



Gesundheitsdepartement des Kantons Basel-Stadt

**Institut für Rechtsmedizin der Universität Basel**



## Abschlussbericht

# CBDrive: CBD Cannabis und Fahrfähigkeit

**Verfasser:** Institut für Rechtsmedizin der Universität Basel

**Auftraggeber:** Bundesamt für Gesundheit (BAG), Direktionsbereich Verbraucherschutz

Institut für Rechtsmedizin der Universität Basel  
Gesundheitsdepartement Basel-Stadt  
Pestalozzistrasse 22  
CH – 4056 Basel

Tel. 061 267 39 73  
[www.irm.bs.ch](http://www.irm.bs.ch)

# Übersicht

---

## Abschlussbericht

Dieser Abschlussbericht enthält die Resultate der CBDrive Studie insbesondere

- zum Verhalten von Blut- und Urinkonzentrationen von CBD, THC und Metaboliten;
- zu objektiv feststellbaren Wirkungen;
- zu subjektiv wahrgenommenen Wirkungen;
- zu Anzeichen für psychische oder körperliche Abhängigkeit

nach dem einmaligen oder mehrmaligen Konsum von legalem CBD-Cannabis.

Die detaillierten Ergebnisse der Studie wurden zur Publikation in peer-reviewed wissenschaftlichen Zeitschriften eingereicht.

**Autoren:** Dr. phil. des Laura Egloff, Dr. rer. nat. Priska Frei, Prof. Dr. med. Eva Scheurer

**Review BAG:** Michael Anderegg, Roland Charrière und Lydia Rotzetter.

**Wissenschaftliche Leitung CBDrive:** Dr. rer. nat. Katja Mercer-Chalmers-Bender, Prof. Dr. med. Eva Scheurer

**Projektverantwortliche CBDrive:** Prof. Dr. med. Eva Scheurer

In Ergänzung zu den Obengenannten haben folgende Personen in relevanter Weise zum Gelingen des CBDrive-Projekts beigetragen:

Melanie Bauer, Celine Berger, Antonia Betschart, Bettina Butscher, Irene Eggimann, Patricia Egli, Nicolas Forrer, Stephanie Frauchiger, Dr. med. Kathrin Gerlach, Dr. med. Thomas Haupt, Dr. med. univ. Claudia Hernach, Vlado Janjic, Franziska Keresztes, Manuela Monti, Annika Morgenroth, Monika Roth-Matthis, Sophie Weber, Dr. med. Carmen Wuchter, Dr. med. univ. Michael Zierler

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	9
2.	Ziele .....	10
3.	Fragestellungen .....	10
4.	Methoden .....	10
4.1	Rekrutierung .....	11
4.2	Verwendete Interventionsprodukte .....	11
4.2.1	Randomisierung .....	12
4.3	Ablauf der Studie .....	12
4.4	Analyse der Blut- und Urinproben .....	15
4.5	Neurokognitive Tests .....	15
4.6	Selbstbeurteilungsfragebögen .....	17
4.7	Fremdbeurteilungsfragebögen .....	17
4.8	Statistische Auswertung .....	17
5.	Resultate .....	18
5.1	Rekrutierung .....	18
5.1.1	Charakteristika der Studienstichprobe .....	18
5.2	Abweichungen vom ursprünglichen Forschungsplan .....	18
5.2.1	Rekrutierung von Studienteilnehmern .....	18
5.2.2	Dauer der Datenerhebung .....	19
5.2.3	Interventionsprodukte .....	19
5.3	Blutanalyse .....	20
5.4	Urinanalyse .....	22
5.5	Neurokognitive Tests .....	24
5.6	Subjektive Fragebögen .....	25
6.	Diskussion .....	28
6.1	Charakteristika der Stichprobe .....	28
6.2	Blut- und Urinalysen .....	28
6.3	Neurokognitive Tests .....	29
6.4	Subjektive Fragebögen .....	30
7.	Fazit .....	31
7.1	Beantwortung der Fragestellungen .....	31
8.	Referenzen .....	34

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AMT</b>	Adaptiver Matrizentest
<b>ATAVT</b>	Adaptiver Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest
<b>BAG</b>	Bundesamt für Gesundheit
<b>BSCS</b>	Brief Substance Craving Scale
<b>CBD</b>	Cannabidiol
<b>COG</b>	Cognitrone
<b>DRIVESTA</b>	Fitness to Drive Standard
<b>DSST</b>	Digit Symbol Substitution Test
<b>DT</b>	Determinationstest
<b>FDR</b>	False Discovery Rate
<b>GC-MS/MS</b>	Gaschromatographie gekoppelt an Tandem Massenspektrometrie
<b>IRM</b>	Institut für Rechtsmedizin der Universität Basel
<b>M</b>	Mittelwert
<b>Mdn</b>	Median
<b>NA</b>	Nicht beantwortet
<b>OH-THC</b>	11-Hydroxy-THC
<b>RT</b>	Reaktionstest
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>THC</b>	Tetrahydrocannabinol (steht für $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol)
<b>THC-COOH</b>	11-Nor-9-carboxy-THC
<b>VAS</b>	Visuelle Analogskala

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Studienablauf Einfachkonsum .....	13
Abbildung 2. Studienablauf Mehrfachkonsum .....	14
Abbildung 3. THC-Vollblutkonzentrationen .....	20
Abbildung 4. CBD-Vollblutkonzentrationen.....	21
Abbildung 5. THC-Carbonsäure im Urin .....	23
Abbildung 6. Kreatinin-normalisierte CBD-Konzentrationen im Urin .....	24
Abbildung 7. Selbstberichtetes Craving für verschiedene Substanzen – Studienteil 1 .....	26
Abbildung 8. Selbstberichtetes Craving für CBD-Cannabis – Studienteil 1 .....	27
Abbildung 9. Selbstberichtetes Craving für weitere Substanzen – Studienteil 2 .....	27

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Bei in der Schweiz erhältlichem legalem CBD-Cannabis handelt es sich um Cannabisblüten, die einen THC-Gehalt von weniger als 1% THC aufweisen und die als Tabakersatzprodukt erworben werden können. Tetrahydrocannabinol, kurz THC, ist der Inhaltsstoff von Cannabis, der hauptverantwortlich für dessen berauschende Wirkung ist. Bei Cannabidiol, kurz CBD, handelt es sich um einen weiteren Inhaltsstoff von Cannabis. CBD gilt als nicht berauschend; der Substanz werden jedoch entspannende, leicht sedierende, krampflösende und entzündungshemmende Eigenschaften zugesprochen.

Im Strassenverkehr gilt ein Grenzwert von 1.5 µg/L THC in Vollblut, ab dem die Fahrunfähigkeit unabhängig von einer THC-Wirkung als erwiesen gilt (sogenannte Nulltoleranz). Aufgrund der harmonisierten Messunsicherheit von ±30 % wird in der Praxis ein höherer Grenzwert von 2.2 µg/L angewendet. Im Einzelfall konnte bereits gezeigt werden, dass die geringe Menge THC im CBD-Cannabis ausreichen kann, diesen Grenzwert zu überschreiten. Zusätzlich wäre denkbar, dass Wirkungen von CBD-Cannabis zu einer eingeschränkten Fahrfähigkeit führen könnten.

## Ziele

Die vorliegende Studie soll zeigen, ob und wie lange der THC-Grenzwert in Vollblut (1.5 µg/L bzw. 2.2 µg/L) überschritten wird und ob es Wirkungen von CBD-Cannabis gibt, welche die Fahrfähigkeit negativ beeinflussen können. Ferner soll beantwortet werden, ob und wie lange nach dem Konsum von CBD-Cannabis Urinproben positiv auf Cannabinoide getestet werden könnten, und ob ein häufiger Konsum von CBD-Cannabis das Substanzverlangen (engl. *Craving*), ein Merkmal einer Substanzabhängigkeit, beeinflusst.

## Methodik

Die Studie bestand aus zwei Teilen. In Studienteil 1 wurde der einfache Konsum von CBD-Cannabis untersucht, in Studienteil 2 der mehrfache Konsum. Teilnehmer waren gesunde Probanden ohne bekannte physische und psychische Vorerkrankungen, die bereits über Raucherfahrung (Tabak und/oder Cannabis) verfügten und einen gültigen Führerschein besaßen.

Bei Studienteil 1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte cross-over Studie. Gesamthaft 27 Probanden inhalierten nebst einem Placebo-Cannabis zwei verschiedene CBD-Cannabisprodukte mit vergleichbarem CBD-Gehalt (Dosis rund 40 mg), aber unterschiedlichem THC-Gehalt (0.64% bzw. 0.20%, entsprechend einer freigesetzten Dosis von 1.8 mg bzw. 0.6 mg). Die Probanden inhalierten die Produkte mit einem für medizinische Anwendungen zugelassenen Vaporizer im Abstand von mindestens einer Woche. Nach jedem Konsum wurden während 5 Stunden Blutproben und während 20 Stunden Urinproben gesammelt. Ferner wurden während 5 Stunden mittels diverser neurokognitiver Tests die für das Fahren relevanten Leistungsparameter untersucht sowie subjektive Wirkungen abgefragt.

Bei Studienteil 2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Gesamthaft 20 Probanden konsumierten eines der beiden oben genannten CBD-Cannabisprodukte (10 Probanden pro Produkt). Das jeweilige Produkt wurde über einen Zeitraum von 10 Tagen jeweils morgens und abends mit einem Vaporizer inhaliert. Während dieser Zeit wurden in regelmässigen Abständen Blut- und Urinproben gesammelt sowie Fragebögen zum aktuellen Befinden,

Zufriedenheit und Wirkungsempfindung beantwortet. Beim letzten Konsum am 10. Studientag durchliefen die Probanden dasselbe Testungsschema wie beim Einzelkonsum.

Die Blut- und Urinproben wurden mittels Gaschromatographie gekoppelt an Massenspektrometrie quantitativ auf CBD, THC sowie dessen Abbauprodukte Hydroxy-THC und THC-Carbonsäure untersucht. Fragebögen und neurokognitive Tests wurden anhand geeigneter statistischer Verfahren ausgewertet.

## **Resultate**

Nach Aufnahme beider CBD-Cannabisprodukte konnten THC-Vollblutkonzentrationen über dem gesetzlich verankerten Grenzwert nachgewiesen werden. Die Dauer der Überschreitung hing jedoch stark von der Dosis ab. Bei Verabreichung des Produktes mit 1.8 mg THC wurden zuletzt 1.5 Stunden nach der Inhalation Vollblutkonzentrationen  $\geq 1.5 \mu\text{g/L}$  THC gemessen. In der darauffolgenden Blutentnahme nach 2 Stunden wurde der Grenzwert bei keinem der Studienteilnehmenden überschritten. Hinsichtlich des in der Praxis verwendeten Grenzwerts von  $2.2 \mu\text{g/L}$  wurde zuletzt 30 Minuten nach Inhalation eine Überschreitung festgestellt. In der nächsten Blutentnahme nach 40 Minuten jedoch nicht mehr. Verglichen mit dem Einmalkonsum wurde auch nach mehrfachem Konsum über 10 Tage keine längerdauernde Grenzwertüberschreitung festgestellt.

In fast allen entglucuronidierten Urinproben konnte nach Aufnahme der CBD- Cannabisprodukte THC-Carbonsäure nachgewiesen werden. Gebräuchliche Schnelltests und immunchemische Verfahren zur Feststellung eines Cannabiskonsums im Urin reagieren auf dieses THC-Abbauprodukt. Die ermittelten Konzentrationen an THC-Carbonsäure in den Urinproben sind zwar als niedrig einzustufen, jedoch gab es vereinzelt Messwerte im Bereich der Cut-Off-Konzentrationen (typischerweise  $20 \mu\text{g/L}$  bis  $100 \mu\text{g/L}$ ) der genannten Testverfahren, weswegen zumindest innerhalb des untersuchten Zeitintervalls nach dem Konsum – möglicherweise auch länger – ein positives Testergebnis möglich ist.

Im Rahmen der neurokognitiven Testbatterie konnten zwar vereinzelt Leistungsdefizite festgestellt werden, verglichen mit Placebo hatte jedoch keines der CBD-Cannabisprodukte einen signifikanten Einfluss auf die Leistungsparameter der allgemeinen Fahrfähigkeit. Es ergaben sich zudem keine signifikanten Unterschiede zwischen den Produkten sowie zwischen dem einfachen und mehrfachen Konsum. Hinsichtlich des Substanzverlangens ergaben sich keine Hinweise, dass ein mehrfacher Konsum der CBD-Cannabisprodukte zu einem erhöhten *Craving* für Substanzen jeglicher Art, inklusive CBD-Cannabis, führt.

## **Fazit**

Nach der Aufnahme von CBD-Cannabis mit  $<1\%$  THC konnte eine kurzzeitige Überschreitung des THC-Grenzwertes für den Strassenverkehr festgestellt werden. Ausserdem zeigte sich, dass der Konsum von CBD-Cannabis prinzipiell zu positiven Urinschnelltests führen kann. Anhand der neurokognitiven Testungen ergaben sich keine Hinweise für eine signifikante Einschränkung der Fahrfähigkeit. Auch ein mehrfacher Konsum führte zu keinem erhöhten Substanzverlangen.

# Résumé

## Contexte

Le « cannabis CBD » provient de fleurs contenant moins de 1% de THC et est légalement accessible en Suisse en tant que succédané de tabac. Le tétrahydrocannabinol (THC), est la substance active du cannabis principalement responsable de l'effet psychotrope. Le cannabidiol (CBD) est une autre substance du cannabis, qui est réputée ne pas avoir d'effet psychotrope. Cependant, des effets relaxants, légèrement sédatifs, antispasmodiques et anti-inflammatoires sont attribués au CBD.

Le Code de la route fixe une valeur limite de 1.5 µg/L de THC dans le sang entier. Au-delà de cette limite, l'incapacité de conduire est établie, indépendamment de l'effet induit par le THC (tolérance zéro). Dans la pratique, une valeur limite de 2.2 µg/L est appliquée en Suisse pour tenir compte de l'incertitude d'environ 30% liée à la mesure. Certains cas ont déjà démontré qu'une faible quantité de THC dans le cannabis CBD peut suffire pour dépasser la valeur limite. Il serait aussi possible que l'effet du cannabis CBD mène à une capacité de conduire réduite.

## Objectifs

La présente étude a pour objectif de montrer si et pendant combien de temps la valeur limite de THC dans le sang (1.5 µg/L, ou plutôt 2.2 µg/L) est dépassée et s'il existe des effets du cannabis CBD qui affectent la capacité de conduire. En outre, l'étude veut aussi démontrer s'il est possible de détecter la présence de cannabinoïdes dans des échantillons d'urine après une consommation de cannabis CBD et ceci durant combien de temps après la consommation. De même, elle analyse si une consommation fréquente de cannabis CBD influence l'envie et le besoin de le consommer (*craving*), qui constitue une caractéristique de la dépendance à une substance.

## Méthodologie

L'étude a été réalisée en deux parties. Dans la première, la consommation singulière de cannabis CBD a été étudiée et, dans la deuxième, la consommation fréquente. Les participants étaient des fumeurs (tabac et/ou cannabis) sans antécédents physiques ou psychiques, possédant un permis de conduire valide.

Pour la première partie de l'étude, il s'agit d'une étude croisée, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo. 27 participants ont inhalé outre le cannabis placebo, deux produits cannabis CBD différents, contenant un taux de CBD comparable (dose d'environ 40 mg), mais à la teneur en THC divergent (soit 0,64 % soit 0,20 %, correspondant à une dose libérée de respectivement 1,8 mg et 0,6 mg). Les participants ont inhalé les produits dans l'intervalle d'au minimum une semaine, par le moyen d'un vaporisateur homologué pour un usage médical. Après chaque consommation, des échantillons de sang ont été prélevés pendant une période de 5 heures et des échantillons d'urine sur 20 heures. Durant 5 heures, divers tests neurocognitifs reprenant des paramètres de performance pertinents pour la conduite ont été effectués et les effets subjectifs ont été consignés.

Pour la deuxième partie de l'étude, il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle. 20 participants ont consommé un des deux produits de cannabis CBD susmentionnés (10 participants par produit). Le produit a été inhalé le matin et le soir durant 10 jours au moyen d'un vaporisateur. Pendant cette période, des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés en respectant les intervalles. Les participants ont rempli des questionnaires sur l'état général, la satisfaction

et les effets ressentis. Lors de la dernière consommation, le dixième jour de l'étude, la même procédure que chez les participants à consommation singulière a été appliquée.

Les échantillons de sang et d'urine ont été analysés quantitativement en recourant à la chromatographie gazeuse combinée à la spectrométrie de masse sur le CBD, le THC ainsi que sur leurs métabolites, l'hydroxy-THC et l'acide carboxylique de THC (THC-COOH). Les questionnaires et les tests neurocognitifs ont été évalués sur la base de méthodes statistiques adaptées.

## Résultats

Après la consommation des deux produits de cannabis CBD, des concentrations de THC dans le sang entier dépassant la limite légale ont pu être démontrées. La durée du dépassement de cette valeur limite dépendait fortement de la dose. Lors de l'application du produit contenant 1,8 mg de THC, l'analyse dernière qui a révélé une concentration de  $\geq 1,5 \mu\text{g/L}$  de THC dans le sang a été effectuée une heure et demie après l'inhalation. Lors de la prise de sang suivante, après deux heures, la valeur limite n'était dépassée chez aucun des participants. Quant à la valeur limite de  $2.2 \mu\text{g/L}$  appliquée dans la pratique, le dernier dépassement a pu être constaté 30 minutes après l'inhalation. Dans la prise de sang suivante, après 40 minutes, le dépassement n'était plus constaté. En comparaison avec la consommation singulière, aucun dépassement prolongé de la valeur limite n'a pu être constaté lors de la consommation fréquente sur une durée de 10 jours.

Après la consommation des produits de cannabis CBD, le THC-COOH a pu être démontré dans presque tous les échantillons d'urine déglucuronisés. Les usuels tests diagnostiques rapides d'urine et les méthodes immunochimiques pour la détection d'une consommation de cannabis réagissent à ce métabolite du THC. Même si les concentrations de THC-COOH obtenues étaient faibles, des valeurs individuelles mesurées se situaient dans la zone des concentrations *cut-off* (typiquement  $20 \mu\text{g/L}$  à  $100 \mu\text{g/L}$ ), ce qui indique que, du moins pendant l'intervalle étudié après la consommation – mais éventuellement plus longtemps - un résultat de test positif est possible.

Dans le cadre des tests neurocognitifs, des déficits de performance ont pu être constatés dans quelques cas isolés. Mais en comparaison avec le placebo, aucun des produits de cannabis CBD n'avait d'influence significative sur la capacité de conduire. Aucune différence significative n'a pu être constatée entre les divers produits, ni entre la consommation singulière et la consommation fréquente. Concernant l'impulsion à la consommation de la substance, il n'y avait aucune indication que la consommation fréquente de produits cannabis CBD n'augmente la demande irrépressible (craving) pour une quelconque substance, le cannabis CBD compris.

## Conclusion

Après la consommation de cannabis CBD avec un taux de THC  $<1\%$ , un dépassement de la valeur limite de THC prévue dans le Code de la route a pu être constaté pour une courte durée de temps. Par ailleurs, il s'est avéré que la consommation de cannabis CBD peut mener à des tests diagnostiques rapides d'urine positifs. Sur la base des tests neurocognitifs, une influence significative sur la capacité de conduire ne s'est pas démontrée. La consommation fréquente n'a pas mené à une impulsion à la consommation élevée.

# 1. Einleitung

In der Schweiz ist CBD-Hanf mit einem THC-Gehalt <1% als Tabakersatzprodukt legal erhältlich und ist nicht dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt. Die Fahrfähigkeit im Zusammenhang mit dem Konsum von Cannabis, und so auch CBD-Hanf, ist jedoch nur dann gegeben, wenn a) die THC-Konzentration im Vollblut den Grenzwert des Bundesamts für Strassen von 1.5 Mikrogramm pro Liter ( $\mu\text{g/L}$ ) Vollblut nicht überschreitet [1], wobei in der Praxis aufgrund der harmonisierten Messunsicherheit von  $\pm 30\%$  ein Grenzwert von 2.2  $\mu\text{g/L}$  angewendet wird, und/oder b) keine weiteren Wirkungen des Produkts die Fahrfähigkeit einschränken [2].

Während die Wirkung von THC auf die Fahrfähigkeit ausgiebig untersucht [3-9] ist, ist über den Einfluss von CBD deutlich weniger bekannt. Zwei Berichte, in denen die orale Verabreichung vergleichbarer Mengen von THC und CBD bei Patienten mit Multipler Sklerose untersucht wurde, fanden keinen signifikanten Effekt des Produktes auf die Fahrfähigkeit [10, 11]. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei oraler Aufnahme im Gegensatz zum Rauchen von THC-reichem Cannabis deutlich niedrigere Blutkonzentrationen erreicht werden. Zudem unterscheidet sich die orale Aufnahme im Hinblick auf die Anflutungsgeschwindigkeit im Gehirn deutlich von der inhalativen Aufnahme. Weiter weisen zwei Studien darauf hin, dass die durch inhalative Aufnahme von THC ausgelösten Beeinträchtigungen nicht durch die gleichzeitige Gabe von CBD verhindert werden können [12, 13]. Erst kürzlich fanden Arkell et al. [14], dass die inhalative Aufnahme einer Cannabissorte mit 9% CBD (entsprechend einer Dosis von 13.75 mg CBD) und <1% THC (entsprechend einer Dosis von 13.75 mg THC) im Vergleich zu Placebo zu keiner signifikanten Beeinträchtigung bei Fahrversuchen führte. Allerdings sind der Studie keine THC-Werte im Vollblut zu entnehmen. Somit beantwortet diese Studie nicht, ob und wie lange ein bestimmter THC-Spiegel im Vollblut nach dem Konsum von CBD-Cannabis überschritten wird. Zudem ist die verabreichte CBD-Dosis als niedrig einzustufen und entspricht wahrscheinlich nicht den Dosen, die typischerweise beim Freizeitkonsum von CBD-Cannabis aufgenommen werden.

Zwei Schweizer Fallstudien haben je einem Probanden CBD-Cannabis mit einer Gesamtdosis von 34-47 mg CBD sowie rund 1.6-2.2 mg THC verabreicht [15, 16]. In diesen Einzelfällen konnte bereits gezeigt werden, dass die kleine Menge THC im CBD-Hanf ausreichen kann, den Grenzwert für den Strassenverkehr kurzzeitig zu überschreiten. Allerdings wurden bei diesen Studien die möglichen körperlichen und psychischen Wirkungen nicht untersucht. Zudem kann daraus – da es sich um die Untersuchung von Einzelfällen handelt – keine allgemein gültige wissenschaftliche Aussage hinsichtlich einer Grenzwertüberschreitung getroffen werden.

Auch in vielen anderen Ländern sind CBD-reiche und THC-arme Cannabisprodukte legal erhältlich [17]. Nicht überraschend erschienen daher kürzlich mehrere Publikationen zu Speichel-, Haar-, Serum- und Urinkonzentrationen nach dem Konsum von solchen Cannabisprodukten [18-21]. Hierbei wurden 15-58 mg CBD sowie 0.5-1.6 mg THC einfach oder mehrfach verabreicht. Die Konzentration von THC-Carbonsäure, einem THC- Abbauprodukt, im Urin erreichte bis zu 15  $\mu\text{g/L}$  [21]. Den Studien lassen sich jedoch keine Angaben zu Vollblutkonzentrationen entnehmen, weswegen darin die Frage bezüglich Überschreitung des Schweizer THC-Grenzwertes nicht beantwortet wird.

## 2. Ziele

Mit dieser Studie soll untersucht werden, ob und unter welchen Bedingungen der Konsum von CBD-Cannabis zu Blutkonzentrationen über dem THC-Grenzwert von 1.5 µg/L führt, ob der Konsum mit einer zentralen, psychoaktiven oder physischen Wirkung einhergeht, und ob diese Wirkung zu einer Einschränkung der Fahrfähigkeit führen kann bzw. ob es Hinweise auf eine Einschränkung der Fahreignung gibt.

Hierzu wurden zwei Studienteile durchgeführt, in denen bei freiwilligen Studienteilnehmenden nach Konsum von CBD-Cannabis bzw. Placebo Blut- und Urinproben abgenommen sowie neuropsychologische Tests und Erhebungen mittels Fragebogen durchgeführt wurden.

In Studienteil 1 (Einfachkonsum) konsumierte jeder Teilnehmende zwei CBD-Cannabissorten sowie ein Placebo (Produkte 1, 2 und 3) mittels Vaporizer jeweils an einem Tag im Abstand von mindestens einer Woche (cross-over Design). Welches Produkt die Studienteilnehmenden an welchem Studientag konsumierten, wurde kontrolliert-randomisiert festgelegt. Weder Teilnehmende noch Studienpersonal wusste jeweils, welches Produkt wann konsumiert wurde (doppelblind). In Studienteil 2 (Mehrfachkonsum) konsumierten die Probanden an 10 aufeinanderfolgenden Tagen zweimal täglich, jeweils morgens und abends, eine Sorte CBD-Cannabis (entweder Produkt 1 oder 2) mittels Vaporizer.

## 3. Fragestellungen

Folgende Fragestellungen sollen mit der Studie beantwortet werden:

1. Wie verhalten sich die Blut- bzw. Urinkonzentrationen von THC und CBD über die Zeit nach dem einmaligen bzw. häufigen Konsum von CBD-Hanf mit unterschiedlichem Gehalt an THC bzw. CBD? Wann und wie lange werden Blutkonzentrationen von  $\geq 1.5$  µg/L Vollblut erreicht? Wann und wie lange werden Urinproben positiv auf THC getestet? Kommt es bei häufigem Konsum zu einer Anreicherung von THC und CBD bzw. deren Metaboliten?
2. Welche Wirkungen können nach dem einmaligen bzw. häufigen Konsum von CBD-Hanf objektiv festgestellt werden? Wann und wie lange? Führt diese Wirkung zu einer Einschränkung oder Aufhebung der Fahrfähigkeit?
3. Welche psychischen oder körperlichen Wirkungen werden nach dem einmaligen bzw. häufigen Konsum subjektiv wahrgenommen? Wann und wie lange?
4. Gibt es Anzeichen dafür, dass ein häufiger Konsum über eine längere Zeit zu einer psychischen oder körperlichen Abhängigkeit führen kann (z.B. *Craving*) und damit zu einer Einschränkung der Fahreignung führen könnte?

## 4. Methoden

Die CBDdrive Studie wurde von der Ethikkommission Nordwest-/Zentralschweiz (BASEC-ID 2019-00639) genehmigt, im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS00018836) und in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

## 4.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte durch Werbung an der Universität Basel, insbesondere in diversen Vorlesungen, und dem Universitätsspital Basel, bei weiteren Veranstaltungen und über Mund-zu-Mund Propaganda sowie über das Intranet des Kantons Basel-Stadt, um das gesamte geplante Altersspektrum zu erreichen.

Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren, Besitz eines gültigen Führerscheins und Raucherfahrung (Tabak und/oder Cannabis).

Ausschlusskriterien waren unzureichende Deutschkenntnisse, psychische oder körperliche Erkrankungen (einschliesslich Suchterkrankungen), Dauermedikation, aktueller Drogen- oder Alkoholmissbrauch, Schwangerschaft, Stillzeit oder geplante Schwangerschaft bei Frauen, Non-Compliance bezüglich des Verzichts auf Alkohol, kontrollierte Substanzen und Cannabisprodukte (einschließlich CBD-Cannabis ausserhalb der Studienintervention), und Non-Compliance bezüglich des Verzichts auf das Autofahren an den Studientagen.

Zur Beurteilung des Ausschlusskriteriums aktueller oder früherer psychischer Erkrankungen wurde der Screening-Fragebogen Structured Clinical Interview für DSM-IV (SCID-I; deutsch SKID-I) verwendet. Alle Interviews wurden von einer erfahrenen Psychologin durchgeführt.

Alle Teilnehmer wurden vor der Teilnahme ausführlich über die Ziele und Abläufe der Studie informiert und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

## 4.2 Verwendete Interventionsprodukte

Die Verabreichung der Cannabisprodukte erfolgt mit dem Volcano *medic*® Vaporizer der Firma Storz & Bickel. Beim Volcano *medic*® wird eine Füllkammer mit dem Pflanzenmaterial oder einem mit cannabinoidhaltiger Lösung beladenen Tropfkissen befüllt. Die heisse Luft des Verdampfers fliesst durch die Füllkammer und überführt so die Cannabinoide in die Gasphase. Das generierte Aerosol wird in einem angebrachten Ballon gesammelt. Aus dem gefüllten Ballon kann das Aerosol vom Konsumenten mittels eines Ventils inhaliert werden. Für diese Studie wurde die Temperatur des Vaporizers auf 210 °C eingestellt und pro verabreichte Dosis, d.h. pro Füllkammer, wurden jeweils 2 Ballonfüllungen hintereinander getätigt.

Die folgenden Cannabisprodukte wurden verwendet:

- Produkt 1: 300 mg der Cannabis-Sorte Harley Quinn (14.6% CBD, 0.64% THC) von Pure Production (Zeiningen, Schweiz).
- Produkt 2: 300 mg der Cannabis-Sorte V1 Haze (4.3% CBD, 0.20% THC), von Pure Production (Zeiningen, Schweiz).
- Produkt 3: 300 mg Placebo-Cannabis (Cannabinoide <0.2%) der Sorte Bedrobinol® von Bedrocan (Veendam, Niederlande).

Zur Angleichung der CBD-Gehalte der Produkte 1 und 2 wurde ein für die Verwendung mit dem Vaporizer bestimmtes Tropfkissen mit 35 mg CBD in pharmazeutischer Qualität (THC Pharm, Frankfurt am Main, Deutschland) als 10%ige Lösung in Ph. Eur. Ethanol (Merck, Buchs, Schweiz) angereichert. Die Tropfkissen wurden über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet und zusammen mit Produkt 2 in die Füllkammer des Vaporizers gegeben.

Zur Bestimmung der Freisetzung wurde das Pflanzenmaterial sowie das mit CBD beladene Tropfkissen vor und nach dem Gebrauch im Vaporizer analysiert. Die oben genannten Einstellungen des Vaporizers führten zur Freisetzung von rund 80-90% der Cannabinoide aus dem

Pflanzenmaterial bzw. dem Tropfkissen. Bei Produkt 1 entspricht dies einer effektiven Dosis von ca. 38 mg CBD und 1.8 mg THC, bei Produkt 2 (inkl. Tropfkissen) ca. 39 mg CBD und 0.6 mg THC.

Die Füllkammern mit dem zu verabreichenden Produkt wurden von an der Studie sonst nicht beteiligten Mitarbeitern der Abteilung Forensische Chemie und Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Basel (IRM) vorbereitet. Diese Vorbereitung erfolgte für Studienteil 1 jeweils zeitnah vor dem Studientermin, für Studienteil 2 wurden jeweils alle 20 Konsumeinheiten pro Proband gleichzeitig vorbereitet und den Probanden für den Konsum zu Hause zusammen mit dem Vaporizer und weiterem Gebrauchsmaterial (Ballone etc.) ausgehändigt.

#### 4.2.1 Randomisierung

Die Probenvorbereitung erfolgte anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste. Sowohl das Studienpersonal wie auch die Studienteilnehmenden waren gegenüber der Randomisierungsliste zu jedem Zeitpunkt der Studiendurchführung verblindet.

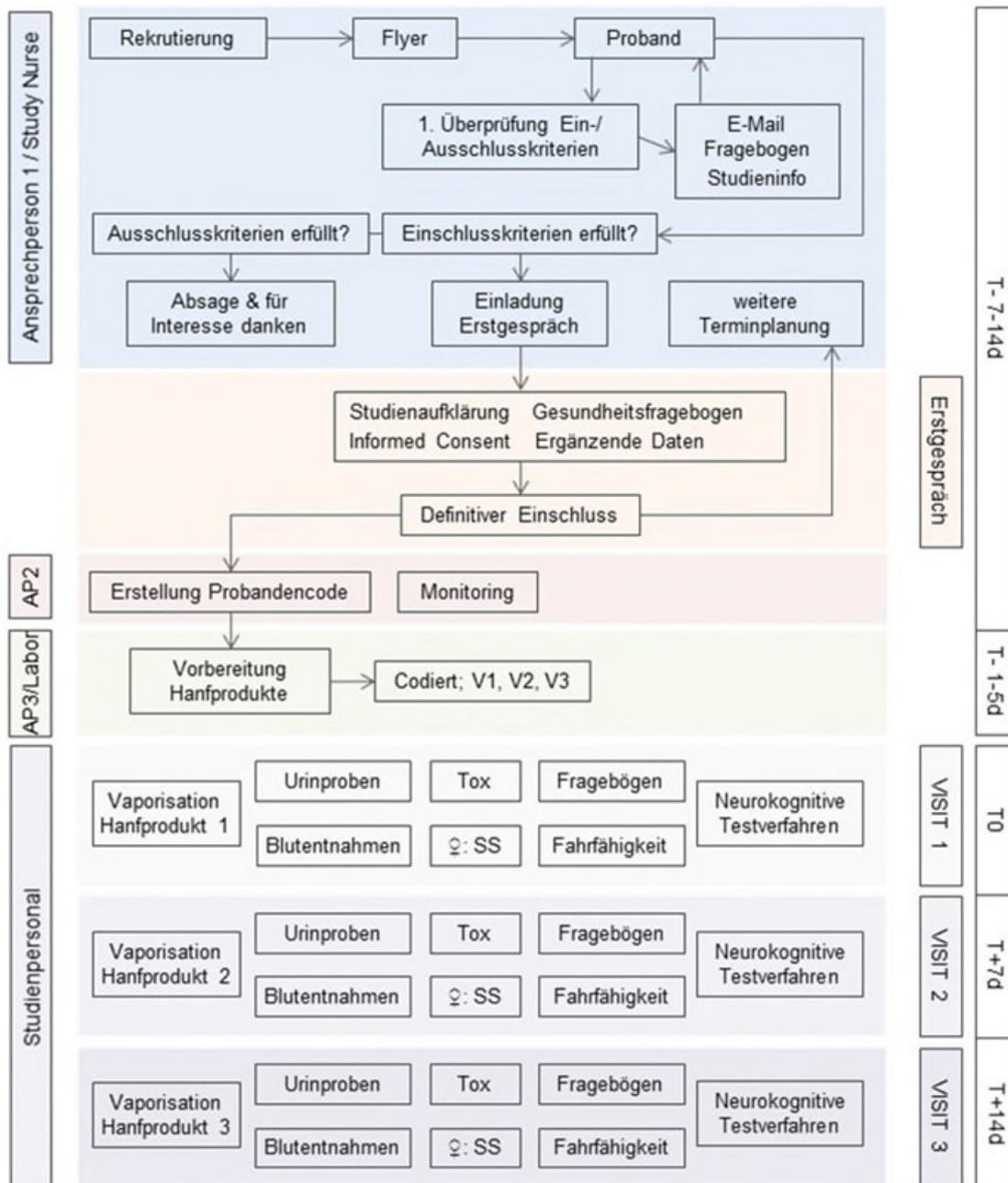
### 4.3 Ablauf der Studie

**Studienteil 1:** Einfachkonsum von Produkt 1, 2 oder 3 an drei verschiedenen Testungstagen im Abstand von mindestens einer Woche.

Vor dem Konsum des jeweiligen Produktes wurde eine sogenannte Baseline-Blutprobe entnommen sowie ein Drogenschnelltest im Urin durchgeführt. Bei Studienteilnehmerinnen wurde zudem ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Mit Abschluss des Konsums wurden Blutproben nach 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40 und 50 Minuten sowie nach 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 und 5 Stunden entnommen. Bei jedem Urinieren während 20 Stunden nach dem Konsum wurden durch die Probanden Urinproben genommen. In der Zeit zwischen den Blutentnahmen wurden diverse Tests zur Abklärung einer möglichen Wirkung der Produkte auf die Fahrfähigkeit durchgeführt. Dazu gehörten verschiedene Aufgaben, die die kognitiven Fähigkeiten untersuchen (z. B. Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit, Konzentrationsvermögen, Reaktionsgeschwindigkeit und Gedächtnis) sowie ein computerisiertes neurokognitives Testset zur Erfassung der Fahrfähigkeit. Weiter wurden mehrere Fragebögen zum aktuellen Befinden, der Zufriedenheit mit der eigenen Gesundheit und mit seinem Lebensstil sowie zur subjektiven Wirkungsempfindung und zum Substanzverlangen beantwortet.

Abbildung 1 gibt einen Überblick zum Studienablauf zu Studienteil *Einfachkonsum*.

Abbildung 1. Studienablauf Einfachkonsum



**Anmerkung:** ♀ SS: Schwangerschaftstest bei weiblichen Teilnehmenden; Tox: Drogenschnelltest (Urin).

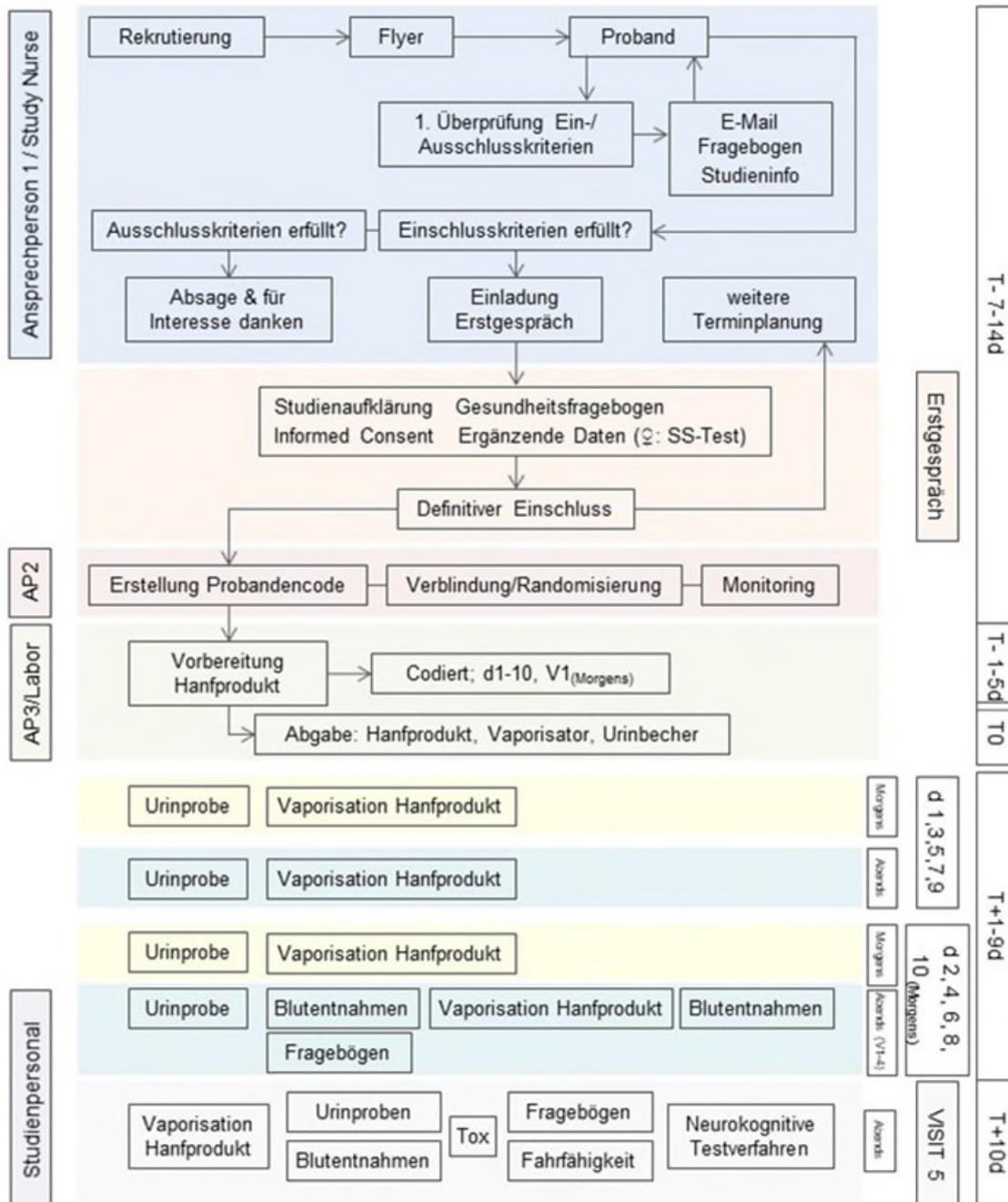
**Studienteil 2:** Mehrfachkonsum von Produkt 1 oder Produkt 2 zweimal täglich über eine Dauer von 10 Tagen

In diesem Studienteil konsumierten die Probanden an 10 aufeinanderfolgenden Tagen zweimal täglich jeweils morgens und abends das jeweilige Produkt mittels Vaporizer. An jedem zweiten Studientag konsumierten sie das Produkt am Abend im IRM. Bei diesen Terminen wurden vor und nach dem Konsum Blutproben entnommen sowie mehrere Fragebögen zum aktuellen Befinden, zur Zufriedenheit und Wirkungsempfindung beantwortet. Die weiteren Konsumeinheiten wurden eigenständig zu Hause vaporisiert. Über den gesamten Zeitraum dieses Studienteils wurde vor jedem Konsum und nach dem Morgenkonsum eine Urinprobe gesammelt. Sowohl das Vaporisieren als auch das Sammeln der Urinproben wurde in entsprechenden Tabellen

dokumentiert. Am 10. und letzten Studientag wurde die Morgen-Konsumeinheit selbstständig zuhause konsumiert. Am Nachmittag konsumierten die Teilnehmenden am IRM und durchliefen danach den unter *Studienteil 1 – Einfachkonsum* beschriebenen Ablauf mit der Entnahme von Blutproben vor und nach dem Konsum, den Tests zur Wirkungserfassung sowie der der Sammlung von Urinproben bei jedem Urinieren bis 20 Stunden nach dem Konsum.

Abbildung 2 gibt einen Überblick zum Studienablauf zu Studienteil 2 *Mehrfachkonsum*.

Abbildung 2. Studienablauf Mehrfachkonsum



**Anmerkung:** ♀ SS: Schwangerschaftstest bei weiblichen Teilnehmenden; Tox: Drogenschnelltest (Urin).

## 4.4 Analyse der Blut- und Urinproben

Die Analyse der Blut- und Urinproben erfolgte mittels Gaschromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie (GC-MS/MS). Die GC-MS/MS Analyse erfolgte mit einem Trace GC Ultra und einen TSQ Quantum (beide von Thermo Scientific, Waltham, USA) ausgerüstet mit einer 30 m langen Optima 5 MS GC-Säule (Macherey Nagel, Oensingen, Switzerland). Es wurde jeweils 0.25 mL Vollblut oder Urin nach Zugabe von deuterierten Standards (Lipomed AG, Arlesheim, Schweiz) mittels automatisierter Festphasenextraktion aufgearbeitet. Für die Probenaufarbeitung wurde ein Multi Purpose Sampler II von Gerstel (Mühlheim, Deutschland) verwendet. Die Urinprobe wurde vor der Festphasenextraktion mit  $\beta$ -Glucuronidase (Roche Referenz, Merck, Darmstadt, Deutschland) entglucuronidiert (1 Stunde bei 40 °C). Die extrahierten Analyten wurden mit N-Methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamid (Sigma Aldrich, St. Louis, U.S.A) derivatisiert. Es wurden folgende Analyten untersucht: CBD, THC, Hydroxy-THC und THC-Carbonsäure.

Die Methode wurde vollständig nach den Richtlinien der SGRM und der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) validiert [22, 23]. Die Nachweisgrenzen lagen bei 0.15  $\mu\text{g/L}$  für CBD, THC und Hydroxy-THC und bei 1.5  $\mu\text{g/L}$  für THC-Carbonsäure. Die Bestimmungsgrenzen lagen bei 0.5  $\mu\text{g/L}$  für CBD, THC und Hydroxy-THC und bei 5.0  $\mu\text{g/L}$  für THC-Carbonsäure. Bei Messergebnissen zwischen Nachweis- und Bestimmungsgrenze handelt es sich somit nicht um vollquantitative, sondern um abgeschätzte Werte (ca. Werte). Der kalibrierte Bereich reichte von 0.5 bis 20  $\mu\text{g/L}$  für CBD und THC, von 0.5 bis 15  $\mu\text{g/L}$  für Hydroxy-THC und von 5 bis 150  $\mu\text{g/L}$  für THC-Carbonsäure. Bei Messergebnissen oberhalb des kalibrierten Bereichs wurde durch eine Zweitmessung mit entsprechend weniger Probenmaterial die Konzentration der jeweiligen Analyten ermittelt.

In Studienteil 1 wurde initial jeweils die Blutprobe vor der Inhalation (Baseline) sowie diejenige nach 0 Minuten nach Konsumende analysiert. Wenn sich ein negativer Befund in der Probe von 0 Minuten ergab, wurde darauf geschlossen, dass es sich um Verabreichung von Produkt 3 (Placebo) handelte, und die weiteren Proben wurden nicht untersucht. Bei den Urinproben des jeweiligen Visits wurde entsprechend jeweils nur die Baseline-Probe untersucht.

Bei den Urinproben wurde zusätzlich Kreatinin mit einem Indiko Plus (ThermoScientific, Waltham, USA) mittels DRI® Kreatinin-Detect® Test gemäss Herstellerangaben bestimmt (photometrisch nach dem Jaffe-Verfahren). Bei Kreatinin handelt es sich um ein Stoffwechselprodukt, das in relativ konstanter Menge über einen gewissen Zeitraum vom Körper ausgeschieden wird. Anhand der Kreatinin-Konzentrationen im Urin lassen sich Rückschlüsse auf den Verdünnungsgrad des Urins, z. B. durch unterschiedliche Trinkmengen, ziehen. Die Messwerte wurden auf eine Kreatinin-Konzentration von 100 mg/dL normalisiert.

## 4.5 Neurokognitive Tests

Zur Erfassung allfälliger früherer Auswirkungen der Interventionsprodukte wurden zwei sogenannte Paper/Pencil-Testverfahren angewandt.

*Digit Symbol Substitution Test (DSST)*: Der DSST [24] erfasst Verarbeitungsgeschwindigkeit, assoziatives Gedächtnis sowie graphomotorische Geschwindigkeit. Die Studienteilnehmer müssen hierbei eine Reihe von Symbolen einfüllen, welche entsprechenden Zahlen zugeordnet sind. Zuerst wird eine Übungszeile ausgefüllt, danach haben die Studienteilnehmer 90 Sekunden Zeit, um so viele Symbole wie möglich zu ergänzen.

*d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*: Der d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test [25] erfasst die visuelle Erfassungsgenauigkeit, Arbeitsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentration. Der Test besteht aus 14 Zeilen mit jeweils 47 eingestreuten Buchstaben «p» und «d». Diese Buchstaben haben jeweils zwischen einem bis vier Striche, welche individuell oder paarweise unter- und/oder oberhalb des Buchstabens angeordnet sind. Das Zielsymbol ist ein «d» mit zwei Strichen, wobei es keine Rolle spielt, wo die zwei Striche um den Buchstaben herum angeordnet sind. Das Ziel ist es, so viele Zielbuchstaben wie möglich zu markieren, jeweils von links nach rechts in der Zeile arbeitend und mit einem Zeitlimit von 20 Sekunden pro Zeile.

Zur Untersuchung des Einflusses von CBD-Cannabis wurde das standardisierte und validierte neuropsychologische Testset DRIVESTA (Fitness to Drive Standard) des Wiener Testsystems eingesetzt [26]. Vor der Durchführung der Tests wurde den Studienteilnehmern der Ablauf der Testbatterie erklärt. Während der Testung saßen die Studienteilnehmer in aufrechter Position vor einem tragbaren Computer. Die Testergebnisse wurden automatisch durch das Wiener Testsystem aufgezeichnet. Zusätzlich zu den Ergebnissen der einzelnen Tests wurde vom System eine Gesamtbeurteilung der fahrtechnischen Fähigkeiten des Probanden erstellt. Diese Gesamtbeurteilung, die auf einer fünfstufigen Skala ausgewiesen wird, berücksichtigt die Möglichkeit, Leistungsdefizite durch Stärken in anderen Fähigkeitsbereichen zu kompensieren. Das DRIVESTA Testset besteht aus den folgenden Dimensionen und der darin enthaltenen Einzeltests.

#### Planung der Fahrt

*Adaptiver Matrizentest (AMT)*: Der AMT [27] erfasst das schlussfolgernde Denken als Indikator für die allgemeine Intelligenz. Den Studienteilnehmern wird eine Matrix aus 3x3 Feldern vorgegeben, in welcher acht abstrakte Figuren abgebildet sind. Das neunte Feld ist mit einer Figur zu ergänzen. Dazu muss die Testperson herausfinden, nach welchen Regeln die Figuren angeordnet sind und kann dann aus einer Reihe von acht vorgeschlagenen Figuren die passende auswählen.

#### Umsetzung der Fahrt

*Cognitrone (COG)*: Der COG [28] erfasst die Konzentrationsleistung basierend auf der mittleren Zeit der korrekten Zurückweisungen. Hierfür vergleichen die Studienteilnehmer eine geometrische Figur mit vier weiteren geometrischen Figuren. Anschließend betätigen die Testpersonen unterschiedliche Tasten um anzugeben, ob die Figur mit einer anderen identisch ist oder nicht.

#### Umgang mit unvorhergesehenen Situationen

*Determinationstest (DT)*: Der DT [29] erfasst die reaktive Belastbarkeit. Hierfür werden fünf verschiedenfarbige optische Reize, zwei unterschiedliche akustische Reize und zwei Signale für die Fusstasten vorgegeben, auf die die Studienteilnehmer so schnell wie möglich mit der entsprechenden Taste auf der Probandentastatur bzw. der entsprechenden Fusstaste zu reagieren haben. Der DT adaptiert sich über die Geschwindigkeit der Reizvorgabe an das Leistungs-niveau der Testperson.

*Reaktionstest (RT)*: Der RT [30] erfasst die Reaktionsfähigkeit und somit die Fähigkeit, möglichst schnell und zielgerichtet auf einen oder mehrere Reize zu reagieren. Dazu müssen die Studienteilnehmer so schnell wie möglich eine bestimmte Taste auf der Probandentastatur drücken, sobald der geforderte Reiz präsentiert wird. Es kann zwischen der so genannten "Reaktionszeit" (Zeit zwischen Reiz und Beginn der mechanischen Bewegungsantwort) und der "motorischen Zeit" (Zeitspanne zwischen Verlassen der Ruhetaste und Kontakt mit der Drucktaste) unterschieden werden.

*Adaptiver Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest (ATAVT):* Der ATAVT [31] erfasst die Überblicksgewinnung im Strassenverkehr. Hierfür werden den Studienteilnehmern kurz Bilder von Verkehrssituationen dargeboten. Nach jedem Bild sollen sie angeben, was darauf zu sehen war. Dabei kann aus jeweils denselben fünf vorgegebenen Antwortmöglichkeiten ausgewählt werden.

## 4.6 Selbstbeurteilungsfragebögen

*Visuelle Analogskala (VAS):* Die Visuelle Analogskala erfasst, ob ein Studienteilnehmer einen Effekt des konsumierten Interventionsproduktes verspürt. Zur Beurteilung stehen dem Studienteilnehmer 21 100 mm visuelle Analogskalen zur Verfügung, die mit unterschiedlichen Adjektiven beschriftet und an den jeweiligen Enden mit den Begriffen «überhaupt nicht» und «extrem» versehen sind. Der Studienteilnehmer wird gebeten, den wahrgenommenen Effekt des Interventionsproduktes in Bezug auf Änderungen des Wahrnehmungszustandes zu beurteilen [32].

## 4.7 Fremdbeurteilungsfragebögen

*Brief Substance Craving Scale (BSCS):* Die BSCS [33-35] ist eine kurze Skala, um das Verlangen nach einer Substanz zu erfassen. Die Studienteilnehmer werden gefragt, ob sie ein Verlangen nach einer bestimmten Substanz innerhalb der letzten 24h verspürten. Jede genannte Substanz wird dann bezüglich Intensität, Frequenz und Dauer des Verlangens beurteilt.

## 4.8 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit der statistischen open source Software R durchgeführt (R Version 4.0.5) [36]. Das Geschlecht wurde zwischen den Gruppen mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test verglichen. Alter und Ausbildungsjahre wurden mit dem Welch-Test verglichen. Um dem Clustering der Daten aufgrund der Messwiederholung Rechnung zu tragen, wurden jeweils gemischte Modelle verwendet, mit dem Interventionsprodukt und Zeitpunkt als feste Effekte und den Studienteilnehmern als zufällige Effekte mit variierendem Intercept. Die ordinale logistische Regression wurde für geordnete kategoriale Variablen (allgemeine Fahrfähigkeit) [37] sowie für kontinuierliche Variablen (visuelle Analogskalen) [38], die lineare Regression für kontinuierliche Variablen (neurokognitive Untertests) [39] und die multinomiale logistische Regression für nominalskalierte Variablen (Substanzcraving) [40] verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0.05$  gesetzt.

Alle  $p$ -Werte wurden mittels der Benjamini-Hochberg Methode für multiples Testen korrigiert [41], um für die Kumulierung des  $\alpha$ -Fehler (auch Typ-I Fehler) zu korrigieren. Die sogenannte false discovery rate (FDR) nach Benjamini-Hochberg berücksichtigt dabei die Richtigkeit aller akzeptierten Hypothesen und hat die Abwägung zwischen möglichst wenig „falschen Entdeckungen“ aber dennoch möglichst vielen richtigen Treffern zum Ziel. Im Falle der Kontraste zum Vergleich der resultierenden allgemeinen Fahrfähigkeit je Interventionsprodukt wurde die Tukey-Methode verwendet [42].

## 5. Resultate

### 5.1 Rekrutierung

Insgesamt wurden 180 an einer Studienteilnahme interessierten Personen per Email ein Kurzfragebogen für eine erste Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zugestellt. Davon schickten 101 Personen ihren ausgefüllten Fragebogen an das Studienteam zurück. Von diesen mussten 2 Personen aufgrund einer medikamentösen Therapie bzw. einer psychischen Vorerkrankung ausgeschlossen werden. Die restlichen Personen wurden zu einem Screening Interview eingeladen. 19 Personen reagierten nicht auf diese Einladung. Mit 80 Personen wurde das Interview durchgeführt, 6 davon wurden danach aufgrund ungenügender Deutschkenntnisse oder nachfolgend fehlender Reaktionsbereitschaft bezüglich der Studie ausgeschlossen. Somit wurden insgesamt 74 Personen in die Studie eingeschlossen, davon 53 für den Studienteil 1 (Einfachkonsum) und 26 für den Studienteil 2 (Mehrfachkonsum), wobei sich 5 Personen für eine Teilnahme an beiden Studienteilen anmeldeten.

Für Studienteil 1 wurde bei 26 Personen die Studienteilnahme vorzeitig abgebrochen (8 nachträgliche Ausschlüsse wegen Adverse Events (subjektiv wahrgenommene Intoleranz des Interventionsproduktes ( $n = 1$ ), Legen eines intravenösen Zugangs nicht möglich ( $n = 1$ ), keine Raucherfahrung ( $n = 1$ ), diagnostizierte psychische Vorerkrankung ( $n = 1$ ), unzureichendes Hörvermögen ( $n = 1$ ), und fehlende Reaktionsbereitschaft ( $n = 1$ ), exzessiver Cannabiskonsum ( $n = 1$ ), Unverlässlichkeit ( $n = 1$ )); 8 Drop-outs wegen zu hohen zeitlichen Aufwands durch die Studie ( $n = 6$ ) oder aus persönlichen Gründen ( $n = 2$ ); 10 haben sich nicht mehr zurück gemeldet), so dass letztlich die Daten von 27 Personen ausgewertet werden konnten.

Für Studienteil 2 wurde bei 6 Personen die Teilnahme abgebrochen (4 nachträgliche Ausschlüsse wegen Adverse Event (subjektiv wahrgenommene Intoleranz des Interventionsproduktes;  $n = 1$ ), positiver Drogenschnelltest ( $n = 1$ ), no-show und fehlende Reaktionsbereitschaft ( $n = 1$ ), nicht Einhalten des Studienprotokolls ( $n = 1$ ); 2 Drop-outs wegen beruflichen Verpflichtungen), so dass insgesamt 20 Personen diesen Studienteil abschlossen.

#### 5.1.1 Charakteristika der Studienstichprobe

Im Studienteil 1 wurden 27 Personen (11 Frauen, 16 Männer) mit einem Alter von 20-63 Jahren (Mittelwert ( $M$ ) = 28.89, Standardabweichung ( $SD$ ) = 12.47, Median ( $Mdn$ ) = 23.0) und mit durchschnittlich 13.41 Ausbildungsjahren ( $SD = 1.97$ ) untersucht. Im Studienteil 2 wurden 20 Personen (10 Frauen, 10 Männer) mit einem Alter von 20-28 Jahren ( $M = 25.15$ ,  $SD = 4.02$ ,  $Mdn = 24.0$ ) und durchschnittlich 13.85 Ausbildungsjahren ( $SD = 2.23$ ) untersucht. Es wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Probanden von Studienteil 1 und Studienteil 2 hinsichtlich des Geschlechts, des Alters oder der Anzahl an Ausbildungsjahren gefunden (alle  $p > 0.16$ ). Frauen und Männer unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Alters ( $p = 0.12$ ) oder der Ausbildungsjahre ( $p = 0.94$ ).

## 5.2 Abweichungen vom ursprünglichen Forschungsplan

### 5.2.1 Rekrutierung von Studienteilnehmern

Die Rekrutierung von Studienteilnehmern erfolgte von Mai 2019 bis Juli 2020. Durch die anfängliche Rekrutierung über die Universität Basel und das Universitätsspital Basel waren die

Teilnehmer mehrheitlich jüngeren Alters. Deshalb wurde zusätzlich ein Studieninserat auf dem Intranet des Kantons Basel-Stadt aufgeschaltet. Zusammen mit der Mund-zu-Mund Propaganda resultierte dieses Vorgehen in positiven Rekrutierungszahlen im Altersbereich der über 25-jährigen.

### 5.2.2 Dauer der Datenerhebung

Der ursprünglich angedachte Studiendurchführungszeitraum von Mai 2019 bis März 2020 musste aus den folgenden Gründen angepasst werden:

- Der Import des Placebo-Cannabis von Bedrocan (Veendam, Niederlande) in die Schweiz gestaltete sich unerwartet schwierig. Da auch Placebo-Cannabis in den Niederlanden als illegal gilt, musste der exportierende Hersteller einen Exportantrag beantragen. Hierfür wurde eine Importbewilligung des Empfängers benötigt. Da Cannabis mit <1% THC und entsprechend auch Placebo-Cannabis in der Schweiz jedoch legal ist, konnte die Schweizer Behörde keine Importbewilligung ausstellen. In Zusammenarbeit mit Swissmedic, dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) sowie dem niederländischen Office of Medicinal Cannabis erfolgte letztlich die Erstellung einer Legalitätsbescheinigung „Attestation of Non-Objection“, so dass der Placebo-Cannabis mit einer Verzögerung von mehreren Monaten erfolgreich importiert werden konnte. Die Ware wurde im August 2019 erhalten.
- Wegen des nationalen Lockdowns in Folge der COVID-19 Pandemie mussten bereits geplante Studienvsits sowie die Rekrutierung von Mitte März bis Anfang Mai 2020 vorübergehend pausiert werden. In der Folge zog sich ein Studienteilnehmer von der Studienteilnahme zurück, zwei weitere Studienteilnehmer waren nicht länger für Studienbelange erreichbar.

Diese Gründe führten schlussendlich zu einer tatsächlichen Studiendauer von September 2019 bis August 2020.

### 5.2.3 Interventionsprodukte

Gemäss eingereichtem Ethikgesuch waren folgende Produkte geplant:

- Produkt 1: CBD >15%, THC 0.7-1%
- Produkt 2: CBD >15%, THC <0.3%
- Produkt 3: Placebo (alle Cannabinoide <0.2%)

Produkt 1 wurde bei Pure Production (Zeiningen, Schweiz) bestellt. Gemäss Hersteller sollte die Cannabissorte bis zu 18% CBD und 0.8% THC enthalten. Die Analyse am IRM ergab einen etwas geringeren Gehalt von 14.6% CBD und 0.64% THC. Das Produkt wurde dennoch verwendet.

Eine den Spezifikationen für Produkt 2 entsprechende Cannabissorte war bei mehreren Herstellern trotz entsprechender Angaben nicht erhältlich. Deshalb wurde eine Cannabissorte gewählt, welche den erforderlichen Gehalt an THC aufwies. Zusätzlich wurde das Produkt mit reinem CBD in pharmazeutischer Qualität ergänzt, welches via Tropfkissen zusammen mit dem Pflanzenmaterial in den Vaporizer gegeben wurde.

Gemäss Studienantrag war eine CBD-Dosierung von 0.30 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. In Anlehnung an frei erhältliche, vorgefertigte CBD-Cannabiszigaretten [43] sowie der in der Studie von Meier et al. [15] verwendeten Dosierung wurde unter der Annahme von 200 mg

Pflanzenmaterial pro Aufnahme, eines CBD-Gehalts von 18% und eines durchschnittlichen Körpergewichts von 75 kg eine leicht höhere Dosierung von 0.48 mg/kg geplant. Vorversuche mit dem Vaporizer zeigten allerdings, dass der Füllstand der Füllkammer einen Einfluss auf die anteilmässige Freisetzung der Cannabinoide aus dem Pflanzenmaterial hat. Deswegen wurde entschieden, allen Probanden unabhängig vom Körpergewicht dieselbe Dosis von 300 mg Pflanzenmaterial zu verabreichen.

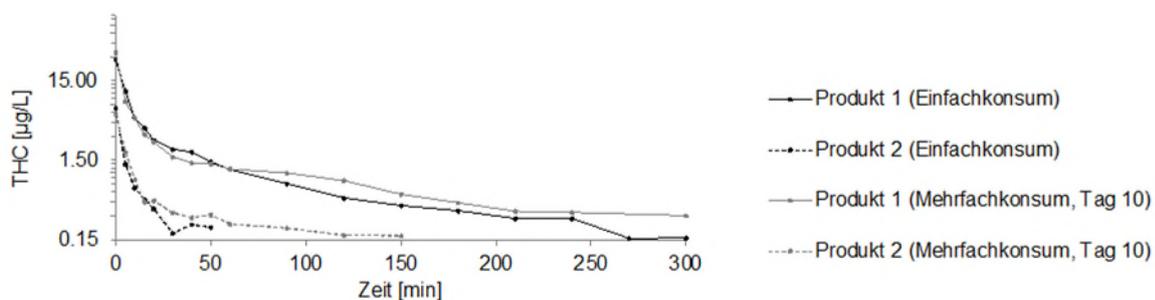
### 5.3 Blutanalyse

Die Blutentnahmen erfolgten bis auf vereinzelte Ausnahmen alle  $\pm 1$  Minute des geplanten Blutentnahmezeitpunkts, weshalb im Folgenden von den geplanten Blutentnahmezeitpunkten ausgegangen wird. Gesamthaft wurden 1448 Blutproben mittels GC-MS/MS analysiert. Dies entspricht rund 94% der geplanten Blutproben. Die fehlenden Blutproben lassen sich durch Probleme insbesondere bei der mehrfachen Blutentnahme erklären, sowie dadurch, dass einzelne Studientermine an Tag 2, 4, 6 und 8 in Studienteil 2, z.B. bei Terminen an Feiertagen und Wochenenden, ausfielen. Nach Aufnahme des Placebos (Produkt 3) in Studienteil 1 konnte in keiner der untersuchten Blutproben CBD oder THC nachgewiesen werden, weswegen in der nachfolgenden Beschreibung der Blut- und Urinmesswerte nicht weiter auf Produkt 3 eingegangen wird. Sofern nicht anders erwähnt, wurden für Studienteil 2 jeweils die Daten des letzten Visits an Tag 10 mit denjenigen der Einzelkonsumstudie verglichen, da bei diesen Studienterminen die Blut- und Urinentnahmen nach demselben Schema verliefen.

#### Nachweis von THC

Maximalkonzentrationen ( $c_{max}$ ) von THC wurden bei allen Probanden sowohl nach dem einfachen Konsum in Studienteil 1 wie auch beim letzten Konsum der 10 tägigen Mehrfachkonsumperiode in Studienteil 2 jeweils in der ersten Blutprobe direkt nach der Inhalation, d.h. bei 0 min, nachgewiesen. In Abbildung 3 sind exemplarische THC- Blutkonzentrations-Zeitverläufe der Teilnehmenden mit den höchsten  $c_{max}$  dargestellt. Nach der Aufnahme von Produkt 1 wurden THC-Werte bis zu 28  $\mu\text{g/L}$  nach einfachem und bis zu 34  $\mu\text{g/L}$  nach mehrfachem Konsum nachgewiesen. Nach der Aufnahme von Produkt 2 wurden deutlich niedrigere  $c_{max}$  beobachtet, welche sowohl nach einfachem als auch nach mehrfachem Konsum bei maximal 6.9  $\mu\text{g/L}$  (Einfachkonsum) bzw. 5.8  $\mu\text{g/L}$  (Mehrfachkonsum) THC lagen. Nach Erreichen der  $c_{max}$  fiel die THC-Vollblutkonzentration aufgrund der Umverteilung von THC aus dem Blut in andere Gewebe rapide ab.

Abbildung 3. THC-Vollblutkonzentrationen



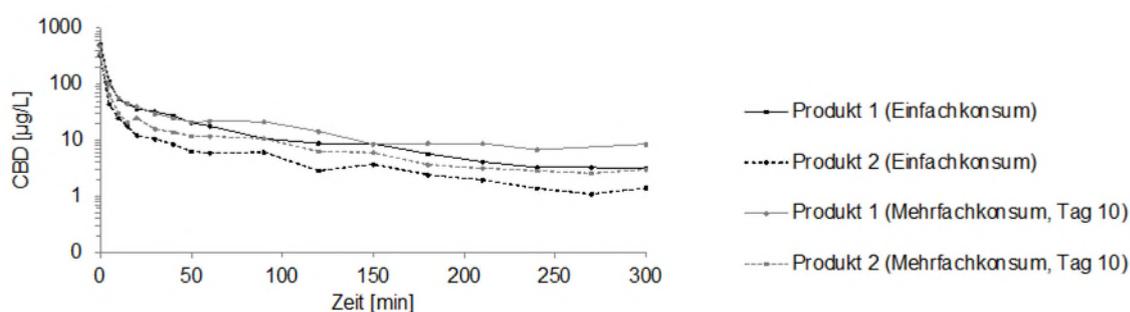
Exemplarische THC-Vollblutkonzentrationen (logarithmische Skala) von Probanden mit den höchsten  $c_{max}$  nach Einfach- und Mehrfachkonsum über die Zeit. Messwerte zwischen Nachweis- (0.15  $\mu\text{g/L}$ ) und Bestimmungsgrenze (0.5  $\mu\text{g/L}$ ) sind lediglich abgeschätzt.

In beiden Studienteilen wurde eine sehr hohe, aber für eine inhalative Aufnahme von THC nicht unübliche inter-individuelle Variabilität beobachtet [44]. Die THC-Vollblutkonzentrationen zu einem Blutentnahmezeitpunkt nach Aufnahme desselben Produktes variierten bis zu einem Faktor von rund 20 zwischen den Probanden. Mögliche Erklärungen sind Unterschiede in der Rauchttechnik, aber auch Unterschiede bezüglich der Substanzaufnahme in der Lunge sowie weitere individuelle Parameter. THC-Vollblutkonzentrationen über dem Grenzwert von 1.5 µg/L bzw. 2.2 µg/L wurden nach einfacher Aufnahme von Produkt 1 zuletzt nach 90 Minuten ( $\geq 1.5$  µg/L) bzw. 30 Minuten ( $\geq 2.2$  µg/L) nachgewiesen. In den darauffolgenden Blutentnahmen von nach 120 Minuten bzw. nach 40 Minuten wurde der Grenzwert (von  $\geq 1.5$  µg/L bzw.  $\geq 2.2$  µg/L) bei keinem der Probanden mehr erreicht. Nach 10 tägiger Mehrfachaufnahme von Produkt 1 wurden Konzentrationen  $\geq 1.5$  µg/L und  $\geq 2.2$  µg/L zuletzt nach 40 Minuten bzw. nach 20 Minuten nachgewiesen. Auch hier wurde in den nachfolgenden Blutentnahmen nach 50 Minuten bzw. nach 30 Minuten keine Überschreitung mehr festgestellt. Für Produkt 2 wurden sowohl nach einfacher wie auch nach mehrfacher Aufnahme Konzentrationen  $\geq 1.5$  µg/L nur bis zu 5 Minuten nach der Inhalation beobachtet; Werte  $\geq 2.2$  µg/L wurden nur direkt nach der Inhalation, d.h. bei 0 min, beobachtet. In der nächsten Blutentnahme, d.h. 10 Minuten bzw. 5 Minuten nach Konsum, fand keine Grenzwertüberschreitung mehr statt.

## Nachweis von CBD

Auch für CBD wurde  $c_{max}$  jeweils bei 0 Minuten nachgewiesen. In Abbildung 4 sind exemplarisch CBD-Blutkonzentrationszeitverläufe der Teilnehmenden mit den höchsten  $c_{max}$  dargestellt. Für Produkt 1 wurden  $c_{max}$  von bis zu 516 µg/L nach einfacher und bis zu 479 µg/L am 10. Tag nach mehrfacher Aufnahme beobachtet. Bei Produkt 2 wurden etwas tiefere  $c_{max}$  von bis zu 332 µg/L nach einfachem und bis zu 347 µg/L am 10. Tag nach mehrfachem Konsum beobachtet. Bei allen Probanden war in fast allen Blutproben bis zu 5 Stunden nach Aufnahme CBD nachweisbar, unabhängig von Produkt und Studienteil. Zu jedem untersuchten Zeitpunkt war in allen Proben die CBD-Konzentration deutlich höher als diejenige von THC. Bezogen auf die vollquantitativen Messergebnisse (d.h. der Messwert lag über der Bestimmungsgrenze) lag das CBD/THC-Verhältnis zu jedem untersuchten Zeitpunkt bei  $> 8$ .

Abbildung 4. CBD-Vollblutkonzentrationen



Exemplarische CBD-Vollblutkonzentrationen (logarithmische Skala) von Probanden mit den höchsten  $c_{max}$  nach Einfach- und Mehrfachkonsum über die Zeit.

## Anreicherung von Cannabinoiden

THC war nach einfacher Aufnahme von Produkt 1 in 20% der Proben noch bei der letzten Blutentnahme nach 5 Stunden nachweisbar, an Tag 10 der mehrfachen Aufnahme in 44%. Nach einfacher Aufnahme von Produkt 2 war THC zuletzt nach 1.5 Stunden nachweisbar (in 12% der Proben), nach mehrfachem Konsum zuletzt nach 2.5 Stunden (in 10% der Proben). Zu diesen Zeitpunkten lagen alle Messwerte bei  $< 0.5$  µg/L. Blutwerte  $\geq 0.5$  µg/L wurden für Produkt 1

zuletzt nach 3 Stunden (einfacher Konsum) bzw. 2.5 Stunden (mehrfacher Konsum) gemessen, für Produkt 2 nach 15 Minuten (einfacher Konsum) bzw. 10 Minuten (mehrfacher Konsum). Hydroxy-THC war nach einfacher Aufnahme von Produkt 1 in 16% der Proben bei der letzten Blutentnahme nach 5 Stunden nachweisbar, nach mehrfacher Aufnahme in 22%. Nach einfacher Aufnahme von Produkt 2 konnte Hydroxy-THC zuletzt nach 1 Stunde nachgewiesen werden (in 8% der Proben), nach mehrfacher Aufnahme zuletzt nach 1.5 Stunden (in 20% der Proben). Zudem enthielten in Studienteil 2 bereits 30% der Baseline-Proben am Tag 10 bei Produkt 1 nachweislich OH-THC, wohingegen bei Produkt 2 in keiner der Baseline-Proben Hydroxy-THC nachgewiesen werden konnte. Die höchste gemessene Hydroxy-THC-Konzentration bei Produkt 1 lag bei 2.4 µg/L. Ab 2 Stunden wurde keine Konzentration  $\geq 0.5$  µg/L mehr ermittelt. Nach Aufnahme von Produkt 2 überstieg kein Messwert 0.7 µg/L. THC-Carbonsäure war nach einfacher Aufnahme von Produkt 1 in 40% der Blutproben bei der letzten Blutentnahme nach 5 Stunden nachweisbar, bei mehrfacher Aufnahme in 89%. Bei Produkt 2 war THC-Carbonsäure nach einfacher Aufnahme zuletzt nach 3.5 Stunden nachweisbar (in 4% der Proben), nach mehrfachem Konsum enthielten 13% der Proben bei der letzten Blutentnahme nach 5 Stunden noch nachweislich THC-Carbonsäure. Bei Produkt 1 konnte in 90% der Baseline-Proben von Studienteil 2 bereits THC-Carbonsäure nachgewiesen werden; bei Produkt 2 waren es nur 10%. In keinem Fall überschreitet die THC-Carbonsäure Konzentration den Wert von 10 µg/L.

Beim Vergleich der Messergebnisse an den Studientagen 2, 4, 6 und 8 von Studienteil 2 (Blutentnahme jeweils vor und nach dem Abendkonsum) wurden auch die Blutproben der Baseline und bei 0 Minuten des letzten Studienbesuchs am Tag 10 einbezogen. Bereits ab Tag 2 konnte bei beiden Produkten in mehr als 80% der Baseline-Proben CBD nachgewiesen werden, wobei die Konzentrationen im Schnitt kleiner als 2.5 µg/L waren. Bei Produkt 1 konnte ab Tag 4 in mehr als 80% der Blutproben bereits vor dem Konsum THC-Carbonsäure nachgewiesen werden, während dies nach Produkt 2 nur vereinzelt der Fall war (Konzentrationen jeweils  $< 5$  µg/L). THC konnte bei Produkt 2 in keiner Blutprobe vor dem Abendkonsum nachgewiesen werden. Bei Produkt 1 stieg der Anteil der Proben, in denen THC bereits vor dem Abendkonsum nachgewiesen werden konnte, mit zunehmender Studiendauer von 13% auf 60% an (Konzentration jeweils  $< 0.6$  µg/L). Dies deutet darauf hin, dass im gewählten experimentellen Setting mit einer Konsumfrequenz von zwei Mal pro Tag mehr THC hinzukommt, als in der Zeitspanne zwischen den Konsum-Zeitpunkten ausgeschieden wird. In den direkt nach dem Konsum entnommenen Blutproben ergaben sich keine Hinweise auf eine Erhöhung der  $c_{max}$  von CBD und THC über die jeweilige Studiendauer von 10 Tagen.

## 5.4 Urinanalyse

Für Studienteil 1 wurden 356 Urinproben analysiert. Aufgrund einer residualen Ausscheidung von früher aufgenommenen Cannabinoiden konnten chromatographisch vereinzelt CBD und THC-Carbonsäure in den Baseline-Urinproben von Studienteil 1 nachgewiesen werden. Hierbei kann es sich um Metaboliten von im Rahmen der Studie bei vorhergehenden Studienvsits verabreichten Substanzen oder auch von früheren Aufnahmen im Rahmen von Eigenkonsum vor der Studienteilnahme handeln. Keiner der vor der Inhalation durchgeführten Schnelltests, welcher THC-Carbonsäure als Marker nutzt, verlief bei den ausgewerteten Probanden jedoch positiv auf Cannabinoide. Hierbei ist zu beachten, dass der Schnelltest ab einer Konzentration von 50 µg/L THC-Carbonsäure ein positives Resultat liefert. Bei der GC-MS/MS Analyse liegt die Nachweisgrenze mit 1.5 µg/L deutlich tiefer, weswegen die Befunde nicht im Widerspruch zu den negativen Schnelltests stehen. Die Probanden waren instruiert worden, 3 Wochen vor Stu-

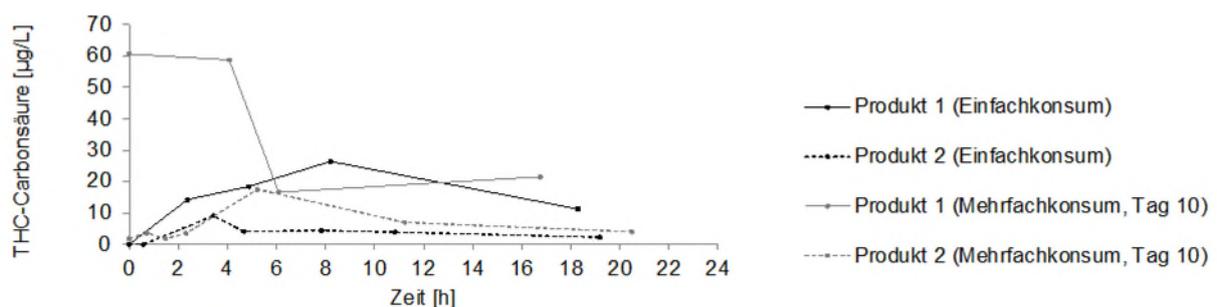
dienbeginn keine Cannabisprodukte mehr zu konsumieren. Im Zusammenhang mit den niedrigen Nachweisgrenzen der angewendeten Analysemethoden war diese Abstinenzphase sowie das minimale Zeitintervall von sieben Tagen zwischen den Studienvsits also möglicherweise zu kurz gewählt, um bereits früher aufgenommene Cannabinoide vollständig auszuscheiden. Hinsichtlich CBD wurden auch Daten derjenigen Probanden in die Auswertung einbezogen, bei welchen in der Baseline-Urinprobe CBD nachgewiesen werden konnte. Die CBD-Konzentrationen in diesen Proben unterschritten die nach dem Konsum gemessenen Werte um ein Vielfaches, weswegen sie nur unwesentlich zu den Messwerten innerhalb des untersuchten Zeitintervalls beitrugen. Bezüglich THC- Carbonsäure wurden jedoch nur die Resultate derjenigen Probanden miteinbezogen, bei denen kein Nachweis dieses Analyten in der Baseline-Probe erfolgt war. Dies führte bei Studienteil 1 zum Ausschluss der Daten bezüglich der Urinproben von 5 Probanden nach Aufnahme von Produkt 1 und von 3 Probanden nach Produkt 2.

Für Studienteil 2 wurden nur die nach dem letzten Abendkonsum am Studientag 10 gesammelten Urinproben (112 Stück) in die folgende Auswertung miteinbezogen. Da die Probanden alle im Rahmen der Studie CBD-Cannabisprodukte aufgenommen hatten, wurden in 100% der Baseline-Urinproben bereits vor dem letzten Konsum CBD nachgewiesen. In 90% der Baseline-Proben bei Produkt 1 war THC-Carbonsäure nachweisbar, sowie in 70% bei Produkt 2.

### Nachweis von THC und THC-Abbauprodukten

THC wird im Urin hauptsächlich in Form von THC-Carbonsäure und dessen Glucuronid ausgeschieden. Es wurde die gesamte THC-Carbonsäure bestimmt, d.h. nach Spaltung des Glucuronids mittels  $\beta$ -Glucuronidase. In Abbildung 5 sind exemplarisch die Urinmesswerte der Probanden mit den initialen Maximalwerten dargestellt. Da sich viele der Messwerte für THC- Carbonsäure zwischen Nachweis- und Bestimmungsgrenze befinden, d.h. die Konzentrationen also lediglich abgeschätzt sind, wurde keine Normalisierung auf die Kreatininkonzentration durchgeführt. Nach Aufnahme von Produkt 1 wurden bei beiden Studienteilen deutlich höhere THC-Carbonsäure Konzentrationen erreicht als nach Produkt 2. Nach Aufnahme von Produkt 1 wurden maximale Konzentrationen von 26  $\mu\text{g/L}$  (einfacher Konsum) bzw. 61  $\mu\text{g/L}$  (mehrfacher Konsum) gemessen. Bei Produkt 2 lagen die maximalen Werte bei 10  $\mu\text{g/L}$  (einfacher Konsum) bzw. 18  $\mu\text{g/L}$  (mehrfacher Konsum). Der Anteil der Proben, die nachweislich THC-Carbonsäure enthielten, nahm innerhalb des beobachteten Zeitfensters von rund einem Tag nicht ab, lag jedoch bei Produkt 1 deutlich höher als bei Produkt 2. In 92% aller nach einfachem Konsum von Produkt 1 gesammelten Urinproben konnte THC-Carbonsäure nachgewiesen werden. Bei Produkt 2 war dies nur in 50% der Proben der Fall. Nach dem letzten Konsum in Studienteil 2 konnte in 100% der Urinproben nach Produkt 1 THC-Carbonsäure nachgewiesen werden, bei Produkt 2 in 64%.

Abbildung 5. THC-Carbonsäure im Urin



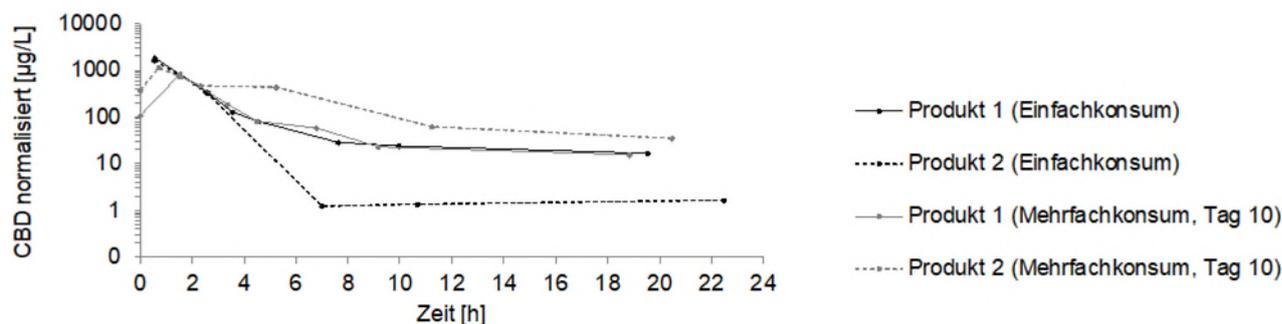
Exemplarische THC-Carbonsäure-Konzentrationen (gesamt) nach Glucuronid-Spaltung im Urin von Probanden mit maximalen initialen Messwerten nach Einfach- bzw. Mehrfachkonsum über die Zeit. Werte zwischen Nachweisgrenze (1.5  $\mu\text{g/L}$ ) und Bestimmungsgrenze (5.0  $\mu\text{g/L}$ ) sind abgeschätzt.

THC selbst war auch nach Aufnahme von Produkt 1 nur in Einzelfällen im Urin nachweisbar und auch nur innerhalb der ersten 5 Stunden nach Aufnahme. Hydroxy-THC war insbesondere nach Aufnahme von Produkt 1 in geringer Konzentration in einigen Proben nachweisbar, wobei der Anteil mit zunehmendem Zeitintervall sowohl beim einfachen als auch beim mehrfachen Konsum abnahm. So konnte in den Urinproben, die mehr als 10 Stunden nach dem Konsum gesammelt worden waren, Hydroxy-THC in lediglich 32% nach einfacher bzw. 38% nach mehrfacher Aufnahme von Produkt 1 nachgewiesen werden. Bei Produkt 2 war dies in 6% der Proben nach einfacher bzw. in 0% nach mehrfacher Aufnahme der Fall. In keiner Probe wurde eine Hydroxy-THC-Konzentration von  $> 0.7 \mu\text{g/L}$  (nicht Kreatinin-normalisiert) nachgewiesen.

## Nachweis von CBD

In Abbildung 6 sind auf einen Kreatininwert von  $100 \text{ mg/dL}$  normalisierte CBD-Konzentrationen im Urin dargestellt. Es wurden jeweils exemplarisch die Probanden dargestellt, welche die maximalen initialen Messwerte aufwiesen. In allen post-inhalativen Urinproben war CBD nachweisbar. In den ersten Stunden nach Aufnahme wurden die höchsten CBD-Konzentrationen bis knapp  $2000 \mu\text{g/L}$  (Kreatinin-normalisiert) nachgewiesen. Die Konzentrationen nahmen mit der Zeit ab und lagen nach 10 Stunden noch in einem Bereich von bis zu knapp  $400 \mu\text{g/L}$  (Kreatinin-normalisiert). In den Urinproben, welche in den ersten fünf Stunden nach Aufnahme gesammelt wurden, fand sich in den meisten Fällen eine deutlich höhere Konzentration an CBD verglichen mit THC-Carbonsäure. Zu den späteren Entnahmezeitpunkten fanden sich vergleichbare Konzentrationen an CBD und THC-Carbonsäure, wobei die Konzentration von THC-Carbonsäure diejenige von CBD auch überschreiten konnte.

Abbildung 6. Kreatinin-normalisierte CBD-Konzentrationen im Urin



Exemplarische CBD-Konzentrationen im Urin von Probanden mit maximalen initialen Messwerten nach Einfach- bzw. Mehrfachkonsum über die Zeit. Die CBD-Konzentrationen im Urin wurden auf eine Kreatinin-Konzentration von  $100 \text{ mg/L}$  normalisiert.

## 5.5 Neurokognitive Tests

Die Auswertung der Neurokognitiven Testbatterie sowie der einzelnen Untertests ergab folgendes Bild.

### DRIVESTA – Allgemeine Fahrfähigkeit

Die Auswertung der Testbatterie zur allgemeinen Fahrfähigkeit (DRIVESTA, Fitness to Drive Standard) ergab, dass nach Einfachkonsum und nach Mehrfachkonsum über 10 Tage aller Produkte inkl. Placebo die fahrspezifische Leistungsfähigkeit bei mindestens 88.9% (24 von 27) bis

100% der Studienteilnehmenden ausreichend vorhanden war. Einzelne Studienteilnehmer zeigten kompensierbare oder teilweise kompensierbare Einschränkungen der allgemeinen Fahrfähigkeit, wobei sich «kompensierbar» in diesem Zusammenhang auf die Leistungen in den anderen Leistungsbereichen bezieht, die kompensatorisch für das aufgezeigte Defizit einspringen können.

Eher unerwartet zeigte ein Studienteilnehmer auch nach dem Konsum des Placebos leichte, jedoch kompensierbare Einschränkungen der allgemeinen Fahrfähigkeit. Ein weiterer Studienteilnehmer wies sowohl 1 Stunde wie auch 3 Stunden nach dem Konsum des Placebos eine eingeschränkte allgemeine Fahrfähigkeit auf, welche nur teilweise kompensiert werden konnte. Allerdings zeigte dieser Studienteilnehmer bei allen drei Produkten, mit Ausnahme eines Tests 3 Stunden nach Konsum von Produkt 1, persistierende Einschränkungen der allgemeinen Fahrfähigkeit. Ob dieses individuelle Resultat auf eine allgemeine kognitive Einschränkung multipler Domänen, ein ungenügendes Verständnis der Testungsinstruktionen oder möglicherweise auf selbst-inhibierende Leistungserwartungen hinweisen, kann nicht abschliessend beantwortet werden. Jedoch scheint die Leistung dieses Studienteilnehmers in der neurokognitiven Testung nicht mit dem Konsum der Interventionsprodukte zusammenzuhängen. Nur ein einzelner Studienteilnehmer wies 3 Stunden nach Konsum von Produkt 2 nicht kompensierbare Leistungsmängel auf. Allerdings wies dieser Studienteilnehmer bei 1 Stunde nach Konsum eine ausreichende allgemeine Fahrfähigkeit auf, womit dieses Ergebnis eher auf eine Ermüdung im Verlauf des Studienvisits oder auf mangelnde Motivation hinweist.

Die Resultate der ordinalen logistischen Modelle ergaben, dass keines der Interventionsprodukte einen signifikanten Einfluss auf die allgemeine Fahrfähigkeit hatte.

### **DRIVESTA – Untertests**

In den Untertests wurden die Planung und die Umsetzung der Fahrt erfasst, wobei hier das logisch-schlussfolgernde Denken und die Konzentrationsleistung im Vordergrund stehen, sowie der Umgang mit unvorhergesehenen Situationen, bei dem die Reaktionsgeschwindigkeit sowie die Überblicksgewinnung im Verkehr getestet werden. In Studienteil 1 zeigte sich, dass die Konzentrationsleistung 3 Stunden nach Konsum des Interventionsproduktes unabhängig davon, ob es sich um ein CBD-Cannabis oder um Placebo handelte, schlechter war als 1 Stunde nach dem Konsum. Im Übrigen ergaben sich im Vergleich zur Placebo-Kondition keine signifikanten Unterschiede durch den Konsum eines der CBD-Hanfprodukte. In Studienteil 2 zeigten sich keine signifikanten Einschränkungen in den getesteten Leistungsbereichen unabhängig vom konsumierten Produkt.

### **Paper/Pencil Tests**

Die Auswertung der beiden Paper/Pencil Tests, DSST und d2 Aufmerksamkeits-Belastungstest, zeigte keine signifikanten Leistungsunterschiede nach Konsum der beiden interventionellen Produkten im Vergleich mit der Placebo Kondition. Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Teilnehmern der beiden Studienteile (Einfachkonsum versus Mehrfachkonsum).

## **5.6 Subjektive Fragebögen**

### **Visuelle Analogskala (VAS)**

**Studienteil 1:** Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionsprodukten und Placebo. Im Vergleich zur Baseline Erhebung zeigte sich jedoch ein signifikanter Effekt für den Erfassungszeitpunkt. Dabei zeigte sich, dass die subjektiv empfundene

Wirkung 10 Minuten nach Konsum am stärksten war und dann über die Zeit hinweg abnahm und zwar unabhängig davon, ob die Wirkung als gut oder schlecht empfunden wurde, und unabhängig vom konsumierten Produkt (inkl. Placebo). Zudem wurde bis 2.5 Stunden nach dem Konsum die allgemeine Wirkung von Produkt 1 als stärker empfunden als diejenige von Produkt 2 oder Placebo.

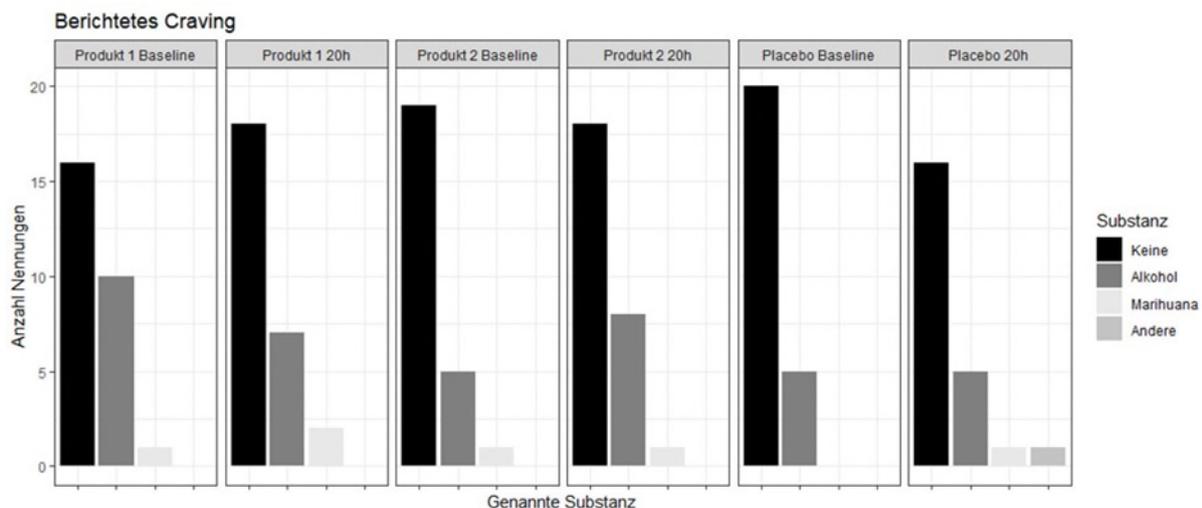
**Studienteil 2:** Zwischen Produkt 1 und Produkt 2 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Der Erfassungszeitpunkt spielte eine signifikante Rolle bei der subjektiv empfundenen allgemeinen Wirkung, ob die Wirkung als gut eingestuft wurde und ob die Wirkung gemocht wurde. Unabhängig vom konsumierten Produkt berichteten die Studienteilnehmer von einem signifikant gesteigerten Hochgefühl sowie von Stimulation 10 Minuten nach Konsum im Vergleich zur Baseline. Zudem wurde 2.5 Stunden nach Konsum unabhängig vom konsumierten Produkt ein verlangsamtes Denken berichtet.

## Craving

In Bezug auf das von den Studienteilnehmern selbst berichtete verspürte Substanzverlangen, sogenanntes Craving, zeigte sich folgendes Bild.

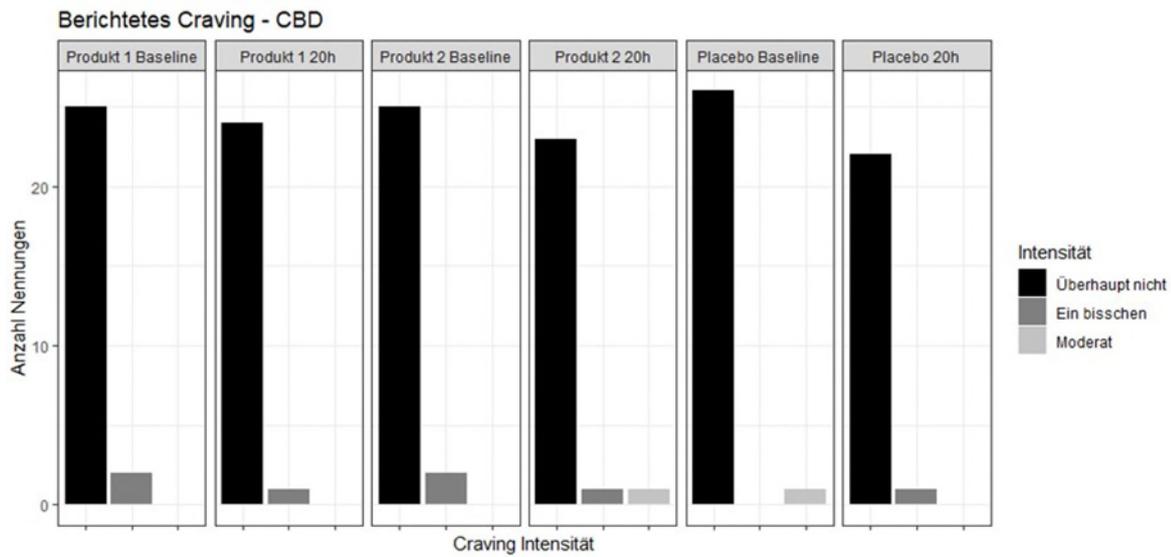
**Studienteil 1:** Im Vergleich zu Placebo zeigte keines der Interventionsprodukte einen signifikanten Einfluss auf das berichtete Craving (alle p-Werte > 0.05) (siehe Abbildung 7). Auch in Bezug auf CBD wurde kein verstärktes Craving für CBD berichtet ( $p > 0.05$ ; (siehe Abbildung 8).

Abbildung 7. Selbstberichtetes Craving für verschiedene Substanzen – Studienteil 1



**Anmerkung.** Anhand der Brief Substance Craving Scale (BSCS) erhobene Antworten in Bezug auf potentielles Substanzverlangen vor und nach dem Konsum der Interventionsprodukte. Nennungen in absoluten Zahlen. Mehrfachnennungen möglich.

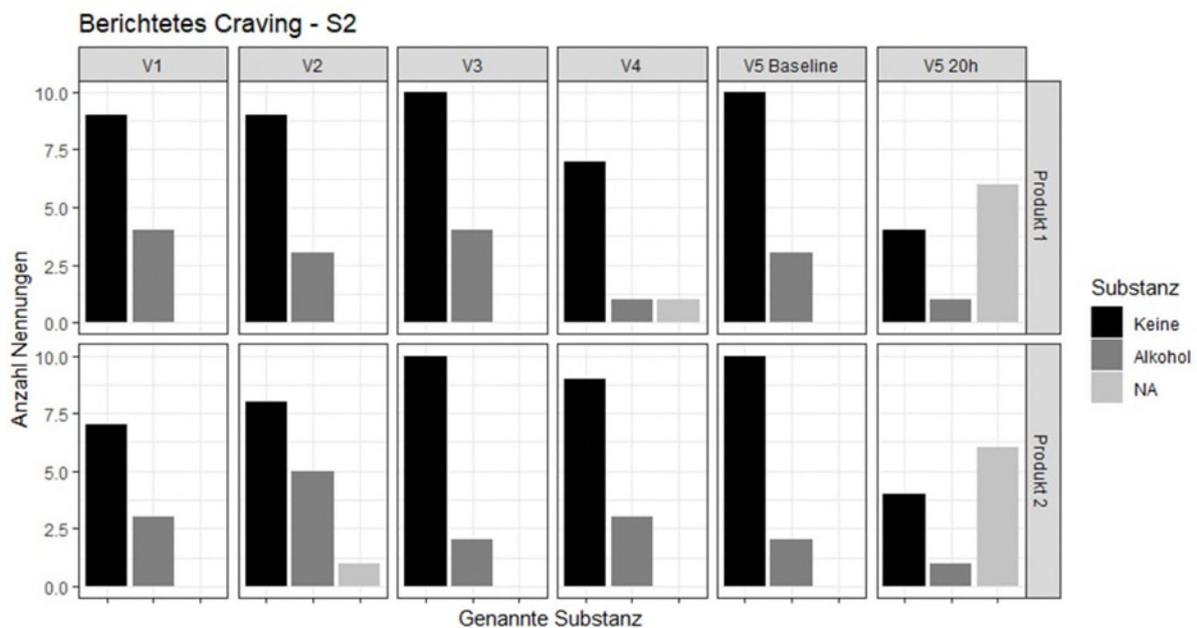
Abbildung 8. Selbstberichtetes Craving für CBD-Cannabis – Studienteil 1



**Anmerkung.** Anhand der Brief Substance Craving Scale (BSCS) erhobene Antworten in Bezug auf potentielles Verlangen nach CBD-Cannabis vor und nach dem Konsum der Interventionsprodukte. Nennungen in absoluten Zahlen. Mehrfachnennungen möglich.

**Studienteil 2:** Vergleicht man den Einfluss der beiden Interventionsprodukte über den Studienverlauf hinweg, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das verspürte Craving für andere Substanzen oder für noch mehr CBD (alle p-Werte > 0.05; siehe Abbildung 9).

Abbildung 9. Selbstberichtetes Craving für weitere Substanzen – Studienteil 2



**Anmerkung.** NA = nicht beantwortet. Anhand der Brief Substance Craving Scale (BSCS) erhobene Antworten in Bezug auf potentielles Substanzverlangen nach dem Konsum der Interventionsprodukte. Nennungen in absoluten Zahlen. Mehrfachnennungen möglich.

## 6. Diskussion

### 6.1 Charakteristika der Stichprobe

Die meisten unserer Teilnehmer waren jüngeren Alters (mittleres Alter Studienteil 1 = 28.89; mittleres Alter Studienteil 2 = 25.15) und in Studienteil 1 waren rund 59% der Studienteilnehmer männlich. Laut dem jüngsten Faktenblatt zum illegalen Cannabiskonsum des BAG [45] betrug die 12-Monats-Prävalenz für Cannabiskonsum 7.3 % (9.6 % Männer; 5.1 % Frauen) mit dem größten Anteil an Konsumenten in der Gruppe der 25- bis 34-Jährigen. Innerhalb der Europäischen Union scheint die geschätzte 12-Monats-Prävalenz ähnlich zu sein, mit 7.4 % Konsumenten in der Altersgruppe von 15-65 Jahren [46]. Wenn man sich jedoch auf Jugendliche und junge Erwachsene (15-34 Jahre) konzentriert, verdoppelt sich die geschätzte 12-Monats-Prävalenz mit 14.4 % (Bereich: 3.5-21.8 %; Männer/Frauen 2:1) fast.

Somit war die vorliegende Studienstichprobe in Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung annähernd repräsentativ.

### 6.2 Blut- und Urinalanalysen

CBD wurde mit wenigen Ausnahmen in allen Blutproben nach Aufnahme von Produkt 1 und 2 nachgewiesen. Zu jedem Zeitpunkt war mindestens 8-mal so viel CBD nachweisbar wie THC. Obwohl Produkt 1 und 2 ähnliche Mengen an CBD enthielten, waren die  $c_{max}$  nach Produkt 1 höher. Eine Erklärung für eine geringere CBD-Aufnahme bei Produkt 2 trotz vergleichbarer Dosis könnte eine vermehrte Zersetzung von CBD auf dem Tropfkissen während der Hitzeeinwirkung im Vaporizer sein. Dennoch sind die CBD-Konzentrationen nach Produkt 1 mit denen nach Produkt 2 insgesamt vergleichbar.

Der THC-Grenzwert im Blut von 1.5 µg/L bzw. 2.2 µg/L wurde, wie bereits in Einzelfallstudien gezeigt werden konnte [15, 16], kurzzeitig nach dem Konsum von CBD-Cannabis überschritten. Nach Aufnahme von Produkt 1 (Dosis von 1.8 mg THC) wurde der Grenzwert länger nach dem Konsum überschritten als nach Produkt 2 (Dosis von 0.6 mg THC), was eine Dosisabhängigkeit in Bezug auf die Dauer der Grenzwertüberschreitung aufzeigt. Ein häufiger Konsum über 10 Tage führte hingegen weder zu höheren Maximalkonzentrationen noch zu einer längeren Überschreitung des Grenzwertes. Bei keinem der Probanden wurde bei der Blutentnahme nach 2 Stunden oder später noch eine Überschreitung des Grenzwerts beobachtet.

Verglichen mit der einfachen Aufnahme konnte nach mehrfachem Konsum in einem grösseren Anteil der Blutproben THC und dessen Abbauprodukte, insbesondere THC-Carbonsäure, nachgewiesen werden. Dies weist auf eine Anreicherung dieser Substanzen bei einem häufigen Konsum hin, welcher z.T. bereits beschrieben wurde und auch gut mit den publizierten langen Halbwertszeiten von THC bei häufigen Konsumenten von bis zu 4.3 Tagen [47] sowie für Hydroxy-THC und THC-Carbonsäure von bis zu 40 Stunden [48] bzw. 17.6 Stunden [49] vereinbar ist. Eine Anreicherung könnte auch zu einer erhöhten Nachweisbarkeit einer Substanz führen. Die ermittelten THC-Carbonsäure-Konzentrationen von weniger als 10 µg/L sind jedoch als eher niedrig einzustufen [50]. Ein weiterer Grund für die erhöhten Nachweisraten ist jedoch möglicherweise nicht nur die häufige Aufnahme, sondern auch eine durch die Wiederholung verbesserte Rauchtchnik [51, 52]. Auch für CBD wurde eine lange Halbwertszeit von bis zu 31 Stunden berichtet [53]. Bei Studienteil 2 war CBD bereits ab dem zweiten Studientag vor dem Abendkonsum bei fast allen Probanden nachweisbar, was auch hier auf eine Anreicherung schliessen lässt.

Von forensisch-toxikologischer Bedeutung ist insbesondere die lange Nachweisbarkeit von THC im Blut. So konnte THC bei der letzten Blutentnahme 5 Stunden nach Aufnahme von Produkt 1 bei gewissen Probanden noch nachgewiesen werden, wenn auch in geringer Konzentration. Jedoch auch bei THC-Messwerten unter dem Grenzwert könnte im Zusammenhang mit Fahrfehlern, in Kombination mit weiteren psychoaktiven Substanzen oder bei körperlichen Symptomen eine THC-bedingte Einschränkung oder Aufhebung der Fahrfähigkeit attestiert werden. Zudem konnten auch Hydroxy-THC und THC-Carbonsäure noch 5 Stunden nach Aufnahme im Blut von gewissen Probanden nachgewiesen werden, wobei der Anteil nach mehrfachem Konsum höher war als nach einem Einfachkonsum.

Hinsichtlich der Urinproben konnte in allen nach der Aufnahme gesammelten Proben CBD nachgewiesen werden, insbesondere in den ersten Stunden wurden hohe Konzentrationen von bis zu 2000 µg/L CBD (Kreatinin-normalisiert) erreicht. THC hingegen wurde nur vereinzelt und in geringer Konzentration nachgewiesen. Die Metaboliten von THC wurden deutlich häufiger (Hydroxy-THC) bzw. in einem Grossteil der Proben (THC-Carbonsäure) insbesondere nach Aufnahme von Produkt 1 nachgewiesen.

Da THC hauptsächlich in Form von THC-Carbonsäure im Urin ausgeschieden wird, reagieren immunchemische Untersuchungen von Urin zum Nachweis einer THC-Aufnahme typischerweise auf THC-Carbonsäure. Bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen kommen instrumentelle immunchemische Tests der Urinprobe zum Einsatz [54], wohingegen z.B. durch die Polizei Schnelltests angewendet werden. Diese Testsysteme geben ab einer Cut-Off Konzentration, welche typischerweise in einem Bereich von 20 µg/L bis 100 µg/L liegt, ein positives Testergebnis an. THC-Carbonsäure-Konzentrationen in der Grössenordnung der genannten Cut-Offs wurden insbesondere nach der Aufnahme von Produkt 1 beobachtet. Entsprechend könnten Schnelltests innerhalb des untersuchten Zeitraums von rund einem Tag nach dem letzten Konsum von CBD-Cannabis prinzipiell positiv ausfallen, wobei der Verdünnungsgrad der Urinprobe (beeinflusst durch bspw. Trinkmenge oder Schwitzen) einen massgeblichen Einfluss auf die vorliegende Konzentration und das Testergebnis haben kann. Da die Ausscheidung von THC-Carbonsäure im Urin bei vielen Probanden im untersuchten Zeitraum vermutlich noch nicht abgeschlossen war, bedarf es weiterer Studien über einen längeren Zeitraum nach Konsumende, um abschliessend zu klären, wie lange THC-Carbonsäure im Urin in relevanten Konzentrationen nachgewiesen werden kann.

## 6.3 Neurokognitive Tests

Wurde die allgemeine Fahrfähigkeit nach Konsum von Produkt 1 oder 2 im Vergleich mit Placebo betrachtet, so liessen sich in der vorliegenden Studienstichprobe keine signifikanten Unterschiede feststellen. In den meisten Fällen, in denen ein Leistungsmangel präsent war, konnte dieser durch Stärken in anderen fahrrelevanten Domänen ausgeglichen werden. Übereinstimmend berichtete eine aktuelle Studie zum Einfluss von CBD-reichen Cannabis (<1% THC, 13.75 mg CBD), dass kein signifikanter Unterschied zwischen dem CBD-reichen Produkt und Placebo in einem Fahrtstest auf der Strasse festgestellt werden konnte [14]. Dass jedoch THC zumindest für eine gewisse Zeit nach dem Konsum und in Abhängigkeit der Dosis die Fahrfähigkeit beeinträchtigt, konnte bereits mehrfach gezeigt werden [14, 55-57]. Die in der CBDrive Studie erreichten THC-Konzentrationen führten jedoch nicht zu signifikanten Einschränkungen der Fahrfähigkeit.

Die untersuchte allgemeine Fahrfähigkeit setzt sich aus mehreren unterschiedlichen Untertests zusammen, die gemeinsam die Bandbreite der für die Fahrfähigkeit relevanten Domänen abdeckt. Es zeigten sich jedoch auch in den Untertests in beiden Studienteilen keine signifikanten

Unterschiede weder zwischen den einzelnen CBD-Cannabisprodukten noch zwischen CBD-Hanf und Placebo. Nach einfachem Konsum eines Interventionsproduktes nahm die Konzentrationsfähigkeit zwischen dem Testzeitpunkt von 1 Stunde nach Konsum und dem Test 3 Stunden nach Konsum signifikant ab. Dieser Effekt war jedoch unabhängig vom Produkt und zeigte sich auch bei Placebo. Dieses Ergebnis kann auch dem Einfluss des Studiendesigns geschuldet sein. Durch die Dauer von 5 Stunden pro Studienvisit kann es durchaus sein, dass sich Ermüdungserscheinungen im Verlauf des Studienvisits auf die Leistung in der neurokognitiven Testbatterie niedergeschlagen haben.

Ein Grund dafür, dass keine signifikanten Effekte auf die fahrrelevante Leistungsfähigkeit zwischen CBD-Hanfprodukten und Placebo nachgewiesen werden konnte, könnte sein, dass die meisten, insbesondere die jungen, Studienteilnehmer in der Vergangenheit Erfahrungen mit dem Konsum von THC-reichem Cannabis hatten. Dadurch kann ein gewisser Wirkungserwartungseffekt aufgetreten sein, der dazu führte, dass die THC-Konzentrationen in den verwendeten Studienprodukten zu gering waren, um robuste Auswirkungen auf die Leistung in der neurokognitiven Testung zu haben. Weiter deutet die Breite der Konfidenzintervalle in den Bereichen der Belastbarkeit sowie der Reaktionsgeschwindigkeit darauf hin, dass innerhalb der untersuchten Stichprobe eine starke Variabilität in Bezug auf die Leistung vorlag, oder dass die Stichprobengrösse nicht ausreichend gross war, um möglich vorhandene Effekte darstellen zu können. Zukünftige Studien mit grösseren Stichproben sind angezeigt, um relevante Wirkungen ausschliessen zu können.

## 6.4 Subjektive Fragebögen

### VAS

Im Gegensatz zu anderen Studien [58, 59], die die subjektive Wirkungsempfindung von Substanzen untersuchten, konnte in der vorliegenden Studie keine signifikante Auswirkung der Interventionsprodukte im Vergleich zu Placebo aufgezeigt werden. Dies ist allerdings nicht unerwartet, zumal die anderen Studien jeweils Substanzen mit bekannter und ausgeprägter psychoaktiver Wirkung (z.B. LSD, MDMA) mit Placebo verglichen. Auch haben andere Studien bereits gezeigt, dass gewisse Substanzen nicht zwingend eine subjektiv empfundene Wirkung hervorrufen [60]. Eine Studie, die den Einfluss von 13.75 mg THC auf die subjektive Wirkungsempfindung untersuchte, berichtete von starken subjektiv empfundenen Wirkungseffekten, welche jedoch durch die gleichzeitige Gabe von 13.75 mg CBD abgeschwächt wurde [14]. Im Gegensatz dazu waren in der vorliegenden Studie die THC-Dosen der verwendeten Interventionsprodukte verglichen mit oben genannter Studie ausgesprochen niedrig (1.8 mg und 0.6 mg). Jüngste Studien zur sogenannten Mikrodosierung von psychoaktiven Substanzen konnten aufzeigen, dass der subjektiv empfundene Wirkungseffekt bei niedrigen Dosen ähnlich demjenigen nach Placebo-Konsum war und jeweils mit gesteigerter Dosierung zunahm [61].

Der signifikante Effekt für den Erfassungszeitpunkt steht in Übereinstimmung mit Substanzstudien [58-60], die ebenfalls berichteten, dass im Vergleich zur Baseline die berichtete subjektive Wirkungsempfindung kurz nach dem Konsum des Produktes am grössten war und dann über die Zeit hinweg abnahm. Interessanterweise zeigte sich im Studienteil 2, dass nach dem mehrmaligen Konsum eines CBD-Produktes nur einzelne Erfassungszeitpunkte signifikant von der Baseline unterschieden. So wurde 10 Minuten nach Konsum ein gesteigertes Hochgefühl sowie eine gesteigerte Stimulation berichtet während 2.5 Stunden nach Konsum verlangsamtes Denken wahrgenommen wurde.

## Craving

Craving hat in den letzten Jahren immer mehr Beachtung in der Behandlung von Substanz-Abhängigkeitserkrankungen erhalten und wurde zuletzt gar in das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen (DSM-5) aufgenommen [62-64]. Im Gegensatz zu herkömmlichem Cannabis, welches einen unterschiedlich hohen THC-Gehalt haben kann, ist der THC-Gehalt im sogenannten CBD-Cannabis in der Schweiz auf  $< 1\%$  festgelegt. Weder in Studienteil 1 noch in Studienteil 2 zeigte sich ein signifikanter Einfluss des konsumierten Interventionsproduktes auf das verspürte und selbstberichtete Craving nach einer weiteren Substanz, inklusive CBD-Cannabis. Diese Ergebnisse stimmen überein mit einer Studie welche berichtet, dass die Gabe einer 400 mg oder 800 mg CBD-Dosis das Reiz-induzierte Craving in Heroin-abstinenten Personen im Vergleich zur Placebo-Gabe reduzierte [65]. CBD scheint ein gewisser modulierender Effekt zuzukommen, wenn es mit THC konsumiert wird [66]. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann nicht davon ausgegangen werden, dass der Konsum von legalem CBD-Cannabis, unabhängig davon ob nur einmalig oder mehrmalig konsumiert, das Craving für weitere Substanzen erhöht.

## 7. Fazit

### 7.1 Beantwortung der Fragestellungen

1.
  - a) **Wie verhalten sich die Blut- bzw. Urinkonzentrationen über die Zeit von THC und CBD nach dem einmaligen bzw. häufigen Konsum von CBD-Hanf mit unterschiedlichem Gehalt an THC bzw. CBD?**
  - b) **Wann und wie lange werden Blutkonzentrationen von  $\geq 1.5 \mu\text{g/L}$  Vollblut erreicht?**
  - c) **Wann und wie lange testen Urinproben positiv auf THC?**
  - d) **Kommt es bei häufigem Konsum zu einer Anreicherung von THC und CBD bzw. deren Metaboliten?**
- a) In allen Fällen wurde direkt nach der Inhalation die höchsten CBD- und THC- Vollblutkonzentrationen beobachtet. Über die gesamte Studie betrachtet, lagen die Maximalkonzentrationen im Vollblut bei  $516 \mu\text{g/L}$  für CBD und  $34 \mu\text{g/L}$  für THC. Die Konzentrationen fielen aufgrund der Umverteilung der Substanzen aus dem Blut in andere Gewebe innert weniger Minuten um ein Vielfaches ab. Verglichen mit einem einfachen Konsum führte ein mehrfacher Konsum nicht zu höheren Maximalkonzentrationen. In allen Blutproben wurde deutlich mehr CBD als THC gemessen. Nach Aufnahme von Produkt 1, welches mehr THC enthielt, konnte THC länger und in einem grösseren Anteil der Blutproben nachgewiesen werden. Bei einem Teil der Probanden war in der letzten entnommenen Blutprobe 5 Stunden nach Aufnahme noch THC ( $< 0.5 \mu\text{g/L}$ ) nachweisbar, was auf eine länger als 5 Stunden dauernde Nachweisbarkeit hindeutet. CBD konnte in so gut wie allen Blutproben nach der Aufnahme von Produkt 1 und 2, auch derjenigen nach 5 h, nachgewiesen werden. Im Urin wurde CBD insbesondere in den ersten Stunden in hohen Konzentrationen nachgewiesen, wobei die Ausscheidung bei allen Probanden im untersuchten Zeitraum noch nicht abgeschlossen war. THC selbst war nur vereinzelt und nur in den ersten Stunden nach Aufnahme im Urin nachweisbar. Das THC-Abbauprodukt THC- Carbonsäure war hingegen in einem

Grossteil der Urinproben nach Aufnahme nachweisbar (siehe auch 1c), wobei auch hier die Ausscheidung im untersuchten Zeitraum noch nicht abgeschlossen war.

- b) Der für die Praxis massgebliche THC-Grenzwert von 2.2 µg/L Vollblut wurde bis maximal 30 Minuten nach dem Konsum erreicht bzw. überschritten. Bei der darauffolgenden Blutentnahme nach 40 Minuten war bei keinem Probanden eine Überschreitung des Grenzwertes feststellbar.
  - c) Ein Nachweis von THC-Carbonsäure im Urin war bei beiden Produkten und sowohl nach Einfach- als auch nach Mehrfachkonsum in einem Grossteil der Proben mit Konzentrationen bis zu maximal 61 µg/L während der gesamten Sammelphase von 20 Stunden nach dem Konsum möglich. Immunchemische Urinschnelltests reagieren in der Regel auf THC-Carbonsäure mit Cut-Off-Konzentrationen im Bereich von 20 µg/L bis 100 µg/L. Sie können aber auch bei geringeren Konzentrationen vereinzelt positiv ausfallen. Entsprechend kann ein Schnelltest im Urin zumindest innerhalb des untersuchten Zeitraums von rund einem Tag nach dem letzten Konsum positiv ausfallen, möglicherweise auch darüber hinaus (nicht untersucht). THC selbst wurde auch nach Konsum von Produkt 1 nur in Einzelfällen und nur bis zu 5 Stunden nach dem Konsum nachgewiesen.
  - d) Während der mehrfachen Aufnahme war CBD in allen Blutproben sowie Urinproben nachweisbar, was auf eine Anreicherung hindeutet. Auch konnte nach 10 tägigem häufigem Konsum in anteilmässig mehr der Blut- und Urinproben THC, Hydroxy-THC und THC-Carbonsäure nachgewiesen werden. Dies könnte ein Hinweis auf eine tatsächliche Anreicherung von THC und seiner Metaboliten sein.
2. a) **Welche Wirkungen können nach dem einmaligen bzw. häufigen Konsum von CBD-Hanf festgestellt werden?**
- b) **Wann und wie lange?**
  - c) **Führt diese Wirkung zu einer Einschränkung oder Aufhebung der Fahrfähigkeit?**
- a) Im Bereich der allgemeinen Fahrfähigkeit liessen sich keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen Placebo und den Interventionsprodukten feststellen. Auch die kurz nach dem Konsum durchgeführten Paper/Pencil Tests zur Überprüfung der Aufmerksamkeit wiesen auf keine signifikanten Leistungsunterschiede hin.
  - b) Während 1 Stunde nach Konsum bei wenigen Probanden noch kompensierbare Einschränkungen der allgemeinen Fahrfähigkeit vorlagen, so waren diese Einschränkungen 3 Stunden nach Konsum bei beinahe allen Probanden verschwunden.
  - c) Anhand der vorliegenden Stichprobe liessen sich aus neurokognitiver Sicht keine signifikanten Einschränkungen oder gar eine Aufhebung der Fahrfähigkeit feststellen.
3. a) **Welche Wirkungen werden nach dem einmaligen bzw. häufigen Konsum subjektiv wahrgenommen?**
- b) **Wann und wie lange?**
- a) Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den verwendeten Interventionsprodukten sowie der Häufigkeit der Konsumation (Einfachkonsum versus Mehrfachkonsum) und der damit verbundenen subjektiven Wirkungsempfindung.

- b) Ob und wie die Wirkung des konsumierten Produktes (CBD-Hanfprodukte und Placebo) wahrgenommen wurde, hing in erster Linie vom Erfassungszeitpunkt ab. Die subjektiv wahrgenommene Wirkung war jeweils 10 Minuten nach Konsum am stärksten und nahm dann sukzessive ab. Bis 5 Stunden nach Konsum (letzter Erfassungszeitpunkt) berichteten die Studienteilnehmer noch von einer wahrgenommenen Wirkung.

**4. Gibt es Anzeichen dafür, dass ein häufiger Konsum über eine längere Zeit zu einer psychischen oder körperlichen Abhängigkeit führen kann und damit zu einer Einschränkung der Fahreignung führen könnte?**

Es konnten keine Hinweise dafür gefunden werden, dass ein häufiger Konsum von legalem CBD-Cannabis über 10 Tage zu einem erhöhten Craving für Substanzen jeglicher Art inklusive CBD-Cannabis führt und dadurch die Fahreignung beeinflussen könnte.

## 8. Referenzen

- [1] VSKV-ASTRA, Verordnung des ASTRA zur Strassenverkehrskontrollverordnung, Bundesamt für Strassen (Federal Roads Office), Bern, 2008.
- [2] Verkehrsregelnverordnung, VRV, Bundesamt für Strassen (Federal Roads Office), Bern, 2021.
- [3] J.G. Ramaekers, M.R. Moeller, P. van Ruitenbeek, E.L. Theunissen, E. Schneider, G. Kauert, Cognition and motor control as a function of Delta9-THC concentration in serum and oral fluid: limits of impairment, *Drug Alcohol Depend* 85(2) (2006) 114-22.
- [4] J.G. Ramaekers, H.W. Robbe, J.F. O'Hanlon, Marijuana, alcohol and actual driving performance, *Hum Psychopharmacol* 15(7) (2000) 551-558.
- [5] E.L. Karschner, E.W. Schwilke, R.H. Lowe, W.D. Darwin, R.I. Herning, J.L. Cadet, M.A. Huestis, Implications of plasma Delta-9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC concentrations in chronic cannabis smokers, *J Anal Toxikol* 33(8) (2009) 469-477.
- [6] M. Asbridge, J.A. Hayden, J.L. Cartwright, Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis, *BMJ* 344 (2012) e536.
- [7] E.L. Karschner, M.J. Swortwood, J. Hirvonen, R.S. Goodwin, W.M. Bosker, J.G. Ramaekers, M.A. Huestis, Extended plasma cannabinoid excretion in chronic frequent cannabis smokers during sustained abstinence and correlation with psychomotor performance, *Drug Test Anal* 8(7) (2016) 682-9.
- [8] P. Bondallaz, B. Favrat, H. Chtioui, E. Fornari, P. Maeder, C. Giroud, Cannabis and its effects on driving skills, *Forensic Sci Int* 268 (2016) 92-102.
- [9] T. Ogourtsova, M. Kalaba, I. Gelinias, N. Korner-Bitensky, M.A. Ware, Cannabis use and driving-related performance in young recreational users: a within-subject randomized clinical trial, *CMAJ open* 6(4) (2018) E453.
- [10] M. Freidel, K. Tiel-Wilck, H. Schreiber, A. Prectl, U. Essner, M. Lang, Drug-resistant MS spasticity treatment with Sativex((R)) add-on and driving ability, *Acta Neurol Scand* 131(1) (2015) 9-16.
- [11] E.G. Celius, C. Vila, The influence of THC:CBD oromucosal spray on driving ability in patients with multiple sclerosis-related spasticity, *Brain Behav* 8(5) (2018) e00962.
- [12] S.M. Havig, G. Hoiseth, M.C. Strand, R.A. Karinen, G.W. Brochmann, D.H. Strand, L. Bachs, V. Vindenes, THC and CBD in blood samples and seizures in Norway: Does CBD affect THC-induced impairment in apprehended subjects?, *Forensic Sci Int* 276 (2017) 12-17.
- [13] T.R. Arkell, N. Lintzeris, R.C. Kevin, J.G. Ramaekers, R. Vandrey, C. Irwin, P.S. Haber, I.S. McGregor, Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition, *Psychopharmacology (Berl)* 236(9) (2019) 2713-2724.
- [14] T.R. Arkell, F. Vinckenbosch, R.C. Kevin, E.L. Theunissen, I.S. McGregor, J.G. Ramaekers, Effect of Cannabidiol and Delta9-Tetrahydrocannabinol on Driving Performance: A Randomized Clinical Trial, *JAMA* 324(21) (2020) 2177-2186.
- [15] U. Meier, F. Dussy, E. Scheurer, K. Mercer-Chalmers-Bender, S. Hangartner, Cannabinoid concentrations in blood and urine after smoking cannabidiol joints, *Forensic Sci Int* 291 (2018) 62-67.

- [16] M. Hadener, T.J. Gelmi, M. Martin-Fabritius, W. Weinmann, M. Pfaffli, Cannabinoid concentrations in confiscated cannabis samples and in whole blood and urine after smoking CBD-rich cannabis as a "tobacco substitute", *Int J Legal Med* 133(3) (2019) 821-832.
- [17] I.S. McGregor, E.A. Cairns, S. Abelev, R. Cohen, M. Henderson, D. Couch, J.C. Arnold, N. Gauld, Access to cannabidiol without a prescription: A cross-country comparison and analysis, *International Journal of Drug Policy* 85 (2020) 102935.
- [18] R. Pacifici, S. Pichini, M. Pellegrini, R. Tittarelli, F. Pantano, G. Mannocchi, M.C. Rotolo, F.P. Busardo, Determination of cannabinoids in oral fluid and urine of "light cannabis" consumers: a pilot study, *Clin Chem Lab Med* 57(2) (2018) 238-243.
- [19] S. Pichini, G. Mannocchi, P. Berretta, S. Zaami, F. Pirani, R. Pacifici, F.P. Busardo, Delta9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Time Courses in the Sera of "Light Cannabis" Smokers: Discriminating Light Cannabis Use from Illegal and Medical Cannabis Use, *Ther Drug Monit* 42(1) (2020) 151-156.
- [20] R. Pacifici, S. Pichini, M. Pellegrini, M.C. Rotolo, R. Giorgetti, A. Tagliabracci, F.P. Busardo, M.A. Huestis, THC and CBD concentrations in blood, oral fluid and urine following a single and repeated administration of "light cannabis", *Clin Chem Lab Med* 58(5) (2020) 682-689.
- [21] E. Gerace, S.P. Bakanova, D. Di Corcia, A. Salomone, M. Vincenti, Determination of cannabinoids in urine, oral fluid and hair samples after repeated intake of CBD-rich cannabis by smoking, *Forensic Sci Int* 318 (2021) 110561.
- [22] W.-R. Bork, S. Stein, N. ElKhadra-Kluth, R. Fritsch, G. Hindorf, A. Jacobsen-Bauer, B. Klein, E. Naujoks, U. Standke, K. Stein, F. Westphal, U. Zerell, Richtlinie zur Qualitätssicherung bei forensisch-chemischen Untersuchungen von Betäubungs- und Arzneimitteln, *Toxichem Krimtech* 87(2) (2020) 35-76.
- [23] F.T. Peters, M. Hartung, M. Herbold, G. Schmitt, T. Daldrup, F. Musshof, In: appendix B - requirements for the validation of analytical methods. English Translation, Original German Version Published in *Toxichem Krimtech* (2009);76(3): 185–208. Available from <https://www.gtfch.org/cms/index.php/en/guidelines>. (accessed February 17, 2021.).
- [24] D. Wechsler, Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition (WAIS-IV), *APA PsycTests* 22 (2008) 498.
- [25] R. Brickenkamp, Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test, Verlag für Psychologie Hogrefe, Göttingen, 1962.
- [26] G. Schuhfried, Wiener Testsystem (Vienna Test System), Dr Gernot Schuhfried GmbH, Moedling, Austria, 2011.
- [27] L. Hornke, S. Etzel, K. Rettig, Adaptiver Matrizentest (AMT). Software und Manual, Schuhfried, Mödling, 1997.
- [28] G. Schuhfried, Cognitrone - COG, Dr Gernot Schuhfried GmbH, Moedling, Austria, 2007.
- [29] G. Schuhfried, M. Berg, A. Fischer, Vienna Determination Test, Dr Gernot Schuhfried GmbH, Moedling, Austria, 1996.
- [30] G. Schuhfried, J. Prieler, Manual reaction test (RT), Dr Gernot Schuhfried GmbH, Moedling, Austria, 1997.
- [31] G. Schuhfried, Adaptive Tachistoscopic Traffic Perception Test - ATAVT Test Manual, Dr Gernot Schuhfried GmbH, Moedling, Austria, 2009.
- [32] J. Camí, M. Farré, M. Mas, P.N. Roset, S. Poudevida, A. Mas, L. San, R. de la Torre, Human pharmacology of 3, 4-methylenedioxymeth-amphetamine (" Ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects, *Journal of clinical psychopharmacology* 20(4) (2000) 455-466.

- [33] J.P. Mezinskis, L. Honos-Webb, F. Kropp, E. Somoza, The measurement of craving, *J Addict Dis* 20(3) (2001) 67-85.
- [34] E. Somoza, S. Baker, C. Himmler, J. LoCastro, J. Mezinskis, S. Simon, K. Tracy, The Brief Substance Craving Scale—measuring craving in clinical trials, 180 (1999) 304-307.
- [35] E. Somoza, S. Dyrenforth, J. Goldsmith, J. Mezinskis, M. Cohen, In search of a universal drug craving scale, Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Miami, FL, 1995, pp. 20-25.
- [36] R.D.C. Team, R: A software environment for statistical computing and graphics. <<https://www.R-project.org/>>, 2019 (accessed January 23.2021).
- [37] R.H.B. Christensen, *Regression Models for Ordinal Data*, 2019.
- [38] M. Manuguerra, G.Z. Heller, J. Ma, Continuous Ordinal Regression for Analysis of Visual Analogue Scales: The R Package ordinalCont, *Journal of Statistical Software* 96(8) (2020).
- [39] D. Bates, M. Maechler, B. Bolker, S. Walker, R.H.B. Christensen, H. Singmann, B. Dai, F. Scheipl, G. Grothendieck, Package lme4: Linear Mixed-Effects Models Using Eigen and S4, R Package Version (2014).
- [40] M. Eloff, *mclogit: Multinomial Logit Models, with or without Random Effects or Overdispersion*, 2021.
- [41] Y. Benjamini, Y. Hochberg, Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing, *J Journal of the Royal statistical society: series B (Methodological)* 57(1) (1995) 289-300.
- [42] J. Tukey, Multiple comparisons, *J Journal of the American Statistical Association* 48(263) (1953) 624-625.
- [43] A.C. Campos, Z. Ortega, J. Palazuelos, M.V. Fogaca, D.C. Aguiar, J. Diaz-Alonso, S. Ortega-Gutierrez, H. Vazquez-Villa, F.A. Moreira, M. Guzman, I. Galve-Roperh, F.S. Guimaraes, The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system, *Int J Neuropsychopharmacol* 16(6) (2013) 1407-19.
- [44] M.A. Huestis, Human cannabinoid pharmacokinetics, *Chem Biodivers* 4(8) (2007) 1770-804.
- [45] *Faktenblatt, Konsum illegaler Drogen in der Schweiz im Jahr 2016*, Swiss Federal Office of Public Health, Eidgenössisches Departement des Innern (EDI), Bern, 2016.
- [46] *Drogenbericht, Europäischer Drogenbericht 2019: Trends und Entwicklungen*, Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, Luxemburg, 2019.
- [47] E. Johansson, S. Agurell, L.E. Hollister, M.M. Halldin, Prolonged apparent half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol in plasma of chronic marijuana users, *J Pharm Pharmacol* 40(5) (1988) 374-5.
- [48] L. Lemberger, R.E. Crabtree, H.M. Rowe, 11-hydroxy-9-tetrahydrocannabinol: pharmacology, disposition, and metabolism of a major metabolite of marijuana in man, *Science* 177(4043) (1972) 62-4.
- [49] A. Glaz-Sandberg, L. Dietz, H. Nguyen, H. Oberwittler, R. Aderjan, G. Mikus, Pharmacokinetics of 11-nor-9-carboxy-Delta(9)-tetrahydrocannabinol (CTHC) after intravenous administration of CTHC in healthy human subjects, *Clin Pharmacol Ther* 82(1) (2007) 63-9.
- [50] M. Fabritius, B. Favrat, H. Chtioui, G. Battistella, J.M. Annoni, M. Appenzeller, K. Dao, E. Fornari, E. Lauer, J.F. Mall, P. Maeder, P. Mangin, C. Staub, C. Giroud, THCCOOH concentrations in whole blood: are they useful in discriminating occasional from heavy smokers?, *Drug Test Anal* 6(1-2) (2014) 155-63.

- [51] J.E. Lindgren, A. Ohlsson, S. Agurell, L. Hollister, H. Gillespie, Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis, *Psychopharmacology (Berl)* 74(3) (1981) 208-12.
- [52] M.N. Newmeyer, M.J. Swortwood, A.J. Barnes, O.A. Abulseoud, K.B. Scheidweiler, M.A. Huestis, Free and Glucuronide Whole Blood Cannabinoids' Pharmacokinetics after Controlled Smoked, Vaporized, and Oral Cannabis Administration in Frequent and Occasional Cannabis Users: Identification of Recent Cannabis Intake, *Clin Chem* 62(12) (2016) 1579-1592.
- [53] A. Ohlsson, J.E. Lindgren, S. Andersson, S. Agurell, H. Gillespie, L.E. Hollister, Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration, *Biomed Environ Mass Spectrom* 13(2) (1986) 77-83.
- [54] D.E. Moody, Immunoassays in Forensic Toxicology, in: R.A. Meyer, T.A. Brettel (Eds.), *Encyclopedia of Analytical Chemistry: Applications, Theory and Instrumentation* 2006.
- [55] J.G. Ramaekers, G. Berghaus, M. van Laar, O.H. Drummer, Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use, *Drug Alcohol Depend* 73(2) (2004) 109-19.
- [56] R.L. Hartman, M.A. Huestis, Cannabis effects on driving skills, *Clin Chem* 59(3) (2013) 478-492.
- [57] R.M. Chow, B. Marascalchi, W.B. Abrams, N.A. Peiris, C.A. Odonkor, S.P. Cohen, Driving Under the Influence of Cannabis: A Framework for Future Policy, *Anesth Analg* 128(6) (2019) 1300-1308.
- [58] P.C. Dolder, Y. Schmid, F. Muller, S. Borgwardt, M.E. Liechti, LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality, *Neuropsychopharmacology* 41(11) (2016) 2638-46.
- [59] F. Holze, P. Vizeli, F. Muller, L. Ley, R. Duerig, N. Varghese, A. Eckert, S. Borgwardt, M.E. Liechti, Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects, *Neuropsychopharmacology* 45(3) (2020) 462-471.
- [60] P.C. Dolder, F. Muller, Y. Schmid, S.J. Borgwardt, M.E. Liechti, Direct comparison of the acute subjective, emotional, autonomic, and endocrine effects of MDMA, methylphenidate, and modafinil in healthy subjects, *Psychopharmacology (Berl)* 235(2) (2018) 467-479.
- [61] F. Holze, M.E. Liechti, N.R.P.W. Hutten, N.L. Mason, P.C. Dolder, E.L. Theunissen, U. Duthaler, A. Feilding, J.G. Ramaekers, K.P.C. Kuypers, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lysergic Acid Diethylamide Microdoses in Healthy Participants, 109(3) (2021) 658-666.
- [62] J.B. Saunders, Substance use and addictive disorders in DSM-5 and ICD 10 and the draft ICD 11, *Current opinion in psychiatry* 30(4) (2017) 227-237.
- [63] D.S. Hasin, C.P. O'Brien, M. Auriacombe, G. Borges, K. Bucholz, A. Budney, W.M. Compton, T. Crowley, W. Ling, N.M. Petry, DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale, *American Journal of Psychiatry* 170(8) (2013) 834-851.
- [64] A.P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association 2013.
- [65] Y.L. Hurd, S. Spriggs, J. Alishayev, G. Winkel, K. Gurgov, C. Kudrich, A.M. Oprescu, E. Salsitz, Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial, *Am J Psychiatry* 176(11) (2019) 911-922.
- [66] C.J. Morgan, T.P. Freeman, G.L. Schafer, H.V. Curran, Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis, *Neuropsychopharmacology* 35(9) (2010) 1879-85.