund 21 mg/kg TS betrug, wurde mit der am CVUA-MEL entwickelten Methode ein rechnerischer Gesamt-THC-Gehalt von 65 mg/kg TS ermittelt. Bei der BBS-Silage wurde nach Unionsmethode ein Gesamt-THC-Gehalt von 186 mg/kg TS, nach CVUA-MEL-Methode dagegen ein Gehalt von 1317 mg/kg TS ermittelt. Die nach CVUA-MEL-Methode analysierten Proben erreichten damit Gehalte, die um das drei- bzw. siebenfache über den nach Unionsmethode analysierten Proben lagen. Da das den vergleichenden Analysen zugrundeliegende Material von der jeweils gleichen homogenisierten Probe stammte, scheint die Ursache der unterschiedlichen Gesamt-THC-Gehalte in den Methoden begründet zu liegen. Die beiden Analysemethoden unterschieden sich stark in der Extraktionsmethode, der Extraktionsdauer und im Extraktionsmittel (Unionsmethode: Ultraschallbad, 20 Minuten, Hexan; CVUA-MEL-Methode: Soxhlet, 6–8 Stunden, Aceton). Die Verwendung einer Soxhlet-Apparatur ermöglichte durch immer wieder frisch hinzutropfendes Lösungsmittel eine nahezu erschöpfende Extraktion, wogegen im Ultraschallbad mit einer Sättigung des Lösungsmittels zu rechnen war. In Versuchen zeigte sich Aceton im Gegensatz zu n-Hexan als geeigneter für die Extraktion von Δ^9 -THC sowie Δ^9 -THCA (Meyer 2016). Durch die zudem wesentlich höhere Extraktionszeit bei der CVUA-MEL-Methode ist naheliegend, dass durch diese ein besseres Extraktionsergebnis erreicht werden konnte. Zudem muss bedacht werden, dass auch andere thermische Umwandlungsreaktionen von Cannabinoiden während der gaschromatografischen Analyse (Unionsmethode) nicht ausgeschlossen werden und das Ergebnis beeinflusst haben können (Golombek et al. 2020).

Grundsätzlich stellt sich die Frage, inwieweit durch die Unionsmethode überhaupt eine realistische Einschätzung des Gesamt-THC-Gehalts in Hanfpflanzen möglich ist. Als Reaktion auf die Stellungnahme der EFSA zu den Risiken durch das Vorhandensein von THC in Milch und anderen Lebensmitteln tierischer Herkunft für die menschliche Gesundheit (EFSA 2015) wurde für hanfhaltige Lebensmittel die Empfehlung zum Monitoring von Δ^9 -THC und weiteren Cannabinoiden mittels chromatografischer Verfahren, die eine getrennte Erfassung der einzelnen Cannabinoide ermöglichen, herausgegeben (EU 2016). Für die Untersuchung von Nutzhanfpflanzen im Rahmen des Anbaus ist die Nutzung der Unionsmethode nach der delegierten Verordnung (EU) Nr. 2022/126 weiterhin verbindlich. Eine systematische

Erfassung einzelner Cannabinoide in Nutzhanfpflanzen ist damit aktuell rechtlich nicht vorgesehen. Für eine valide Bewertung der Exposition des Verbrauchers gegenüber verschiedenen Cannabinoiden ist diese jedoch unerlässlich, da beispielsweise andernfalls anhand der in dieser Arbeit vorgestellten Transferraten lediglich modellhaft abgeschätzt werden kann, ab welchem Nutzhanfanteil in der Futtermittelration die Milch verbraucherschutzrelevante Cannabinoidgehalte aufweisen würde.

Bei der Betrachtung des Δ^9 -THCA-Gehalts am Gesamt-THC-Gehalt fiel auf, dass dieser, mit 5 % (BBS-Silage) und 10 % (GP-Silage) im Gegensatz zu dem in der Literatur zitierten Anteil von bis zu 95 %, gering ausfiel. Wenngleich der genaue Anteil von Δ^9 -THCA am Gesamt-THC in der Literatur kontrovers diskutiert wird, sind sich die Autoren jedoch einig, dass Δ^9 -THC in Hanfpflanzen größtenteils als Δ^9 -THCA vorliegt (siehe Kapitel 2.1). Da die Proben in lichtundurchlässigen Probengefäßen gelagert wurden und die vom CVUA-MEL entwickelte Analyseverfahren ohne vorherige Trocknung oder nennenswerte Erhitzung der Proben auskam, ist nicht von einer photochemischen oder thermischen Umsetzung der Säurevorstufe Δ^9 -THCA in Δ^9 -THC auszugehen, welche in der Literatur beschrieben wird (Wang et al. 2016, Repka et al. 2006, Dussy et al. 2005, Veress et al. 1990, Doorenbos et al. 1971, Yamauchi et al. 1967). Unter der Annahme, dass der in der Literatur zitierte Anteil von Δ^9 -THCA am Gesamt-THC tatsächlich so groß ist, ist anzunehmen, dass der Silierprozess zu einer Umsetzung der psychoinaktiven Vorstufe in psychoaktives Δ^9 -THC geführt hat. Weiterführende Untersuchungen zum Silierverhalten von Nutzhanf zeigen, dass die Silierung von Hanf zu einem bis zu dreifachen Anstieg des Δ^9 -THC-Gehalts bei gleichzeitiger Verringerung des Gehalts an THCA innerhalb von 90 Tagen führt (Klevenhusen et al. 2022). Als mögliche Mechanismen kämen hier die Umsetzung durch Mikroorganismen oder aber eine thermische Umsetzung durch den, wenngleich in der Regel milden, Erwärmungsprozess im Rahmen der Silierung (Kung et al. 2018) infrage.

Beim Vergleich der im Versuch verwendeten Nutzhanssilagen wies die BBS-Silage mit rund 1250 mg/kg TS gegenüber der GP-Silage einen etwa 22-fach höheren Δ^9 -THC-Gehalt auf. Analog dazu war auch der Gehalt der anderen, im Rahmen der Analysen nachweisbaren Cannabinoide in der BBS-Silage zwischen 4- und 88-fach höher als in der GP-Silage. Der durchgehend höhere Cannabinoidgehalt in der BBS-Silage kann durch die Lokalisation der cannabinoidproduzierenden Drüsenzellen erklärt werden, welche in größerem Umfang in Blättern und Blüten und nur in geringem Umfang im Stängel der Pflanze zu finden sind (Doorenbos et al. 1971). Durch den Stängelanteil in der GP-Silage wurde der Cannabinoidgehalt gegenüber der stängelfreien BBS-Silage verdünnt. Einen weiteren Einfluss hat zudem die gezielte Sortenwahl im Rahmen der Versuchsplanung.

Grundlegend könnten die beiden Hanfsilagen aus dem Versuch als „Nicht-Drogentyp“-Nutzhanfsilagen eingestuft werden, da das Verhältnis von Δ^9 -THC zu CBD mit 0,07 (GP-Silage) und 0,15 (BBS-Silage) deutlich unter 1 lag (siehe Kapitel 2.1). Zeitgleich lag der Gesamt-THC-Gehalt mit maximal 0,007 % (GP-Silage) und 0,13 % (BBS-Silage) unter den rechtlich für den Nutzhanfanbau zulässigen 0,2 (vor Rechtsanpassung) bzw. 0,3 %. Bei letzterer Interpretation der Ergebnisse muss jedoch beachtet werden, dass es sich nicht um frischen Hanf handelte und dass die Probenahme nicht den Anforderungen der Unionsmethode entsprach. Aufgrund der Zusammensetzung der BBS-Hanfsilage (Verwendung von cannabinoidreichen Pflanzenteilen) und der höheren Cannabinoidausbeute durch die CVUA-MEL-Analysemethode ist es jedoch unwahrscheinlich, dass im Rahmen der offiziellen Beprobung des Ausgangsmaterials ein höherer Gesamt-THC-Gehalt ermittelt worden wäre.

5.3 Bewertung der Effekte der Verfütterung von Nutzhanfsilage auf die Tiergesundheit

5.3.1 Futteraufnahme

Die Verfütterung der cannabinoidarmen GP-Silage während der Gewöhnungsphase führte bei beiden Gruppen zu einer nicht signifikanten Reduktion der mittleren Futteraufnahme (Tabelle 5). Durch die Verfütterung von cannabinoidreicher BBS-Silage in der Expositionsphase kam es in beiden Gruppen zu einer weiteren Reduktion der Futteraufnahme, welche für Gruppe 2 im Vergleich zur Kontrollphase auch signifikant war. In der Literatur werden Effekte verschiedener Cannabinoide auf die Futteraufnahme beschrieben, welche abhängig von der Spezies, der Dosierung sowie dem getesteten Cannabinoid sind. Die Gabe von Δ^9 -THC führte bei Menschen und Ratten zu einer Erhöhung der Nahrungs- bzw. Futteraufnahme (Farrimond et al. 2010, Hart et al. 2002, Williams und Kirkham 2002). In einer Studie an Mäusen erhöhte sich die Futteraufnahme mit steigender Δ^9 -THC-Dosis zunächst, sank jedoch in der höchsten Dosierungsstufe (56 mg Δ^9 -THC/kg KGW) signifikant unter das Niveau der Kontrolle ab (Wiley et al. 2005). Bei Hunden und Affen führte selbst eine sehr hohe Dosierung von bis zu 2000 mg Δ^9 -THC/kg KGW *per os* nur bei einem Teil der Tiere zu Anorexie und auch bei Ratten führte die orale Verabreichung von 500 mg Δ^9 -THC/kg KGW nur zu einer geringgradigen Abnahme der Futteraufnahme (Thompson et al. 1973a, Thompson et al. 1973b). Auch für CBD wird in der Literatur ein Einfluss auf die Futteraufnahme beschrieben: Die orale Verabreichung von 4,4 mg CBD/kg KGW an Ratten ging mit einer Reduktion der Futteraufnahme einher (Farrimond et al. 2012). Höhere intraperitoneal verabreichte Dosen bewirkten in anderen Studien jedoch keine signifikante Reduktion der Futteraufnahme von Ratten und Mäusen, jedoch war im Einzelfall eine nicht-signifikante Tendenz zur Futteraufnahmereduktion

erkennbar (Scopinho et al. 2011, Riedel et al. 2009, Wiley et al. 2005). Im vorliegenden Fütterungsversuch wurden keine Δ^9 -THC Dosierungen erreicht, die in anderen, hier zitierten Studien zu einem Absinken der Futteraufnahme führten. Es ist möglich, dass Milchkühe auf diesbezügliche Δ^9 -THC-Effekte empfindlicher reagieren. Die CBD-Aufnahme lag im hier beschriebenen Fütterungsversuch dagegen mit durchschnittlich 10,8 bzw. 18,3 mg/kg KGW über der Dosierung, die in anderen Studien eine Reduktion der Futteraufnahme bewirkte (Farrimond et al. 2012, Riedel et al. 2009), wodurch der beobachtete Effekt erklärt werden könnte. Da keine Reinsubstanzen getestet wurden, sind auch Kombinationseffekte der verschiedenen, in den Nutzhansilagen enthaltenen Cannabinoide denkbar. So führte beispielsweise in einer Studie die Kombination von CBD und THCV zu einer stärkeren Abnahme der Futteraufnahme als CBD allein (Riedel et al. 2009).

Weiterhin ist es denkbar, dass unerwünschte Gärprodukte oder Nährstofffraktionen in der Nutzhansilage zur Reduktion der Futteraufnahme führten. Silagen mit hohem Gehalt an biogenen Aminen, Amiden, flüchtigen Fettsäuren und $\text{NH}_3\text{-N}$ (Driehuis et al. 2018, Scherer et al. 2015, Huhtanen et al. 2002) sowie ein hoher Anteil an NDF, Lignin und Fett in der Ration (Allen 2020, Adesogan et al. 2019) werden in der Literatur als nachteilig für die Futteraufnahme beschrieben. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass die GP-Silage im Vergleich zur BBS-Silage erhöhte Buttersäure-, $\text{NH}_3\text{-N}$ -, NDF- und Ligningehalte aufwies und dennoch keine signifikante Reduktion der Futteraufnahme im Vergleich zur Kontrollphase erfolgte. Deshalb ist fraglich, ob diese Stoffe in der Expositionsphase am weiteren Abfall der Futteraufnahme beteiligt waren. Durch die Umstellung von GP-Silage auf BBS-Silage erhöhte sich der Rohfettgehalt in der Grundfütterration von rund 450 g pro Kuh (Gewöhnungsphase) auf 560 g (Gruppe 1) bzw. 665 g (Gruppe 2) pro Kuh während der Expositionsphase. Zusätzlich nahmen die Tiere täglich bis zu 63 g Rohfett über das Kraffutter auf. Ein zu hoher Gehalt an Fett in der Gesamtration kann einen Rückgang der Futteraufnahme bewirken, jedoch blieb der Abfall des Milchfett- und Milcheiweißgehalts, der laut Literatur damit verbunden wäre, aus (NRC 2001). Insgesamt blieb der Rohfettanteil der Gesamtration unter den empfohlenen 800 g/Tier und Tag bzw. 6–7 % der täglichen Trockenmasseaufnahme (Kamphues et al. 2009, NRC 2001).

Die von den Tieren während der Expositionsphase aufgenommene Δ^9 -Dosis betrug durchschnittlich 1,62 mg (Gruppe 1) bzw. 2,78 mg (Gruppe 2) je kg Körpergewicht. Verglichen mit dem aus Humanstudien abgeleiteten LOAEL nahmen die Tiere damit bis zu 77-mal mehr Δ^9 -THC je kg Körpergewicht auf, als zum Auslösen von adversen Effekten beim Menschen erforderlich ist (EFSA 2015). Zusammenfassend scheinen daher die im Futter enthaltenen Cannabinoide die wahrscheinlichste Ursache für die beobachteten Effekte auf die Futteraufnahme gewesen zu sein, wenngleich andere hier beschriebene Faktoren den Abfall begünstigt haben könnten.

Mit Beendigung der Verfütterung von cannabinoidreicher Nutzhanssilage blieb die Futteraufnahme bei der Gruppe 1 unter dem mittleren Niveau der Kontrollphase, ohne sich jedoch signifikant von diesem zu unterscheiden. In Gruppe 2 stieg die mittlere Futteraufnahme ab dem zweiten Tag der Nachphase wieder deutlich an (Abbildung 2) und unterschied sich insgesamt nicht signifikant von der Kontrollphase. Negative Effekte auf die Futteraufnahme durch die Verfütterung der BBS-Silage konnten demnach durch das Absetzen des Futtermittels schnell kompensiert werden. Dies steht in Übereinstimmung mit der schnellen Normalisierung der Futteraufnahme von Mäusen nach kombinierter CBD und THC-V-Gabe (Riedel et al. 2009).

5.3.2 Atemfrequenz und Herzfrequenz

Die Verfütterung der cannabinoidreichen BBS-Silage in der Expositionsphase führte bei beiden Versuchsgruppen zu einer signifikanten Reduktion der Atemfrequenz, wogegen die Verfütterung der cannabinoidarmen GP-Silage keinen signifikanten Einfluss auf diese hatte. In beiden Gruppen kam es zur Unterschreitung der Spanne der physiologischen Atemfrequenz (24–36 Atemzüge/Minute) während der Expositionsphase. Analog zu den Beobachtungen bei der Atemfrequenz zeigte sich auch bei der Herzfrequenz eine signifikante Abnahme nur während der Expositionsphase. Auch hier kam es in beiden Gruppen zur Unterschreitung der Spanne der physiologischen Herzfrequenz (60–80 Schläge/Minute). Bei der Beurteilung der Messwerte der Atem- und Herzfrequenz muss beachtet werden, dass neben den im Versuch verwendeten Referenzwerten in der Literatur auch andere physiologische Spannen für Milchkühe angegeben werden. Die erfassten Werte müssen daher immer im Kontext mit anderen Faktoren (Umwelt, Tier) bewertet werden (Divers und Peek 2008). Überschreitungen der physiologischen Spanne von Herz- und Atemfrequenz sind beispielsweise bei Aufregung und nach Bewegung möglich. Im hier beschriebenen Versuch können die Überschreitungen durch das Auftreiben der Tiere, das Fixieren im Fressfanggitter und die anschließende Untersuchung erklärt werden, da es keine Hinweise auf zugrundeliegende krankhafte Prozesse oder ungünstige Umweltfaktoren (Hitze, hohe Luftfeuchtigkeit) gab. Die im Versuch gemessenen Unterschreitungen der festgesetzten Spanne der physiologischen Atemfrequenz lägen bei anderen Autoren noch im Referenzbereich. Vergleicht man jedoch das individuelle Minimum der betroffenen Tiere mit ihrem individuellen Mittelwert aus der Kontroll- und der Gewöhnungsphase, erkennt man einen Abfall der individuellen Atemfrequenzen auf 54–64 % des Ursprungsniveaus. Dieser deutliche Abfall kann aus tierärztlicher Sicht als Bradypnoe gewertet werden. Klinisch kann eine Bradypnoe beispielsweise im Zusammenhang mit der Verminderung der Empfindlichkeit des Atemzentrums bei Gehirnkrankheiten auftreten (Baumgartner und Wittek 2017). Die im Versuch beobachteten Unterschreitungen der festgesetzten Spanne der physiologischen Herzfrequenz betragen bei individueller

Betrachtung, analog zum Vorgehen bei der Atemfrequenz, 58–73 % des Ursprungsniveaus und können als Bradykardie eingestuft werden. Auch bei Heranziehung der Herzfrequenz-Referenzwerte anderen Autoren ist eine Einordnung als Bradykardie klar möglich. Bradykardien werden bei Kühen nur selten, beispielsweise bei Hypophysenabzessen, Vagusreizung, Botulismus (Divers und Peek 2008) oder nach intensivem Futterentzug (McGuirk et al. 1990) beobachtet.

Da für die signifikante Reduktion der Atem- und Herzfrequenz in beiden Gruppen während der Expositionsphase keine krankhaften Prozesse, die diese Beobachtung erklären könnten, festgestellt wurden, ist davon auszugehen, dass die Verfütterung der cannabinoidreichen BBS-Silage ursächlich dafür war. Diese Beobachtung deckt sich mit zahlreichen Studien, in denen nach Verabreichung von Δ^9 -THC ein Absinken der Herz- und Atemfrequenz bei Mäusen, Ratten, Katzen sowie Hunden beobachtet werden konnte (Moss und Friedmann 1976, Graham und Li 1973, Thompson et al. 1973a, Thompson et al. 1973b, Phillips et al. 1971). Cannabisextrakt bewirkte bei Ratten und Katzen ebenfalls ein Absinken der Atem- und Herzfrequenz, wogegen die alleinige Verabreichung von CBN bzw. CBD keinen Effekt auf die genannten Parameter hatte (Graham und Li 1973). Auch bei Hunden beeinflusste die alleinige Gabe von CBD die Atmung nicht (Moss und Friedmann 1976). Im Gegensatz dazu reagiert der Mensch auf die Aufnahme von Δ^9 -THC mit einer Erhöhung der Herzfrequenz (Solowij et al. 2019, Martin-Santos et al. 2012, Jones 2002, Gong et al. 1984). Die alleinige Verabreichung von CBD bleibt bei Menschen jedoch ebenfalls ohne Auswirkung auf die Herzfrequenz (Solowij et al. 2019, Sultan et al. 2017, Martin-Santos et al. 2012, Gong et al. 1984).

Für Wiederkäuer existieren bisher keine Untersuchungen zum Einfluss von Cannabinoiden auf die Atem- und Herzfrequenz. Die vorliegende Arbeit zeigt erstmalig, dass die Aufnahme von Cannabinoiden bei Milchkühen zu einer signifikanten Reduktion der Atem- und Herzfrequenz führen kann. Aufgrund der zitierten Untersuchungen anderer Autoren kann vermutet werden, dass die beobachtete Abnahme der Atem- und Herzfrequenz bei Milchkühen durch Δ^9 -THC, nicht jedoch durch CBD, vermittelt wurde. Aufgrund der – im Vergleich zu Δ^9 -THC und CBD – sehr geringen Gehalte an anderen Cannabinoiden im Futter ist fraglich, ob diese in nennenswertem Umfang an den beobachteten Effekten beteiligt waren.

Für beide Vitalparameter konnte nach dem Absetzen der cannabinoidreichen BBS-Silage eine Normalisierung der Werte innerhalb von maximal 24 h festgestellt werden. Interessant ist, dass sich bereits drei Stunden nach Absetzen der cannabinoidreichen BBS-Silage und Übergang zur nutzhanffreien Ration (entspricht der Zeit zwischen Wechsel des Futters und Messung der Vitalparameter), die mittlere Atemfrequenz einer und die mittlere Herzfrequenz beider Gruppen wieder normalisiert hatte. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Futteraufnahme bei

Milchkühen vornehmlich tagsüber stattfindet und nach Vorlage von frischem Futter und nach dem Melken erhöht ist (Keyserlingk und Weary 2010). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die überwiegende Cannabinoidaufnahme tagsüber erfolgte, wodurch negative Effekte auf die Tiergesundheit bereits im Laufe der Nacht abgeschwächt worden sein könnten.

5.3.3 Körpertemperatur

Die Verfütterung von Nutzhansilage hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Körpertemperatur der Versuchskühe. Unterschreitungen der Spanne der physiologischen Körpertemperatur (38,0–39,0 °C) durch die Versuchskühe während der Hanffütterung waren nicht andauernd, sodass nicht von einer versuchsbedingt induzierten Hypothermie ausgegangen wird. Die Beobachtungen lassen sich vielmehr durch eine zu strikte Festlegung der physiologischen Spanne, durch übliche Schwankungen der Körpertemperatur oder durch messmethodenbedingte Schwankungen erklären (Ammer et al. 2016, Suthar et al. 2012, Burfeind et al. 2010, Firk et al. 2002). Das einmalige Fieber einer Kuh aus Gruppe 2 (Kuh mit der subklinischen Ketose, siehe Kapitel 4.1) während der Kontrollphase entstand vermutlich krankheitsbedingt (Mastitis) und nicht im Zusammenhang mit der Fütterung. In Studien an Mäusen, Ratten und Hunden konnte eine dosisabhängige Δ^9 -THC-induzierte Hypothermie belegt werden, wogegen CBD allein keine Absenkung der Körpertemperatur bewirkte (Vaughn et al. 2020, Schreiber et al. 2018, Taffe et al. 2015). Für Wiederkäuer liegen derzeit keine Studien zur Induktion einer Hypothermie durch Cannabinoide vor. Es ist denkbar, dass die vergleichsweise geringe Δ^9 -THC-Dosis im hier dargestellten Versuch im Gegensatz zu den zitierten Studien für den fehlenden Effekt auf die Körpertemperatur der Milchkühe maßgeblich war.

5.3.4 Körpergewicht

Durch die Verfütterung von Nutzhansilage kam es zu keinen signifikanten Gewichtsveränderungen bei den Versuchskühen im Vergleich zur Kontrollphase. Lediglich in der Nachphase wurde bei beiden Gruppen eine signifikante Reduktion des mittleren Körpergewichtes im Vergleich zur Expositionsphase (Gruppe 1: –21 kg, Gruppe 2: –31 kg) beobachtet. Grundsätzlich ist zu beachten, dass auch bei gesunden Kühen aufgrund des großen Vormagensystems in Abhängigkeit von Futter- und Wasseraufnahme mit beträchtlichen Gewichtsschwankungen zu rechnen ist (Maltz et al. 1997). Die einmalige Messung des Körpergewichts je Versuchsphase muss daher hinsichtlich ihrer Aussagekraft hinterfragt werden, obwohl durch standardisierte Messzeit (nach dem Melken, vor dem erneuten Fressen/Trinken) ein solcher Einfluss minimiert werden sollte.

5.3.5 Tierbeobachtung

Die Verfütterung der cannabinoidreichen BBS-Silage in der Expositionsphase führte bei beiden Versuchsgruppen zu untypischen Beobachtungen in Bezug auf das Tierverhalten und die Physiologie im Vergleich zu den beiden vorangegangenen Versuchsphasen. Es wurde vermehrtes Zungenspielen und Gähnen, untypische Bewegungsmuster (vorsichtiger Gang, gestörte Bewegungskoordination, lange Standzeiten), Müdigkeit bis hin zur Somnolenz, ein anhaltender Vorfal sowie Rötung der Nickhaut sowie vermehrte nasale Sekretion und Hypersalivation beobachtet. Die beobachteten Effekte stehen in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen anderer Autoren. So wurden beispielsweise bei Mäusen und Ratten Depression und Inaktivität, Ataxien sowie der Verlust des Stellreflexes nach Verabreichung von Δ^9 -THC beobachtet (Thompson et al. 1973a, Phillips et al. 1971). Bei Affen zeigten sich Schläfrigkeit und verlangsamte Bewegungen; bei Hunden Schläfrigkeit, Ataxien und Salivation (Thompson et al. 1973a). In einer weiteren Studie an Hunden, die Δ^9 -THC-haltige CBD-Präparate erhielten, wurde eine gesteigerte nasale Sekretion, Fellverfärbungen durch Speichel, sowie ein spontaner Vorfal der Nickhautdrüse beschrieben, wenngleich die Aussagekraft der Studie durch das Fehlen einer Kontrollgruppe limitiert ist (McGrath et al. 2018). Beim Menschen trat eine Rötung der Konjunktiven nach oraler Aufnahme von Δ^9 -THC oder nach inhalativem Marihuanakonsum auf (Ménétreay et al. 2005, Clark 1975). Die Aufnahme von Δ^9 -THC führte bei Menschen zunächst zu einer Reduktion der Speichelbildung. Nach 24 Stunden war dagegen eine signifikante Erhöhung des Speichelflusses zu messen (Jones et al. 1981). Für CBD wurden in Studien überwiegend keine Effekte auf die im Rahmen dieser Studie beobachteten Parameter berichtet (Bergamaschi et al. 2011). Es wird vermutet, dass in Studien beschriebene Nebenwirkungen von CBD auf das Vorhandensein von Δ^9 -THC-Rückständen in den verwendeten Präparaten zurückzuführen ist (Lachenmeier et al. 2021). Es ist daher naheliegend, dass die im vorliegenden Versuch beobachteten Effekte im Rahmen der Tierbeobachtung durch Δ^9 -THC hervorgerufen wurden. Zeitgleich kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere in der Ration enthaltene Cannabinoide mit Δ^9 -THC-artiger Wirkung an der Ausprägung dieser Effekte beteiligt waren.

Auffallend war, dass nicht alle Tiere das komplette Spektrum an beobachteten Effekten im Rahmen der Tierbeobachtung zeigten. Dies könnte in der unterschiedlichen Cannabinoiddosis aufgrund der individuell verschiedenen Futteraufnahme begründet sein (siehe Kapitel 4.4.1.1). Auch ist es möglich, dass die Tiere durch andere Mechanismen, wie beispielsweise interindividuelle Unterschiede in der Absorptionsrate oder dem Metabolismus, unterschiedlich empfänglich gegenüber der Wirkung von Δ^9 -THC waren, wie dies für andere Spezies in der Literatur beschrieben ist (Vaughn et al. 2020, Sachse-Seeboth et al. 2009, Perez-Reyes et al. 1973b).

5.3.6 Tagesmilchleistung

Die Verfütterung der cannabinoidarmen GP-Silage führte bei Gruppe 1 zu einer signifikanten Reduktion der Tagesmilchleistung im Vergleich zur Kontrollphase. Weiterhin führte die Verfütterung der cannabinoidreichen BBS-Silage bei beiden Gruppen zu einer signifikanten Reduktion der Tagesmilchleistung im Vergleich zur Kontrollphase. Es gibt vielfältige Einflussfaktoren auf die Milchleistung von Kühen. Hierzu zählen neben der Rasse und dem Alter der Tiere zahlreiche weitere Aspekte wie die Haltung, die Fütterung, das Gesundheitsmanagement, die Hygiene sowie klimatische Faktoren (Jensen et al. 2019, West et al. 2003, Kenelly et al. 1999, Sejrsen und Purup 1997, Jeffery et al. 1971). Im Versuch kam es, abgesehen von der Umstellung der Fütterung, zu keinen Veränderungen der vorgenannten Aspekte. Die energetischen Unterschiede der verschiedenen Versuchsrationen waren nur marginal (Tabelle 4), daher es ist denkbar, dass die Reduktion der Futteraufnahme während der Gewöhnungs- und noch stärker während der Expositionsphase ursächlich für den beobachteten Abfall der Tagesmilchleistung war. Unklar bleibt dann jedoch, warum während der Nachphase, trotz geringerer Futteraufnahme im Vergleich zur Kontrollphase, Gruppe 1 die ursprüngliche Milchleistung der Kontrollphase nahezu wieder erreichte und Gruppe 2 diese sogar signifikant übertraf.

Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass Δ^9 -THC oder weitere Cannabinoide im Nutzhanf über andere Mechanismen als eine Futteraufnahmereduktion direkt oder indirekt einen Einfluss auf die Milchleistung hatten. In einer Studie an Ratten, die täglich subkutane Dosen von 50–250 mg Δ^9 -THC/kg Körpergewicht während der Trächtigkeit erhielten, wurde die Entwicklung einer postpartalen Agalaktie festgestellt (Pace et al. 1971). Die zwei- bis fünfmalige Gabe von 2 mg Δ^9 -THC/kg Körpergewicht pro Woche bei Totenkopffäffchen führte dagegen zu keiner Reduktion der Milchmenge im Vergleich zur Kontrollgruppe (Chao et al. 1976). In Studien an Ratten wurde weiterhin eine Reduktion der Wasseraufnahme nach Gabe von Δ^9 -THC, CBD bzw. CBN festgestellt (Sofia und Knobloch 1976). In anderen Studien an Ratten und Mäusen blieb die alleinige Verabreichung von CBD bzw. CBN dagegen ohne Einfluss auf die Wasseraufnahme, wogegen Δ^9 -THC und eine Kombination aus Δ^9 -THCV und CBD eine signifikante Reduktion der Wasseraufnahme bewirkte (Riedel et al. 2009, Fernandes et al. 1974). In zwei weiteren Studien an Ratten, die über einen längeren Zeitraum Cannabisextrakt erhielten, zeigte sich dagegen kein Einfluss bzw. letztlich sogar eine Zunahme der Wasseraufnahme (Graham und Li 1973, Thompson et al. 1973b). Im Rahmen der hier durchgeführten Fütterungsstudie wurde die Wasseraufnahme der Tiere nicht gemessen. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die höhere Cannabinoidaufnahme während der Expositionsphase über eine reduzierte Wasseraufnahme der Tiere am Absinken der Milchleistung beteiligt war.

5.3.7 Milchinhaltsstoffe

Hinsichtlich der Milchinhaltsstoffe Fett, Eiweiß, Trockenmasse, fettfreie Trockenmasse, Zellzahl sowie dem Fett:Eiweiß-Quotienten wurden durch die Verfütterung von Nutzhanf keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Damit konnten die Beobachtungen einzelner Bauern, die in Schweizer Zeitungsartikeln von einer Verbesserung der Milchinhaltsstoffe (konkret: Erhöhung des Fett- und Eiweißgehalts) und einer höheren Eutergesundheit durch die Verfütterung von Nutzhanf berichteten, nicht belegt werden (siehe Kapitel 2.2.1). Wissenschaftliche Untersuchungen zum Einfluss der Verfütterung der ganzen Hanfpflanze oder anderer Pflanzenteile als den Samen und daraus gewonnenen Produkten (Hanföl, Hanfkuchen) auf die Milchinhaltsstoffe von Wiederkäuern liegen bisher nicht vor.

Für den Laktosegehalt wurde bei Gruppe 2 ein signifikanter Abfall in der Gewöhnungs- im Vergleich zur Nachphase festgestellt. Der Laktosegehalt in der Milch lässt sich üblicherweise über die Fütterung kaum beeinflussen. Bei Milchkühen in der Spätlaktation wurde jedoch ein Zusammenhang zwischen verringertem Energiegehalt des Futters und verringertem Laktosegehalt der Milch nachgewiesen (Dawson und Rook 1972). Da der beobachtete Abfall bei der analog gefütterten Gruppe 1 während der Gewöhnungsphase nicht nachgewiesen werden konnte, ist ein Zusammenhang zwischen Fütterung und Abfall des Laktosegehalts unwahrscheinlich. Weiterhin können Eutererkrankungen über eine gestörte Zellfunktion den Laktosegehalt der Milch beeinflussen (Alessio et al. 2016). Die während der Gewöhnungsphase im Vergleich zu den übrigen Versuchsphasen erhöhte mittlere Zellzahl bei Gruppe 2 kann als Indikator einer Dysfunktion der Laktozyten betrachtet werden, wodurch der verminderte Laktosegehalt der Milch in dieser Phase erklärt werden könnte. Zeitgleich kann festgestellt werden, dass die Zellzahl mit maximal 116.500/ml in dieser Phase unterhalb des Grenzwertes von 200.000/ml liegt, ab dem zugrundeliegende krankhafte Prozesse wahrscheinlich sind (Schukken et al. 2003). Grundsätzlich lag die mittlere Zellzahl der Gruppe 1 über alle Phasen hinweg über dem wünschenswerten Niveau von maximal 100.000/ml, was jedoch mit der weit fortgeschrittene Laktationszeit der Tiere begründet werden kann (Hagnestam-Nielsen et al. 2009, Schepers et al. 1997).

Für den mittleren Harnstoffgehalt wurde lediglich bei Gruppe 2 während der Expositionsphase eine signifikante Erhöhung auf 6,4 mmol/l beobachtet. Der Harnstoffgehalt der Milch spiegelt die Rohproteinversorgung der Tiere über die Ration wider. Als optimal werden Gehalte von etwa 2,5–5,0 mmol/l angesehen, wobei sich neuere Untersuchungen für eine niedrigere obere Grenze (4,2 mmol/l) aussprechen. Höhere Milchharnstoffgehalte sind ein Hinweis auf einen Rohprotein-Überschuss in der Ration (Glatz-Hoppe et al. 2020). Der 1:1 Austausch von Maissilage durch rohproteinreiche BBS-Silage führte in der Expositionsphase zu einem höheren Rohproteingehalt der Tagesration/Kuh (Gruppe 1: +62 g, Gruppe 2: +125 g),

wegen sich der Rohproteingehalt der Ration beim Austausch gegen GP-Silage nicht nennenswert erhöhte. Die veränderte Rationszusammensetzung kann daher ursächlich für den erhöhten mittleren Harnstoffgehalt der Gruppe 2 während der Expositionsphase sein.

Die Energieversorgung der Kühe im Versuch kann anhand Milchhaltsstoffe (Eiweiß $\geq 3,2$ %, Fett:Eiweiß-Quotient $\leq 1,4$) als optimal angesehen werden (Glatz-Hoppe et. al 2020).

5.4 Bewertung der Cannabinoidgehalte der Milch- und Blutplasmaproben

5.4.1 Cannabinoidgehalte der Milchproben und Transferraten

Bisher liegen nur zwei Berichte, jedoch keine begutachteten Studien, über den Transfer von Δ^9 -THC nach oraler Aufnahme in die Milch von Kühen vor. Die dort erwähnten Transferraten liegen mit 0,1 % (Guidon und Zoller 1999) bzw. 0,15 % (EFSA 2015, EFSA 2011) im Vergleich zu 0,22–0,29 % der ermittelten Δ^9 -THC-Transferraten aus der vorliegenden Arbeit (siehe Kapitel 4.4.2.1) in einer ähnlichen Größenordnung. Der maximale Δ^9 -THC-Gehalt der Kuhmilch nach versehentlicher Verfütterung von Hanfpellets wurde mit umgerechnet rund 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in der Tankmilch, bei einer durchschnittlich aufgenommenen Gesamt-THC-Dosis von 3250 mg/Kuh, angegeben (EFSA 2015, EFSA 2011). Dieser Wert ist vergleichbar mit dem durchschnittlichen Δ^9 -THC-Gehalt von 193 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in der Milch der Versuchskühe aus Gruppe 2 (Versuchstag 16–20) aus der vorliegenden Arbeit.

Bei der wissenschaftlichen Einordnung der zwei Berichte ist zu beachten, dass sich deren Versuchsdesigns – einmalige Verfütterung einer Gelatine kapsel bzw. versehentliche Verfütterung von Hanfpellets mit bekanntem Gesamt-THC-Gehalt und anschließender Herdenmilchprobe aus der Tankmilch – nennenswert vom hier vorliegenden Versuchsdesign unterscheiden. Aufgrund der länger andauernden Δ^9 -THC-Verabreichung über nutzanhaltiges Futter sowie der strikten analytischen Unterscheidung von Δ^9 -THC und seiner Vorstufe Δ^9 -THCA liefert die vorliegende Studie erstmalig belastbare Transferraten für Δ^9 -THC aus dem Futter in die Milch von Kühen.

In größtenteils neueren Studien an Menschen wurde der Übergang von Δ^9 -THC und anderen Cannabinoiden in die Muttermilch untersucht (Tabelle 14). Die in der vorliegenden Studie gemessenen Δ^9 -THC-Gehalte in Kuhmilch waren im Vergleich zu den zitierten Studien im Allgemeinen höher als in der menschlichen Milch, was darauf hindeutet, dass die aufgenommene Cannabinoiddosis der Versuchskühe über der Dosis der Frauen gelegen haben könnte. Die aufgenommene Cannabinoiddosis wurde bei den Studien an Menschen in der Regel nicht angegeben. Auch ist der Milchfettgehalt der Muttermilchproben in den Studien nicht hinterlegt, weshalb dessen Einfluss auf den Transfer der lipophilen Substanz Δ^9 -THC

nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der fehlenden Angaben sind direkte Vergleiche mit der vorliegenden Studie nicht möglich.

Transferraten anderer Cannabinoide als Δ^9 -THC sind aus der verfügbaren Literatur nicht zu entnehmen, weshalb ein Vergleich mit im vorliegenden Versuch ermittelten Transferraten nicht möglich ist. Die vorliegende Arbeit liefert hier erstmalig Daten. Dennoch konnten in der Vergangenheit verschiedene Cannabinoide in der Milch von Menschen und Tieren nachgewiesen werden. Einen Überblick liefert Tabelle 14.

Der Nachweis von CBD nach Cannabinoidexposition gelang in allen zitierten Studien beim Menschen, jedoch nur bei einem Bruchteil der in diesen Studien untersuchten Milchproben. Der CBD-Gehalt in der Muttermilch war gering und lag deutlich unterhalb der ebenfalls gemessenen Δ^9 -THC-Gehalte (Moss et al. 2021, Sempio et al. 2021, Bertrand et al. 2018). Marihuana weist einen, im Vergleich zu Δ^9 -THC geringeren CBD-Gehalt als Nutzhanf auf (siehe Kapitel 2.1). Zeitgleich lag die Nutzhanfaufnahme der Versuchskühe im Bereich von mehreren Kilogramm, wogegen beim inhalativen Drogenkonsum weniger als ein Gramm Marihuana konsumiert wird (Baker et al. 2018). Damit können die hohen CBD-Gehalte in Kuhmilch im Vergleich zur Muttermilch hinreichend begründet werden.

Das Vorkommen von Δ^9 -THCV, CBN und CBDV in Milch wurde bisher nur in zwei Studien an Marihuana konsumierenden Frauen untersucht, jedoch konnten die Cannabinoide im Gegensatz zur vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden (Sempio et al. 2021, Bertrand et al. 2018). Der Marihuanakonsum der Frauen in den Vergleichsstudien lag teilweise mehrere Stunden zurück bzw. war nicht bekannt. Es ist denkbar, dass eine Kombination aus geringerer Aufnahmemenge und höherem zeitlichem Abstand bis zur Beprobung dazu geführt hat, dass der Gehalt an Δ^9 -THCV, CBN und CBDV in den Milchproben der Frauen bereits unter der Nachweisgrenze lag. Hierfür spricht, dass auch die im vorliegenden Versuch detektierten Δ^9 -THCV, CBN und CBDV-Gehalte in der Kuhmilch trotz zeitgleich hoher Δ^9 -THC-Gehalte in der Milch eher gering ausfielen.

Bezüglich des Nachweises der beiden Stoffwechselmetaboliten 11-OH-THC und THC-COOH in der Milch zeigt sich ein differenziertes Bild: Nach oraler Verabreichung von 625 mg Δ^9 -THC an eine Milchkuh konnte, in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie, kein 11-OH-THC in der Kuhmilch nachgewiesen werden (Guidon und Zoller 1999). Im Gegensatz dazu konnte bei vier von fünf Studien 11-OH-THC nach Cannabiskonsum in der Milch von Frauen detektiert werden (Tabelle 14). Bei genauerer Betrachtung der Studien fällt jedoch auf, dass der Metabolit nur in einem Bruchteil der untersuchten Milchproben und nur in geringer Konzentration auftrat.

Tabelle 14: Nach Cannabinoidexposition nachgewiesene Cannabinoide in der Milch von Menschen und Tieren

	vorliegende Arbeit	Moss et al. 2021	Sempio et al. 2021	Baker et al. 2018	Bertrand et al. 2018	Guidon und Zoller 1999	Ahmad und Ahmad 1990	Perez-Reyes und Wall 1982
	Milchkuh	Mensch	Mensch	Mensch	Mensch	Milchkuh	Büffel	Mensch
Δ^9 -THC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	n.a.	✓
Δ^9 -THCA	✓	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Δ^9 -THCV	✓	n.a.	x	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
CBD	✓	✓	✓	n.a.	✓	n.a.	n.a.	n.a.
CBN	✓	n.a.	x	n.a.	x	n.a.	n.a.	n.a.
CBDV	✓	n.a.	x	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
11-OH-THC	x	✓	✓	x	✓	x	n.a.	✓
THC-COOH	x	✓	✓	x	n.a.	n.a.	✓	x

Cannabinoid nachgewiesen (✓), nicht nachgewiesen (x) bzw. nicht analysiert (n.a.)

Der zweite Metabolit, THC-COOH, konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit in keiner Kuhmilchprobe nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu trat THC-COOH in fünf von zehn Milchproben von Büffeln, die wildwachsende Marihuanapflanzen fraßen, mit einer Konzentration von durchschnittlich 51 ± 20 ng/ml auf (Ahmad und Ahmad 1990). Beim Menschen konnte der Metabolit in zwei von vier Studien in der Muttermilch nachgewiesen werden (Tabelle 14), allerdings war er nur bei einem Teil der Proben nachweisbar und die Konzentration in der Milch war deutlich geringer (Moss et al. 2021, Sempio et al. 2021).

Grundsätzlich kann festgestellt werden, dass in den Studien an Menschen in der Regel keine Angaben zur aufgenommenen Cannabinoiddosis existieren, wodurch ein Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen erschwert wird. Lediglich bei einer Studie (Baker et al. 2018) sind sowohl Dosis, Expositionsweg und Abstand zwischen Exposition und Beprobung klar definiert. In dieser Studie konnte weder 11-OH-THC noch THC-COOH in der Muttermilch detektiert werden. Es ist möglich, dass der beim Menschen übliche Expositionsweg der Inhalation zu einem konzentrierteren Anfluten der Metaboliten in der Muttermilch geführt hat, wodurch diese, im Gegensatz zur Kuhmilch, nachweisbar waren. Bei der Studie an Büffeln (Ahmad und Ahmad 1990) wurde durch die Aufnahme von Marihuana statt Nutzhanf vermutlich in kurzer Zeit eine große Menge Δ^9 -THC aufgenommen, womit die hohen Gehalte des Metaboliten THC-COOH in der Milch erklärt werden könnten. Weiterhin ist der Fettgehalt von Büffelmilch rund doppelt so hoch wie der von Kuhmilch, wodurch eine Anreicherung der lipophilen Substanzen begünstigt wird (Ahmad und Ahmad 1990). Zeitgleich konnte der Metabolit in der Hälfte der untersuchten Proben nicht nachgewiesen werden, sodass auch hier die Aufnahmemenge sowie der zeitliche Abstand zwischen Exposition und Beprobung eine Rolle gespielt haben könnten. Die Kühe im vorliegenden Versuch waren über die Ration einer gleichbleibenden und, im Vergleich zu Marihuanapflanzen, geringen Cannabinoiddosis ausgesetzt, sodass es denkbar ist, dass die Metaboliten nur in sehr geringer Konzentration im Blutplasma vorlagen und damit in der Milch nicht detektierbar waren. Grundsätzlich sind 11-OH-THC und THC-COOH weniger lipophil als Δ^9 -THC, weshalb geringere Gehalte der Metaboliten im Vergleich zu Δ^9 -THC in der Milch erwartet wurden (Moss et al. 2021, Sempio et al. 2021, Baker et al. 2018, Bertrand et al. 2018, Perez-Reyes und Wall 1982). Weiterhin zeigte 11-OH-THC in gefrorenen Milchproben eine hohe Instabilität und wies bereits nach einer Woche nur noch 45 % Wiederfindungsrate auf, was auch bei der Tiefkühlagerung der Proben aus dem vorliegenden Versuch eine Rolle gespielt haben könnte (Sempio et al. 2021). Der fehlende Nachweis von 11-OH-THC und THC-COOH in den Milchproben steht demnach nicht im Widerspruch zu anderen Untersuchungen.

Eine Untersuchung des Δ^9 -THCA-Gehalts von Milch wurde bisher weder in Studien an Tieren noch beim Menschen vorgenommen, wodurch Vergleiche mit der vorliegenden Studie nicht möglich sind.

Die vorliegende Studie liefert zudem erste Hinweise darauf, dass der Transfer einzelner Cannabinoide aus dem Futter in die Milch beim Vorliegen von Stoffwechselstörungen verändert sein könnte. So zeigte eine Kuh aus Gruppe 2 mit subklinischer Ketose eine bis zu doppelt so hohe Transferrate für Δ^9 -THC wie die anderen Tiere der Gruppe. Analog zeigte die Kuh auch für CBD und CBN höhere Transferraten, welche als milde Ausreißer definiert wurden (< 3-facher IQA). Denkbar wäre, dass es im Rahmen der subklinischen Ketose zu Veränderungen im Leberstoffwechsel kam, die auch die Cannabinoid-metabolisierenden Enzyme der Familie Cytochrom P450 betrafen. So zeigte sich bei der Fütterung von Ratten mit ketogenen Rationen eine Induktion des Ethanol-induzierten Cytochroms P450IIE (Yun et al. 1992). Weiterhin ist bekannt, dass ketotische Stoffwechsellagen zu einem Anstieg des Milchfettgehalts führen (Guliński 2021). Da sich Δ^9 -THC aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften im Körper verteilt (siehe Kapitel 2.3.2.3), könnte bei höherem Milchfettgehalt auch mehr Δ^9 -THC in die Milch übergehen. Im Gegensatz dazu wies eine Kuh aus Gruppe 1 für Δ^9 -THCV, CBD und CBDV nur etwa ein 0,3–0,4-faches der Transferraten der anderen Gruppentiere auf, ohne jedoch als Ausreißer aufzufallen. Um sichere Aussagen zum Einfluss von Stoffwechselstörungen auf die Transferraten von Cannabinoiden treffen zu können, werden weiterführende Untersuchungen benötigt.

Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass die Transferraten der in dieser Arbeit untersuchten Cannabinoide mit deutlich unter einem Prozent (siehe Kapitel 4.4.3), analog zur Transferrate von Δ^9 -THC, sehr gering ausfallen. Aufgrund der potentiell hohen Aufnahme von Cannabinoiden über nutzhanfhaltige Futtermittel sind, im Gegensatz zum inhalativen Konsum von Drogenhanf, in der Kuhmilch dennoch hohe Cannabinoidgehalte denkbar, welche für den Verbraucher ein Risiko darstellen können. Unklar ist bisher, inwieweit die ermittelten Transferraten durch mikrobielle Prozesse im Pansen beeinflusst wurden. So ist es denkbar, dass es zur (partiellen) Umwandlung einzelner Cannabinoide in ähnlich strukturierte Cannabinoide durch die Pansenmikrobiota kam. Solche ruminalen Umwandlungsprozesse konnten beispielsweise für das Farntoxin Ptaquilosid nachgewiesen werden (Aranha et al. 2019). Vergleichbare Prozesse könnten zu einer Unter- bzw. Überschätzung einzelner Transferraten geführt haben.

5.4.2 Cannabinoidgehalte der Blutplasmaproben

Bisher gibt es nur eine Studie, die sich mit den Blutplasmagehalten verschiedener Cannabinoide nach oraler Hanffütterung an Kühe, in diesem Fall Holstein Kälber, beschäftigt

hat (Kleinhenz et al. 2020b). Die in der Studie verabreichte Cannabinoiddosis lag dabei deutlich unterhalb der Dosis, die die Kühe aus dem vorliegenden Versuch in der Expositionsphase aufgenommen hatten. Dies könnte erklären, warum Δ^9 -THC, CBN und CBDV, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, im Plasma der Kälber nicht nachweisbar und CBD lediglich in einem kleinen Teil der analysierten Proben detektierbar war. Lediglich für Δ^9 -THCA lag die Dosis der Kälber drei- bzw. sechsfach über der Dosis aus dem vorliegenden Versuch und erreichte im Plasma umgerechnet eine mittlere maximale Konzentration von 12,1 $\mu\text{g/l}$. Der Δ^9 -THCA-Gehalt des Plasmas aus unserem Versuch lag mit 9,5–15,4 $\mu\text{g/l}$ in einer vergleichbaren Größenordnung. Analog zu unserem Versuch konnten 11-OH-THC und THC-COOH nicht im Plasma der Kälber nachgewiesen werden. Das Cannabinoid Δ^9 -THCV wurde in der zitierten Studie an Kälbern nicht analysiert, wodurch die vorliegende Studie erstmals für Kühe Plasmagehalte präsentiert.

Weiterhin berichtet eine kurze Mitteilung, dass nach der einmaligen Verabreichung von 625 mg THC in einer Gelatine kapsel an eine Milchkuh eine maximale THC-Plasmakonzentration von umgerechnet 5 $\mu\text{g/l}$ erreicht wurde, wogegen die Substanz in der Kuhmilch eine vierfach höhere Maximalkonzentration aufwies. Der 11-OH-THC-Gehalt im Plasma lag bei umgerechnet unter 1 $\mu\text{g/l}$ (Guidon und Zoller 1999). Im vorliegenden Versuch lag die durchschnittlich aufgenommene Δ^9 -THC-Dosis je Kuh in der Expositionsphase (Tabelle 12) rund zwei- bis dreifach über der der zitierten Mitteilung, wodurch die mit 7,2–14,2 $\mu\text{g/l}$ rund 1,4–2,8-fach höheren Plasmagehalte gut erklärt werden können. Die korrespondierenden Δ^9 -THC-Gehalte der Milch waren in der vorliegenden Studie jedoch deutlich höher, was durch eine Anreicherung der lipophilen Substanz durch die längerandauernde Fütterung erklärt werden könnte.

Grundsätzlich gibt der Milch-Plasma-Quotient (M/P) der Cannabinoide Auskunft über ihre Fähigkeit in der Milch zu akkumulieren, wobei ein Verhältnis > 1 auf eine Anreicherung der Substanz in der Milch hinweist. In der vorliegenden Studie wiesen die M/P von Δ^9 -THC, Δ^9 -THCV und CBD auf eine deutliche Anreicherung der Substanzen in der Milch hin. Die Säurevorstufe Δ^9 -THCA reicherte sich dagegen nicht an und CBDV zeigte mit einer M/P von 0,7–2,1 keine klare Tendenz. Für Δ^9 -THC und CBD decken sich die hier aufgeführten Beobachtungen mit früheren Studien an Müttern (Moss et al. 2021, Perez-Reyes und Wall 1982). Auch die große Spannweite der M/P von Δ^9 -THC deckt sich mit einer früheren Studie (Moss et al. 2021).

5.5 Bewertung der Expositionsschätzung

Die Schätzung der Exposition gegenüber Δ^9 -THC aus Kuhmilch und daraus hergestellten Milchprodukten mittels EFSA-RACE-Tool zeigte für alle Verbrauchergruppen in nahezu allen

Szenarien eine mögliche Überschreitung der akuten Referenzdosis (ARfD). Menschen unter 18 Jahren waren dabei in besonderem Ausmaß von einer Überschreitung der ARfD betroffen; Babys (bis inklusive 11 Monate alt) überschritten diese sogar um bis zu 118-fach. Der für die Berechnung im EFSA-RACE-Tool herangezogene Konsum an Milch- und Milchprodukten bei Letzteren schließt dabei auch Säuglingsnahrung, nicht jedoch Muttermilch mit ein (Dubuisson et al. 2018). Lediglich bei durchschnittlichem Konsum von Milch- und Milchprodukten mit einem Δ^9 -THC-Gehalt in Höhe des Gehaltes der Kuhmilch aus der Gewöhnungsphase kam es bei keiner Verbrauchergruppe zu einer Überschreitung der akuten Referenzdosis.

„Die ARfD einer Chemikalie ist eine Schätzung der Menge einer Substanz in Lebensmitteln und/oder Trinkwasser, [...] die in einem Zeitraum von 24 Stunden oder weniger ohne nennenswertes Gesundheitsrisiko für den Verbraucher aufgenommen werden kann [...]“ (JMPR 2002). Eine vollständige Ausschöpfung der ARfD bedeutet dabei nicht zwangsläufig eine konkrete Gesundheitsgefährdung, sondern dass ein mögliches Risiko nicht mehr mit der geforderten Sicherheit auszuschließen ist (LGL Bayern 2020). Bei der Ableitung der ARfD für Δ^9 -THC wurde ein Unsicherheitsfaktor von 30 zugrunde gelegt (EFSA 2015). Die im Rahmen der Expositionsschätzung ermittelte Ausschöpfung der ARfD übersteigt in einzelnen Szenarien das 30-fache und kompensiert damit den Unsicherheitsfaktor. Die signifikante Überschreitung der ARfD deutet daher auf mögliche Risiken für die öffentliche Gesundheit, insbesondere junger Menschen hin, wenn Milch und Milchprodukte von Kühen verzehrt werden, die mit nutzhanfhaltigen Futtermitteln gefüttert wurden.

Weiterhin muss beachtet werden, dass die vorliegende Expositionsschätzung lediglich in der Milch enthaltenes Δ^9 -THC betrachtet. Mögliche Umwandlungen von in der Milch enthaltenen psychoinaktiven Cannabinoiden in psychoaktives Δ^9 -THC im Rahmen der Lebensmittelprozessierung, wie etwa durch Ultraheißerhitzung oder mikrobielle Prozesse bei der Käseherstellung, wurden dabei nicht berücksichtigt. Frühere Studien zeigten beispielsweise eine Decarboxylierung von Δ^9 -THCA zu Δ^9 -THC unter Einwirkung von hohen Temperaturen (Wang et al. 2016, Dussy et al. 2005, Doorenbos et al. 1971) bzw. während längerer Lagerung (Yamauchi et al. 1967). Zeitgleich wäre unter starker Temperatureinwirkung aber auch ein Abbau von Δ^9 -THC zu CBN und anderen Cannabinoiden denkbar (Repka et al. 2006, Veress et al. 1990). Auch muss bedacht werden, dass andere in der Kuhmilch detektierte Cannabinoide ebenfalls psychoaktiv sind, anderweitige pharmakologische Wirkungen aufweisen bzw. die Wirkung von Δ^9 -THC beeinflussen (siehe Kapitel 2.3.4). Solche Kombinationseffekte konnten in der vorliegenden Expositionsschätzung nicht berücksichtigt werden, wengleich diese ebenfalls ein Risiko für den Verbraucher darstellen.

Andererseits muss bedacht werden, dass es sich bei der dargestellten Expositionsschätzung um ein Worst-Case-Szenario handelt, welches nur den höchsten Lebensmittelkonsum innerhalb einer Altersgruppe von allen untersuchten europäischen Ländern aus der „EFSA Comprehensive European Food Consumption Database“ heranzieht. Bei Verbrauchern aus Ländern, in denen weniger Milch und Milchprodukte konsumiert werden, wird die Ausschöpfung der ARfD daher geringer ausfallen.

5.6 Vergleich der Ergebnisse mit der Pilotstudie

Die Beobachtungen aus der vorliegenden Studie (Hauptversuch) decken sich mit den Beobachtungen, die im Rahmen einer Pilotstudie an einer Milchkuh gemacht wurden (Wagner et al. 2017, Wagner 2017). In der Pilotstudie wurde, nach einer siebentägigen Gewöhnungsphase (Hanfsilage mit sehr geringem Cannabinoidgehalt) für sechs Tage eine Hanfsilage mit höherem Cannabinoidgehalt verfüttert. Nach Beginn der Exposition gegenüber höheren Cannabinoidegehalten im Futter nahmen bei der Versuchskuh die Futteraufnahme und die Milchleistung ab. Weiterhin sanken Atem- und Herzfrequenz deutlich unter den physiologischen Referenzbereich. Es zeigten sich starke Verhaltensänderungen, Koordinationsprobleme und Hypersalivation. Nach Halbierung des Hanfsilageanteils in der Ration am vierten Tag der Expositionsphase verbesserte sich das klinische Bild und in der darauffolgenden achttägigen Nachphase kam es zur vollständigen Rekonvaleszenz der Kuh. Die angestrebte Cannabinoideaufnahme in der Pilotstudie (rund 2400 mg/Kuh) lag dabei über der Aufnahme, die im vorliegenden Hauptversuch für die höher dosierte Gruppe 2 (rund 1700 mg//Kuh) realisiert wurde, wodurch die weniger ausgeprägten Verhaltens- und Vitalparameterveränderungen im Hauptversuch erklärt werden können. Es erklärt jedoch nicht zufriedenstellend, warum der maximal gemessene Δ^9 -THC-Gehalt der Kuhmilch in der Pilotstudie mit umgerechnet 1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deutlich oberhalb des Maximums des Hauptversuchs (316 $\mu\text{g}/\text{kg}$) lag. Analog dazu war auch der maximale CBD-Gehalt in der Milch in der Pilotstudie höher als im hier präsentierten Hauptversuch. Eine mögliche Erklärung liefert der deutliche Anstieg des Milchfettgehalts, der während der Pilotstudie gemessen wurde. Dieser könnte zu einer verstärkten Anreicherung der lipophilen Substanzen geführt haben. Unklar ist, ob der Anstieg des Milchfettgehalts durch einen ketotischen Zustand durch den starken Rückgang der Futteraufnahme oder durch die Hanffütterung selbst initiiert wurde.

5.7 Grundsätzliche Überlegungen und Fazit

Bei der Bewertung der in der vorliegenden Studie beobachteten adversen Effekte auf die Tiergesundheit ist zu beachten, dass diese nicht sicher auf das Wirken einzelner Cannabinoide zurückgeführt werden können. Die verfütterte Nutzhansilage beinhaltete, trotz fehlender expliziter Bestimmung, mutmaßlich das volle Spektrum an in Hanfpflanzen auftretenden

Cannabinoiden. Wie bereits zuvor erläutert, haben diese teilweise Δ^9 -THC-artige, psychoaktive Wirkung bzw. vermitteln anderweitige pharmakologische Wirkungen (siehe Kapitel 2.3.4). Die im Versuch beobachteten adversen Effekte sind daher als Kombinationseffekte der in der Hanfpflanze vorliegenden Cannabinoide zu werten, wenngleich anzunehmen ist, dass Δ^9 -THC und CBD aufgrund ihres mengenmäßig vorherrschenden Anteils die Ausprägung der Effekte maßgeblich beeinflussten. Beachtet werden muss zudem, dass CBD die Wirkung von Δ^9 -THC beeinflussen kann (siehe Kapitel 2.3.4.6). Studien zur Toxikologie von Cannabinoiden beim Wiederkäuer fehlen bisher. Da Speziesunterschiede beim Metabolismus der Substanzen sowie bei den vermittelten Effekten nachgewiesen werden konnten (Vaughn et al. 2020), stehen abweichende Beobachtungen aus der vorliegenden Studie nicht im Widerspruch zu vorhandenen Studien an anderen Tierspezies sowie dem Menschen. Zudem wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit, abgesehen von den aufgeführten Cannabinoiden, keine weiteren sekundären Pflanzeninhaltsstoffe der Hanfsilagen untersucht. Hanf enthält jedoch eine Vielzahl an Terpenoiden und Flavonoiden, welche ihrerseits pharmakologische Aktivität aufweisen und ebenfalls an beobachteten Effekten der Hanffütterung beteiligt gewesen sein könnten (Della Rocca und Di Salvo 2020, Russo 2011).

Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob es zu einer Umwandlung einzelner Cannabinoide im Körper des Wiederkäuers und damit zu einer Steigerung oder Abschwächung der Wirkung bzw. einer Fehlkalkulation der Transferraten bestimmter Cannabinoide kommt. Dies betrifft insbesondere eine mögliche Umwandlung der psychoinaktiven Vorstufe Δ^9 -THCA in psychoaktives Δ^9 -THC im Pansen (EFSA 2015). Ersteres war in den verwendeten Nutzhanssilagen nur in geringer Konzentration enthalten (Tabelle 3), könnte jedoch in anderen hanfhaltigen Futtermitteln eine größere Rolle spielen. Aber auch weitere Umwandlungsprozesse durch die im Pansensaft enthaltenen Mikroorganismen oder durch das saure Milieu des Labmagens sind denkbar, wenngleich eine *in-vivo*-Umwandlung von Δ^9 -THCA in Δ^9 -THC bisher weder bei der Ratte noch beim Menschen festgestellt wurde und auch eine Umwandlung von CBD in Δ^9 -THC im sauren Milieu des Magensaftes nicht nachgewiesen werden konnte (Lachenmeier et al. 2021, Rock et al. 2013, Wohlfarth 2012, Jung et al. 2009). Mögliche Umwandlungen von Cannabinoiden, insbesondere von CBD, in psychotrope Formen unter verschiedenen externen Einflüssen oder *in vivo* werden in der Wissenschaft kontrovers diskutiert (Golombek et al. 2020). Studien zur Umwandlung von Cannabinoiden im Körper von Wiederkäuern liegen bisher nicht vor.

Der schnelle Eintritt einiger der beobachteten Effekte nach Beginn der Verfütterung von Hanfsilage wirft die Frage auf, in welchem Abschnitt des Verdauungstraktes die Absorption der Cannabinoide aus dem Futter maßgeblich erfolgte. Bereits wenige Stunden nach Vorlage

der cannabinoidreichen Ration (Expositionsphase) zeigten sich Veränderungen der Atem- und Herzfrequenz sowie des Verhaltens. Es ist daher naheliegend, dass die Absorption der lipophilen Cannabinoide eher in den vorderen Abschnitten des Verdauungstraktes (Maulschleimhaut, Pansenschleimhaut) als im Bereich des Darms stattfindet. Der wiederholte Kontakt des bereits zerkauten Futters mit den Schleimhäuten im Rahmen des Ruminationsprozesses dürfte dabei unterstützend wirken. Die Absorption von pharmakologischen Substanzen ist im Allgemeinen über verschiedene Schleimhäute des Körpers möglich, wobei nicht-parenterale Routen eine Umgehung des First-Pass-Effektes ermöglichen (Repka et al. 2006). Weiterhin wurde beobachtet, dass sich die, durch die Verfütterung der cannabinoidreichen Hanfsilage, abgesenkte Atem- und Herzfrequenz nur wenige Stunden nach Absetzen des Futters wieder normalisierte, wogegen andere Effekte (z. B. gerötete, vorgefallene Nickhäute) noch länger zu beobachten waren. Denkbar ist, dass höhere Cannabinoidkonzentrationen im Blutplasma für die Beeinflussung der Vitalparameter notwendig sind, jedoch geringere Blutplasmakonzentrationen im Rahmen der protrahierten Freisetzung der Substanzen aus dem Fettgewebe für nachhängende Effekte ausreichend sind. Eine Toleranzentwicklung gegenüber den Effekten von Δ^9 -THC, wie in der Literatur beschrieben (siehe Kapitel 2.3.3), konnte in der vorliegenden Studie nicht abgeleitet werden. Lediglich bezüglich der Hypersalivation und der vermehrten Nasensekretbildung zeigte sich ein Ausbleiben des Effektes ab dem dritten Tag der Expositionsphase. Unklar ist bisher, warum zu Beginn der Nachphase die vermehrte Sekretbildung erneut einsetzte.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die im Nutzhanf enthaltenen Cannabinoide in die Kuhmilch übergehen können und die Verfütterung der Pflanze nachteilige Wirkungen auf die Tiere haben kann. Die Cannabinoidgehalte in Hanfpflanzen sowie das Verhältnis der Cannabinoide zueinander variieren sehr stark in Abhängigkeit von der Hanfsorte, den Aufzuchtbedingungen und den analysierten Pflanzenteilen (Kleinhenz 2020a, Bergamaschi et al. 2011, Mehmedic et al. 2010, Potter et al. 2008). Durch diese unkalkulierbaren Schwankungen im Cannabinoidgehalt stellt die Verfütterung anderer Pflanzenteile, außer harzfreien Hanfsamen und Hanffasern, grundsätzlich ein Risiko für die Tiergesundheit und den Verbraucher dar. Zusätzlich ist zu bedenken, dass die verwendeten Hanfsilagen im vorliegenden Versuch einen Gesamt-THC-Gehalt deutlich unterhalb der rechtlich zulässigen 0,2 % (bzw. 0,3 % nach Rechtsanpassung) aufwiesen, wodurch die vorliegenden Beobachtungen nicht dem möglichen Worst Case entsprechen. Vollständig unbeachtet blieb im Rahmen der vorliegenden Arbeit das Potential von Hanfpflanzen, insbesondere von Hanfblättern, Schwermetalle zu akkumulieren, wodurch sich weitere Risiken im Hinblick auf die Futtermittelsicherheit ergeben (Linger et al. 2002). Ein Einsatz von Futtermitteln aus

Nutzhanf (außer harzfreien Hanfsamen und Hanffasern) steht demnach dem Grundsatz sicherer Futtermittel nach Verordnung (EG) Nr. 767/2009, Artikel 4, entgegen.

In den vergangenen Jahren erlebte Nutzhanf einen enormen Aufschwung und zahlreiche Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel aus der Pflanze wurden auf den Markt gebracht (Crini et al. 2020, Karche und Singh 2019). Im Hinblick auf den Verbraucher ist daher zu berücksichtigen, dass dieser, neben der hier untersuchten Exposition gegenüber Cannabinoiden aus Milch, im Rahmen seiner Ernährung weiteren Cannabinoidquellen ausgesetzt sein kann, welche wiederum zur Gesamtexposition beitragen. Zugleich ist zur Pharmakokinetik und Wirkung zahlreicher im Nutzhanf enthaltener Cannabinoide wenig oder nichts bekannt und entsprechende toxikologische Referenzwerte fehlen. Damit kann das Gesamtrisiko des Verbrauchers nicht abgeschätzt werden.

Aufgrund forensischer Überlegungen (Schuldfrage bei Autounfällen, Flugtauglichkeit bei Piloten etc.) und im Hinblick auf besonders vulnerable Gruppen (Kinder, Embryonen/Föten im Mutterleib) ist abschließend klarzustellen, dass mangels Kennzeichnungspflicht der Einsatz von cannabinoidhaltigen Nutzhanffuttermitteln die Wahlfreiheit des Verbrauchers, sich bestimmten pharmakologisch wirksamen Stoffen auszusetzen, beeinträchtigt.

Zusammenfassung

Transfer von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) und anderen Cannabinoiden aus nutzhanfhaltigen Futtermitteln in die Milch von Kühen

Das Interesse an der Verwendung von Nutzhanf (legal anbaubarer Hanf mit maximal 0,3 % Tetrahydrocannabinol-Gehalt) wächst und in den letzten Jahren wurden viele neuartige Hanfprodukte auf den Markt gebracht – darunter auch Tierfutter. Nutzhanf enthält Cannabinoide. Einige dieser Stoffe wirken beim Menschen und beim Tier psychoaktiv (z. B. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THC) oder haben anderweitige pharmakologische Wirkungen (z. B. Cannabidiol, CBD). Unklar war bislang, in welchem Umfang diese Cannabinoide aus nutzhanfhaltigem Futter in Produkte tierischen Ursprungs übergehen und ob dies ein Risiko für den Verbraucher darstellt.

In der vorliegenden Studie „Transfer von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) und anderen Cannabinoiden aus nutzhanfhaltigen Futtermitteln in die Milch von Kühen“ werden die Ergebnisse eines Fütterungsversuchs mit Nutzhanfsilage bei zehn laktierenden Milchkühen vorgestellt. In der Futterration der Tiere wurde zunächst für sieben Tage ein Teil der Maissilage durch Nutzhanfsilage aus der gesamten Hanfpflanze (GP-Silage, sehr niedrige Cannabinoid-Konzentration) ersetzt. Anschließend erfolgte für sechs Tage der teilweise Ersatz der Maissilage durch Nutzhanfsilage, die nur aus Blättern, Blütenständen und Samen der Pflanze bestand (BBS-Silage, höhere Cannabinoid-Konzentration). Die Verfütterung erfolgte in zwei Dosierungen (Gruppe 1: niedriger Nutzhanfgehalt; Gruppe 2: hoher Nutzhanfgehalt). Im Laufe des Versuchs wurden Milch- und Blutproben gewonnen und die Vitalparameter sowie das Verhalten der Kühe erfasst. Die Analytik erfolgte mittels Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie-basierter Methode (HPLC-MS/MS), welche die Unterscheidung zwischen psychoaktivem Δ^9 -THC und seiner nicht-psychoaktiven Vorstufe Δ^9 -Tetrahydrocannabinolsäure (Δ^9 -THCA) ermöglichte.

Für Δ^9 -THC und CBD wurden Transferraten von $0,24 \pm 0,04$ % bzw. $0,15 \pm 0,05$ % aus dem Futter in die Milch berechnet. In verschiedenen Expositionsszenarien, welche mittels EFSA-RACE-Tool berechnet wurden, überschritten mehrere Verbrauchergruppen bei Verzehr von Milch und Milchprodukten die akute Referenzdosis (ARfD) für Δ^9 -THC, wenn Nutzhanfsilage zur Fütterung der Milchkühe verwendet wurde. Besonders ausgeprägt war die Überschreitung bei Kindern bei Verwendung der BBS-Silage. Im Hinblick auf die Tiergesundheit führte die Verfütterung der cannabinoidarmen GP-Silage zu keinen signifikanten Effekten bei den Kühen, wogegen die Verfütterung der cannabinoidreichen BBS-Silage zur signifikanten Reduktion der Herz- und Atemfrequenz, gestörter Bewegungskoordination, geröteten Augen, Nasensekretion, Hypersalivation und ausgeprägtem Zungenspiel führte.

Summary

Transfer of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and other cannabinoids from feed containing industrial hemp into the milk of cows

Interest in the use of industrial hemp (legally cultivable hemp with a maximum tetrahydrocannabinol content of 0.3%) is growing, and in recent years many novel hemp products have been launched - including animal feed. Industrial hemp contains cannabinoids. Some of these have psychoactive effects in humans and animals (e.g., Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THC) or other pharmacological effects (e.g., cannabidiol, CBD). So far, it was unclear to what extent these cannabinoids are transferred from feed containing industrial hemp into products of animal origin and whether this poses a risk to the consumer.

In the present study, "Transfer of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and other cannabinoids from feed containing industrial hemp into the milk of cows", the results of a feeding trial with industrial hemp silage in ten lactating dairy cows are presented. Initially, part of the corn silage in the animals' feed ration was replaced for seven days by industrial hemp silage made from the entire hemp plant (GP-silage, very low cannabinoid concentration). This was followed by six days of partial replacement of corn silage with industrial hemp silage consisting only of leaves, inflorescences and seeds of the plant (BBS silage, higher cannabinoid concentration). Feeding was done in two dosages (group 1: low industrial hemp content; group 2: high industrial hemp content). During the experiment, milk and blood samples were obtained and the vital parameters and behavior of the cows were recorded. Analysis was performed by a liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based method (HPLC-MS/MS), which allowed differentiation between psychoactive Δ^9 -THC and its non-psychoactive precursor Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid (Δ^9 -THCA).

Transfer rates of $0.24 \pm 0.04\%$ and $0.15 \pm 0.05\%$ from feed to milk were calculated for Δ^9 -THC and CBD, respectively. In different exposure scenarios calculated using the EFSA-RACE tool, several consumer groups exceeded the acute reference dose (ARfD) for Δ^9 -THC when milk and dairy products were consumed and industrial hemp silage was used to feed dairy cows. The exceedance was most pronounced in children when BBS-silage was used. In terms of animal health, feeding the low-cannabinoid GP-silage resulted in no significant effects in cows, whereas feeding the high-cannabinoid BBS-silage resulted in significant reductions in heart and respiratory rates, impaired movement coordination, reddened eyes, nasal secretion, hypersalivation, and pronounced tongue play.

Literaturverzeichnis

20 Minuten (2006):

Thurgauer Bauer verfüttert 1,3 Tonnen Cannabis an Kühe. Artikel vom 24.04.2006.

Abgerufen am: 17.03.2022 um 11:55 Uhr, von <https://www.20min.ch/story/thurgauer-bauer-verfuettert-1-3-tonnen-cannabis-an-kuehe-217961012957>

Adams I B, Martin B R (1996):

Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans.

Addiction 91: 1585–1614.

Adesogan A T, Arriola K G, Jiang Y, Oyebade A, Paula E M, Pech-Cervantes A A, Romero J J, Ferraretto L F, Vyas D (2019):

Symposium review: Technologies for improving fiber utilization.

J Dairy Sci. 102: 5726–5755.

Ahmad G R, Ahmad N (1990):

Passive consumption of marijuana through milk: a low level chronic exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol (THC).

J Toxicol Clin Toxicol. 28: 255–260.

Ajurell S, Nilsson I M, Ohlsson A, Sandberg F (1970):

On the metabolism of tritium-labelled Δ^1 -tetrahydrocannabinol in the rabbit.

Biochem Pharmacol. 19: 1333–1339. (Abstract)

Ajurell S, Halldin M, Lindgren J E, Ohlsson A, Widman M, Gillespie H, Hollister L (1986):

Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man.

Pharmacol Rev. 1: 21–43.

Alessio D, Neto A, Velho J, Pereira I B, Miquelluti D, Knob D, Silva C (2016):

Multivariate analysis of lactose content in milk of Holstein and Jersey cows.

Semina: Ciências Agrárias 37: 2641–2652.

Allen M S (2000):

Effects of diet on short-term regulation of feed intake by lactating dairy cattle.

J Dairy Sci. 83: 1598–1624.

Amal H, Fridman-Rozevich L, Senn R, Strelnikov A, Gafni M, Keren O, Sarne Y (2010):

Long-term consequences of a single treatment of mice with an ultra-low dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC).

Behav Brain Res. 206: 245–253.

Ammer S, Lambertz C, Gauly M (2016):

Comparison of different measuring methods for body temperature in lactating cows under different climatic conditions.

J Dairy Res. 83: 165–72.

Ammon H P T et al. (2010):

Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch.

10. Auflage, Berlin; New York: De Gruyter

ISBN: 978-3-11-020632-6

Andre C M, Hausman J F, Guerriero G (2016):

Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules.

Front Plant Sci. 7: 1–17.

Aranha P C D R, Rasmussen L H, Wolf-Jäckel G A, Jensen H M E, Hansen H C B, Friis C (2019):

Fate of ptaquiloside—A bracken fern toxin—In cattle.

Plos one 14: e0218628.

Abgerufen am: 30.03.2022 um 09:30 Uhr, von <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218628>

Azarius (2011):

Immer mehr holländische Kühe essen Hanf. Artikel vom 11.01.2011.

Abgerufen am: 21.04.2017 um 15:30 Uhr, von

https://azarius.de/news/399/Immer_mehr_hollauml_ndische_Kuuml_he_essen_Hanf/

Baker P B, Gough T A, Taylor B J (1980):

Illicitly imported Cannabis products: some physical and chemical features indicative of their origin.

Bull Narc. 32: 31–40.

Baker T, Datta P, Rewers-Felkins K, Thompson H, Kallem R R, Hale T W (2018):

Transfer of Inhaled Cannabis Into Human Breast Milk.

Obstet Gynecol. 131: 783–788.

Baumgartner W, Wittek T (2017):

Klinische Propädeutik der Haus- und Heimtiere.

9., aktualisierte und erweiterte Auflage, Stuttgart: Enke Verlag

ISBN: 978-3-13-240274-4

Becker M, Nehring K (1965):

Handbuch der Futtermittel. Zweiter Band.

Hamburg; Berlin: Verlag Paul Parey

Begg M, Pacher P, Bátkai S, Osei-Hyiaman D, Offertáler L, Mo F M, Liu J, Kunos G (2005):
Evidence for novel cannabinoid receptors.

Pharmacol Ther. 106: 133–145.

Bergamaschi M M, Queiroz R H, Zuardi A W, Crippa J A (2011):

Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent.

Curr Drug Saf. 6: 237–249.

Bertrand K A, Hanan N J, Honerkamp-Smith G, Best B M, Chambers C D (2018):

Marijuana Use by Breastfeeding Mothers and Cannabinoid Concentrations in Breast Milk.

Pediatrics 142: e20181076.

BfR Bundesinstitut für Risikobewertung (2012):

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.

BfR Bundesinstitut für Risikobewertung (2018):

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

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

BGBI. (1980):

Verordnung über die Güteprüfung und Bezahlung der Anlieferungsmilch (Milch-Güteverordnung). Milch-Güteverordnung vom 9. Juli 1980 (BGBl. I S. 878, 1081), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 17. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2132) geändert worden ist.

Bundesgesetzblatt Jahrgang 1980 Teil I Nr. 36, S. 878–894.

BGBI. (1994):

Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz - BtMG).

Betäubungsmittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 8. November 2021 (BGBl. I S. 4791) geändert worden ist.

Bundesgesetzblatt Jahrgang 1994 Teil I Nr. 13, S. 358–383.

BGBI. I (1996):

Zweites Gesetz zur Änderung des Betäubungsmittelgesetzes (Zweites BtMG-Änderungsgesetz - 2. BtMG-ÄndG) vom 04. April 1996.

Bundesgesetzblatt Jahrgang 1996 Teil I Nr. 21, S. 582–583.

BGBl. I (2022):

Gesetz zur Durchführung des im Rahmen der Gemeinsamen Agrarpolitik einzuführenden Integrierten Verwaltungs- und Kontrollsystems (GAP-Integriertes Verwaltungs- und Kontrollsystem-Gesetz - GAPInVeKoSG). GAP-Integriertes Verwaltungs- und Kontrollsystem-Gesetz vom 10. August 2021.

Bundesgesetzblatt Jahrgang 2022 Teil I Nr. 49, S. 2262.

BGBl. (2018):

Tierschutzgesetz (TierSchG). Tierschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I S. 1206, 1313), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 17. Dezember 2018 (BGBl. I S. 2586) geändert worden ist.

Bundesgesetzblatt Jahrgang 2018 Teil I Nr. 47, S. 2586.

BLE Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (2022):

Nutzhanf auf fast 7.000 Hektar angebaut. Presseinformation vom 26.09.2022.

Abgerufen am: 03.11.2022 um 16:30 Uhr, von

https://www.ble.de/SharedDocs/Downloads/DE/Pressemitteilungen/2022/220926_Nutzhanf.pdf;jsessionid=E8D52D6E304E5B06AEF60E9D7461D359.2_cid325?__blob=publicationFile&v=2

BLE Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (2023):

Für Direktzahlungen in Betracht kommende Hanfsorten. Stand: 27. Januar 2023; Ergänzung 2023/1.

Abgerufen am: 16.06.2023 um 12:54 Uhr, von

https://www.ble.de/SharedDocs/Downloads/DE/Landwirtschaft/Nutzhanf/Sortenliste.pdf;jsessionid=410990452082D8086E329C1EC4FE4387.internet951?__blob=publicationFile&v=20

Blick (2009):

Weil Bauern Hanf ans Vieh verfüttern. Bund warnt vor Hasch-Kotletts! Artikel vom 04.02.2009.

Abgerufen am: 03.02.2017 um 10:30 Uhr, von <http://www.blick.ch/news/schweiz/weil-bauern-hanf-ans-vieh-verfuettern-bund-warnt-vor-hasch-koteletts-id13619.html>

BMEL Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (2023):

Aussage von Dr. Patricia Leberl auf der Jahrestagung der Futtermittelüberwachungsbehörden der Länder und des Bundes, 26.04.2023, Leipzig.

Bornheim L M, Lasker J M, Raucy J L (1992):

Human hepatic microsomal metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol.

Drug Metab Dispos. 20: 241–246. (Abstract)

Bòsca I, Karus M (1997):

Der Hanfanbau. Botanik, Sorten, Anbau und Ernte.

1. Auflage, Heidelberg: Müller

ISBN: 3-7880-7568-6

Brunet B, Doucet C, Venisse N, Hauet T, Hébrard W, Papet Y, 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 Sci Int. 161: 169–174.

Brunet B, Hauet T, Hébrard W, Papet Y, Mauco G, Mura P (2010):

Postmortem redistribution of THC in the pig.

Int J Legal Med. 124: 543–549.

Bundesrat (1995):

Siebte Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften (siebte Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung – 7. BtMÄndV –). Drucksache 899/95 vom 18.12.1995.

Bonn: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH.

Abgerufen am: 22.03.2022 um 12:54 Uhr, von

<http://dipbt.bundestag.de/doc/brd/1995/D899+95.pdf>

Burfeind O, von Keyserlingk M A, Weary D M, Veira D M, Heuwieser W (2010):

Short communication: repeatability of measures of rectal temperature in dairy cows.

J Dairy Sci. 93: 624–627.

Burstein S, Hunter S A, Latham V, Renzulli L (1987):

A major metabolite of Δ^1 -tetrahydrocannabinol reduces its cataleptic effect in mice.

Experientia 43: 402–403.

Callaway J C (2004):

Hempseed as a nutritional resource: An overview.

Euphytica 140: 65–72.

Campolongo P, Trezza V, Cassano T, Gaetani S, Morgese M G, Ubaldi M, Soverchia L, Antonelli T, Ferraro L, Massi M, Ciccocioppo R, Cuomo V (2007):

Perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol causes enduring cognitive deficits associated with alteration of cortical gene expression and neurotransmission in rats.

Addict Biol. 12: 485–495.

Carlini E A, Cunha J M (1981):

Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol.

J Clin Pharmacol. 21: 417–427. (Abstract)

Carus M et al. (2008):

Gülzower Fachgespräche Band 26. Studie zur Markt- und Konkurrenzsituation bei Naturfasern und Naturfaser-Werkstoffen (Deutschland und EU).

Gülzow: Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V. (FNR)

Casajuana Kögel C, López-Pelayo H, Balcells-Olivero M M, Colom J, Gual A (2018):

Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: a systematic review.

Adicciones 30: 140–151.

Chao F C, Green D E, Forrest I S, Kaplan J N, Winship-Ball A, Braude M (1976):

The passage of ^{14}C - Δ -9-tetrahydrocannabinol into the milk of lactating squirrel monkeys.

Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 15: 303–317.

Chiang C N, Rapaka R S (1987):

Pharmacokinetics and disposition of cannabinoids.

In: NIDA Research Monograph 79. Structure-Activity Relationships of the Cannabinoids.

Hrsg.: Rapaka R S, Makriyannis A, S. 173–188

Maryland: National Institute on Drug Abuse

Chicoine A, Vuong S, Illing K, Hare J, Caldwell J, Sandler I (2020a):

Composition of unapproved cannabinoid products directly marketed to Canadian pet owners.

Can Vet J. 61: 477–480.

Chicoine A, Illing K, Vuong S, Pinto K R, Alcorn J, Cosford K (2020b):

Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1:20 THC:CBD Cannabis Herbal Extract in Dogs.

Front Vet Sci. 7: Article 583404.

Clark S C (1975):

Marihuana and the cardiovascular system.

Pharmacol Biochem Behav. 3: 299–306.

Crini G, Lichtfouse E, Chanut G, Morin-Crini N (2020):

Applications of hemp in textiles, paper industry, insulation and building materials, horticulture, animal nutrition, food and beverages, nutraceuticals, cosmetics and hygiene, medicine, agrochemistry, energy production and environment: a review.

Environ Chem Lett. 18: 1451–1476.

Christensen H D, Freudenthal R I, Gidley J T, Rosenfeld R, Boegli G, Testino L, Brine D R, Pitt C G, Wall M E (1971):

Activity of delta8- and delta9-tetrahydrocannabinol and related compounds in the mouse. *Science* 172: 165–167.

Cone E J, Johnson R E, Paul B D, Mell L D, Mitchell J (1988):

Marijuana-laced brownies: behavioral effects, physiologic effects, and urinalysis in humans following ingestion.

J Anal Toxicol. 12: 169–175.

Consroe P, Wolkin A (1977):

Cannabidiol-antiepileptic drug comparisons and interactions in experimentally induced seizures in rats.

J Pharmacol Exp Ther. 201: 26–32. (Abstract)

Dalton W S, Martz R, Lemberger L, Rodda B E, Forney R B (1976):

Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects.

Clin Pharmacol Ther. 19: 300–309. (Abstract)

Davis W M, Borgen L A (1974):

Effects of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol on operant behavior.

Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 9: 453–462.

Dawson R R, Rook J A F (1972):

A note on the influence of stage of lactation on the response in the lactose content of milk to a change of plane of energy nutrition in the cow.

J Dairy Res. 39: 107–111.

DCA Danish Centre For Food And Agriculture (2014):

Hemp may reduce diarrhoe and mortality of young pigs. 3 March 2014 by Søren Tobberup Hansen.

Abgerufen am: 17.03.2022 um 12:58 Uhr, von <http://dca.au.dk/en/current-news/news/show/artikel/hamp-til-kamp-mod-diarre-og-pattegrisedoedelighed/>

Deabold K A, Schwark W S, Wolf L, Wakshlag J J (2019):

Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats.

Animals (Basel) 9: 832.

Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Arthur M, Fleming S, Woodcock H, Dorward P, Pigliacampo B, Close S, Platt B, Riedel R (2012):

Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV),

Δ 9-tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive–compulsive behavior. *Psychopharmacology (Berl)*. 219: 859–873.

Della Rocca G, Di Salvo A (2020):
Hemp in Veterinary Medicine: From Feed to Drug.
Front Vet Sci. 2020: 387.

De Meijer E P M, van der Kamp H J, van Eeuwijk F A (1992):
Characterisation of Cannabis accessions with regard to cannabinoid content in relation to other plant characters.
Euphytica 62: 187–200.

De Meijer E P, Bagatta M, Carboni A, Crucitti P, Moliterni V C, Ranalli P, Mandolino G (2003):
The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L.
Genetics 163: 335–346.

De Petrocellis L, Ligresti A, Schiano Moriello A, Iappelli M, Verde R, Stott C G, Cristino L, Orlando P, Di Marzo V (2012):
Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms.
Br J Pharmacol. 168: 79–102.

Deutscher Bundestag 2023:
Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Ernährung und Landwirtschaft (10. Ausschuss) zu dem Gesetzentwurf der Bundesregierung – Drucksache 20/6315 – Entwurf eines Gesetzes zur Regelung einzelner dem Schutz der finanziellen Interessen der Union dienender Bestimmungen im Rahmen der Gemeinsamen Agrarpolitik, zur Änderung des Betäubungsmittelgesetzes sowie zur Aufhebung weiterer Vorschriften.
Drucksache 20/7242 vom 14.06.2023.

Divers T J, Peek S F (2008):
Rebhun's Diseases of Dairy Cattle.
Second Edition, St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier
ISBN: 978-1-4160-3137-6

Do Y, McKallip R J, Nagarkatti M, Nagarkatti P S (2004):
Activation through cannabinoid receptors 1 and 2 on dendritic cells triggers NF- κ B-dependent apoptosis: novel role for endogenous and exogenous cannabinoids in immunoregulation.
J Immunol. 173: 2373–2382.

- Doorenbos N J, Fetterman P S, Quimby M W, Turner C E (1971):
Cultivation, Extraction, and Analysis of *Cannabis sativa* L.
Ann N Y Acad Sci. 191: 3–14.
- Downer E J, Gowran A, Campbell V A (2007):
A comparison of the apoptotic effect of Delta(9)-tetrahydrocannabinol in the neonatal and
adult rat cerebral cortex.
Brain Res. 1175: 39–47.
- Driehuis F, Wilkinson J M, Jiang Y, Ogunade I, Adesogan A T (2018):
Silage review: Animal and human health risks from silage.
J Dairy Sci. 101: 4093–4110.
- Driemeier D (1997):
Marijuana (*Cannabis sativa*) toxicosis in cattle.
Vet Hum Toxicol. 39: 351–352.
- D'Souza D C, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu Y T, Braley G,
Georguieva R, Krystal J H (2004):
The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy
individuals: implications for psychosis.
Neuropsychopharmacology 29:1558–1572.
- Dubuisson C, Dufour A, Carrillo S, Drouillet-Pinard P, Havard S, Volatier J L (2019):
The Third French Individual and National Food Consumption (INCA3) Survey 2014–2015:
method, design and participation rate in the framework of a European harmonization
process.
Public Health Nutr. 22: 584-600.
- Dulon R (2017):
Persönliche Mitteilung am 20.01.2017 bei einem Gespräch auf der Grünen Woche, Berlin.
- Dussy F E, Hamberg C, Luginbuhl M, Schwerzmann T, Briellmann T A (2005):
Isolation of Delta9-THCA-A from hemp and analytical aspects concerning the determination
of Delta9-THC in cannabis products.
Forensic Sci Int. 149: 3–10.
- EFSA Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (2011):
Scientific Opinion on the safety of hemp (*Cannabis genus*) for use as animal feed. EFSA
Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP).
EFSA J. 9: 2011.

EFSA Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (2015):

Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM).

EFSA J. 13: 4141.

EFSA Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (2019):

Risk evaluation of chemical contaminants in food in the context of RASFF notifications: Rapid Assessment of Contaminant Exposure tool (RACE). Technical Report.

EFSA Supporting publication 2019: EN-1625.

EG Europäische Gemeinschaften (2002a):

Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit.

Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 01.2.2002, L 031/1–24.

EG Europäische Gemeinschaften (2002b):

Richtlinie 2002/32/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 7. Mai 2002 über unerwünschte Stoffe in der Tierernährung.

Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 30.5.2002, L 140/10–21.

EG Europäische Gemeinschaften (2002c):

Richtlinie 2002/53/EG des Rates vom 13. Juni 2002 über einen gemeinsamen Sortenkatalog für landwirtschaftliche Pflanzenarten.

Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 20.7.2002, L 193/1–11.

EIHA European Industrial Hemp Association (2013):

The European Hemp Industry: Cultivation, processing and applications for fibres, shivs and seeds. March 2013, update June 2013.

Abgerufen am: 17.03.2022 um 13:01 Uhr, von http://eiha.org/media/attach/855/13-06_European_Hemp_Industry.alt.pdf

EIHA European Industrial Hemp Association (2016):

Hemp Cultivation Area in the EU (ha) 2016: ca. 30,000 ha.

Abgerufen am: 17.03.2022 um 13:02 Uhr, von <http://eiha.org/media/2016/10/16-10-13-ihemp-Cultivation-area.png>

EIHA European Industrial Hemp Association (2020):

Hanf. Ein wirklich grüner Deal.

Abgerufen am: 24.03.2022 um 10:35 Uhr, von https://eiha.org/wp-content/uploads/2020/09/Hanf-ein-wirklicher-gru%CC%88ner-Deal_DE.pdf

EMCDDA European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2017):
Cannabis drug profile.

Abgerufen am: 17.03.2022 um 13:03 Uhr, von
<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis>

Englund A, Atakan Z, Kralj A, Tunstall N, Murray R, Morrison P (2016):
The effect of five day dosing with THCV on THC-induced cognitive, psychological and physiological effects in healthy male human volunteers: A placebo-controlled, double-blind, crossover pilot trial.

J Psychopharmacol. 30: 140–151.

Eriksson M, Wall H (2012):
Hemp seed cake in organic broiler diets.
Anim Feed Sci Technol. 171: 205–213.

EU Europäische Union (2009):
Verordnung (EG) Nr. 767/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. Juli 2009 über das Inverkehrbringen und die Verwendung von Futtermitteln, zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung der Richtlinien 79/373/EWG des Rates, 80/511/EWG der Kommission, 82/471/EWG des Rates, 83/228/EWG des Rates, 93/74/EWG des Rates, 93/113/EG des Rates und 96/25/EG des Rates und der Entscheidung 2004/217/EG der Kommission.
Amtsblatt der Europäischen Union 1.9.2009, L 229/1–28.

EU Europäische Union (2013a):
Verordnung (EU) Nr. 68/2013 der Kommission vom 16. Januar 2013 zum Katalog der Einzelfuttermittel.
Amtsblatt der Europäischen Union 30.1.2013, L 29/1–64. Zuletzt geändert durch Verordnung (EU) 2022/1104 der Kommission vom 1. Juli 2022.

EU Europäische Union (2013b):
Verordnung (EU) Nr. 1308/2013 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 17. Dezember 2013 über eine gemeinsame Marktorganisation für landwirtschaftliche Erzeugnisse und zur Aufhebung der Verordnungen (EWG) Nr. 922/72, (EWG) Nr. 234/79, (EG) Nr. 1037/2001 und (EG) Nr. 1234/2007.
Amtsblatt der Europäischen Union 20.12.2013, L 347/671–854.

EU Europäische Union (2015):

Gemeinsamer Sortenkatalog für landwirtschaftliche Pflanzenarten. 34. Gesamtausgabe. Amtsblatt der Europäischen Union 4.12.2015, C 404/1–779.

EU Europäische Union (2016):

Empfehlung (EU) 2016/2115 der Kommission vom 1. Dezember 2016 zum Monitoring von Δ 9-Tetrahydrocannabinol, seinen Vorläufern und anderen Cannabinoiden in Lebensmitteln. Amtsblatt der Europäischen Union 2.12.2016, L 327/103–104.

EU Europäische Union (2021):

Verordnung (EU) 2021/2115 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 2. Dezember 2021 mit Vorschriften für die Unterstützung der von den Mitgliedstaaten im Rahmen der Gemeinsamen Agrarpolitik zu erstellenden und durch den Europäischen Garantiefonds für die Landwirtschaft (EGFL) und den Europäischen Landwirtschaftsfonds für die Entwicklung des ländlichen Raums (ELER) zu finanzierenden Strategiepläne (GAP-Strategiepläne) und zur Aufhebung der Verordnung (EU) Nr. 1305/2013 sowie der Verordnung (EU) Nr. 1307/2013.

Amtsblatt der Europäischen Union 31.1.2022, L20/52–94.

EU Europäische Union (2022):

Delegierte Verordnung (EU) 2022/126 der Kommission vom 7. Dezember 2021 zur Ergänzung der Verordnung (EU) 2021/2115 des Europäischen Parlaments und des Rates um zusätzliche Anforderungen für bestimmte, von den Mitgliedstaaten in ihren GAP-Strategieplänen für den Zeitraum 2023 bis 2027 gemäß der genannten Verordnung festgelegte Interventionskategorien sowie um Vorschriften über den Anteil für den Standard für den guten landwirtschaftlichen und ökologischen Zustand (GLÖZ-Standard) Nr. 1.

Amtsblatt der Europäischen Union 6.12.2021, L435/1–186.

Farrimond J A, Hill A J, Whalley B J, Williams C M (2010):

Cannabis constituents modulate Δ 9-tetrahydrocannabinol-induced hyperphagia in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 210: 97–106.

Farrimond J A, Whalley B J, Williams C M (2012):

Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology (Berl)*. 223: 117–129.

Fehr K O, Kalant H (1974):

Fate of ^{14}C -delta1-THC in rat plasma after intravenous injection and smoking. *Eur J Pharmacol*. 25: 1–8.

Fernandes M, Schabarek A, Coper H, Hill R (1974):

Modification of d9-THC-Actions by Cannabinol and Cannabidiol in the Rat.

Psychopharmacologia 38: 329–338.

Fetterman P S, Keith E S, Waller C W, Guerrero O, Doorenbos N J, Quimby M W (1971):

Mississippi-Grown *Cannabis sativa* L.: Preliminary Observation on Chemical Definition of Phenotype and Variations in Tetrahydrocannabinol Content versus Age, Sex, and Plant Part.

J Pharm Sci. 60:1246–1249.

Firk R, Stamer E, Junge W, Krieter J (2002):

Automation of oestrus detection in dairy cows: A review.

Livest Prod Sci. 75: 219–232.

Formukong E A, Evans A T, Evans F J (1998):

Analgesic and anti-inflammatory activity of constituents of *Cannabis sativa* L.

Inflammation 12: 361–371. (Abstract)

Fürst P. (2014):

Persönliche Mitteilung am 18.11.2014 bei einem Gespräch am BfR.

Gakhar N, Goldberg E, Jing M, Gibson R, House J D (2012):

Effect 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.

Poult Sci. 91: 701–711.

Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, le Fur G, Casellas P (1995):

Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations.

Eur J Biochem. 232: 54–61.

Gamble L J, Boesch J M, Frye C W, Schwark W S, Mann S, Wolfe L, Brown H, Berthelsen E S, Wakshlag J J (2018):

Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs.

Front Vet Sci. 23: 165.

Gaoni Y, Mechoulam R (1964):

Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish.

J Am Chem Soc. 86: 1646–1647.

Garrett E R, Hunt C A (1974):

Physiochemical properties, solubility, and protein binding of delta9-tetrahydrocannabinol.
J Pharm Sci. 63: 1056–1064.

GfE Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (2008):

Communications of the Committee for Requirement Standards of the Society of Nutrition
Physiology: New equations for predicting metabolisable energy of grass and maize products
for ruminants.

Proc Soc Nutr Physiol. 17: 191-198.

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.
Can J Anim Sci. 85: 223–230.

Glatz-Hoppe J, Boldt A, Spiekers H, Mohr E, Losand B (2020):

Relationship between milk constituents from milk testing and health, feeding, and metabolic
data of dairy cows.

J Dairy Sci. 103: 10175-10194.

Glaz-Sandberg A, Dietz L, Nguyen H, Oberwittler H, Aderjan R, Mikus G (2007):

Pharmacokinetics of 11-nor-9-carboxy-Delta(9)-tetrahydrocannabinol (CTHC) after
intravenous administration of CTHC in healthy human subjects.

Clin Pharmacol Ther. 82: 63-69.

Goldberg E, Gakhar N, Ryland D, Aliani M, Gibson A, House J D (2012):

Fatty Acid Profile and Sensory Characteristics of Table Eggs from Laying Hens Fed
Hempseed and Hempseed oil.

J Food Sci. 77: S153–S160.

Golombek P, Müller M, Barthlott I, Sproll C, Lachenmeier D W (2020):

Conversion of cannabidiol (CBD) into psychotropic cannabinoids including
tetrahydrocannabinol (THC): a controversy in the scientific literature.

Toxics 8: 41.

Gong Jr H, Tashkin D P, Simmons M S, Calvarese B, Shapiro B J (1984):

Acute and subacute bronchial effects of oral cannabinoids.

Clin Pharmacol Ther. 35: 26-32.

Gould J (2015):

The Cannabis Crop.

Nature 525: 2-3.

- Graham J D, Li D M (1973):
Cardiovascular and respiratory effects of cannabis in cat and rat.
Br J Pharmacol. 49: 1-10.
- Grotenhermen F (2003a):
Clinical Pharmacokinetics of Cannabinoids.
J Cannabis Ther. 3: 3–51.
- Grotenhermen F (2003b):
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids.
Clin Pharmacokinet. 42: 327–360.
- Grunfeld Y, Edery H (1969):
Psychopharmacological activity of the active constituents of hashish and some related cannabinoids.
Psychopharmacologia 14: 200–210.
- Guidon D, Zoller O (1999):
Übergang von THC in die Kuhmilch.
Mitteilungen aus dem Gebiet der Lebensmittel-Untersuchung und -Hygiene 90: 373.
- Guimarães F S, Chiaretti T M, Graeff F G, Zuardi A W (1990):
Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze.
Psychopharmacology (Berl). 100: 558–559.
- Guliński P (2021):
Ketone bodies - causes and effects of their increased presence in cows' body fluids: A review.
Vet World. 14: 1492–1503.
- Gunasekaran N, Long L E, Dawson B L, Hansen G H, Richardson D P, Li K M, Arnold J C, McGregor I S (2009):
Reintoxication: the release of fat-stored Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) into blood is enhanced by food deprivation or ACTH exposure.
Br J Pharmacol. 158: 1330–1337.
- Gusovius H J (2014):
Persönliche Mitteilung am 25.11.2014 bei einem Gespräch am Leibniz- Institut für Agrartechnik Potsdam-Bornim e.V.
- Hagnestam-Nielsen C, Emanuelson U, Berglund B, Strandberg E (2009):
Relationship between somatic cell count and milk yield in different stages of lactation.
J Dairy Sci. 92: 3124–3133.

Hanf-Magazin (2015):

Futterhanf, wenn Hanf als Futtermittel dient. Von Heike Leonhardt am 19.05.2015.

Abgerufen am: 17.03.2022 um 13:10 Uhr, von <http://www.hanf-magazin.com/nutzhanf/hanf-als-futtermittel/>

Hart C L, Ward A S, Haney M, Comer S D, Foltin R W, Fischman M W (2002):

Comparison of smoked marijuana and oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol in humans.

Psychopharmacology (Berl). 164: 407–415.

Harte L C, Dow-Edwards D (2010):

Sexually dimorphic alterations in locomotion and reversal learning after adolescent tetrahydrocannabinol exposure in the rat.

Neurotoxicol Teratol. 32: 515–524.

Harvey D J, Brown N K (1991):

Comparative in vitro metabolism of the cannabinoids.

Pharmacol Biochem Behav. 40: 533–540.

Hessle A, Eriksson M, Nadeau E, Turner T, Johansson B (2008):

Cold-pressed hempseed cake as a protein feed for growing cattle.

Acta Agric Scand A Anim Sci. 58: 136–145.

Hill A J, Mercier M S, Hill T D, Glyn S E, Jones N A, Yamasaki Y, Futamura T, Duncan M,

Stott C G, Stephens G J, Williams C M, Whalley B J (2012):

Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat.

Br J Pharmacol. 167: 1629–1642.

Ho B T, Fritchie G E, Kralik P M, Englert L F, Mclsaac W M, Idänpään-Heikkilä J (1970):

Distribution of tritiated-1 Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rat tissues after inhalation.

J Pharm Pharmacol. 22: 538–539.

Hollister L E (1973):

Cannabidiol and cannabiol in man.

Experientia 29: 825–826.

Hollister L E, Gillespie H K (1973):

Delta-8- and delta-9-tetrahydrocannabinol comparison in man by oral and intravenous administration.

Clin Pharmacol Ther. 14: 353–357.

Hollister L E (1974):

Structure-Activity Relationship in Man of Cannabis Constituents, and Homologs and

Metabolites of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol.

Pharmacology 11: 3–11.

Hollister L E, Gillespie H (1975):

Interactions in man of delta-9-tetrahydrocannabinol. II. Cannabinol and cannabidiol.

Clin Pharmacol Ther. 18: 80–83. (Abstract)

Høøk Presto M, Lyberg K, Lindberg J E (2011):

Digestibility of amino acids in organically cultivated white-flowering faba bean and cake from cold-pressed rapeseed, linseed and hemp seed in growing pigs.

Arch Anim Nutr. 65: 21–33.

Huestis M A (2007):

Human cannabinoid pharmacokinetics.

Chem Biodivers. 4: 1770–1804.

Hunt C A, Jones R T (1980):

Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man.

J Pharmacol Exp Ther. 215: 35–44.

Huhtanen P, Khalili H, Nousiainen J I, Rinne M, Jaakkola S, T Heikkilä T, Nousiainen J (2002):

Prediction of the relative intake potential of grass silage by dairy cows.

Livest Prod Sci. 73: 111–130.

Idler C, Pecenka R, Fürll C, Gusovius H J (2011):

Wet Processing of Hemp: An Overview.

J Nat Fibers 8: 59–80.

Izquierdo I, Orsingher O A, Berardi A C (1973):

Effect of cannabidiol and other *Cannabis sativa* compounds on hippocampal seizures discharges.

Psychopharmacology 28: 95–102. (Abstract)

Izzo A A, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R (2009):

Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb.

Trends Pharmacol Sci. 30: 515–527.

Jakubovič A, Hattori T, McGeer P L (1973):

Radioactivity in suckled rats after giving 14 C-tetrahydrocannabinol to the mother.

Eur J Pharmacol. 22: 221–223.

Jakubovič A, Tait R M, McGeer P L (1974):

Excretion of THC and its Metabolites in Ewes' Milk.

Toxicol Appl Pharmacol. 28: 38–43.

Jeffery H B, Berg R T, Hardin R T (1971):

Factors influencing milk yield of beef cattle.

Can J Anim Sci. 51: 551–560.

Jensen K C, Frömke C, Schneider B, Do Duc P, Gundling F, Birnstiel K, Schönherr F, Scheu T, Kaiser-Wichern A, Woudstra S, Seyboldt C, Hoedemaker M, Campe A (2019):

Case-control study on factors associated with a decreased milk yield and a depressed health status of dairy herds in northern Germany.

BMC Vet Res. 15: 442.

Jing M, Zhao S, House J D (2017):

Performance and tissue fatty acid profile of broiler chickens and laying hens fed hemp oil and HempOmega™.

Poult Sci. 96: 1809–1819.

JMPR FAO and WHO Joint Meeting on Pesticide Residues (2002):

Further guidance on derivation of the ARfD. Pesticide residues in food—2002.

FAO Plant Production and Protection Paper 172: 4–8.

Abgerufen am: 30.03.2022 um 10:10 Uhr, von

https://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/Report_2002.pdf

Johansson E, Norén K, Sjövall J, Halldin M M (1989):

Determination of delta 1-tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marijuana users by gas chromatography-mass spectrometry.

Biomed Chromatogr. 3: 35–38.

Jones R T, Benowitz N L, Hering R I (1981):

Clinical Relevance of Cannabis Tolerance and Dependence.

J Clin Pharmacol. 21: 143S–152S.

Jones R T (2002):

Cardiovascular system effects of marijuana.

J Clin Pharmacol. 42: 58S–63S.

Jung J, Meyer M R, Maurer H H, Neusüss C, Weinmann W, Auwärter 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: 1423-1433.

Kamphues J et al. (2009):

Supplemente zu Vorlesungen und Übungen in der Tierernährung.

11., überarbeitete Auflage, Hannover: M. & H. Schaper

ISBN: 978-3-7944-0223-6

Karche T, Singh M R (2019):

The application of hemp (*Cannabis sativa* L.) for a green economy: a review.

Turk J Bot. 43: 710–723.

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.

Karlsson L, Martinsson K (2011):

Growth performance of lambs fed different protein supplements in barley-based diets.

Livest Sci. 138: 125–131.

Karmaus P W, Chen W, Crawford R, Kaplan B L, Kaminski N E (2013):

Δ^9 -tetrahydrocannabinol impairs the inflammatory response to influenza infection: role of antigen-presenting cells and the cannabinoid receptors 1 and 2.

Toxicol Sci. 131: 419–433.

Karniol I G, Carlini E A (1973a):

Comparative Studies in Man and in Laboratory Animals on delta-8 and delta-9-trans-Tetrahydrocannabinol.

Pharmacology 9: 115–126. (Abstract)

Karniol I G, Carlini E A (1973b):

Pharmacological interaction between cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabinol.

Psychopharmacologia 33: 53–70. (Abstract)

Karniol I G, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini E A (1974):

Cannabidiol interferes with the effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in man.

Eur J Pharmacol. 28: 172–177.

Kellner O, Becker M (1966):

Grundzüge der Fütterungslehre

14., neubearbeitete Auflage, Hamburg; Berlin: Paul Parey.

- Kennelly J J, Robinson B, Khorasani G R (1999):
Influence of carbohydrate source and buffer on rumen fermentation characteristics, milk yield, and milk composition in early-lactation Holstein cows.
J Dairy Sci. 82: 2486–2496.
- Keyserlingk M, Weary D (2010):
Review: Feeding behaviour of dairy cattle: Measures and applications.
Can J Anim Sci. 90: 303–309.
- Kleinhenz M D, Magnin G, Ensley S M, Griffin J J, Goeser J, Lynch E, Coetzee J F (2020a):
Nutrient concentrations, digestibility, and cannabinoid concentrations of industrial hemp plant components.
Appl Anim Sci. 36: 489–494.
- Kleinhenz M D, Magnin G, Lin Z, Griffin J, Kleinhenz K E, Montgomery S, Curtis A, Martin M, Coetzee J F (2020b):
Plasma concentrations of eleven cannabinoids in cattle following oral administration of industrial hemp (*Cannabis sativa*).
Sci Rep. 10: 1–7.
- Klevenhusen F, Weiß K, Gusovius H-J, Idler C, Pieper R (2022):
Ensiling effects on cannabinoid contents in hemp.
Proc. Soc. Nutr. Phys. 31: 75.
- Kogan L R, Hellyer P W, Silcox S, Schoenfeld-Tacher R (2019):
Canadian dog owners' use and perceptions of cannabis products.
Can Vet J. 60: 749–755.
- Koller V J, Zlabinger G J, Auwarter V, Fuchs S, Knasmueller S (2013):
Toxicological profiles of selected synthetic cannabinoids showing high binding affinities to the cannabinoid receptor subtype CB₁.
Arch Toxicol. 87: 1287–1297.
- Konca Y, Yuksel T, Yalcin H, Beyzi S B, Kaliber M (2018):
Effects of heat-treated hempseed supplementation on performance, egg quality, sensory evaluation and antioxidant activity of laying hens.
Br Poult Sci. 60: 39–46.
- Kreuz D S, Axelrod J (1973):
Delta-9-tetrahydrocannabinol: localization in body fat.
Science 179: 391–393.

Kung L, Shaver R D, Grant R J, Schmidt R J (2018):

Silage review: Interpretation of chemical, microbial, and organoleptic components of silages.
J Dairy Sci. 101: 4020–4033.

Lachenmeier D W, Habel S, Fischer B, Herbi F, Zerbe Y, Bock V, Rajcic de Rezende T,
Walch S G, Sproll C (2021):

Are adverse effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC)
contamination?

F1000Res. 8: 1394.

LAVES (2007):

Tierschutzleitlinie für die Milchkuhhaltung. LAVES Tierschutzdienst. Arbeitsgruppe
Rinderhaltung. 1. Auflage Mai 2007.

Abgerufen am: 17.03.2022 um 13:13 Uhr, von

https://www.laves.niedersachsen.de/download/41962/Tierschutzleitlinie_fuer_die_Milchkuhhaltung.pdf

Leighty E G, Fentiman Jr A F, Foltz R L (1976):

Long-retained metabolites of delta9- and delta8-tetrahydrocannabinols identified as novel
fatty acid conjugates.

Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 14: 13–28.

Lemberger L, Martz R, Rodda B, Forney R, Rowe H (1973):

Comparative pharmacology of Delta9-tetrahydrocannabinol and its metabolite, 11-OH-
Delta9-tetrahydrocannabinol.

J Clin Invest. 52: 2411–2417.

Leuschner J T, Harvey D J, Bullingham R E, Paton W D (1986):

Pharmacokinetics of delta 9-tetrahydrocannabinol in rabbits following single or multiple
intravenous doses.

Drug Metab Dispos. 14: 230–238.

Levine J (1944):

Origin of Cannabinol.

J Am Chem Soc. 66: 1868–1870.

LGL Bayern, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (2020):

Gesundheitliche Beurteilung von Pflanzenschutzmittelrückständen über die Ausschöpfung
der akuten Referenzdosis (ARfD).

Dr. Magnus Jezussek, Dokument aktualisiert am: 22.05.2020

Abgerufen am: 30.03.2022 um 10:20 Uhr, von

https://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/chemie/pflanzenschutzmittel/et_akute_referenzdosis.htm

Ligresti A, Moriello A S, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, Laezza C, Portella G, Bifulco M, Di Marzo V (2006):

Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma.

J Pharmacol Exp Ther. 318: 1375–1387.

Linger P, Müssig J, Fischer H, Kobert J (2002):

Industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) growing on heavy metal contaminated soil: fibre quality and phytoremediation potential.

Ind Crops Prod. 16: 33–42.

Lombard C, Hegde V L, Nagarkatti M, Nagarkatti P S (2011):

Perinatal exposure to Δ 9-tetrahydrocannabinol triggers profound defects in T cell differentiation and function in fetal and postnatal stages of life, including decreased responsiveness to HIV antigens.

J Pharmacol Exp Ther. 339: 607–617.

Long L E, Chesworth R, Huang X F, McGregor I S, Arnold J C, Karl T (2013):

Transmembrane domain Nrg1 mutant mice show altered susceptibility to the neurobehavioural actions of repeated THC exposure in adolescence.

Int J Neuropsychopharmacol. 16: 163–175.

Mackie K (2008):

Cannabinoid Receptors: Where They are and What They do.

J Neuroendocrinol. 20: 10-14.

Mahlberg P G, Kim E S (2004):

Accumulation of Cannabinoids in Glandular Trichomes of Cannabis (*Cannabaceae*).

J Ind Hemp 9: 15–36.

Mahmoudi M, Farhoomand P, Nourmohammadi R (2015):

Effects of Different Levels of Hemp Seed (*Cannabis Sativa* L.) and Dextran Oligosaccharide on Growth Performance and Antibody Titer Response of Broiler Chickens.

Ital J Anim Sci. 14: 3473.

Malfait A M, Gallily R, Sumariwalla P F, Malik A S, Andreakos E, Mechoulam R, Feldman M (2000):

The non-psychoactive cannabisconstituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in

murine collagen-induced arthritis.

Proc Natl Acad Sci U.S.A. 97: 9561–9566.

Maltz E, Devir S, Metz J H M, Hogeveen H (1997):

The body weight of the dairy cow I. Introductory study into body weight changes in dairy cows as a management aid.

Livest Prod Sci. 48: 175–186.

Martin-Santos R, Crippa J A, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, Allen P, Seal M, Langohr K, Farré M, Zuardi A W, McGuire P K (2012):

Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers.

Curr Pharm Des. 18: 4966–4979.

Massi P, Sacerdote P, Ponti W, Fuzio D, Manfredi B, Vigano D, Rubino T, Bardotti M, Parolaro D (1998):

Immune function alterations in mice tolerant to Δ^9 -tetrahydrocannabinol: functional and biochemical parameters.

J Neuroimmunol. 92: 60–66.

Matsuda L A, Lolait S J, Brownstein M J, Young A C, Bonner T I (1990):

Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA.

Nature 346: 561–564.

Matsunaga T, Iwawaki Y, Watanabe K, Yamamoto I, Kageyama T, Yoshimura H (1995):

Metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol by cytochrome P450 isozymes purified from hepatic microsomes of monkeys.

Life Sci. 56: 2089–2095.

McGrath S, Bartner L R, Rao S, Kogan L R, Hellyer P W (2018):

A Report of Adverse Effects Associated With the Administration of Cannabidiol in Healthy Dogs.

J Am Vet Med Assoc. 52: 34–38.

McGrath S, Bartner L R, Rao S, Packer R A, Gustafson D L (2019):

Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy.

J Am Vet Med Assoc. 254: 1301–1308.

McGuire P, Robson P, Cubala W J, Vasile D, Morrison P D, Barron R, Taylor A, Wright S (2018):

- Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial.
Am J Psychiatry 175: 225–231.
- McGuirk S M, Bednarski R M, Clayton M K (1990):
Bradycardia in cattle deprived of food.
J Am Vet Med Assoc. 196: 894–896.
- McPartland J M, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee R G (2015):
Are cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review.
Br J Pharmacol. 172: 737–753.
- Mechoulam R, Shvo Y (1963):
Hashish-1. The structure of cannabidiol.
Tetrahedron 19: 2073–2078.
- Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel A S, Ross S A, Khan I A, ElSohly M A (2010):
Potency trends of Δ^9 -THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008.
J Forensic Sci. 55: 1209–1217.
- Ménétreay A, Augsburger M, Favrat B, Pin M A, Rothuizen L E, Appenzeller M, Buclin T, Mangin P, Giroud C (2005):
Assessment of Driving Capability Through the Use of Clinical and Psychomotor Tests in Relation to Blood Cannabinoids Levels Following Oral Administration of 20 mg Dronabinol or of a Cannabis Decoction Made with 20 or 60 mg Δ^9 -THC.
J Anal Toxicol. 29: 327–338.
- Merkus F W H M (1971):
Cannabivarin and Tetrahydrocannabivarin, Two New Constituents of Hashish.
Nature 232: 579–580.
- Meyer C (2016):
Bestimmung von THC und weiteren Cannabinoiden in Lebensmitteln und Futtermitteln.
Masterarbeit. Westfälische Wilhelms-Universität Münster. Institut für Lebensmittelchemie.
- Mierlita D (2016):
Fatty acid profile and health lipid indices in the raw milk of ewes grazing part-time and hemp seed supplementation of lactating ewes.
S Afr J Anim Sci. 46: 237.

Mierlita D (2018):

Effects of diets containing hemp seeds or hemp cake on fatty acid composition and oxidative stability of sheep milk.

S Afr J Anim Sci. 48: 504.

Monti J M (1977):

Hypnotic like effects of cannabidiol in the rat.

Psychopharmacology (Berl). 55: 263–265. (Abstract)

Morano A, Cifelli P, Nencini P, Antonilli L, Fattouch J, Ruffolo G, Roseti C, Aronica E, Limatola C, Di Bonaventura C, Palma E, Giallonardo A T (2016):

Cannabis in epilepsy: From clinical practice to basic research focusing on the possible role of cannabidiol.

Epilepsia Open 1: 145–151.

Moreno-Sanz G (2016):

Can You Pass the Acid Test? Critical Review and Novel Therapeutic Perspectives of Δ^9 -Tetrahydrocannabinolic Acid A.

Cannabis Cannabinoid Res. 1: 124–130.

Morrison P D, Zois V, McKeown D A, Lee T D, Holt D W, Powell J F, Kapur S, Murray R M (2009):

The acute effects of synthetic intravenous Δ^9 -tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning.

Psychol Med. 39: 1607–1616.

Moss I R, Friedman E (1976):

Delta9-tetrahydrocannabinol: depression of ventilatory regulation; other respiratory and cardiovascular effects.

Life Sci. 19: 99–104.

Moss M J, Bushlin I, Kazmierczak S, Koop D, Hendrickson R G, Zuckerman K E, Grigsby T M (2021):

Cannabis use and measurement of cannabinoids in plasma and breast milk of breastfeeding mothers.

Pediatr Res. 90: 861–868.

Mourot J, Guillevic M (2015):

Effect of introducing hemp oil into feed on the nutritional quality of pig meat.

OCL - Oilseeds fats Crops Lipids 22: D612.

Munro S, Thomas K L, Abu-Shaar M (1993):

Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids.

Nature 365: 61–65.

Mustafa A F, McKinnon J J, Christensen D A (1999):

The nutritive value of hemp meal for ruminants.

Can J Anim Sci. 79: 91–95.

Nadal X, Del Río C, Casano S, Palomares B, Ferreiro-Vera C, Navarrete C, Sánchez-Carnerero C, Cantarero I, Bellido M L, Meyer S, Morello G, Appendino G, Muñoz E (2017):
Tetrahydrocannabinolic acid is a potent PPAR γ agonist with neuroprotective activity.

Br J Pharmacol. 174: 4263–4276.

Nakazawa K, Costa E (1971):

Metabolism of delta 9 -tetrahydrocannabinol by lung and liver homogenates of rats treated with methylcholanthrene.

Nature 234: 48–49.

Nallathambi R, Mazuz M, Ion A, Selvaraj G, Weininger S, Fridlender M, Nasser A, Sagee O, Kumari P, Nemichenizer D, Mendelovitz M, Firstein N, Hanin O, Konikoff F, Kapulnik Y, Naftali T, Koltai H (2017):

Anti-Inflammatory Activity in Colon Models Is Derived from Δ 9-Tetrahydrocannabinolic Acid That Interacts with Additional Compounds in Cannabis Extracts.

Cannabis Cannabinoid Res. 2: 167–182.

Narimatsu S, Watanabe K, Matsunaga T, Yamamoto I, Imaoka S, Funae Y, Yoshimura H (1992):

Cytochrome P-450 isozymes involved in the oxidative metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol by liver microsomes of adult female rats.

Drug Metab Dispos. 20: 79–83. (Abstract)

Naumann C, Bassler R (2004):

Methodenbuch Band III Chemische Untersuchungen von Futtermitteln

3. Auflage, 5. Ergänzungslieferung, Darmstadt: VDLUFA-Verlag.

ISBN: 3-922712-76-2

NDA (2004):

MARINOL® (Dronabinol) Capsules. NDA 18-651/S-021, Page 3, 500012 Rev Sep 2004.

Abgerufen am: 17.03.2022 um 13:26 Uhr, von

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/018651s021lbl.pdf

- Neijjat M, Gakhar N, Neufeld J, House J D (2014):
Performance, egg quality, and blood plasma chemistry of laying hens fed hempseed and hempseed oil.
Poult Sci. 93: 2827–2840.
- Neue Zürcher Zeitung AG (2005):
Kein Gras für Kühe. Artikel vom 13.02.2005.
Abgerufen am: 17.03.2022 um 13:27 Uhr, von: <https://www.nzz.ch/articleCLCNP-1.92799>
- Newsom R J, Kelly S J (2008):
Perinatal delta-9-tetrahydrocannabinol exposure disrupts social and open field behavior in adult male rats.
Neurotoxicol Teratol. 30: 213–219.
- NRC National Research Council (2001):
Nutrient Requirements of Dairy Cattle.
7. überarbeitete Auflage, Washington, DC: The National Academies Press
ISBN 978-0-309-38815-3
- NTP US National Toxicology Program (1996):
NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1-Trans-Delta(9)-Tetrahydrocannabinol (CAS No. 1972-08-3) in F344 rats and B6C3F1 mice (Gavage studies).
Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 446: 1–317.
- Ohlsson A, Lindgren J E, Wahlen A, Agurell S, Hollister L E, Gillespie H K (1980):
Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking.
Clin Pharmacol Ther. 28: 409–416.
- Pace H B, Davis W M, Borgen L A (1971):
Teratogenesis and marijuana.
Ann N Y Acad Sci. 191: 123–131.
- Pahlow G, Muck R E, Driehuis F, Elferink S J O, Spoelstra S F (2003):
Microbiology of ensiling.
Silage Sci Technol. 42: 31–93.
- Park S, Hwangbo J, Yuh I, Park B (2014):
Gamma-linolenic acid egg production enriched with hemp seed oil and evening primrose oil in diet of laying hens.
J Environ Biol. 35: 635–640.

Parker L A, Mechoulam R, Schlievert C (2002):

Cannabidiol, a nonpsychoactive component of cannabis, and its dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats.

Neuroreport 13: 567–570.

Parolini M, Binelli A (2014):

Oxidative and genetic responses induced by Delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta-9-THC) to *Dreissena polymorpha*.

Sci Total Environ. 468: 68–76.

Pate D W (1994):

Chemical ecology of Cannabis.

J Int Hemp Assoc. 2: 32–37.

Pecenka R, Idler C, Grundmann P, Furll C, Gusovius H J (2007):

Tube Ensiling of Hemp-Initial Practical Experience.

Agric Eng Res. 13: 15–26.

Perez-Reyes M, Timmons M, Lipton M A, Davis K H, Wall M E (1972):

Intravenous Injection of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and 11-OH- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol.

Science 177: 633–634.

Perez-Reyes M, Timmons M C, Davis K H, Wall E M (1973a):

A comparison of the pharmacological activity in man of intravenously administered Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabiniol, and cannabidiol.

Experientia 29: 1368–1369.

Perez-Reyes M, Lipton M A, Timmons M C, Wall M E, Brine D R, Davis K H (1973b):

Pharmacology of orally administered Δ^9 -tetrahydrocannabinol.

Clin Pharmacol Ther. 14: 48–55.

Perez-Reyes M, Timmons M C, Lipton M A, Christensen H D, Davis K H, Wall M E (1973c):

A comparison of the pharmacological activity of delta 9-tetrahydrocannabinol and its monohydroxylated metabolites in man.

Experientia 29: 1009–1010.

Perez-Reyes M, Wall M E (1982):

Presence of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in human milk.

N Engl J Med. 307: 819–820.

Pertwee R G, Thomas A, Stevenson L A, Ross R A, Varvel S A, Lichtman A H, Martin B R, Razdan R K (2007):

The psychoactive plant cannabinoid, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, is antagonized by Δ^8 - and Δ^9 -

tetrahydrocannabivarin in mice in vivo.

Br J Pharmacol. 150: 586–594.

Pertwee R G (2008):

The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: D9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and D9-tetrahydrocannabivarin.

Br J Pharmacol. 153: 199–215.

Phillips R N, Turk R F, Forney R B (1971):

Acute toxicity of delta-9-tetrahydrocannabinol in rats and mice.

Proc Soc Exp Biol Med. 136: 260–263. (Abstract)

Pickens J T (1981):

Sedative activity of cannabis in relation to its Delta-1-trans-tetrahydrocannabinol and cannabidiol content.

Br J Pharmacol. 72: 649–656.

Pitts J E, Neal J D, Gough T A (1992):

Some features of Cannabis plants grown in the United Kingdom from seeds of known origin.

J Pharm Pharmacol. 44: 947–951.

Pott E (1889):

Die landwirtschaftlichen Futtermittel. Handbuch für Tierzüchter und Tierhalter.

Berlin: Verlag von Paul Parey.

Potter D J, Clark P, Brown M B (2008):

Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology.

J Forensic Sci. 53: 90–94.

PubChem:

Compound Summary Dronabinol

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=16078.

Abgerufen am: 17.03.2022 um 13:30 Uhr, von

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16078>

Repka M A, Munjal M, ElSohly M A, Ross S A (2006):

Temperature stability and bioadhesive properties of Δ 9-tetrahydrocannabinol incorporated hydroxypropylcellulose polymer matrix systems.

Drug Dev Ind Pharm. 32: 21–32.

Riedel G, Fadda P, McKillop-Smith S, Pertwee R, Platt B, Robinson L (2009):

Synthetic and plant-derived cannabinoid receptor antagonists show hypophagic properties in

fasted and non-fasted mice.

Br J Pharmacol 156: 1154–1166.

Rock E M, Kopstick R L, Limebeer C L, Parker L A (2013):

Tetrahydrocannabinolic acid reduces nausea-induced conditioned gaping in rats and vomiting in *Suncus murinus*.

Br J Pharmacol. 170: 641–648.

Rosenthaler S, Pohn B, Kolmanz C, Huu C N, Krewenka C, Huber A, Kranner B, Rausch W D, Moldzio R (2014):

Differences in receptor binding affinity of several phytocannabinoids do not explain their effects on neural cell cultures.

Neurotoxicol Teratol. 46: 49–56.

Ross S A, ElSohly M A (1997):

CBN and Δ^9 -THC concentration ratio as an indicator of the age of stored marijuana samples. Bull Narc. 49: 139.

Abgerufen am: 17.03.2022 um 13:30 Uhr, von https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1997-01-01_1_page008.html

Ross S A, Mehmedic Z, Murphy T P, ElSohly M A (2000):

GC-MS Analysis of the Total Δ^9 -THC Content of Both Drug- and Fiber-Type Cannabis Seeds. J Anal Toxicol. 24: 715–717.

Russo E, Guy G W (2006):

A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol.

Med Hypotheses 66: 234–246.

Russo E (2011):

Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects.

Br J Pharmacol. 163: 1344–1364.

Sachse-Seeboth C, Pfeil J, Sehrt D, Meineke I, Tzvetkov M, Bruns E, Poser W, Vormfelde S V, Brockmüller J (2009):

Interindividual variation in the pharmacokinetics of Δ^9 -tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9.

Clin Pharm Ther. 85: 273-276.

Schepers A J, Lam T J, Schukken Y H, Wilmink J B, Hanekamp W J (1997):

Estimation of variance components for somatic cell counts to determine thresholds for

uninfected quarters.

J Dairy Sci. 80: 1833–1840.

Scherer R, Gerlach K, Südekum K H (2015):

Biogenic amines and gamma-amino butyric acid in silages: Formation, occurrence and influence on dry matter intake and ruminant production.

Anim Feed Sci Technol. 210: 1–16.

Schreiber S, Bader M, Lenchinski T, Meningher I, Rubovitch V, Katz Y, Cohen E, Gabet Y, Rotenberg M, Wolf E U, Pick C G (2018):

Functional effects of synthetic cannabinoids versus Δ^9 -THC in mice on body temperature, nociceptive threshold, anxiety, cognition, locomotor/exploratory parameters and depression.

Addict Biol. 24: 414–425.

Schukken Y H, Wilson D J, Welcome F, Garrison-Tikofsky L, Gonzalez R N (2003):

Monitoring udder health and milk quality using somatic cell counts.

Vet Res. 34: 579–596.

Scopinho A A, Guimaraes F S, Correa F, Resstel L (2011):

Cannabidiol inhibits the hyperphagia induced by cannabinoid-1 or serotonin-1A receptor agonists.

Pharmacol Biochem Behav. 98: 268–272.

Scutt A, Williamson E M (2007):

Cannabinoids stimulate fibroblastic colony formation by bone marrow cells indirectly via CB2 receptors.

Calcif Tissue Int. 80: 50–59.

Sejrsen K, Purup S (1997):

Influence of prepubertal feeding level on milk yield potential of dairy heifers: a review.

J Anim Sci. 75: 828–835.

Sempio C, Wymore E, Palmer C, Bunik M, Henthorn T K, Christians U, Klawitter J (2021):

Detection of Cannabinoids by LC-MS-MS and ELISA in Breast Milk.

J Anal Toxicol. 45: 686–692.

Senn R, Keren O, Hefetz A, Sarne Y (2008):

Long-term cognitive deficits induced by a single, extremely low dose of tetrahydrocannabinol (THC): behavioral, pharmacological and biochemical studies in mice.

Pharmacol Biochem Behav. 88: 230–237.

Silversides F G, LeFrançois M R (2005):

The effect of feeding hemp seed meal to laying hens.

Br Poult Sci. 46: 231–235.

Skřivan M, Englmaierová M, Taubner T, Skřivanová E (2020):

Effects of Dietary Hemp Seed and Flaxseed on Growth Performance, Meat Fatty Acid Compositions, Liver Tocopherol Concentration and Bone Strength of Cockerels.

Animal 10: 458.

Slansky I, Kuhn M, von Buttlar H B (1997):

Die Hanfpflanze als Tierfutter.

In: Biorohstoff Hanf 97, Tagungsband zum Symposium

Biorohstoff Hanf, 27.02.- 02.03.1997 Frankfurt, nova-Institut, Hürth

ISBN: 3-9805840-2-X

Sofia R D, Knobloch L C (1976):

Comparative effects of various naturally occurring cannabinoids on food, sucrose and water consumption by rats.

Pharmacol Biochem Behav. 4: 591–599.

Solowij N, Broyd S, Greenwood L M, van Hell H, Martelozzo D, Rueb K, Todd J, Liu Z,

Galettis P, Martin J, Murray R, Jones A, Michie P T, Croft R (2019):

A randomised controlled trial of vaporised Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects.

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 269: 17–35.

Steingaß H, Menke K H (1986):

Schätzung des energetischen Futterwerts aus der in vitro mit Pansensaft bestimmten Gasbildung und der chemischen Analyse.

In: Übersichten zur Tierernährung, 14. Jahrgang, S. 251 – 270.

Frankfurt am Main: DLG-Verlag

Südkurier (2009):

Boom von Hanfanbau im Thurgau bringt Probleme.

Abgerufen am: 17.03.2022 um 13:38 Uhr, von <https://www.suedkurier.de/archiv/region/kreis-konstanz/konstanz/art1360087,3675056>

Sultan S R, Millar S A, England T J, O'Sullivan S E (2017):

A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol.

Front Pharmacol. 8: 81.

- Suthar V, Burfeind O, Bonk S, Voigtsberger R, Keane C, Heuwieser W (2012):
Factors associated with body temperature of healthy Holstein dairy cows during the first 10 days in milk.
J Dairy Res. 79: 135–142.
- Taffe M A, Creehan K M, Vandewater S A (2015):
Cannabidiol fails to reverse hypothermia or locomotor suppression induced by $\Delta(9)$ - tetrahydrocannabinol in Sprague-Dawley rats.
Br J Pharmacol. 172: 1783–1791.
- Taura F, Sirikantaramas S, Shoyama Y, Yoshikai K, Shoyama Y, Morimoto S (2007):
Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type *Cannabis sativa*.
FEBS Lett. 581: 2929–2934.
- Telegraaf (2011):
Steeds meer melkkoeien aan de hennep. Artikel vom 10.01.2011.
Abgerufen am: 03.02.2017 um 14:11 Uhr, von
http://www.telegraaf.nl/dft/ondernemen/20241063/___Koeien_aan_de_hennep___html
- Thompson G R, Rosenkrantz H, Schaeppi U H, Braude M C (1973a):
Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys.
Toxicol Appl Pharmacol. 25: 363–372.
- Thompson G R, Mason M M, Rosenkrantz H, Braude M C (1973b):
Chronic oral toxicity of cannabinoids in rats.
Toxicol Appl Pharmacol. 25: 373–390.
- Timpone J G, Wright D J, Li N, Egorin M J, Enama M E, Mayers J, Galetto G (1997):
The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome.
AIDS Res Hum Retroviruses 13: 305–315.
- Tselnicker I, Keren O, Hefetz A, Pick C G, Sarne Y (2007):
A single low dose of tetrahydrocannabinol induces long-term cognitive deficits.
Neurosci Lett. 411: 108-111.
- Turner C E, Hadley K, Fetterman P S (1973):
Constituents of *Cannabis sativa* L. VI. Propyl homologs in samples of known geographical origin.
J Pharm Sci. 62: 1739–1741.

Turner S E, Williams C M, Iversen L, Whalley B J (2017):

Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids.

Prog Chem Org Nat Prod. 103: 61–101.

Ujváry I, Grotenhermen F (2014):

11-Nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol – a ubiquitous yet underresearched cannabinoid.

A review of the literature.

Cannabinoids 9: 1–8.

Vaughn D, Kulpa J, Paulionis L (2020):

Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs.

Front Vet Sci. 11: 51.

VDLUFA Verband Deutscher Landwirtschaftlicher Untersuchungs- und Forschungsanstalten (1976):

Methodenbuch. Band III Die chemische Untersuchung von Futtermitteln.

3. Auflage, Gesamtwerk einschl. 1.–8. Ergänzungslieferung.

ISBN 978-3-941273-14-6.

Veress T, Szanto J I, Leisztner L (1990):

Determination of cannabinoid acids by high-performance liquid chromatography of their neutral derivatives formed by thermal decarboxylation: I. Study of the decarboxylation process in open reactors.

J Chromatogr. A 520: 339–347.

Verhoeckx K C, Korthout H A, van Meeteren-Kreikamp A P, Ehlert K A, Wang M, van der Greef J, Rodenburg R J, Witkamp R F (2006):

Unheated *Cannabis sativa* extracts and its major compound THC-acid have potential immuno-modulating properties not mediated by CB1 and CB2 receptor coupled pathways.

Int Immunopharmacol. 6: 656–665.

Wagner B, Gerletti P, Fürst P, Keuth O, Bernsmann T, Martin A, Schäfer B, Numata J, Lorenzen M C, Pieper R (2022):

Transfer of cannabinoids into the milk of dairy cows fed with industrial hemp could lead to Δ^9 -THC exposure that exceeds acute reference dose.

Nature Food 3: 921-932.

Wagner B, Spolders M, Schafft H, Lahrssen-Wiederholt M, Bernsmann T, Fürst P (2017):

Macht Hanf unsere Kühe „high“? Erste Ergebnisse einer Studie zum Transfer von Cannabinoiden aus dem Futter in die Milch von Kühen.

In: Standortgerechte Landnutzung - umweltverträglich und wirtschaftlich.

129. VDLUFA-Kongress, Freising, VDLUFA-Verlag, S. 620–627.

ISBN 978-3-941273-24-5

Wagner B (2017):

Transfer of THC and THC-congeners from feed to food: Preliminary results of studies in dairy cows.

Vortrag bei der 14th International Conference of the European Industrial Hemp Association (EIHA), 07.–08.06.2017, Köln.

Wahlqvist M, Nilsson I M, Sandberg F, Agurell S (1970):

Binding of delta-1-tetrahydrocannabinol to human plasma proteins.

Biochem Pharmacol. 19: 2579–2584.

Wall M E, Perez-Reyes M (1981):

The metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man.

J Clin Pharmacol. 21:178S–189S.

Wall M E, Sadler B M, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M (1983):

Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women.

Clin Pharmacol Ther. 34: 352–363.

Wang X, Tang C, Yang X, Gao W (2008):

Characterization, amino acid composition and in vitro digestibility of hemp (*Cannabis sativa* L.) proteins.

Food Chem. 107: 11–18.

Wang M, Wang Y, Avula B, Radwan M M, Wanas A S, van Antwerp J, Parcher J F, ElSohly M A, Khan I A (2016):

Decarboxylation study of acidic cannabinoids: a novel approach using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography/photodiode array-mass spectrometry.

Cannabis Cannabinoid Res. 1: 262–271.

Watanabe K, Tanaka T, Yamamoto I, Yoshimura H (1988):

Brain microsomal oxidation of delta 8- and delta 9-tetrahydrocannabinol.

Biochem Biophys Res Commun. 157: 75–80.

Watanabe K, Matsunaga T, Yamamoto I, Funae Y, Yoshimura H (1995):

Involvement of CYP2C in the metabolism of cannabinoids by human hepatic microsomes from an old woman.

Biol Pharm Bull. 18: 1138–1141.

Weinberg Z G (2008):

Preservation of Forage Crops by Solid-state Lactic Acid Fermentation-Ensiling.

In: Current Developments in Solid-state Fermentation/ Hrsg.: Pandey A., Soccol C. R., Larroche C., S. 443-467

New Dehli: Springer – e-ISBN: 978-0-387-75213-6.

West J W, Mullinix B G, Bernard J K (2003):

Effects of hot, humid weather on milk temperature, dry matter intake, and milk yield of lactating dairy cows.

J Dairy Sci. 86: 232–242.

Widman M, Agurell S, Ehrnebo M, Jones G (1974):

Binding of (+)- and (-)- Δ^1 -tetrahydrocannabinols and (-)-7-hydroxy- Δ^1 -tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man.

J Pharm Pharmacol. 26: 914–916. (Abstract)

Widman M, Nordqvist M, Dollery C T, Briant R H (1975):

Metabolism of Δ^1 -tetrahydrocannabinol by the isolated perfused dog lung. Comparison with in vitro liver metabolism.

J Pharm Pharmacol. 27: 842–848. (Abstract)

Wiley J, Burston J, Leggett D, Alekseeva O, Razdan R, Mahadevan A, Martin B (2005):

CB1 cannabinoid receptor-mediated modulation of food intake in mice.

Br J Pharmacol. 145: 293–300.

Williams C M, Kirkham T C (2002):

Observational analysis of feeding induced by Δ^9 -THC and anandamide.

Physiol Behav. 76: 241–250.

Wohlfarth A (2012):

Pharmakokinetik und Metabolismus von Δ^9 -Tetrahydrocannabinolsäure A im Menschen.

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Fakultät für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau.

Wolff E (1861):

Die landwirtschaftliche Fütterungslehre und die Theorie der menschlichen Ernährung.

Stuttgart: Cotta'scher Verlag.

Wood T B, Spivey W T N, Easterfield T H (1899):

Cannabinol. Part I.

J Chem Soc. 75: 20–36.

Wöhlbier W (1966):

Die Futtermittel. Ein Taschenbuch für Beratung, Unterricht und Praxis.

2., überarbeitete Auflage, Frankfurt/Main: DLG-Verlag.

Wyndham R, Dunstan F R S, Henry T A (1898):

On oxycannabin from Indian hemp.

Proc Chem Soc. 14: 44–45.

Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K (2011):

Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6.

Drug Metab Dispos. 39: 2049–2056.

Yamauchi T, Shoyama Y, Aramaki H, Azuma T, Nishioka I (1967):

Tetrahydrocannabinolic acid, a genuine substance of tetrahydrocannabinol.

Chem Pharm Bull. 15: 1075–1076.

Yun Y P, Casazza J P, Sohn D H, Veech R L, Song B J (1992):

Pretranslational activation of cytochrome P450IIE during ketosis induced by a high fat diet.

Mol Pharmacol. 41: 474–479.

ZDL Zentralausschuss der deutschen Landwirtschaft (2023):

Positivliste für Einzelfuttermittel. 15. Auflage vom Mai 2023.

Zentralausschuss der Deutschen Landwirtschaft, Normenkommission für Einzelfuttermittel, Berlin.

Zuardi A W, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol I G (1982):

Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects.

Psychopharmacology (Berl). 76: 245–250.

Zuardi A W, Karniol I G (1983):

Effects on variable-interval performance in rats of delta 9- tetrahydrocannabinol and cannabidiol, separately and in combination.

Braz J Med Biol Res. 16: 141–146. (Abstract)

Zuardi A W, Cosme R A, Graeff F G, Guimarães F S (1993):

Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety.

J Psychopharmacol. 7: 82–88.

Publikationsverzeichnis

Wagner B, Schafft H, Lahrssen-Wiederholt M (2015):

Nebenprodukte der Fasergewinnung aus Hanf – Futtermittel im Sinne eines ganzheitlichen Produktionssystems.

In: Böden – Lebensgrundlage für Pflanze und Tier. Kurzfassungen der Referate. 127.

VDLUFA-Kongress, 15.-18.09.2015, Göttingen, VDLUFA-Verlag, Darmstadt.

Abgerufen am: 04.04.2022 um 08:55 Uhr, von:

https://www.vdlufa.de/kongress2015/Kurzfassungen2015_screen.pdf

Wagner B (2015):

Nebenprodukte der Fasergewinnung aus Hanf – Futtermittel im Sinne eines ganzheitlichen Produktionssystems.

Vortrag beim 127. VDLUFA-Kongress, 17.09.2015, Georg-August-Universität Göttingen.

Wagner B, Spolders M, Schafft H, Lahrssen-Wiederholt M (2015):

Nebenprodukte der Fasergewinnung aus Hanf – Futtermittel im Sinne eines ganzheitlichen Produktionssystems. Kongressband 2015 Göttingen. Vorträge zum Generalthema:

Böden – Lebensgrundlage für Pflanze und Tier. VDLUFA-Schriftenreihe Band 71/2015.

VDLUFA-Verlag, Darmstadt. ISBN 978-3-941273-20-7.

Wagner B (2016):

Transfer of THC and THC-congeners from feed to food: Preliminary results of studies in dairy cows.

Vortrag bei der 14th International Conference of the European Industrial Hemp Association, 08.06.2017, Maternushaus, Köln.

Wagner B, Spolders M, Schafft H, Lahrssen-Wiederholt M, Bernsmann T, Fürst P (2017):

Macht Hanf unsere Kühe „high“? Erste Ergebnisse einer Studie zum Transfer von Cannabinoiden aus dem Futter in die Milch von Kühen.

In: Standortgerechte Landnutzung - umweltverträglich und wirtschaftlich.

129. VDLUFA-Kongress, Freising, VDLUFA-Verlag, S. 620–627.

ISBN 978-3-941273-24-5

Wagner B (2017):

Transfer of THC and THC-congeners from feed to food: Preliminary results of studies in dairy cows.

Vortrag bei der 14th International Conference of the European Industrial Hemp Association (EIHA), 07.–08.06.2017, Köln.

Wagner B, Spolders M, Schafft H, Lahrssen-Wiederholt M (2018):

Effekte der Verfütterung von Nutzhanf auf die Gesundheit von Milchkühen.

In: Digitalisierung in Landwirtschaft, Versuchs- und Untersuchungswesen – Anforderungen und Auswirkungen. Kurzfassungen.

130. VDLUFA-Kongress, 18.-21.09.2018, Münster, VDLUFA-Verlag, Speyer, S. 76.

Abgerufen am: 04.04.2022 um 09:15 Uhr, von:

<https://www.vdlufa.de/kongress2018/Kurzfassungen2018.pdf>

Wagner B, Spolders M, Schafft H, Lahrssen-Wiederholt M (2018):

Effekte der Verfütterung von Nutzhanf auf die Gesundheit von Milchkühen.

Poster beim 130. VDLUFA-Kongress, 18.–21.09.2018, Münster.

Wagner B (2018):

Transfer von Tetrahydrocannabinol (THC) aus nutzhanfhaltigen Futtermitteln in die Milch von Kühen.

Vortrag beim BfR-Fortbildungsmodul „Transfer von Stoffen entlang der Nahrungskette“, 08.10.2018, Berlin.

Wagner B, Spolders M, Bernsmann T, Fürst P, Gusovius H J, Idler C, Pabel U, Lahrssen-Wiederholt M, Pieper R (2019):

Transfer of cannabinoids from industrial hemp into cow's milk.

Abstract für die International Conference on Food Contaminants – ICFC, 26.–27.09.2019, Aveiro, Portugal.

Wagner B, Spolders M, Bernsmann T, Fürst P, Gusovius H J, Idler C, Pabel U, Lahrssen-Wiederholt M, Pieper R (2019):

Transfer of cannabinoids from industrial hemp into cow's milk.

Poster bei der International Conference on Food Contaminants – ICFC, 26.–27.09.2019, Aveiro, Portugal.

Wagner B, Gerletti P, Spolders M, Bernsmann T, Fürst P, Gusovius H J, Idler C, Lahrssen-Wiederholt M, Pieper R (2020):

Effect of feeding industrial hemp to dairy cows on performance, health status and cannabinoid transfer into the milk.

Abstract für die 74th Annual Conference of the GfE, 03.–05.03.2020, Göttingen.

Wagner B, Gerletti P, Spolders M, Bernsmann T, Fürst P, Gusovius H J, Idler C, Lahrssen-Wiederholt M, Pieper R (2020):

Effect of feeding industrial hemp to dairy cows on performance, health status and cannabinoid transfer into the milk.

Vortrag bei der 74th Annual Conference of the GfE, 04.03.2020, Göttingen.

Wagner B (2018):

Hanf als Futtermittel.

Vortrag beim BfR-Fortbildungsmodul „Transfer von Stoffen entlang der Nahrungskette“,
09.10.2020, Berlin.

Wagner B, Gerletti P, Fürst P, Keuth O, Bernsmann T, Martin A, Schäfer B, Numata J,
Lorenzen M C, Pieper R (2022):

Transfer of cannabinoids into the milk of dairy cows fed with industrial hemp could lead to
 Δ^9 -THC exposure that exceeds acute reference dose.

Nature Food 3: 921-932.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank allen Personen entgegenbringen, die mich bei der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Monika Lahrssen-Wiederholt für die Möglichkeit eine Dissertation am BfR zu erstellen, sowie für das mir entgegengebrachte Vertrauen und ihren steten Einsatz, meine Finanzierung zu sichern.

Für die fachliche Beratung und mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bei meinen Gutachtern Jürgen Zentek, Robert Pieper und Diana Meemken bedanken. Ihre Anstrengungen und ihr Erfahrungsschatz haben maßgeblich zur Vollendung und Qualität dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen am BfR bedanken, welche meinen Weg mit fachlichem Rat und ihren Erfahrungen, tatkräftiger Unterstützung, fruchtbaren Diskussionen und nicht zuletzt auch ermunternden Worten begleitet haben: Helmut Schafft, Markus Spolders, Janine Kowalczyk, Kirsten Schulz, Jorge Numata, Annett Martin, dem tollen Team der Tierpflegerinnen und -pfleger auf dem Versuchsgut, Monika Hellwig und all den anderen lieben Menschen, die mir bei der Bewältigung von kleinen, größeren und unüberwindbar wirkenden Hürden geholfen haben. Es ist wunderbar, ein so zuverlässiges und vielseitiges Team an seiner Seite zu wissen!

Ein großer Dank gilt zudem unseren Versuchspartnern: Hans-Jörg Gusovius und Christine Idler mit ihrem Team vom Leibniz-Institut für Agrartechnik und Bioökonomie für die Herstellung der Hanfsilagen und die zugehörigen Futteranalysen, sowie Peter Fürst, Torsten Bernsmann und Oliver Keuth mit ihrem Team vom Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt Münsterland-Emscher-Lippe für die Cannabinoidanalytik unserer Proben. Weiterhin möchte ich Christina Meyer danken, die im Rahmen ihrer Masterarbeit den Grundstein für die hier dargestellten Cannabinoid-Analysemethoden gelegt hat.

Von ganzem Herzen möchte ich mich zuletzt bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, welche mich auf meinem Werdegang immer begleitet, bestärkt und unterstützt haben. Besonders meiner Mama, Johanna Wagner, und meinem Mann, Marlon Haß, danke ich für Rückhalt, Zuspruch und die nötige Portion Pragmatismus. Ohne euch wäre ich heute nicht da, wo ich stehe.

Finanzierungsquellen und Interessenkonflikte

Die Arbeiten wurden aus dem Budget des Bundesinstituts für Risikobewertung finanziert. Im Rahmen dieser Arbeit bestehen keine Interessenskonflikte durch Zuwendungen Dritter.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe.
Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch
genommen habe.

Bettina Wagner

Zernsdorf, den 16.02.2024



9 783967 292428

mbvberlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-242-8