

5. Oktober 2023


Hexahydrocannabinol (HHC) in Lebensmitteln: Hinweise auf psychoaktive Wirkungen

Hexahydrocannabinol (HHC) gehört zur Substanzgruppe der Cannabinoide. Seine chemische Struktur ähnelt der von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), dem wichtigsten psychoaktiv-wirksamen Cannabinoid in der Pflanze *Cannabis sativa* L. Anders als Δ^9 -THC kommt es jedoch nur in geringen Mengen in der Pflanze vor und wird vorrangig künstlich (synthetisch) hergestellt. HHC erschien Ende des Jahres 2021 auf dem US-amerikanischen Drogenmarkt. In Europa wurden Funde erstmals im Mai 2022 berichtet. Bis Dezember 2022 waren HHC-Produkte in 70 % der EU-Mitgliedsstaaten zu finden.

HHC wird beispielsweise in Liquids für E-Zigaretten eingesetzt oder in Form von HHC-Ölen angeboten. Es findet sich aber auch in Erzeugnissen, die von Verbraucherinnen und Verbrauchern als Lebensmittel wahrgenommen werden können – unter anderem in Weingummi-artigen Produkten und Nahrungsergänzungsmitteln. HHC wird als „legaler Ersatz“ für Cannabis beziehungsweise Δ^9 -THC angeboten, denn es unterliegt derzeit nicht dem deutschen Betäubungsmittelgesetz, dem Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG) oder den einschlägigen internationalen Übereinkommen zur Drogenbekämpfung. In der EU wird HHC inzwischen allerdings von der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA) als neue psychoaktive Substanz beobachtet.

Die wissenschaftliche Datenlage zu HHC ist bislang noch unzureichend, sowohl was die Toxizität (Giftigkeit) als auch seine sonstigen Wirkungen auf den Menschen angeht. Es gibt jedoch Erkenntnisse aus Tier- und Zellkulturstudien sowie Hinweise aus Erfahrungsberichten von Personen, die HHC konsumierten. Sie deuten darauf hin, dass HHC insbesondere in seiner β -HHC-Form ähnliche Wirkungen auslösen kann wie Δ^9 -THC, auch wenn dafür wahrscheinlich etwas höhere Dosen nötig sind. Die HHC-Gehalte in Produkten, die als Lebensmittel wahrgenommen werden – wie etwa ein dokumentierter Fall von Weingummi mit 25 Milligramm HHC pro Stück – könnten somit nach derzeitigem Kenntnisstand geeignet sein, bei konsumierenden Personen einen Rauschzustand auszulösen. Gesundheitliche Auswirkungen einer zu großen Aufnahmemenge, auch versehentlich durch Kinder, lassen sich bislang nicht sicher beurteilen. Das Auftreten schwerwiegender Vergiftungen muss aber aufgrund der Verwechslungsgefahr mit Lebensmitteln in Betracht gezogen werden.

HHC in Lebensmitteln

A Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung, Kinder					
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Konsum von HHC-haltigen Lebensmitteln [1]	Sehr niedrig	Niedrig	Mittel	Hoch	Sehr hoch	
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Konsum von HHC-haltigen Lebensmitteln [2]	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung [reversibel]	Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel]	Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]		
D Aussagekraft der vorliegenden Daten [3]	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich		
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucherinnen und Verbraucher [4]	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar		

Dunkelgrau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nummer [Nummer/Jahr] des BfR vom [Tag/Monat/Jahr]).

Erläuterungen

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

Zeile B – Wahrscheinlichkeit der gesundheitlichen Beeinträchtigung:

[1] – Bei einer Aufnahme von HHC-haltigen Lebensmitteln mit den am Markt üblicherweise angebotenen HHC-Mengen besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten gesundheitlicher Beeinträchtigungen im Sinne von psychoaktiven Wirkungen

Zeile C – Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung:

[2] – Die Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung ist von der aufgenommenen HHC-Menge abhängig. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann es wahrscheinlich zu leichten bis mittelschweren Beeinträchtigungen kommen, die reversibel sind.

Zeile D – Aussagekraft der vorliegenden Daten:

[3] – Die Aussagekraft der verfügbaren Daten ist gering. Aus den Daten ergeben sich im Gesamtbild schlüssige Hinweise auf psychoaktive Eigenschaften von HHC; es fehlen derzeit aber darüberhinausgehende toxikologische Daten.

1 Gegenstand der Bewertung

Gegenwärtig sind Hexahydrocannabinol (HHC)-haltige Produkte auf dem deutschen Markt erhältlich, die von Verbraucherinnen und Verbrauchern als Lebensmittel wahrgenommen werden können, beispielsweise in Form von Weingummi-artigen Erzeugnissen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat daher eine toxikologische Bewertung von HHC in Lebensmitteln vorgenommen.

2 Ergebnis

Hexahydrocannabinol (HHC) findet sich seit dem Jahr 2022 in verschiedenen Produkten auf dem europäischen Markt. Darunter sind auch Erzeugnisse, die von Verbraucherinnen und Verbrauchern als Lebensmittel wahrgenommen werden können, beispielsweise Weingummi-artige Produkte. Das dabei eingesetzte HHC wird wahrscheinlich semi-synthetisch aus Cannabidiol (CBD) hergestellt.

HHC ist bislang unzureichend toxikologisch charakterisiert. Insbesondere existieren keine Daten hinsichtlich der akuten oder chronischen Toxizität des Stoffs. Auch gibt es keine belastbaren Erkenntnisse zu den Wirkungen von HHC beim Menschen. Befunde aus tierexperimentellen Untersuchungen, *in vitro*-Studien und anekdotischen Erfahrungsberichten von HHC-Konsumierenden im Internet lassen insgesamt die folgenden Schlussfolgerungen zu:

- Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass insbesondere β -HHC ein psychoaktives Potenzial besitzt. Die cannabimimetische Aktivität von α -HHC scheint hingegen deutlich geringer zu sein.
- Es gibt Hinweise, dass die Wirkungen von β -HHC denen von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) ähnlich sind, wobei die Wirkpotenz wahrscheinlich etwas geringer ist. Das bedeutet, dass etwas höhere Dosen benötigt werden, um einen vergleichbaren Effekt zu erreichen wie nach Aufnahme von Δ^9 -THC.
- Die HHC-Gehalte in Produkten, die von Verbraucherinnen und Verbrauchern als Lebensmittel wahrgenommen werden können (zum Beispiel Weingummis mit 25 mg/Stück), könnten nach derzeitigem Kenntnisstand geeignet sein, bei den Konsumierenden einen Rauschzustand auszulösen.
- Aufgrund der Unterschiede bei der cannabimimetischen Aktivität von β -HHC und α -HHC ist zu erwarten, dass die Wirkungen nach Konsum HHC-haltiger Erzeugnisse mit unterschiedlichem Epimeranteil unterschiedlich stark ausfallen können.
- Die Auswirkungen einer zu großen Aufnahmemenge, zum Beispiel auch versehentlich durch Kinder, lassen sich nicht sicher beurteilen. Das Auftreten schwerwiegender Vergiftungen muss aber aufgrund der Verwechslungsgefahr mit Lebensmitteln in Betracht gezogen werden.
- HHC-Erzeugnisse können prinzipiell zudem mit Rückständen aus der Extraktion, Synthesenebenprodukten, weiteren Phytocannabinoiden sowie Rückständen der bei der Synthese eingesetzten Katalysatoren kontaminiert sein. Ob sich daraus Gesundheitsrisiken ergeben, lässt sich aber nur im konkreten Einzelfall beurteilen.

3 Begründung

3.1 Hintergrund

Hexahydrocannabinol (HHC) erschien Ende des Jahres 2021 auf dem US-amerikanischen Drogenmarkt. In Europa wurde es erstmals im Mai 2022 beobachtet; bis Dezember 2022 waren HHC-Produkte in 70 % der EU-Mitgliedsstaaten zu finden. HHC wird beispielsweise in Liquids für E-Zigaretten eingesetzt oder in Form von HHC-Ölen angeboten. Es findet sich aber auch in Erzeugnissen, die von Verbraucherinnen und Verbrauchern als Lebensmittel wahrgenommen werden können – unter anderem in Weingummi-artigen Produkten und Nahrungsergänzungsmitteln. HHC wird offen als „legaler Ersatz“ für Cannabis beziehungsweise Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) angeboten (EMCDDA 2023).

Anders als beispielsweise Δ^9 -THC, aber auch andere Tetrahydrocannabinol-Derivate, fällt HHC als Hexahydro-Derivat nicht unter die völkerrechtlichen Übereinkommen zur Regulierung von Drogenanbau, Drogenhandel und Drogenkonsum und unterliegt auch nicht dem deutschen Betäubungsmittelgesetz (UN 1961, 1971, 1988; DE 2023). In der Europäischen Union (EU) wird HHC inzwischen allerdings von der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, EMCDDA) als neue psychoaktive Substanz beobachtet. Die EMCDDA hat im Frühjahr 2023 einen umfassenden Bericht zu HHC publiziert (EMCDDA 2023).

3.2 Agens

HHC (IUPAC: 6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydrobenzo[c]chromen-1-ol, CAS: 6692-85-9, Molmasse: 316,48 g/mol) wurde in der wissenschaftlichen Literatur erstmals im Jahr 1940 beschrieben. Die Struktur ähnelt der von Δ^9 -THC, dem wichtigsten psychoaktiv-wirksamen Cannabinoid in *Cannabis sativa* L.. Es unterscheidet sich chemisch nur durch das Fehlen der Doppelbindung zwischen C9 und C10. HHC kann dabei stereochemisch in Form der beiden Epimere 9β -HHC und 9α -HHC vorliegen (Ujváry 2023).

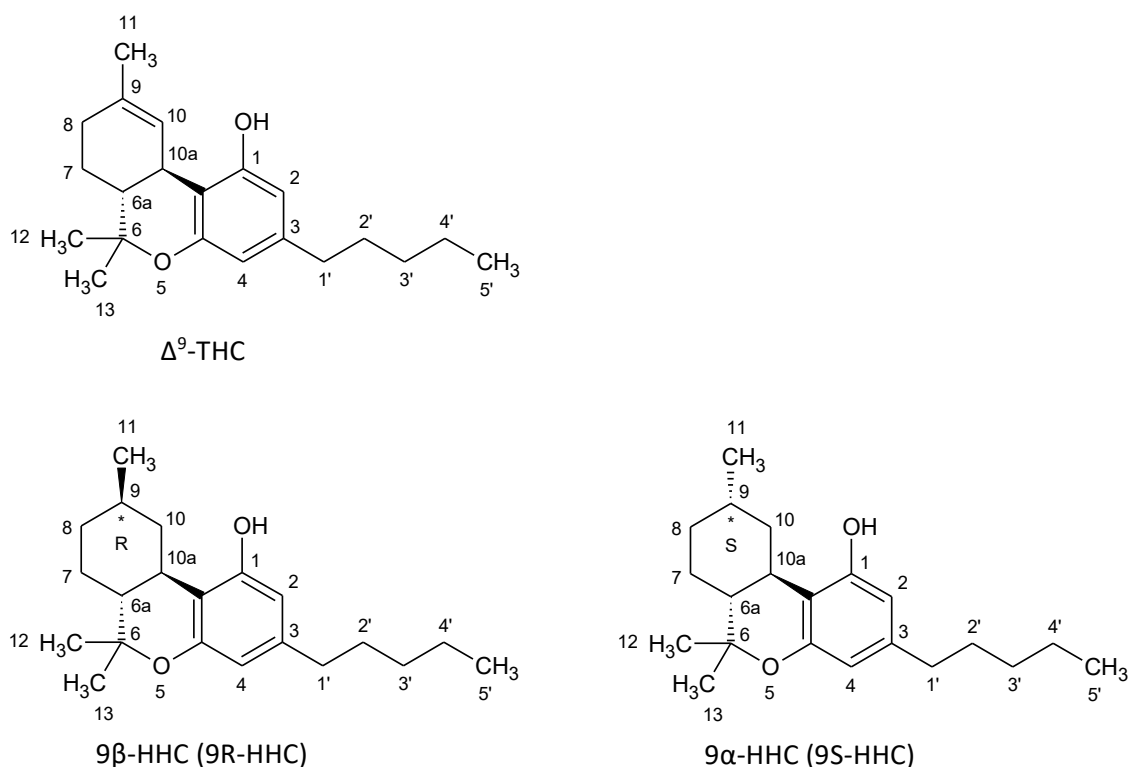


Abbildung 1: Strukturformeln von Δ^9 -THC, 9β -HHC und 9α -HHC, Nummerierung nach IUPAC

HHC wird nicht natürlicherweise in *Cannabis sativa* L. biosynthetisiert. Die Verbindung wurde dennoch in Spuren in der Hanfpflanze nachgewiesen. Bei diesem Vorkommen handelt es sich wahrscheinlich um Abbauprodukte von Δ^9 -THC. Im größeren Maßstab erfolgt die Herstellung wahrscheinlich semi-synthetisch, ausgehend von Cannabidiol (CBD), das beispielsweise aus Nutzhanf gewonnen wird. Dabei wird CBD in einem ersten Schritt säurekatalysiert in Δ^8 -THC und Δ^9 -THC umgewandelt. Dieses wird in einem zweiten Schritt zu HHC hydriert. Bei der semi-synthetischen Herstellung entsteht typischerweise eine Mischung der Epimere 9β -HHC und 9α -HHC, wobei das Verhältnis je nach Synthesemethode variieren kann. Die Verbindung kann auch vollsynthetisch hergestellt werden. Dies ist aufgrund höherer Kosten in größerem Maßstab aber wahrscheinlich wenig verbreitet. Je nach Synthesemethode können verschiedene Nebenprodukte entstehen. Die genauen Herstellungsverfahren des auf dem Markt erhältlichen HHC sind nicht bekannt (Ujváry 2023).

3.3 Toxikologische Bewertung

HHC ist bislang unzureichend toxikologisch charakterisiert. Insbesondere existieren keine Daten hinsichtlich der akuten oder chronischen Toxizität der Verbindung. Auch gibt es keine belastbaren Erkenntnisse zu den Wirkungen von HHC beim Menschen. Befunde aus tierexperimentellen Untersuchungen, *in vitro*-Studien und anekdotischen Erfahrungsberichten von HHC-Konsumierenden im Internet deuten aber darauf hin, dass insbesondere β -HHC ähnliche Wirkungen vermittelt wie das strukturell ähnliche Δ^9 -THC.

3.3.1 Toxikokinetik

Erkenntnisse zur Toxikokinetik von HHC liegen nur in begrenztem Umfang vor. Aufgrund der chemischen Struktur ist bei HHC wie auch bei den strukturell ähnlichen Cannabinoiden von einer hohen Lipophilie auszugehen, was eine hohe Absorptionsrate nach oraler Aufnahme, eine starke Plasmaproteinbindung sowie eine Anreicherung im Fettgewebe nahelegt (Ujváry 2023).

Befunde aus Untersuchungen zum Metabolismus von 9β -HHC unter Verwendung mikrosomaler Präparationen von Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen, Hamster und Maus zeigten ein ähnliches Hydroxylierungsmuster wie es auch für Δ^9 -THC bekannt ist, mit Hydroxylierungen an C11, C8, C4 sowie der Pentyl-Seitenkette (Harvey & Brown 1991). Die Untersuchung fokussierte auf monohydroxylierte Metaboliten; weitere Phase-I- und Phase-II-Metaboliten wurden nicht berichtet.

Der pharmakologisch aktive 11-Hydroxy-Metabolit von Δ^9 -THC wird metabolisch weiter in die pharmakologisch inaktive Verbindung 11-nor-9-Carboxy-THC umgewandelt, die als relativ hydrophiler Metabolit mit dem Urin ausgeschieden und auch von vielen Drogentests erfasst wird. Gegenwärtig ist unbekannt, ob auch 11-Hydroxy-HHC zur Säure oxidiert werden kann. In der wissenschaftlichen Literatur wird diskutiert, dass die primäre Hydroxylgruppe bei HHC möglicherweise weniger gut zur Säure umgesetzt werden könnte als die allylische Hydroxylgruppe in Δ^9 -THC. Dies könnte zu einer gegenüber 11-Hydroxy- Δ^9 -THC verlängerten Halbwertszeit führen. Da tierexperimentelle Untersuchungen auf eine vergleichbare oder sogar eine stärkere psychoaktive Wirkstärke von 11-Hydroxy-HHC im Vergleich zu Δ^9 -THC hindeuten (Skinner *et al.* 1979; Järbe *et al.* 1986), könnte hiermit auch eine verlängerte Wirkhalbwertszeit verbunden sein (Ujváry 2023). Belastbare Daten hierzu fehlen derzeit allerdings.

3.3.2 Daten zur Toxikologie

3.3.2.1 Erkenntnisse aus *in vitro*-Untersuchungen

HHC wurde in einer Reihe von *in vitro*-Testsystemen untersucht. Dabei wurden neben den cannabimimetischen Eigenschaften auch weitere Endpunkte adressiert, zum Beispiel antiproliferative Eigenschaften bei Tumorzelllinien sowie die Bindungsaffinität an Opioidrezeptoren. Eine Übersicht über die publizierten Studien findet sich im Bericht des EMCDDA sowie in einer Übersichtsarbeit von Ujváry (EMCDDA 2023; Ujváry 2023). Im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme werden nur die wesentlichen Befunde hinsichtlich der cannabimimetischen, d. h. der Δ^9 -THC-artigen Aktivität von HHC sowie eine Studie zur Sicherheitspharmakologie beschrieben.

Eine kürzlich veröffentlichte *in silico*-Analyse zum *molecular docking* zeigt, dass HHC und Δ^9 -THC vergleichbare Bindungsaffinitäten zum CB₁- und CB₂-Rezeptor aufweisen sollten (Aviz-Amador *et al.* 2021).

Andersson *et al.* untersuchten an HEK 293-Zellen, die die humanen Cannabinoid-Rezeptoren CB₁R oder CB₂R exprimierten, ob und in welchem Maß 9 β -HHC und 9 α -HHC (Testkonzentration: 100 μ M) zu einer Aktivierung dieser Rezeptoren führen. Die Rezeptoraktivierung wurde dabei nur semiquantitativ als Abnahme der Forskolin-induzierten cAMP-Anreicherung berichtet. Beide Epimere bewirkten in diesem Testsystem eine Aktivierung von CB₁R und CB₂R; die Effektstärke war dabei ähnlich wie beim ebenfalls untersuchten Δ^8 -THC (Andersson *et al.* 2011).

Eine weitere Untersuchung wurde kürzlich am Swedish National Board of Forensic Medicine durchgeführte und ist im EMCDDA-Bericht beschriebene. Dabei wurden CB₁R-exprimierende, transfizierte Zellen eingesetzt. Es zeigte sich, dass 9 β -HHC am CB₁R als Partialagonist wirkt (EMCDDA 2023).

Nasrallah und Garg veröffentlichten im Jahr 2023 eine Studie, in der sowohl die Bindungsaffinität (*radioligand binding assay*) als auch die funktionale Aktivität (*G-protein coupled receptor (GPCR) functional assay*) von 9 β -HHC und 9 α -HHC am CB₁R und CB₂R untersucht wurden. Dabei zeigte sich, dass sowohl die Bindungsaffinität als auch die funktionale Aktivität am CB₁R und CB₂R bei β -HHC vergleichbar mit der von Δ^9 -THC sind. 9 α -HHC wies in dieser Studie eine rund zehnfach geringere Bindungsaktivität und funktionale Aktivität auf (Nasrallah & Garg 2023).

Der Vergleich der räumlichen Struktur zeigt grundsätzlich, dass 9 β -HHC und Δ^9 -THC sehr ähnlich sind, wohingegen sich 9 α -HHC in Teilen deutlich unterscheidet (Ujváry 2023). Eine cannabimimetische Aktivität ist daher insbesondere für 9 β -HHC plausibel. Diese Beobachtung unterstreicht die experimentellen Ergebnisse.

Collins *et al.* veröffentlichten im Jahr 2022 eine Studie (*non peer-reviewed preprint*), in der verschiedene Endpunkte hinsichtlich des toxischen Potenzials von HHC adressiert wurden. HHC wurde dabei als Mischung der Epimere 9 β -HHC und 9 α -HHC getestet. Das mutagene Potenzial wurde im bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) untersucht. Laut den Autoren war HHC dabei negativ. Der Test ist aber nicht hinreichend berichtet, sodass die Belastbarkeit dieser Aussage nicht abschließend beurteilt werden kann. Daneben wurde mittels Patch-Clamp-Technik untersucht, ob HHC zu einer Inaktivierung des hERG-Kanals führen kann. Es zeigte sich hier keine Aktivität, sodass gegenwärtig nicht von einem QT-Zeitverlängernden Potenzial von HHC am Herzen auszugehen ist. Weitere Tests ergaben, dass HHC eine zytotoxische Wirkung auf humane Lungenfibroblasten hat (IC₅₀ = 14,4 μ M), wohingegen an humanen Hepatozyten bis zu einer Konzentration von 50 μ M keine relevante zytotoxische Wirkung beobachtet wurde (Collins *et al.* 2022).

3.3.2.2 Erkenntnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen

Der Fokus bei den tierexperimentellen Studien lag auf der Abklärung einer cannabimimetischen Aktivität von HHC.

Die ersten Untersuchungen dazu stammen aus den 1940er Jahren und adressierten die cannabimimetische Wirkung von HHC im Gayer-Test (Abnahme des Corneal-Reflexes am Kaninchen) (Russell *et al.* 1941) bzw. im Ataxie-Test am Hund (Adams *et al.* 1940; Adams *et*

al. 1942) nach intravenöser Applikation der Testsubstanz. In beiden Studien wurde eine Aktivität der Testsubstanz beobachtet, die im Vergleich zu THC leicht schwächer ausgeprägt war (ca. 20-50 %). Die Untersuchungen sind allerdings schwer zu interpretieren, da die Reinheit sowie die Isomerenverhältnisse von HHC sowie von THC nicht charakterisiert sind. Zudem wird der Gayer-Test heute nicht mehr als geeigneter Test zur Bestimmung der cannabimimetischen Aktivität angesehen (EMCDDA 2023).

Einige Jahrzehnte später wurde die cannabimimetische Wirkung von HHC in einer umfassenden Studie an Rhesus-Affen untersucht. In dieser wurde das Verhalten der Tiere nach intravenöser Applikation von 9 β -HHC (Dosen: 0,1, 0,5, 1 mg/kg Körpergewicht (KG)) bzw. 9 α -HHC (Dosen: 1, 2, 5 mg/kg KG) anhand des Norton's Score beurteilt. Die Gabe von 9 β -HHC führte zu Stupor, Ataxie, Immobilität, gebückter Körperhaltung und reduzierter Reaktion auf externe Reize bei den Tieren. Die Potenz von 9 β -HHC war dabei im Vergleich zu Δ^9 -THC in etwa halb so stark ausgeprägt; die Aktivität von 9 α -HHC war gegenüber 9 β -HHC rund 10-fach geringer. Die Autoren merkten an, dass die Substanzen nicht vollständig isotenrein waren, sodass die Effekte von 9 α -HHC auch durch geringe Anteile an 9 β -HHC hervorgerufen worden sein könnten (Edery *et al.* 1971; Mechoulam *et al.* 1980).

Skinnert *et al.* untersuchten die Effekte mehrerer Cannabinoide auf die Endpunkte Lokomotor-Aktivität, *postural arrest*, Körpertemperatur und Schmerzempfinden (*hot plate test*) an Mäusen nach intraperitonealer Applikation von HHC als Mischung (etwa 1:1) der beiden Epimere 9 β -HHC und 9 α -HHC. Die Potenz von HHC war je nach Endpunkt um etwa eine Größenordnung oder mehr geringer als die von Δ^9 -THC; HHC zeigte im Gegensatz zu Δ^9 -THC in dieser Studie keinerlei analgetische Wirkung (Skinner *et al.* 1979).

Es ist bekannt, dass die intravenöse Applikation von Δ^9 -THC beim *New Zealand White*-Kaninchen zu einer Krampfinduktion führt (Martin *et al.* 1977). Consroe *et al.* untersuchten daher verschiedene Cannabinoide in diesem Tiermodell. Im Vergleich zu Δ^9 -THC wies HHC eine Potenz von etwa 50 % auf (Consroe *et al.* 1982).

In einer im Jahr 2023 veröffentlichten Studie untersuchten Russo *et al.* das cannabimimetische Potenzial von 9 β -HHC und 9 α -HHC nach intraperitonealer Applikation an Mäusen im Tetrad-Test (Lokomotor-Aktivität, Katalepsie, Körpertemperatur, Schmerzempfinden; Dosis: 10 mg/kg KG). Dabei wurde in der 9 β -HHC-Gruppe eine nicht-signifikante kataleptische Wirkung sowie eine nicht-signifikante Abnahme der Körpertemperatur verzeichnet. Zudem wurden in dieser Gruppe eine signifikante analgetische Wirkung sowie eine signifikante Abnahme der Lokomotor-Aktivität beobachtet. Bei den mit 9 α -HHC behandelten Tieren kam es hingegen zu keiner relevanten Veränderung gegenüber den Kontrolltieren. In dieser Studie wurde keine Δ^9 -THC-Gruppe mitgeführt (Russo *et al.* 2023).

Es liegen derzeit keine Studien vor, in denen die Wirkungen von HHC nach oraler Gabe untersucht wurden. Auch fehlen bislang Studien zu klassisch-toxikologischen Endpunkten hinsichtlich der akuten und chronischen Toxizität von HHC.

3.3.2.3 Erkenntnisse aus Erfahrungsberichten von Konsumierenden im Internet

Eine kursorische Recherche im Internet hat ergeben, dass Konsumierende in Erfahrungsberichten beschreiben, dass sich nach Aufnahme von HHC Wirkungen einstellen, die denen von Δ^9 -THC ähneln. Die genauen Effekte scheinen individuell unterschiedlich ausgeprägt zu sein. Die Wirkstärke wird in den Erfahrungsberichten zumeist als etwas

schwächer ausgeprägt beschrieben als bei Δ^9 -THC. Grundsätzlich wird aber in den Schilderungen durchweg von deutlich wahrnehmbaren, berauschenden Wirkungen berichtet.

Zwar können derartige Erfahrungsberichte nicht für eine wissenschaftlich belastbare Aussage herangezogen werden. Die Beschreibungen weisen jedoch darauf hin, dass von den am Markt befindlichen Produkten Rauschwirkungen ausgehen können.

3.3.2.4 Sonstige toxikologische Aspekte

Die genauen Synthesemethoden und Herstellungsbedingungen von HHC sind für einzelne Produkte nicht bekannt. Grundsätzlich ist aber davon auszugehen, dass HHC primär semi-synthetisch aus CBD gewonnen wird, wobei die Umsetzung von CBD zu Δ^8 -THC und Δ^9 -THC den ersten Schritt darstellt. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass zudem verschiedene Nebenprodukte entstehen. Das genaue Muster der entstehenden Produkte unterscheidet sich in Abhängigkeit von den genauen Herstellungsbedingungen. Sofern keine adäquate Aufreinigung stattfindet, können die finalen HHC-Erzeugnisse dementsprechend mit Rückständen aus der Extraktion, Nebenprodukten, weiteren Phytocannabinoiden sowie Rückständen der eingesetzten Katalysatoren kontaminiert sein. Es liegen hierzu für derartige Erzeugnisse bislang allerdings keine analytischen Daten vor (EMCDDA 2023; Ujváry 2023). Ob sich daraus Gesundheitsrisiken ergeben, lässt sich grundsätzlich nur im konkreten Einzelfall beurteilen.

Weierhin muss in Betracht gezogen werden, dass die Reinheit von HHC-Erzeugnissen von den herstellerseitigen Angaben abweichen kann. So fanden sich beispielsweise in einem in den USA verkauften HHC-Produkt Δ^8 -THC, Δ^9 -THC, $\Delta^{6a,10a}$ -THC, aber kein HHC (Sams 2020).

3.3.3 Exposition

Dem BfR liegen bislang keine umfassenden Erkenntnisse über die Gehalte an HHC in Erzeugnissen vor, die von Verbraucherinnen und Verbrauchern als Lebensmittel wahrgenommen werden können. Zwei im EMCDDA-Bericht dargestellte Produkte weisen laut Produktdeklaration einen Gehalt von jeweils 25 mg/Weingummi bzw. Marshmallow auf (EMCDDA 2023). Eine kursorische Internetrecherche lieferte zahlreiche Treffer für weitere Produkte, wobei der HHC-Gehalt häufig mit 25 mg/Weingummi oder höher angegeben war.

3.4 Handlungsrahmen, Empfehlung von Maßnahmen

HHC ist bislang unzureichend toxikologisch charakterisiert. Insbesondere existieren keine Daten hinsichtlich der akuten oder chronischen Toxizität des Stoffs. Auch gibt es keine belastbaren Erkenntnisse zu den Wirkungen von HHC beim Menschen. Befunde aus tierexperimentellen Untersuchungen, *in vitro*-Studien und anekdotischen Erfahrungsberichten von HHC-Konsumierenden im Internet lassen insgesamt die folgenden Schlussfolgerungen zu:

- Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass insbesondere β -HHC ein psychoaktives Potenzial besitzt. Die cannabimimetische Aktivität von α -HHC scheint hingegen deutlich geringer zu sein.
- Es gibt Hinweise, dass die Wirkungen von β -HHC denen von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) ähnlich sind, wobei die Wirkpotenz wahrscheinlich etwas geringer ist. Das

bedeutet, dass etwas höhere Dosen benötigt werden, um einen vergleichbaren Effekt zu erreichen wie nach Aufnahme von Δ^9 -THC.

- Die HHC-Gehalte in Produkten, die von Verbraucherinnen und Verbrauchern als Lebensmittel wahrgenommen werden können (zum Beispiel Weingummis mit 25 mg/Stück), könnten nach derzeitigem Kenntnisstand geeignet sein, bei den Konsumierenden einen Rauschzustand auszulösen.
- Aufgrund der Unterschiede bei der cannabimimetischen Aktivität von β -HHC und α -HHC ist zu erwarten, dass die Wirkungen nach Konsum HHC-haltiger Erzeugnisse mit unterschiedlichem Epimeranteil unterschiedlich stark ausfallen können.
- Die Auswirkungen einer zu großen Aufnahmemenge, zum Beispiel auch versehentlich durch Kinder, lassen sich nicht sicher beurteilen. Das Auftreten schwerwiegender Vergiftungen muss aber aufgrund der Verwechslungsgefahr mit Lebensmitteln in Betracht gezogen werden.
- HHC-Erzeugnisse können prinzipiell zudem mit Rückständen aus der Extraktion, Synthesenebenprodukten, weiteren Phytocannabinoiden sowie Rückständen der bei der Synthese eingesetzten Katalysatoren kontaminiert sein. Ob sich daraus Gesundheitsrisiken ergeben, lässt sich aber nur im konkreten Einzelfall beurteilen.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zu stofflichen Risiken von Lebensmitteln

Themenseite zur Bewertung der stofflichen Risiken von Lebensmitteln:

https://www.bfr.bund.de/de/bewertung_der_stofflichen_risiken_von_lebensmitteln-432.html

Fragen und Antworten zu gesundheitlichen Risiken von hanfhaltigen Lebens- und Futtermitteln:

https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_den_gesundheitlichen_risiken_von_hanfhaltigen_lebensmitteln_und_futtermitteln-277052.html

4 Referenzen

- Adams R., Loewe S., Smith C. M., McPhee W. D. (1942). Tetrahydrocannabinol Homologs and Analogs with Marijuana Activity. XIII. *Journal of the American Chemical Society* **64**: 694-697.
- Adams R., Loewe S., Pease D. C., Cain C. K., Wearn R. B., Baker B. R., Wolff Hans (1940). Structure of cannabidiol. VIII. Position of the double bonds in cannabidiol. Marijuana activity of tetrahydrocannabinols. *Journal of the American Chemical Society* **62**: 2566-2567.

- Andersson D. A., Gentry C., Alenmyr L., Killander D., Lewis S. E., Andersson A., Bucher B., Galzi J.-L., Sterner O., Bevan S., Hogestatt E. D., Zygmunt P. M. (2011). TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Nat Commun* **2**: 551.
- Aviz-Amador A., Contreras-Puentes N., Mercado-Camargo J. (2021). Virtual screening using docking and molecular dynamics of cannabinoid analogs against CB(1) and CB(2) receptors. *Comput Biol Chem* **95**: 107590.
- Collins A. C., Tesfatsion T. T., Ramirez G. A., Ray K. P., Cruces W. (2022). Nonclinical In Vitro Safety Assessment Summary of Hemp Derived (R/S)-Hexahydrocannabinol ((R/S)-HHC). *Preprint from Research Square, 28 Nov 2022*
- Consroe P., Martin A. R., Schneiderman Fisch B. (1982). Use of a potential rabbit model for structure-behavioral activity studies of cannabinoids. *Journal of Medicinal Chemistry* **25**: 596-599.
- DE (Deutschland) (2023). Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz - BtMG); Betäubungsmittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 26. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 204) geändert worden ist. https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/BtMG.pdf.
- Ederly H., Grunfeld Y., Ben-Zvi Z., Mechoulam R. (1971). Structural requirements for cannabinoid activity. *Ann N Y Acad Sci* **191**: 40-53.
- EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) (2023). Hexahydrocannabinol (HHC) and related substances. *Technical Report*: 1-108. <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/documents/2023-05/emcdda-technical-report-hhc-and-related-substances.pdf>.
- Harvey D. J. and Brown N. K. (1991). Comparative in vitro metabolism of the cannabinoids. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **40**: 533-540.
- Järbe T. U. C., Hiltunen A. J., Lander N., Mechoulam R. (1986). Cannabimimetic activity (Δ^1 -THC cue) of cannabidiol monomethyl ether and two stereoisomeric hexahydrocannabinols in rats and pigeons. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **25**: 393-399.
- Martin B. R., Dewey W. L., Aceto M. D., Adams M. D., Earnhardt J. T., Carney J. M. (1977). A potent antinociceptive cannabinoid which lacks opiate substitution properties in monkeys. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* **16**: 187-190.
- Mechoulam R., Lander N., Varkony T. H., Kimmel I., Becker O., Ben-Zvi Z., Ederly H., Porath G. (1980). Stereochemical Requirements for Cannabinoid Activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **23**: 1068-1072.
- Nasrallah D. J. and Garg N. K. (2023). Studies Pertaining to the Emerging Cannabinoid Hexahydrocannabinol (HHC). *ACS Chemical Biology* **Online ahead of print**
- Russell P. B., Todd A. R., Wilkinson S., Macdonald A. D., Woolfe G. (1941). Cannabis indica. VII. The relation between chemical constitution and hashish activity. *J Chem Soc*: 169-172.
- Russo F., Vandelli M. A., Biagini G., Schmid M., Luongo L., Perrone M., Ricciardi F., Maione S., Laganà A., Capriotti A. L., Gallo A., Carbone L., Perrone E., Gigli G., Cannazza G., Citti C. (2023). Synthesis and pharmacological activity of the epimers of hexahydrocannabinol (HHC). *Scientific reports* **13**: 11061.
- Sams R. A. (2020). Analysis of Hexahydrocannabinols: Eliminating Uncertainty in its Identification. <https://forgehemp.com/wp-content/uploads/2022/03/Analysis-of-Hexahydrocannabinols-280222.pdf>.
- Skinner W. A., Rackur G., Uyeno E. (1979). Structure - activity studies on tetrahydro - and hexahydrocannabinol derivatives. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **68**: 330-332.

- Ujváry I. (2023). Hexahydrocannabinol and closely related semi-synthetic cannabinoids: A comprehensive review. *Drug Testing and Analysis* **Online ahead of print**
- UN (United Nations) (1961). Single Convention on Narcotic Drugs.
https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf.
- UN (United Nations) (1971). Convention on Psychotropic Substances.
https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf.
- UN (United Nations) (1988). United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances.
https://www.incb.org/documents/PRECURSORS/1988_CONVENTION/1988Convention_E.pdf.

Über das BfR

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

Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



CC-BY-ND

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen