

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Veränderung von Lungenfunktionsparametern und bronchialer Reagibilität bei
Umstellung von konventionellem Tabakkonsum zu elektronischem
Zigarettenkonsum**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Madeleine Mader-Menzel, geb. Mader

aus

Tegernsee

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Oliver Pogarell
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. habil. Tobias Heer
	PD Dr. habil. med. Claudia Staab-Weijnitz, Ph.D.
	Prof. Dr. Peter Brieger
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Tobias Rüther
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	14.01.2021

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	8
1.1 Entwicklung und Bedeutung der elektronischen Zigarette.....	8
1.2 Die E-Zigarette	9
1.2.1 Aufbau und Funktion des Geräts	9
1.2.2 Liquid.....	10
1.2.3 Aktuelle Rechtslage zur E-Zigarette und Liquids in Deutschland	11
1.3 Physiologischer Hintergrund	13
1.3.1 Auswirkungen auf die Lungenfunktion	13
1.3.1.1 Kurzfristige Auswirkungen.....	13
1.3.1.2 Spezielle Patientenkollektive	14
1.3.1.3 Mittel- und langfristige Auswirkungen.....	15
1.3.2 Auswirkungen auf die unspezifische Entzündung der Lunge und bronchiale Reagibilität	16
1.4 Fragestellung der vorliegenden Studie.....	18
2 Methodik	20
2.1 Verwendete Erfassungsmethoden	20
2.1.1 Exhalierendes Stickstoffmonoxid.....	20
2.1.1.1 Vorkommen und Bedeutung des exhalierenden Stickstoffmonoxids	20
2.1.1.2 Messung von FeNO	20
2.1.2 Spirometrie	21
2.1.2.1 Grundlagen.....	21
2.1.2.2 Durchführung der Spirometrie.....	22
2.1.3 Mannitol-Provokation	22
2.1.3.1 Grundlagen des Tests	22
2.1.3.2 Testdurchführung.....	23
2.1.4 Kohlenmonoxid-Gehalt der Ausatemluft.....	24
2.1.4.1 Vorkommen und Bedeutung von Kohlenmonoxid	24
2.1.4.2 Messung von ausgeatmetem Kohlenmonoxid.....	25
2.1.5 Cotinin	25

2.1.5.1 Bedeutung von Cotinin.....	25
2.1.5.2 Messung von Cotinin im Urin.....	25
2.1.6 Fragebogen.....	26
2.2 Design der Studie.....	26
2.2.1 Studienart und Fallzahlplanung.....	26
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
2.2.2.1 Einschlusskriterien.....	27
2.2.2.2 Ausschlusskriterien.....	27
2.3 Durchführung der Studie.....	28
2.3.1 Probandenrekrutierung.....	28
2.3.2 Studienablauf.....	28
2.3.2.1 Beschreibung des Studienablaufs.....	28
2.3.2.2 Zeitlicher Ablauf der Visite im Überblick.....	29
2.4 Datenerhebung.....	30
2.5 Statistische Auswertung.....	31
3 Ergebnisse.....	32
3.1 Deskriptive Datenanalyse.....	32
3.1.1 Daten zu Einschluss und Follow-up.....	32
3.1.2 Zusätzliche Gruppeneinteilungen.....	33
3.1.3 Charakteristika der Probandengruppen.....	35
3.1.4 Beschreibung der Umsteiger-Gruppe.....	36
3.1.5 Beschreibung der Rauchstopp-Gruppe.....	37
3.2 Analysen der Funktionsparameter.....	37
3.2.1 Einsekundenkapazität (FEV ₁).....	37
3.2.1.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe.....	37
3.2.1.2 Vergleich des FEV ₁ zwischen den Subgruppen.....	38
3.2.2 Vitalkapazität (FVC).....	38
3.2.2.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe.....	39
3.2.2.2 Vergleich der Subgruppen.....	39
3.2.3 Exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO).....	40
3.2.3.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe.....	40
3.2.3.2 Vergleich der Subgruppen.....	41

3.2.4 Exhaliertes Kohlenmonoxid (eCO)	41
3.2.4.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe	41
3.2.4.2 Vergleich der Subgruppen.....	42
3.2.5 Dose-Response-Slope von FEV ₁	43
3.2.5.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe	43
3.2.5.2 Vergleich der Subgruppen.....	44
3.2.6 Dose-Response-Slope von FVC	45
3.2.7 Provokationsdosen PD15 und PD10 für FEV ₁	47
3.2.7.1 Standardauswertung.....	47
3.2.7.2 Modifizierte Auswertung	49
3.2.8 Korrelation zwischen FeNO, FEV ₁ und Dose-Response-Slopes für FEV ₁	50
3.2.9 Identifikation möglicherweise empfindlicher Personen.....	53
3.2.10 Konsum konventioneller Zigaretten	54
3.2.11 Cotinin im Urin	55
3.2.11.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe	55
3.2.11.2 Vergleich von Probanden mit vollständiger Tabakabstinenz und fortgesetztem Tabakkonsum	56
3.2.11.3 Analyse nach Nikotinstärke im konsumierten Liquid.....	58
3.2.12 Vergleich der Angaben zur konsumierten Nikotinstärke mit eCO und Cotinin.....	59
3.2.13 Vergleich der ausgeschiedenen mit den in der Studie verbliebenen Probanden .	63
3.2.14 Auftreten von Hustenreiz bei Mannitol-Provokation	63
4 Diskussion.....	65
4.1 Analyse und Bewertung der Ergebnisse	65
4.1.1 Studienart und Teilnahmevoraussetzungen	65
4.1.2 Größe und Zusammensetzung der Probandengruppen	67
4.1.3 Konventionelle Lungenfunktionsparameter FEV ₁ und FVC	69
4.1.4 Bronchiale Hyperreagibilität/Mannitol-Provokationstestung und FeNO.....	70
4.1.5 Rauchverhalten, eCO und Cotinin.....	73
4.1.6 Limitationen der Studie	78
4.2 Schlussfolgerung.....	79
5 Zusammenfassung.....	81
6 Literatur	84
7 Anhang.....	93

7.1 Abkürzungsverzeichnis	93
7.2 Tabellenverzeichnis	95
7.3 Abbildungsverzeichnis	97
7.4 Fragebögen und Patienteninformation	100
7.4.1 Auszug Fragebogen zum Umstiegszeitpunkt	100
7.4.2 Auszug Fragebogen zur zweiten Studienvisite	101
7.4.3 Probandeninformation und Einverständniserklärung der Umsteiger-Gruppe	103
7.4.4 Probandeninformation und Einverständniserklärung der Rauchstopp-Gruppe ...	109
7.4.5 Case Report Form.....	115
7.5 Danksagung.....	117
7.6 Eidesstattliche Versicherung	1188

1 Einleitung

1.1 Entwicklung und Bedeutung der elektronischen Zigarette

Die elektronische Zigarette erfreut sich zunehmender Beliebtheit bei großen Teilen der Bevölkerung, sei es als (zusätzliches) Genussmittel, sei es zu dem (selbstgesetzten) Zweck, den Zigarettenkonsum zu reduzieren. Die elektronische Zigarette weist eine längere Historie auf als gemeinhin angenommen, so wurde bereits in den 1960er Jahren in den USA ein Patent für eine „rauchlose, nicht-tabakhaltige Zigarette“ zugelassen (Gilbert, 1965; Eichler et al., 2016). Ihre kommerzielle Entwicklung und Markteinführung erfolgten allerdings erst im Jahr 2004 in China (Goniewicz et al., 2013). In den Jahren 2006 und 2007 wurde sie auf den europäischen und amerikanischen Märkten eingeführt (Noel et al., 2011). Zu Beginn v.a. im Onlinehandel verfügbar, ist sie seit einigen Jahren auch in spezialisierten Fachgeschäften zu erhalten (Nowak et al., 2014). Die Bezeichnungen „elektronische Zigarette“, „E-Zigarette“ und „electronic nicotine delivery device (ENDD)“ sind weitgehend gleichbedeutend (Nowak et al., 2014). Der Konsum der elektronischen Zigarette wird in Deutschland als „dampfen“ (engl. to vape) bezeichnet, ihre Konsumenten als „Dampfer“.

Eine Umfrage in Deutschland aus dem Jahr 2016 ergab, dass knapp 12% der über 14-Jährigen in Deutschland eine E-Zigarette zumindest schon einmal ausprobiert hatten. 1,4% nutzten diese regelmäßig bzw. 2,2% hatten diese in der Vergangenheit regelmäßig genutzt. Die Studie zeigte auch, dass es überwiegend Raucher waren, die die E-Zigarette nutzten. Knapp 33% der Raucher und knapp 25% der ehemaligen Raucher konsumierten die E-Zigarette, hingegen nur 2,7% der Nieraucher (Eichler et al., 2016). Eine Studie mit Umfragen der Jahre 2012 bis 2015 ebenfalls in Deutschland ergab, dass im Jahr 2012 7% der Raucher schon einmal eine elektronische Zigarette ausprobiert hatten; 2014 waren es bereits fast 20%. Allerdings nahm dieser Anteil 2015 wieder etwas ab. Auch hier war der Anteil der Nieraucher, die eine E-Zigarette konsumierten, gering (Schaller et al., 2015). Elektronische Zigaretten werden von dem überwiegenden Anteil ihrer Nutzer als eine weniger gefährliche Alternative zum konventionellen Tabakkonsum wahrgenommen. Ein hoher Anteil der Konsumenten möchte damit einen Rauchstopp versuchen oder ihre Zigarettenzahl reduzieren (Farsalinos et al., 2014; Eichler et al., 2016; Rütger et al., 2016; Schaller et al., 2015). Inwiefern die E-Zigarette als Mittel zur Raucherentwöhnung geeignet ist, ist noch

umstritten. Als erster Ärzteverband weltweit empfahl das Royal College of Physicians seit April 2016 elektronische Zigaretten als mögliches Mittel zum Rauchstopp bei Rauchern, die anderweitig keine Abstinenz erreichen, in Betracht zu ziehen (Britton et al., 2016). Die deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin schätzte in ihrem letzten Positionspapier 2015 die bisherige Evidenz als zu gering ein, um E-Zigaretten als alternative Entwöhnungshilfe zu empfehlen (Nowak et al., 2015). Eine neue, randomisierte, kontrollierte Studie fand eine Überlegenheit gegenüber Nikotinersatzmitteln, doch bleibt zu prüfen, inwieweit solche Daten generalisierbar sind (Hajek et al., 2019). Insgesamt ist noch zu wenig über längerfristige gesundheitliche Risiken der elektronischen Zigarette bekannt, um mit einem hohen Grad an Sicherheit eine Abwägung vorzunehmen.

1.2 Die E-Zigarette

1.2.1 Aufbau und Funktion des Geräts

Die E-Zigarette unterscheidet sich grundlegend von der herkömmlichen Tabakzigarette. Auch unter den E-Zigaretten selbst gibt es bedeutende Unterschiede. Die erste Generation der E-Zigarette, häufig cigalikes genannt, ähnelte im Erscheinungsbild stark der herkömmlichen Tabakzigarette. Sie war meist bereits befüllt und nicht wiederaufladbar, somit meist ein Einwegprodukt. Mit der Einführung der zweiten und nachfolgender Generationen veränderten sich Aussehen und Funktion deutlich (Abbildung 1). Die neuen Geräte sind mit einem wiederaufladbaren Akku ausgestattet, sowie mit einem Tank, der individuell befüllt werden kann. Zur Befüllung wird eine spezielle Flüssigkeit verwendet, die „Liquid“ genannt wird (s. Abschnitt 1.2.2) (El Dib et al., 2017; Farsalinos et al., 2014). Der Tank steht in Kontakt zu einem sogenannten Verdampferkopf. Dieser enthält Glasfaser oder Wolle, über die das Liquid zu den ebenfalls im Verdampferkopf enthaltenen Heizdrähten transportiert wird. Dort wird das Liquid bei Aktivierung auf bis zu 180°C und mehr erhitzt (Costigan und Meredith, 2015). Es erfolgt somit kein Verbrennungsvorgang wie bei konventionellen Zigaretten. Die Aktivierung der E-Zigarette kann durch Zug am Gerät erfolgen. Den entstehenden Unterdruck registriert ein Flusssensor/Mikroprozessor, der daraufhin Strom fließen lässt. Alternativ erfolgt die Aktivierung über Betätigung der Ein-/Aus-Taste oder durch Kombination aus beiden Vorgängen. Durch Erhitzung des Liquids entsteht schließlich Dampf, der über das Mundstück inhaliert wird (El Dib et al., 2017; Farsalinos et al., 2014; Nowak et al., 2014; Goniewicz et al., 2013).

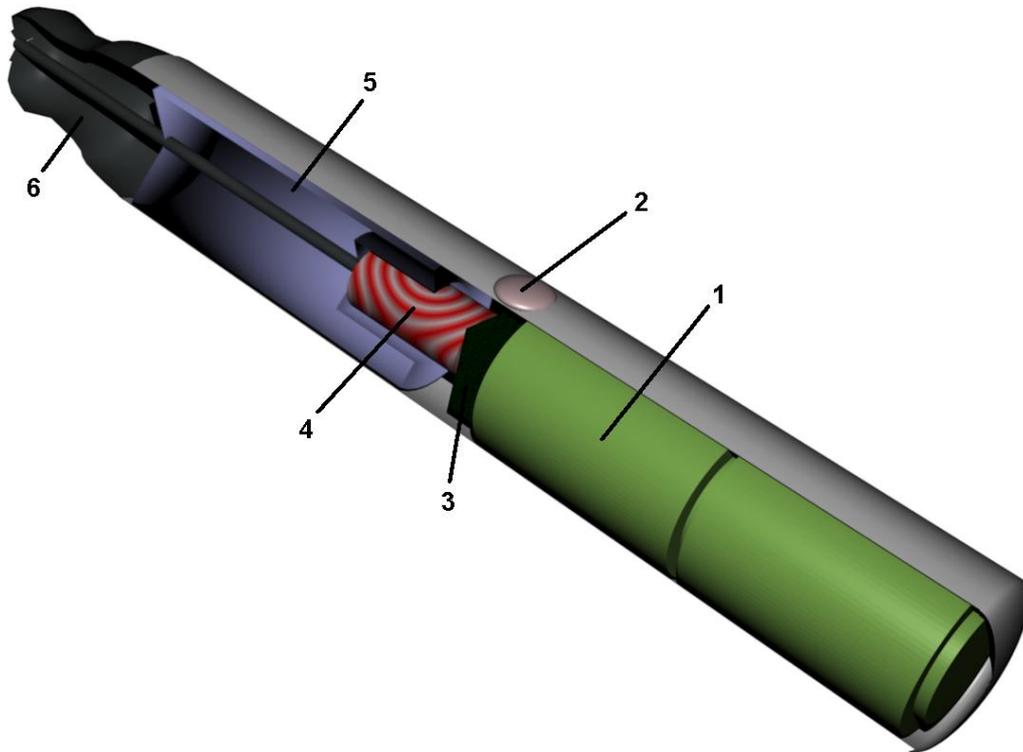


Abbildung 1: Aufbau der elektronischen Zigarette. 1 Akku, 2 Ein-/Aus-Taste, 3 Mikroprozessor, 4 Verdampferkopf mit Heizwendel, 5 wiederbefüllbarer Tank mit Liquid, 6 Mundstück

1.2.2 Liquid

Die Flüssigkeit, die in der E-Zigarette verdampft wird, heißt Liquid. Sie setzt sich aus festen und variablen Bestandteilen zusammen. Zu den festen Bestandteilen gehören die Trägerstoffe. Als Trägerstoff wird meist Glycerin und Propylenglykol verwendet (Jankowski et al., 2017). Diese Trägerstoffe sind bspw. auch in Vernebelungsanlagen der Unterhaltungsindustrie zu finden (Varughese et al., 2005). Zusätzlich enthalten Liquids oft Wasser, Äthanol, andere Zusatzstoffe und verschiedenste Aromen (Jankowski et al., 2017). Die zusätzlichen Stoffe variieren je nach Geschmacksrichtung und Hersteller. Im Jahr 2014 gab es bereits Tausende an unterschiedlichen Geschmacksrichtungen, und die Vielfalt an Liquidsorten nimmt von Monat zu Monat rasch zu, sodass ein unüberschaubares Angebot an verschiedensten Liquids entsteht (Zhu et al., 2014). Die Bandbreite reicht von unterschiedlichen Tabak- bis zu "fruchtigen" und "blumigen" Geschmacksrichtungen (Nowak et al., 2014). Auch ausgefallene Geschmacksrichtungen wie Schokolade, Erdbeere und

Apfelstrudel lassen sich in diesem breiten Angebot finden (Goniewicz et al., 2013). Hinzu kommt, dass Konsumenten die Möglichkeit haben, Liquids selbst zu mischen (Jankowski et al., 2017). Dies erschwert eine Beurteilung der Sicherheit von Liquids zusätzlich. Liquids gibt es wahlweise mit oder ohne Nikotin. Es kann aus unterschiedlichen Nikotinstärken gewählt werden. Meist werden die Liquids als stark (hoher Nikotingehalt), mittel (mittlerer Nikotingehalt), leicht (geringer Nikotingehalt) oder ohne Nikotin angeboten (Goniewicz et al., 2013).

1.2.3 Aktuelle Rechtslage zur E-Zigarette und Liquids in Deutschland

Da sich E-Zigaretten von bisherigen Tabakprodukten wie Zigaretten deutlich unterscheiden, ist auch die rechtliche Einordnung dieser Produkte noch nicht in allen Punkten abschließend geregelt.

Im Rahmen des harmonisierten EU-Binnenmarktes wurden Begriffsbestimmungen und Vorschriften über die Zusammensetzung von E-Zigaretten bzw. der Liquids durch die EU-Institutionen getroffen. Eine entsprechende Regulierung erfolgte durch die EU-Richtlinie 2014/40/EU vom 3. April 2014, welche in Deutschland mit der Verabschiedung des Tabakerzeugnisgesetz¹ (TabakerzG) umgesetzt wurde. Dieses trat im Mai 2017 in Kraft. Der Nikotingehalt von Liquids ist auf eine maximale Konzentration von 20 mg/ml Nikotin begrenzt. Außerdem dürfen Liquids nur noch in Nachfüllbehältnissen, die maximal 10 ml Liquid enthalten, verkauft werden (§ 14 Abs. 1 TabakerzG). Bei der Herstellung ist darauf zu achten, dass nur Inhaltsstoffe hoher Reinheit und ohne gesundheitsgefährdende Wirkung in erhitzter und nicht erhitzter Form verwendet werden (§ 13 TabakerzG). Elektronische Zigaretten müssen Nikotin gleichmäßig abgeben, kinder-, manipulations-, bruch- und auslaufsicher sein und müssen auslauffrei nachgefüllt werden können (§ 14 Abs. 2 u. 3 TabakerzG). Zusätzlich muss ein Beipackzettel beiliegen und ein gesundheitsbezogener Warnhinweis angebracht sein (§ 15 TabakerzG). Der Vertreibende ist zur stichprobenartigen Überprüfung der Produkte in Bezug auf gesundheitliche Auswirkungen verpflichtet (§ 16 TabakerzG).

¹ Tabakerzeugnisgesetz vom 4. April 2016 (BGBl. I S. 569), zuletzt geändert durch Gesetz vom 29. April 2019

Für E-Zigaretten besteht zudem ein Werbeverbot gegenüber Verbrauchern. Dieses umfasst audiovisuelle Werbung, Sponsoringwerbung, Werbung in den Diensten der Informationsgesellschaft und sonstige Werbung, die Kinder und Jugendliche zum Konsum elektronischer Zigaretten verleiten könnte oder die E-Zigarette als gesundheitsförderndes Mittel darstellen könnte (§§ 19-21 TabakerzG). Es gibt bisher, analog zu konventionellen Tabakprodukten, jedoch kein Außenwerbungsverbot, sodass bspw. auf Plakaten weiterhin für E-Zigaretten geworben werden darf.

Ebenfalls trat eine Anpassung der Gesetze im Bereich des Jugendschutzes im April 2016 in Kraft. Seitdem ist die Abgabe und der Konsum von u.a. E-Zigaretten an bzw. durch Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, analog zu Tabakwaren, nicht gestattet (§ 10 Abs. 4 JuSchG²).

Noch weitgehend ungeklärt sind Fragen des Schutzes von nicht-konsumierenden Personen in der Öffentlichkeit. Grundsätzlich unterliegt die Gestattung oder das Verbot von Rauchen und Dampfen dem Hausrecht des Grundstück- bzw. Gebäudeinhaber. Durch diverse Gesetze (u.a. Bundesnichtraucherschutzgesetz³, Bayerisches Gesetz zum Schutz der Gesundheit⁴, § 5 ArbStättV⁵) wird der Inhaber des Hausrechts in einigen Fällen (z.B. Bahnhöfe, Gaststätten) jedoch verpflichtet, Rauchverbote einzurichten und zu vollziehen. Wörtlich genommen gilt dies nur für Rauchen bzw. Tabakkonsum, was auch dadurch begründet ist, dass diese Gesetze erlassen wurden, bevor E-Zigaretten in relevantem Ausmaß konsumiert wurden. Es liegt somit eine planwidrige Gesetzeslücke vor. Der Umgang mit dieser ist nicht abschließend geklärt. So vertritt das Oberverwaltungsgericht Nordrhein-Westfalen die Auffassung, dass ein Gastwirt nicht aufgrund des Landes-Nichtraucherschutzgesetzes zum Verbot von E-Zigaretten-Konsum in seinen Räumlichkeiten angehalten werden kann und begründet dies unter anderem damit, dass vom Dampfen kein gesundheitsschädlicher Effekt auf die Unbeteiligten ausgehe (Urteil vom 4.11.14 OVG NRW, Az. 4 A 775/14). Genauso wäre jedoch

² Jugendschutzgesetz vom 23. Juli 2002 (BGBl. I S. 2730), zuletzt geändert durch Gesetz vom 10. März 2017

³ Bundesnichtraucherschutzgesetz vom 20. Juli 2007 (BGBl. I S. 1595)

⁴ Gesetz zum Schutz der Gesundheit vom 23. Juli 2010 (GVBl. S. 314)

⁵ Arbeitsstättenverordnung vom 12. August 2004 (BGBl. I S. 2179), zuletzt geändert durch Verordnung vom 18. Oktober 2017

unter Bezugnahme auf die durchaus unsichere Studienlage hierzu auch eine teleologische Extension denkbar, zumal auch die Regelungen bei Werbung und Jugendschutz zeigen, dass der Gesetzgeber eine Analoganwendung durchaus präferiert.

1.3 Physiologischer Hintergrund

1.3.1 Auswirkungen auf die Lungenfunktion

1.3.1.1 Kurzfristige Auswirkungen

Zum Zeitpunkt des Studienentwurfs lagen noch keine Langzeitdaten klinischer Parameter zum E-Zigarettenkonsum vor. Jedoch war bekannt, dass E-Zigaretten-Nutzer häufig über Symptome klagen, einschließlich solcher des Respirationstraktes (Hua et al., 2013). Denkbar wäre, dass durch den nicht vorhandenen Verbrennungsprozess in der E-Zigarette ein weniger schädlicher Effekt auf die Lunge vorliegt als bei konventionellem Tabakkonsum. Andererseits ist das inflammatorische Potential der Aromastoffe und anderen Ingredienzien nicht bekannt. Dass ein solches im Prinzip vorhanden ist, belegen Zellkulturstudien (Lerner et al., 2015).

Studien zu kurzfristigen bzw. akuten Auswirkungen auf konventionelle Lungenfunktionsparameter erbrachten unterschiedliche Ergebnisse. Flouris und Mitarbeiter untersuchten 15 Raucher und 15 Nieraucher. Bei den Rauchern wurden in drei Sitzungen eine Kontrolle mit nicht angezündeten Zigaretten, das Rauchen von Tabakzigaretten und das Rauchen von E-Zigaretten verglichen. Bei den Nierauchern wurde analog dazu die Passivrauchexposition untersucht. Im Gegensatz zu Tabakzigaretten fanden sich bei E-Zigaretten keine signifikanten Veränderungen in den konventionellen Lungenfunktionsparametern oder dem Differentialblutbild (Flouris et al., 2013; Flouris et al., 2012). Eine weitere Studie zu akuten Auswirkungen nikotinfreier E-Zigaretten auf 10 Nichtraucher und 10 Raucher konnte keine Veränderungen bzgl. FeNO nachweisen. Bei Rauchern zeigte sich ein Abfall von FEV₁ und FEF₂₅ nach Konsum nikotinfreier E-Zigaretten, während bei Nichtrauchern keine Veränderungen auftraten (Ferrari et al., 2015). In der 2017 erschienenen, kurzfristig angelegten Studie von D´Ruiz et al. zeigte sich 5 Tage nach Umstieg von Tabak- auf E-Zigarette ein Anstieg von FeNO unter Umsteigern, die ausschließlich E-Zigarette dampften und Probanden, die einen vollständigen Rauchstopp durchführten. Bei einer kleinen Untergruppe der Umsteiger, die ausschließlich E-Zigaretten konsumierte,

konnte ein leichter Anstieg von FVC nachgewiesen werden, ein Anstieg von FEV₁ zeigte sich bei einem Teil der vollständigen Umsteiger und bei einem Teil, der parallel E- und konventionelle Zigarette nutzte. Insgesamt waren diese Effekt jedoch gering und bei einem Großteil der Teilnehmer statistisch nicht signifikant (D´Ruiz et al., 2017). Vardavas und Kollegen untersuchten 30 Raucher, die eine E-Zigarette "dampften". Als Kontrolle wurden 10 Probanden herangezogen, die eine E-Zigarette ohne Kartusche nutzten. Die Untersucher fanden einen kleinen, aber signifikanten Anstieg des respiratorischen Widerstands mittels impulsoszillometrischer Messung, ferner kam es zu einer Abnahme des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids als potenziellem Entzündungsmarker oder Marker der mukosalen Durchlässigkeit. Es konnten keine signifikanten Effekte auf Lungenfunktionsparameter mittels spirometrischer Messungen nachgewiesen werden (Vardavas et al., 2012). In einer anderen Studie wurde im Gegensatz dazu ein Anstieg von FeNO nach intensivem Gebrauch von E-Zigaretten mit nikotinhaltigen Liquids beobachtet (Schober et al., 2014). In beiden Fällen wurden akute Effekte untersucht, die innerhalb weniger Minuten oder ca. 2 Stunden nach Inhalation auftraten. Diese Heterogenität konnte auch durch die Arbeit von Marini und Mitarbeitern nicht aufgelöst werden (Marini et al., 2014). Welche Effekte auf die Atemwegempfindlichkeit (bronchiale Hyperreaktivität, BHR) beim Menschen ohne bekannte Atemwegserkrankungen auftreten, ist bislang unbekannt. Solche Effekte wurden in der vorliegenden Studie erstmalig untersucht.

1.3.1.2 Spezielle Patientenkollektive

Lappas und Kollegen untersuchten die akuten Auswirkungen des Dampfens auf den respiratorischen Widerstand und FeNO bei gesunden Rauchern und Rauchern mit mildem Asthma bronchiale. Es fand sich ein Anstieg des respiratorischen Widerstands und eine Abnahme von FeNO kurz nach E-Zigarettenkonsum sowohl unter Asthmatikern als auch bei den gesunden Rauchern. Diese Effekte waren bei Asthmatikern ausgeprägter und länger anhaltend (Lappas et al., 2018).

Eine retrospektive Studie über rauchende Asthmatiker, die auf E-Zigarettenkonsum umstellten, zeigte signifikante Verbesserungen von Lungenfunktion und bronchialer Hyperreagibilität (Methacholinprovokationstest). Hierzu wurden die Daten von 18 leichten bis moderaten Asthmatikern ausgewertet, die vollständig (10 Probanden) oder teilweise (8 Probanden) auf E-Zigarettenkonsum umstiegen. Nach 12 Monaten verbesserten sich die

Lungenfunktionsparameter FEV_1 , FEF_{25-75} und bronchiale Hyperreagibilität signifikant. FVC verbesserte sich ebenfalls signifikant, allerdings nur bei Konsumenten, die gleichzeitig E-Zigaretten und Tabakzigaretten rauchten. Zusätzlich zeigten die Daten, dass eine deutliche Reduktion des konventionellen Tabakkonsums unter allen Probanden stattfand (Polosa et al., 2014). In einer Anschlussstudie wurde der positive Effekt eines Umstiegs auf E-Zigarette unter rauchenden Asthmatikern bestätigt (Polosa et al., 2016).

Polosa und Kollegen analysierten in einer retrospektiven Studie über 24 Monate u.a. Anzahl konsumierter Tabakzigaretten und Exazerbationsrate von COPD-Patienten, die die E-Zigarette nutzten. Neben einem signifikanten Rückgang der Anzahl konventioneller Zigaretten zeigte sich eine signifikant geringere Häufigkeit von Exazerbationen in der E-Zigarettengruppe sowie eine bessere körperliche Belastbarkeit. Eine geringere Exazerbationsrate ließ sich auch bei Patienten, die parallel elektronische und konventionelle Zigarette nutzten, nachweisen. Diese Untersuchung deutete auf im Vergleich zur Tabakzigarette weniger abträgliche Effekte der E-Zigarette hin. Die Ergebnisse einer Nachfolgerstudie von Polosa und Mitarbeitern wiesen ebenfalls in diese Richtung (Polosa et al., 2016; Polosa et al., 2018).

Auch wenn es sich hier um spezielle Patientenkollektive handelt, geben diese Studien Anlass zur Annahme, dass eine Verbesserung funktioneller Parameter auftreten könnte, wenn Personen von Tabak- auf E-Zigarettenkonsum umsteigen, selbst dann, wenn kein vollständiger Rauchstopp erreicht wurde.

1.3.1.3 Mittel- und langfristige Auswirkungen

Cibella und Kollegen konnten in einer über ein Jahr angelegten Studie, in der Raucher auf elektronische Zigaretten mit und ohne Nikotingehalt umstiegen, keine Effekte auf Einsekundenkapazität und Vitalkapazität nachweisen. Ein positiver Effekt zeigte sich jedoch bzgl. FEF_{25-75} unter Umsteigern, die nur E-Zigaretten konsumierten. Der Anstieg von FEF_{25-75} ging mit einer Verbesserung bronchialer Symptome einher (Cibella et al., 2016).

In der Untersuchung von Meo et al. erfolgte ein Vergleich von konventionellen Lungenfunktionsparametern und FeNO zwischen gesunden regelmäßigen E-Zigaretten-Nutzern (mindestens 6 Monate regelmäßiger Konsum, kein vorausgehender Tabakkonsum) und gesunden Nierauchern/-dampfern. Hier zeigte sich eine signifikante Verringerung von

FEV₁, Tiffeneau-Index FEV₁/FVC und der Flüsse in den kleinen Atemwegen (u.a. FEF₅₀) in der E-Zigarettengruppe. Für FeNO konnte ein Trend zu geringeren FeNO-Leveln festgestellt werden, jedoch ohne statistische Signifikanz (Meo et al., 2018). Diese Studie deutete darauf hin, dass bei Nierauchern ein abträglicher Effekt der E-Zigarette vorhanden sein könnte.

In einer 2018 veröffentlichten Studie über 24 Monate stiegen 209 Probanden (vorausgehender E-Zigaretten- oder Tabakzigarettenkonsum) auf ein bestimmtes E-Zigarettenmodell um. U.a. wurden in dieser Untersuchung die Lungenfunktionswerte FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ und PEF erfasst. Bei den Teilnehmern war eine geringgradige, jedoch statistisch signifikante Abnahme von FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ und PEF zu verzeichnen. Diese wurde jedoch als klinisch nicht relevant gewertet, sondern vielmehr im Rahmen der mit dem zunehmenden Lebensalter abnehmenden Lungenfunktion gedeutet (Walele et al., 2018).

Die Lungenfunktion muss jedoch im Kontext von Symptomen und anderen Charakteristika des Bronchialsystems gesehen werden. Dazu gehört vor allem die bronchiale Überempfindlichkeit (BHR), von der bekannt ist, dass sie durch inhalative Noxen der Umwelt oder des Arbeitsplatzes, aber auch durch Zigarettenrauchen erhöht werden kann. Eine BHR geht häufig mit Symptomen wie chronischem Husten einher, wie er etwa nach einem Infekt oder bei Asthmatikern auftritt. Oft ist dabei auch das FeNO erhöht. Bisherige Daten legen nahe, dass ähnliche Symptome beim Gebrauch von E-Zigaretten auftreten können (Hua et al., 2013). Die Studien geben allerdings keine Hinweise darauf, wie sich die Umstellung von konventionellem Tabakkonsum zu E-Zigarettenkonsum längerfristig auf die Kombination der genannten Parameter auswirken könnte. Denkbar ist beispielsweise, dass sich eine durch Zigaretten hervorgerufene BHR vermindert, aber auch, dass sie sich erhöht. Diese Änderungen sollten mit solchen der Lungenfunktion und von FeNO korrelieren.

1.3.2 Auswirkungen auf die unspezifische Entzündung der Lunge und bronchiale Reagibilität

Verschiedene experimentelle Studien deuten darauf hin, dass die Liquids elektronischer Zigaretten (E-Liquids) einen ungünstigen Effekt auf die Lunge haben könnten. Wu und Kollegen untersuchten ihre Wirkung auf humane Epithelzellen der Atemwege von gesunden Nichtrauchern. Dabei zeigte sich unter anderem, dass die Produktion von pro-entzündlichen Zytokinen (IL-6) und die Infektion mit HRV (humanes Rhinovirus) zunahmen. Die Zugabe von Nikotin zu den Liquids verstärkte diesen Effekt noch (Wu et al., 2014). Dies bestätigte sich in

einer Untersuchung von Sussan und Mitarbeitern. In Mäusen, die E-Zigarettdampf ausgesetzt waren, zeigte sich u.a. eine höhere Anfälligkeit für bakterielle (*Streptokokkus pneumoniae*) und virale (Influenza A) Infektionen (Sussan et al., 2015). Auch in der Untersuchung von Schweitzer et al. konnte ein vom Nikotingehalt abhängiger verstärkter pro-entzündlicher Einfluss von E-Zigaretten-Dampf auf die Barrierefunktion des Bronchialepithels nachgewiesen werden (Schweitzer et al., 2015). Larcombe und Kollegen schließlich bestätigten diese Effekte in einer Untersuchung an Mäusen, die 8 Wochen lang Tabakrauch oder E-Zigarettdampf ausgesetzt waren. In beiden Fällen ließen sich Auswirkungen auf das Bronchialsystem nachweisen. Mäuse, die Liquids auf Glycerinbasis exponiert waren, zeigten u.a. ein vermehrtes Ansprechen auf Methacholin (Larcombe et al., 2017).

In eine ähnliche Richtung deuten die Ergebnisse von Staudt und Mitarbeitern. In dieser Studie wurde bei zehn gesunden Nichtrauchern der kurzfristige Effekt des „Dampfens“ u.a. auf die Atemwege untersucht. Mittels Bronchoskopie erfolgte der Gewinn einer Probe aus dem Lungenepithel vor Konsum und kurzfristig nach Konsum von E-Zigaretten. Hierbei konnten bei allen Teilnehmern Veränderungen bei Transkriptom von Lungenepithel und Alveolarmakrophagen im Bronchialepithel nachgewiesen werden (Staudt et al., 2018). Einen negativen Effekt von elektronischen Zigarettdampf auf Alveolarmakrophagen wies auch die Studie von Scott et al. nach (Scott et al., 2018). Przybyla und Kollegen konnten an einem experimentellen Surfactant-Modell zeigen, dass der Dampf elektronischer Zigaretten zwar eine Veränderung des Surfactans bewirkt, die Oberflächenspannung nahm aber nur unter Exposition von Tabakrauch signifikant ab (Przybyla et al., 2017).

Eine mögliche proinflammatorische Auswirkung von E-Zigarettdampf auf die mukoziliäre Clearance von Atemwegsepithel wiesen Carson und Mitarbeiter nach (Carson et al., 2017). In der Studie von Lerner und Mitarbeiter wurde ebenfalls die Auswirkung von Aerosolen aus E-Zigaretten auf humane Epithelzellen der Atemwege untersucht. Auch hier kam es zu einer vermehrten Zytokinproduktion. Weiterhin zeigten Fibroblasten aus humanem Lungengewebe morphologische Veränderungen und Stressreaktionen unter Einfluss der E-Liquids. Bei Mäusen, die den Aerosolen einer E-Zigarette ausgesetzt wurden, erhöhte sich die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen, und der Glutathionspiegel sank auf ein kritisches Niveau (Lerner et al., 2015). In der Untersuchung von Gerloff et al. fand sich ein

proinflammatorischer Effekt (u.a. erhöhte IL-8-Produktion) und eine Beeinträchtigung der Barrierefunktion von humanem Lungengewebe abhängig von der Exposition gegenüber verschiedenen Liquid-Aromastoffen (Gerloff et al., 2017). Die Ergebnisse von Lim und Kollegen deuteten in eine ähnliche Richtung. Sie untersuchten die Auswirkung der E-Liquids auf Entzündung und Überempfindlichkeit der Atemwege im Zusammenhang mit allergischem Asthma. Dazu applizierten sie Mäusen, die zuvor auf Ovalbumin sensibilisiert worden waren, intratracheal die verdünnte Flüssigkeit aus elektronischen Zigaretten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Entzündung und die Hyperreaktivität der Atemwege verschlimmert wurden. Außerdem zeigte sich eine verstärkte Produktion von Zytokinen und Ovalbumin-spezifischem IgE (Lim und Kim, 2014).

Zusammen mit den Daten zum exhalieren Stickstoffmonoxid deuten die genannten Studien darauf hin, dass E-Zigaretten einen Entzündungsprozess in der Lunge auslösen oder fördern sowie die Lungenfunktion und Empfindlichkeit der Atemwege beeinflussen können. Daher erschien es sinnvoll, die genannten Parameter in ihrer Gesamtheit in einer Studie am Menschen zu erfassen.

1.4 Fragestellung der vorliegenden Studie

Die zum Zeitpunkt der Studienplanung vorliegenden Studienergebnisse ließen keine validen Rückschlüsse darauf zu, wie sich eine Umstellung auf die E-Zigarette mittelfristig bei Neukonsumenten auswirkt, was Atemwegsentzündung und -empfindlichkeit betrifft. Daher wurden in der vorliegenden Studie bei Umsteigern vor Beginn des Gebrauchs von E-Zigaretten sowie drei Monate später spirometrische Parameter und das exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO) gemessen, ferner ein Mannitol-Provokationstest zur Erfassung der bronchialen Hyperreagibilität (BHR) durchgeführt. Zusätzlich wurden mittels Fragebögen Informationen über das Rauch- und Dampfverhalten zum Umstiegszeitpunkt und zur Folgevisite erhoben. In den Fragebögen wurde neben dem bisherigen Tabakkonsum erfasst, wieviele Umsteiger die E-Zigarette dauerhaft nutzten, ob ein paralleler Konsum von Tabak- und E-Zigaretten erfolgte, oder ob eine Rauchreduktion bzw. -abstinenz erreicht wurde. Um die Angaben der Studienteilnehmer zum Rauch- und Dampfverhalten soweit als möglich zu verifizieren, erfolgten zu beiden Studienvisiten Messungen des exhalieren CO sowie des Cotinins im Urin. Auf diese Weise sollte eruiert werden, in welcher Beziehung

Lungenfunktion, BHR und FeNO zueinander sowie zum Gebrauch von konventionellen und E-Zigaretten stehen.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie verändert sich die Lungenfunktion in Form der Spirometrie in Abhängigkeit vom Gebrauch der E-Zigarette mit oder ohne zusätzlichen Konsum von Tabakzigaretten?
- Wie verändert sich das exhalierte, endogen erzeugte Stickstoffmonoxid FeNO in Abhängigkeit vom Gebrauch der E-Zigarette mit oder ohne zusätzlichen Konsum von Tabakzigaretten?
- Wie verändert sich die bronchiale Reaktivität auf den unspezifischen Stimulus Mannitol (BHR) in Abhängigkeit vom Gebrauch der E-Zigarette mit oder ohne zusätzlichen Konsum von Tabakzigaretten?
- In welcher Beziehung stehen die genannten Messgrößen zueinander?
- Geht insbesondere eine Veränderung der BHR mit Veränderungen von FeNO einher?
- Wie verändert sich der Tabakkonsum in Abhängigkeit vom Umstieg zur E-Zigarette?
- Wie stellt sich das Spektrum des Konsums von E-Zigaretten und des Tabakkonsums in einer Beobachtungsstudie dar?
- Geben die Beobachtungen Hinweise darauf, dass sich über längere Sicht eine Atemwegserkrankung im Sinne eines Asthmas oder einer COPD entwickeln könnte?
- Gibt es einzelne Personen, die durch besonders markante Änderungen auffallen?

Die parallele Erfassung dieser Parameter sollte es ermöglichen, einen besseren Einblick in die mittelfristig zu erwartenden gesundheitlichen Auswirkungen des E-Zigarettenkonsums zu gewinnen und einige Effekte eines Umstiegs von Tabakkonsum auf elektronische Zigaretten zu verfolgen. Dem lag die Absicht zugrunde, die Auswirkungen auf die Lungengesundheit besser einschätzen zu können. Ferner wurden Hinweise darauf erwartet, ob E-Zigaretten als Raucherentwöhnungshilfe im Vergleich zu etablierten Hilfsmitteln für unbedenklich erklärt werden können oder ob sich im Vergleich zu diesem möglichen positiven Aspekt gesundheitlich abträgliche Wirkungen nachweisen lassen.

2 Methodik

2.1 Verwendete Erfassungsmethoden

2.1.1 Exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)

2.1.1.1 Vorkommen und Bedeutung des exhalierendes Stickstoffmonoxids (FeNO)

Stickstoffmonoxid (NO) findet sich bspw. in Autoabgasen und Zigarettenrauch. Jedoch kommt es auch natürlicherweise im menschlichen Körper vor, u.a. entsteht es in der Lunge. Das bronchial erzeugte NO wird als diagnostischer Marker für entzündliche Veränderungen der Atemwege eingesetzt und wird als fraktionale Konzentration des exhalierendes Stickstoffmonoxids (FeNO) in der Ausatemluft gemessen (Dweik et al., 2011). Die Referenzwerte sind u.a. abhängig von Geschlecht, Atopiestatus und Raucherstatus. Männer weisen höhere FeNO-Werte auf als Frauen. Bei Atemwegserkrankungen, z.B. Asthma bronchiale, erhöht sich der NO-Gehalt in Verbindung mit dem Prozess der eosinophilen Entzündung. Bei Rauchern hingegen erniedrigt sich FeNO (Travers et al., 2007; Toren et al., 2017; Xu et al., 2016; Olivieri et al., 2006). Zwischen ehemaligen Rauchern (Rauchstopp vor mindestens einem Jahr) und Nierauchern besteht kein signifikanter Unterschied der FeNO-Werte (Toren et al., 2017).

2.1.1.2 Messung von FeNO

Die Messung des exhalierendes NO erfolgte gemäß ATS-Leitlinien (American Thoracic Society, European Respiratory Society, 2005). Es handelte sich um eine Online-Messung, d.h. die NO-Werte wurden während der Messung ermittelt, und das FeNO wurde bei einer Ausatemrate von 50 mL/s mittels eines Chemilumineszenzanalysators (Eco Medics CLD 88 sp) in je nach Übereinstimmung zwei- bis dreimaliger langsamer Ausatmung erfasst. Alle Messungen erfolgten in sitzender Position ohne Nasenklemme, um einen Verschluss des Gaumensegels zu gewährleisten. Um eine möglichst gute Mitarbeit der Probanden zu erzielen, wurde die aktuelle Ausatemrate über ein visuelles und akustisches Biofeedback zurückgemeldet.

2.1.2 Spirometrie

2.1.2.1 Grundlagen

Spirometrie ist ein Verfahren zur Messung von Volumina, die ein Mensch maximal ein- und ausatmen kann. Es ist ein Routineverfahren, das große Bedeutung in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Lungenerkrankungen hat. Gemessen werden Volumina und Atemwegsflüsse. Grenzen weist die Spirometrie in Bezug auf die Erfassung des gesamten Lungenvolumens (Totale Lungkapazität, TLC) oder der funktionellen Residualkapazität (FRC) auf. Diese Parameter können mit einer Spirometrie nicht erfasst werden, und für weitergehende Fragestellungen ist der Einsatz zusätzlicher diagnostischer Mittel nötig. Im Folgenden werden die in der Studie erhobenen Messparameter erklärt (Criece et al., 2006; Miller et al., 2005; American Thoracic Society, 1995):

Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Die forcierte Vitalkapazität (FVC) ist das Volumen, das nach maximaler Inspiration mit größtmöglicher Anstrengung ausgeatmet werden kann. Die Angabe erfolgt in Litern (L).

Einsekundenkapazität (FEV₁)

Die Einsekundenkapazität beschreibt das Volumen, das nach maximaler Inspiration in der ersten Sekunde der Expiration mit größtmöglicher Anstrengung ausgeatmet werden kann. Die Angabe erfolgt in Litern. Die Ermittlung der Einsekundenkapazität spielt in der Diagnostik obstruktiver Lungenerkrankungen eine wichtige Rolle.

Tiffenau-Index/relative Einsekundenkapazität (FEV₁/FVC)

Der Tiffenau-Index ist das Verhältnis von FEV₁ zu FVC in Prozent. Eine Verminderung des Tiffenau-Indexes kann auf eine Obstruktion hinweisen.

Spitzenfluss (Peak expiratory flow, PEF)

Der Peak expiratory flow (PEF) ist der maximale Ausatemstrom, der mit größtmöglicher Anstrengung nach maximaler Einatmung während der Ausatmung erreicht werden kann. Der PEF-Wert wird in Litern pro Sekunde gemessen. Der PEF ist in der Diagnostik und vor allem in der Verlaufskontrolle obstruktiver Lungenerkrankungen bedeutend.

Forcierte expiratorische Flüsse (Forced expiratory flow) FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅

Die forcierten expiratorischen Flüsse FEF₂₅, FEF₅₀ und FEF₇₅ geben die Atemstromstärken an, die nach jeweils 25, 50 und 75% der ausgeatmeten FVC gemessen werden. Die forcierten expiratorischen Flüsse werden in Litern pro Sekunde angegeben. Pathologische Werte können Hinweise auf Veränderungen vor allem in den kleinen Atemwegen geben.

Mittlere maximale expiratorische Atemstromstärke (FEF₂₅₋₇₅)

Die mittlere maximale expiratorische Atemstromstärke (FEF₂₅₋₇₅) bezeichnet die maximale Atemstromstärke, die zwischen 25% und 75% der FVC erreicht wird. Wie die forcierten expiratorischen Flüsse kann FEF₂₅₋₇₅ einen Hinweis auf eine obstruktive Atemwegserkrankung geben.

2.1.2.2 Durchführung der Spirometrie

Die Durchführung der Spirometrie erfolgte gemäß ATS-Kriterien (American Thoracic Society, 1995). Verwendet wurde das ultraschallbasierte Spirometer EasyOne 2010 (ndd Medical Technologies, Schweiz). Alle Messungen erfolgten in sitzender Position und unter Verwendung einer Nasenklemme. Die Probanden wurden angeleitet, nach maximaler Inspiration schlagartig und vollständig auszuatmen. Das Manöver wurde mindestens drei Mal oder öfter wiederholt, bis mindestens zwei reproduzierbare Ergebnisse vorlagen (Unterschied von FEV₁ und FVC der besten zwei Ergebnisse nicht mehr als 5%). Verwertet wurde das beste Manöver. Falls durch fehlerhafte Mitarbeit oder Erschöpfung des Probanden keine zwei gleichwertigen Messergebnisse erzielt werden konnten, wurde ebenfalls das beste der Messergebnisse verwandt.

2.1.3 Mannitol-Provokation

2.1.3.1 Grundlagen des Tests

Der Mannitol-Provokationstest ist ein indirekter Provokationstest. Mannitol ist ein Zuckeralkohol und wird im Bronchialsystem nach Inhalation als Pulver nicht absorbiert. Es führt auf der Oberfläche der Atemwege zu einer Osmolaritätsänderung und in der Folge zu einer Mediatorfreisetzung aus den Zellen glatter Atemwegsmuskulatur und zu Stimulation von Entzündungszellen. Dies führt zur unspezifischen Reizwirkung. Der Mannitol-Provokationstest ist ein etabliertes und sicheres Verfahren in der Diagnostik des Asthma

bronchiale und in vielen Studien erprobt (Lee et al., 2017). Die Arbeit von Stolz et al. zeigte, dass Raucher eine im Gegensatz zu Nichtrauchern vermehrte Überempfindlichkeit gegenüber Mannitol aufweisen können und diese nach Rauchstopp abnimmt. Dabei reduzierte sich die Überempfindlichkeit bereits 3 Monate nach Beendigung des Rauchens signifikant (Stolz et al., 2007). Daraus wurde geschlossen, dass Mannitol möglicherweise besser als Methacholin geeignet ist, eine relativ kurzfristige Veränderung der bronchialen Empfindlichkeit nach Umstieg auf E-Zigaretten zu erfassen.

2.1.3.2 Testdurchführung

Verwendet wurde der Mannitol-Provokationstest „Aridol“ von Pharmaxis (Pharmaxis Pharmaceuticals Limited, Vereinigtes Königreich). Die Testdurchführung erfolgte nach einem standardisierten Protokoll laut Anweisung des Herstellers. Das Mannitol, enthalten in pulvergefüllten Kapseln, wurde mittels eines Inhalators über maximal neun Stufen inhaliert. Die erste Kapsel war eine Placebokapsel (ohne Inhalt). Die folgenden Kapseln enthielten steigende Konzentrationen von Mannitol: 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 2 Kapseln zu je 40mg, 4 Kapseln zu je 40mg, 4 Kapseln zu je 40mg, 4 Kapseln zu je 40mg.

Nach Inhalation der Leerkapsel wurde die Ausgangs-Einsekundenkapazität in dreimaliger Wiederholung bestimmt. Dieser FEV₁-Wert diente als Bezugsgröße für einen Testabbruch und somit eine positive Reaktion auf Mannitol. Bei einem mindestens 15%igen Abfall von FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert oder einem mindestens 10%igen Abfall von FEV₁ zwischen zwei Stufen wurde der Test abgebrochen und als positive Reaktion gewertet. Die Inhalation des Mannitol-Pulvers erfolgte mit einer Nasenklemme und möglichst zügig. Falls die Kapsel nicht vollständig leer war, wurde der verbliebene Inhalt inhaliert. Nach Inhalation wurde der Patient angehalten, fünf Sekunden die Luft anzuhalten. Danach erfolgte eine Pause von 60 Sekunden. Nach dieser wurde der FEV₁-Wert erneut spirometrisch erfasst. Falls die Abbruchkriterien nicht erfüllt waren, wurde der Test in der oben beschriebenen Weise solange fortgesetzt, bis die vollständige Dosis Mannitol (635mg) inhaliert war. Bei positiver Reaktion konnte der Proband zur Beschleunigung der Erholung einen Bronchodilatator (Salbutamol) inhalieren. Der Proband durfte die Untersuchungsräume erst verlassen, wenn der Ausgangs-FEV₁-Wert annähernd wieder erreicht war (Abbildung 2).

Zusätzlich wurde während des Tests erfasst, ob und wie stark ausgeprägt Husten während der Provokation auftrat. Husten ist ein sehr häufiges Phänomen während des Mannitol-

Provokationstests und kommt bei ca. 83% der Untersuchten vor (Lee et al., 2017). Unterschieden wurde dabei in inspiratorisch und expiratorisch auftretenden Husten, gemessen mittels einer semiquantitativen Skala (kein, kaum, mäßig, stark; Test musste wegen sehr starkem Husten abgebrochen werden).

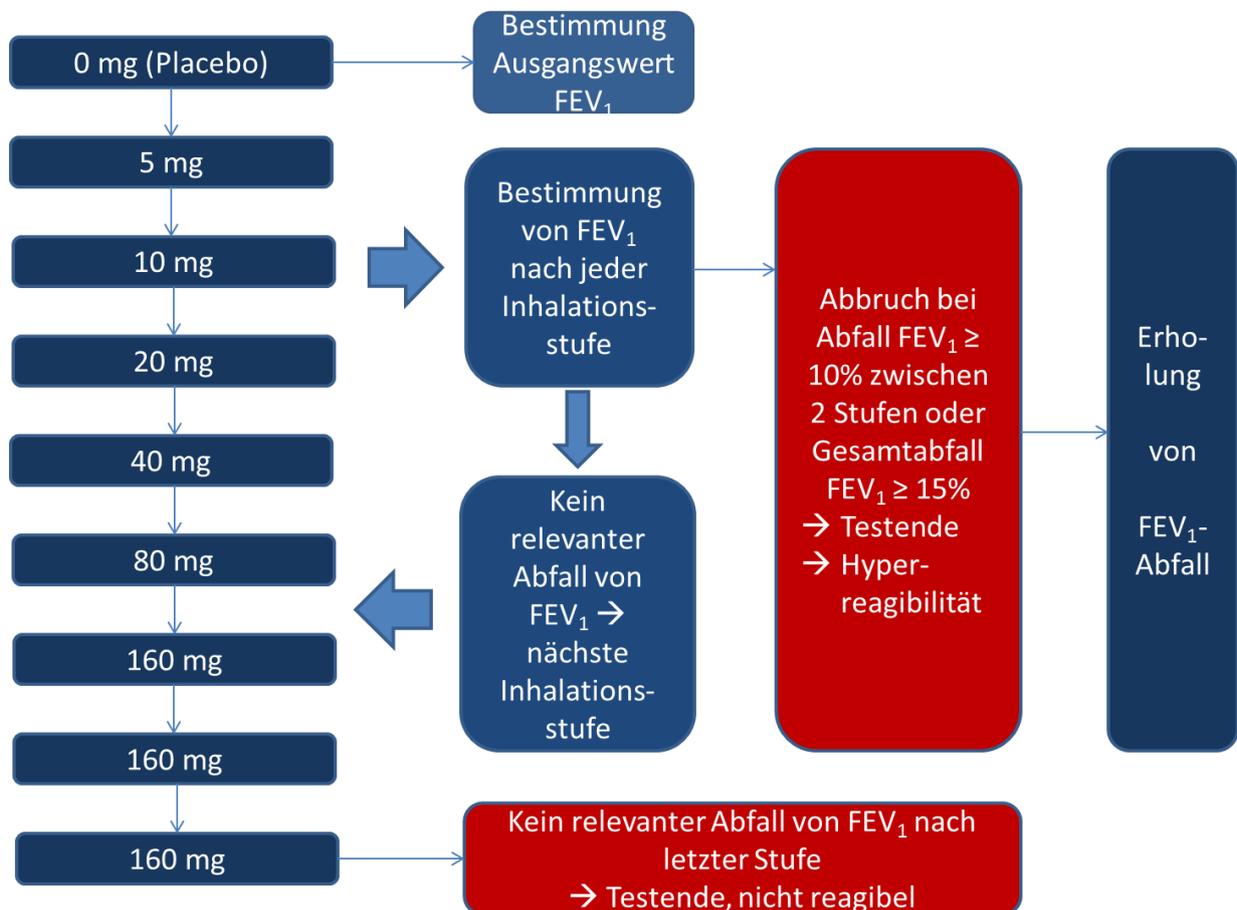


Abbildung 2: Schema des Ablaufs des Mannitol-Provokationstests

2.1.4 Kohlenmonoxid-Gehalt der Ausatemluft

2.1.4.1 Vorkommen und Bedeutung von Kohlenmonoxid (CO)

Kohlenmonoxid (CO) ist ein geruch- und farbloses toxisches Gas und entsteht während Verbrennungsprozessen. Es findet sich bspw. in Autoabgasen, Verbrennungsanlagen und im konventionellen Zigarettenrauch (Hrabovsky et al., 2017). Durch Umweltemissionen ist auch bei Nichtrauchern CO in der Ausatemluft nachweisbar. Verglichen mit Nichtrauchern jedoch weisen Raucher in der Regel deutlich erhöhte CO-Werte in der Ausatemluft auf. Das Verfahren der Messung des exhalieren Kohlenmonoxids wird daher, zusätzlich zu Verfahren

zum Nachweis von Nikotin oder seinen Abbauprodukten, in der Raucherentwöhnung zur Kontrolle des Raucherstatus genutzt (Jarvis et al., 1987). Neben der einfachen Durchführbarkeit besteht ein Vorteil darin, dass das Verfahren von Nikotinersatztherapien unbeeinflusst bleibt. CO wird über 24 Stunden abgebaut und besitzt eine Halbwertszeit von wenigen Stunden. Aus diesem Grunde eignet sich die Überprüfung des CO-Gehalts in der Ausatemluft v.a. für den kurzfristigen Nachweis einer Abstinenz bzw. den fortgeführten Konsum von Tabakzigaretten (Cropsey et al., 2014).

2.1.4.2 Messung von ausgeatmetem Kohlenmonoxid (exhaled carbon monoxide, eCO)

Die Messung des CO-Gehalts der Ausatemluft erfolgte nichtinvasiv mittels des CO-Atemtestgeräts Bedfont Micro Smokerlyzer/Senko BMC-2000. Der Proband wurde dazu angeleitet, tief einzuatmen, 10 Sekunden die Luft anzuhalten und dann langsam in das Gerät auszuatmen.

2.1.5 Cotinin

2.1.5.1 Bedeutung von Cotinin

Für einen längerfristigen Nachweis einer Tabakabstinenz eignet sich die Bestimmung von Cotinin, einem Nikotinabbauprodukt. Im Vergleich zu eCO weist es eine längere Halbwertszeit von ca. 10-30 Stunden auf, zeigt also über einen längeren Zeitraum, etwa einige Tage bis zu einer Woche, den Konsum oder die Abstinenz von Tabakprodukten an. Es gibt verschiedene Methoden zur Bestimmung von Cotinin, und es kann im Speichel, Plasma und Urin nachgewiesen werden. Ein Nachteil ist, dass der Cotinin-Spiegel durch Nikotinersatztherapien beeinflusst wird und durch anderweitige Zufuhr von Nikotin der Spiegel trotz Abstinenz von Tabakprodukten erhöht sein kann (SRNT, Subcommittee on Biochemical Verification, 2002; Cropsey et al., 2014; Jarvis et al., 1987).

2.1.5.2 Messung von Cotinin im Urin

Die Messung des Cotinins erfolgte im Urin. Die Urinproben wurden unmittelbar nach Abgabe bei -20°C tiefgefroren. Nach Auftauen der Proben und Festphasenextraktion erfolgte die Bestimmung des Cotiningehalts nach gaschromatographischer Auftrennung mittels Massenspektrometer. Zur Kalibrierung wurde Urin von verlässlichen Nichtrauchern verwendet. Die Angabe erfolgt in µg/L.

2.1.6 Fragebogen

Die in der gegenwärtigen Arbeit ausgewerteten Teile der Fragebögen sind in Abschnitt 7.4.1 und 7.4.2 gelistet. Sie betreffen Patientencharakteristika und Fragen zur Raucheranamnese sowie aktuellem Rauch- und Dampfverhalten zum Umstiegszeitpunkt und zur Folgevisite. Die Fragen zu den Patientencharakteristika wurden der deutschen Version des Fragebogens der WHO „Quality of life – Kurzversion“ (WHOQOL-BREF; Gunzelmann et al., 2002) entnommen. Die Fragen zu Rauch- und Dampfverhalten stammen entweder aus dem Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (Heatherton et al., 1991) oder wurden für diese Studie erstellt. Weitere Fragen (Veränderung von Gesundheitsbefinden, Rauchverhalten und Lebensqualität bei Umstellung von konventionellem Tabakkonsum zu elektronischem Zigarettenkonsum) wurden in einer parallelen Doktorarbeit ausgewertet, die auf diese Parameter fokussierte.

2.2 Design der Studie

2.2.1 Studienart und Fallzahlplanung

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine explorative, zeitlich mittelfristig angelegte, longitudinale Beobachtungsstudie. Da zum Zeitpunkt der Studienplanung Daten zur Veränderung von Lungenfunktionsparametern und Mannitolempfindlichkeit bei Konsumenten konventioneller Zigaretten, die auf eine E-Zigarette umstiegen, fehlten, erfolgte die Fallzahlplanung anhand von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Studien ähnlicher Art. Die Umsteiger-Gruppe sollte demgemäß $n=60$ Probanden enthalten, in der Annahme, dass sich nach Umstieg drei Untergruppen in etwa zu je $n=20$ Probanden herausbilden würden. Erwartet wurde eine Untergruppe, die nach Umstieg nur E-Zigaretten konsumierte, eine weitere, die parallel E-Zigaretten und konventionelle Zigaretten nutzte, sowie eine Gruppe, die erneut ausschließlich konventionelle Zigaretten konsumierte. Analog dazu sollte die Kontrollgruppe ebenfalls $n=20$ Probanden enthalten. Diese Probanden umfassten solche, die einen kontrollierten vollständigen Rauchstopp durchzuführen beabsichtigten, d.h. weder konventionelle noch E-Zigarette rauchten.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Kriterien sind im Folgenden gelistet:

2.2.2.1 Einschlusskriterien

- Alter \geq 18 Jahre
- Raucher seit \geq 5 Jahren
- \geq 10 Zigaretten pro Tag
- kein Aufhörversuch innerhalb der letzten 3 Monate
- Einwilligungsfähigkeit
- Nutzung von nikotinhaltigen E-Zigaretten
- zum Messzeitpunkt bzw. innerhalb von 2 Wochen vor dem Messzeitpunkt keine Infekte
- E-Zigaretten-Gruppe: Wunsch zur Umstellung von konventionellem Tabakkonsum auf E-Zigarettenkonsum zum Studieneinschlusszeitpunkt, d.h. unmittelbar nach der Visite
- Kontrollgruppe: Beginn eines kontrollierten Rauchstopps zum Studieneinschlusszeitpunkt

2.2.2.2 Ausschlusskriterien

- bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit bei Frauen im gebarfahigem Alter
- fehlende Einwilligungsfähigkeit
- fehlende Deutschkenntnisse
- bekannte Allergien/Asthma
- akute psychiatrische Erkrankungen
- akute Suizidalitatsgefahrdung
- Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch zum Zeitpunkt der Studie
- aktuelle maligne Krebserkrankungen in den letzten 5 Jahren
- schwere internistische Erkrankungen (insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen wie koronare 3-Gefäßerkrankung, Z.n. Myokardinfarkt)
- respiratorische Insuffizienz (entsprechend einer schweren COPD, Schweregrad IV nach GOLD)
- schwere aktive Infektionskrankheiten

2.3 Durchführung der Studie

2.3.1 Probandenrekrutierung

Die Studie wurde im Zeitraum von Oktober 2015 bis Mai 2018 am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Messungen fanden in der Arbeitsmedizinischen Ambulanz des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin statt. Die Rekrutierung der Raucher, die zum ersten Mal eine elektronische Zigarette konsumierten, erfolgte zum einen über direkten Kontakt mit Kunden in einem E-Zigarettenladen in München. Falls ein Neukunde eine elektronische Zigarette erwarb und diese zum ersten Mal konsumieren wollte, wurde er über die Möglichkeit einer Studienteilnahme informiert. Zum anderen wurde über Plakate und Flyer in weiteren E-Zigarettenläden und an verschiedenen Standorten der Ludwig-Maximilians-Universität München auf die Studie aufmerksam gemacht.

Die Probanden der Kontrollgruppe, die einen kontrollierten Rauchstopp durchführten, wurden über einen Rauchstoppkurs der Tabakambulanz der LMU München rekrutiert. Zu Beginn eines Rauchstoppkurses wurde den Teilnehmern die Studie vorgestellt und über die Teilnahme in der Kontrollgruppe informiert.

Falls ein Proband an der Studie teilnehmen wollte, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien entweder im persönlichen Gespräch oder telefonisch überprüft. Zudem wurden die geplanten Messungen und der Studienablauf erklärt. Falls keine Ausschlussgründe vorlagen und der Proband sich mit einer Teilnahme einverstanden erklärte, erfolgte die Vereinbarung des ersten Messtermins zeitlich maximal etwa eine Woche nach der Initiierung von Umstieg oder Rauchstopp.

2.3.2 Studienablauf

2.3.2.1 Beschreibung des Studienablaufs

Die Studienteilnehmer wurden im Voraus darauf hingewiesen, dass sie ca. 3 Stunden vor Messbeginn weder rauchen noch dampfen sollten, um kurzfristige Effekte auf die Messungen zu vermeiden. Falls ein Infekt zum Zeitpunkt der Messung vorlag, wurde die Messung mindestens zwei Wochen später durchgeführt. Damit sollte eine Verzerrung der Messergebnisse vermieden werden.

Vor Messbeginn erfolgte die ausführliche Aufklärung über die Datenerhebung (Einschlusszeitpunkt, nach 1 Monat, nach 2 Monaten, nach 3 Monaten; die Daten nach 1 und 2 Monaten werden Gegenstand einer anderen Doktorarbeit) und das genaue Studienziel, sowie potentielle Risiken, die sich mit der Teilnahme ergaben. Zur Studienteilnahme musste der Studienteilnehmer in die Erhebung seiner persönlichen Daten schriftlich einwilligen (siehe 7.4.3 und 7.4.4). Dies geschah bei allen Studienteilnehmern.

Die zeitliche Abfolge der Datenerhebung sah zuerst die Bestimmung von Größe und Gewicht vor (jeweils ohne Schuhe). Als erste Messung wurde der CO-Gehalt der Ausatemluft erfasst. Des Weiteren wurde FeNO mindestens zweimal bestimmt. Es folgte die Durchführung der Spirometrie, dem sich der Mannitol-Provokationstest anschloss. Während der Erholungsphase nach dem Mannitoltest sollte der Proband Urin abgeben. Alle diese Untersuchungen erfolgten nach dem in Abschnitt 2.1 beschriebenen Procedere. Zum Schluss hatte der Proband die Wahl, den ersten Fragebogen auf Papier vor Ort auszufüllen oder über das online-Programm „Lime Survey“ der LMU München zuhause. Nach der vollständigen Erholung von einer möglicherweise aufgetretenen Bronchokonstriktion aufgrund des Mannitol-Provokationstests, die spirometrisch überprüft wurde, konnte der Studienteilnehmer entlassen werden.

Die zweite Messung erfolgte in analoger Weise ca. 3 Monate nach der ersten Studienvsiste.

2.3.2.2 Zeitlicher Ablauf der Visite im Überblick

Erste Visite

- Aufklärung und Einwilligung
- Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien
- Anamnestische Erhebung soziodemographischer Daten
- Raucheranamnese
- CO-Messung im Expirium
- FeNO-Messung
- Messung der Lungenfunktion
- Mannitol-Provokationstest
- Sammlung von Urin zur Bestimmung von Cotinin

Folgevisite nach 3 Monaten

- Raucheranamnese
- CO-Messung im Expirium
- FeNO-Messung
- Messung der Lungenfunktion
- Mannitol-Provokationstest
- Sammlung von Urin zur Bestimmung von Cotinin

2.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung während der Studie erfolgte in unterschiedlicher Art und Weise. Anlässlich der Messungen wurden folgende Daten entweder in Papierform erhoben (siehe Case report form, Abschnitt 7.4.5) und elektronisch in eine Datenbank (Excel) überführt oder elektronisch erhoben:

- Pseudonymisierter Probandencode, Geschlecht, Messtag
- Größe, Gewicht
- CO-Wert
- FeNO
- Spirometriewerte der Basismessung (FEV₁, FVC, FEF_{25,50,75}, FEF₂₅₋₇₅, PEF)
- Spirometriewerte während des Mannitol-Provokationstests (FEV₁, FVC)
- FEV₁-Erholungswert und -zeit nach positiver Reaktion auf Mannitol
- Inspiratorischer/expiratorischer Husten in semiquantitativer Erfassung während Mannitol-Provokation
- Cotinin im Urin

Die Fragebögen konnten wahlweise postalisch (in Papierform), telefonisch durch Befragung über den Untersucher oder über das Online-Programm „Lime Survey“ der LMU München ausgefüllt werden. Alle Daten wurden somit entweder direkt elektronisch erfasst oder im Nachhinein überführt.

Zur Beschreibung der Provokationsergebnisse wurden durch lineare Interpolation kumulative Provokationskonzentrationen berechnet, die einem Abfall von FEV₁ oder FVC um 10% oder 15% gegenüber dem Leerwert entsprachen (PD-Werte). Da diese Auswertung

aufgrund nicht ausreichender Reaktion bei vielen Teilnehmern nicht möglich war, wurden zusätzlich für FEV₁ und FVC Dose-Response-Slopes berechnet als Quotient der jeweiligen prozentualen finalen (d.h. maximalen) Änderungen gegenüber dem jeweiligen Leerwert, dividiert durch die maximal gegebene Dosis von Mannitol. Eine solche Berechnung war in jedem Fall möglich.

Die Sollwerte der Lungenfunktion wurden nach den Gleichungen der Global Lung Function Initiative (GLI) berechnet (Quanjer et al., 2012).

2.5 Statistische Auswertung

Zur Beschreibung der Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) berechnet. Im Fall von FeNO wurden die Werte zur besseren Annäherung an eine Normalverteilung durch Berechnung des dekadischen Logarithmus transformiert; dies ist eine übliche Verfahrensweise für FeNO. Entsprechend sind als numerische Werte geometrische Mittelwerte und eine geometrische Standardabweichung angegeben; letztere ist als Faktor zu verstehen, mit dem der Mittelwert multipliziert werden muss bzw. durch den er dividiert werden muss, um eine der konventionellen arithmetischen Standardabweichung vergleichbare Streubreite darzustellen.

Die Vergleiche innerhalb der Gruppen erfolgten mit paarigen t-Tests oder dem entsprechenden paarigen Rangtest nach Wilcoxon, oder mittels repeated-measures-Varianzanalyse bzw. dem nichtparametrischen Analogon des Friedman-Tests. Analog erfolgten die Vergleiche zwischen den Gruppen mittels t-Tests, Varianzanalysen, Mann-Whitney-U-Tests oder Kruskal-Wallis-Tests, mit post hoc-Vergleichen nach Duncan. Ferner wurden Kontingenztafeln mittels des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet. Korrelationen wurden gemäß Spearman quantifiziert. Alle Berechnungen erfolgten mittels SPSS (Version 24), und der maximal zulässige Fehler erster Art wurde bei $p=0.05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenanalyse

3.1.1 Daten zu Einschluss und Follow-up

Insgesamt nahmen 80 Probanden an der vorliegenden Studie teil. Davon wurden 60 Probanden (75%) in die Studiengruppe (Umsteiger) eingeschlossen, in die Kontrollgruppe (Rauchstopp-Gruppe) 20 Personen (25%).

An der zweiten Studienvisite nach 3 Monaten nahmen 49 Probanden (61% der initial eingeschlossenen) teil, wobei bei einer Probandin aufgrund einer zwischenzeitlich eingetretenen Schwangerschaft keine erneute Lungenfunktionsprüfung inklusive Provokation erfolgte. Insgesamt lag somit bei 48 Teilnehmern (60% der Gesamtteilnehmer, 98% der Follow-up-Gruppe) eine Lungenfunktionsprüfung mit Provokationstestung vor.

In der initialen Visite musste die Provokationstestung bei zwei Probanden aufgrund starken Hustens während Mannitol-Provokation abgebrochen werden (siehe 3.2.14); ein weiterer Teilnehmer entwickelte nach Testbeginn Angst, sodass hier ebenfalls ein Testabbruch stattfand. In der Folgevisite wurde bei einem Teilnehmer der Test aufgrund starken Hustens bei Mannitol-Provokation vorzeitig beendet. In der initialen Messung zeigten sich 24 Probanden hyperreagibel auf Mannitol in dem Sinne, dass der Test aufgrund der Abbruchkriterien für FEV_1 mit positiver Reaktion beendet wurde, in der Folgevisite 8 Probanden. Insgesamt 3 Probanden zeigten bei beiden Visiten eine positive Reaktion im Sinne eines PD15 für FEV_1 , 11 Probanden im Sinne eines PD10 für FEV_1 . Aus diesen Gründen wurden in der Auswertung der Daten spezielle Maßnahmen getroffen, um dennoch valide statistische Vergleiche zu ermöglichen.

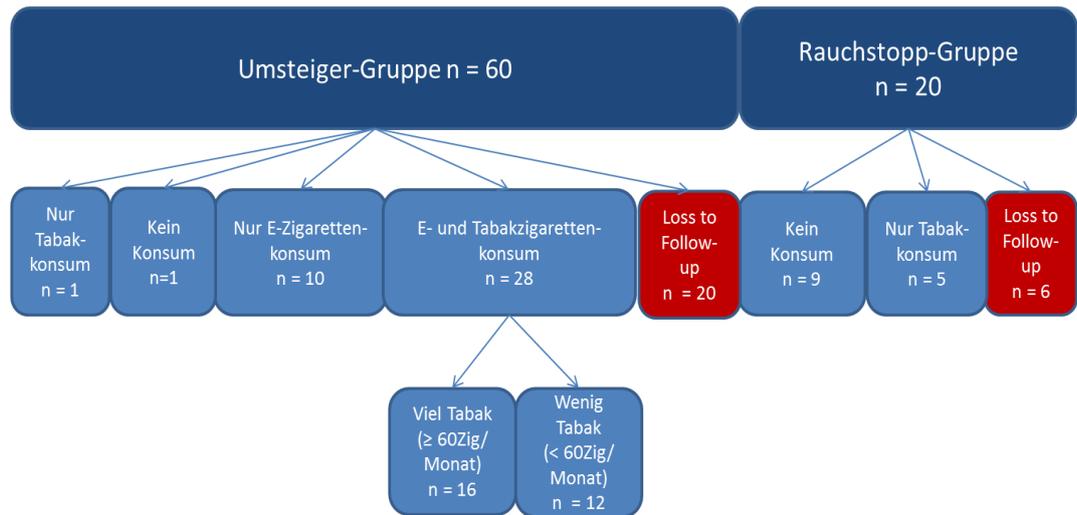
Aufgrund gerätetechnischer Probleme konnte nur bei 39 Probanden (49% der Gesamtteilnehmer, 80% der Follow-up-Gruppe) die Erfassung von FeNO zu beiden Studienvisiten erfolgen. Messwerte für das Cotinin im Urin lagen in Anbetracht des Loss-to-Follow-up und von Probenverlusten bei insgesamt 46 Teilnehmern bei beiden Visiten vor (58% der Gesamtteilnehmer, 94% der Follow-up-Gruppe). eCO konnte bei allen Probanden,

die sich zur zweiten Studienvsiste vorstellten, gemessen werden, sowie bei allen Probanden der ersten Visite.

3.1.2 Zusätzliche Gruppeneinteilungen

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden unterschiedliche Einteilungen der Probanden gewählt, da sich im Nachhinein zeigte, dass auch andere Einteilungen als die initial geplante sinnvoll waren. Bei der Analyse der Lungenfunktionsparameter wurde die initial vorgenommene Gruppeneinteilung in Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe befolgt. Zur Beschreibung des Rauchverhaltens erfolgte eine weitere Unterteilung der Probanden in 5 Untergruppen je nach Angabe des Tabak- und E-Zigarettenkonsums: (a) Eine Gruppe, die ausschließlich E-Zigaretten konsumierte, (b) und (c) zwei Gruppen, die parallel E-Zigarette und konventionelle Zigaretten nutzten (diese wiederum wurde in Konsumenten mit schwachem (<60 Zigaretten/Monat) und starkem (≥ 60 Zigaretten/Monat) Beikonsum von Tabakzigaretten unterschieden), (d) Teilnehmer, die zum zweiten Messzeitpunkt weder E-Zigarette noch Tabakzigarette konsumierten, (e) Personen, die ausschließlich Tabakzigaretten rauchten. Die Verteilung über diese Gruppen ist in Abbildung 3 gezeigt. Entsprechend ist in Tabelle 1 die Verteilung über die Subgruppen relativ zur Umsteiger-, Rauchstopp- und Gesamtgruppe gezeigt. Da es Probanden gab, von denen keine Messung bei der Folgevisite vorlag, die aber den Fragebogen zur zweiten Studienvsiste beantworteten, sowie Probanden, von denen es Messergebnisse zur zweiten Studienvsiste gab, ohne dass Fragebogeanangaben vorlagen, differierte die Probandenanzahl in den Subgruppen (Einteilung nach Studienende) im Vergleich zur bei Einschluss vorgenommenen Einteilung in Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe.

1. Messzeitpunkt:
Gruppenaufteilung bei
Einschluss



2. Messzeitpunkt:
Aufteilung der
Gruppen nach
Rauchverhalten
(Fragebogen
nach 3
Monaten)

2. Messzeitpunkt:
Aufteilung der
Gruppen zur
Auswertung der
Lungenfunktionsparameter



Abbildung 3: Gruppeneinteilung der Studienteilnehmer zum Studieneinschlusszeitpunkt und zur Folgevisite nach ca. 3 Monaten. Grundlage der Beschreibung (mittlere Ebene) war das Rauchverhalten der Probanden bei der Folgevisite auf Basis der Angaben in den Fragebögen. Ferner ist die für die Analyse der Lungenfunktionsparameter verwendete Gruppeneinteilung gezeigt (untere Ebene), welche der initial geplanten entspricht.

Tabelle 1: Gruppeneinteilung der Studienteilnehmer gemäß Intensität des Tabakkonsums in fünf Subgruppen. Diese Einteilung war Grundlage für die Subgruppen-Analyse (siehe entsprechende Abschnitte ab 3.2 ff.). Grundlage war das Rauchverhalten der Probanden bei der Folgevisite auf Basis der Angaben in den Fragebögen. Da bei drei Probanden keine Angaben zum Rauchverhalten zum Zeitpunkt der Folgevisite vorlagen, konnten in der Umsteiger-Gruppe nur n=35 und in der Rauchstopp-Gruppe n=10 (als Basis für die Zählung gilt das Vorhandensein eines FEV₁-Wertes) den Subgruppen zugeordnet werden. Im Gegensatz hierzu finden sich in der Einteilung nach Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe n=37 und n=11 Probanden.

Subgruppe	Umsteiger E-Zigarette	Teilnehmer am Rauchstoppkurs	Gesamtgruppe
Nur E-Zigarettenkonsum (a)	8	0	8
Leichter Parallelkonsum von Tabak- und E-Zigaretten (< 60 Zigaretten/d) (b)	11	0	11
Starker Parallelkonsum von Tabak- und E-Zigaretten (≥ 60 Zigaretten/d) (c)	16	0	16
Weder Tabak- noch E-Zigarettenkonsum (d)	0	8	8
Nur Tabakzigarettenkonsum (e)	0	2	2
Gesamt	35	10	45

3.1.3 Charakteristika der Probandengruppen

Hinsichtlich Alter, BMI, Packyears und der funktionellen Messwerte ergab sich eine gleichmäßige Verteilung zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe, ohne signifikante statistische Unterschiede. Lediglich bei der Verteilung des Geschlechts gab es einen signifikanten Unterschied, indem in der Umsteiger-Gruppe 73,3% der Teilnehmer männlich waren, hingegen das Verhältnis in der Rauchstopp-Gruppe ausgeglichen war (Tabelle 2). Tabelle 3 listet zur weiteren Beschreibung soziodemographische Angaben, die jedoch in dieser Studie nicht weiter statistisch aufgeschlüsselt wurden.

Tabelle 2: Vergleich der anthropometrischen und lungenfunktionsanalytischen Charakteristika von Umsteigern auf elektronische Zigaretten (Untersuchungsgruppe) und Teilnehmern am Rauchstoppkurs (Kontrollgruppe)

Merkmal	Umsteiger E-Zigarette (n=60)	Rauchstopp-Gruppe (n=20)	p-Wert
Alter (Jahre)	39,1 ± 12,8	44,2 ± 11,7	0,119 (a)
Geschlecht (m/w)	m/w = 73,3 / 26,7%	m = 50,0 / 50,0%	0,054 (b)
BMI (kg/m ²)	25,3 ± 4,2	23,9 ± 3,3	0,168 (a)
Packyears	23,3 ± 30,0	25,0 ± 17,2	0,819 (a)
FEV ₁ (L)	3,65 ± 0,89	3,39 ± 0,91	0,252 (a)
FEV ₁ (%Soll GLI)	89,4 ± 12,2	94,2 ± 12,6	0,147 (a)
FVC (L)	4,6 ± 1,1	4,4 ± 1,0	0,432 (a)
FVC (%Soll GLI)	92,4 ± 12,8	96,3 ± 10,0	0,227 (a)
Tiffeneau-Index (%)	78,8 ± 7,8	78,9 ± 8,0	0,975 (a)
FEF ₇₅ (L/s)	1,6 ± 0,9	1,4 ± 0,7	0,506 (a)
FEF ₅₀ (L/s)	4,30 ± 1,53	4,40 ± 1,78	0,818 (a)
FEF ₂₅ (L/s)	7,2 ± 2,1	6,7 ± 2,3	0,383 (a)
FEF ₂₅₋₇₅ (L/s)	3,6 ± 1,4	3,5 ± 1,5	0,825 (a)
PEF	8,3 ± 2,3	7,9 ± 2,5	0,473 (a)
eCO (ppm)	13,2 ± 7,6	11,1 ± 7,0	0,265 (a)
FeNO (ppb)	12,2 ± 9,4	14,4 ± 9,8	0,404 (a)

Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Prozentsätze. Die Vergleiche zwischen beiden Gruppen erfolgten mittels t-Tests für unverbundene Stichproben (a) oder Chi-Quadrat-Test für Kontingenztafeln (b)

Tabelle 3: Vergleich der soziodemographischen Charakteristika von Umsteigern auf elektronische Zigaretten (Untersuchungsgruppe) und Teilnehmern am Rauchstoppkurs (Kontrollgruppe)

Merkmal	Umsteiger E-Zigarette (n=60)	Teilnehmer am Rauchstoppkurs (n=20)
Familienstand		
1 = allein lebend	1 ≙ 31,7%	1 ≙ 40,0%
2 = getrennt lebend	2 ≙ 1,7%	2 ≙ 0,0%
3 = verheiratet	3 ≙ 31,7%	3 ≙ 40,0%
4 = geschieden	4 ≙ 3,3%	4 ≙ 10,0%
5 = mit Partner lebend	5 ≙ 21,7%	5 ≙ 5,0%
6 = verwitwet	6 ≙ 3,3%	6 ≙ 0,0%

Bildungsstand		
1 = Hauptschule	1 $\hat{=}$ 10,0%	1 $\hat{=}$ 5,0%
2 = Mittlere Reife	2 $\hat{=}$ 31,7%	2 $\hat{=}$ 20,0%
3 = Fachhochschulreife	3 $\hat{=}$ 6,7%	3 $\hat{=}$ 10,0%
4 = Abitur	4 $\hat{=}$ 15,0%	4 $\hat{=}$ 15,0%
5 = Fachhochschule	5 $\hat{=}$ 16,7%	5 $\hat{=}$ 5,0%
6 = Universität	6 $\hat{=}$ 11,7%	6 $\hat{=}$ 40,0%
7 = postgraduiert	7 $\hat{=}$ 1,7%	7 $\hat{=}$ 0,0%

3.1.4 Beschreibung der Umsteiger-Gruppe

Insgesamt 60 Teilnehmer wurden in die Umsteiger-Gruppe eingeschlossen. Von 40 Teilnehmern (67%) lagen Informationen über das Rauch- und Dampfverhalten nach 3 Monaten vor. Bei 11 Probanden (28%) bestand eine vollständige Tabakkarenz. Davon konsumierte ein Teilnehmer (3%) nach 3 Monaten weder Tabak- noch E-Zigarette; dieser wurde jedoch für die Subgruppen-Analyse der Lungenfunktionsparameter in die Gruppe der Dampfer gezählt, da aus Informationen, die nach 1 und 2 Monaten vorlagen (nicht Gegenstand dieser Arbeit), ein E-Zigarettenkonsum ersichtlich war. Bei einem Probanden fehlte eine eindeutige Aussage nach 3 Monaten zur Nutzung der E-Zigarette aufgrund fehlerhafter Gruppenzuordnung beim Ausfüllen der Fragebögen. Aufgrund der persönlichen Befragung und Dokumentation beim Follow-up lag jedoch ein ausschließlicher E-Zigarettenkonsum vor. Dieser Proband wurde ebenfalls der Gruppe der Teilnehmer, die nur dampften, zugeordnet.

29 Teilnehmer (72,5%) konsumierten weiterhin Tabakzigaretten parallel zur E-Zigarette. Bei 26 Probanden lag hierüber eine klare Aussage in der letzten Befragung vor. Bei 2 Probanden fehlte eine eindeutige Aussage nach 3 Monaten zur Nutzung der E-Zigarette aufgrund fehlerhafter Gruppenzuordnung beim Ausfüllen der Fragebögen. Aufgrund der persönlichen Befragung und Dokumentation beim Follow-up lag jedoch ein E-Zigarettenkonsum vor. Daher wurden diese Probanden für die Subgruppen-Analyse den parallel E- und Tabakzigaretten konsumierenden Teilnehmern zugeordnet. Ein Teilnehmer gab nach 3 Monaten an, ausschließlich Tabakzigaretten zu konsumieren. Dieser Proband wurde in der Subgruppen-Analyse den parallel Konsumierenden zugeordnet, da aus den Zwischenbefragungen ein regelmäßiger E-Zigarettengebrauch hervorging. In der Gruppe der parallel Konsumierenden wurden aufgrund der Angaben in den Fragebögen 13 Probanden in eine Gruppe mit geringem Parallelkonsum (weniger als 60 Zigaretten pro Monat) und 16

Probanden in eine Gruppe mit hohem Tabak- und E-Zigarettenkonsum (60 oder mehr Zigaretten pro Monat) eingeteilt.

3.1.5 Beschreibung der Rauchstopp-Gruppe

In die Rauchstopp-Gruppe (Kontrollgruppe) wurden 20 Personen eingeschlossen. Davon lag bei 14 Probanden (70%) eine Aussage über das Rauchverhalten nach 3 Monaten vor. 9 von 14 Teilnehmern (64%) führten einen kompletten Rauchstopp durch, 5 Probanden (36%) konsumierten wieder Tabakzigaretten. Bei 12 Probanden (60% der initialen Probanden) wurden Erst- und Folgevisite durchgeführt. Allerdings lagen nur bei 11 Probanden vollständige Lungenfunktionsmessungen vor, da eine Probandin aufgrund einer zwischenzeitlich eingetretenen Schwangerschaft diese nicht mehr durchführen konnte.

Die genannten Ergebnisse waren die Basis der Einteilung in Subgruppen gemäß Tabelle 1 und Abbildung 3.

3.2 Analysen der Funktionsparameter

3.2.1 Einsekundenkapazität (FEV_1)

Die Analyse der Einsekundenkapazität erfolgte mittels der Werte in Prozent vom Sollwert ($FEV_1\%Soll$) gemäß den GLI-Referenzwerten.

3.2.1.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe

Hierzu wurden die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen bestimmt. Das Ausgangsniveau der Einsekundenkapazität FEV_1 zeigte in der Rauchstopp-Gruppe einen geringfügig höheren Wert verglichen mit der Umsteiger-Gruppe, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Bei der Follow-up-Visite ergab sich für die bei Studieneinschluss definierten Gruppen der Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den FEV_1 -Werten. Das gleiche galt für den Vergleich der zeitlichen Änderungen zwischen beiden Gruppen (Abbildung 4, Tabelle 4), allerdings zeigte sich eine Tendenz zur Verbesserung von FEV_1 in der Rauchstopp-Gruppe. Die Analyse der Absolutwerte von FEV_1 erbrachte ähnliche Ergebnisse ohne signifikante Unterschiede.

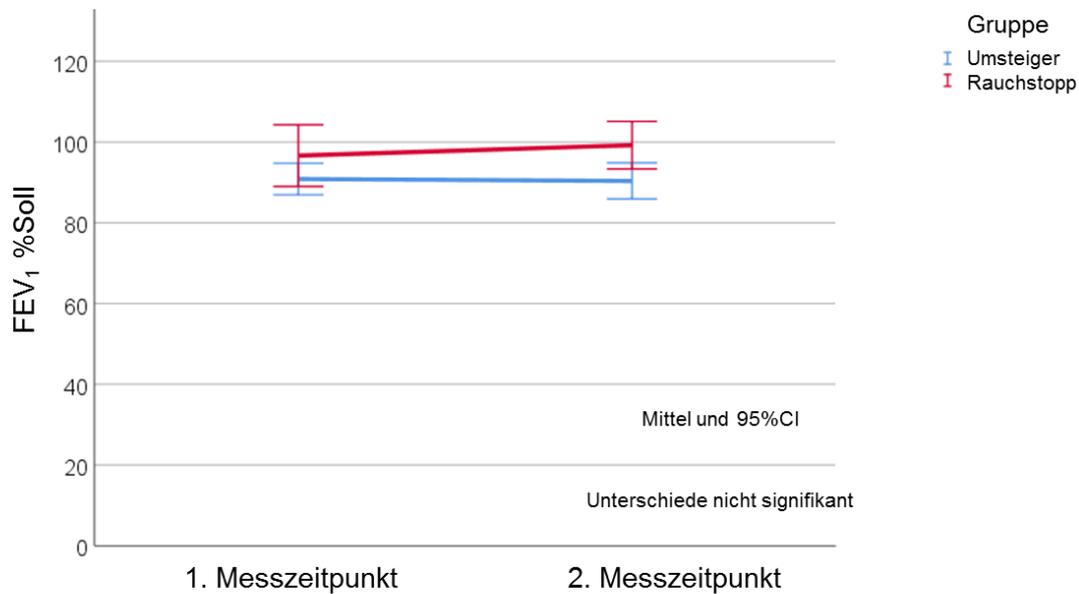


Abbildung 4: Vergleich der Werte von FEV₁%Soll (GLI) für Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zum Einschlusszeitpunkt und zur zweiten Studienvisite. Angezeigt sind Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle. Es fanden sich weder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen noch signifikante Änderungen über die Zeit.

Tabelle 4: Werte von FEV₁%Soll in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten.

FEV ₁ %Soll Mittelwert ± SD	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)	p-Wert
Teilnehmer gesamt (n=48)	92,2 ± 11,8	92,4 ± 13,0	0,807
Umsteiger E-Zigarette (n=37)	90,9 ± 11,7	90,4 ± 13,4	0,649
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=11)	96,7 ± 11,4	99,2 ± 8,8	0,101

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen sowie der p-Wert gemäß paarigem t-Test zwecks Vergleich beider Messzeitpunkte in jeder der Gruppen.

3.2.1.2 Vergleich des FEV₁ zwischen den Subgruppen

Der Vergleich der beschriebenen Subgruppen (siehe Tabelle 1), die gemäß der Intensität des Zigarettenkonsums definiert waren, erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Subgruppen, weder innerhalb der Umsteiger-Gruppe noch innerhalb der Rauchstopp-Gruppe. Dies galt auch für eine gemeinsame Analyse der Subgruppen über alle Probanden.

3.2.2 Vitalkapazität (FVC)

Die Vitalkapazität wurde analog zur Einsekundenkapazität in Prozent vom Sollwert analysiert (FVC%Soll).

3.2.2.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe

Die Ergebnisse waren ähnlich denen der Einsekundenkapazität. Während in der Umsteiger-Gruppe keine Änderung zu sehen war, war in der Rauchstopp-Gruppe eine geringe Tendenz zur Erhöhung der FVC-Werte nachweisbar. Ausgangs- und Endniveau unterschieden sich jedoch nicht signifikant (Abbildung 5, Tabelle 5).

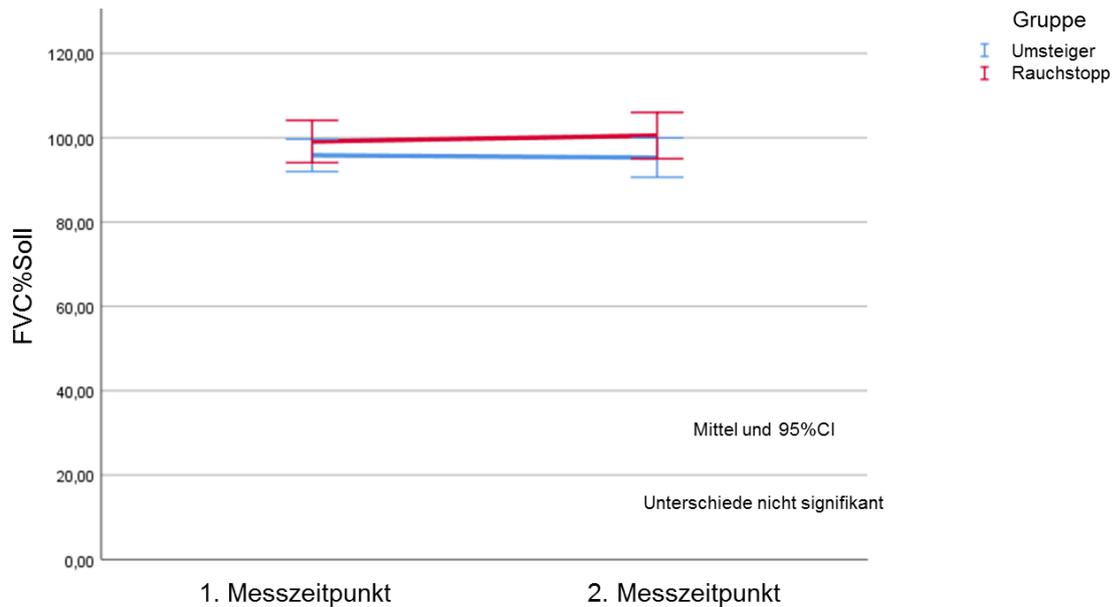


Abbildung 5: Vergleich der Werte von FVC%Soll (GLI) für Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zum Einschlusszeitpunkt und zur zweiten Studienvisite. Angezeigt sind Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle. Es fanden sich weder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen noch signifikante Änderungen über die Zeit.

Tabelle 5: Werte von FVC%Soll in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten.

FVC%Soll Mittelwert ± SD	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)	p-Wert
Teilnehmer gesamt (n=48)	96,6 ± 10,8	96,5 ± 13,0	0,931
Umsteiger E-Zigarette (n=37)	95,8 ± 11,6	95,2 ± 14,0	0,702
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=11)	99,1 ± 7,5	100,5 ± 8,2	0,077

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen sowie der p-Wert gemäß paarigem t-Test.

3.2.2.2 Vergleich der Subgruppen

Analog zu FEV₁ ergab der Vergleich der Subgruppen (siehe Tabelle 1) gemäß der Intensität des Zigarettenkonsums keine signifikanten Unterschiede von FVC%Soll zwischen den Untergruppen, weder in der Umsteiger-Gruppe noch in der Rauchstopp-Gruppe.

3.2.3 Exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)

Angegeben sind geometrische Mittelwerte und geometrische Standardabweichungen; letztere sind als multiplikativer Faktor des Mittelwertes zu verstehen (siehe 2.5).

3.2.3.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe

Weder in der Umsteiger- noch der Rauchstopp-Gruppe ließen sich statistisch signifikante Effekte bzgl. der Veränderungen von FeNO zwischen beiden Messzeitpunkten nachweisen. Bei gleichbleibenden Werten in der Umsteiger-Gruppe fiel eine tendenzielle Zunahme in der Rauchstopp-Gruppe auf, jedoch ohne statistische Signifikanz. Dies galt auch für den Vergleich zwischen Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zu den beiden Zeitpunkten oder den Vergleich der Änderungen über die Zeit (Abbildung 6, Tabelle 6).

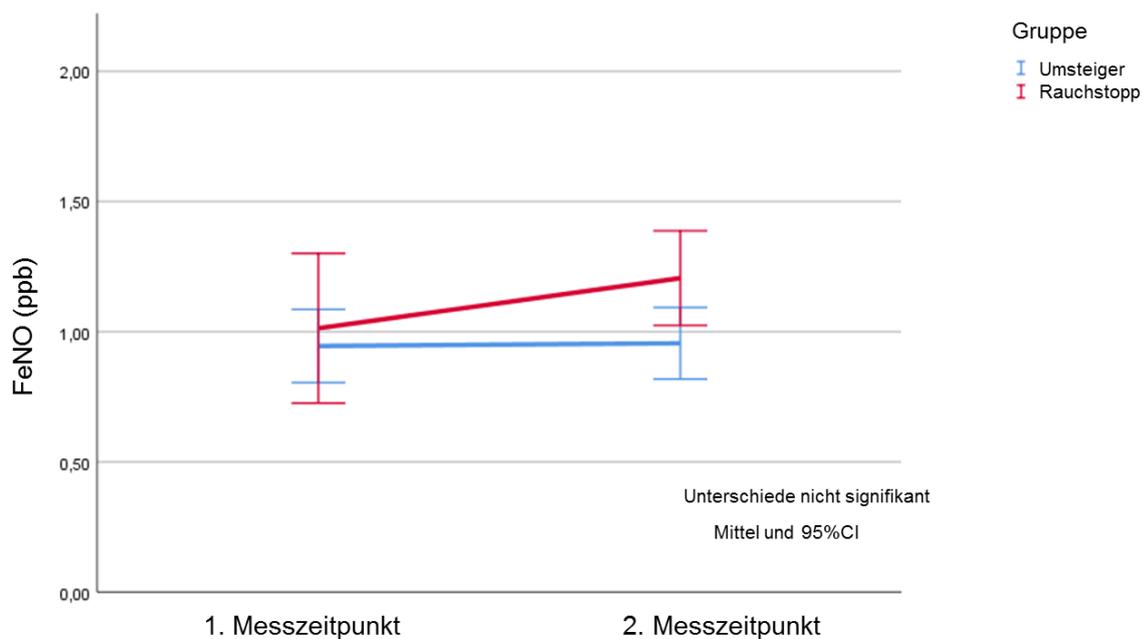


Abbildung 6: Vergleich der Werte von FeNO für Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zum Einschlußzeitpunkt und zur zweiten Studienvsiste. Angezeigt sind Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle der logarithmisch (Basis 10) transformierten Werte. Es fanden sich weder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen noch signifikante Änderungen über die Zeit.

Tabelle 6: Werte von FeNO in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten.

FeNO (ppb) <i>Geometrischer Mittelwert und SD</i>	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)	p-Wert
Teilnehmer gesamt (n=39)	9,13 * / 2,36	10,31 * / 2,27	0,435
Umsteiger E-Zigarette (n=30)	8,81 * / 2,38	9,02 * / 2,34	0,895
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=9)	10,30 * / 2,37	16,05 * / 1,72	0,115

In der Tabelle sind basierend auf den Logarithmen der FeNO-Werte die geometrischen Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben sowie der p-Wert gemäß paarigem t-Test. Die geometrischen Standardabweichungen sind hierbei als Faktoren zu verstehen, mit denen der Mittelwert multipliziert bzw. durch die er dividiert werden muss, um ein Intervall zu definieren, das dem Plusminus-Intervall der gewöhnlichen, arithmetischen Standardabweichung analog ist.

3.2.3.2 Vergleich der Subgruppen

Analog zu FEV₁ und FVC ergab der Vergleich der Subgruppen (siehe Tabelle 1) gemäß der Intensität des Zigarettenkonsums keine signifikanten Unterschiede von FeNO zwischen den Untergruppen.

3.2.4 Exhalierendes Kohlenmonoxid (eCO)

3.2.4.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe

Hier fand sich in den Analysen eine signifikante Abnahme zwischen den beiden Messzeitpunkten in der Gesamtgruppe sowie der Umsteiger-Gruppe (jeweils $p < 0,05$); in der Rauchstopp-Gruppe war die Abnahme nicht statistisch signifikant (Abbildung 7, Tabelle 7). Im Wesentlichen zeigte sich in beiden Gruppen eine parallel verlaufende Abnahme der eCO-Werte über die Zeit. Zugleich fiel ein geringeres Niveau der Rauchstopp-Gruppe bereits zum ersten Messzeitpunkt auf, jedoch bei großer Streubreite.

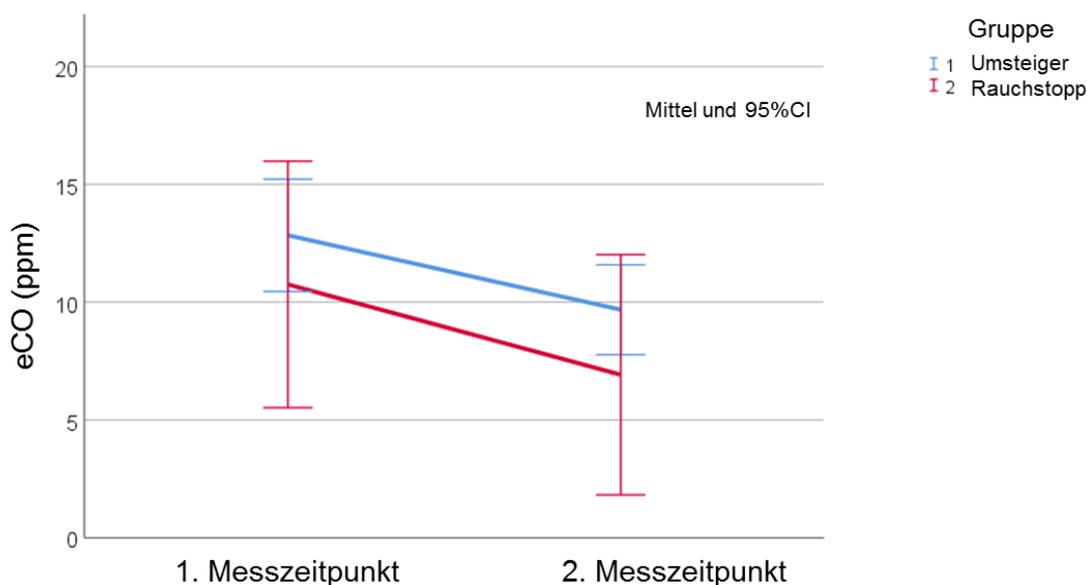


Abbildung 7: Vergleich der Werte von eCO für Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zum Einschlusszeitpunkt und zur zweiten Studienvisite. Angezeigt sind Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle. Es fanden sich signifikante zeitliche Änderungen in der Gesamtgruppe sowie der Umsteiger-Gruppe.

Tabelle 7: Werte von eCO in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten.

eCO (ppm) Mittelwert \pm SD	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)	p-Wert
Teilnehmer gesamt (n=49)	12,3 \pm 7,4	9,0 \pm 6,4	0,016
Umsteiger E-Zigarette (n=37)	12,8 \pm 7,2	9,7 \pm 5,7	0,025
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=12)	10,8 \pm 8,2	6,9 \pm 8,0	0,315

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen sowie der p-Wert gemäß paarigem t-Test.

3.2.4.2 Vergleich der Subgruppen

Analog zu FeNO ergab für eCO der Vergleich der Subgruppen (siehe Tabelle 1) gemäß der Intensität des Zigarettenkonsums innerhalb der Umsteiger-Gruppe und der Rauchstopp-Gruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Beim Vergleich der Subgruppen über alle Teilnehmer hingegen zeigte sich die Tendenz eines Unterschiedes für die Rauchstopp-Subgruppe ohne rückfällige Probanden (Gruppe (d) in Tabelle 1) versus Personen, die ausschließlich Tabakzigaretten rauchten (Gruppe (e) in Tabelle 1) im Post hoc-Test nach Duncan ($p < 0,05$; Mittelwerte 4,3 ppm versus 13,3 ppm), wobei die zugrundeliegende Varianzanalyse nur an der Grenze der Signifikanz lag ($p = 0,066$).

3.2.5 Dose-Response-Slope von FEV₁

Die Bestimmung der Dose-Response-Slope erfolgte als Maß für die bronchiale Reagibilität. Diese berechnete sich aus der maximalen prozentualen Änderung der Einsekundenkapazität dividiert durch die maximale Mannitol-Dosis, die verabreicht wurde. Diese Form der Auswertung wurde gewählt, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass nur eine Minorität der Probanden die Kriterien eines Abfalls von FEV₁ um mindestens 15% oder 10% während der Mannitol-Provokation erfüllte. Die Verteilungen der maximalen Mannitoldosen sowie der maximalen Abfälle von FEV₁ sind in Tabelle 8 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass in der Mehrzahl der Fälle die maximale Dosis verabreicht wurde und dass es unter den Reaktionen von FEV₁ auch geringfügige Verbesserungen gab. Ferner ist zu erkennen, dass die 10. Perzentile der Reaktion in der Größenordnung von -13% bis -18% lag, d.h. nur ein kleiner Prozentsatz der Probanden die u.a. für eine positive Mannitolantwort geforderte Änderung um mindestens 15% erreichte.

Tabelle 8: Werte der maximalen Mannitol-Dosen sowie maximalen prozentualen Abfälle von FEV₁ während Provokation zu den beiden Messzeitpunkten.

Maximale Dosis von Mannitol (mg)	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)
Teilnehmer gesamt (n=79/48)	635 (75; 635)	635 (299; 635)
Umsteiger E-Zigarette (n=60/37)	635 (39; 635)	635 (283; 635)
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=19/11)	635 (75; 635)	635 (219; 635)
Maximale Änderung von FEV₁ (%)		
Teilnehmer gesamt (n=79/48)	-7,27 (-15,96; 1,82)	-5,21 (-16,45; 1,87)
Umsteiger E-Zigarette (n=60/37)	-8,00 (-18,15; 1,81)	-5,82 (-16,47; 1,58)
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=19/11)	-4,36 (-13,34; 2,34)	-4,41 (-16,68; 8,72)

Dargestellt sind die Mediane sowie die 10. und 90. Perzentile. Die Änderungen von FEV₁ sind die gemessenen Änderungen, erst zur Berechnung der Slopes wurden sie mit 100 multipliziert.

3.2.5.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe

Die Ergebnisse zeigten bei initial hoher Streubreite in beiden Gruppen einen generellen Trend hin zu einem Anstieg der Dose-Response-Slope von FEV₁. Dies bedeutete eine tendenzielle Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität. Da die Verteilung der Werte sehr stark von der Normalverteilung abwich und Ausreißer aufwies, wurden die Aussagen mit dem Wilcoxon-Test für paarige Stichproben überprüft. Hierbei fand sich eine signifikante ($p=0,033$) Zunahme der Dose-Response-Slope für das Gesamtkollektiv (17 negative gegen 31 positive Ränge bei 0 Bindungen), d.h. eine Abnahme der Mannitol-Reaktivität über alle Probanden (Abbildung 8, Tabelle 9).

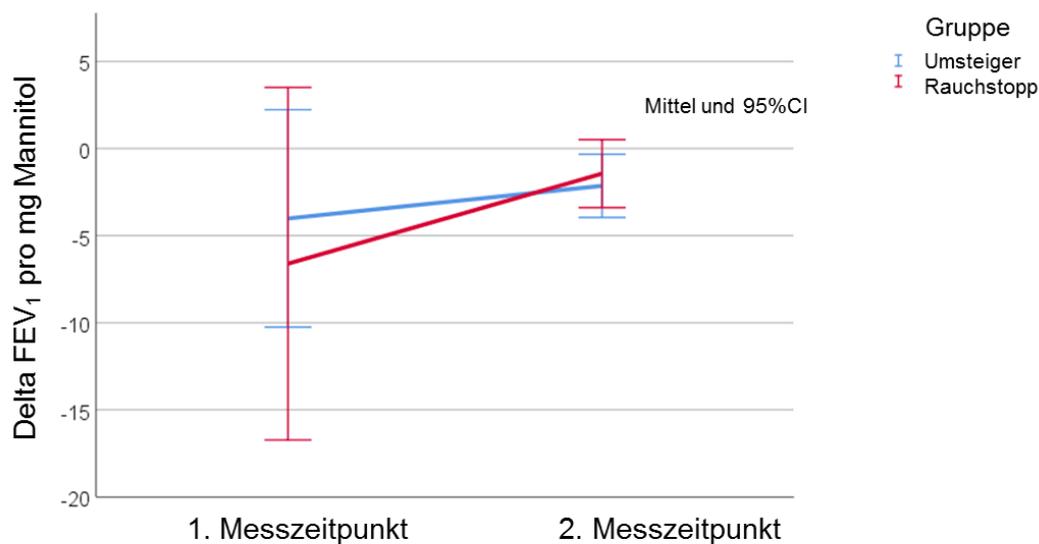


Abbildung 8: Vergleich der Mannitol-Dose-Response-Slopes für FEV₁ für Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zum Einschlusszeitpunkt und zur zweiten Studienvisite. Angezeigt sind Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle der Slope-Werte, die mit 100 multipliziert wurden. Über alle Probanden fand sich im nichtparametrischen Vergleich eine signifikante ($p=0,033$) Abnahme der Mannitol-Reaktivität in dem Sinne, dass der naturgemäß negative Wert der Slope sich in die positive Richtung änderte, d.h die Steilheit des Lungenfunktionsabfalls während der Provokation abnahm.

Tabelle 9: Werte der Mannitol-Dose-Response-Slopes für FEV₁ in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten.

Dose-Response-Slope für FEV ₁ (% Änderung pro 100 mg Mannitol)	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)	p-Wert
Teilnehmer gesamt (n=48)	-4,61 ± 17,83	-1,98 ± 4,96	0,298
Umsteiger E-Zigarette (n=37)	-4,02 ± 18,72	-2,14 ± 5,44	0,539
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=11)	-6,61 ± 15,06	-1,44 ± 2,91	0,234
Teilnehmer gesamt (n=48)	-1,20 (-2,34; -0,47)	-0,90 (-1,70; -0,31)	0,033
Umsteiger E-Zigarette (n=37)	-1,27 (-2,45; -0,60)	-0,99 (-1,76; -0,31)	0,074
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=11)	-0,69 (-1,68; 0,23)	-0,69 (-1,14; -0,18)	0,286

Die Slopes wurden der besseren Darstellung halber mit 100 multipliziert, d.h. sie sind nicht pro mg, sondern pro 100 mg Mannitol angegeben. Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen, darunter Mediane und Quartile (in Klammern), sowie die zugehörigen p-Werte gemäß paarigem Wilcoxon-Test. Die Mediane repräsentieren die Daten wegen der Ausreißer besser als die Mittelwerte.

3.2.5.2 Vergleich der Subgruppen

Die Analyse der Subgruppen (siehe Tabelle 1) erbrachte für die Dose-Response-Slope für FEV₁ keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen oder zwischen den Subgruppen. Dies ist in Abbildung 9 ersichtlich, in der die Werte zum zweiten Messzeitpunkt gegen die zum ersten Messzeitpunkt aufgetragen sind. Die Abbildung illustriert auch in ihrer logarithmischen Skala die große Streuung der Slopes.

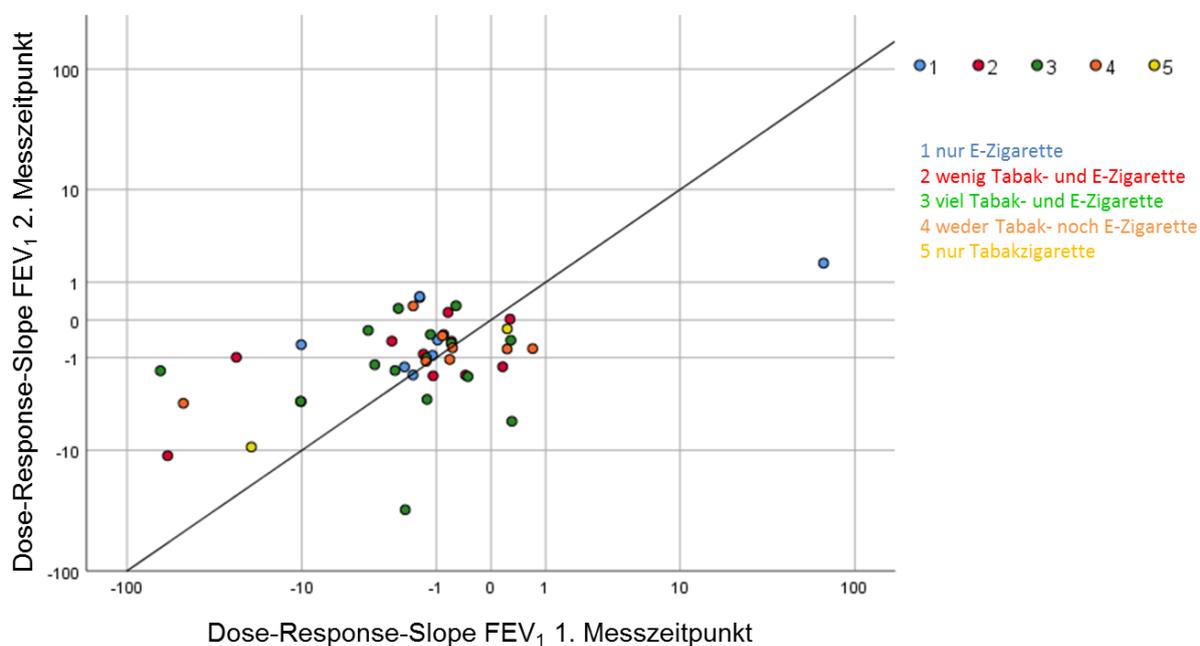


Abbildung 9: Vergleich der Mannitol-Dose-Response-Slopes für FEV_1 (multipliziert mit 100) zum Einschlusszeitpunkt versus Werte zur zweiten Studienvisite. Angezeigt sind die Einzelwerte aller Probanden für die fünf Subgruppen, die gemäß ihrem faktischen Konsumverhalten definiert wurden (siehe Tabelle 1). Eingezeichnet als Gerade ist die Diagonale. Aus den Daten sind keine offensichtlichen, statistisch haltbaren Unterschiede zwischen den Gruppen oder systematische Verschiebungen für einzelne Subgruppen gegenüber der Diagonalen zu erkennen, die unterschiedliche Effekte in den einzelnen Subgruppen anzeigen würden. Dies wurde durch nichtparametrische Tests bestätigt. Zugleich ist die enorme Streuung der Werte ersichtlich, man beachte die logarithmische Skala.

3.2.6 Dose-Response-Slope von FVC

Analog zur Berechnung der Dose-Response-Slope von FEV_1 erfolgte die Bestimmung der Dose-Response-Slope für FVC. Eine Übersicht über die beobachteten Antworten findet sich in Tabelle 10, die zugehörigen Mannitoldosen finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 10: Werte der maximalen prozentualen Abfälle von FVC während Provokation zu den beiden Messzeitpunkten.

Maximale Änderung von FVC (%)	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)
Teilnehmer gesamt (n=79/48)	-4,78 (-17,26; 3,35)	-5,34 (-12,46; 2,27)
Umsteiger E-Zigarette (n=60/37)	-5,55 (-18,64; 3,17)	-6,23 (-12,45; 1,99)
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=19/11)	-3,27 (-11,42; 3,47)	-4,95 (-12,64; 7,42)

Dargestellt sind die Mediane sowie die 10. und 90. Perzentile. Die Änderungen von FVC sind die gemessenen Änderungen, erst zur Berechnung der Slopes wurden sie mit 100 multipliziert.

Der Vergleich der Werte der ersten und zweiten Visite ergab keine statistisch signifikanten Änderungen der Dose-Response-Slope für FVC, weder für die Gesamtgruppe noch die beiden Teilgruppen (Abbildung 10, Tabelle 11), jedoch mit einer Tendenz zu einem Anstieg, wenn

der paarige nichtparametrische Test nach Wilcoxon Anwendung fand ($p=0,071$). Diese Daten sind mit denen für FEV_1 konsistent.

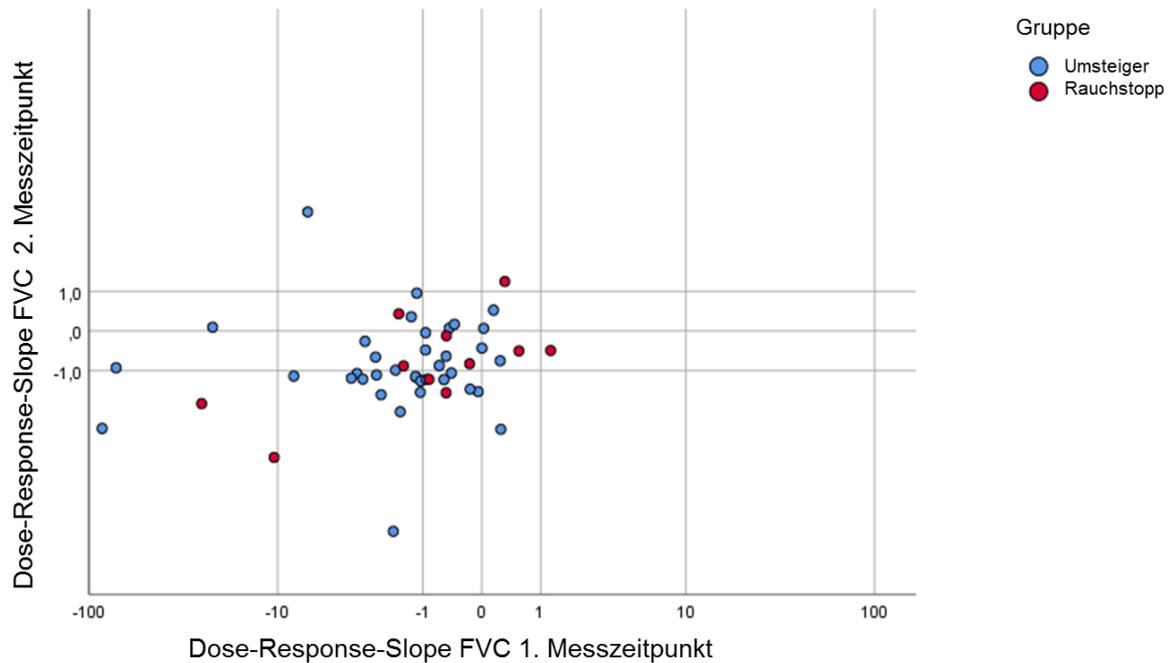


Abbildung 10: Vergleich der Dose-Response-Slopes für FVC (multipliziert mit 100) zum Einschlusszeitpunkt versus Werte zur zweiten Studienvisite. Angezeigt sind die Einzelwerte aller Probanden für die Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe. Aus den Daten sind keine offensichtlichen, statistisch haltbaren Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen, die Effekte anzeigen würden. Wiederum ist die enorme Streuung der Werte ersichtlich, man beachte dazu die logarithmische Skala.

Tabelle 11: Werte der Mannitol-Dose-Response-Slopes für FVC in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten.

Dose-Response-Slope für FVC (% Änderung pro 100 mg Mannitol)	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)	p-Wert
Teilnehmer gesamt (n=48)	-5,67 ± 16,31	-1,62 ± 4,96	0,100
Umsteiger E-Zigarette (n=37)	-6,29 ± 18,10	-1,70 ± 5,51	0,145
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=11)	-3,59 ± 8,04	-1,35 ± 2,51	0,322
Teilnehmer gesamt (n=48)	-1,05 (-2,48; -0,39)	-0,95 (-1,39; -0,12)	0,071
Umsteiger E-Zigarette (n=37)	-1,15 (-2,71; -0,45)	-1,09 (-1,38; -0,12)	0,099
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=11)	-0,52 (-1,67; 0,31)	-0,78 (-1,96; -0,09)	0,477

Die Slopes wurden der besseren Darstellung halber mit 100 multipliziert, d.h. sie sind nicht pro mg, sondern pro 100 mg Mannitol angegeben. Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen, darunter Mediane und Quartile (in Klammern), sowie die zugehörigen p-Werte gemäß paarigem Wilcoxon-Test. Die Mediane repräsentieren die Daten wegen der Ausreißer besser als die Mittelwerte.

3.2.7 Provokationsdosen PD15 und PD10 für FEV₁

3.2.7.1 Standardauswertung

Die PD15 beschreibt die kumulative Dosis Mannitol, die erreicht werden musste, um einen 15%igen Abfall von FEV₁ gegenüber dem Leerwert zu erreichen. Somit stellt sie ein Maß für die bronchiale Reagibilität dar. Bei insgesamt 15 Probanden war zur initialen Visite und bei 6 Probanden zur Folgevisite die Reaktion stark genug, um eine derartige Reaktion zu provozieren. In Tabelle 12 sind die Verteilungen der Provokationsdosen PD15 und PD10 zu beiden Messzeitpunkten dargestellt.

Die Zahl der Probanden, die zu beiden Messzeitpunkten eine solche Reaktion zeigte, lag allerdings nur bei n=3 (Abbildung 11). Nur bei diesen war somit ein direkter Vergleich der PD15-Werte möglich. Eine aussagekräftige statistische Auswertung von PD15 konnte somit weder für Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe noch für die Subgruppen durch einen direkten Vergleich der gemessenen PD-Werte erfolgen; deshalb wurde die Auswertung modifiziert (s.u.). Die geringe Zahl der Wertepaare war einer der Gründe, warum zur Einschätzung der Änderung der bronchialen Reagibilität die Dose-Response-Slope bestimmt wurde (siehe 3.2.5). Analog zur PD15 kann die PD10 bestimmt werden. Die PD10 beschreibt die kumulative Dosis Mannitol, die erreicht werden muss, um einen nur 10%igen Abfall von FEV₁ gegenüber dem Leerwert zu provozieren. Somit sollten mehr Werte als für PD15 vorliegen. Bei insgesamt 11 Probanden zeigte sich eine positive Reaktion in der ersten und zweiten Visite bzw. Mannitol-Provokation, sodass eine Vergleichbarkeit gewährleistet war (Abbildung 12). Diese Zahl reichte für eine explorative Testung aus. Allerdings konnte keine signifikante Veränderung der PD10 nachgewiesen werden (paariger nichtparametrischer Test nach Wilcoxon: p=0,929).

Tabelle 12: Werte der Provokationsdosen zu den beiden Messzeitpunkten

PD15 von Mannitol (mg)	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)
Teilnehmer gesamt (n=15/6)	147 (23; 628)	425 (249;*)
Umsteiger E-Zigarette (n=13/5)	147 (23; 630)	427 (249;*)
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=2/1)	184*	*
PD10 von Mannitol (mg)		
Teilnehmer gesamt (n=30/17)	128 (15; 472)	171 (27; 489)
Umsteiger E-Zigarette (n=24/15)	268 (19; 520)	187 (29; 394)
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=6/2)	27 (11;*)	32*

Dargestellt sind die Mediane sowie die 10. und 90. Perzentile. Die Anzahlen bei den Gruppen geben nicht die Gruppengröße, sondern die Zahl der Probanden an, bei denen tatsächlich die PD-Werte zum ersten bzw. zweiten Messzeitpunkt bestimmt werden konnten. * Werte nicht bestimmbar

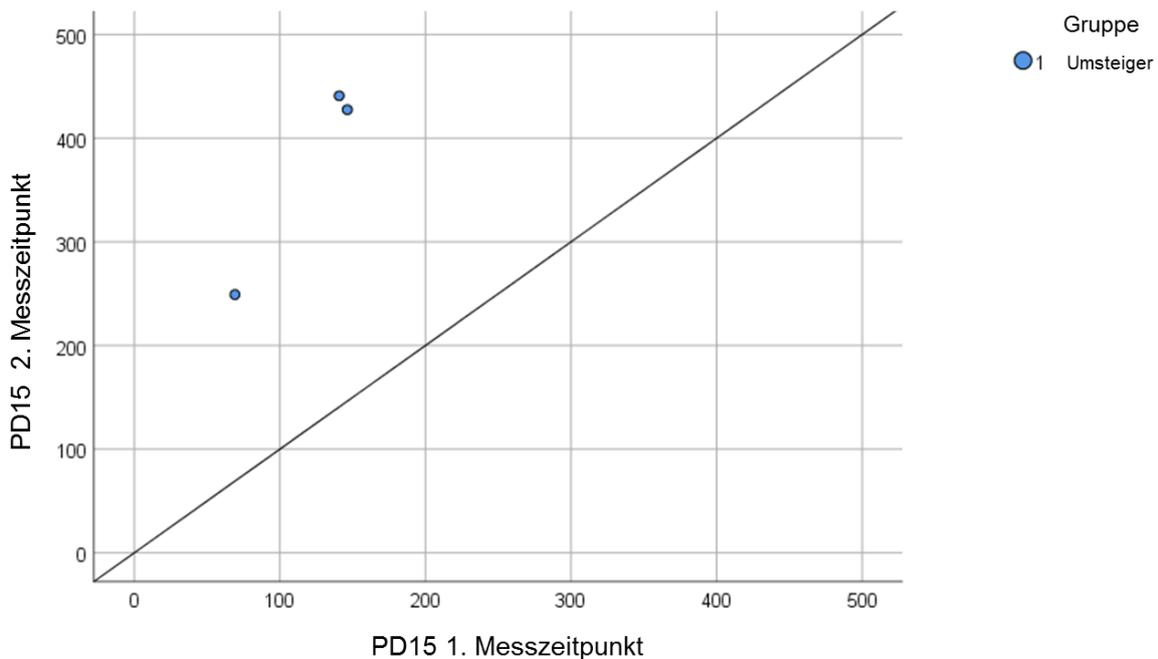


Abbildung 11: Vergleich der Mannitol-Provokationsdosen PD15 für FEV₁ zur zweiten Studiervisite versus Werte zum Einschlusszeitpunkt. Angezeigt sind die Einzelwerte sowie eine Diagonallinie. Nur 3 Probanden, allesamt in der Umsteiger-Gruppe, zeigten ausreichende Reaktionen zu beiden Visiten. Somit war eine statistische Aussage zur Änderung der PD15 in den Gruppen nicht möglich. Dennoch ist zu bemerken, dass in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Dose-Response-Slopes eine Tendenz zur Abnahme der Mannitol-Empfindlichkeit, d.h. Zunahme der Provokationsdosen, erkennbar war.

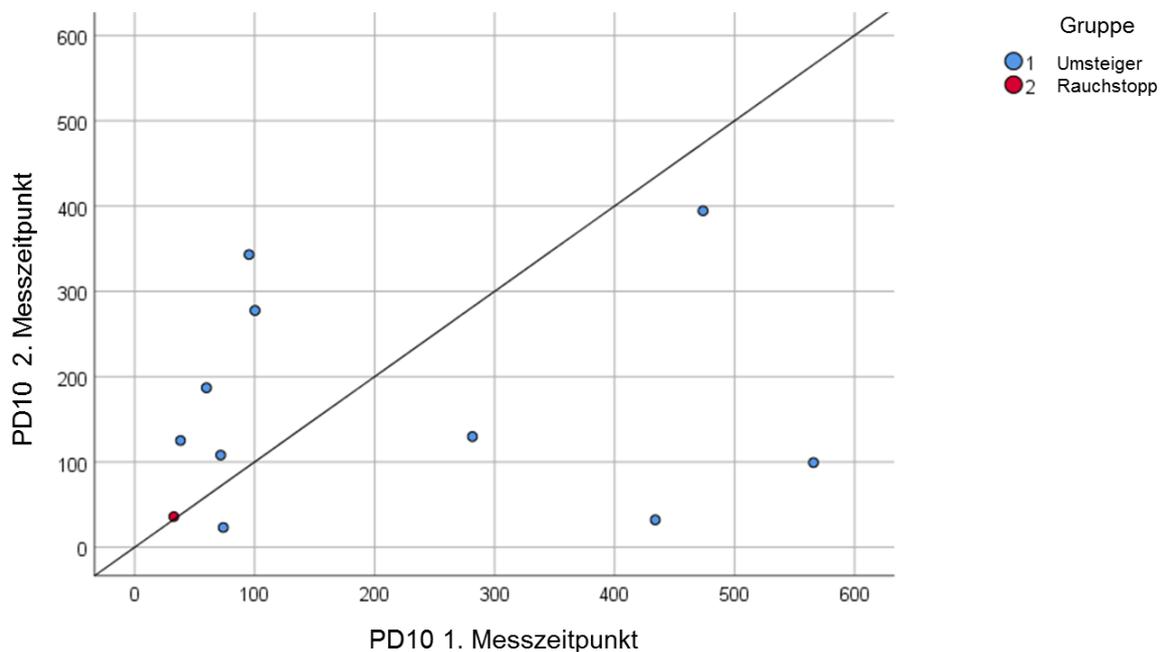


Abbildung 12: Vergleich der Mannitol-Provokationsdosen PD10 für FEV₁ zur zweiten Studienvsitate versus Werte zum Einschlusszeitpunkt. Angezeigt sind die Einzelwerte sowie eine Diagonallinie. Insgesamt 11 Probanden zeigten ausreichende Reaktionen zu beiden Visiten. Gemäß dem paarigen Test nach Wilcoxon bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,929$).

3.2.7.2 Modifizierte Auswertung

Die oben genannten Analysen erfolgten in den paarigen Vergleichen alleine mit den Probanden, bei denen PD-Werte bei beiden Visiten errechnet werden konnten, indem die Änderungen von FEV₁ mindestens 15% bzw. 10% betragen. Bei Verwendung von Rangtests ist jedoch auch eine Auswertung denkbar, bei der im Falle, dass die Provokationskonzentration nicht erreicht wurde, der Wert von PD auf einen Wert größer als die maximal messbare PD von 635 mg gesetzt wurde, z.B. 1000 mg, falls bei einer der Visiten ein Wert ≤ 635 mg gemessen wurde. In diesem Falle könnten die Daten ggfs. sogar mittels des einfachen Vorzeichentests ausgewertet werden, in dem nur die Zahl positiver mit der Zahl negativer Änderungen verglichen wird. Folgte man dieser Auswertestrategie, so ergaben sich auch in den PD-Werten signifikante Änderungen über den Beobachtungszeitraum von 3 Monaten (Tabelle 13) mittels des paarigen nichtparametrischen Tests nach Wilcoxon.

In der Gesamtgruppe waren die PD15-Werte ($n=18$, $p=0,018$) und die PD10-Werte ($n=36$, $p=0,008$) zum zweiten Messzeitpunkt signifikant höher als zur initialen Visite. Dies war auch

in der Gruppe der Umsteiger der Fall (n=15, p=0,023 bzw. n=29, p=0,039). In der Rauchstopp-Gruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede (n=3, p=0,285 bzw. n=7, p=0,091). Diese Aussagen wurden durch parallele Aussagen mittels Vorzeichentest i.W. gestützt. Darüber hinaus bestanden gemäß dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede der so ergänzten oder nicht ergänzten PD-Werte zwischen der Umsteiger- und der Rauchstopp-Gruppe.

Tabelle 13: Werte der Provokationsdosen zu den beiden Messzeitpunkten, wenn fehlende Vergleichswerte (Änderung um 15% oder 10% nicht erreicht) gemäß der im Text beschriebenen Strategie mit einem Wert >635mg (1000 mg) versehen wurden

PD15 von Mannitol (mg)	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)	p- Wert
Teilnehmer gesamt (n=18)	286 (116; 627)	1000 (436; 1000)	0,018
Umsteiger E-Zigarette (n=15)	335 (69; 625)	1000 (438; 1000)	0,023
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=3)	237 (132; 1000)	1000 (422; 1000)	0,285
PD10 von Mannitol (mg)			
Teilnehmer gesamt (n=36)	311 (63; 470)	1000 (175; 1000)	0,008
Umsteiger E-Zigarette (n=29)	379 (81; 520)	562 (179; 1000)	0,039
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=7)	33 (13; 447)	1000 (36; 1000)	0,091

Dargestellt sind die Mediane sowie die 25. und 75. Perzentile. Die Anzahlen bei den Gruppen geben die Gruppengröße der Probanden an, bei denen mindestens ein PD-Wert zum ersten bzw. zweiten Messzeitpunkt bestimmt werden konnte, sodass der fehlende Wert mit einem Wert von 1000 mg versehen werden konnte, um einen formalen Vergleich zu ermöglichen. Der genaue eingesetzte Wert ist für die Beurteilung unwesentlich, da er nur >635 sein muss. p-Werte gemäß paarigem Wilcoxon-Test. Mit dem Vorzeichentest, der noch weniger statistische Annahmen macht, ergaben sich i.W. analoge Ergebnisse.

3.2.8 Korrelation zwischen FeNO, FEV₁ und Dose-Response-Slopes für FEV₁

Um die Zusammenhänge zwischen den zumindest der Tendenz nach vorgefundenen Änderungen verschiedener Parameter zu verstehen, wurden Korrelationsgraphiken erstellt. Insbesondere ist ein Zusammenhang zwischen FeNO und bronchialer Reagibilität bzw. zwischen deren Änderungen denkbar. Zu diesem Zweck wurden FeNO und die Dose-Response-Slope von FEV₁ analysiert, sowie die Werte von FEV₁.

Abbildung 13 zeigt die Beziehung zwischen FeNO und Mannitol-Dose-Response-Slope von FEV₁ zur initialen Visite, aufgeschlüsselt nach den beiden Gruppen. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang gemäß Spearman. In analoger Weise zeigt Abbildung 14 die Beziehungen zum Zeitpunkt der Folgevisite. Abbildung 15 illustriert, dass zwischen dem Ausgangswert von FEV₁ in Prozent des Sollwertes (GLI) und der Dose-Response-Slope für

FEV₁ bei der initialen Visite keine signifikante Beziehung bestand. Dies war auch bei der Folgevisite der Fall (Abbildung 16). Analoge Ergebnisse ergaben sich für FVC.

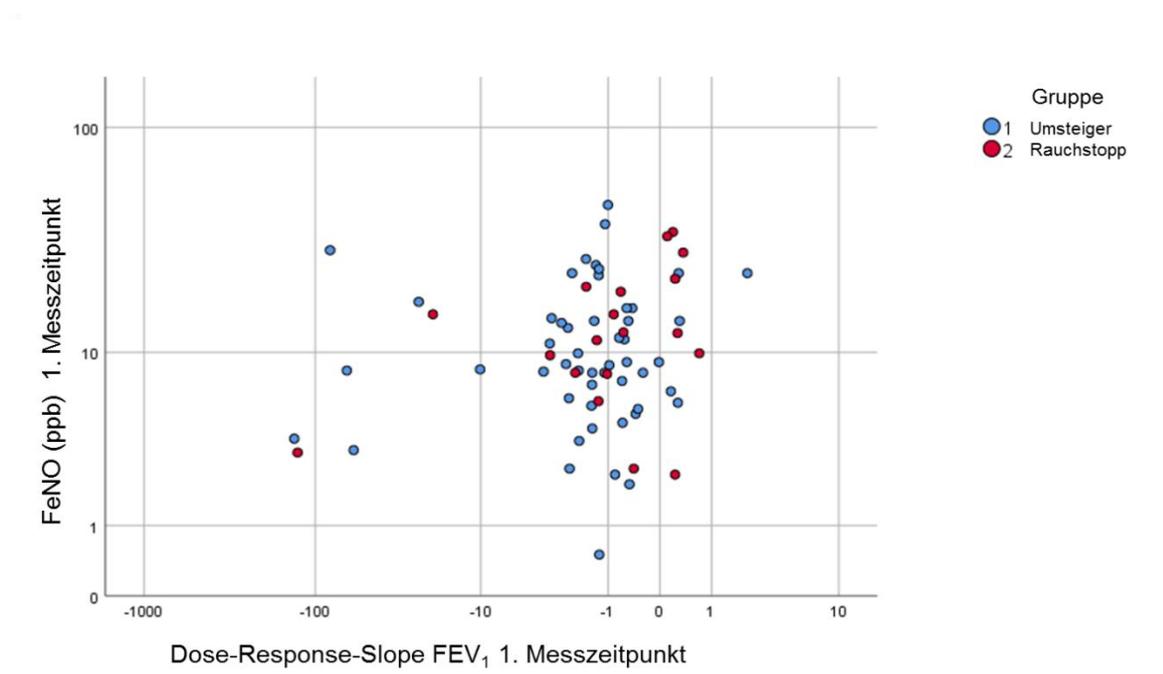


Abbildung 13: Beziehung zwischen FeNO und Dose-Response-Slope von FEV₁ bei der initialen Visite. Angezeigt sind die Einzelwerte beider Gruppen. Es bestanden keine signifikanten Beziehungen. Die Werte der Dose-Response-Slope wurden wie vorher zur Vermeidung sehr kleiner numerischer Werte auf der horizontalen Skala mit 100 multipliziert (vgl. Tabelle 9).

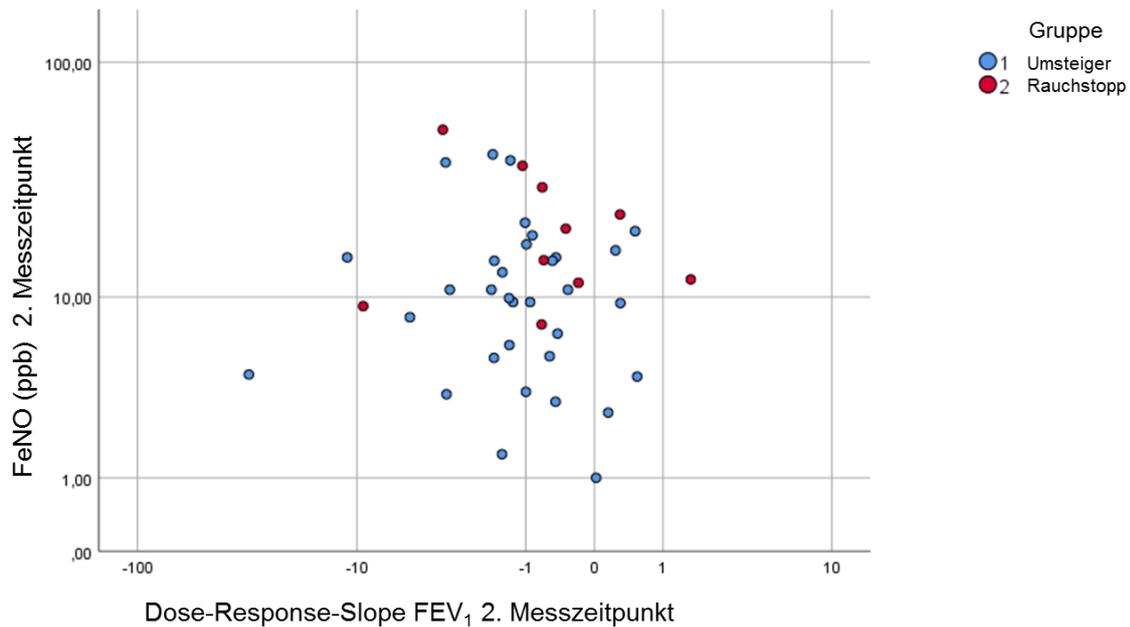


Abbildung 14: Beziehung zwischen FeNO und Dose-Response-Slope von FEV₁ bei der Folgevisite. Angezeigt sind die Einzelwerte beider Gruppen. Es bestanden keine signifikanten Beziehungen. Die Werte der Dose-Response-Slope wurden zur Vermeidung sehr kleiner numerischer Werte auf der horizontalen Skala mit 100 multipliziert (vgl. Tabelle 9).

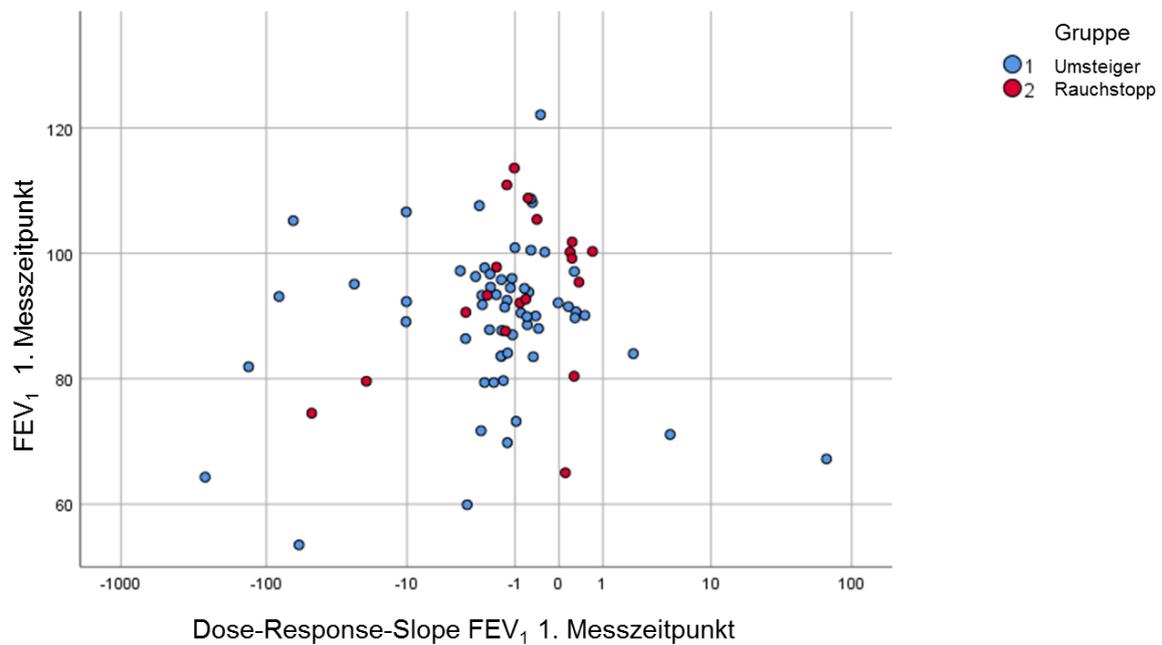


Abbildung 15: Beziehung zwischen dem Ausgangswert von FEV₁ vor Provokation und der Dose-Response-Slope von FEV₁ bei der initialen Visite. Gezeigt sind die Einzelwerte beider Gruppen. Es bestanden keine signifikanten Beziehungen. Die Werte der Dose-Response-Slope wurden zur Vermeidung sehr kleiner numerischer Werte auf der horizontalen Skala mit 100 multipliziert (vgl. Tabelle 9).

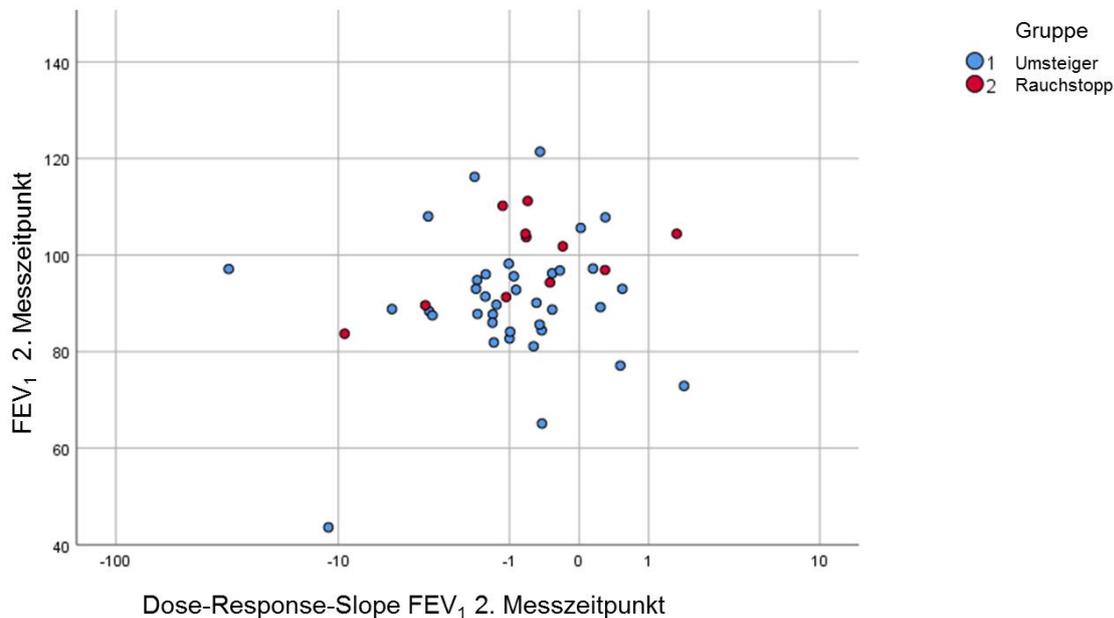


Abbildung 16: Beziehung zwischen dem Ausgangswert von FEV₁ vor Provokation und der Dose-Response-Slope von FEV₁ bei der Folgevisite. Angezeigt sind die Einzelwerte beider Gruppen. Es bestanden keine signifikanten Beziehungen. Die Werte der Dose-Response-Slope wurden zur Vermeidung sehr kleiner numerischer Werte auf der horizontalen Skala mit 100 multipliziert (vgl. Tabelle 9).

3.2.9 Identifikation möglicherweise empfindlicher Personen

Die Beobachtung der teils großen Streuweiten in den Dose-Response-Slopes sowie anderen Messgrößen legt die Vermutung nahe, dass sich möglicherweise einzelne Personen konsistent durch besonders starke bzw. extreme Änderungen auszeichnen. Solche Personen waren allerdings nicht klar zu identifizieren, und die Variabilität der Messparameter überwog offenbar die möglichen systematischen Effekte seitens bestimmter Teilnehmer. Dies wird auch aus dem Vergleich der PD10-Werte ersichtlich, der die BHR mit geringerer Variabilität als die Dose-Response-Slopes beschreibt und keine systematischen Effekte über die Beobachtungszeit andeutet. Angesichts der Variabilität der Messungen einerseits und der zugleich im Mittel relativ homogenen Veränderungen über die Zeit andererseits wurde der Ansatz, gegenüber dem Gebrauch der E-Zigarette im positiven oder negativen Sinne susceptible Personen zu identifizieren, nicht weiter verfolgt. Dazu bedarf es den Beobachtungen zufolge vermutlich einer größeren Zahl von Wiederholungsmessungen.

3.2.10 Konsum konventioneller Zigaretten

Der Konsum von konventionellen Zigaretten wurde über die Befragung der Probanden zum Einschusszeitpunkt und zur zweiten Studienvsiste erfasst. Es zeigte sich in beiden Gruppen ein ähnliches Ausgangsniveau ohne signifikante Unterschiede in der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Monat (Abbildung 17, Tabelle 14). Tendenziell wurden in der Rauchstopp-Gruppe bei Einschluss geringfügig weniger Tabakzigaretten konsumiert. Zum zweiten Messzeitpunkt war in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme der Anzahl der gerauchten Tabakzigaretten pro Monat nachweisbar (Tabelle 14). Auch hier zeigte sich in der Rauchstopp-Gruppe tendenziell ein geringerer Tabakzigarettenkonsum, der Unterschied der Gruppen war allerdings nicht signifikant ($p=0,09$). Die Abnahme der angegebenen Zahl konsumierter Zigaretten war konsistent mit der beobachteten Reduktion des eCO (siehe 3.2.4.1).

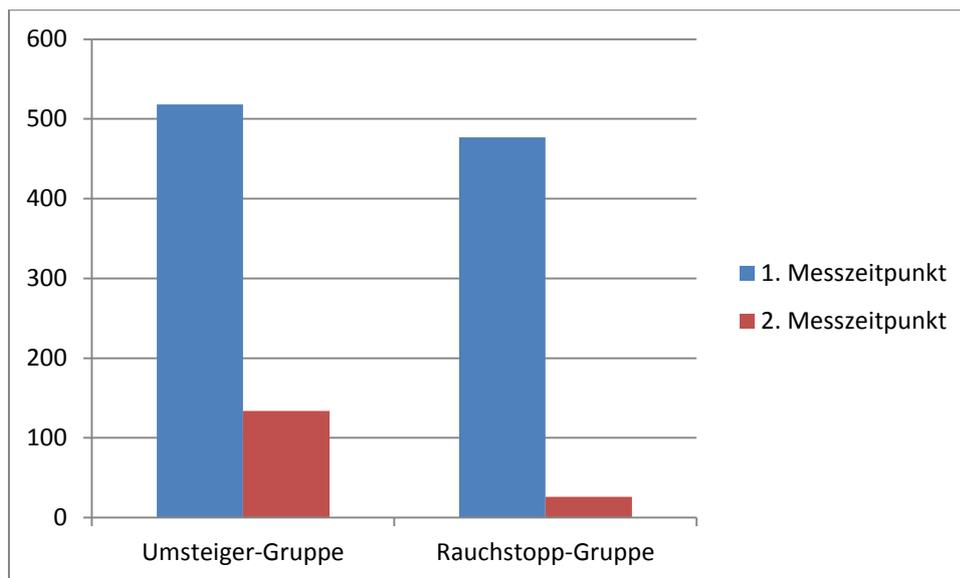


Abbildung 17: Mittelwerte der Anzahl konsumierter Tabakzigaretten pro Monat in Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zum Einschusszeitpunkt und zur zweiten Studienvsiste

Tabelle 14: Anzahl konsumierter Zigaretten pro Monat zum Einschlusszeitpunkt und zum zweiten Messzeitpunkt

Anzahl Tabakzigaretten/Monat Mittelwert \pm SD	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)	p-Wert
Teilnehmer gesamt (n=54)	507 \pm 185	106 \pm 204	<0,01
Umsteiger E-Zigarette (n=40)	518 \pm 197	134 \pm 229	<0,01
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=14)	477 \pm 148	26 \pm 56	<0,01
p-Wert Gruppenvergleich	0,40	0,09	

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die p-Werte für die Änderungen über die Zeit gemäß paarigem t-Test, ferner in der letzten Zeile die p-Werte des Vergleichs beider Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten mittels unpaarigem t-Test.

3.2.11 Cotinin im Urin

Die Messung von Cotinin im Urin wurde als Kontrollparameter für den Nikotinkonsum verwendet. Da ein Großteil der E-Zigaretten-Nutzer nikotinhaltige Liquids konsumierten, war Cotinin als Indikator einer Tabakkarenz nur eingeschränkt geeignet. In dieser Studie wurde daher primär auf eCO als Indikator einer Tabakkarenz zurückgegriffen. Nichtsdestotrotz kann die Messung des Cotiningehalts im Urin zusätzliche Informationen über das Rauchverhalten, insbesondere den Nikotinkonsum der Probanden geben.

3.2.11.1 Vergleich von Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe

In keiner der beiden Gruppen und ebenfalls nicht in der Gesamtgruppe fanden sich signifikante Änderungen der Cotinin-Werte im Urin beim Vergleich der beiden Messzeitpunkte. Ebenfalls bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei der initialen Visite. Bei der Folgevisite wiesen die Personen der Rauchstopp-Gruppe jedoch signifikant niedrigere ($p=0,001$) Cotinin-Werte auf (Abbildung 18, Tabelle 15).

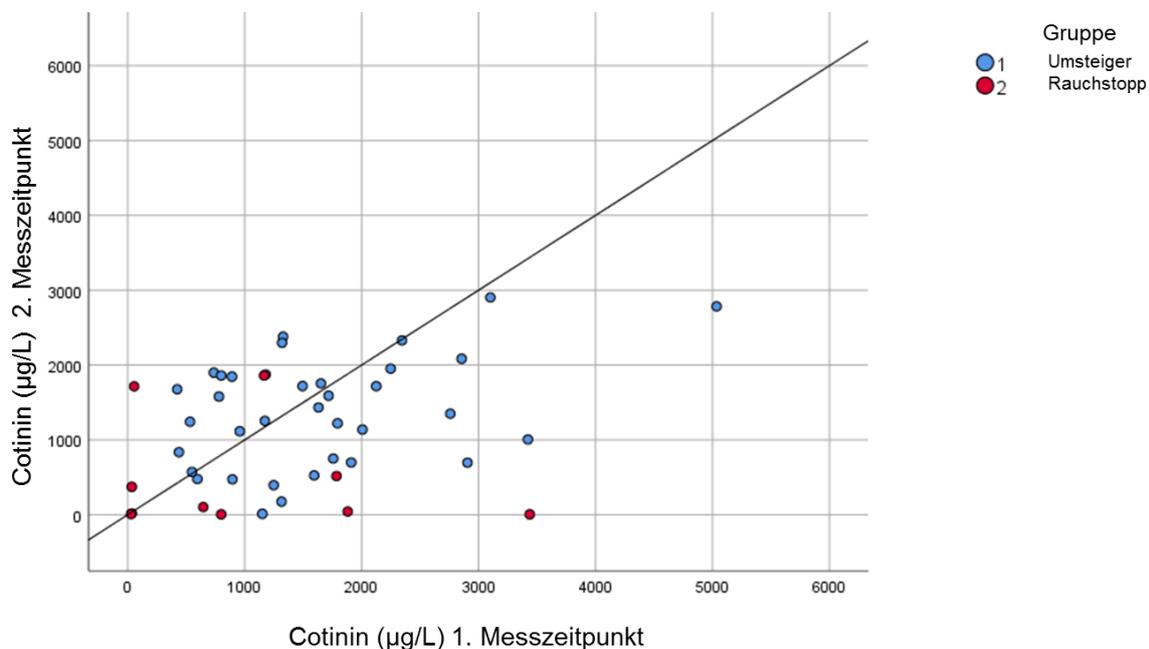


Abbildung 18: Beziehung zwischen den Cotinin-Werten im Urin bei der Folgevisite versus die Werte bei der initialen Visite. Angezeigt sind die Einzelwerte beider Gruppen. Der einzige signifikante Unterschied bestand darin, dass die Werte in der Rauchstopp-Gruppe bei der Folgevisite niedriger lagen.

Tabelle 15: Cotinin-Werte zum Einschlusszeitpunkt und zum zweiten Messzeitpunkt

Cotinin im Urin (µg/L) Mittelwert ± SD	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)	p-Wert
Teilnehmer gesamt (n=46)	1489,8 ± 1037,0	1179,4 ± 813,9	0,057
Umsteiger E-Zigarette (n=36)	1629,6 ± 984,7	1377,9 ± 729,4	0,132
Teilnehmer Rauchstoppkurs (n=10)	986,8 ± 1116,7	464,7 ± 719,6	0,277
p-Wert Gruppenvergleich	0,131	0,001	

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die p-Werte für die Änderungen über die Zeit gemäß paarigem t-Test, ferner in der letzten Zeile die p-Werte des Vergleichs beider Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten mittels unpaarigem t-Test. Letztere beziehen sich auf alle Probanden, die zum jeweiligen Messzeitpunkt Werte hatten, angegeben sind der Vergleichbarkeit wegen jedoch nur die Mittelwerte für die Probanden, die zu beiden Messzeitpunkten Werte aufwiesen.

3.2.11.2 Vergleich von Probanden mit vollständiger Tabakabstinenz und fortgesetztem Tabakkonsum

Verglich man insgesamt die Probanden, die den Tabakkonsum fortführten, mit denen, die keine konventionellen Zigaretten mehr konsumierten, so zeigte sich bei der initialen Visite kein signifikanter Unterschied (n=34 und n=19), jedoch bei der Folgevisite (n=29 und n=14) ein niedrigerer Cotiningehalt in der abstinenten Gruppe (Abbildung 19, Mann-Whitney-U-Test, p=0,049).

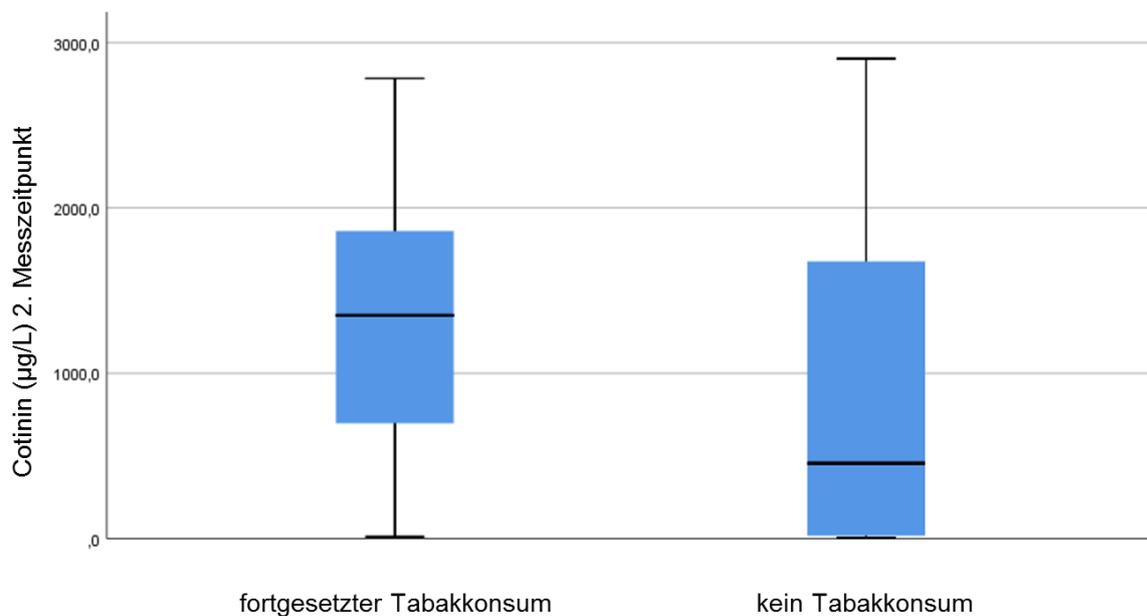


Abbildung 19: Box-Plot der Cotinin-Werte bei der Folgevisite für die Probanden, die den Tabakkonsum fortführten, und die Probanden, die keine konventionellen Zigaretten mehr konsumierten. Die Werte der letzteren waren signifikant niedriger ($p=0,049$). Bei der initialen Visite bestand kein Unterschied. Auffällig war in beiden Gruppen die große Streubreite.

Differenzierte man diese beiden Gruppen weiter in Teilnehmer, die keine, wenig (<60 pro Monat) und viele (≥ 60 pro Monat) konventionelle Zigaretten rauchten, so zeigte sich bei denjenigen, die vollständig auf Tabakzigaretten verzichteten, zwar ein tendenziell niedriger Cotiningehalt im Urin, die Unterschiede zwischen den drei Gruppen waren jedoch nicht signifikant (Abbildung 20, nichtparametrischer Kruskal-Wallis-Test, $p=0,126$). Die Mittelwerte sind in Tabelle 16 angegeben.

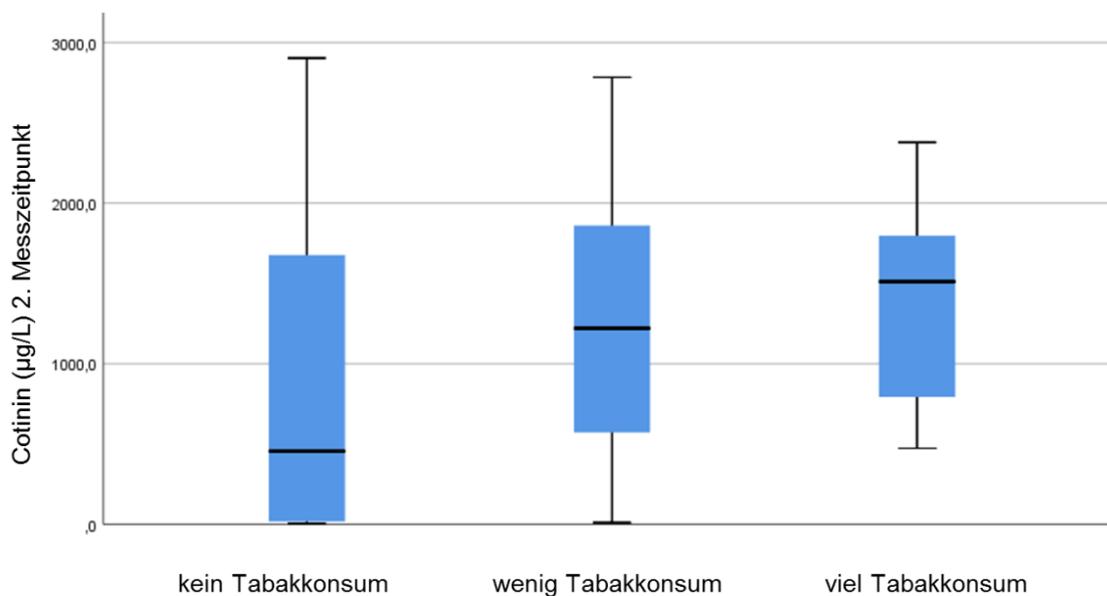


Abbildung 20: Box-Plot der Cotinin-Werte bei der Folgevisite für die Probanden, die keine konventionellen Zigaretten mehr konsumierten, oder wenige (<60 Zigaretten pro Monat) oder viele (≥60 Zigaretten pro Monat) konventionelle Zigaretten konsumierten. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 16: Cotinin-Werte bei der Einschluss- und Folgevisite aufgeschlüsselt nach Tabakkonsumrate

Cotinin im Urin (µg/L) <i>Mittelwert ± SD</i>	1. Messzeitpunkt (Initiale Visite)	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)
Kein Tabakkonsum (n=19/14)	1354,0 ± 1091,9	863,5 ± 974,3
Wenig Tabakkonsum (n=17/13)	1436,2 ± 1154,5	1230,4 ± 834,6
Viel Tabakkonsum (n=17/16)	1451,5 ± 770,9	1398,2 ± 614,3

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen aufgeschlüsselt nach Tabakkonsumrate (kein Tabakkonsum; wenig Tabakkonsum: <60 Zigaretten/Monat; viel Tabakkonsum: ≥60 Zigaretten/Monat).

3.2.11.3 Analyse nach Nikotinstärke im konsumierten Liquid

Als leichte Nikotinstärke im Liquid wurde ein Gehalt von 1-6 mg Nikotin/ml Liquid definiert, als mittlere Stärke 7 - 17 mg Nikotin/ml Liquid, und als stark > 17 mg Nikotin/ml Liquid. Beim Einschluss gaben 22/25/5/4 Probanden an, zu beabsichtigen, leichte, mittlere, starke oder noch unbestimmte Nikotinstärken in E-Zigaretten zu konsumieren. Bei der Folgevisite betragen die Anzahlen 12/18/5/0. Zwischen den Absichten und den später gewählten Stärken bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,010$), wenn die Daten mittels des kappa-Wertes verglichen wurden. Beim Vergleich des Cotiningehalts mit den Angaben der Probanden über die Nikotinstärke der Liquids zum zweiten Messzeitpunkt zeigte sich in der Gruppe, die angab, starke Liquids zu konsumieren, der niedrigste Cotiningehalt (Tabelle 17). Bei den Teilnehmern, die mittelstarke Liquids konsumierten, wurde im Durchschnitt der

höchste Cotiningehalt gemessen. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p=0,439$).

Tabelle 17: Cotinin-Werte bei der Folgevisite aufgeschlüsselt nach Nikotingehalt der Liquids

Cotinin im Urin ($\mu\text{g/L}$) <i>Mittelwert \pm SD</i>	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)
Liquid mit leichter Nikotinstärke (n=10)	1218,9 \pm 616,3
Liquid mit mittlerer Nikotinstärke (n=17)	1480,8 \pm 869,3
Liquid mit starker Nikotinstärke (n=4)	960,8 \pm 640,0

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. Für eine Definition der Nikotinstärke siehe Text.

3.2.12 Vergleich der Angaben zur konsumierten Nikotinstärke mit eCO und Cotinin

Ähnlich zum Cotiningehalt im Urin fiel der niedrigste eCO-Gehalt in der Gruppe auf, die nach eigener Angabe Liquid mit starkem Nikotingehalt konsumierte. Der höchste eCO-Gehalt wurde in der Gruppe der Teilnehmer gemessen, die Liquid mit leichter Nikotinstärke konsumierten (Tabelle 18). Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen waren allerdings nicht signifikant (Varianzanalyse, $p=0,763$). Ähnlich verhielten sich die Werte von FeNO.

Tabelle 18: eCO-Werte bei der Folgevisite aufgeschlüsselt nach Nikotingehalt der Liquids

eCO (ppm) <i>Mittelwert \pm SD</i>	2. Messzeitpunkt (Folgevisite)
Liquid mit leichter Nikotinstärke (n=11)	10,1 \pm 7,7
Liquid mit mittlerer Nikotinstärke (n=17)	9,4 \pm 5,3
Liquid mit starker Nikotinstärke (n=4)	7,5 \pm 1,3

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. Für eine Definition der Nikotinstärke siehe Text.

In Abbildung 21 sind die Werte von eCO gegen diejenigen von Cotinin aufgetragen, aufgeschlüsselt nach den beiden Hauptgruppen; es bestand ein signifikanter Zusammenhang (Kovarianzanalyse, $p=0,001$), jedoch ohne Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Abbildung 22 zeigt denselben Zusammenhang aufgeschlüsselt nach dem Nikotingehalt der Liquids; erneut war die Korrelation signifikant, ohne Unterschied zwischen den drei Gruppen. Für die Werte zum Einschlusszeitpunkt bestand ebenfalls eine signifikante Beziehung zwischen eCO und Cotinin.

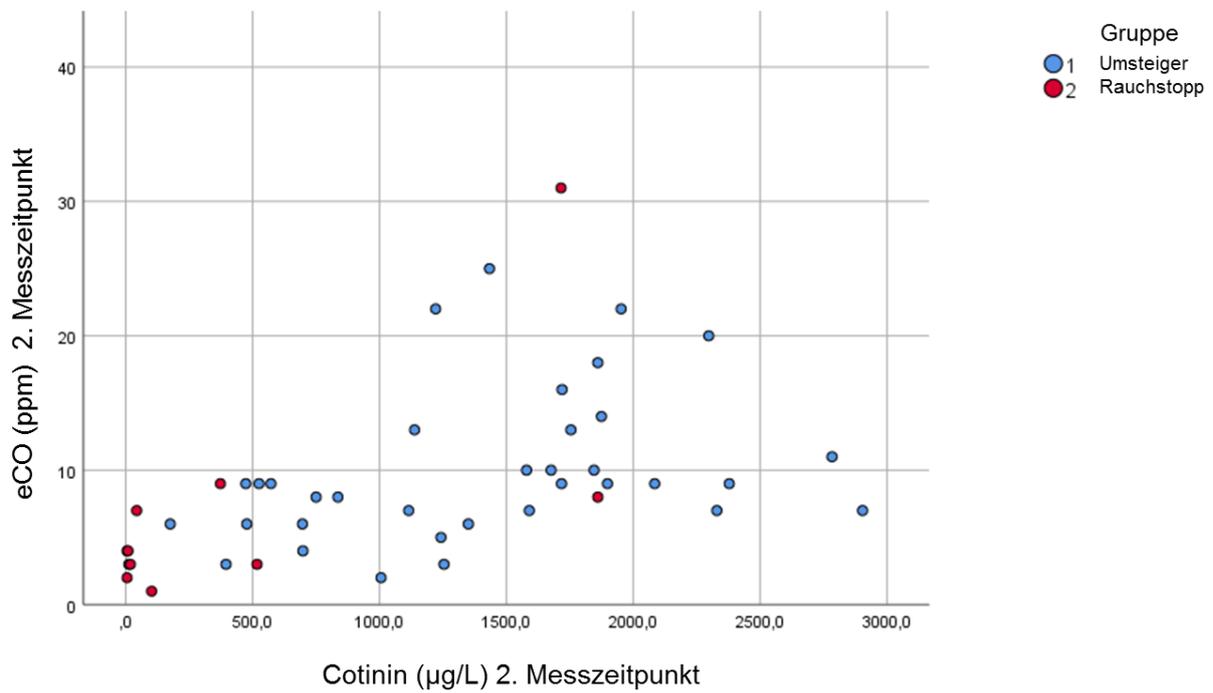


Abbildung 21: Beziehung zwischen den Cotinin-Werten im Urin und den eCO-Werten bei der Folgevisite. Angezeigt sind die Einzelwerte aus der Umsteiger- und der Rauchstopp-Gruppe.

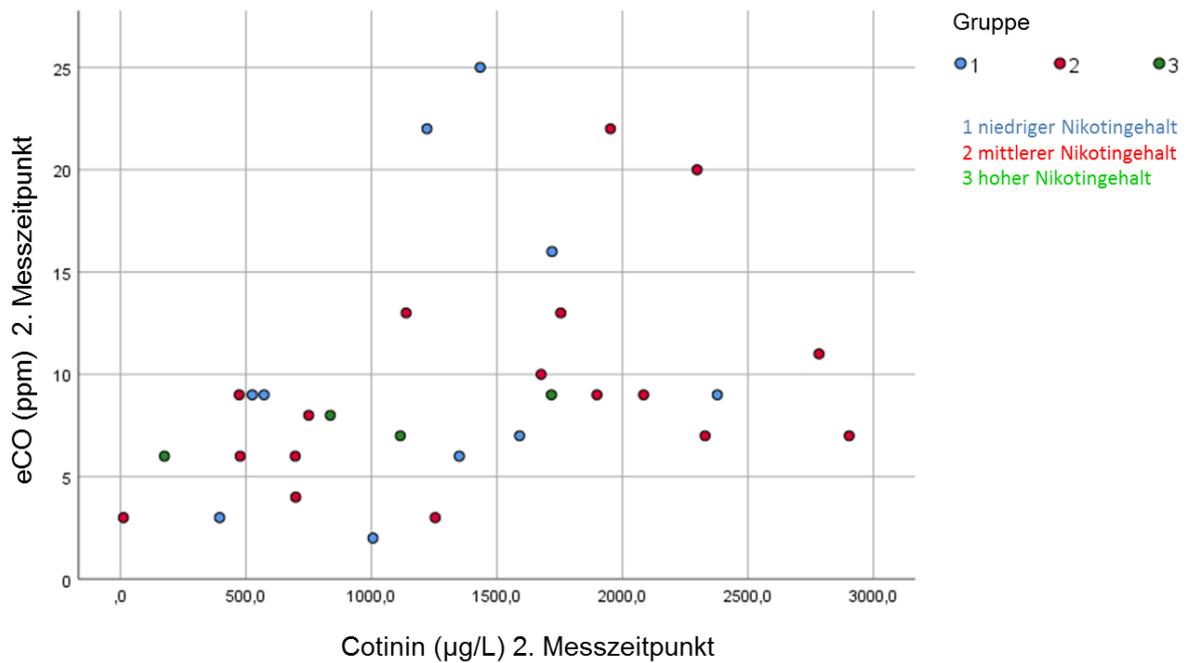


Abbildung 22: Beziehung zwischen den Cotinin-Werten im Urin und den eCO-Werten bei der Folgevisite. Angezeigt sind die Einzelwerte für die Gruppen der Liquidstärke im Sinne von niedrigem, mittlerem und hohem Nikotingehalt.

Um zu eruieren, ob sich Anteile von Cotinin definieren ließen, die auf Liquids oder das Rauchen von Zigaretten zurückgingen, wurden Quotienten aus beiden Größen gebildet, die ihrer schiefen Verteilung wegen logarithmiert wurden. In Abbildung 23 sind die Quotienten der Folgevisite gegen diejenigen der initialen Visite aufgetragen. Es bestand eine signifikante Beziehung zwischen den Werten (Spearman, $r=0,432$, $p=0,003$). Die Werte der Quotienten waren bei beiden Visiten zwischen den Gruppen signifikant verschieden ($p=0,014$ und $p<0,001$), indem sie für die Rauchstopp-Gruppe höher lagen. Dies bedeutet, dass die Rauchstopp-Gruppe vor allem bei der Folgevisite insgesamt höhere eCO-Werte relativ zu den Cotininwerten aufwies, in Übereinstimmung mit der Annahme, dass diese Probanden ihr Nikotin nicht zusätzlich über den Gebrauch von E-Zigaretten konsumierten. Dies wird bestätigt durch Abbildung 24, welche zeigt, dass vor allem die Probanden mit niedrigen eCO-Werten hohe Werte des Quotienten von eCO zu Cotinin bei der Folgevisite zeigten. Diese Beobachtung ging konform mit dem insgesamt geringen Konsum von Tabakzigaretten zum Zeitpunkt der Folgevisite (siehe Kapitel 3.2.10, Abbildung 17, Tabelle 14).

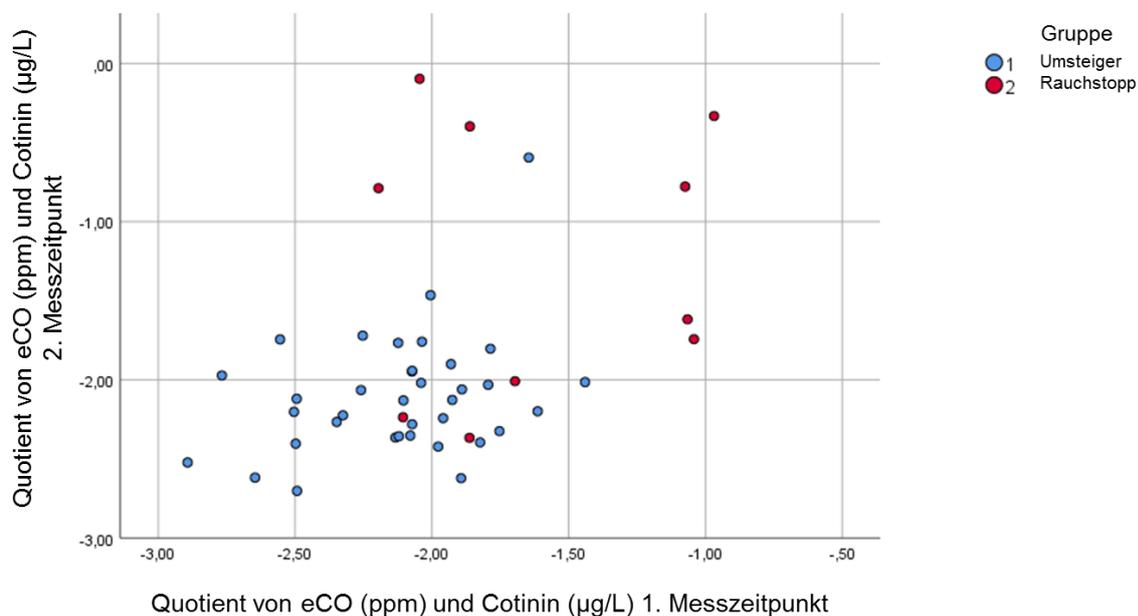


Abbildung 23: Beziehung zwischen den logarithmierten Quotienten der eCO-Werte und Cotinin-Werte bei der initialen und der Folgevisite. Angezeigt sind die Einzelwerte aufgeschlüsselt nach den Hauptgruppen. Man erkennt, dass die Rauchstopp-Gruppe dazu tendiert, höhere eCO-Werte pro Cotinin zu zeigen, in Übereinstimmung damit, dass sie keine Liquids konsumierten, die den Cotiningehalt hätten anheben können.

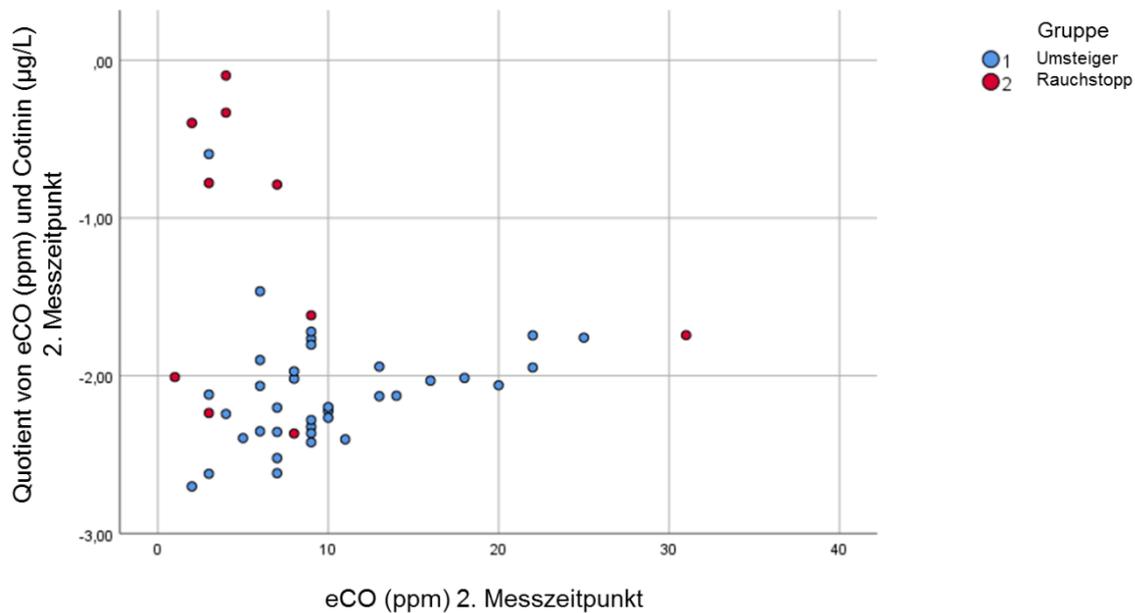


Abbildung 24: Beziehung zwischen den logarithmierten Quotienten der eCO-Werte und Cotinin-Werte und den Werten von eCO bei Folgevisite. Angezeigt sind die Einzelwerte aufgeschlüsselt nach den beiden Hauptgruppen. Man erkennt, dass besonders Probanden mit niedrigen eCO-Werten hohe Quotienten, d.h. besonders niedrige Cotinin-Werte aufwiesen.

Es fand sich keine konsistente Beziehung zwischen der angegebenen Häufigkeit des E-Zigaretten-Konsums und dem Cotininspiegel, wie in Abbildung 25 für die Folgevisite veranschaulicht.

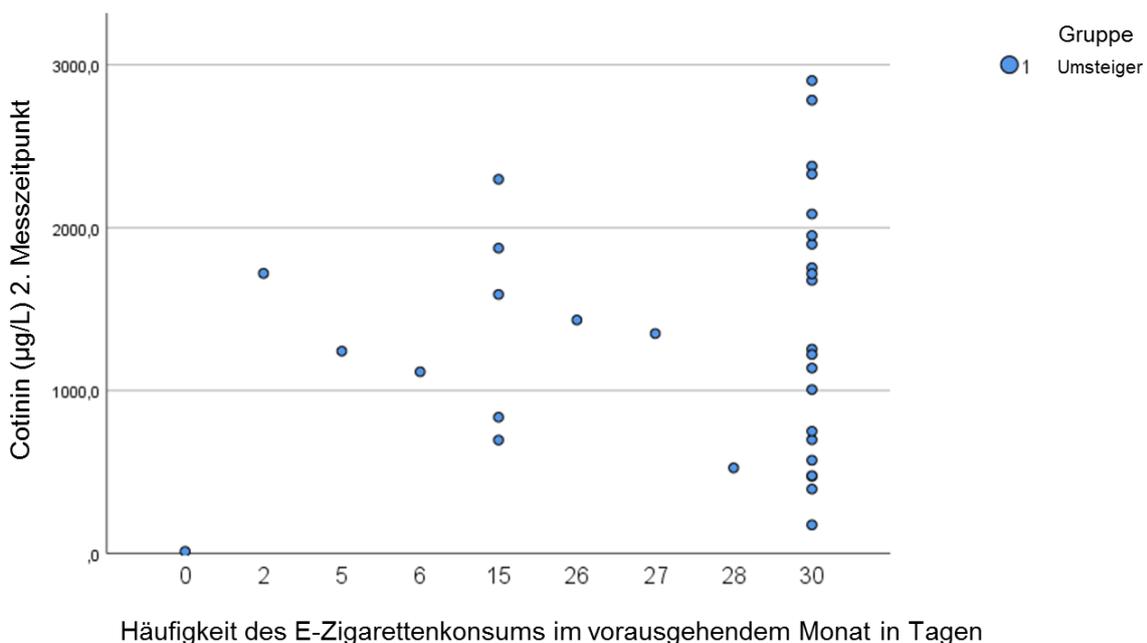


Abbildung 25: Beziehung zwischen den Cotinin-Werten bei der Folgevisite und der angegebenen Häufigkeit des Konsums von E-Zigaretten in der Umsteiger-Gruppe.

Auch wenn man statt des angegebenen Nikotingehaltes die angegebene Liquidmenge oder ein Produkt aus Liquidmenge und Nikotingehalt als unabhängige Variable einsetzte, fanden sich bei der Folgevisite keine signifikanten Beziehungen zum Cotiningehalt des Urins. Zusammen mit den obigen Daten spricht diese Beobachtung dafür, dass Cotinin keinen verlässlichen Marker für die Nikotinzufuhr durch E-Zigaretten darstellte im Vergleich zu den Angaben der Teilnehmer.

3.2.13 Vergleich der ausgeschiedenen mit den in der Studie verbliebenen Probanden

Um zu eruieren, ob die Probanden, die bei der Folgevisite nicht mehr erschienen, signifikant andere Charakteristika aufwiesen als diejenigen, die an der Folgevisite teilnahmen, erfolgten entsprechende Gruppenvergleiche. Im t-Test fand sich ein Unterschied in FVC in Prozent vom Sollwert ($p=0,047$); hierbei lagen die Werte der Ausgeschiedenen im Mittel niedriger als diejenigen der Verbliebenen (89,3% versus 85,2%). In allen anderen Lungenfunktionsmessgrößen, FeNO, eCO und Cotinin, sowie Alter, BMI und Packyears bestanden keine Unterschiede. Die Dose-Response-Slopes wurden mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Es fand sich ein Unterschied in der Slope für FVC ($p=0,015$); hierbei waren die Slopes der Ausgeschiedenen stärker negativ als diejenigen der Verbliebenen. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass die ausgeschiedenen Probanden den verbliebenen Probanden sehr ähnlich waren, allerdings eine Tendenz zu stärkerer bronchialer Reaktivität auf Mannitol aufwiesen. Da der Mannitol-Test bisweilen aufgrund des damit verbundenen starken Hustenreizes als belastend empfunden wurde (siehe 3.2.14), mag er unter den Gründen dafür rangieren, dass die Probanden zur Folgevisite nicht mehr erschienen.

3.2.14 Auftreten von Hustenreiz bei Mannitol-Provokation

Hustenreiz ist ein bekanntes Phänomen bei der Mannitol-Provokation und geeignet, die Verwendung dieses Tests einzuschränken, vor allem im Vergleich zu anderen Tests wie einer Methacholin-Provokation, bei welcher der Hustenreiz in der Regel nicht nennenswert in Erscheinung tritt. In der vorliegenden Untersuchung wurde ebenfalls ein teils massiver Hustenreiz während der Mannitol-Provokation beobachtet. Abbildung 26 zeigt für die initiale Visite die Verteilung über vier Kategorien (Stärken) von Hustenreiz sowohl während der Inhalation der Mannitol-Kapseln als auch während normaler Ausatmungen nach Inhalation der Kapseln. Die Angaben der Hustenstärke bezogen sich auf die gesamte Provokation, nicht alleine die maximale Dosis, da Husten auch bereits bei geringen Dosen auftrat und in der

Folge gleichbleibend im Lauf der Provokation. Man erkennt, dass die Mehrzahl der Probanden Husten geringer, mittlerer oder hoher Stärke zeigte, sowohl inspiratorisch als auch expiratorisch, und dass die Verteilung in der Umsteiger- und der Rauchstopp-Gruppe ähnlich war. Dies galt auch für die Folgevisite. Zwischen der Stärke des Hustenreizes und dem Ausmaß der Mannitol-Reaktion von FEV₁ und FVC bzw. der maximal gegebenen Dosis bestanden keine signifikanten Beziehungen (Spearman-Rangkorrelationen).

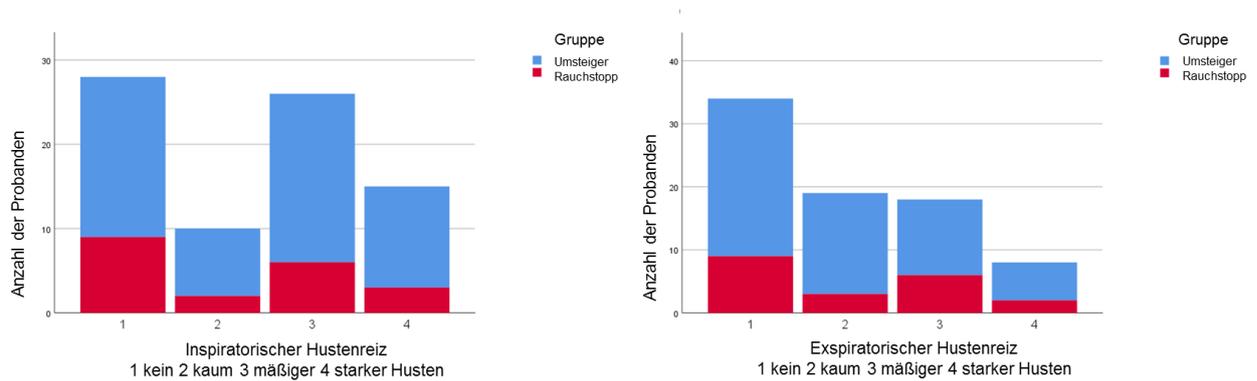


Abbildung 26: Verteilung der Intensität des inspiratorischen (links) und expiratorischen (rechts) Hustenreizes während bzw. nach Einatmung von Mannitol bei der initialen Visite aufgeschlüsselt nach Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe. Dargestellt sind gestapelte Balkendiagramme, um die Vergleichbarkeit der Verteilungen zu illustrieren. Man erkennt, dass zusammengenommen ein beträchtlicher Anteil der Probanden einen mittleren bis starken Hustenreiz zeigte.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie zeigte eine signifikante Abnahme der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit in einer Gruppe von Personen, die eine E-Zigarette erstmalig nutzten und im Mittel zugleich ihren Tabakkonsum deutlich reduzierten. Ähnliche Änderungen fanden sich tendenziell in einer Gruppe, die ihren Tabakkonsum reduzierte oder einstellte ohne zusätzliche Nutzung von E-Zigaretten, allerdings war die Fallzahl für eine statistische Signifikanz nicht ausreichend. In der Lungenfunktion und der Konzentration des exhalieren Stickstoffmonoxids zeigten sich geringfügige Veränderungen, die nicht statistisch signifikant waren. Die Reduktion der Zigarettenzahl ging konform mit einer Reduktion der Konzentration des ausgeatmeten Kohlenmonoxids. Im Vergleich dazu war die Konzentration von Cotinin im Urin wenig informativ, was den Konsum von Liquids und Tabakzigaretten anging. Die Daten unterstrichen vor allem die enormen Unterschiede im Verhalten von E-Zigarettennutzern, wie sie in der Praxis außerhalb kontrollierter Studien auftreten. Da eine Abnahme der Atemwegsempfindlichkeit nach Rauchstopp aus der Literatur bekannt ist, legen die Beobachtungen der vorliegenden Studie die Annahme nahe, dass ein möglicher empfindlichkeitssteigernder Effekt von E-Zigaretten gering ist im Vergleich zu dem positiven Effekt einer Reduktion des Konsums konventioneller Zigaretten.

4.1 Analyse und Bewertung der Ergebnisse

4.1.1 Studienart und Teilnahmevoraussetzungen

In Anbetracht der Verbreitung von E-Zigaretten ist es geboten, die Auswirkungen ihres Konsums über längere Zeitspannen zu untersuchen. Solche Studien sind allerdings nur mit großem Aufwand möglich, und aussagekräftige Daten werden erst in geraumer Zeit vorliegen, da die E-Zigarette noch nicht so lange verbreitet ist. Doch können auch bereits kurz- und mittelfristig angelegte Studien Hinweise auf mögliche abträgliche Effekte geben, sofern sie objektivierbare Parameter erfassen, von denen bekannt ist, dass sie einen prognostischen Wert haben. Dazu gehören vor allem solche der Lungenfunktion, Atemwegsempfindlichkeit und Atemwegsentzündung. Zum Zeitpunkt von Studienplanung und -beginn lagen nur wenige derartige Daten vor, inklusive Daten über die Auswirkungen eines Umstiegs von Tabak- auf E-Zigarette.

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine Beobachtungsstudie ohne Vorgabe des Verhaltens für die Teilnehmer. Insofern erfolgte die Untersuchung unter realitätsnahen Bedingungen, anders als kontrollierte, randomisierte Studien. Dieser methodische Ansatz brachte allerdings mit sich, dass ein breites Spektrum des Nutzungsverhaltens der Teilnehmer in Kauf genommen werden musste, sich hiermit die Vergleichbarkeit der Teilnehmer einschränkte und mögliche Effekte statistisch schwerer nachweisbar waren. Dem wurde durch eine sehr detaillierte Analyse der Daten Rechnung getragen. In jedem Fall unterstrich die Studie anhand des breiten Spektrums beobachteter Verhaltensweisen die Realitätsferne von kontrollierten Studien zum Gebrauch der E-Zigarette. Umgekehrt erbrachte sie Erkenntnisse darüber, wie Teilnehmer außerhalb kontrollierter Studienbedingungen die E-Zigarette tatsächlich nutzen und inwiefern damit Veränderungen der Lungengesundheit einhergehen.

In die Umsteiger-Gruppe wurden Probanden aufgenommen, die aus eigenem Antrieb von konventionellen auf elektronische Zigaretten umsteigen wollten. Darunter befanden sich solche, die beabsichtigten ihren Zigarettenkonsum komplett einzustellen, als auch solche, die bloß eine Reduktion des Konsums anstrebten. Allerdings waren sich die Teilnehmer in der Regel nicht klar darüber, inwieweit sie diese Ziele erreichten. Diese Beobachtungen zeigten, dass die meisten Teilnehmer im Verlauf des E-Zigarettenkonsums Erfahrungen sammelten und gegebenenfalls ihre Absichten modifizierten. Auch dies ist ein Unterschied zwischen der Praxis und kontrollierten Studien. E-Zigaretten-Typ und Liquid waren von den Probanden frei wählbar, allerdings war zum Einschluss gefordert, lediglich nikotinhaltiges Liquid zu konsumieren; andere Probanden wurden nicht eingeschlossen. Dieser Forderung lag die Annahme zugrunde, den parallelen Zigarettenkonsum auf diese Weise stärker vermindern und damit die Effekte der E-Zigarette stärker herausarbeiten zu können, ferner das Bestreben, nicht noch eine weitere Variable (Nikotin ja/nein) in die Studie einzuführen. Ungeachtet dessen führte die Wahlfreiheit der Liquids bereits zu einer Heterogenität unter den Teilnehmern, welche die Vergleichbarkeit der Probanden einschränkte. Inwieweit u.a. Liquidsorte und Dampfmenge die einzelnen Messparameter beeinflussen, wurde in der Analyse nicht weiter differenziert, da die Fallzahlen der entsprechenden Subgruppen zu klein gewesen wären.

Die Rauchstopp-Gruppe diente als Kontrolle, und es wurden nur Probanden eingeschlossen, die aus eigenem Antrieb an einem Rauchstoppkurs teilnahmen. Hierdurch erfolgte naturgemäß eine Vorselektion, da aufgrund der Teilnahme an einem solchen Kurs eine höhere Bereitschaft und Erfolgsquote für einen kompletten Rauchstopp anzunehmen ist. In der gegenwärtigen Studie war dieser Einflussfaktor jedoch gewünscht, in der Erwartung, bei Verzicht sowohl auf Tabak- als auch auf E-Zigarette möglichst starke Änderungen in den Messparametern zu erzielen und auf diese Weise mit einer vergleichsweise kleinen Kontrollgruppe auszukommen.

Eine weitere denkbare Kontrollgruppe aus Rauchern, die konstant über die Zeit Tabakzigaretten ohne E-Zigaretten konsumierten, wurde in dieser Untersuchung nicht eingeschlossen, da der zu erwartende Erkenntnisnutzen in keinem Verhältnis zum zusätzlichen Aufwand stand. Diese Gruppe hätte alleine Erkenntnisse über die Variabilität der Parameter beigesteuert. Ferner könnten Studien zur Auswirkung elektronischer Zigaretten auf die Lungenfunktion von Nierauchern wertvolle Aussagen über die potentielle Schädlichkeit von E-Zigaretten erbringen. Es ist aber wenig wahrscheinlich, dass sich solche Probanden, d.h. komplette Neubeginner, unter Erwachsenen in nennenswerter Zahl mit vertretbarem Aufwand finden lassen, von möglichen ethischen Problemen abgesehen. Aus diesem Grund wurde von einer solchen Kontrollgruppe ebenfalls abgesehen.

4.1.2 Größe und Zusammensetzung der Probandengruppen

Die Umsteiger-Gruppe umfasste 60 Probanden, und wir erwarteten, sie gemäß der unterschiedlichen Nutzung konventioneller Zigaretten in drei Gruppen des Umfangs $n=20$ einteilen zu können. Dies war u.a. der Grund für die Wahl von $n=20$ für die Rauchstopp-Gruppe. Die Teilnehmerzahl wurde auf der Basis von Erfahrungswerten früherer Studien als ausreichend eingeschätzt, um statistisch belegbare Hinweise auf mögliche Effekte eines Umstiegs auf elektronische Zigaretten zu erhalten. Aufgrund der zum Zeitpunkt der Studienplanung fehlenden Daten zu mittelfristigen Änderungen von Lungenfunktion und bronchialer Reagibilität war eine formale Fallzahlabeschätzung ohnedies nicht möglich. Die zeitlich aufwendige Rekrutierung von Probanden begrenzte die Gruppengröße zusätzlich. Gleichwohl reichte sie aus, um zumindest für die Mannitolempfindlichkeit einen signifikanten Effekt nachzuweisen.

Hinsichtlich der soziodemographischen Parameter fanden sich ähnliche Werte in Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe. Allerdings zeigte sich in der Umsteiger-Gruppe eine Verschiebung zugunsten männlicher Teilnehmer, während die Geschlechterverteilung in der Rauchstopp-Gruppe ausgeglichen war. Dies geht mit den Befunden von Eichler et al. konform, die einen höheren männlichen Nutzeranteil der E-Zigarette in Deutschland beschrieben (Eichler et al., 2016). Allerdings ist in Deutschland auch der männliche Raucheranteil höher als der weibliche (Lampert und Burger, 2005).

Als limitierend für die ursprünglich geplante Analyse von Untergruppen zu je 20 Personen in der Umsteiger-Gruppe erwies sich die Tatsache, dass das Konsumverhalten nach Umstieg noch heterogener war als erwartet. Daher ergab sich ein sehr kleines Kollektiv von Konsumenten, die ausschließlich die E-Zigarette nutzten (n=11). In dieser Gruppe wären, so die Hypothese, am ehesten Änderungen der Messparameter zu erwarten gewesen. Der Beikonsum von Tabakzigaretten in der größten Umsteiger-Gruppe (Konsumenten von Tabak- und E-Zigarette, n=29) variierte in Anzahl und Regelmäßigkeit erheblich, und weitere Untergruppen von Probanden mit starkem und schwachem Tabakbeikonsum wiesen nur geringe Gruppengrößen auf. Andererseits war es nicht möglich, der Heterogenität durch Einführung von zusammenfassenden Scores, die auf beobachteten Größen beruhten, Herr zu werden. Dies zeigte sich beispielsweise in dem Fehlen einer Beziehung zwischen Cotininwerten und Konsumparametern. Um der Heterogenität Rechnung zu tragen, erfolgten die Analysen immer parallel für verschiedene Subgruppen, ferner wurde großer Wert auf eine graphische Darstellung gelegt, um wenigstens Tendenzen erkennen zu können sowie die Plausibilität der Daten und das Vorliegen von Ausreißern zu prüfen.

Ein weiteres Problem war das Ausscheiden von Probanden vor der Folgevisite, sei es aus zeitlichen Gründen, sei es aus Mangel an Interesse, oder aufgrund der Tatsache, dass die Mannitol-Provokation aufgrund des Hustenreizes als zu unangenehm empfunden wurde; letzteres steht aufgrund der beobachteten Symptome leider zu vermuten (siehe 3.2.14). Nach Berücksichtigung der ausgeschiedenen Probanden ergab sich für die Rauchstopp-Gruppe ein kleines Kollektiv von 11 Probanden, das Erst- und Folgemessung vollständig durchführte. Hierunter befanden sich auch Probanden, die keine vollständige Tabakkarenz nach 3 Monaten erreicht hatten. Die Effektstärke der Daten der Kontrollgruppe war somit vermutlich schwächer als unter Idealbedingungen zu erwarten.

4.1.3 Konventionelle Lungenfunktionsparameter FEV₁ und FVC

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich keine Veränderung von FEV₁ und FVC in der Umsteiger-Gruppe. In der Rauchstopp-Gruppe war bei beiden Parametern ein leichter Trend zur Verbesserung bei gleichzeitig geringfügig, jedoch nicht signifikant höheren Ausgangswerten zu sehen (siehe Abbildung 4 und 5). Dies geht mit den Studienergebnissen von Cibella et al. sowie Walele et al. konform. In diesen beiden Studien ließen sich auch nach 12 bzw. 24 Monaten keine signifikanten Effekte auf Einsekundenkapazität und Vitalkapazität bei Rauchern, die auf elektronische Zigaretten umstiegen, nachweisen (Cibella et al., 2016; Walele et al., 2018). Auch in den Studien zu akuten Auswirkungen des Dampfens blieben FEV₁ und FVC überwiegend unverändert (Flouris et al., 2013; Flouris et al., 2012; Vardavas et al., 2012). In der Studie von Ferrari et al. hingegen fiel ein akuter Abfall von FEV₁ unter dampfenden Rauchern auf (Ferrari et al., 2015). Naturgemäß wurden in der vorliegenden Studie jedoch keine Akuteffekte gemessen, ferner wurden die Probanden gebeten, innerhalb von 3 Stunden vor der Visite nach Möglichkeit nicht zu rauchen und zu dampfen, um Akuteffekte zu vermeiden. Die vorliegenden Daten wurden über einen Zeitraum von ca. 3 Monaten erhoben, und innerhalb dieses Zeitraums waren die Veränderungen zu klein, um Schlüsse auf langfristige Effekte zuzulassen, insbesondere was die Entwicklung oder Begünstigung der Entwicklung eines Asthma bronchiale oder einer COPD angeht. Hierfür scheinen Beobachtungen über den Zeitraum mehrerer Jahre erforderlich. Die vorliegenden Daten weisen jedoch darauf hin, dass zumindest bei Rauchern keine zusätzlichen abträglichen Wirkungen auf die Lungenfunktion auftreten. Inwieweit dies für Personen, die vorher keine Tabakzigaretten konsumierten, ebenfalls zutrifft, kann die Studie nicht beantworten, da nur Raucher eingeschlossen wurden.

In speziellen Kollektiven wie Patienten mit COPD oder Asthma konnten sogar mittel- bis langfristig Verbesserungen der konventionellen Lungenfunktionsparameter nachgewiesen werden (Polosa et al., 2014; Polosa et al., 2016; Polosa et al., 2016; Polosa et al., 2018). Möglicherweise ist von einem in summa positiven Effekt eines Umstiegs bei Patienten mit bekannten Atemwegserkrankungen auszugehen. Dies würde allerdings nur auf eine geringere Schädlichkeit der E-Zigarette, nicht ihre Harmlosigkeit hinweisen. In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit bekannten Lungenerkrankungen ausgeschlossen, um die Heterogenität nicht weiter zu erhöhen. Davon abgesehen sind Provokationstests bei Patienten mit Atemwegsobstruktion bedenklich oder kontraindiziert.

Zu berücksichtigen ist zudem die mit dem Altern natürlicherweise einhergehende Abnahme der Lungenfunktionsparameter. Andererseits sollte dieser Effekt bei einer Beobachtungsdauer von 3 Monaten vernachlässigbar sein. Gleichwohl könnte er dazu beitragen, dass mögliche Verbesserungen geringer ausfallen, zumal bei der Berechnung der Sollwerte das Alter bei der Folgevisite unverändert einging. Als effektabschwächend muss vor allem jedoch der in der vorliegenden Untersuchung überwiegende Parallelkonsum von Tabak- und E-Zigaretten gelten, sowohl was die Effekte eines vollständigen Umstiegs auf E-Zigarette als auch die Effekte eines vollständigen Rauchstopps anbelangt. Insgesamt weisen die Ergebnisse in die Richtung, dass durch einen Umstieg von Tabak- auf elektronische Zigarette zumindest keine mittelfristige Verschlechterung der spirometrischen Lungenfunktionsparameter zu erwarten ist.

4.1.4 Bronchiale Hyperreagibilität/Mannitol-Provokationstestung und FeNO

Hauptparameter der vorliegenden Studie war die Atemwegsempfindlichkeit, und der Mannitol-Provokationstest sollte Hinweise auf entsprechende Veränderungen erbringen. Mannitol wurde gewählt, da in der Studie von Stolz und Mitarbeitern bei Rauchern, die einen Rauchstopp durchgeführt hatten, bereits nach drei Monaten eine Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität auftrat (Stolz et al., 2007) und die Empfindlichkeit gegenüber Methacholin sich vermutlich langsamer verändert, wie klinische Studien nahelegen, in denen direkte und indirekte Stimuli verglichen wurden (Piccillo et al., 2008). Dies war von um so größerem Interesse, als keine Daten aus klinischen Studien vorlagen, welche mittel- oder längerfristig die bronchiale Hyperreagibilität bei Rauchern ohne Atemwegserkrankung untersuchten, die auf E-Zigaretten umstiegen. Die Studien von Vardavas et al. sowie Lappas et al. zeigten einen akuten Anstieg des respiratorischen Widerstands nach E-Zigarettenkonsum durch Raucher (Vardavas et al., 2012; Lappas et al., 2018), gaben aber keine Daten zur Überempfindlichkeit. In der retrospektiven Studie von Polosa et al. zeigte sich eine Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität nach Umstieg auf E-Zigaretten, allerdings unter Asthmatikern, d.h. Personen, die von vornherein als besonders empfindlich gelten können (Polosa et al., 2014). Wie in Abschnitt 1.3.2 angeführt, liegen mehrere experimentelle Studien an Zellkulturen oder Mäusen vor, die einen potentiell schädlichen Effekt des E-Zigarettdampfes auf die Atemwege nahelegen (Lim und Kim, 2014; Larcombe et al., 2017), der sich in der Atemwegsempfindlichkeit widerspiegeln könnte. In diesen Untersuchungen lag jedoch naturgemäß keine langjährige vorausgehende Exposition gegenüber Tabakrauch

vor. Somit war bislang die Frage ungeklärt, ob mit einem Umstieg von Tabakzigarette auf E-Zigarette auch bei Rauchern ohne vorbestehende Atemwegserkrankungen, z.B. Asthma bronchiale, Veränderungen der Atemwegsempfindlichkeit einhergehen. Hierbei könnte man zum einen mit einer Abnahme der Empfindlichkeit aufgrund des reduzierten Tabakkonsums rechnen, zum anderen mit einer Zunahme in Übereinstimmung mit den vielfach beschriebenen Reizwirkungen des E-Zigarettdampfes (McConnell et al., 2017). In einer neueren Übersichtsarbeit wurden abträgliche Effekte von E-Zigaretten beim Menschen zusammengefasst, mit Betonung auf molekularen und zellulären Änderungen. Allerdings sind die Untersuchungen, in denen keine Effekte gefunden wurden, unterrepräsentiert. Inwieweit die beobachteten Effekte vor allem langfristig Konsequenzen für die Gesundheit haben, ist derzeit nicht einzuschätzen (Gotts et al., 2019).

In der vorliegenden Studie konnte erstmals an Probanden ohne bekannte Atemwegserkrankungen gezeigt werden, dass die bronchiale Reagibilität nach Umstieg von Tabak- auf E-Zigarettenkonsum abnahm, auch dann, wenn der Umstieg nicht komplett erfolgte, wie das bei der Mehrzahl der Probanden der Fall war. Bemerkenswerterweise nahm in der Umsteiger- und der Gesamtgruppe die Atemwegsempfindlichkeit im Mannitol-Test signifikant ab (siehe Tabelle 13). Dies geht mit den Erhebungen von Polosa et al. konform, die eine Abnahme der bronchialen Reagibilität - allerdings im Methacholintest - bei Asthmatikern fanden, die von Tabak- auf elektronische Zigarette umstiegen (Polosa et al., 2014; Polosa et al., 2016). In der Rauchstopp-Gruppe war keine statistisch signifikante Änderung der bronchialen Reagibilität nachweisbar, jedoch zumindest ein Trend. Limitierend für den Nachweis einer statistisch signifikanten Änderung war in diesem Falle zweifellos die geringe Gruppengröße der Gruppe zum Zeitpunkt der Folgevisite.

Bei Rauchern sind niedrigere Werte für das exhalierete Stickstoffmonoxid FeNO bekannt (Toren et al., 2017; Xu et al., 2016; Travers et al., 2007). Hierbei werden als Ursachen eine Enzymschädigung sowie eine vermehrte exogene Oxidantienzufuhr und endogene Oxidantienproduktion angenommen (Toren et al., 2017; Xu et al., 2016). Auf diesem Hintergrund wäre ein Anstieg von FeNO von „subnormalen“ Werten auf normale Werte als positiv zu werten. In der Tat fand sich ein Anstieg von FeNO wenigstens der Tendenz nach, wenn auch nicht statistisch signifikant, in der Rauchstopp-Gruppe (siehe Abbildung 6). In der Umsteiger-Gruppe hingegen zeigte sich keine solche Tendenz. Auch die Subgruppenanalyse

erbrachte keine Hinweise auf systematische Veränderungen. Somit kann die widersprüchliche Studienlage bzgl. der Wirkungen von E-Zigaretten auf FeNO (Schober et al., 2014; Vardavas et al., 2012) durch die vorliegende Studie nicht aufgelöst werden. Vermutlich dominieren Veränderungen im Konsum von Tabakzigaretten das Signal von FeNO im Vergleich zu den Wirkungen von E-Zigaretten.

In der vorliegenden Studie diente FeNO vor allem als nichtinvasiver Indikator einer Atemwegsentzündung, entweder des eosinophilen Typs (Zunahme) oder des neutrophilen Typs (Abnahme), zusätzlich zu den modulatorischen Effekten des Zigarettenrauchs. Neben der Empfindlichkeit der Atemwege waren nämlich eine mögliche Entzündung der Atemwege und ihre Veränderung durch E-Zigaretten von Interesse. Im Allgemeinen sind Überempfindlichkeit und Entzündung miteinander korreliert, vor allem bei Patienten mit Asthma, jedoch können beide Entitäten auch divergieren. So wurde in einer vorangegangenen Studie gezeigt, dass bei Patienten mit einem noch nicht lange bestehenden Asthma FeNO, Sputumeosinophilie und die Empfindlichkeit gegenüber Methacholin miteinander korrelierten, während bei Patienten mit einem länger bestehenden Asthma die Atemwegsempfindlichkeit mit der Lungenfunktion korrelierte, nicht hingegen mit FeNO und Sputumeosinophilen (Grönke et al., 2002). Die Korrelation zur Empfindlichkeit gilt im Allgemeinen ebenfalls für Mannitol (Kim et al., 2018; Anderson und Lipworth, 2012), auch wenn Diskordanzen zu FeNO speziell bei Kindern und Erwachsenen mit Asthma beobachtet wurden (Park et al., 2017; Backer et al., 2014). In der Arbeit von Park et al. wurde sogar ein engerer Zusammenhang zwischen FeNO und der Mannitol- verglichen mit der Methacholin-Empfindlichkeit beobachtet. Dies entspricht dem Ansatz, unter gleichzeitiger Verwendung von FeNO und Mannitol-Empfindlichkeit Subtypen des Asthma zu identifizieren (Porsbjerg et al., 2009). Um einen möglichen akuten Effekt von Mannitol auf FeNO zu vermeiden (Barben et al., 2013), erfolgte die FeNO-Messung stets vor der Mannitol-Provokation.

Für anamnestic Atemwegsgesunde, wie in der vorliegenden Arbeit untersucht, liegen keine Daten zur Beziehung zwischen Atemwegsempfindlichkeit und FeNO vor. Als methodologische Komplikation kommt hinzu, dass Rauchen mit einer Reduktion von FeNO einhergeht (Dressel et al., 2008) und entsprechend ein Rauchstopp mit einer Zunahme von FeNO (Robbins et al., 1997). Während also bei Asthmatikern eine Zunahme von FeNO mit einer Zunahme der Atemwegsempfindlichkeit assoziiert ist, ist bei einem Rauchstopp eher

mit einer Zunahme von FeNO und einer Abnahme der Atemwegsempfindlichkeit zu rechnen. Diese Erwartung lag als Hypothese der gegenwärtigen Arbeit zugrunde und wurde zumindest teilweise durch die Daten bestätigt. Die FeNO-Werte zeigten in der Rauchstopp-Gruppe einen tendenziellen Anstieg, vermutlich aufgrund der Tatsache, dass die Probanden in dieser Gruppe die Zahl konventioneller Zigaretten besonders stark reduzierten (siehe Abbildung 17) und zugleich ein möglicher FeNO-steigernder Effekt von E-Zigaretten (Schober et al., 2014) nur wenig oder gar nicht zu Buche schlug. In der Umsteiger-Gruppe war nicht einmal eine Tendenz zu sehen, obwohl auch hier die Zahl der Tabakzigaretten stark abnahm. Dies lässt sich so interpretieren, dass entweder der Anstieg von FeNO durch den E-Zigarettdampf blockiert wurde oder es einen antagonistischen Effekt im Sinne einer Steigerung von FeNO gibt, in Übereinstimmung mit den Akuteffekten, wie sie von Schober et al. beobachtet wurden, wohlgermerkt nur bei Applikation nikotinhaltiger Liquids (Schober et al., 2014).

Gleichwohl war im Vergleich zu FeNO das Ergebnis des Mannitol-Tests sehr viel aussagekräftiger, in Übereinstimmung mit der Beobachtung, dass Mannitol möglicherweise, wie für Asthma gezeigt, ein stabilerer Marker einer Krankheitsaktivität ist als FeNO (Udesen et al., 2017). Die beobachtete Abnahme der Mannitol-Empfindlichkeit innerhalb von drei Monaten steht in Übereinstimmung mit der Abnahme, die von Stolz et al. drei Monate nach einem vollständigen Rauchstopp berichtet wurde (Stolz et al., 2007). Insofern lassen die Daten den Schluss zu, dass ein möglicher antagonistischer Effekt von E-Zigaretten relativ klein war und der Effekt der Reduktion der Zigarettenzahl dominierte.

4.1.5 Rauchverhalten, eCO und Cotinin

Wie bereits in Abschnitt 4.1.2 erwähnt, ergab die Analyse des Rauchverhaltens eine große Heterogenität. Im Mittel jedoch kann die signifikante Reduktion der Zigarettenanzahl in Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zum zweiten Messzeitpunkt als positiv gewertet werden (siehe Abbildung 17). Diese Tatsache wird belegt durch die signifikante Reduktion der eCO-Werte in der Umsteiger-Gruppe sowie der Rauchstopp-Gruppe. Auch wenn die Reduktion von eCO in letzterer aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant war, war sie doch von der gleichen Größenordnung wie in der Umsteiger-Gruppe. Bemerkenswert ist, dass die meisten Teilnehmer der Umsteiger-Gruppe weiterhin einen parallelen Konsum von Tabakzigaretten betrieben. Somit bleibt die E-Zigarette als Mittel zum vollständigen Rauchstopp fragwürdig, kann aber sehr wohl eine Hilfe sein, die Anzahl konsumierter Tabak-

zigaretten zu reduzieren. In der Studie von Hajek et al. fanden sich höhere Abstinenzraten nach einem Jahr bei Umstieg auf elektronische Zigaretten im Vergleich zu etablierten Nikotinersatztherapien (Hajek et al., 2019). Bullen und Mitarbeitern hingegen beobachteten nach 6 Monaten keine signifikante Überlegenheit der E-Zigarette gegenüber den üblichen Nikotinersatztherapien (Bullen et al., 2013). Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten u.a. mit dem technischen Entwicklungsstand der E-Zigarette zusammenhängen. Während die E-Zigarette in den ersten Jahren der Markteinführung überwiegend als Einwegprodukt mit einer im Vergleich zu Zweit-Generationsmodellen niedrigeren Nikotinanflutung verfügbar war, können neuere Modelle den Nikotinbedarf ähnlich wie Tabakzigaretten schneller und besser decken (Rüther et al., 2018).

In der gegenwärtigen Studie war nicht als Einschlusskriterium gefordert, auf die E-Zigarette umzusteigen mit der Absicht, den Tabakkonsum zu beenden. Auf diese Weise wurde das Spektrum der E-Zigarettennutzer sicherlich besser abgebildet als durch die Selektion einer Untergruppe, die vorhatte, das Zigarettenrauchen komplett einzustellen. Ohnedies legt ein Analogieschluss von den begrenzten Erfolg der Rauchstopp-Gruppe die Vermutung nahe, dass eine solche Absicht in einer Vielzahl von Fällen nicht verwirklicht worden wäre. Da die Nutzung anderer Nikotinersatztherapien, wie z.B. Nikotinpflaster, nicht abgefragt wurde, lässt sich eine Parallelnutzung zusammen mit der E-Zigarette nicht ausschließen. Für die gegenwärtige Studie erscheint eine solche Nutzung wenig relevant, da sie die tatsächlichen Verhältnisse unter E-Zigarettennutzern widerspiegeln sollte. Allerdings war eines der Einschlusskriterien, dass kein Rauchstoppversuch in den letzten drei Monaten stattgefunden hatte. Hiermit sollte die Wahrscheinlichkeit, dass die Teilnehmer über ein Repertoire parallel einsetzbarer Mittel verfügen, möglichst gering gehalten werden.

Als Marker für den Nikotinkonsum wurde in der vorliegenden Studie die Konzentration von Cotinin im Urin gewählt. Der Cotiningehalt reduzierte sich in beiden Gruppen, doch war in der Rauchstopp-Gruppe der Cotiningehalt zum Zeitpunkt der Folgevisite signifikant geringer als in der Umsteiger-Gruppe (siehe Tabelle 15). Ferner ließ sich bei Einbeziehung aller Probanden, die angaben, keine konventionellen Zigaretten mehr zu rauchen, in der Folgevisite ein signifikant geringerer Cotiningehalt im Vergleich zum Ausgangswert nachweisen (siehe Abbildung 19). Somit konnten im Wesentlichen die Angaben der Probanden verifiziert werden. In der Umsteiger-Gruppe fiel auf, dass Probanden, die Liquids

mit hohem Nikotingehalt konsumierten, die niedrigsten Cotinin-Werte aufwiesen, während bei Probanden, die Liquid mit niedrigem oder mittlerem Nikotingehalt nutzten, höhere Cotininwerte gemessen wurden. Dies wäre am ehesten durch einen parallelen, unterschiedlichen Konsum von Tabakzigaretten zu erklären. Probanden, die Liquids mit hohem Nikotingehalt nutzten, konnten ihren Nikotinbedarf möglicherweise weitgehend durch E-Zigaretten decken, während die anderen Probanden zu diesem Zweck in relativ höherem Maße Tabakzigaretten nutzten. Ferner ist denkbar, dass diese Probanden die E-Zigarette eher als Raucherentwöhnungsmittel nutzten, verglichen mit Teilnehmern mit niedrigerem Nikotingehalt im Liquid, die möglicherweise die E-Zigarette eher als zusätzliches Genussmittel sahen. Insgesamt jedoch war die Beziehung zwischen der Häufigkeit des E-Zigarettenkonsums bzw. Nikotinstärke und den Cotininwerten schwach, sodass sich diese Werte zumindest unter den heterogenen, jedoch realitätsnahen Bedingungen der gegenwärtigen Studie schwerlich als Marker für ein Monitoring eignen dürften.

Ähnliches galt für das exhalierte Kohlenmonoxid, dessen Werte mit denen von Cotinin korrelierten (siehe Abbildung 21). Allerdings traten Unterschiede zum Cotinin insofern zu Tage, als die E-Zigarette keine relevanten Mengen an Kohlenmonoxid produziert. Somit handelt es sich, von Umweltbelastungen abgesehen, primär um einen Marker der inhalativen Belastung durch das Rauchen von Tabakzigaretten. Dies zeigte sich, wenn man die Quotienten aus eCO und Cotinin auswertete. Die Probanden der Rauchstopp-Gruppe zeigten erhöhte Werte, das heißt primär besonders niedrigere Werte von Cotinin relativ zu eCO, da sie nicht zusätzlich Nikotin per E-Zigarette zu sich nahmen. Bei den Probanden der Rauchstopp-Gruppe lagen die eCO-Werte bei der Folgevisite niedrig (siehe Abbildung 21), in Übereinstimmung mit den Angaben eines niedrigeren Zigarettenkonsums. Allerdings waren sie auch bei der initialen Visite bereits tendenziell niedriger (siehe Tabelle 7). Einschränkend ist zu bemerken, dass die Probanden gebeten wurden, drei Stunden vor der Visite weder E-Zigaretten noch konventionelle Zigaretten zu rauchen und dass die Halbwertszeit für eCO kleiner ist als die für Cotinin. Aus diesem Grunde ist nicht zu erwarten, dass beide Marker äquivalent sind.

Die vorstehenden Daten ergaben, dass bereits der Konsum von E-Zigaretten an sich, auch ohne die Absicht, damit das Rauchen konventioneller Zigaretten zu beenden, im Mittel mit einer deutlichen Reduktion der Anzahl konventioneller Zigaretten einherging. Auch wenn die

Studie darauf angelegt war, die Realität möglichst genau abzubilden, muss als möglicher Selektionseffekt gelten, dass nur Probanden eingeschlossen wurden, die vorhatten, nikotinhaltige Liquids zu verwenden. Denkbar wäre, dass die Reduktion der Zahl konventioneller Zigaretten bei Probanden, die vorwiegend oder ausschließlich nikotinfreie Liquids konsumieren, geringer ausgefallen wäre. Aus diesem Grunde wäre es voreilig, aus den vorliegenden Beobachtungen den Schluss zu ziehen, dass der Gebrauch von E-Zigaretten an sich bereits eine Reduktion des Zigarettenkonsums nach sich zieht und in diesem Sinne wenigstens partiell eine „harm reduction“ mit sich bringt. Zum Beispiel ergab die Studie von Brose et al. im Mittel nur eine geringfügige Reduktion des täglichen Zigarettenkonsums bei Nutzung einer E-Zigarette (Brose et al., 2015). Daher steht zu vermuten, dass man in dieser Frage die individuelle Konstellation und Disposition des E-Zigarettennutzers berücksichtigen muss.

Gleichwohl könnte man die in der vorliegenden Studie beobachtete Reduktion als einen Fortschritt sehen, wenn man die vielfältigen und auf jeder Ebene – Zellkultur, Tier, Mensch – belegten abträglichen Wirkungen des konventionellen Zigarettenrauchens und die deutlich geringeren Wirkungen von E-Zigaretten (Flouris et al., 2013) in Rechnung stellt. Hierbei sind allerdings zwei Punkte zu beachten. Erstens ist die Eignung der E-Zigarette zur Raucherentwöhnung im Vergleich zu konventionellen Methoden keineswegs klar, wenn man mögliche abträgliche Effekte in Rechnung stellt. Vermutlich hängt ihre Eignung, und vor allem eine eventuelle Überlegenheit, sehr stark von den individuellen Rahmenbedingungen ab. Dies erklärt auch die Heterogenität der randomisierten Studien zu Raucherentwöhnung mittels E-Zigarette. Zweitens sind die möglichen abträglichen Effekte der E-Zigarette keineswegs ausreichend geklärt. Dies betrifft zum einen akute Effekte, die sich von denen einer konventionellen Zigarette unterscheiden könnten und teilweise ausgeklügelte Messverfahren erfordern, z.B. bildgebende Verfahren, funktionelle Verfahren (Clearance, Gasaustausch), sowie chemische (elektronische Nase) und molekularbiologische (epigenetische Modifikationen) Verfahren. Zum anderen betrifft die Einschränkung mögliche Langzeiteffekte, für deren einwandfreie Feststellung der Beobachtungszeitraum seit Einführung der E-Zigarette nicht lang genug ist, von der zu erwartenden Interferenz mit vielfältigen anderen Lebensstilfaktoren ganz abgesehen. Auch wenn für wichtige biologisch aktive Substanzen die inhalative Belastung durch E-Zigaretten um etwa eine Zehnerpotenz oder mehr unterhalb derjenigen durch konventionelle Zigaretten liegt (Nowak et al., 2014),

muss das nicht zwingend für die Effekte gelten. Zur Illustration der Komplexität seien im Folgenden beispielhaft einige neuere Studien genannt.

So fanden sich bei Probanden, die bereits Raucher konventioneller Zigaretten waren, unter Verwendung von E-Zigaretten mit hohem Output und hoher Belastung der Lunge Zeichen einer Störung des Gasaustausches und der epithelialen Integrität in Abhängigkeit vom Nikotingehalt (Chaumont et al., 2019). Andererseits wurde in einer nuklearmedizinischen Studie gezeigt, dass Störungen der Lungenclearance nach dem Rauchen einer konventionellen Zigarette über eine Woche ausgeprägt waren, nicht hingegen nach Gebrauch einer E-Zigarette (Barna et al., 2019). Unterschiede zwischen konventioneller Zigarette und E-Zigarette traten auch in einer Zellkulturstudie zu Tage, die die Funktion von Ionenkanälen zum Gegenstand hatte; auch hier waren die Effekte einer konventionellen Zigarette stärker ausgeprägt (Rayner et al., 2019). Ferner wurde immer wieder thematisiert, dass der Gebrauch von E-Zigaretten den Gebrauch von konventionellen Zigaretten initiieren könnte (Morgenstern et al., 2018). Allerdings sind die Daten dadurch eingeschränkt, dass sie nur eine Korrelation, aber keine Kausalität belegen können, da es sich um generell unterschiedliche Risikotypen handeln könnte. Dies geht konform mit den Beobachtungen einer neueren Studie aus den USA, dass der E-Zigarettenkonsum auch mit einem erhöhten Risiko für einen Drogenmissbrauch einhergeht (McCabe et al., 2019).

Auch wenn sich die Zahl konventioneller Zigaretten durch einen Umstieg auf die E-Zigarette signifikant reduzierte, ist anzunehmen, dass durch den Nikotingehalt der Liquids weiterhin ein Suchtpotential vorhanden ist. In der Tat zeigten die Cotinin-Werte im Urin, dass nach Umstieg weiterhin eine größere Menge von Nikotin aufgenommen wurde. Infolgedessen bleibt die E-Zigarette als Hilfsmittel zum Rauchstopp umstritten. Dennoch hat sie im Repertoire der Nikotinersatztherapien eine Berechtigung, gerade für diejenigen Raucher, die mit Hilfe anderer Therapien nicht tabakabstinent werden. Dies entspricht der pragmatischen Empfehlung, die konventionellen Tabakersatztherapien dringend zu empfehlen, jedoch in Fällen, in denen Patienten damit nicht zurecht kommen und an den Erfolg einer E-Zigarette glauben, diese nicht zu dämonisieren. In jedem Fall empfiehlt es sich, im Auge zu behalten, dass die in dieser Studie beobachtete Reduktion der Zigarettenzahl nicht als unerheblich gelten kann. Die Heterogenität des Konsumverhaltens der E-Zigarettennutzer geht einher

mit einer Heterogenität des Angebots, die sich in einem schier unüberschaubaren Markt an E-Zigaretten-Modellen und Liquidsorten niederschlägt.

Welche massiv adversen Auswirkungen die Unüberschaubarkeit und Heterogenität des E-Zigarettenmarktes haben kann, zeigen die schweren pulmonalen Erkrankungen, die erstmals im Sommer 2019 in den USA in Zusammenhang mit dem Konsum von E-Zigaretten beschrieben wurden. Die Konsumenten litten nach stattgehabtem Konsum solcher Zigaretten u.a. an schweren pulmonalen Symptomen wie Atemnot, Husten und Brustschmerz, teilweise mit schwerem Krankheitsverlauf und Todesfolge. Bisher ist unklar, was der Auslöser für die schweren Erkrankungen darstellt, jedoch wird vor allem ein Zusammenhang mit dem Konsum von den Liquids zugesetztem Tetrahydrocannabinol vermutet. Inwieweit handelsübliche, unveränderte Liquids betroffen sind, ist nicht bekannt (Davidson et al., 2019; Perrine et al., 2019, Ghinai et al., 2019). Es bleibt abzuwarten, welche Konsequenzen diese Entwicklungen auf die Nutzung und Regulierung von elektronischen Zigaretten haben wird, gerade was den unübersichtlichen Markt an Liquids mit verschiedensten Inhaltsstoffen betrifft. Die Erforschung von Langzeitfolgen des E-Zigarettenkonsums auf die Gesundheit wird durch die bestehende Heterogenität sicherlich erschwert.

4.1.6 Limitationen der Studie

Als wesentlicher limitierender Faktor der vorliegenden Studie ist die begrenzte Anzahl eingeschlossener Probanden zu nennen. Diese lag in den begrenzten, sowohl zeitlichen wie auch finanziellen, Ressourcen einer im Rahmen einer Doktorarbeit durchführbaren Studie begründet. Zudem war die Heterogenität unter den Teilnehmern, vor allem der Umsteiger-Gruppe größer als erwartet und nicht vor Beginn der Studie abzusehen. Immerhin wurde sie durch Ausschluss bestimmter Probandengruppen reduziert, ohne die Realitätsnähe maßgeblich zu beeinträchtigen. Die verhältnismäßig kleine Kontrollgruppe wurde durch Loss-to-follow-up weiter verkleinert, allerdings war sie für die Interpretation der Umsteiger-Gruppe nicht essentiell. Mögliche Beschwerden der Probanden, Lebensqualität, Details des Rauchverhaltens und weitere Parameter, die zur Beurteilung der E-Zigarette bedeutsam sind, werden Gegenstand einer Doktorarbeit sein, die parallel mit der vorliegenden Arbeit an den gleichen Probanden in der gleichen Studie durchgeführt wurde. Diese Arbeit nimmt auch Bezug auf eine mögliche Korrelation mit den funktionellen Daten, die in der

vorliegenden Arbeit dargestellt werden. Es ist unwahrscheinlich, dass weitere lungenmechanische Messgrößen, v.a. solche der Ganzkörperplethysmographie, andere Ergebnisse als die Spirometrie erbracht hätten. Von Interesse wäre eine Analyse des Gasaustausches gewesen, insbesondere die Messung der kombinierten Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid, die es erlaubt, auch sehr diskrete Transportstörungen zu identifizieren (Karrasch et al., 2018). Allerdings ließ sich diese Messung im Rahmen der Doktorarbeit nicht technisch realisieren. Gleiches galt für Messungen mit einer elektronischen Nase sowie Messungen zur Zilienfunktion, die man sich als nichtinvasive Technik von der Zellkultur (Escudier et al., 1984) auf Messungen am Nasenepithel übertragen denken könnte. Ferner wäre zu überlegen gewesen, die Provokation mit Mannitol durch eine konventionelle Provokation mit Methacholin zu ersetzen. Allerdings deuten verschiedene Daten darauf hin, dass entzündungsassoziierte Änderungen der Atemwegsempfindlichkeit mit indirekten Stimuli möglicherweise eher als mit direkten Stimuli zu erfassen sind (van den Berge et al., 2001). Ein weiterer Einwand könnte der Beobachtungszeitraum von nur 3 Monaten Dauer sein, der u.a. durch die Limitationen einer mit akzeptablem Aufwand realisierbaren Doktorarbeit bedingt war. Andererseits wurde diese Dauer in Anbetracht der vorliegenden Daten zum Effekt eines totalen Rauchstopps als ausreichend angesehen, und in der Tat fanden sich klare Änderungen der Atemwegsempfindlichkeit innerhalb dieses Zeitraums.

4.2 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie lässt zwei wesentliche Schlussfolgerungen zu. Erstens ist die tatsächliche Verschiedenheit des Verhaltens im Gebrauch von E- und Tabakzigaretten bei Umsteigern sehr groß und nur begrenzt vorherzusagen. Daher müssen sich entsprechende kontrollierte Studien dem Einwand aussetzen, nur in geringem Maße die Realität abzubilden. Bei den Umsteigern nahm im Mittel die Zahl konsumierter Tabakzigaretten deutlich ab, in Übereinstimmung mit den Daten zum exhalieren Kohlenmonoxid, während Cotinin im Urin im Rahmen der Studie praktisch nicht zum Monitoring des Konsums von E- und Tabakzigaretten geeignet war. Die Reduktion der Zigarettenzahl lässt sich nicht alleine durch Auswahl effekte erklären und verweist auf eine Verringerung der inhalativen Belastung mit Zigarettenrauch. Dieser Effekt zeigte sich, zweitens, in einer Abnahme der Atemwegsempfindlichkeit auf den indirekten Stimulus Mannitol, vor allem in der Umsteiger-Gruppe.

Diese Abnahme dürfte hauptsächlich auf die Reduktion der Zigarettenzahl zurückzuführen sein, und der Konsum von E-Zigaretten war offenbar nicht in der Lage, sie zu kompensieren oder zu verhindern. Weder die Mannitolempfindlichkeit noch ihre Veränderungen waren mit den Werten des exhalierten Stickstoffmonoxids korreliert; in diesem Sinne gab es keinen Hinweis auf eine Modulation entzündlicher Vorgänge. Den vorliegenden Daten zufolge schien die E-Zigarette zumindest bei Rauchern zu keiner weiteren Verschlechterung der Lungengesundheit zu führen, auch dann nicht, wenn ein Parallelkonsum von Tabakzigaretten stattfand. Inwieweit die Abnahme der Atemwegsempfindlichkeit, die nach 3 Monaten auftrat, von generellem oder individuellem prognostischen Wert ist, müssen Langzeitbeobachtungen klären.

5 Zusammenfassung

Die gesundheitlichen Wirkungen von E-Zigaretten sind nach wie vor umstritten. Dazu gehört nicht allein die Frage, inwieweit sie zur Tabakentwöhnung geeignet sind, sondern auch die Frage, ob nach einem teilweisen oder vollständigen Umstieg auf E-Zigarette positive gesundheitliche Veränderungen im Vergleich zum Konsum von Tabakzigaretten auftreten. Die zu untersuchenden Merkmale sollten nicht alleine Symptome umfassen, sondern auch objektivierbare Parameter. Während zu Akuteffekten einer E-Zigarette Daten vorliegen, ist dies für mittelfristige Effekte im Rahmen von einigen Wochen und Monaten weniger der Fall. Vor allem fehlen Daten zur Empfindlichkeit der Atemwege, die für verschiedene Erkrankungen als prognostischer Parameter bekannt ist. Entsprechend stellte sich die vorliegende Studie die Frage, welche Wirkungen ein teilweiser oder vollständiger Umstieg auf E-Zigarette bei Rauchern auf Lungenfunktion und Atemwegempfindlichkeit im Verlauf einiger Monate hat. Diese Frage wurde mittels einer prospektiven Beobachtungsstudie realisiert, in der kein Einfluss auf die Teilnehmer genommen wurde, um möglichst realitätsnahe Bedingungen zu gewährleisten.

Zu diesem Zweck wurden 60 Probanden rekrutiert, die vorhatten, ihren Tabakkonsum durch Inhalation von nikotinhaltigen Liquids per E-Zigarette zu reduzieren oder einzustellen. Als Vergleichsgruppe dienten 20 Probanden aus der Tabakambulanz, die an einem Rauchstopp-Programm ohne Verwendung einer E-Zigarette teilnahmen. Die Probanden wurden in einer initialen Visite umfassend charakterisiert und nach 3 Monaten nachuntersucht. Das Untersuchungsprogramm umfasste neben Fragebögen die Messung der Lungenfunktion mittels Spirometrie, die Messung der Atemwegempfindlichkeit mittels eines indirekten Stimulus im Mannitol-Provokationstest, die Messung des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) zur nichtinvasiven Erfassung möglicher entzündungsmodulierender Effekte, ferner die Messung von Kohlenmonoxid in der Ausatemluft (eCO) sowie diejenige von Cotinin im Urin als Marker der Belastung mit Zigarettenrauch und Nikotin. Die Lungenfunktion wurde als Prozent vom Soll (Global Lung Function Initiative, GLI) ausgedrückt, die Reaktion auf Mannitol als Provokationsdosis, welche einen Abfall der Einsekundenkapazität (FEV_1) um mindestens 10% bzw. 15% hervorrief (PD10, PD15), sowie als Dose-response-slope, welche

den Quotienten aus der Funktionsänderung und der maximal applizierten Dosis darstellte. Letztere wurde auch für die forcierte Vitalkapazität (FVC) berechnet.

Die vorgesehene Zahl von 60 Probanden der Umsteiger-Gruppe und 20 Probanden der Rauchstopp-Gruppe wurde erreicht. Allerdings nahmen an der Folgevisite nach 3 Monaten nur noch 37 Probanden der Umsteiger- und 11 Probanden der Rauchstopp-Gruppe teil. Sowohl in der Umsteiger- als auch in der Rauchstopp-Gruppe fand sich eine signifikante Reduktion in der Anzahl konsumierter Tabakzigaretten von im Mittel 518 bzw. 477 auf 134 bzw. 26 Zigaretten pro Monat. Zugleich zeigte sich ein sehr heterogenes Bild, was Rauch- und Dampfverhalten der Probanden in der Umsteiger-Gruppe betraf. Das Spektrum reichte von Probanden ohne jeglichen Konsum von Tabak- oder E-Zigaretten, ausschließlichem E-Zigaretten- oder Tabakkonsum bis hin zum parallelen Konsum von Tabak- und E-Zigarettenkonsum in sehr unterschiedlichen Intensitäten. Dies machte es notwendig, verschiedene Untergruppen gemäß ihrem Konsumverhalten zu definieren.

In der Spirometrie ergaben sich über den Zeitraum von 3 Monaten keine statistisch signifikanten Veränderungen, sowohl was die Gesamtgruppe der Probanden als auch die beiden Teilgruppen betraf. Im Gegensatz dazu fand sich in der Mannitolprovokation eine statistisch signifikante Abnahme der Empfindlichkeit. Diese äußerte sich in einer Reduktion der Dose-response-slope für FEV_1 in der Gesamtgruppe der Probanden ($p=0,033$). Der Tendenz nach bestand der Effekt auch für FVC ($p=0,071$), und die Effekte betrafen vor allem die Umsteiger-Gruppe. Entsprechend nahm die Provokationsdosis PD15 von FEV_1 in der Gesamtgruppe zu ($p=0,018$); dies war vor allem in der Umsteiger-Gruppe der Fall ($p=0,023$). Eine ähnliche Zunahme, d.h. eine Abnahme der Atemwegsempfindlichkeit, fand sich für PD10 von FEV_1 ($p=0,008$ bzw. $p=0,039$). Keine signifikanten Änderungen ergaben sich für FeNO, auch wenn der Tendenz nach die Rauchstopp-Gruppe eine Zunahme aufwies. Entsprechend korrelierten die Änderungen der Mannitolempfindlichkeit nicht mit solchen von FeNO. eCO reduzierte sich bei der Folgevisite i.W. parallel zur Reduktion der Zahl der Tabakzigaretten, während die Werte von Cotinin im Urin ein komplexeres Verhalten an den Tag legten. Die Rauchstopp-Gruppe zeigte bei der Folgevisite signifikant niedrigere ($p=0,001$) Werte als die Umsteiger-Gruppe, ferner war bei der Folgevisite der Cotinin-Gehalt bei denjenigen Teilnehmern reduziert, die vollständig tabakabstinent waren ($p=0,049$). Auch mit detaillierten Analysen ließen sich jedoch die Cotinin-Werte nicht konsistent in Beziehungen

zu den Angaben setzen, welche die Häufigkeit sowie den Nikotingehalt der konsumierten Liquids betrafen. Die Probanden, welche an der Folgevisite nicht mehr teilnahmen, wiesen keine oder nur geringfügige Unterschiede im Vergleich zu den verbliebenen Probanden auf. Das Ausscheiden stand bei einigen möglicherweise in Beziehung zum teils massiven Hustenreiz, der bei mehr als 50% der Probanden während der Inhalation der Mannitol-Kapseln auftrat. Dies wirft die Frage auf, ob der Mannitol-Test ungeachtet der pathophysiologischen Argumente, die für ihn sprechen, der optimale Test für eine Studie wie die hier durchgeführte darstellt.

Die Studie belegt zum einen die erheblichen, nur begrenzt vorherzusagenden Unterschiede im Gebrauch von E- und Tabakzigaretten bei Umsteigern. Berücksichtigt man dieses Ergebnis, lassen sich Daten von kontrollierten, randomisierten Studien nur sehr bedingt auf die Realität übertragen. Bemerkenswert war vor allem, dass bei den Umsteigern im Mittel die Zahl konsumierter Tabakzigaretten um einen erheblichen Betrag abnahm, wie durch die Daten zum exhalieren Kohlenmonoxid verifiziert. Hingegen war, zumindest im Rahmen der Studie, die Konzentration von Cotinin im Urin sehr variabel und nicht geeignet zum Monitoring. Die Verringerung der Anzahl gerauchter Zigaretten resultierte in einer geringeren Belastung mit Zigarettenrauch. Diese dürfte hauptsächlich für die Abnahme der Atemwegsempfindlichkeit auf den indirekten Stimulus Mannitol verantwortlich sein, während die Inhaltsstoffe der E-Zigaretten diesen Effekt nicht kompensierten oder verhinderten. Auch ergab die Analyse des exhalieren Stickstoffmonoxids keinen Hinweis auf eine Modulation entzündlicher Vorgänge durch die E-Zigaretten. Somit schienen diese zu keiner weiteren Verschlechterung der Lungengesundheit bei Rauchern zu führen. Die in dieser Studie erstmalig beobachtete Abnahme der Atemwegsempfindlichkeit nach 3 Monaten des (partiellen) Umstiegs auf E-Zigaretten lässt es umso interessanter erscheinen, in Langzeitbeobachtungen zu klären, ob hierdurch die mit dem Zigarettenrauchen verbundene Disposition zu einer Vielzahl von Erkrankungen modifiziert wird.

6 Literatur

- Anderson, W. J., & Lipworth, B. J. (2012). Relationship of mannitol challenge to methacholine challenge and inflammatory markers in persistent asthmatics receiving inhaled corticosteroids. *Lung*, *190*(5), 513-521. doi:10.1007/s00408-012-9396-6
- ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. (2005). *Am J Respir Crit Care Med*, *171*(8), 912-930. doi:10.1164/rccm.200406-710ST
- American Thoracic Society. (1995). Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med*, *152*(3), 1107-1136. doi:10.1164/ajrccm.152.3.7663792
- Backer, V., Sverrild, A., & Porsbjerg, C. (2014). FENO and AHR mannitol in patients referred to an out-of-hospital asthma clinic: a real-life study. *J Asthma*, *51*(4), 411-416. doi:10.3109/02770903.2013.878953
- Barben, J., Strippoli, M. P., Trachsel, D., Schiller, B., Hammer, J., & Kuehni, C. E. (2013). Effect of mannitol dry powder challenge on exhaled nitric oxide in children. *PLoS One*, *8*(1), e54521. doi:10.1371/journal.pone.0054521
- Barna, S., Rozsa, D., Varga, J., Fodor, A., Szilasi, M., Galuska, L., & Garai, I. (2019). First comparative results about the direct effect of traditional cigarette and e-cigarette smoking on lung alveolocapillary membrane using dynamic ventilation scintigraphy. *Nucl Med Commun*, *40*(2), 153-158. doi:10.1097/mnm.0000000000000957
- Britton, J., Arnott, D., McNeill, A., & Hopkinson, N. (2016). Nicotine without smoke-putting electronic cigarettes in context. *Bmj*, *353*, i1745. doi:10.1136/bmj.i1745
- Brose, L. S., Hitchman, S. C., Brown, J., West, R., & McNeill, A. (2015a). Is the use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addiction*, *110*(7), 1160-1168. doi:10.1111/add.12917
- Bullen, C., Howe, C., Laugesen, M., McRobbie, H., Parag, V., Williman, J., & Walker, N. (2013). Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*, *382*(9905), 1629-1637. doi:10.1016/s0140-6736(13)61842-5
- Carson, J. L., Zhou, L., Brighton, L., Mills, K. H., Zhou, H., Jaspers, I., & Hazucha, M. (2017). Temporal structure/function variation in cultured differentiated human nasal epithelium associated with acute single exposure to tobacco smoke or E-cigarette vapor. *Inhal Toxicol*, *29*(3), 137-144. doi:10.1080/08958378.2017.1318985
- Chaumont, M., van de Borne, P., Bernard, A., Van Muylem, A., Deprez, G., Ullmo, J., . . . Debbas, N. (2019). Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchanges disturbances: results from two randomized clinical trials. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. doi:10.1152/ajplung.00492.2018

- Cibella, F., Campagna, D., Caponnetto, P., Amaradio, M. D., Caruso, M., Russo, C., . . . Polosa, R. (2016). Lung function and respiratory symptoms in a randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Clin Sci (Lond)*, *130*(21), 1929-1937. doi:10.1042/cs20160268
- Costigan, S., & Meredith, C. (2015). An approach to ingredient screening and toxicological risk assessment of flavours in e-liquids. *Regul Toxicol Pharmacol*, *72*(2), 361-369. doi:10.1016/j.yrtph.2015.05.018
- Criece, C. P., Berdel, D., Heise, D., Kardos, P., Kohler, D., Leupold, W., . . . Wuthe, H. (2006). [Recommendations on spirometry by Deutsche Atemwegsliga]. *Pneumologie*, *60*(9), 576-584. doi:10.1055/s-2006-944245
- Cropsey, K. L., Trent, L. R., Clark, C. B., Stevens, E. N., Lahti, A. C., & Hendricks, P. S. (2014). How low should you go? Determining the optimal cutoff for exhaled carbon monoxide to confirm smoking abstinence when using cotinine as reference. *Nicotine Tob Res*, *16*(10), 1348-1355. doi:10.1093/ntr/ntu085
- D'Ruiz, C. D., O'Connell, G., Graff, D. W., & Yan, X. S. (2017). Measurement of cardiovascular and pulmonary function endpoints and other physiological effects following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Regul Toxicol Pharmacol*, *87*, 36-53. doi:10.1016/j.yrtph.2017.05.002
- Davidson, K., Brancato, A., Heetderks, P., Mansour, W., Matheis, E., Nario, M., . . . Fox, D. (2019). Outbreak of Electronic-Cigarette-Associated Acute Lipoid Pneumonia - North Carolina, July-August 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *68*(36), 784-786. doi:10.15585/mmwr.mm6836e1
- Dressel, H., de la Motte, D., Reichert, J., Ochmann, U., Petru, R., Angerer, P., . . . Jorres, R. A. (2008). Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respir Med*, *102*(7), 962-969. doi:10.1016/j.rmed.2008.02.012
- Dweik, R. A., Boggs, P. B., Erzurum, S. C., Irvin, C. G., Leigh, M. W., Lundberg, J. O., . . . Taylor, D. R. (2011). An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*, *184*(5), 602-615. doi:10.1164/rccm.9120-11ST
- Eichler, M., Blettner, M., & Singer, S. (2016). The Use of E-Cigarettes. *Dtsch Arztebl Int*, *113*(50), 847-854. doi:10.3238/arztebl.2016.0847
- El Dib, R., Suzumura, E. A., Akl, E. A., Gomaa, H., Agarwal, A., Chang, Y., . . . Guyatt, G. (2017). Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, *7*(2), e012680. doi:10.1136/bmjopen-2016-012680

- Escudier, E., Bernaudin, J. F., Bernaudin, P., Reinert, P., Canet, J., Boucherat, M., & Peynegre, R. (1984). [Stroboscopic study of the respiratory mucosal ciliary beat frequency]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, *101*(2), 150-152.
- Farsalinos, K. E., Romagna, G., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., & Voudris, V. (2014). Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: a worldwide survey of more than 19,000 consumers. *Int J Environ Res Public Health*, *11*(4), 4356-4373. doi:10.3390/ijerph110404356
- Farsalinos, K. E., Spyrou, A., Tsimopoulou, K., Stefopoulos, C., Romagna, G., & Voudris, V. (2014). Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep*, *4*, 4133. doi:10.1038/srep04133
- Ferrari, M., Zanasi, A., Nardi, E., Morselli Labate, A. M., Ceriana, P., Balestrino, A., . . . Nava, S. (2015). Short-term effects of a nicotine-free e-cigarette compared to a traditional cigarette in smokers and non-smokers. *BMC Pulm Med*, *15*, 120. doi:10.1186/s12890-015-0106-z
- Flouris, A. D., Chorti, M. S., Poulianiti, K. P., Jamurtas, A. Z., Kostikas, K., Tzatzarakis, M. N., . . . Koutedakis, Y. (2013). Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol*, *25*(2), 91-101. doi:10.3109/08958378.2012.758197
- Flouris, A. D., Poulianiti, K. P., Chorti, M. S., Jamurtas, A. Z., Kouretas, D., Owolabi, E. O., . . . Koutedakis, Y. (2012). Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. *Food Chem Toxicol*, *50*(10), 3600-3603. doi:10.1016/j.fct.2012.07.025
- Gerloff, J., Sundar, I. K., Freter, R., Sekera, E. R., Friedman, A. E., Robinson, R., . . . Rahman, I. (2017). Inflammatory Response and Barrier Dysfunction by Different e-Cigarette Flavoring Chemicals Identified by Gas Chromatography-Mass Spectrometry in e-Liquids and e-Vapors on Human Lung Epithelial Cells and Fibroblasts. *Appl In Vitro Toxicol*, *3*(1), 28-40. doi:10.1089/aivt.2016.0030
- Gilbert, H. A., (1965) U.S. Patent No US3200819A, Smokeless non-tobacco cigarette, zuletzt abgerufen am 20.05.2019 von <https://patents.google.com/patent/US3200819A/en>
- Ghinai, I., Pray, I. W., Navon, L., O'Laughlin, K., Saathoff-Huber, L., Hoots, B., . . . Layden, J. E. (2019). E-cigarette Product Use, or Vaping, Among Persons with Associated Lung Injury - Illinois and Wisconsin, April-September 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *68*(39), 865-869. doi:10.15585/mmwr.mm6839e2
- Goniewicz, M. L., Kuma, T., Gawron, M., Knysak, J., & Kosmider, L. (2013). Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res*, *15*(1), 158-166. doi:10.1093/ntr/nts103
- Gotts, J. E., Jordt, S. E., McConnell, R., & Tarran, R. (2019). What are the respiratory effects of e-cigarettes? *Bmj*, *366*, l5275. doi:10.1136/bmj.l5275

- Grönke, L., Kannies, F., Holz, O., Jörres, R. A., & Magnussen, H. (2002). The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease. *Clin Exp Allergy*, 32(1), 57-63.
- Gunzelmann, T., Brähler, E., C, A., Kilian, R., & Matschinger, H. (2002). *Deutschsprachige Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität WHOQOL-100 und WHOQOL-BREFM* (Vol. 11).
- Hajek, P., Phillips-Waller, A., Przulj, D., Pesola, F., Myers Smith, K., Bisal, N., . . . McRobbie, H. J. (2019). A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1808779
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K. O. (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 86(9), 1119-1127.
- Hrabovsky, S., Yingst, J. M., Veldheer, S., Hammett, E., & Foulds, J. (2017). Measurement of exhaled breath carbon monoxide in clinical practice: A study of levels in Central Pennsylvania community members. *J Am Assoc Nurse Pract*, 29(6), 310-315. doi:10.1002/2327-6924.12460
- Hua, M., Alfi, M., & Talbot, P. (2013). Health-related effects reported by electronic cigarette users in online forums. *J Med Internet Res*, 15(4), e59. doi:10.2196/jmir.2324
- Jankowski, M., Brozek, G., Lawson, J., Skoczynski, S., & Zejda, J. E. (2017). E-smoking: Emerging public health problem? *Int J Occup Med Environ Health*, 30(3), 329-344. doi:10.13075/ijom.1896.01046
- Jarvis, M. J., Tunstall-Pedoe, H., Feyerabend, C., Vesey, C., & Saloojee, Y. (1987). Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am J Public Health*, 77(11), 1435-1438.
- Karrasch, S., Radtke, T., Simon, M., Kronseder, A., Dressel, H., Jörres, R. A., & Ochmann, U. (2018). Acute effects of hypertonic saline inhalation on nitric oxide pulmonary diffusing capacity in healthy adults. *Respir Physiol Neurobiol*, 258, 40-46. doi:10.1016/j.resp.2018.09.007
- Kim, K., Cho, H. J., Yoon, J. W., Choi, S. H., Sheen, Y. H., Han, M. Y., & Baek, H. (2018). Exhaled nitric oxide and mannitol test to predict exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatr Int*, 60(8), 691-696. doi:10.1111/ped.13599
- Lampert, T., & Burger, M. (2005). [Distribution and patterns of tobacco consumption in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 48(11), 1231-1241. doi:10.1007/s00103-005-1158-7
- Lappas, A. S., Tzortzi, A. S., Konstantinidi, E. M., Teloniatis, S. I., Tzavara, C. K., Gennimata, S. A., . . . Behrakis, P. K. (2018). Short-term respiratory effects of e-cigarettes in healthy

- individuals and smokers with asthma. *Respirology*, 23(3), 291-297.
doi:10.1111/resp.13180
- Larcombe, A. N., Janka, M. A., Mullins, B. J., Berry, L. J., Bredin, A., & Franklin, P. J. (2017). The effects of electronic cigarette aerosol exposure on inflammation and lung function in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 313(1), L67-L79.
doi:10.1152/ajplung.00203.2016
- Lee, M. K., Yoon, H. K., Kim, S. W., Kim, T. H., Park, S. J., & Lee, Y. M. (2017). Nonspecific Bronchoprovocation Test. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 80(4), 344-350.
doi:10.4046/trd.2017.0051
- Lerner, C. A., Sundar, I. K., Yao, H., Gerloff, J., Ossip, D. J., McIntosh, S., . . . Rahman, I. (2015). Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One*, 10(2), e0116732. doi:10.1371/journal.pone.0116732
- Lim, H. B., & Kim, S. H. (2014). Inhalation of e-Cigarette Cartridge Solution Aggravates Allergen-induced Airway Inflammation and Hyper-responsiveness in Mice. *Toxicol Res*, 30(1), 13-18. doi:10.5487/tr.2014.30.1.013
- Marini, S., Buonanno, G., Stabile, L., & Ficco, G. (2014). Short-term effects of electronic and tobacco cigarettes on exhaled nitric oxide. *Toxicol Appl Pharmacol*, 278(1), 9-15.
doi:10.1016/j.taap.2014.04.004
- McCabe, S. E., Veliz, P., McCabe, V. V., & Boyd, C. J. (2019). Initiation Sequence of E-Cigarette and Cigarette Smoking among US Adolescents: A National Study. *Am J Addict*, 28(4), 285-294. doi:10.1111/ajad.12886
- McConnell, R., Barrington-Trimis, J. L., Wang, K., Urman, R., Hong, H., Unger, J., . . . Berhane, K. (2017). Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(8), 1043-1049. doi:10.1164/rccm.201604-0804OC
- Meo, S. A., Ansary, M. A., Barayan, F. R., Almusallam, A. S., Almehaid, A. M., Alarifi, N. S., . . . Zia, I. (2018). Electronic Cigarettes: Impact on Lung Function and Fractional Exhaled Nitric Oxide Among Healthy Adults. *Am J Mens Health*, 1557988318806073.
doi:10.1177/1557988318806073
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., . . . Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 26(2), 319-338.
doi:10.1183/09031936.05.00034805
- Morgenstern, M., Nies, A., Goecke, M., & Hanewinkel, R. (2018). E-Cigarettes and the Use of Conventional Cigarettes. *Dtsch Arztebl Int*, 115(14), 243-248.
doi:10.3238/arztebl.2018.0243
- Noel, J. K., Rees, V. W., & Connolly, G. N. (2011). Electronic cigarettes: a new 'tobacco' industry? *Tob Control*, 20(1), 81. doi:10.1136/tc.2010.038562

- Nowak, D., Gohlke, H., Hering, T., Herth, F., Jany, B., Raupach, T., ... Loddenkemper, R. (2015). Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) zur elektronischen Zigarette (E-Zigarette). *Pneumologie*, 69(03), 131–134. doi:10.1055/s-0034-1391491
- Nowak, D., Jörres, R. A., & Rütger, T. (2014). E-cigarettes--prevention, pulmonary health, and addiction. *Dtsch Arztebl Int*, 111(20), 349-355. doi:10.3238/arztebl.2014.0349
- Olivieri, M., Talamini, G., Corradi, M., Perbellini, L., Mutti, A., Tantucci, C., & Malerba, M. (2006). Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir Res*, 7, 94. doi:10.1186/1465-9921-7-94
- Park, Y. A., Park, H. B., Kim, Y. H., Sul, I. S., Yoon, S. H., Kim, H. R., . . . Sohn, M. H. (2017). Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide in children with asthma. *J Asthma*, 54(6), 644-651. doi:10.1080/02770903.2016.1255751
- Perrine, C. G., Pickens, C. M., Boehmer, T. K., King, B. A., Jones, C. M., DeSisto, C. L., . . . Briss, P. A. (2019). Characteristics of a Multistate Outbreak of Lung Injury Associated with E-cigarette Use, or Vaping - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 68(39), 860-864. doi:10.15585/mmwr.mm6839e1
- Piccillo, G., Caponnetto, P., Barton, S., Russo, C., Origlio, A., Bonaccorsi, A., . . . Polosa, R. (2008). Changes in airway hyperresponsiveness following smoking cessation: comparisons between Mch and AMP. *Respir Med*, 102(2), 256-265. doi:10.1016/j.rmed.2007.09.004
- Polosa, R., Morjaria, J., Caponnetto, P., Caruso, M., Strano, S., Battaglia, E., & Russo, C. (2014). Effect of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers switching to electronic cigarettes: evidence for harm reversal. *Int J Environ Res Public Health*, 11(5), 4965-4977. doi:10.3390/ijerph110504965
- Polosa, R., Morjaria, J. B., Caponnetto, P., Caruso, M., Campagna, D., Amaradio, M. D., . . . Fisichella, A. (2016). Persisting long term benefits of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers who have switched to electronic cigarettes. *Discov Med*, 21(114), 99-108.
- Polosa, R., Morjaria, J. B., Caponnetto, P., Prosperini, U., Russo, C., Pennisi, A., & Bruno, C. M. (2016). Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes. *Respir Res*, 17(1), 166. doi:10.1186/s12931-016-0481-x
- Polosa, R., Morjaria, J. B., Prosperini, U., Russo, C., Pennisi, A., Puleo, R., . . . Caponnetto, P. (2018). Health effects in COPD smokers who switch to electronic cigarettes: a retrospective-prospective 3-year follow-up. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13, 2533-2542. doi:10.2147/copd.s161138

- Porsbjerg, C., Lund, T. K., Pedersen, L., & Backer, V. (2009). Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J Asthma*, *46*(6), 606-612. doi:10.1080/02770900903015654
- Przybyla, R. J., Wright, J., Parthiban, R., Nazemidashtarjandi, S., Kaya, S., & Farnoud, A. M. (2017). Electronic cigarette vapor alters the lateral structure but not tensiometric properties of calf lung surfactant. *Respir Res*, *18*(1), 193. doi:10.1186/s12931-017-0676-9
- Quanjer, P. H., Stanojevic, S., Cole, T. J., Baur, X., Hall, G. L., Culver, B. H., . . . Stocks, J. (2012). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*, *40*(6), 1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312
- Rayner, R. E., Makena, P., Prasad, G. L., & Cormet-Boyaka, E. (2019). Cigarette and ENDS preparations differentially regulate ion channels and mucociliary clearance in primary normal human bronchial 3D cultures. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. doi:10.1152/ajplung.00096.2019
- Robbins, R. A., Millatmal, T., Lassi, K., Rennard, S., & Daughton, D. (1997). Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest*, *112*(2), 313-318. doi:10.1378/chest.112.2.313
- Rüther, T., Hagedorn, D., Schiela, K., Schettgen, T., Osiander-Fuchs, H., & Schober, W. (2018). Nicotine delivery efficiency of first- and second-generation e-cigarettes and its impact on relief of craving during the acute phase of use. *Int J Hyg Environ Health*, *221*(2), 191-198. doi:10.1016/j.ijheh.2017.10.012
- Rüther, T., Wissen, F., Linhardt, A., Aichert, D. S., Pogarell, O., & de Vries, H. (2016). Electronic Cigarettes-Attitudes and Use in Germany. *Nicotine Tob Res*, *18*(5), 660-669. doi:10.1093/ntr/ntv188
- Schaller, K., Braun, S., Kahnert, S., Viarisio, V., & Poetschke-Langer, M. (2015). *Use of electronic cigarettes in Germany*.
- Schober, W., Szendrei, K., Matzen, W., Osiander-Fuchs, H., Heitmann, D., Schettgen, T., . . . Fromme, H. (2014). Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health*, *217*(6), 628-637. doi:10.1016/j.ijheh.2013.11.003
- Schweitzer, K. S., Chen, S. X., Law, S., Van Demark, M., Poirier, C., Justice, M. J., . . . Petrache, I. (2015). Endothelial disruptive proinflammatory effects of nicotine and e-cigarette vapor exposures. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, *309*(2), L175-187. doi:10.1152/ajplung.00411.2014
- Scott, A., Lugg, S. T., Aldridge, K., Lewis, K. E., Bowden, A., Mahida, R. Y., . . . Thickett, D. R. (2018). Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human

- alveolar macrophages. *Thorax*, 73(12), 1161-1169. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211663
- SRNT Subcommittee on Biochemical Verification, 2002; Biochemical verification of tobacco use and cessation. (2002). *Nicotine Tob Res*, 4(2), 149-159. doi:10.1080/14622200210123581
- Staudt, M. R., Salit, J., Kaner, R. J., Hollmann, C., & Crystal, R. G. (2018). Altered lung biology of healthy never smokers following acute inhalation of E-cigarettes. *Respir Res*, 19(1), 78. doi:10.1186/s12931-018-0778-z
- Stolz, D., Anderson, S. D., Gysin, C., Miedinger, D., Surber, C., Tamm, M., & Leuppi, J. D. (2007). Airway reactivity to inhaled mannitol in cigarette smokers: a longitudinal study. *Respir Med*, 101(7), 1470-1476. doi:10.1016/j.rmed.2007.01.008
- Sussan, T. E., Gajghate, S., Thimmulappa, R. K., Ma, J., Kim, J. H., Sudini, K., . . . Biswal, S. (2015). Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS One*, 10(2), e0116861. doi:10.1371/journal.pone.0116861
- Toren, K., Murgia, N., Schioler, L., Bake, B., & Olin, A. C. (2017). Reference values of fractional excretion of exhaled nitric oxide among non-smokers and current smokers. *BMC Pulm Med*, 17(1), 118. doi:10.1186/s12890-017-0456-9
- Travers, J., Marsh, S., Aldington, S., Williams, M., Shirtcliffe, P., Pritchard, A., . . . Beasley, R. (2007). Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 176(3), 238-242. doi:10.1164/rccm.200609-1346OC
- Udesen, P. B., Westergaard, C. G., Porsbjerg, C., & Backer, V. (2017). Stability of FeNO and airway hyperresponsiveness to mannitol in untreated asthmatics. *J Asthma*, 54(5), 530-536. doi:10.1080/02770903.2016.1238928
- van den Berge, M., Kerstjens, H. A., Meijer, R. J., de Reus, D. M., Koeter, G. H., Kauffman, H. F., & Postma, D. S. (2001). Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*, 164(7), 1127-1132. doi:10.1164/ajrccm.164.7.2102135
- Vardavas, C. I., Anagnostopoulos, N., Kougias, M., Evangelopoulou, V., Connolly, G. N., & Behrakis, P. K. (2012). Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest*, 141(6), 1400-1406. doi:10.1378/chest.11-2443
- Varughese, S., Teschke, K., Brauer, M., Chow, Y., van Netten, C., & Kennedy, S. M. (2005). Effects of theatrical smokes and fogs on respiratory health in the entertainment industry. *Am J Ind Med*, 47(5), 411-418. doi:10.1002/ajim.20151

- Walele, T., Bush, J., Koch, A., Savioz, R., Martin, C., & O'Connell, G. (2018). Evaluation of the safety profile of an electronic vapour product used for two years by smokers in a real-life setting. *Regul Toxicol Pharmacol*, *92*, 226-238. doi:10.1016/j.yrtph.2017.12.010
- Wu, Q., Jiang, D., Minor, M., & Chu, H. W. (2014). Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. *PLoS One*, *9*(9), e108342. doi:10.1371/journal.pone.0108342
- Xu, X., Hu, H., Kearney, G. D., Kan, H., Carrillo, G., & Chen, X. (2016). A population-based study of smoking, serum cotinine and exhaled nitric oxide among asthmatics and a healthy population in the USA. *Inhal Toxicol*, *28*(14), 724-730. doi:10.1080/08958378.2016.1264502
- Zhu, S. H., Sun, J. Y., Bonnevie, E., Cummins, S. E., Gamst, A., Yin, L., & Lee, M. (2014). Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control*, *23 Suppl 3*, iii3-9. doi:10.1136/tobaccocontrol-2014-051670

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

BGBI.	Bundesgesetzblatt
BHR	Bronchiale Überempfindlichkeit (Hyperreagibilität)
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CO	Kohlenmonoxid
d.h.	das heißt
eCO	exhalierendes Kohlenmonoxid
engl.	englisch
EU	Europäische Union
E-Zigarette	elektronische Zigarette
FEF _{25,50,75}	Forced expiratory flow/Forcierte expiratorische Flüsse bei 25, 50 bzw. 75 % des ausgeatmeten Volumens
FEF ₂₅₋₇₅	Mittlere maximale expiratorische Atemstromstärke zwischen 25 und 75 % des ausgeatmeten Volumens
FeNO	Fraktionelle Konzentration des exhalierten Stickstoffmonoxids (ppb)
FEV ₁	Einsekundenkapazität (L)
FEV ₁ %Soll	Einsekundenkapazität in Prozent vom Soll (GLI)
ff.	folgende (Seiten)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (L)
FVC%Soll	Forcierte Vitalkapazität in Prozent vom Soll (GLI)
GLI	Global Lung Function Initiative (Internationales Konsortium zur Standardisierung der Lungenfunktion)
GVBl.	Gesetz- und Verordnungsblatt
HRV	humanes Rhinovirus
IgE	Immunglobulin E

IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
i.W.	im Wesentlichen
kg	Kilogramm
L	Liter
LMU München	Ludwig-Maximilians-Universität München
m	männlich
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
Nr.	Nummer
NO	Stickstoffmonoxid
PD	Provokationsdosis
PEF	Peak expiratory flow/Spitzenfluss
ppb	parts per billion (Milliardstel)
ppm	parts per million (Millionstel)
RL	Richtlinie
s	Sekunde
s.	siehe
s.u.	siehe unten
SD	standard deviation (Standardabweichung)
TLC	Totale Lungenkapazität (L)
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
w	weiblich
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle Nr.	Titel/Inhalt	Seite
Tabelle 1	Gruppenaufteilung der Studienteilnehmer gemäß Intensität des Tabakkonsums in fünf Subgruppen	34
Tabelle 2	Vergleich der anthropometrischen und lungenfunktionsanalytischen Charakteristika von Umsteigern auf elektronische Zigaretten und Teilnehmern am Rauchstoppkurs	35
Tabelle 3	Vergleich der soziodemographischen Charakteristika von Umsteigern auf elektronische Zigaretten und Teilnehmern am Rauchstoppkurs	35
Tabelle 4	Werte von FEV ₁ %Soll in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten	38
Tabelle 5	Werte von FVC%Soll in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten	39
Tabelle 6	Werte von FeNO in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten	41
Tabelle 7	Werte von eCO in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten	42
Tabelle 8	Werte der maximalen Mannitol-Dosen sowie maximalen prozentualen Abfälle von FEV ₁ während Provokation zu den beiden Messzeitpunkten	43
Tabelle 9	Werte der Mannitol-Dose-Response-Slopes für FEV ₁ in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten	44
Tabelle 10	Werte der maximalen prozentualen Abfälle von FVC während Provokation zu den beiden Messzeitpunkten	46
Tabelle 11	Werte der Mannitol-Dose-Response-Slopes für FVC in den beiden Gruppen zu den beiden Messzeitpunkten	47
Tabelle 12	Werte der Provokationsdosen zu den beiden Messzeitpunkten	48
Tabelle 13	Werte der Provokationsdosen zu den beiden Messzeitpunkten, wenn fehlende Vergleichswerte gemäß der im Text beschriebenen Strategie mit einem Wert >635 mg (1000 mg) versehen wurden	50

Tabelle 14	Anzahl konsumierter Zigaretten pro Monat zum Einschlusszeitpunkt und zum zweiten Messzeitpunkt	55
Tabelle 15	Cotinin-Werte zum Einschlusszeitpunkt und zum zweiten Messzeitpunkt	56
Tabelle 16	Cotinin-Werte bei der Einschluss- und Folgevisite aufgeschlüsselt nach Tabakkonsumrate	58
Tabelle 17	Cotinin-Werte bei der Folgevisite aufgeschlüsselt nach Nikotingehalt der Liquids	59
Tabelle 18	eCO-Werte bei der Folgevisite aufgeschlüsselt nach Nikotingehalt der Liquids	59

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung Nr.	Titel/Inhalt	Seite
Abbildung 1	Aufbau der elektronischen Zigarette	10
Abbildung 2	Schema des Ablaufs des Mannitol-Provokationstests	24
Abbildung 3	Gruppenaufteilung der Studienteilnehmer zum Studieneinschlusszeitpunkt und zur Folgevisite nach ca. 3 Monaten	34
Abbildung 4	Vergleich der Werte von FEV ₁ %Soll (GLI) für Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zum Einschlusszeitpunkt und zur zweiten Studienvsiste	38
Abbildung 5	Vergleich der Werte von FVC%Soll (GLI) für Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zum Einschlusszeitpunkt und zur zweiten Studienvsiste	39
Abbildung 6	Vergleich der Werte von FeNO für Umsteiger- und Rauchstopp- Gruppe zum Einschlusszeitpunkt und zur zweiten Studienvsiste	40
Abbildung 7	Vergleich der Werte von eCO für Umsteiger- und Rauchstopp- Gruppe zum Einschlusszeitpunkt und zur zweiten Studienvsiste	42
Abbildung 8	Vergleich der Mannitol-Dose-Response-Slopes für FEV ₁ für Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zum Einschlusszeitpunkt und zur zweiten Studienvsiste	44
Abbildung 9	Vergleich der Mannitol-Dose-Response-Slopes für FEV ₁ zum Einschlusszeitpunkt versus Werte zur zweiten Studienvsiste. Angezeigt sind die Einzelwerte aller Probanden für die fünf Subgruppen, die gemäß ihrem faktischen Konsumverhalten definiert wurden	45
Abbildung 10	Vergleich der Dose-Response-Slopes für FVC zum Einschlusszeitpunkt versus Werte zur zweiten Studienvsiste	46
Abbildung 11	Vergleich der Mannitol-Provokationdosen PD15 für FEV ₁ zur zweiten Studienvsiste versus Werte zum Einschlusszeitpunkt	48
Abbildung 12	Vergleich der Mannitol-Provokationdosen PD10 für FEV ₁ zur zweiten Studienvsiste versus Werte zum Einschlusszeitpunkt	49
Abbildung 13	Beziehung zwischen FeNO und Dose-Response-Slope von FEV ₁ bei	51

	der initialen Visite	
Abbildung 14	Beziehung zwischen FeNO und Dose-Response-Slope von FEV ₁ bei der Folgevisite	52
Abbildung 15	Beziehung zwischen dem Ausgangswert von FEV ₁ vor Provokation und der Dose-Response-Slope von FEV ₁ bei der initialen Visite	52
Abbildung 16	Beziehung zwischen dem Ausgangswert von FEV ₁ vor Provokation und der Dose-Response-Slope von FEV ₁ bei der Folgevisite	53
Abbildung 17	Mittelwerte der Anzahl konsumierter Tabakzigaretten pro Monat in Umsteiger- und Rauchstopp-Gruppe zum Einschlusszeitpunkt und zur zweiten Studienvsiste	54
Abbildung 18	Beziehung zwischen den Cotinin-Werten im Urin bei der Folgevisite versus die Werte bei der initialen Visite	56
Abbildung 19	Box-Plot der Cotinin-Werte bei der Folgevisite für die Probanden, die den Tabakkonsum fortführten, und die Probanden, die keine konventionellen Zigaretten mehr konsumierten	57
Abbildung 20	Box-Plot der Cotinin-Werte bei der Folgevisite für die Probanden, die keine konventionellen Zigaretten mehr konsumierten, oder wenige oder viele konventionelle Zigaretten konsumierten	58
Abbildung 21	Beziehung zwischen den Cotinin-Werten im Urin und den eCO-Werten bei der Folgevisite. Angezeigt sind die Einzelwerte aus der Umsteiger- und der Rauchstopp-Gruppe.	60
Abbildung 22	Beziehung zwischen den Cotinin-Werten im Urin und den eCO-Werten bei der Folgevisite. Angezeigt sind die Einzelwerte für die Gruppen der Liquidstärke im Sinne von niedrigem, mittlerem und hohem Nikotingehalt	60
Abbildung 23	Beziehung zwischen den logarithmierten Quotienten der eCO-Werte und Cotinin-Werte bei der initialen und der Folgevisite	61
Abbildung 24	Beziehung zwischen den logarithmierten Quotienten der eCO-Werte und Cotinin-Werte und den Werten von eCO bei Folgevisite	62
Abbildung 25	Beziehung zwischen den Cotinin-Werten bei der Folgevisite und der angegebenen Häufigkeit des Konsums von E-Zigaretten in der Umsteiger-Gruppe	62

Abbildung 26 Verteilung der Intensität des inspiratorischen und expiratorischen 64
Hustenreizes während bzw. nach Einatmung von Mannitol bei der
initialen Visite

7.4 Fragebögen und Patienteninformation

7.4.1 Auszug Fragebogen zum Umstiegszeitpunkt: soziodemographische Daten (aus WHO-Quality of life-Kurzform) und Raucheranamnese (in der Rauchstopp-Gruppe ohne Fragen zum Konsum elektronischer Zigaretten)



Datum: _____

Probanden-Code: _____

ÜBER SIE

Bevor Sie beginnen, möchten wir Sie bitten, einige allgemeine Fragen über Sie selbst zu beantworten: Bitte kreuzen Sie die richtige Antwort an oder füllen Sie das vorgesehene Feld aus.

Was ist Ihr Geschlecht? Männlich Weiblich

Wann sind Sie geboren? _____

Tag Monat Jahr

Was ist Ihr höchster Schulabschluss? Kein Abschluss Abitur
 Hauptschule Fachhochschule
 Mittlere Reife Universität
 Fachhochschulreife Postgraduiert (Dr.)

Wie ist Ihr Familienstand? Allein lebend Getrennt lebend
 Verheiratet Geschieden
 Mit Partner lebend Verwitwet

FRAGEN ZUM RAUCHVERHALTEN

Wie viele Jahre haben Sie bisher regelmäßig geraucht?

Ich habe _____ Jahre regelmäßig geraucht.

Wie viele Zigaretten rauchen Sie an einem Tag?

_____ Zigaretten

Bitte denken Sie jetzt nur an die **letzten 30 Tage**. An wie vielen dieser Tage haben Sie geraucht?

An _____ Tagen

Welche Zigarettenstärke rauchen Sie überwiegend?

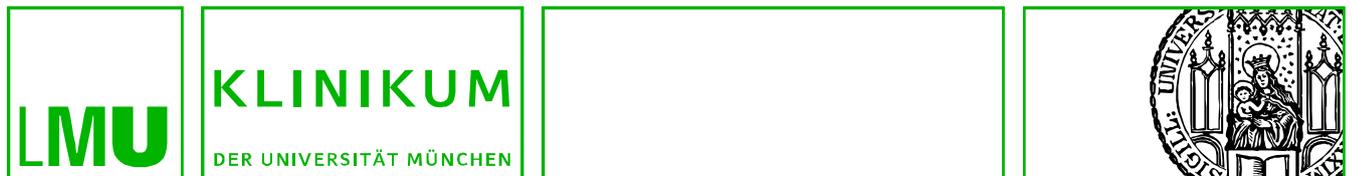
- Leicht (0,1-0,4mg Nikotin)
- Mittel (0,5-0,8mg Nikotin)
- Stark (> 0,8 mg Nikotin)

FRAGEN ZUM KONSUM DER E-ZIGARETTE

Welche Nikotinstärke möchten Sie überwiegend dampfen?

- Leicht (1-6mg Nikotin)
- Mittel (7-17mg Nikotin)
- Stark (>17 mg Nikotin)

7.4.2 Auszug Fragebogen zur zweiten Studienvsiste: Raucher- und Dampferanamnese (in der Rauchstopp-Gruppe ohne Fragen zum Konsum elektronischer Zigaretten)



Datum: _____

Probanden-Code: _____

FRAGEN ZUM RAUCHVERHALTEN

Die folgenden Fragen beziehen sich **nur** auf den Konsum von **konventionellen Zigaretten**.

Bitte denken Sie jetzt nur an die **letzten 30 Tage**. An wie vielen dieser Tage haben Sie geraucht?

An _____ Tagen

Wie viele konventionelle Zigaretten haben Sie dann pro Tag geraucht?

_____ Zigaretten

Welche Zigarettenstärke rauchen Sie überwiegend?

- Leicht (0,1-0,4mg Nikotin)
- Mittel (0,5-0,8mg Nikotin)
- Stark (> 0,8 mg Nikotin)

FRAGEN ZUM KONSUM DER E-ZIGARETTE

Die folgenden Fragen beziehen sich **nur** auf den Konsum der **E-Zigarette**.

Seit wann dampfen Sie E-Zigaretten?

Seit _____ Wochen

An wie vielen der letzten 30 Tage haben Sie gedampft?

An _____ Tagen

Wie viele Milliliter (ml) Liquid dampfen Sie durchschnittlich an einem Tag?

_____ ml/Tag

Welche Nikotinstärke dampfen Sie überwiegend?

- Leicht (1-6mg Nikotin)
- Mittel (7-17mg Nikotin)
- Stark (>17 mg Nikotin)

7.4.3 Probandeninformation und Einverständniserklärung der Umsteiger-Gruppe



Klinikum der Universität München - Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Nußbaumstraße 7 – D - 80336 München

Studienleiter:

Dr. med. Tobias Rüther

Spezialambulanz für Tabakabhängigkeit

Telefon +49 (0)89 / 4400-55355

tobias.ruether@med.uni-muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de

Telefon +49 (0)89 / 4400-0 (Vermittlung)

Nußbaumstraße 7

80336 München

Probandeninformation und Einverständniserklärung

(E-Zigarette)

Titel der Untersuchung:

Veränderung von Lungenfunktionsparametern, bronchialer Reagibilität, Gesundheitsbefinden und Rauchverhalten bei Umstellung von konventionellem Tabakkonsum zu elektronischem Zigarettenkonsum

Sehr geehrte Damen und Herren,

dieses Formular soll dazu dienen, Sie über die geplante Untersuchung aufzuklären und Ihr Einverständnis für eine Teilnahme zu erhalten. Bevor Sie sich dafür entscheiden, an dieser Untersuchung teilzunehmen, lesen Sie bitte sorgfältig dieses Informationsblatt durch und besprechen Sie eventuell verbleibende Fragen mit Ihrem Arzt. Die Probanden-Information beschreibt Einzelheiten der Untersuchung und was von Ihnen bei einer Teilnahme erwartet wird.

Für die Teilnahme befindet sich am Ende dieser Probanden-Information ein Formular für Ihr schriftliches Einverständnis, ohne das ein Einschluss in diese Studie nicht möglich ist.

Worum geht es in dieser Untersuchung?

Die Elektronische Zigarette ist seit einigen Jahren im Handel verfügbar, und von Jahr zu Jahr nutzen mehr Menschen die E-Zigarette. Viele Raucher sehen die E-Zigarette als weniger schädliche Alternative. Allerdings ist wenig über die möglichen längerfristigen Auswirkungen des E-Zigarettenkonsums („Dampfens“) auf den menschlichen Körper, insbesondere die Lungengesundheit, bekannt. Ziel dieser Studie ist es deswegen, mehr über die Auswirkungen der E-Zigarette auf die Funktion der Lunge zu

erfahren. Hierzu möchten wir mit Hilfe von Fragebögen, einer Messung des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (NO) und einem Mannitol-Provokationstest herausfinden, wie sich der Konsum von E-Zigaretten möglicherweise auswirkt.

Die beiden genannten Messungen dienen dazu, mögliche entzündliche Prozesse in der Lunge nachzuweisen. Denkbar ist zum einen, dass sich entzündliche Prozesse, die in der Lunge durch das Rauchen hervorgerufen wurden, verringern, wenn stattdessen E-Zigaretten genutzt werden. Zum anderen ist jedoch denkbar, dass durch den Dampf der E-Zigarette neue Reizwirkungen hervorgerufen werden. Um solche Veränderungen zu erfassen, werden die Messungen und Fragebögen 3 Monate nach der ersten Visite in einer zweiten Visite erneut erhoben. Die Fragebögen haben Symptome der Atemwege, das allgemein-gesundheitliche Befinden, Rauchverhalten und Motivation zum Umstieg zum Gegenstand. Um ein genaueres Bild zu erhalten, erfolgen die Befragungen zusätzlich nach 1 und 2 Monaten. In diesem Falle werden Ihnen die Fragebögen per Post mit frankiertem Rückumschlag zugeschickt und eventuelle Unklarheiten telefonisch geklärt. Statt der postalischen kann auf Wunsch auch eine rein telefonische Befragung stattfinden.

Was wird während der Untersuchung auf Sie zukommen?

Die Messungen der Lungenfunktion, des Kohlenmonoxid (CO)-Gehalts ihrer Ausatemluft, des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (FeNO) und der Mannitol-Provokationstest erfolgen zu Beginn Ihrer Studienteilnahme sowie nach 3 Monaten. Zudem würden wir Sie bitten, zu beiden Messzeitpunkten eine Urinprobe abzugeben. Darin wird das sogenannte Cotinin bestimmt, das ein Abbauprodukt des Nikotins ist.

Die Fragebögen beantworten Sie zu diesen beiden Zeitpunkten, sowie zusätzlich postalisch/telefonisch 1 und 2 Monate nach der ersten Visite.

Um an den Messungen teilzunehmen, sollten Sie vor Messbeginn ca. 3 Stunden nicht geraucht oder gedampft haben.

Die Messung der Lungenfunktion erfolgt mit einer sogenannten Spirometrie zur Bestimmung Ihres in einer Sekunde maximal ausatembaren Volumens.

Zur Messung des Kohlenmonoxidgehalts atmen Sie in ein spezielles Gerät über einen kurzen Zeitraum aus. Zur Bestimmung des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (NO) atmen Sie gleichmäßig und langsam in ein spezielles Gerät aus. Beide Messungen verlangen nur ein geringes Maß an Mitarbeit.

Der Mannitol-Provokationstest dient zur Bestimmung der Empfindlichkeit Ihrer Atemwege, auf äußere Reize zu reagieren. Dieser Test ist in der klinischen Routine erprobt und dient dabei u.a. auch der Abklärung von Lungenerkrankungen. In diesem Test atmen Sie nach einem vorgegebenen Protokoll mehrfach hintereinander steigende Konzentrationen von Mannitol ein. Mannitol ist eine pharmakologische Substanz, die in der Lage ist, die Muskeln der Atemwege zu verengen. Ob eine solche Verengung eingetreten ist, wird anhand der Lungenfunktion entschieden, die nach jeder eingeatmeten Konzentrationsstufe gemessen wird. Die Messung ist beendet, wenn entweder eine messbare Verengung der Atemwege um einen bestimmten Betrag eingetreten ist, oder die maximale Konzentration erreicht wurde.

Wenn Sie unterhalb der maximalen Konzentration reagieren, gelten Sie als überempfindlich (hyperreaktiv, hyperreagibel). Wenn Sie nicht oder nur sehr gering reagieren, gelten Sie als normal

empfindlich (normoreaktiv). Die Verengung der Atemwege kann mit einer leichtgradigen Luftnot einhergehen, die in aller Regel spontan innerhalb kurzer Zeit wieder verschwindet. Zusätzlich kann man ein bronchialerweiterndes Medikament inhalieren, wie es bei der Therapie des Asthmas üblich ist. Sie können die Messung jederzeit abbrechen.

Die Messungen werden unter Aufsicht einer erfahrenen medizinisch-technischen Assistentin aus der arbeitsmedizinischen Ambulanz durchgeführt. Die Lungenfunktionsmessungen finden allesamt in der arbeitsmedizinischen Ambulanz statt, da sich dort die zur Messung notwendigen Vorrichtungen befinden. Dabei ist immer ein Arzt in Reichweite, sodass eventuelle unvorhersehbare Ereignisse rasch behandelt werden können.

In den Fragebögen, die Sie zum Ausfüllen ausgehändigt bekommen, geht es zum einen um Ihre persönliche Einschätzung Ihres Gesundheitszustandes. Zum anderen werden Sie über stattgefundene Infekte, sowie mögliche Symptome, die durch das Rauchen/Dampfen zustande kommen, befragt. Weiterhin erfassen wir Ihr Rauchverhalten und Ihre Motivation zum Umstieg auf elektronische Zigaretten.

Die Messungen und das Beantworten der Fragebögen in jeder der beiden Visiten werden etwa 45-60 Minuten in Anspruch nehmen. Das alleinige Ausfüllen der Fragebögen nach 1 und 2 Monaten wird etwa 10 Minuten in Anspruch nehmen.

Wenn Sie sich dafür entscheiden, an dieser Studie teilzunehmen, wird zuerst geprüft, ob Sie für eine Teilnahme geeignet sind. Für Ihre vollständige Teilnahme (zwei Visiten im Klinikum, zwei postalische/telefonische Befragungen) erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 Euro.

Wer nimmt an dieser Untersuchung teil?

Teilnehmen können gesunde erwachsene Frauen und Männer, die seit mindestens 5 Jahren konventionelle Zigaretten rauchen und dabei mindestens 10 Zigaretten/Tag konsumieren. Sie sollten keine bekannten Allergien aufweisen. Die Teilnehmer sollten aus eigenem Antrieb gewillt sein, E-Zigaretten zu rauchen. Der Umstieg auf die E Zigarette sollte nach Möglichkeit erst unmittelbar nach der ersten Visite erfolgen, damit der Zustand vor dem Umstieg möglichst unverfälscht erfasst werden kann. Insofern wird eine gewisse Kooperation von Ihnen erwartet. Wir werden uns bemühen, die erste Visite so rasch als möglich nach Ihrem Entschluss zum Umstieg auf E-Zigaretten durchzuführen, damit Sie diesen baldmöglichst verwirklichen können. Sie müssen Ihr Einverständnis vor einer Teilnahme schriftlich erklären.

Welche Vor- und Nachteile gibt es?

Aus der Studienteilnahme werden sich vermutlich keine unmittelbaren Vorteile für Sie ergeben. Sie erhalten allerdings eine Information über Ihre Lungenfunktion und Atemwegempfindlichkeit, die es erlaubt, möglicherweise bereits eingetretene Verschlechterungen und Risiken zu erkennen. Primär hoffen wir, durch Ihre Teilnahme Erkenntnisse zu gewinnen, die eine bessere wissenschaftliche Beurteilung der E-Zigarette erlauben.

Die möglichen Risiken und Belastungen der geplanten Untersuchungen lassen sich wie folgt charakterisieren. Bei Lungenfunktion, Stickstoffmonoxid- und Kohlenmonoxid-Messung handelt es sich um Verfahren, die im Wesentlichen nur kontrollierte Atmungen am Mundstück beinhalten. Diese Messungen sind erprobt und völlig harmlos. Der Mannitol-Provokationstest kann dazu führen, dass Sie

kurzfristig eine Reizung und Verengung der Atemwege verspüren. Diese Erscheinungen klingen rasch ab, auf Wunsch können wir Ihnen auch ein bronchialerweiterndes Medikament (Sultanol) geben, um die Wirkung schnell zu beenden. Während der Messungen ist immer ein Arzt in erreichbarer Nähe.

Können Sie die Untersuchung abbrechen?

Die Teilnahme erfolgt auf freiwilliger Basis. Falls Sie nach dem Lesen dieses Informationsblattes nicht an dieser Untersuchung teilnehmen möchten, bitten wir Sie, dies ohne Scheu zu sagen. Des Weiteren können Sie jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen, auch wenn Sie sich schon für eine Teilnahme ausgesprochen und die Einwilligungserklärung unterzeichnet haben, ohne dass dies irgendeinen sonstigen Einfluss hat.

Wie vertraulich werden die ermittelten Daten behandelt?

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten.

Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Auch die über die Fragebögen erfassten Daten werden vor Auswertung verschlüsselt und pseudonymisiert erhoben.

Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten gelöscht. Ebenso wird mit den erhobenen Daten aus den Fragebögen verfahren. Die Fragebögen selbst werden bei Widerruf der Einwilligung vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf die unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligten Personen beschränkt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Die Unterlagen werden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie über 10 Jahre aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

weitere Informationen

Die Untersuchung wurde von einer unabhängigen Ethikkommission begutachtet. Ethische Bedenken gegen die Durchführung bestehen nicht. Falls nach Ihrer Teilnahmeentscheidung die Untersuchung so verändert wird, dass Ihre Entscheidung, weiterhin teilzunehmen, beeinflusst werden könnte, wird Sie Ihr Arzt / Ihre Ärztin darüber informieren und prüfen, ob Sie weiterhin in der Untersuchung verbleiben möchten. Sollten Sie weitere Fragen zur Untersuchung oder zu Ihren Rechten als Patient / Patientin haben oder Unklarheiten bestehen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt / Ihre behandelnde Ärztin. Wir weisen darauf hin, dass keine verschuldensunabhängige sowie keine spezielle Wege-Unfall-Versicherung für Sie abgeschlossen wurden, da der Ort der Untersuchung mittels öffentlicher Verkehrsmittel leicht erreichbar ist.

Kontaktadresse:

Name des Studienleiters: Dr. med. Tobias Rüther

*Adresse: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Nußbaumstraße 7
80336 München*

Telefon: 089/4400-55355

Probanden-Nummer: _____

Probanden-Einverständniserklärung

Titel der Untersuchung:

Veränderung von Lungenfunktionsparametern, bronchialer Reagibilität, Gesundheitsbefinden und Rauchverhalten bei Umstellung von konventionellem Tabakkonsum zu elektronischem Zigarettenkonsum

Mit meiner Unterschrift bestätige ich folgendes:

- Ich wurde umfassend über das Wesen und die Bedeutung der Untersuchung aufgeklärt.
- Ich habe die Patientenaufklärung gelesen und deren Inhalt verstanden.
- Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zur geplanten Untersuchung zu stellen.
- Ich bin bereit, an der vorgenannten Untersuchung teilzunehmen.
- Meine Teilnahme an dieser Untersuchung erfolgt freiwillig.
- Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass dies irgendeinen Einfluss auf meine weitere medizinische Behandlung hat. Ebenso kann mein behandelnder Arzt mich jederzeit aus der Untersuchung nehmen.

Name des Probanden/der Probandin in Blockschrift

Unterschrift des Arztes/der Ärztin

Ort, Datum Unterschrift des Probanden/der Probandin

Datenschutzrechtliche Einwilligung

Titel der Untersuchung:

Veränderung von Lungenfunktionsparametern, bronchialer Reagibilität, Gesundheitsbefinden und Rauchverhalten bei Umstellung von konventionellem Tabakkonsum zu elektronischem Zigarettenkonsum

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten.

Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Auch die über die Fragebögen erfassten Daten werden vor Auswertung verschlüsselt und pseudonymisiert erhoben.

Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten gelöscht. Ebenso wird mit den erhobenen Daten aus den Fragebögen verfahren. Die Fragebögen selbst werden bei Widerruf der Einwilligung vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf die unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligten Personen beschränkt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Die Unterlagen werden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie über 10 Jahre aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung meiner persönlichen Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Name des Probanden/der Probandin in Blockschrift

Unterschrift des Arztes/der Ärztin

Ort, Datum Unterschrift des Probanden/der Probandin

7.4.4 Probandeninformation und Einverständniserklärung der Rauchstopp-Gruppe



Klinikum der Universität München - Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Nußbaumstraße 7 – D - 80336 München

Studienleiter:

Dr. med. Tobias Rüther
Spezialambulanz für Tabakabhängigkeit
Telefon +49 (0)89 / 4400-55355
tobias.ruether@med.uni-muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de
Telefon +49 (0)89 / 4400-0 (Vermittlung)
Nußbaumstraße 7
80336 München

Probandeninformation und Einverständniserklärung **(Rauchstopp)**

Titel der Untersuchung:

Veränderung von Lungenfunktionsparametern, bronchialer Reagibilität, Gesundheitsbefinden und Rauchverhalten bei Umstellung von konventionellem Tabakkonsum zu elektronischem Zigarettenkonsum

Sehr geehrte Damen und Herren,

dieses Formular soll dazu dienen, Sie über die geplante Untersuchung aufzuklären und Ihr Einverständnis für eine Teilnahme zu erhalten. Bevor Sie sich dafür entscheiden, an dieser Untersuchung teilzunehmen, lesen Sie bitte sorgfältig dieses Informationsblatt durch und besprechen Sie eventuell verbleibende Fragen mit Ihrem Arzt. Die Probanden-Information beschreibt Einzelheiten der Untersuchung und was von Ihnen bei einer Teilnahme erwartet wird.

Für die Teilnahme befindet sich am Ende dieser Probanden-Information ein Formular für Ihr schriftliches Einverständnis, ohne das ein Einschluss in diese Studie nicht möglich ist.

Worum geht es in dieser Untersuchung?

Die Elektronische Zigarette ist seit einigen Jahren im Handel verfügbar, und von Jahr zu Jahr nutzen mehr Menschen die E-Zigarette. Viele Raucher sehen die E-Zigarette als weniger schädliche Alternative. Allerdings ist wenig über die möglichen längerfristigen Auswirkungen des E-Zigarettenkonsums („Dampfens“) auf den menschlichen Körper, insbesondere die Lungengesundheit, bekannt. Ziel dieser Studie ist es deswegen, mehr über die Auswirkungen der E-Zigarette auf die Funktion der Lunge zu erfahren. Hierzu möchten wir mit Hilfe von Fragebögen, einer Messung des ausgeatmeten

Stickstoffmonoxids (NO) und einem Mannitol-Provokationstest herausfinden, wie sich der Konsum von E-Zigaretten möglicherweise auswirkt.

Die beiden genannten Messungen dienen dazu, mögliche entzündliche Prozesse in der Lunge nachzuweisen. Denkbar ist zum einen, dass sich entzündliche Prozesse, die in der Lunge durch das Rauchen hervorgerufen wurden, verringern, wenn stattdessen E-Zigaretten genutzt werden. Zum anderen ist jedoch denkbar, dass durch den Dampf der E-Zigarette neue Reizwirkungen hervorgerufen werden. Um zu vergleichen, ob Veränderungen auf den Konsum der E-Zigarette oder auf eine Reduktion des Tabakkonsums zurückzuführen sind, soll eine Gruppe einen kontrollierten Rauchstopp durchführen und nach der ersten Visite weder Tabakzigaretten noch E-Zigaretten konsumieren. Die Messungen und Fragebögen werden 3 Monate nach der ersten Visite in einer zweiten Visite erneut erhoben. Die Fragebögen haben Symptome der Atemwege, das allgemein-gesundheitliche Befinden und Rauchverhalten zum Gegenstand. Um ein genaueres Bild zu erhalten, erfolgen die Befragungen zusätzlich nach 1 und 2 Monaten. In diesem Falle werden Ihnen die Fragebögen per Post mit frankiertem Rückumschlag zugeschickt und eventuelle Unklarheiten telefonisch geklärt. Statt der postalischen kann auf Wunsch auch eine rein telefonische Befragung stattfinden.

Was wird während der Untersuchung auf Sie zukommen?

Die Messungen der Lungenfunktion, des Kohlenmonoxid (CO)-Gehalts ihrer Ausatemluft, des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (FeNO) und der Mannitol-Provokationstest erfolgen zu Beginn Ihrer Studienteilnahme sowie nach 3 Monaten. Zudem würden wir Sie bitten, zu beiden Messzeitpunkten eine Urinprobe abzugeben. Darin wird das sogenannte Cotinin bestimmt, das ein Abbauprodukt des Nikotins ist.

Die Fragebögen beantworten Sie zu diesen beiden Zeitpunkten, sowie zusätzlich postalisch/telefonisch 1 und 2 Monate nach der ersten Visite.

Um an den Messungen teilzunehmen, sollten Sie vor Messbeginn ca. 3 Stunden nicht geraucht haben.

Die Messung der Lungenfunktion erfolgt mit einer sogenannten Spirometrie zur Bestimmung Ihres in einer Sekunde maximal ausatembaren Volumens.

Zur Messung des Kohlenmonoxidgehalts atmen Sie in ein spezielles Gerät über einen kurzen Zeitraum aus. Zur Bestimmung des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (NO) atmen Sie gleichmäßig und langsam in ein spezielles Gerät aus. Beide Messungen verlangen nur ein geringes Maß an Mitarbeit.

Der Mannitol-Provokationstest dient zur Bestimmung der Empfindlichkeit Ihrer Atemwege, auf äußere Reize zu reagieren. Dieser Test ist in der klinischen Routine erprobt und dient dabei u.a. auch der Abklärung von Lungenerkrankungen. In diesem Test atmen Sie nach einem vorgegebenen Protokoll mehrfach hintereinander steigende Konzentrationen von Mannitol ein. Mannitol ist eine pharmakologische Substanz, die in der Lage ist, die Muskeln der Atemwege zu verengen. Ob eine solche Verengung eingetreten ist, wird anhand der Lungenfunktion entschieden, die nach jeder eingeatmeten Konzentrationsstufe gemessen wird. Die Messung ist beendet, wenn entweder eine messbare Verengung der Atemwege um einen bestimmten Betrag eingetreten ist, oder die maximale Konzentration erreicht wurde.

Wenn Sie unterhalb der maximalen Konzentration reagieren, gelten Sie als überempfindlich (hyperreaktiv, hyperreagibel). Wenn Sie nicht oder nur sehr gering reagieren, gelten Sie als normal

empfindlich (normoreaktiv). Die Verengung der Atemwege kann mit einer leichtgradigen Luftnot einhergehen, die in aller Regel spontan innerhalb kurzer Zeit wieder verschwindet. Zusätzlich kann man ein bronchialerweiterndes Medikament inhalieren, wie es bei der Therapie des Asthmas üblich ist. Sie können die Messung jederzeit abbrechen.

Die Messungen werden unter Aufsicht einer erfahrenen medizinisch-technischen Assistentin aus der arbeitsmedizinischen Ambulanz durchgeführt. Die Lungenfunktionsmessungen finden allesamt in der arbeitsmedizinischen Ambulanz statt, da sich dort die zur Messung notwendigen Vorrichtungen befinden. Dabei ist immer ein Arzt in Reichweite, sodass eventuelle unvorhersehbare Ereignisse rasch behandelt werden können.

In den Fragebögen, die Sie zum Ausfüllen ausgehändigt bekommen, geht es zum einen um Ihre persönliche Einschätzung Ihres Gesundheitszustandes. Zum anderen werden Sie über stattgefundene Infekte, sowie mögliche Symptome, die durch das Rauchen zustande kommen, befragt. Weiterhin erfassen wir Ihr Rauchverhalten.

Die Messungen und das Beantworten der Fragebögen in jeder der beiden Visiten werden etwa 45-60 Minuten in Anspruch nehmen. Das alleinige Ausfüllen der Fragebögen nach 1 und 2 Monaten wird etwa 10 Minuten in Anspruch nehmen.

Wenn Sie sich dafür entscheiden, an dieser Studie teilzunehmen, wird zuerst geprüft, ob Sie für eine Teilnahme geeignet sind. Für Ihre vollständige Teilnahme (zwei Visiten im Klinikum, zwei postalische/telefonische Befragungen) erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 Euro.

Wer nimmt an dieser Untersuchung teil?

Teilnehmen können gesunde erwachsene Frauen und Männer, die seit mindestens 5 Jahren konventionelle Zigaretten rauchen und dabei mindestens 10 Zigaretten/Tag konsumieren. Sie sollten keine bekannten Allergien aufweisen. Die Teilnehmer sollten einen kontrollierten Rauchstopp durchführen. Der Rauchstopp sollte nach Möglichkeit erst unmittelbar nach der ersten Visite erfolgen, damit der Zustand vor dem Rauchstopp möglichst unverfälscht erfasst werden kann, insofern wird eine gewisse Kooperation von Ihnen erwartet. Wir werden uns bemühen, die erste Visite so rasch als möglich nach Ihrem Entschluss zum Rauchstopp durchzuführen, damit Sie diesen baldmöglichst verwirklichen können. Sie müssen Ihr Einverständnis vor einer Teilnahme schriftlich erklären.

Welche Vor- und Nachteile gibt es?

Aus der Studienteilnahme werden sich vermutlich keine unmittelbaren Vorteile für Sie ergeben. Sie erhalten allerdings eine Information über Ihre Lungenfunktion und Atemwegsempfindlichkeit, die es erlaubt, möglicherweise bereits eingetretene Verschlechterungen und Risiken zu erkennen. Primär hoffen wir, durch Ihre Teilnahme Erkenntnisse zu gewinnen, die eine bessere wissenschaftliche Beurteilung der E-Zigarette erlauben.

Die möglichen Risiken und Belastungen der geplanten Untersuchungen lassen sich wie folgt charakterisieren. Bei Lungenfunktion, Stickstoffmonoxid- und Kohlenmonoxid-Messung handelt es sich um Verfahren, die im Wesentlichen nur kontrollierte Atmungen am Mundstück beinhalten. Diese Messungen sind erprobt und völlig harmlos. Der Mannitol-Provokationstest kann dazu führen, dass Sie kurzfristig eine Reizung und Verengung der Atemwege verspüren. Diese Erscheinungen klingen rasch ab, auf Wunsch können wir Ihnen auch ein bronchialerweiterndes Medikament (Sultanol) geben, um die

Wirkung schnell zu beenden. Während der Messungen ist immer ein Arzt in erreichbarer Nähe.

Können Sie die Untersuchung abbrechen?

Die Teilnahme erfolgt auf freiwilliger Basis. Falls Sie nach dem Lesen dieses Informationsblattes nicht an dieser Untersuchung teilnehmen möchten, bitten wir Sie, dies ohne Scheu zu sagen. Des Weiteren können Sie jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen, auch wenn Sie sich schon für eine Teilnahme ausgesprochen und die Einwilligungserklärung unterzeichnet haben, ohne dass dies irgendeinen sonstigen Einfluss hat.

Wie vertraulich werden die ermittelten Daten behandelt?

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten.

Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Auch die über die Fragebögen erfassten Daten werden vor Auswertung verschlüsselt und pseudonymisiert erhoben.

Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten gelöscht. Ebenso wird mit den erhobenen Daten aus den Fragebögen verfahren. Die Fragebögen selbst werden bei Widerruf der Einwilligung vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf die unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligten Personen beschränkt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Die Unterlagen werden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie über 10 Jahre aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

weitere Informationen

Die Untersuchung wurde von einer unabhängigen Ethikkommission begutachtet. Ethische Bedenken gegen die Durchführung bestehen nicht. Falls nach Ihrer Teilnahmeentscheidung die Untersuchung so verändert wird, dass Ihre Entscheidung, weiterhin teilzunehmen, beeinflusst werden könnte, wird Sie Ihr Arzt / Ihre Ärztin darüber informieren und prüfen, ob Sie weiterhin in der Untersuchung verbleiben möchten. Sollten Sie weitere Fragen zur Untersuchung oder zu Ihren Rechten als Patient / Patientin haben oder Unklarheiten bestehen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt / Ihre behandelnde Ärztin. Wir weisen darauf hin, dass keine verschuldensunabhängige sowie keine spezielle Wege-Unfall-Versicherung für Sie abgeschlossen wurden, da der Ort der Untersuchung mittels öffentlicher Verkehrsmittel leicht erreichbar ist.

Kontaktadresse:

Name des Studienleiters: Dr. med. Tobias Rüter

Adresse: *Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie*
Ludwig-Maximilians-Universität München
Nußbaumstraße 7
80336 München

Telefon: *089/4400-55355*

Probanden-Nummer: _____

Probanden-Einverständniserklärung

Titel der Untersuchung:

Veränderung von Lungenfunktionsparametern, bronchialer Reagibilität, Gesundheitsbefinden und Rauchverhalten bei Umstellung von konventionellem Tabakkonsum zu elektronischem Zigarettenkonsum

Mit meiner Unterschrift bestätige ich folgendes:

- Ich wurde umfassend über das Wesen und die Bedeutung der Untersuchung aufgeklärt.
- Ich habe die Patientenaufklärung gelesen und deren Inhalt verstanden.
- Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zur geplanten Untersuchung zu stellen.
- Ich bin bereit, an der vorgenannten Untersuchung teilzunehmen.
- Meine Teilnahme an dieser Untersuchung erfolgt freiwillig.
- Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass dies irgendeinen Einfluss auf meine weitere medizinische Behandlung hat. Ebenso kann mein behandelnder Arzt mich jederzeit aus der Untersuchung nehmen.

Name des Probanden/der Probandin in Blockschrift

Unterschrift des Arztes/der Ärztin

Ort, Datum Unterschrift des Probanden/der Probandin

Datenschutzrechtliche Einwilligung

Titel der Untersuchung:

Veränderung von Lungenfunktionsparametern, bronchialer Reagibilität, Gesundheitsbefinden und Rauchverhalten bei Umstellung von konventionellem Tabakkonsum zu elektronischem Zigarettenkonsum

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten.

Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Auch die über die Fragebögen erfassten Daten werden vor Auswertung verschlüsselt und pseudonymisiert erhoben.

Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten gelöscht. Ebenso wird mit den erhobenen Daten aus den Fragebögen verfahren. Die Fragebögen selbst werden bei Widerruf der Einwilligung vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf die unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligten Personen beschränkt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Die Unterlagen werden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie über 10 Jahre aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung meiner persönlichen Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Name des Probanden/der Probandin in Blockschrift

Unterschrift des Arztes/der Ärztin

Ort, Datum Unterschrift des Probanden/der Probandin

7.4.5 Case Report Form



Case Report Form EQualLife

Datum: _____

Probandencode _____

Initialen (Nachname, Vorname, m/w) _____

Größe _____ cm

Gewicht _____ kg

CO-Messung

Messung 1 _____ ppm

Normwerte: Nichtraucher 0-8ppm

Messung 2 _____ ppm

leichter Raucher 9-20ppm

Mittelwert _____ ppm

starker Raucher >21ppm

FeNO-Messung

Messung 1 _____ ppb

Normwerte: eher keine eosinophile Inflammation <25ppb

Messung 2 _____ ppb

individuelle Interpretation 25-50ppb

Mittelwert _____ ppb

eosinophile Inflammation wahrscheinlich >50ppb

Lungenfunktionstest

Messung 1: FEV₁ = _____ | Messung 2: FEV₁ = _____

Messung 3: FEV₁ = _____ | **bester Wert FEV₁** = _____

Mannitol-Provokationstest

	Dosis	FEV ₁	erlaubter Abfall pro Runde (10%)	neuer Grenzwert	maximaler Abfall insgesamt (15%)	Grenzwert insgesamt
1.	0mg					
2.	5mg					
3.	10mg					
4.	20mg					
5.	40mg					
6.	80mg					
7.	160mg					
8.	160mg					
9.	160mg					

nicht hyperreagibel hyperreagibel bei:

Erholung nach: _____ min

FEV₁ bei Entlassung: _____

Husten: bei Inspiration: keiner kaum mäßig stark

bei Expiration: keiner kaum mäßig stark

Test musste wegen sehr starkem Husten abgebrochen werden

Letzter Check:

Einschlusskriterien erfüllt Untersuchungs-Aufklärung ausgefüllt Case report ausgefüllt

keine Ausschlusskriterien Datenschutz-Aufklärung ausgefüllt Urin abgegeben

Datenblatt ausgefüllt Fragebogen ausgefüllt

7.5 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. rer. nat. Rudolf A. Jörres. Ohne seine kontinuierliche Unterstützung und ausgezeichnete Betreuung der Arbeit wäre diese nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. med. Tobias Rüter, Leiter der Spezialambulanz für Tabakabhängigkeit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, danke ich für die Unterstützung bei Studienplanung und -durchführung sowie für die Überlassung des Themas. Herrn Prof. Dr. Oliver Pogarell danke ich für die Betreuung der Arbeit.

Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern der Ambulanz für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der LMU München für die Einarbeitung und Unterstützung bei der Durchführung der Messungen bedanken. Frau Fischer danke ich für die Messung der Cotinin-Werte. Bei Frau Klose, Frau Schäfer und Frau de la Motte möchte ich mich für die Einarbeitung in die Lungenfunktionsmessungen bedanken. Bei den Mitarbeitern der Tabakambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München, insbesondere bei Frau Düerkop, bedanke ich mich für die Unterstützung in vielen Fragen zur Organisation der Studie und für die Hilfe bei der Rekrutierung der Rauchstopp-Gruppe. Frau Czermak möchte ich für die kollegiale Zusammenarbeit danken.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder Stefan für die Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus danken.

Herzlichen Dank ebenso meinem Freund Christoph, er steht mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

7.6 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema "Veränderung von Lungenfunktionsparametern und bronchialer Reagibilität bei Umstellung von konventionellem Tabakkonsum zu elektronischem Zigarettenkonsum"

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 20.01.2021

Madeleine Mader-Menzel