

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**E-Zigarette „JUUL“: Nikotinkinetik und die akuten Auswirkungen auf das
kardiovaskuläre System**

DISSERTATION

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von

Solveig Gernun

aus Münster, Deutschland

im Jahr 2024

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Erster Gutachter:	Prof. Dr. med. Oliver Pogarell
Zweite Gutachterin:	Priv. Doz. Dr. Susanne Karch
Dritter Gutachter:	Priv. Doz. Dr. Moritz Sinner
Mitbetreut durch die/den Promovierte/n Mitarbeiter:in:	PD Dr. med. Tobias Rüther Dr. med. Andrea Rabenstein
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:	02.12.2024
-----------------------------	------------

Eidesstattliche Versicherung

Gernun, Solveig

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

**E-Zigarette „JUUL“: Nikotinkinetik und die akute Auswirkung auf das
Kardiovaskuläre System**

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, 06.12.2024

Ort, Datum

Solveig Gernun

Unterschrift Doktorandin

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
PUBLIKATIONSLISTE	VI
1.1 BESTANDTEIL DER DISSERTATION:	VI
1.2 WEITERE VERÖFFENTLICHUNGEN:	VI
BEITRAG ZU DEN VERÖFFENTLICHUNGEN	1
1.3 VERÖFFENTLICHUNG I: CARDIOVASCULAR FUNCTIONS AND ARTERIAL STIFFNESS AFTER JUUL USE	1
1.4 VERÖFFENTLICHUNG II: NICOTINE DELIVERY AND RELIEF OF CRAVING AFTER CONSUMPTION OF EUROPEAN JUUL E-CIGARETTES PRIOR AND AFTER POD MODIFICATION	1
2 EINLEITUNG	2
2.1 TABAKABHÄNGIGKEIT UND IHRE GESUNDHEITLICHEN FOLGEN	2
2.2 E-ZIGARETTEN ALS ALTERNATIVE? - HINTERGRÜNDE, RISIKEN UND AUSBLICKE	7
2.2.1 BESONDERHEITEN DER „JUUL“ E-ZIGARETTEN	12
2.3 ZIELSETZUNG UND HYPOTHESEN	16
3 ZUSAMMENFASSUNG.....	18
4 ABSTRACT	20
5 VERÖFFENTLICHUNG I	22
6 VERÖFFENTLICHUNG II	23
LITERATURVERZEICHNIS	24
DANKSAGUNG.....	XXXIV

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: GENERATIONEN DER E-ZIGARETTE VON LINKS NACH RECHTS: ERSTE GENERATION (CIG-A-LIKE), ZWEITE GENERATION (EGO), DRITTE GENERATION, POD MODELLE (JUUL) (QUELLE: MALLOCK, N., 2022)	9
ABBILDUNG 2: FLÜSSIGKEITSLERE PODS - DOCHTMATERIALIEN IM VERGLEICH: INITIALES DOCHTMATERIAL (A), MODIFIZIERTES DOCHTMATERIAL (B), DOCHTMATERIAL IN DER AMERIKANISCHEN VERSION DES PODS (QUELLE: MALLOCK ET AL., 2020)	15

Abkürzungsverzeichnis

DALYs	disability-adjusted life years
WHO	World Health Organization
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
nAChR	nikotinerger Acetylcholinrezeptor
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
Ca.	circa
NET	Nikotinersatztherapie
ENDs/ ENDDs	Electronic Nicotine Devices/ Electronic Nicotine Delivery Devices
E-Zigaretten	Elektronische Zigaretten
USD	United States Dollar
EVALI	E-cigarette or Vaping Associated Lung Injury
THC	Tetrahydrocannabinol
DNA	Desoxyribonucleic acid; Desoxyribonukleinsäure
USB	Universal Serial Bus
ml	Milliliter
FDA	Food and Drug Administration
EU	Europäische Union
mg	Milligramm
pH-Wert	Pondus/Potentia Hydrogenii, Potential des Wasserstoffs

Publikationsliste

1.1 Bestandteil der Dissertation:

Veröffentlichung I

Gernun*, S., Franzen*, K. F., Mallock, N., Benthien, J., Luch, A., Mortensen, K., Drömann, D., Pogarell, O., Rüter, T., & Rabenstein, A. (2022). Cardiovascular functions and arterial stiffness after JUUL use. *Tobacco Induced Diseases*, 20(April), 34.

Link: <https://doi.org/10.18332/tid/144317>

Veröffentlichung II

Mallock, N., Rabenstein, A., Gernun, S. Laux, P., Hutzler, C., Karch, S., Koller, G., Henkler-Stephani, F., Parr, M. K., Pogarell, O., Luch, A., & Rüter, T. (2021). Nicotine delivery and relief of craving after consumption of European JUUL e-cigarettes prior and after pod modification. *Scientific reports* 11, 12078 (2021).

Link: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91593-6>

1.2 Weitere Veröffentlichungen:

Gertzen, M., Strasburger, M., Geiger, J., Rosenberger, C., Gernun, S., Schwarz, J., Rabenstein, A., & Rüter, T. (2022). Chemsex : Eine neue Herausforderung der Suchtmedizin und Infektiologie [Chemsex : A new challenge in addiction medicine and infectious diseases]. *Der Nervenarzt*, 93(3), 263-278.

Link: <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01116-x>

Rosenberger, C., Gertzen, M., Strasburger, M., Schwarz, J., Gernun, S., Rabenstein, A., Lermer, E., & Rütger, T. (2021). We Have a Lot to Do: Lack of Sexual Protection and Information-Results of the German-Language Online Survey "Let's Talk About Chemsex". *Frontiers in psychiatry*, *12*, 690242.

Link: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.690242>

Beitrag zu den Veröffentlichungen

1.3 Veröffentlichung I: Cardiovascular functions and arterial stiffness after JUUL use

Die Doktorandin konzipierte das Design der Studie in Anlehnung an eine zuvor durchgeführte Untersuchung gemeinsam mit der Arbeitsgruppe. Die Rekrutierung von Proband:innen, die gesamte Durchführung und Koordination der Studie sowie die Kommunikation zu extern Beteiligten führte die Doktorandin eigenständig durch. Auch die Bearbeitung der gewonnenen Daten sowie die Erstellung von Grafiken lag in ihrem Aufgabenbereich, während die statistische Analyse von externen Beteiligten durchgeführt worden ist. Die Verschriftlichung erfolgte in Kooperation mit dem zweiten Erstautoren in regelmäßigen Treffen. Die Doktorandin empfahl das zur Publikation angestrebte Journal und war in enger Zusammenarbeit mit dem weiteren Erstautoren maßgeblich am Review-Prozess beteiligt.

Weiterführend wurden die Daten von der Doktorandin auf dem Kongress „Experimental Biology 2021“ vor internationalem Publikum vorgestellt und diskutiert.

1.4 Veröffentlichung II: Nicotine delivery and relief of craving after consumption of European JUUL e-cigarettes prior and after pod modification

Die Doktorandin konzipierte das Design der Studie in Anlehnung an eine zuvor durchgeführte Untersuchung gemeinsam mit der Arbeitsgruppe. Die Rekrutierung von Proband:innen, die gesamte Durchführung und Koordination der Studie sowie die Kommunikation zu extern Beteiligten führte die Doktorandin eigenständig durch. Die darauffolgende Auswertung und statistische Analyse von mehreren Datensätzen sowie die Erstellung von Grafiken erfolgte ebenfalls durch die Doktorandin. Die Verschriftlichung erfolgte in Kooperation mit externen an der Studie beteiligten Partner:innen in regelmäßigen Treffen. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe war die Doktorandin maßgeblich am Review-Prozess beteiligt.

Klinikintern wurden die Daten von der Doktorandin auf dem „Research Festival 2021“ vorgestellt.

2 Einleitung

2.1 Tabakabhängigkeit und ihre gesundheitlichen Folgen

Das Rauchen von Tabakzigaretten bedingt weltweit jährlich beinahe 8 Millionen Todesfälle sowie 200 Millionen Disability-adjusted life years (DALYs) und stellt somit nach wie vor den größten vermeidbaren Risikofaktor vorzeitiger Sterblichkeit und gesundheitlicher Probleme dar (Global Burden of Disease, 2021, Benowitz, 2009). Vor allem Krebserkrankungen, kardiovaskuläre und chronisch respiratorische Erkrankungen werden dabei unmittelbar mit dem Rauchen in Verbindung gebracht (Mathers and Loncar, 2006). So sind 71% aller Lungenkarzinome, 42% aller chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen und 38% aller ischämischen Herzinfarkte Folge von Tabakkonsum (World Health Organization, 2012). Mittlerweile ist bekannt, dass Tabakrauch über 5300 verschiedene Substanzen enthält, von denen viele als giftig und als kanzerogen oder möglicherweise kanzerogen eingestuft werden. Hinzu kommt, dass die verschiedenen Stoffe in Wechselwirkungen treten und sich in ihren Toxizitäten potenzieren. Bemerkenswerterweise trägt dabei fast jedes Organ Folgeschäden des Tabakkonsums davon (Schaller et al., 2020). Besonders betroffen ist das vaskuläre System, welches durch koronare Herzerkrankungen, Apoplexien sowie periphere arterielle Erkrankungen stark in Mitleidenschaft gezogen wird. Dabei schädigen Tabakzigaretten dem Gefäßsystem auf unterschiedliche Weise. Der regelmäßige Konsum führt zu endothelialer Dysfunktion, prothrombotischen Ereignissen, Entzündungsreaktionen, Veränderungen im Lipidstoffwechsel, und einer Inkongruenz durch erhöhten Perfusions- und Sauerstoffbedarf des Herzmuskels bei reduzierter Sauerstoffzufuhr (National Center for Chronic Disease et al., 2014). Die dadurch resultierenden kardiovaskulären Herzerkrankungen, welche in den meisten Industriestaaten die Haupttodesursache ausmachen, sind für ein Drittel der Todesfälle durch Zigarettenkonsum verantwortlich (Center of Disease Control and Prevention (CVC), 2008, National Center for Chronic Disease et al., 2014, Benowitz, 2003). Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos gilt es, neben den oben genannten Faktoren, insbesondere die arterielle Hypertonie, welche durch das Rauchen begünstigt wird, als entscheidende Einflussgröße hervorzuheben (National Center for Chronic Disease et al., 2014, Chobanian

et al., 2003). So konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und/oder dem Pulsdruck der Arteria Brachialis und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen festgestellt werden (Haider et al., 2003). Ferner zeigen Studien, dass nicht nur der peripher gemessene Blutdruck, sondern auch der zentrale Aortenpulsdruck, welcher sich vor allem auf Herz, Gehirn und Niere auswirkt, in der Erkennung von kardiovaskulären Erkrankungen eine entscheidende Rolle spielt (Chirinos et al., 2005). Da dieser jedoch invasiv gemessen werden muss, können peripher ermittelte Parameter wie die arterielle Steifigkeit, Pulswellengeschwindigkeit und die Pulswellenreflexion erhoben werden und über eine Übertragungsfunktion sowie eine Pulswellenanalyse Aufschluss über den zentralen Blut- und Pulsdruck geben (Pauca et al., 2001). Somit können, neben dem bisher gemessenen peripheren Blutdruck auch weitere nicht-invasiv gemessene Parameter als unabhängige Indikatoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dienen (Chirinos et al., 2005, Roman et al., 2007). Die arterielle Steifigkeit beschreibt dabei die Fähigkeit eines Gefäßes, den Unterschied zwischen dem ansteigenden systolischen sowie dem Pulsdruck und dem fallenden diastolischen Druck während die Druckwelle vom Herzen in die Peripherie führt durch Elastizität auszugleichen. Bei jungen, gesunden Menschen ist diese Differenz größer und die arterielle Steifigkeit demnach niedriger als bei älteren. Physiologisch weisen periphere im Vergleich zu zentral gelegenen Gefäßen eine höhere Steifigkeit sowie eine größere Amplitude der Wellenreflexion auf. Somit kommt es im Verlauf zu einer Verstärkung des Druckimpulses. Des Weiteren hängt die Verstärkung der Druckwelle von Mediatoren wie dem Alter, Pulswellengeschwindigkeit, Bewegung, Herzfrequenz und vasoaktiven Substanzen, wie beispielsweise Nikotin ab (Wilkinson et al., 2001, Nichols and O'Rourke, 2005). Generell gilt, dass die vom Herzen in die Peripherie geleitete Druckkurve aus der vorwärts gerichteten und der reflektierten Druckwelle resultiert. Eine erhöhte arterielle Steifigkeit, wie sie beim Tabakzigarettenskonsum vorkommt, führt zu einer Zunahme der Übertragungsgeschwindigkeit beider Wellen und somit dazu, dass die reflektierte Welle früher und mit größerer Amplitude nach Zentral in die Aorta zurückkehrt (Nichols and O'Rourke, 2005, Kubozono et al., 2011, Sassalos et al., 2006, Jatoi et al., 2007). Aus dieser verstärkten Pulswellenreflexion ergibt sich ein erhöhter systolischer Druck und eine erhöhte Blutdruckamplitude sowie eine erhöhte Kraftentwicklung des linken Herzens, was wiederum eine Verringerung des

Schlagvolumens zur Folge hat. Es ist zu beachten, dass der frühe Teil der Druckwelle, welcher durch die Kontraktion des linken Herzens zustande kommt, nicht durch Wellenreflexion beeinflusst wird. Der spätere Teil der Druckwelle, welcher durch die reflektierte Welle erzeugt und aus der Peripherie stammt, addiert sich zur antegraden Welle. Der dadurch entstehende Druckanstieg, der Augmentationsindex, ist abhängig von der Elastizität der Arterien, der Geschwindigkeit der Wellen sowie vom Abstand zum reflektierten Punkt und dient der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos (Nichols and O'Rourke, 2005, Westerhof et al., 1972, Baulmann et al., 2010). Der erhöhte systolische Blutdruck führt letztendlich zu einem hypertrophen linken Herzen und somit zu einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs, während der abnehmende diastolische Druck die Koronararterienperfusion verringert (Nichols and O'Rourke, 2005). Folglich kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffversorgung und -bedarf des Herzens. Über die modifizierte arterielle Steifigkeit wird somit die Relevanz von regelmäßigem Tabakkonsum für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen deutlich (Jatoi et al., 2007).

Trotz dem enormen gesundheitsschädigenden Einfluss, welcher zu über 127.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland führt, ist die Prävalenz der aktiv Rauchenden in Deutschland mit knapp 24% noch immer sehr hoch (Schaller et al., 2020, Bundesministerium für Gesundheit, 2021). Grund dafür ist das enorme Abhängigkeitspotenzial, welches vor allem auf das in Tabakzigaretten enthaltene Nikotin zurückzuführen ist. Erst im Jahr 1988 wurde durch einen Bericht der obersten amerikanischen Gesundheitsbehörde das immense Abhängigkeitspotential von Nikotin, welches ähnlich dem illegaler Drogen wie Kokain und Heroin ist, publik. Somit galt der Tabakkonsum nicht mehr nur als Gewohnheit, sondern als Gefahr für eine Abhängigkeit (United States; Office on Smoking and Health, 1988). Deutschland reagierte 2005 mit der Unterzeichnung des von der WHO ausgearbeiteten Rahmenübereinkommens zur Eindämmung des Tabakgebrauchs (WHO Framework Convention on Tobacco control, FCTC), um die Menschen präventiv vor den gesundheitlichen, gesellschaftlichen, umweltrelevanten und wirtschaftlichen Folgen des Tabakkonsums sowie des Passivrauchens zu schützen (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2011). Aktuell gilt gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health

Problems (ICD-10) , dass eine Tabakabhängigkeit bei dem gleichzeitigen Vorliegen von mindestens drei von sechs Kriterien besteht: ein starker Konsumwunsch, Entzugssymptome infolge eines Konsumstopps oder einer Reduzierung, Toleranzentwicklung, unkontrollierter Konsum, Konsum trotz negativer körperlicher Folgen, Veränderung des Lebensrhythmus zwecks Beschaffung, Konsum und Erholung vom Konsum (World Health Organization, 1992). Dabei ist zwischen einer physischen und einer psychischen Abhängigkeit zu unterscheiden. Für die physische Abhängigkeit steht die Bindung von Nikotin an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChR) unter anderem auf dopaminerge Nervenzellen im ventralen tegmentalen Areal des Gehirns im Vordergrund. Über die Stimulierung des Nucleus accumbens, welcher eine Rolle in der Entstehung von Glücksgefühlen als Teil des Belohnungssystems spielt, wird Dopamin als Botenstoff ausgeschüttet (Dajas-Bailador and Wonnacott, 2004, Wonnacott, 1997, Nestler, 2005, Dani and De Biasi, 2001). Zusätzlich sorgen weitere nikotinabhängige Stoffe wie Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat dafür, dass das Dopaminlevel ansteigt und sich so ein Wohlgefühl im Körper verbreitet. Nach diesem Wohlgefühl wird künftig verlangt, was zu wiederholtem Nikotinkonsum führt und somit eine Abhängigkeit bedingt (Mansvelder and McGehee, 2000, Mansvelder and McGehee, 2002). Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Desensibilisierung bzw. Inaktivierung der nACh-Rezeptoren, sodass das Gehirn eine Toleranz gegen das anflutende Nikotin entwickelt und es immer schwieriger wird, ausreichend Nikotin zur Resensibilisierung der Rezeptoren zur Verfügung zu stellen, um das bekannte Wohlgefühl im Körper durch Stimulation des Belohnungszentrums zu erzeugen (Benowitz, 2010, Wang and Sun, 2005). Die darauffolgende dosisabhängige Neubildung von nACh-Rezeptoren ist für die Entzugssymptomatik verantwortlich. So konnte bereits in Tierversuchen gezeigt werden, dass eine unzureichende Sättigung der Rezeptoren die Ausschüttung des Stresshormons Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) zur Folge hat und es somit über die erweiterte Amygdala zur typischen Entzugssymptomatik wie beispielsweise Reizbarkeit, Antriebslosigkeit, Bedrücktheit, innere Unruhe und Angst kommt (Dani and Harris, 2005, Govind et al., 2009, George et al., 2007). Anfänglich gilt es also ein Wohlgefühl über schnelle Dopaminausschüttung zu erlangen. Nach längerfristigem und beständigem Konsum hingegen geht es um die Vermeidung von Entzugerscheinungen und den Wunsch, den Normalzustand wieder zu erreichen (Gardner, 2011). Somit kann

zusammengefasst gesagt werden, dass die physische Nikotinsucht im Allgemeinen auf positiver Verstärkung und Vermeidung von Entzugserscheinungen basiert (Dani and Heinemann, 1996).

Die psychische Abhängigkeit von Nikotin entsteht vor allem durch Lernvorgänge, welche von dopaminergen Bahnen im Bereich des präfrontalen Kortexes des Gehirns beeinflusst werden. Durch die wiederholte Assoziation von mit dem Rauchen in Verbindung gebrachten positiven Wirkungen, Handlungen, Sinneswahrnehmungen und affektiven Zuständen kommt es zu einer Konditionierung der Psyche. Das Verlangen nach einer Zigarette wird so durch bestimmte Situationen oder Stimulanzen verstärkt. In Experimenten an Tieren wurde dahingehend eine veränderte Neuroplastizität durch diese Konditionierung infolge von Nikotinkonsum festgestellt (Prochaska and Benowitz, 2016, Benowitz, 2010, Kauer and Malenka, 2007, Davis and Gould, 2008). Weiterführend ist das hohe Abhängigkeitspotential von Zigaretten durch die besonders schnelle Anflutungszeit und Resorption des Nikotins innerhalb von zehn bis zwanzig Sekunden über das Lungenepithel und den Lungenkreislauf zum Gehirn zu erklären (Benowitz, 1988, Benowitz, 1996, Benowitz, 2010, de Wit et al., 1992, Henningfield and Keenan, 1993). Aufgrund dieser physischen und psychischen Abhängigkeit gelingt der von vielen Konsument:innen gewünschte Rauchstopp nur wenigen von ihnen langfristig. So kommt es in nur 3-7% der eigenständig durchgeführten Versuche, die Sucht zu bekämpfen zum Erfolg (Fiore et al., 2008, Hughes et al., 2004, Kotz et al., 2020, Meyer et al., 2003, West et al., 2001). Nikotinersatzprodukt wie Nikotinpflaster und -kaugummis können dabei eine wirksame Unterstützung sein und zu einer bis zu 90%igen Steigerung der Entwöhnungsrate auf je nach Studienlage circa (ca.) 10% führen (Etter and Stapleton, 2006). Eine professionelle multimodale Tabakentwöhnungsbehandlung, welche neben den Ersatzprodukten eine Pharmakotherapie sowie eine Verhaltenstherapie beinhalten kann, führt Berichten von Versorgungspraxen zufolge zu einer 12-Monats-Abstinenzrate von 25-40% (Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V., 2021). Eine solche evidenzbasierte Therapie wird jedoch nur von 13% der Raucher:innen in Deutschland in Anspruch genommen, was unter anderem auf die fehlende Kostenübernahme der gesetzlichen Krankenkassen zurückzuführen ist (Kotz et al., 2020). Der bedeutendste Unterschied der Nikotinersatztherapie (NET) im Vergleich zum Tabakzigarettkonsum ist die geringere Nikotinanflutgeschwindigkeit sowie die

Überlieferung von deutlich niedrigeren Nikotinkonzentrationen (Hukkanen et al., 2005, Schneider et al., 2001, Hughes, 1998). Dem gegenüberstehend ist anzunehmen, dass schneller wirkende Produkte im Hinblick auf die Effektivität bessere Resultate erzielen als langsam anflutende Ersatztherapien (Nides et al., 2020). Zwar ist die aktuelle Studienlage kontrovers (Hajek et al., 2019, Hartmann-Boyce et al., 2018, Rahman et al., 2015, Brose et al., 2015, Pierce et al., 2020), doch liefern Electronic Nicotine Devices (ENDs/ENDDs) einen neuen vielversprechenden Ansatz in der NET. Während Studien von ersten elektronischen Zigaretten (E-Zigaretten) zeigten, dass ähnlich niedrige und langsame Nikotinkonzentrationen beim Verdampfen von Liquids zu erwarten waren, wie bei herkömmlichen Nikotinersatzpräparaten (Vansickel et al., 2010, Bullen et al., 2010, Stiles et al., 2017), ergaben aktuellere Forschungen, dass E-Zigaretten durch eine Verbesserung der Technik in der Lage sind, Nikotin effektiver zu überliefern und sie den Rauchstopp wirksam unterstützen können (St Helen et al., 2016, Hajek et al., 2019, Yingst et al., 2019). So berichten Verwender:innen, dass E-Zigaretten als hilfreicher für den Verzicht auf das Rauchen zu bewerten sind als andere Nikotinersatzprodukte (Hajek et al., 2019). Daraus ergibt sich die Frage, ob E-Zigaretten in der Zukunft eine entscheidende Rolle als Nikotinersatzpräparat spielen, oder aber durch die hohen Nikotinkonzentrationen und die schnelle Pharmakokinetik als potenzielles Suchtmittel einzustufen sind. Dahingehend ist die aktuelle Datenlage vor allem hinsichtlich der Langzeiteffekte noch nicht ausreichend ausgebaut. Auch ist zu beachten, dass sich aktuelle Studien vor allem mit dem Wechsel von konventionellen Tabakzigaretten auf E-Zigaretten beschäftigen, der langfristige Schritt zur kompletten Rauchfreiheit aber noch wenig untersucht ist.

2.2 E-Zigaretten als Alternative? - Hintergründe, Risiken und Ausblicke

Bereits in den 1960er Jahren wurden die ersten Alternativen, die den heutigen E-Zigaretten ähneln, entwickelt und patentiert (Gilbert, 1963, Gilbert, 1965). Die ersten kommerziellen Produkte erschienen jedoch zunächst im Jahr 2004 auf dem chinesischen Markt und in den Jahren 2006 bzw. 2007 in Amerika und Deutschland (Goniewicz et al., 2013, Noel et al., 2011). Während sie anfangs nur online zu erwerben waren, können Kund:innen mittlerweile zwischen verschiedensten wiederverwendbaren oder

einmal-Modellen, welche den Markt überschwemmen und zu jeder Zeit in Kiosks, Supermärkten und Tankstellen zugänglich sind, wählen. Auch gehören spezialisierte Fachgeschäfte mittlerweile zum allgemeinen Stadtbild. Diesen neuen Marktweig hat auch die Tabakindustrie entdeckt und entsprechend reagiert. So hat der Zigarettenkonzern Philip Morris im Jahr 2018 für 12,8 Milliarden United States Dollar (USD) 35% Anteil am Jungunternehmen „JUUL“, welches zum damaligen Zeitpunkt große Erfolge auf dem E-Zigarettenmarkt schrieb, gekauft (Hohensee, 2022). Verschiedene Begrifflichkeiten wie „elektronische Zigarette“, „E-Zigarette“ und „electronic nicotine delivery device“ beschreiben die moderne Rauchalternative, welche in den vergangenen Jahren enorm an Bedeutung zugenommen hat (Nowak et al., 2014). Als E-Zigarette wird ein Kunststoffgerät bezeichnet, welches Tabakzigaretten imitieren und nikotinhaltige Aerosole abgeben soll. Die E-Zigarette ist immerzu ähnlich aufgebaut und besteht aus einer Patrone, welche eine Nikotinlösung in Propylenglykol oder Glycerin enthält, einem Heizelement zum Verdampfen der Nikotinlösung und einem Mikroprozessor mit einem Sensor, der das Heizelement aktiviert, wenn die E-Zigarette in Gebrauch ist. Betätigt wird die E-Zigarette durch eine Batterie, welche in manchen Fällen zudem eine Leuchtdiode aktiviert, die bei Verwendung aufleuchtet. Es wird Nikotin in Form eines Aerosols abgegeben, wobei die für Tabakrauchen spezifischen Giftstoffe deutlich reduziert sind (Goniewicz et al., 2014, Goniewicz et al., 2018, O’Connell et al., 2016). Ähnlich wie bei herkömmlichen Zigaretten wird auch bei der elektrischen Variante durch ein Mundstück eingeatmet, das Nikotin über die Lunge aufgenommen und das übrige Aerosol wieder ausgeatmet. Ein Sensor detektiert dabei den Luftstrom, woraufhin ein Heizelement, welches mit der Patrone, in der sich die nikotinhaltige Lösung befindet, in Verbindung steht, aktiviert wird. Durch die erhöhte Temperatur wird das Nikotin verdampft und das Aerosol kann von den Verwender:innen eingeatmet werden. Dieser Vorgang wird allgemein als „vaping“ oder „dampfen“ bezeichnet (Cahn and Siegel, 2011, Trtchounian et al., 2010, Pauly et al., 2007, Dawkins and Corcoran, 2014, Etter et al., 2011, Brown and Cheng, 2014). Neben Propylenglykol und Glycerin besteht das Aerosol aus Wasser, Ethanol und verschiedenen Zusatzstoffen, die je nach Hersteller variieren. Die Patronen sind in diversen Geschmacksrichtungen wie „Tabak“, „Menthol“, und verschiedensten Fruchtvariationen bis hin zu „Schokolade“ und „Vanille“ und vielen anderen erhältlich. Des Weiteren unterscheiden sich die Nikotinkonzentrationen der

zahlreichen Anbieter und reichen von „sehr stark/ extra hoch“ bis „null/ kein Nikotin“ (Goniewicz et al., 2013).

Seit der kommerziellen Einführung der E-Zigaretten in die Gesellschaft, wurden diese stets weiterentwickelt und immer spezifischer auf die Benutzer:innen angepasst. So sind mittlerweile insgesamt vier Generationen der elektrischen Zigarette mit unterschiedlichsten Funktionsweisen auf dem Markt erhältlich. Sie reichen von zigarettenähnlichen Einweggeräten (Disposables) bis hin zu größeren akkubetriebenen Tankmodellen mit wieder auffüllbaren Flüssigkeitsbehältern. Die größten Unterschiede in den Geräten liegen dabei in den Kapazitäten der Batterien sowie in der Verwendung der zu verdampfenden Flüssigkeiten, welche als „e-liquid“ oder „juice“ bezeichnet werden (Hartmann-Boyce et al., 2018, Schaller et al., 2020). In den neueren Modellen kann die Spannung der E-Zigarette angepasst werden und so Einfluss auf die Heizelementtemperatur sowie die Luftdurchflussrate genommen werden, um mehr Flüssigkeitsmasse pro Lufteinheit aufzunehmen und letztendlich die Nikotinabgabe zu optimieren (Brown and Cheng, 2014, Farsalinos et al., 2014a, Farsalinos et al., 2014b).



Abbildung 1: Generationen der E-Zigarette von links nach rechts: erste Generation (Cig-a-like), zweite Generation (eGo), dritte Generation, Pod Modelle (JUUL) (Quelle: Mallock, N., 2022)

Umfragen in der deutschen Bevölkerung ergeben eine geringe Prävalenz der Verwendung von E-Zigaretten mit ca. 2%, wobei der Gebrauch bei Jugendlichen zwischen 14 und 17 Jahren etwas weiter verbreitet zu sein scheint und in den vergangenen Jahren stets anstieg, sodass im Jahr 2020 13,4% der Jugendlichen angaben, E-Zigaretten zu nutzen (Gali et al., 2022, Kotz et al., 2018). Dahingehend ist laut Studien besonders das Risiko für minderjährige Verwender:innen nicht zu unterschätzen, da die E-Zigarette als Einstieg zum Tabakkonsum diskutiert wird. So scheinen einige junge Dampfer:innen später auch konventionelle Zigaretten zu konsumieren (Liu et al., 2020, Kavuluru et al., 2019, Czaplicki et al., 2020). Dieser parallele Gebrauch von E-Zigaretten als auch von Tabakzigaretten wird als „dual use“ bezeichnet und betrifft ca. 75% aller Konsumierenden (Kotz and Kastaun, 2018). Vor diesem Hintergrund ist es besonders relevant hervorzuheben, dass „dual use“ durch die Potenzierung der Toxine in dem größten gesundheitlichen Risiko im Vergleich zur ausschließlichen Verwendung eines der Produkte resultiert (Goniewicz et al., 2018, Hutzler et al., 2014). Dies steht im Gegensatz zu der allgemeinen Einschätzung der Verwender:innen, welche das gering vermutete Schädigungspotenzial neben dem günstigen Preis und den verschiedenen Geschmacksrichtungen als einen der häufigsten Gründe für den Gebrauch von ENDS angeben. So verwenden etwa 30% der Konsument:innen die E-Zigarette, um weniger Tabakzigaretten zu rauchen und 26% möchten mit ihrer Hilfe ganz mit dem Rauchen aufhören (Kotz and Kastaun, 2018, Farsalinos et al., 2014a). Um dabei als effektive Alternative zu Tabakzigaretten dienen zu können, müssen bei der Verwendung von ENDS entsprechende Nikotinspiegel erreicht werden. Dahingehend ergaben Untersuchungen, dass erfahrenere E-Zigaretten Dampfer:innen einen höheren Nikotinspiegel erreichen als Konsument:innen ohne Erfahrung. Es scheint also, als spiele die Art und Weise der Verwendung eine wesentliche Rolle bei der Nikotinaufnahme durch die elektrische Zigarette (Hajek et al., 2015, Farsalinos et al., 2013b). Neben einem individuell variablen, effektiven Gebrauch sind vor allem die Nikotinesamtdosis sowie die Geschwindigkeit der Nikotinabsorption von Bedeutung, um das Suchtpotential der E-Zigarette einordnen zu können. Davon hängt letztlich auch ab, ob der E-Zigarette der Stellenwert einer langfristigen und erfolgreichen Rauchalternative zugeschrieben werden kann (Schroeder and Hoffman, 2014, Farsalinos et al., 2014b), oder ob sie als Einstiegsprodukt in die Abhängigkeit strenger reguliert werden sollte. In neueren Geräten wurde die Nikotinabgabe durch

höhere Leistungseinstellungen verbessert. Durch diese Modifikation ist anzunehmen, dass die Geräte der zweiten oder dritten Generation zukünftig mit einer größeren Wahrscheinlichkeit ähnlich hohe Nikotindosen in ähnlicher Geschwindigkeit wie die Tabakzigarette liefern können und somit bei abhängigen Rauchern Entzugserscheinungen lindern könnten (Hajek et al., 2017, Farsalinos et al., 2014b).

Neben den Nikotinkonzentrationen werden vor allem die gesundheitlichen Effekte und Folgen von E-Zigaretten kontrovers diskutiert. Die ursprüngliche Intention als empfehlenswerter Tabakersatz wird vor allem von der Annahme gestützt, dass ENDS weniger schädlich für die Gesundheit seien. Einige vielversprechende Studien liefern Hinweise, dass durch das Liquid weniger Schadstoffe als bei der Tabakverbrennung frei werden (Goniewicz et al., 2014, Goniewicz et al., 2018, O'Connell et al., 2016). Gleichwohl enthalten die meisten Liquids, wie auch die herkömmlichen Tabakzigaretten, Nikotin, welches physiologischer Weise zu einer Freisetzung von Katecholaminen, einem Anstieg des Blutdrucks sowie einer verstärkten Thrombozytenaggregation führt. Außerdem ist bekannt, dass Nikotin über die Proliferation von Endothelzellen Atherosklerose fördern kann und somit als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt (Cardinale et al., 2012, Lee and Cooke, 2012). Dennoch ist gegenwärtig nur wenig über Langzeitfolgen von dem Gebrauch von E-Liquids bekannt. Weiterführend standen die ENDS im Jahr 2019 aufgrund von gehäuft aufgetretenen Lungenerkrankungen nach deren Gebrauch stark in der Kritik (Blount et al., 2020). Dabei soll der Gebrauch von E-Zigaretten im Zusammenhang mit Symptomen des Respirationstrakts wie Kurzatmigkeit, Brustschmerz, Husten und Hämoptyse als auch mit gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen stehen. In der Bildgebung konnten bei den betroffenen Patient:innen respiratorische Infiltrate in Abwesenheit weiterer Infektionsparameter nachgewiesen werden und in gewonnenen Bronchial-Biopsien wurden unspezifische Entzündungszeichen, Alveolarschäden sowie Zeichen einer Pneumonitis festgestellt (Layden et al., 2020, Butt et al., 2019). E-cigarette, or vaping product use associated lung injuries (EVALI) schienen dabei im Zusammenhang mit dem Konsum von unsertifiziertem und illegal erworbenen Tetrahydrocannabinol (THC) über E-Zigaretten zu stehen (Lozier et al., 2019). Dahingehend wurde vor allem das in THC-Produkten enthaltene Bindemittel Vitamin E Acetat, für die gesundheitlichen Folgen verantwortlich gemacht (New York State Department of Health 2019, Blount et al., 2020). Dieses

beeinträchtigt bei Inhalation den Surfactant-Faktor der Alveolen und nimmt so negativen Einfluss auf das respiratorische System (Kamal and Raghunathan, 2012, Zuo et al., 2008, Srivastava et al., 1983). Durch internationale Pressemitteilungen über EVALI wurde den potenziell gesundheitsschädigenden Auswirkungen von E-Zigaretten vermehrt Aufmerksamkeit gewidmet und Studienergebnisse zeigten, dass der generelle Konsum von Liquids über ENDS zu Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Schäden und Apoptose sowie zur Steigerung der Membran-Permeabilität von Zellen und epithelialer Atrophie führt (Iskandar et al., 2019, Kaur et al., 2018). Zusätzlich besteht über die Inhaltsstoffe der Liquids ein potenzielles Gesundheitsrisiko. So zersetzen sich Propylenglykol und pflanzliches Glycerin bei hohen Temperaturen zu Carbonylverbindungen, welche auch in Zigarettenrauch zu finden sind. Diese reizen die Schleimhäute und verursachen Bronchitis, Pneumonien und Lungenödeme (Chun et al., 2017, Goniewicz et al., 2014, Winnicka and Shenoy, 2020). Um jedoch weiterführend valide Aussagen bezüglich des gesundheitsschädigenden Potenzials von E-Zigaretten treffen zu können, gilt es die Datenlage auszubauen und Langzeitstudien zu berücksichtigen.

2.2.1 Besonderheiten der „JUUL“ E-Zigaretten

Eine besondere Stellung nimmt eine im Jahr 2018 auf dem deutschen Markt erschienene E-Zigarette mit dem Namen „JUUL“ ein. Sie wurde 2015 vom Unternehmen PaxLabs entwickelt und stellt mit einem Umsatz von ca. 5,5 Milliarden USD im Jahr 2018 die am schnellsten populär gewordene und meist verkaufte Rauchalternative in Amerika dar und ist vor allem bei jugendlichen Konsument:innen sehr beliebt (Herzog and Kanada, 2018, Kavuluru et al., 2019). So wurde der Firmenname in sozialen Medien in die aktive Sprache eingebaut. Statt von „dampfen“ zu sprechen, wurde das Verb „juulen“ kreiert, was die generelle Verwendung der „JUUL“ bezeichnet (Kavuluru et al., 2019). Das Unternehmen legt großen Wert auf das diskret gestaltete Design der neuartigen E-Zigarette, welche äußerlich einem Universal Serial Bus (USB)-Stick ähnelt und aus einem wieder aufladbaren Handstück sowie einer abnehmbaren Nikotinpatrone, welche als „Pod“ bezeichnet wird und gleichzeitig als Mundstück dient, besteht. Diese wird nach Verwendung entsorgt, was eine besonders einfache Handhabung verspricht (JUUL Labs, 2021). Die Patronen sind mit ca. 0,7 Milliliter (ml) Liquid gefüllt und in den Nikotinstärken

3,0 % sowie 5,0 % erhältlich (JUUL Labs, 2021). Das subtile Aussehen der E-Zigarette führt zu einem verstärkten Gebrauch an Orten, an denen der Konsum verboten ist, wie beispielsweise an Schulen (Allem et al., 2018). Dabei ist die wachsende Popularität des Produkts unter Jugendlichen vor allem auf die starke Bewerbung in sozialen Medien wie YouTube, Twitter und Instagram zurückzuführen (Kavuluru et al., 2019, Huang et al., 2019). Zwar richtet sich das Produkt laut Hersteller an „erwachsene Raucher, die von der Tabakzigarette wegkommen wollen [und/oder] nach einer Alternative suchen“ (JUUL Labs, 2021), doch sind die meisten Verwender:innen vor allem Jugendliche und junge Erwachsene (Vallone et al., 2019), die sich dem Gebrauch einer E-Zigarette und dessen Folgen möglicherweise nicht ausreichend bewusst sind (Ickes et al., 2020). Dabei scheinen die verschiedenen Geschmacksrichtungen und insbesondere die süßen Varianten die Jugendlichen anzusprechen und den Einstieg in das regelmäßige Dampfen zu erleichtern (Kong et al., 2015, Morean et al., 2018). Dem gegenüberstehend zeigten andere Untersuchungen, dass die Geschmacksvariationen dabei helfen können, erwachsene Raucher:innen zu entwöhnen und so den effektiven Rauchstopp zu unterstützen (Dawkins et al., 2013, Farsalinos et al., 2013a). Dennoch wurde im Januar 2020 von der amerikanischen Regierung und der Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) ein Verbot sämtlicher E-Zigarettenpatronen mit Aromen erlassen. Ausgenommen von dieser Beschränkung sind die Geschmacksrichtungen Tabak und Menthol sowie E-Zigaretten mit wieder auffüllbaren Tanks (FDA U.S. Food & Drug Administration, 2020). In der Europäischen Union (EU) wurden durch eine im Jahr 2014 erlassene Richtlinie [...] zur Aufmachung und den Verkauf von Tabakerzeugnissen [...] das Verbot von Tabakerzeugnissen mit charakteristischem Aroma ausgesprochen. Davon waren elektronische Zigaretten jedoch zunächst ausgenommen (Vertretung der europäischen Kommission in Deutschland, 2022). Neuere Regelungen zum Aroma-Verbot bei Tabakerhitzern zur Umsetzung von EU-Rechtlinien wurden im Bundestag verabschiedet und traten im Oktober 2023 in Kraft (Goebel and Störr-Ritter, 2023, Deutscher Bundestag, 2023). Neben den kontrovers diskutierten Geschmacksrichtungen der E-Liquids sind auch die verschiedenen Verwendungssysteme von ENDS Gegenstand öffentlichen Diskurses. Bei der „JUUL“ handelt es sich um eine E-Zigarette mit Pod-System. Boykan et al. konnten zeigen, dass Konsument:innen solcher Systeme zu mehr Abhängigkeitssymptomen als Verwender:innen anderer Systeme neigen (Boykan et al.,

2019). Auch konnten nach Verwendung von katuschenbasierten E-Zigaretten höhere Werte des Nikotin-Abbauprodukts Cotinin, verglichen mit den Werten von Raucher:innen, gemessen werden (Goniewicz et al., 2019). Die „JUUL“ kennzeichnet vor allem der außergewöhnlich hohe Nikotingehalt, welcher in Amerika bis zu 59 Milligramm (mg)/ml pro Patrone reicht. Da derartig hohe Nikotindosen ein erhöhtes Potential des Wasserstoffs (pH-Wert) des Dampfes sowie einen erhöhten Anteil an freiem Nikotin zur Folge haben und der Konsum auf diese Weise Atemwegsreizungen hervorrufen würde, werden die Liquids vom Hersteller „JUUL“ anstelle von freiem Nikotin mit Nikotinsalzen sowie Benzoesäure angereichert (JUUL Labs, 2021, Duell et al., 2018). Diese senken den pH-Wert und werden vom Epithel der Atemwege toleriert, sodass das Nikotin letztendlich in wesentlich höheren Konzentrationen abgegeben werden kann (Duell et al., 2018, Pankow, 2001, Bowen and Xing, 2014). Es konnte gezeigt werden, dass durch eine solche Modifikation der Liquids Nikotinkonzentrationen erreicht werden können, die der der Tabakzigaretten ähneln und Entzugserscheinungen gelindert werden können (Hajek et al., 2020). Bei dieser Betrachtung ist es jedoch notwendig zwischen verschiedenen Versionen der „JUUL“ E-Zigarette zu unterscheiden. Durch den Beschluss der Europäische Richtlinie über Tabakerzeugnisse gilt in der EU ein Maximum von 20 mg/ml Liquid für Nikotin (European Parliament, 2014). Somit weisen die Patronen der europäischen „JUUL“ ca. 1/3 des Nikotingehalts der amerikanischen Pods auf (Talih et al., 2020). Dennoch zeigten Mallock et al., 2020, dass durch technische Modifikationen der ursprünglichen „JUUL-EU“, welche durch ein verändertes Dochtmaterial erkennbar sind, in maschinellen Experimenten nahezu die gleichen Nikotinwerte wie die der amerikanischen Version erreicht werden können. Dabei scheint es, als verbessere das neue Dochtmaterial die Fähigkeit, die Heizspirale mit frischer Flüssigkeit zu versorgen, was zu einer stabileren und bis zu dreifach höheren Dampferzeugung führt als das ursprünglich verwendete Dochtmaterial (Mallock et al., 2020).

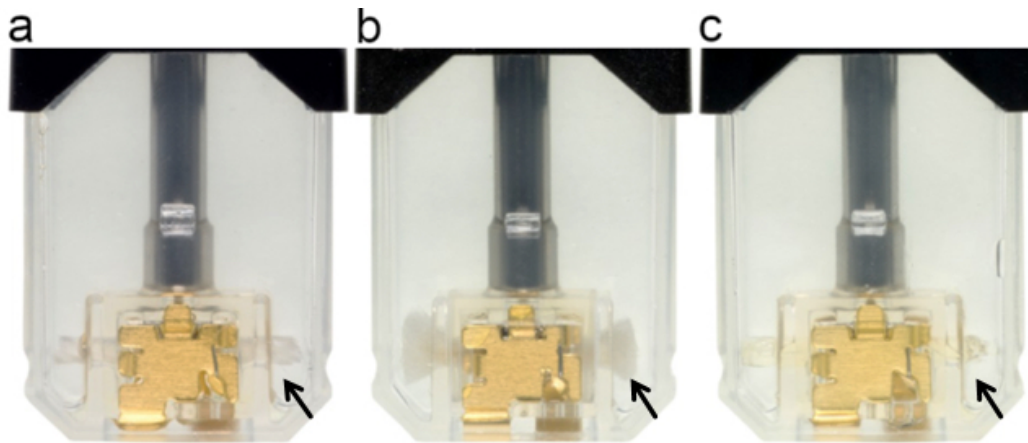


Abbildung 2: Flüssigkeitsleere Pods - Dochtmaterialien im Vergleich: initiales Dochtmaterial (a), modifiziertes Dochtmaterial (b), Dochtmaterial in der amerikanischen Version des Pods (c) (Quelle: Mallock et al., 2020)

Aus diesen Erkenntnissen ergaben sich die Fragestellungen der zur Dissertation herangezogenen Veröffentlichungen.

Es wurde untersucht, ob die Modifikation zu höhere Nikotinkonzentrationen im Blut trotz geringerem Nikotingehalt im Liquid führen könnte. Außerdem sollte analysiert werden, ob die technisch modifizierte „JUUL-EU“ Nikotin schneller und effektiver anfluten lässt als ihr Vorgängermodell, um somit eine eventuelle Alternative zur konventionellen Tabakzigarette darzustellen. Dabei wäre insbesondere die Verringerung der Schadstoffe nach dem Umstieg auf E-Zigaretten vor allem bei Konsument:innen mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil von großer Relevanz. Obwohl die Datenlage für eine abschließende Beurteilung noch nicht ausreichend ist, wurde im Tierversuch bereits gezeigt, dass die „JUUL“ E-Zigarette vor allem das Thromboserisiko vergrößert und sich auf die physiologische Hämostase auswirkt (Ramirez et al., 2020). Auch konnten Gonzalez et al. zeigen, dass beim Verwenden der „JUUL“ sowohl der Puls als auch der mittlere arterielle Druck steigen (Gonzalez and Cooke, 2021). Daten über die Einflussnahme auf die arterielle Steifigkeit als Parameter für Herz-Kreislauf-Erkrankungen lagen nicht vor. Dies schien vor allem vor dem Hintergrund einer bereits nachgewiesenen erhöhten arteriellen Steifigkeit nach dem Konsum anderer E-Zigaretten sowie Tabakerhitzern von besonderer Bedeutung (Franzen et al., 2018, Franzen et al., 2020, Antoniewicz et al., 2019).

Obwohl JUUL Labs im Jahr 2019 noch die Marktführung in Deutschland anstrebte, kündigte das Unternehmen im Oktober 2020 an, sich bis zum Jahresende aus dem deutschen Markt zurückzuziehen (JUUL Labs, 2020).

2.3 Zielsetzung und Hypothesen

Die Zielsetzung dieser Arbeit war die Charakterisierung der „JUUL“ E-Zigarette hinsichtlich ihrer Nikotinanflutung und der Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System vor und nach der technischen Modifikation der „JUUL-EU“. Besonders relevant scheint dies vor dem Hintergrund des großen Erfolgs und der weiten Verbreitung der „JUUL“ E-Zigarette in Amerika. Zusätzlich soll ein Beitrag zur Einschätzung von E-Zigaretten im Hinblick auf die Diskussion des Nutzens als potenziell empfehlenswerte Rauchalternativen bzw. als Einstiegsprodukt geleistet werden.

In Bezug auf die aktuelle Datenlage wurde erwartet, dass die „JUUL“ E-Zigarette ein ähnliches Verhalten in der Anflutkinetik von Nikotin wie Tabakzigaretten zeigt. Weiterführend wurde aufgrund derzeitiger Studienergebnisse hinsichtlich der Nikotinresorption und dessen Auswirkung angenommen, dass die Geschwindigkeit der Nikotinanflutung aus der E-Zigarette positiv mit der Reduktion der Entzugssymptome korreliert und die Höhe der Nikotinkonzentration in den jeweiligen E-Zigaretten Modellen signifikant die Geschwindigkeit der Nikotinanflutung im Blutserum beeinflusst. Außerdem bestand die Annahme, dass der Konsum von der „JUUL“ E-Zigarette wie auch der von Tabakzigaretten zu einem Anstieg im peripheren und zentralen Blutdruck sowie zu einer Erhöhung der arteriellen Steifigkeit führt.

Insgesamt sollte untersucht werden, welche Nikotinkonzentrationen im venösen Blut sowohl mit der ursprünglichen europäischen „JUUL“ als auch mit der modifizierten europäischen „JUUL“ als E-Zigarette erreicht werden können und wie sich der Konsum auf das Herz-Kreislauf-System und insbesondere auf die arterielle Steifigkeit auswirkt. Auch sollte das subjektive Empfinden in Bezug auf Abhängigkeit, mögliche Nebenwirkungen und Suchtdruck vor sowie nach dem Konsum ermittelt werden.

Der Umfang dieses Projektes ergab eine besondere Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen den Fachbereichen der Psychiatrie sowie der Inneren Medizin und insbesondere der Kardiologie.

Die daraus entstandenen Informationen tragen maßgeblich zur Verbesserung der Datenlage über die „JUUL“ E-Zigarette und ihrem Abhängigkeitspotenzial sowie den verursachten gesundheitlichen Schäden bei und können damit Grundlage für zukünftige Handlungsempfehlungen zu Rauchstopp oder möglichen Rauchalternativen sein.

3 Zusammenfassung

E-Zigaretten sind seit ihrer Erscheinung auf dem internationalen Markt Gegenstand kontroverser Diskussion. Von besonderer Bedeutung ist dabei die „JUUL“ E-Zigarette, welche durch außergewöhnlich hohe Nikotindosen in den vom Hersteller bereitgestellten Liquids gekennzeichnet ist. Demzufolge konnten nach Verwendung der amerikanischen „JUUL“ ähnlich hohe Nikotinkonzentrationen und eine ähnliche Nikotinkinetik wie nach Tabakzigarettenkonsum gemessen werden. Daher lässt sich einerseits annehmen, dass diese E-Zigarette ein großes Potential zur Rauchentwöhnung aufweisen könnte und andererseits, dass gerade die jugendlichen Raucheinsteiger:innen durch die hohen Nikotinkonzentrationen des neuartigen Pod-Systems schneller in die Abhängigkeit geraten könnten. In Deutschland gilt aufgrund von Regularien der EU ein Maximum von 20 mg/ml Nikotin in E-Liquids. Es ist jedoch bekannt, dass die Nikotinabgabe sowohl durch optimierte Verwendung als auch durch technische Gegebenheiten erhöht werden kann. Im Jahr 2019 wurde die europäische Version der „JUUL“ technischen Modifikationen unterzogen und maschinelle Experimente zeigen, dass die neue Version der „JUUL-EU“ deutlich höhere Nikotinkonzentrationen erreichen kann als ihr Vorgängermodell. Daher stellt sich die Frage, ob ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Nikotinkonzentration sowie der Nikotinkinetik auch in klinischer Anwendung der E-Zigarette erreicht werden können.

Weiterführend werden vor allem mögliche gesundheitliche Folgen von E-Zigaretten diskutiert. Zwar kann durch den Ersatz des Tabaks auf einige Toxine verzichtet werden, doch bestehen auch bei ENDS gesundheitliche Risiken, welche nicht zu unterschätzen sind. Dahingehend zeigen Untersuchungen, dass der Konsum von einigen E-Zigaretten mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit assoziiert ist, welcher eine bedeutende Relevanz hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zugesprochen wird. Dennoch ist momentan noch nicht viel über Langzeitfolgen des Gebrauchs von E-Liquid bekannt und es gilt die Datenlage auszubauen.

Zielsetzung dieser Arbeit war es, die „JUUL“ E-Zigarette hinsichtlich ihrer Nikotinkinetik vor und nach technischen Modifikationen zu beurteilen und die kardiovaskulären Risiken durch den Konsum der neuartigen Tabakalternative zu eruieren.

Anhand der analysierten Daten konnte gezeigt werden, dass beide „JUUL-EU“ Modelle im Vergleich zur konventionellen Tabakzigarette zu einer signifikant geringeren Nikotinkonzentration im venösen Blut führten. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der erreichten Nikotinkonzentrationen zwischen den beiden „JUUL-EU“ Versionen konnte dabei nicht festgestellt werden. Weiterführend flachte die Konzentrationskurve des gemessenen Nikotins bei der Verwendung der „JUUL“ in beiden Gruppen schneller ab als nach Tabakzigarettenkonsum.

Hinsichtlich des Suchtdrucks konnte in allen drei Gruppen eine Abnahme nach Durchführung der Testungen festgestellt werden, welche jedoch ausschließlich in der Gruppe der Tabakzigarettennutzer:innen als signifikant zu bezeichnen war. Dies geht mit der Hypothese, dass die Geschwindigkeit der Nikotinanflutung aus der E-Zigarette positiv mit der Reduktion der Entzugssymptome korreliert einher.

Kardiovaskuläre Parameter wie der periphere sowie der zentrale Blutdruck und insbesondere der Augmentationsindex sowie die Pulswellengeschwindigkeit als Parameter der arteriellen Steifigkeit zeigten in allen Gruppen einen signifikanten Anstieg, sodass die anfänglich aufgestellte Hypothese bestätigt werden konnte. Dabei zeigte sich nur ein minimaler Unterschied zwischen den beiden Varianten der europäischen „JUUL“.

Hinsichtlich des Potentials als Nikotinlieferant und der damit verbundenen Suchterzeugung lassen die erhobenen Daten darauf schließen, dass das Abhängigkeitsrisiko der „JUUL-EU“ vermutlich entsprechend geringer ist als das der amerikanischen Version der E-Zigarette. Dies könnte der Grund für die geringere Akzeptanz unter Jugendlichen und dem ausbleibenden Erfolg in Europa, verglichen mit dem amerikanischen Modell, sein. Dennoch gilt es vor allem Jugendliche vor dem Gebrauch zu warnen, um einem Raucheinstieg vorzubeugen. Weiterführend scheint die „JUUL“ E-Zigarette vor allem hinsichtlich des deutlich erhöhten kardiovaskulären Risikos, welches in der hier vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden konnte, keinen Vorteil gegenüber konventionellen Tabakzigaretten zu erbringen. Dennoch gilt es, in Langzeitstudien chronische Effekte durch die Verwendung der „JUUL“ zu differenzieren und die Verwendung als Hilfsmittel zum Rauchstopp weiter zu evaluieren, um die Datenlage auszubauen.

4 Abstract

Since e-cigarettes appeared on the international market, they have been the subject of controversial debate. Of particular importance is the "JUUL" e-cigarette, which is characterised by exceptionally high nicotine doses in their liquids.

Accordingly, the nicotine concentrations and nicotine kinetics after consumption were similar for the American „JUUL“ and for tobacco cigarettes.

Therefore, on the one hand, it can be assumed that this e-cigarette could have a great potential for smoking cessation and on the other hand that young smokers in particular could become addicted more quickly due to the high nicotine concentrations of the new pod system. In Germany, a maximum of 20 mg/ml nicotine in e-liquids applies due to EU regulations. However, it is known that the nicotine intake can be increased both through optimised use and technical conditions. In 2019, the European version of the "JUUL" underwent technical modifications and machine experiments showed that the new version of the "JUUL-EU" could achieve significantly higher nicotine concentrations than its predecessor. Therefore, the question of whether similar results in terms of nicotine concentration and nicotine kinetics can also be achieved in clinical use of the e-cigarette arises.

Furthermore, possible health consequences of e-cigarettes are discussed. Although some toxins can be avoided by replacing tobacco, there are also health risks associated with ENDS that should not be underestimated. In this respect, studies show that the consumption of some e-cigarettes is associated with increased arterial stiffness, which in turn is considered to be of significant relevance with regard to cardiovascular events. However, not much is currently known about the long-term effects of e-liquid use and more data is needed.

The aim of this study was to assess the nicotine kinetics of the "JUUL" e-cigarette before and after technical modifications and to determine the cardiovascular risks associated with the use of this novel tobacco alternative.

Based on the analysed data, it could be shown that both "JUUL- EU" models led to a nicotine concentration in the venous blood that is significantly lower compared to conventional tobacco cigarettes. A significant difference in the nicotine concentrations achieved between the two "JUUL-EU" versions could not be determined. Furthermore,

the concentration curve of the measured nicotine levelled off more quickly in both groups when using the "JUUL" than after tobacco cigarette consumption.

With regard to craving, a decrease was observed in all three groups after the tests, which, however, could only be described as significant in the group of tobacco cigarette users. This accompanies with the hypothesis that the speed of nicotine intake from the e-cigarette correlates positively with the reduction of withdrawal symptoms.

Cardiovascular parameters such as peripheral and central blood pressure and especially the augmentation index and the pulse wave velocity as a parameter of arterial stiffness showed a significant increase in all groups, confirming the initial hypothesis. There was only a minimal difference between the two variants of the European "JUUL".

Regarding the potential as a nicotine source and the associated addiction, the data collected suggests that the risk of addiction of the "JUUL-EU" is probably correspondingly lower than that of the American version of the e-cigarette. This could be the reason for the lower acceptance among young people and the lack of success in Europe compared to the American model. Nevertheless, it is particularly important to warn young people against using e-cigarettes in order to prevent them from taking up smoking. Furthermore, the "JUUL" e-cigarette does not appear to offer any advantage over conventional tobacco cigarettes, particularly with regard to the significantly increased cardiovascular risk which was demonstrated in this study. Yet, it is important to differentiate chronic effects of "JUUL"-consume in long-term studies and to further investigate its use as an aid to quitting smoking in order to expand the available data.

5 Veröffentlichung I

Titel

Cardiovascular functions and arterial stiffness after JUUL use

Link: <https://doi.org/10.18332/tid/144317>

6 Veröffentlichung II

Titel

Nicotine delivery and relief of craving after consumption of European JUUL
e-cigarettes prior and after pod modification

Link: <https://rdcu.be/djJWE>

Literaturverzeichnis

- ALLEM, J. P., DHARMAPURI, L., UNGER, J. B. & CRUZ, T. B. 2018. Characterizing JUUL-related posts on Twitter. *Drug Alcohol Depend*, 190, 1-5.
- ANTONIEWICZ, L., BRYNEDAL, A., HEDMAN, L., LUNDBÄCK, M. & BOSSON, J. A. 2019. Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways. *Cardiovasc Toxicol*, 19, 441-450.
- BAULMANN, J., NÜRNBERGER, J., SLANY, J., SCHMIEDER, R., SCHMIDT-TRUCKSÄSS, A., BAUMGART, D., CREMERIUS, P., HESS, O., MORTENSEN, K. & WEBER, T. 2010. Arterial stiffness and pulse wave analysis. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 135 Suppl 1, S4-14.
- BENOWITZ, N. L. 1988. Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med*, 319, 1318-30.
- BENOWITZ, N. L. 1996. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 36, 597-613.
- BENOWITZ, N. L. 2003. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis*, 46, 91-111.
- BENOWITZ, N. L. 2009. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 49, 57-71.
- BENOWITZ, N. L. 2010. Nicotine addiction. *N Engl J Med*, 362, 2295-303.
- BLOUNT, B. C., KARWOWSKI, M. P., SHIELDS, P. G., MOREL-ESPINOSA, M., VALENTIN-BLASINI, L., GARDNER, M., BRASELTON, M., BROSIUS, C. R., CARON, K. T., CHAMBERS, D., CORSTVET, J., COWAN, E., DE JESÚS, V. R., ESPINOSA, P., FERNANDEZ, C., HOLDER, C., KUKLENYIK, Z., KUSOVSKI, J. D., NEWMAN, C., REIS, G. B., REES, J., REESE, C., SILVA, L., SEYLER, T., SONG, M. A., SOSNOFF, C., SPITZER, C. R., TEVIS, D., WANG, L., WATSON, C., WEWERS, M. D., XIA, B., HEITKEMPER, D. T., GHINAI, I., LAYDEN, J., BRISS, P., KING, B. A., DELANEY, L. J., JONES, C. M., BALDWIN, G. T., PATEL, A., MEANEY-DELMAN, D., ROSE, D., KRISHNASAMY, V., BARR, J. R., THOMAS, J. & PIRKLE, J. L. 2020. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med*, 382, 697-705.
- BOWEN, A. & XING, C. 2014. *Nicotine salt formulations for aerosol devices and methods thereof*.
- BOYKAN, R., GONIEWICZ, M. L. & MESSINA, C. R. 2019. Evidence of Nicotine Dependence in Adolescents Who Use Juul and Similar Pod Devices. *Int J Environ Res Public Health*, 16.
- BROSE, L. S., HITCHMAN, S. C., BROWN, J., WEST, R. & MCNEILL, A. 2015. 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, 1160-8.
- BROWN, C. J. & CHENG, J. M. 2014. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control*, 23 Suppl 2, ii4-10.
- BULLEN, C., MCROBBIE, H., THORNLEY, S., GLOVER, M., LIN, R. & LAUGESSEN, M. 2010. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke

- and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control*, **19**, 98-103.
- BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. 2021. *Rauchen* [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html> [Accessed].
- BUTT, Y. M., SMITH, M. L., TAZELAAR, H. D., VASZAR, L. T., SWANSON, K. L., CECCHINI, M. J., BOLAND, J. M., BOIS, M. C., BOYUM, J. H., FROEMMING, A. T., KHOOR, A., MIRA-AVENDANO, I., PATEL, A. & LARSEN, B. T. 2019. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *N Engl J Med*, **381**, 1780-1781.
- CAHN, Z. & SIEGEL, M. 2011. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy*, **32**, 16-31.
- CARDINALE, A., NASTRUCCI, C., CESARIO, A. & RUSSO, P. 2012. Nicotine: specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis. *Crit Rev Toxicol*, **42**, 68-89.
- CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CVC) 2008. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **57**, 1226-8.
- CHIRINOS, J. A., ZAMBRANO, J. P., CHAKKO, S., VEERANI, A., SCHOB, A., WILLENS, H. J., PEREZ, G. & MENDEZ, A. J. 2005. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*, **45**, 980-5.
- CHOBANIAN, A. V., BAKRIS, G. L., BLACK, H. R., CUSHMAN, W. C., GREEN, L. A., IZZO, J. L., JR., JONES, D. W., MATERSON, B. J., OPARIL, S., WRIGHT, J. T., JR. & ROCCELLA, E. J. 2003. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*, **289**, 2560-72.
- CHUN, L. F., MOAZED, F., CALFEE, C. S., MATTHAY, M. A. & GOTTS, J. E. 2017. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **313**, L193-l206.
- CZAPLICKI, L., KOSTYGINA, G., KIM, Y., PERKS, S. N., SZCZYPKA, G., EMERY, S. L., VALLONE, D. & HAIR, E. C. 2020. Characterising JUUL-related posts on Instagram. *Tob Control*, **29**, 612-617.
- DAJAS-BAILADOR, F. & WONNACOTT, S. 2004. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci*, **25**, 317-24.
- DANI, J. A. & DE BIASI, M. 2001. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav*, **70**, 439-46.
- DANI, J. A. & HARRIS, R. A. 2005. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nat Neurosci*, **8**, 1465-70.
- DANI, J. A. & HEINEMANN, S. 1996. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron*, **16**, 905-8.
- DAVIS, J. A. & GOULD, T. J. 2008. Associative learning, the hippocampus, and nicotine addiction. *Curr Drug Abuse Rev*, **1**, 9-19.
- DAWKINS, L. & CORCORAN, O. 2014. Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. *Psychopharmacology (Berl)*, **231**, 401-7.
- DAWKINS, L., TURNER, J., ROBERTS, A. & SOAR, K. 2013. 'Vaping' profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users. *Addiction*, **108**, 1115-25.

- DE WIT, H., BODKER, B. & AMBRE, J. 1992. Rate of increase of plasma drug level influences subjective response in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 107, 352-8.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR SUCHTFORSCHUNG UND SUCHTTHERAPIE E.V. 2021. S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung.
- DEUTSCHER BUNDESTAG. 2023. Available: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2023/kw25-de-tabak-953388> [Accessed].
- DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM 2011. Perspektiven für Deutschland: Das Rahmenübereinkommen der WHO zur Eindämmung des Tabakgebrauchs. WHO Framework Convention on Tobacco Control (FCTC). Heidelberg.
- DUELL, A. K., PANKOW, J. F. & PEYTON, D. H. 2018. Free-Base Nicotine Determination in Electronic Cigarette Liquids by $(1)H$ NMR Spectroscopy. *Chem Res Toxicol*, 31, 431-434.
- ETTER, J. F., BULLEN, C., FLOURIS, A. D., LAUGESSEN, M. & EISSENBERG, T. 2011. Electronic nicotine delivery systems: a research agenda. *Tob Control*, 20, 243-8.
- ETTER, J. F. & STAPLETON, J. A. 2006. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control*, 15, 280-5.
- EUROPEAN PARLIAMENT 2014. Directive 2014/40/EU of the European Parliament and of the Council.
- FARSALINOS, K. E., ROMAGNA, G., TSIAPRAS, D., KYRZOPOULOS, S., SPYROU, A. & VOUDRIS, V. 2013a. Impact of flavour variability on electronic cigarette use experience: an internet survey. *Int J Environ Res Public Health*, 10, 7272-82.
- FARSALINOS, K. E., ROMAGNA, G., TSIAPRAS, D., KYRZOPOULOS, S. & VOUDRIS, V. 2013b. Evaluation of electronic cigarette use (vaping) topography and estimation of liquid consumption: implications for research protocol standards definition and for public health authorities' regulation. *Int J Environ Res Public Health*, 10, 2500-14.
- FARSALINOS, K. E., ROMAGNA, G., TSIAPRAS, D., KYRZOPOULOS, S. & VOUDRIS, V. 2014a. 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, 4356-73.
- FARSALINOS, K. E., SPYROU, A., TSIMOPOULOU, K., STEFOPOULOS, C., ROMAGNA, G. & VOUDRIS, V. 2014b. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep*, 4, 4133.
- FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. 2020. *FDA finalizes enforcement policy on unauthorized flavored cartridge-based e-cigarettes that appeal to children, including fruit and mint* [Online]. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-finalizes-enforcement-policy-unauthorized-flavored-cartridge-based-e-cigarettes-appeal-children> [Accessed].
- FIORE, M. C., JAÉN, C., BAKER, T. B., BAILEY, W. C., BENOWITZ, N. T. & CURRY, S. J. 2008. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. US: Department of Health and Human Services Public Health Service.
- FRANZEN, K. F., BELKIN, S., GOLDMANN, T., REPEL, M., WATZ, H., MORTENSEN, K. & DROEMANN, D. 2020. The impact of heated tobacco products on arterial stiffness. *Vasc Med*, 25, 572-574.

- FRANZEN, K. F., WILLIG, J., CAYO TALAVERA, S., MEUSEL, M., SAYK, F., REPPPEL, M., DALHOFF, K., MORTENSEN, K. & DROEMANN, D. 2018. E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study. *Vasc Med*, 23, 419-425.
- GALI, K., KASTAUN, S., PISCHKE, C. R. & KOTZ, D. 2022. Trends and consumption patterns in the use of e-cigarettes among adolescents and young adults in Germany (the DEBRA study). *Addict Behav*, 133, 107375.
- GARDNER, E. L. 2011. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med*, 30, 22-60.
- GEORGE, O., GHOZLAND, S., AZAR, M. R., COTTONE, P., ZORRILLA, E. P., PARSONS, L. H., O'DELL, L. E., RICHARDSON, H. N. & KOOB, G. F. 2007. CRF-CRF1 system activation mediates withdrawal-induced increases in nicotine self-administration in nicotine-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 17198-203.
- GILBERT, H. A. 1963. *Smokeless non-tobacco cigarette*. United States patent application US3200819A.
- GILBERT, H. A. 1965. *Smokeless non-tobacco cigarette*. Google Patents.
- GLOBAL BURDEN OF DISEASE, G. T. C. 2021. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 397, 2337-2360.
- GOEBEL, L. & STÖRR-RITTER, D. 2023. *Entwurf eines Dritten Gesetzes zur Änderung des Tabakerzeugnisgesetzes* [Online]. Available: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2023/kw25-de-tabak-953388> [Accessed].
- GONIEWICZ, M. L., BOYKAN, R., MESSINA, C. R., ELISCU, A. & TOLENTINO, J. 2019. High exposure to nicotine among adolescents who use Juul and other vape pod systems ('pods'). *Tob Control*, 28, 676-677.
- GONIEWICZ, M. L., KNYSAK, J., GAWRON, M., KOSMIDER, L., SOBCZAK, A., KUREK, J., PROKOPOWICZ, A., JABLONSKA-CZAPLA, M., ROSIK-DULEWSKA, C., HAVEL, C., JACOB, P., 3RD & BENOWITZ, N. 2014. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*, 23, 133-9.
- GONIEWICZ, M. L., KUMA, T., GAWRON, M., KNYSAK, J. & KOSMIDER, L. 2013. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res*, 15, 158-66.
- GONIEWICZ, M. L., SMITH, D. M., EDWARDS, K. C., BLOUNT, B. C., CALDWELL, K. L., FENG, J., WANG, L., CHRISTENSEN, C., AMBROSE, B., BOREK, N., VAN BEMMEL, D., KONKEL, K., ERIVES, G., STANTON, C. A., LAMBERT, E., KIMMEL, H. L., HATSUKAMI, D., HECHT, S. S., NIAURA, R. S., TRAVERS, M., LAWRENCE, C. & HYLAND, A. J. 2018. Comparison of Nicotine and Toxicant Exposure in Users of Electronic Cigarettes and Combustible Cigarettes. *JAMA Netw Open*, 1, e185937.
- GONZALEZ, J. E. & COOKE, W. H. 2021. Acute effects of electronic cigarettes on arterial pressure and peripheral sympathetic activity in young nonsmokers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 320, H248-h255.
- GOVIND, A. P., VEZINA, P. & GREEN, W. N. 2009. Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol*, 78, 756-65.

- HAIDER, A. W., LARSON, M. G., FRANKLIN, S. S. & LEVY, D. 2003. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 138, 10-6.
- HAJEK, P., GONIEWICZ, M. L., PHILLIPS, A., MYERS SMITH, K., WEST, O. & MCROBBIE, H. 2015. Nicotine intake from electronic cigarettes on initial use and after 4 weeks of regular use. *Nicotine Tob Res*, 17, 175-9.
- HAJEK, P., PHILLIPS-WALLER, A., PRZULJ, D., PESOLA, F., MYERS SMITH, K., BISAL, N., LI, J., PARROTT, S., SASIENI, P., DAWKINS, L., ROSS, L., GONIEWICZ, M., WU, Q. & MCROBBIE, H. J. 2019. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*, 380, 629-637.
- HAJEK, P., PITTACCIO, K., PESOLA, F., MYERS SMITH, K., PHILLIPS-WALLER, A. & PRZULJ, D. 2020. Nicotine delivery and users' reactions to Juul compared with cigarettes and other e-cigarette products. *Addiction*, 115, 1141-1148.
- HAJEK, P., PRZULJ, D., PHILLIPS, A., ANDERSON, R. & MCROBBIE, H. 2017. Nicotine delivery to users from cigarettes and from different types of e-cigarettes. *Psychopharmacology (Berl)*, 234, 773-779.
- HARTMANN-BOYCE, J., BEGH, R. & AVEYARD, P. 2018. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Bmj*, 360, j5543.
- HENNINGFIELD, J. E. & KEENAN, R. M. 1993. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol*, 61, 743-50.
- HERZOG, B. & KANADA, P. 2018. Nielsen: Tobacco 'All Channel' Data 1/27 [Online]. Available: <https://1lbxcx1bcuig1rfxaq3rd6w9-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/02/Nielsen-Tobacco-All-Channel-Report-Period-Ending-1.27.18.pdf> [Accessed].
- HOHENSEE, M. 2022. So lösen sich 12,8 Milliarden Dollar in Rauch auf [Online]. Available: <https://www.wiwo.de/unternehmen/handel/e-zigaretten-so-loesen-sich-12-8-milliarden-dollar-in-rauch-auf-/28451950.html> [Accessed].
- HUANG, J., DUAN, Z., KWOK, J., BINNS, S., VERA, L. E., KIM, Y., SZCZYPKA, G. & EMERY, S. L. 2019. Vaping versus JUULing: how the extraordinary growth and marketing of JUUL transformed the US retail e-cigarette market. *Tob Control*, 28, 146-151.
- HUGHES, J. R. 1998. Dependence on and the abuse of nicotine replacement medications: an update. In: Benowitz N L, ed. *Nicotine: safety and toxicity.*, Oxford University.
- HUGHES, J. R., KEELY, J. & NAUD, S. 2004. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*, 99, 29-38.
- HUKKANEN, J., JACOB, P., 3RD & BENOWITZ, N. L. 2005. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*, 57, 79-115.
- HUTZLER, C., PASCHKE, M., KRUSCHINSKI, S., HENKLER, F., HAHN, J. & LUCH, A. 2014. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol*, 88, 1295-308.
- ICKES, M., HESTER, J. W., WIGGINS, A. T., RAYENS, M. K., HAHN, E. J. & KAVULURU, R. 2020. Prevalence and reasons for Juul use among college students. *J Am Coll Health*, 68, 455-459.
- ISKANDAR, A. R., ZANETTI, F., MARESCOTTI, D., TITZ, B., SEWER, A., KONDYLLIS, A., LEROY, P., BELCASTRO, V., TORRES, L. O., ACALI, S., MAJEED, S., STEINER, S., TRIVEDI, K., GUEDJ, E., MERG, C., SCHNEIDER, T., FRENTZEL, S., MARTIN, F., IVANOV, N. V., PEITSCH, M. C. & HOENG, J. 2019. Application of a multi-layer

- systems toxicology framework for in vitro assessment of the biological effects of Classic Tobacco e-liquid and its corresponding aerosol using an e-cigarette device with MESH™ technology. *Arch Toxicol*, **93**, 3229-3247.
- JATOI, N. A., JERRARD-DUNNE, P., FEELY, J. & MAHMUD, A. 2007. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*, **49**, 981-5.
- JUUL LABS. 2020. Available: https://support.juulabs.de/s/?language=en_US [Accessed].
- JUUL LABS. 2021. Available: <https://www.juul.com/learn> [Accessed].
- KAMAL, M. A. & RAGHUNATHAN, V. A. 2012. Modulated phases of phospholipid bilayers induced by tocopherols. *Biochim Biophys Acta*, **1818**, 2486-93.
- KAUER, J. A. & MALENKA, R. C. 2007. Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci*, **8**, 844-58.
- KAUR, G., MUTHUMALAGE, T. & RAHMAN, I. 2018. Mechanisms of toxicity and biomarkers of flavoring and flavor enhancing chemicals in emerging tobacco and non-tobacco products. *Toxicol Lett*, **288**, 143-155.
- KAVULURU, R., HAN, S. & HAHN, E. J. 2019. On the popularity of the USB flash drive-shaped electronic cigarette Juul. *Tob Control*, **28**, 110-112.
- KONG, G., MOREAN, M. E., CAVALLO, D. A., CAMENGA, D. R. & KRISHNAN-SARIN, S. 2015. Reasons for Electronic Cigarette Experimentation and Discontinuation Among Adolescents and Young Adults. *Nicotine Tob Res*, **17**, 847-54.
- KOTZ, D., BATRA, A. & KASTAUN, S. 2020. Rauchstoppversuche und genutzte Entwöhnungsmethoden. *Deutsches Ärzteblatt International*.
- KOTZ, D., BÖCKMANN, M. & KASTAUN, S. 2018. The Use of Tobacco, E-Cigarettes, and Methods to Quit Smoking in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, **115**, 235-242.
- KOTZ, D. & KASTAUN, S. 2018. [E-cigarettes and heat-not-burn products: representative data on consumer behaviour and associated factors in the German population (the DEBRA study)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, **61**, 1407-1414.
- KUBOZONO, T., MIYATA, M., UYAMA, K., HAMASAKI, S., KUSANO, K., KUBOZONO, O. & TEI, C. 2011. Acute and chronic effects of smoking on arterial stiffness. *Circ J*, **75**, 698-702.
- LAYDEN, J. E., GHINAI, I., PRAY, I., KIMBALL, A., LAYER, M., TENFORDE, M. W., NAVON, L., HOOTS, B., SALVATORE, P. P., ELDERBROOK, M., HAUPT, T., KANNE, J., PATEL, M. T., SAATHOFF-HUBER, L., KING, B. A., SCHIER, J. G., MIKOSZ, C. A. & MEIMAN, J. 2020. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med*, **382**, 903-916.
- LEE, J. & COOKE, J. P. 2012. Nicotine and pathological angiogenesis. *Life Sci*, **91**, 1058-64.
- LIU, X., LUGO, A., DAVOLI, E., GORINI, G., PACIFICI, R., FERNÁNDEZ, E. & GALLUS, S. 2020. Electronic cigarettes in Italy: a tool for harm reduction or a gateway to smoking tobacco? *Tob Control*, **29**, 148-152.
- LOZIER, M. J., WALLACE, B., ANDERSON, K., ELLINGTON, S., JONES, C. M., ROSE, D., BALDWIN, G., KING, B. A., BRISS, P. & MIKOSZ, C. A. 2019. Update: Demographic, Product, and Substance-Use Characteristics of Hospitalized Patients in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injuries - United States, December 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **68**, 1142-1148.

- MALLOCK, N., TRIEU, H. L., MACZIOL, M., MALKE, S., KATZ, A., LAUX, P., HENKLER-STEPHANI, F., HAHN, J., HUTZLER, C. & LUCH, A. 2020. Trendy e-cigarettes enter Europe: chemical characterization of JUUL pods and its aerosols. *Arch Toxicol*, **94**, 1985-1994.
- MANSVELDER, H. D. & MCGEHEE, D. S. 2000. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron*, **27**, 349-57.
- MANSVELDER, H. D. & MCGEHEE, D. S. 2002. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol*, **53**, 606-17.
- MATHERS, C. D. & LONCAR, D. 2006. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, **3**, e442.
- MEYER, C., RUMPF, H. J., SCHUMANN, A., HAPKE, U. & JOHN, U. 2003. Intentionally reduced smoking among untreated general population smokers: prevalence, stability, prediction of smoking behaviour change and differences between subjects choosing either reduction or abstinence. *Addiction*, **98**, 1101-10.
- MOREAN, M. E., BUTLER, E. R., BOLD, K. W., KONG, G., CAMENGA, D. R., CAVALLO, D. A., SIMON, P., O'MALLEY, S. S. & KRISHNAN-SARIN, S. 2018. Preferring more e-cigarette flavors is associated with e-cigarette use frequency among adolescents but not adults. *PLoS One*, **13**, e0189015.
- NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE, P., HEALTH PROMOTION OFFICE ON, S. & HEALTH 2014. Reports of the Surgeon General. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US).
- NESTLER, E. J. 2005. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*, **8**, 1445-9.
- NEW YORK STATE DEPARTMENT OF HEALTH 2019. *New York State Department of Health Announces Update on Investigation into Vaping-Associated Pulmonary Illnesses* [Online]. Available: https://www.health.ny.gov/press/releases/2019/2019-09-05_vaping.htm [Accessed].
- NICHOLS, W. W. & O'ROURKE, M. F. 2005. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretic, Experimental and Clinical Principles*. 5th ed. London, England: Edward Arnold.
- NIDES, M., DANIELSSON, T., SAUNDERS, F., PERFECT, R., KAPIKIAN, R., SOLLA, J., LEISCHOW, S. J. & MYERS, A. 2020. Efficacy and Safety of a Nicotine Mouth Spray for Smoking Cessation: A Randomized, Multicenter, Controlled Study in a Naturalistic Setting. *Nicotine Tob Res*, **22**, 339-345.
- NOEL, J. K., REES, V. W. & CONNOLLY, G. N. 2011. Electronic cigarettes: a new 'tobacco' industry? *Tob Control*, **20**, 81.
- NOWAK, D., JÖRRES, R. A. & RÜTHER, T. 2014. E-cigarettes--prevention, pulmonary health, and addiction. *Dtsch Arztebl Int*, **111**, 349-55.
- O'CONNELL, G., GRAFF, D. W. & D'RUIZ, C. D. 2016. Reductions in biomarkers of exposure (BoE) to harmful or potentially harmful constituents (HPHCs) following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Toxicol Mech Methods*, **26**, 443-54.
- PANKOW, J. F. 2001. A consideration of the role of gas/particle partitioning in the deposition of nicotine and other tobacco smoke compounds in the respiratory tract. *Chem Res Toxicol*, **14**, 1465-81.

- PAUCA, A. L., O'ROURKE, M. F. & KON, N. D. 2001. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*, **38**, 932-7.
- PAULY, J., LI, Q. & BARRY, M. B. 2007. Tobacco-free electronic cigarettes and cigars deliver nicotine and generate concern. *Tob Control*, **16**, 357.
- PIERCE, J. P., BENMARHANIA, T., CHEN, R., WHITE, M., ABRAMS, D. B., AMBROSE, B. K., BLANCO, C., BOREK, N., CHOI, K., COLEMAN, B., COMPTON, W. M., CUMMINGS, K. M., DELNEVO, C. D., ELTON-MARSHALL, T., GONIEWICZ, M. L., GRAVELY, S., FONG, G. T., HATSUKAMI, D., HENRIE, J., KASZA, K. A., KEALEY, S., KIMMEL, H. L., LIMPET, J., NIAURA, R. S., RAMÔA, C., SHARMA, E., SILVEIRA, M. L., STANTON, C. A., STEINBERG, M. B., TAYLOR, E., BANSAL-TRAVERS, M., TRINIDAD, D. R., GARDNER, L. D., HYLAND, A., SONEJI, S. & MESSER, K. 2020. Role of e-cigarettes and pharmacotherapy during attempts to quit cigarette smoking: The PATH Study 2013-16. *PLoS One*, **15**, e0237938.
- PROCHASKA, J. J. & BENOWITZ, N. L. 2016. The Past, Present, and Future of Nicotine Addiction Therapy. *Annu Rev Med*, **67**, 467-86.
- RAHMAN, M. A., HANN, N., WILSON, A., MNATZAGANIAN, G. & WORRALL-CARTER, L. 2015. E-cigarettes and smoking cessation: evidence from a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, **10**, e0122544.
- RAMIREZ, J. E. M., KARIM, Z. A., ALARABI, A. B., HERNANDEZ, K. R., TALEB, Z. B., RIVERA, J. O., KHASAWNEH, F. T. & ALSHBOOL, F. Z. 2020. The JUUL E-Cigarette Elevates the Risk of Thrombosis and Potentiates Platelet Activation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, **25**, 578-586.
- ROMAN, M. J., DEVEREUX, R. B., KIZER, J. R., LEE, E. T., GALLOWAY, J. M., ALI, T., UMANS, J. G. & HOWARD, B. V. 2007. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*, **50**, 197-203.
- SASSALOS, K., VLACHOPOULOS, C., ALEXOPOULOS, N., GIALERNIOS, T., AZNAOURIDIS, K. & STEFANADIS, C. 2006. The acute and chronic effect of cigarette smoking on the elastic properties of the ascending aorta in healthy male subjects. *Hellenic J Cardiol*, **47**, 263-8.
- SCHALLER, K., KAHNERT, S., GRAEN, L., MONS, U. & OUÉDRAOGO, N. 2020. Tabakatlas Deutschland 2020. Deutsches Krebsforschungszentrum.
- SCHNEIDER, N. G., OLMSTEAD, R. E., FRANZON, M. A. & LUNELL, E. 2001. The nicotine inhaler: clinical pharmacokinetics and comparison with other nicotine treatments. *Clin Pharmacokinet*, **40**, 661-84.
- SCHROEDER, M. J. & HOFFMAN, A. C. 2014. Electronic cigarettes and nicotine clinical pharmacology. *Tob Control*, **23** Suppl 2, ii30-5.
- SRIVASTAVA, S., PHADKE, R. S., GOVIL, G. & RAO, C. N. R. 1983. Fluidity, permeability and antioxidant behaviour of model membranes incorporated with α -tocopherol and vitamin E acetate. *Biochimica et Biophysica Acta*, **734**, 353-362.
- ST HELEN, G., HAVEL, C., DEMPSEY, D. A., JACOB, P., 3RD & BENOWITZ, N. L. 2016. Nicotine delivery, retention and pharmacokinetics from various electronic cigarettes. *Addiction*, **111**, 535-44.
- STILES, M. F., CAMPBELL, L. R., GRAFF, D. W., JONES, B. A., FANT, R. V. & HENNINGFIELD, J. E. 2017. Pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment of electronic

- cigarettes, combustible cigarettes, and nicotine gum: implications for abuse liability. *Psychopharmacology (Berl)*, 234, 2643-2655.
- TALIH, S., SALMAN, R., EL-HAGE, R., KARAM, E., SALAM, S., KARAOGHLANIAN, N., EL-HELLANI, A., SALIBA, N. & SHIHADDEH, A. 2020. A comparison of the electrical characteristics, liquid composition, and toxicant emissions of JUUL USA and JUUL UK e-cigarettes. *Sci Rep*, 10, 7322.
- TRTCHOUNIAN, A., WILLIAMS, M. & TALBOT, P. 2010. Conventional and electronic cigarettes (e-cigarettes) have different smoking characteristics. *Nicotine Tob Res*, 12, 905-12.
- UNITED STATES; OFFICE ON SMOKING AND HEALTH 1988. *The health consequences of smoking : nicotine addiction : a report of the Surgeon General*, Rockville, Md. : Washington, D.C., Rockville, Md. : U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health
Washington, D.C. : For sale by the Supt. of Docs., U.S. G.P.O.
- VALLONE, D. M., BENNETT, M., XIAO, H., PITZER, L. & HAIR, E. C. 2019. Prevalence and correlates of JUUL use among a national sample of youth and young adults. *Tob Control*, 28, 603-609.
- VANSICKEL, A. R., COBB, C. O., WEAVER, M. F. & EISSENBERG, T. E. 2010. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes": nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19, 1945-53.
- VERTRETUNG DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION IN DEUTSCHLAND. 2022. *Europas Plan zur Krebsbekämpfung: Verbot von erhitzten aromatisierten Tabakwaren tritt in Kraft* [Online]. Available: https://germany.representation.ec.europa.eu/news/europas-plan-zur-krebsbekämpfung-verbot-von-erhitzten-aromatisierten-tabakwaren-tritt-kraft-2022-11-23_de [Accessed].
- WANG, H. & SUN, X. 2005. Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Res Brain Res Rev*, 48, 420-37.
- WEST, R., MCEWEN, A., BOLLING, K. & OWEN, L. 2001. Smoking cessation and smoking patterns in the general population: a 1-year follow-up. *Addiction*, 96, 891-902.
- WESTERHOF, N., SIPKEMA, P., VAN DEN BOS, G. C. & ELZINGA, G. 1972. Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc Res*, 6, 648-56.
- WILKINSON, I. B., FRANKLIN, S. S., HALL, I. R., TYRRELL, S. & COCKCROFT, J. R. 2001. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension*, 38, 1461-6.
- WINNICKA, L. & SHENOY, M. A. 2020. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review. *J Gen Intern Med*, 35, 2130-2135.
- WONNACOTT, S. 1997. Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neurosci*, 20, 92-8.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 1992. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2012. *WHO global report on mortality attributable to tobacco*.

- YINGST, J. M., FOULDS, J., VELDHEER, S., HRABOVSKY, S., TRUSHIN, N., EISSENBERG, T. T., WILLIAMS, J., RICHIE, J. P., NICHOLS, T. T., WILSON, S. J. & HOBKIRK, A. L. 2019. Nicotine absorption during electronic cigarette use among regular users. *PLoS One*, 14, e0220300.
- ZUO, Y. Y., VELDHUIZEN, R. A., NEUMANN, A. W., PETERSEN, N. O. & POSSMAYER, F. 2008. Current perspectives in pulmonary surfactant--inhibition, enhancement and evaluation. *Biochim Biophys Acta*, 1778, 1947-77.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Pogarell, meinem Doktorvater, für die Betreuung des Promotionsprojektes, der freundlichen Hilfe sowie der komplikationslosen und kooperativen Zusammenarbeit.

Ich danke Frau Dr. Mallock-Ohnesorg für ihren kritischen Diskurs, die motivierende Zusammenarbeit und die Überlassung notwendiger Quellen und Dokumente.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Franzen für die Bereitstellung unentbehrlicher Geräte sowie die wissenschaftliche Einordnung der damit erhobenen Daten bedanken.

Auch danke ich dem Bundesinstitut für Risikobewertung sowie der Ludwig-Maximilians-Universität München für die finanzielle Unterstützung des Promotionsprojektes.

Mein außerordentlicher Dank gilt Frau Dr. Andrea Rabenstein und Herrn PD Dr. Tobias Rütter, für die Betreuung dieser Arbeit, die Durchsicht, dem überaus freundlichen Umgang und der fachlichen und zwischenmenschlichen Unterstützung während der Durchführung und Anfertigung des Dissertationsprojekts. Die Teilnahme an wissenschaftlichen Kongressen im thematischen Bezug auf die Promotion im In- und Ausland wäre ohne sie nicht möglich gewesen und hat mir einen kritischen Zugang zur Thematik eröffnet.

Ferne danke ich Luis Hinterwaldner, ohne dessen mühevollen Geduld, Verständnis und motivierenden Worte ein solcher Arbeitsumfang niemals hätte gelingen können. Die mehrfache Durchsicht dieser Promotionsschrift, die kritische Betrachtung, differenzierte Anmerkungen sowie zweckdienliche Diskussionen haben die Arbeit beeinflusst und sein moralischer Beistand hat mich zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation ermutigt.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinen Eltern, die mir mein Studium und die daraus resultierende Promotion ermöglichten.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meiner Großmutter, Christa Strom, an die ich liebevoll zurückdenke und der ich diese Arbeit widme.