

E-Zigaretten und E-Shishas: Welche Faktoren gefährden die Gesundheit?

Wolfgang Schober und Hermann Fromme

Hintergrund

Knapp sechs Prozent der Bevölkerung haben im Jahr 2015 in Deutschland E-Zigaretten zumindest einmal ausprobiert, aber weniger als ein Prozent verwendet sie dauerhaft⁵². In der Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen hat sogar fast jeder Dritte mindestens einmal eine E-Zigarette oder E-Shisha konsumiert – darunter auch viele Nie-Raucher⁵⁰. E-Inhalationsprodukte simulieren das Rauchen mit technischen Mitteln und bestehen aus einer Stromquelle (Akku), einem elektrischen Heizelement (Vernebler) und einer Kartusche mit der zu verdampfenden Betriebsflüssigkeit (Liquid). Durch Saugen am Mundstück wird das Liquid unter Wärme- einwirkung vernebelt, und das entstehende Aerosol kann als sichtbarer Dampf vom Konsumenten inhaliert werden⁷. Da im Gegensatz zur konventionellen Zigarette keine

Tabakverbrennung stattfindet, werden E-Inhalationspro- dukte vordergründig vielfach als gesündere Alternative zum Rauchen und als Hilfsmittel zur Tabakentwöhnung beworben. Tatsächlich sind die Verdampfer aber keine gesundheitlich unbedenklichen Produkte. E-Zigaretten und E-Shishas erzeugen inhalierbare Aerosole, die eine Reihe von entzündungsfördernden, sensibilisierenden und gentoxischen Substanzen enthalten²⁵. Die Menge der Schad- stoffe kann je nach Betriebsbedingungen stark variieren, und einzelne Substanzen können ähnlich hohe oder sogar höhere Konzentrationen als im Tabakrauch erreichen^{36,40,58}. Das Gesundheitsrisiko wird dabei von drei Faktoren bestimmt: (I) den Chemikalien in der Betriebsflüssigkeit, (II) der Geräte- technik und (III) dem Nutzerverhalten (Abb. 1).

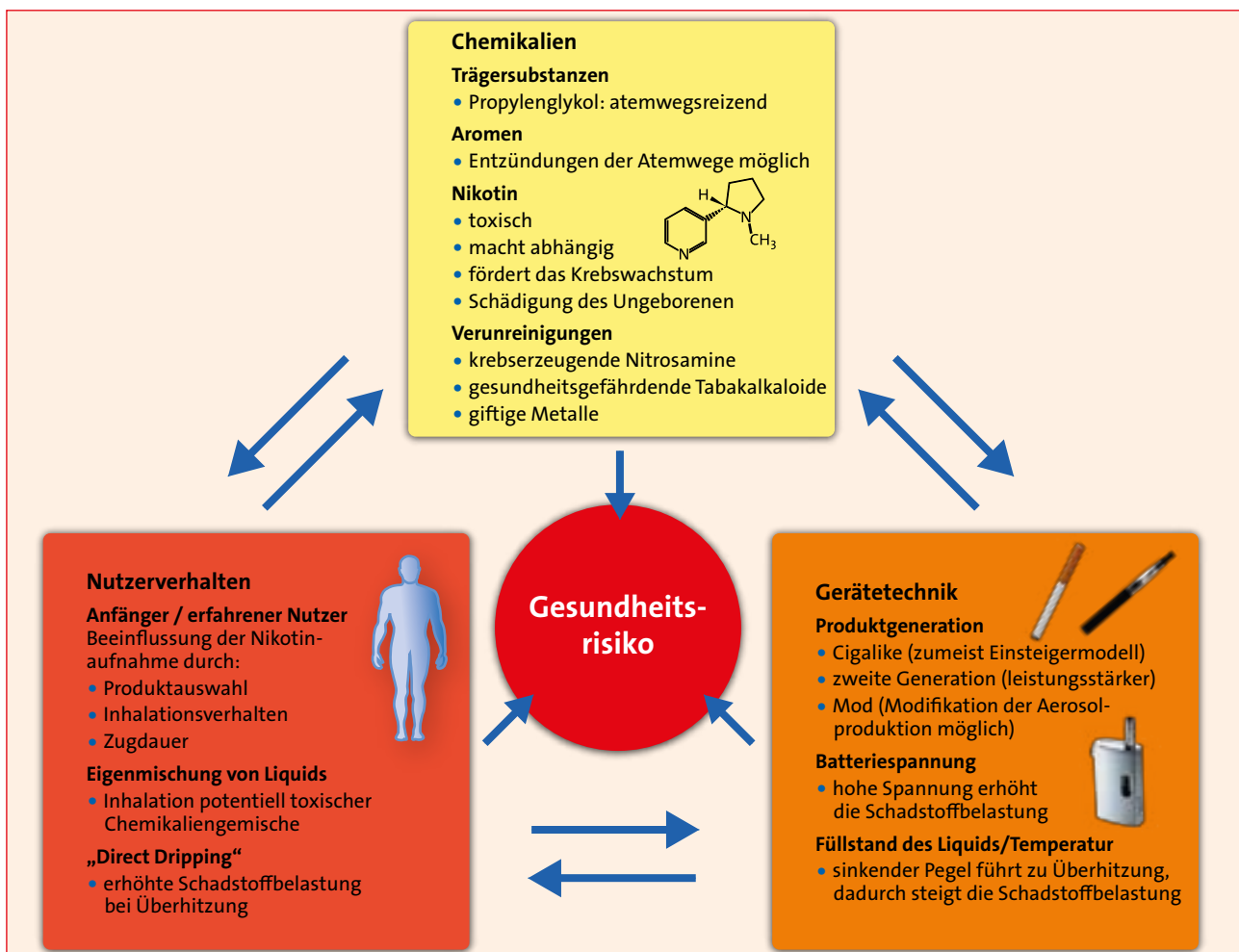


Abbildung 1: Faktoren, die ein Gesundheitsrisiko beim Konsum von E-Inhalationsprodukten begründen. Darstellung: Schober W und Deutsches Krebsforschungszentrum, Stabsstelle Krebsprävention, 2015

Chemikalien

Die Flüssigkeiten, die in E-Zigaretten und E-Shishas verdampft werden, sind ein Gemisch aus verschiedenen Chemikalien. Hauptbestandteile der Liquids sind die Trägersubstanzen Propylenglykol und Glycerin^{13,54}. Daneben werden verschiedenste Aromastoffe (z.B. Vanille, Schokolade, Erdbeere, Kirsche) und häufig Nikotin in unterschiedlichen Konzentrationen zugesetzt¹⁵. Es gibt aber auch nikotinfreie Erzeugnisse auf dem Markt⁷. Anfang 2014 waren auf englischsprachigen Internetseiten Liquids in 7764 verschiedenen Geschmacksrichtungen kommerziell erhältlich⁶⁹.

Propylenglykol

Propylenglykol dient als Vernebelungsmittel und ist für die Aufnahme über den Mund (oral) als unbedenklich eingestuft¹. Vernebelt löst die Substanz jedoch bereits bei kurzfristiger Exposition Augen- und Atemwegsirritationen aus⁶⁴. Personen, die am Arbeitsplatz regelmäßig propylenglykohlhaltigen Aerosolen (Theaternebel) ausgesetzt sind, leiden häufiger an Atemwegsreizungen und Einschränkungen der Lungenfunktion als nicht exponierte Personen. Die schwersten Symptome zeigen Beschäftigte, die den Dämpfen über längere Zeit direkt exponiert sind⁶².

Aerosole von E-Zigaretten und E-Shishas enthalten feine und ultrafeine Flüssigkeitspartikel, die aus übersättigtem Propylenglykol-Dampf geformt werden^{54,55}. Diese Partikel können tief in die Lunge eindringen, sich dort ablagern⁴⁶ und oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen auslösen¹¹. Als Kurzzeitfolgen des E-Zigarettenkonsums wurden Atemwegsreizungen und trockener Husten, Beeinträchtigung der Lungenfunktion sowie Hinweise auf Entzündungsprozesse in den Atemwegen beschrieben⁵¹. Das dauerhafte Einatmen von ultrafeinen Propylenglykol-Tröpfchen könnte sich besonders in der Wachstumsphase auswirken und bei Kindern und Jugendlichen das Asthmarisiko erhöhen¹⁴. Zusätzlich kann die Regenerierung von geschädigtem Lungengewebe nach Infektionen oder chronischen Entzündungen nachteilig beeinflusst werden⁶. Studien zu gesundheitlichen Effekten bei langfristiger Inhalation von propylenglykohlhaltigen Aerosolen aus E-Zigaretten und E-Shishas liegen nicht vor.

Ethylenglykol

Statt Propylenglykol können die Betriebsflüssigkeiten auch das stärker schleimhautreizende Ethylenglykol enthalten³³. Ethylenglykol kann Herz, Lunge und Nieren schädigen⁴⁴ und ist als Zusatzstoff in Tabakprodukten verboten⁵⁷.

Aromastoffe

Nahezu alle Liquids enthalten Aromastoffe. Die Substanzen sind in der Regel für die Verwendung in Lebensmitteln

zugelassen. Dies bedeutet aber nicht, dass sie auch bei Inhalation gesundheitlich unbedenklich sind. So kann der süß-butterähnliche Aromastoff Diacetyl (2,3-Butandion) beim Einatmen schwere Entzündungen in den Atemwegen verursachen^{3,41,48}. Strukturverwandte Diketone, insbesondere das 2,3-Pentandion, das häufig als Ersatz für Diacetyl genutzt wird, zeigten im Tierversuch ein ähnliches Gefährdungspotential^{32,49}. Beide Aromastoffe wurden in einer aktuellen Studie in 74 Prozent der 159 untersuchten Liquids nachgewiesen; teilweise lagen die Substanzen dort in gesundheitsschädlicher Konzentration vor²⁰. Insgesamt existieren zu vielen der eingesetzten Aromastoffe nur unzureichende inhalationstoxikologische Daten⁶. Manche der verwendeten Duft- und Konservierungsstoffe besitzen auch ein sensibilisierendes Potential (z.B. Benzylalkohol, Zimtaldehyd) und können bei wiederholter Exposition Kontaktallergien hervorrufen oder auslösen^{33,54}. Studien an Zellkulturen haben gezeigt, dass einige der eingesetzten Aromastoffe Zellen unabhängig vom Nikotingehalt des Liquids schädigen können^{11,21}. Embryonale Stammzellen reagierten dabei wesentlich empfindlicher auf aromatisierte Liquids als ausdifferenzierte Lungenfibroblasten². Der Liquid-induzierte Zelltod stellte sich bei Konzentrationen ein, die deutlich unterhalb der Dosis liegen, die in der Lunge durch inhalative Aufnahme während des Konsums einer E-Zigarette erreicht werden kann². Eine chronische Schädigung der Stammzellen durch das dauerhafte Einatmen von E-Zigarettenaerosol könnte sich daher besonders nachteilig in der Wachstumsphase der Lunge oder bei Regenerierung von geschädigtem Lungengewebe auswirken.

Nikotin

Das in den meisten Liquids enthaltene Nikotin ist ein Nervengift und ein Suchtstoff, der körperliche und psychische Abhängigkeit erzeugt⁵. Im Tierversuch löst es Arteriosklerose aus und unterstützt deren Voranschreiten^{31,42,68}. Nikotin wirkt zudem fruchtschädigend⁹, fördert das Wachstum von bestehenden Tumoren³¹ und steht im Verdacht, Krebs zu erzeugen³⁰. Selbst unerfahrene Nutzer können mit E-Zigaretten in Abhängigkeit von der Nikotinkonzentration des Liquids ähnlich schnell vergleichbare Nikotinmengen aufnehmen wie beim Rauchen⁴⁵. Der Konsument kann sich aber nicht immer sicher sein, welche Nikotinmenge ein Produkt enthält, denn häufig stimmt die vom Hersteller deklarierte Nikotinmenge nicht mit dem tatsächlichen Gehalt überein^{27,33,54}. Der Nikotingehalt kann teils unter, teils aber auch deutlich über der deklarierten Nikotinkonzentration liegen^{28,39}. In seltenen Fällen können Liquids, die als „nikotinfrei“ gekennzeichnet sind, und selbst reine Aromaflüssigkeiten zum Selbermischen erhebliche Mengen an Nikotin erhalten^{17,23}.

Impressum

© 2015 Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Autoren: PD Dr. Wolfgang Schober, Prof. Dr. Hermann Fromme, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

Layout, Illustration, Satz: Kristin Fode, Dipl.-Biol. Sarah Kahnert

Zitierweise: Deutsches Krebsforschungszentrum (2015) E-Zigaretten und E-Shishas: Welche Faktoren gefährden die Gesundheit? Aus der Wissenschaft – für die Politik, Heidelberg

Verantwortlich für den Inhalt:

Dr. Martina Pötschke-Langer
Deutsches Krebsforschungszentrum
Stabsstelle Krebsprävention und
WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
Fax: 06221 42 30 20, E-Mail: who-cc@dkfz.de

Der Nikotingehalt der Liquids ist vielfach so hoch (mehr als 20 mg/ml), dass bereits geringe Flüssigkeitsmengen bei Verschlucken oder Hautkontakt ernsthafte Vergiftungen mit Übelkeit und heftigem Erbrechen bis hin zu Herzrasen und Krämpfen verursachen können. Infolge einer zehnfach geringeren tödlichen Dosis stellen die zum Teil hoch konzentrierten Nikotinlösungen (bis zu zehn Prozent) vor allem für Kleinkinder ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar^{10,35}. Expositionsdaten zur Nikotinaufnahme bei Kindern (z.B. nach Anwendung von Nikotinplastern oder Nikotinkaugummis) legen nahe, dass eine Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht ausreicht, um klinisch relevante Vergiftungen auszulösen^{16,56,63,66}. Da die Betriebsflüssigkeiten oftmals alkalisch sind, liegt die Nikotinbase nicht als Salz, sondern in freier Form vor^{18,39}. Dadurch wird das Alkaloid besonders gut über die Mundschleimhäute aufgenommen¹⁸. Aufgrund unzureichender Produktsicherheit können gelegentlich auch geringe Mengen an Liquid aus undichten Kartuschen austreten und auf Hände und Mund gelangen. Hinzu kommt, dass sich Kleinkinder vom süßlichen Aroma und der Färbung der Flüssigkeiten angezogen fühlen und die Liquids oftmals in Verpackungen ohne Kindersicherung und ohne ausreichende Warnhinweise zur Gesundheitsgefährdung in den Handel gelangen⁶⁰. Die Anzahl von Vergiftungsfällen – betroffen sind in erster Linie Kinder unter fünf Jahren – stieg in den letzten Jahren drastisch an^{12,38,61}.

Verunreinigungen

Das in den Liquids enthaltene Nikotin wird nicht synthetisch gewonnen, sondern aus Tabakpflanzen extrahiert. Bei diesem Verfahren können auch krebserzeugende Nitrosamine, die während der Tabakfermentation entstehen, als Verunreinigungen mit in die Betriebsflüssigkeiten gelangen³⁷. *N*⁴-Nitrosornikotin (NNN) und 4-(*N*-Nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK) sind tabakspezifische Nitrosamine, die von der Internationalen Krebsforschungsagentur der WHO als Kanzerogen der Kategorie 1 (krebserzeugend beim Menschen) eingestuft wurden³⁴ und bereits mehrfach in verschiedenen Liquids und im Aerosol nachgewiesen werden konnten^{29,47}. Auch gesundheitsgefährdende Tabakalkaloide (u.a. Anabasin, Anatabin und Myosmin) wurden wiederholt in Liquids für E-Inhalationsprodukte gefunden^{19,59}. Eine Kartusche enthielt sogar ein Prozent Diethylenglykol (DEG)²³, das als Frostschutzmittel eingesetzt wird und beim Menschen zu schweren Vergiftungen führen kann⁵³. Zudem wurden in den Liquids und im Aerosol giftige Metallrückstände nachgewiesen^{43,65}.

Gerätetechnik

Immer neue E-Inhalationsprodukte mit verbesserten technischen Möglichkeiten drängen auf den Markt. Mittlerweile lassen sich drei Generationen von E-Zigaretten unterscheiden⁷. Die Geräte der ersten Generation imitieren in Größe und Aussehen herkömmliche Tabakzigaretten. Sie werden auch „Cigalikes“ genannt und werden meist als Einsteigermodelle verwendet⁶⁷. Es handelt sich meist um Einwegprodukte, bestehend aus einer Batterie mit geringer Spannung, einem Verdampfer und einer Kartusche mit kleinem Volumen. Die Modelle der zweiten Generation sind deutlich größer, haben mehr Kartuschenvolumen und

verfügen über eine größere Batteriekapazität und damit längere Akkulaufzeiten. Eine stärkere Spannung sorgt dafür, dass am Heizelement höhere Temperaturen erreicht werden und pro Atemzug mehr Liquid verdampft. Dadurch steigt neben der Aerosolproduktion auch die Nikotinzufuhr für den Konsumenten. E-Zigaretten der dritten Generation (Mods; Advanced Personal Vaporizers, APV) bieten eine Vielzahl von individuellen Modifikationen für die Dampfproduktion. Vielfach sind die Batteriespannung (drei bis sechs Volt) und der Verdampferwiderstand verstellbar⁸. Liegt die Spannung allerdings über vier Volt, werden am Heizelement sehr hohe Verdampferemperaturen erreicht³⁶. Damit steigt das Risiko einer oxidativen Pyrolyse der Trägersubstanzen⁴⁰. Ab 280 °C entstehen aus Propylenglykol und Glycerin krebserzeugende Carbonyle^{4,55}. Von gesundheitlicher Relevanz ist vor allem die Freisetzung von Formaldehyd, Acetaldehyd und Acrolein.

Formaldehyd

Die Internationale Krebsforschungsagentur der WHO stuft Formaldehyd als Kanzerogen der Kategorie 1 ein³⁴. Formaldehyd entsteht bei zu starkem Erhitzen des Liquids, insbesondere, wenn der Füllstand des Liquids in der Kartusche gering ist³³. Das Heizelement erhitzt sich dann stärker, weil die kühlende Wirkung durch die Betriebsflüssigkeit fehlt. Dieses Risiko besteht insbesondere für Nutzer von E-Inhalationsprodukten ohne Füllstandanzeige (z.B. bei Einwegmodellen)³³. Auch mit steigender Batteriespannung nimmt die Menge an Formaldehyd im E-Zigarettenaerosol zu und erreicht bei 4,8 Volt Mengen wie im Zigarettenrauch⁴⁰. Zusätzlich werden ab einer Batteriespannung von fünf Volt Hemiacetale gebildet, die ihrerseits Formaldehyd freisetzen. Bei einem Konsum von drei Millilitern Liquid pro Tag wären Konsumenten demnach inhalativ gegenüber 14 mg Formaldehyd exponiert. Dies entspricht etwa der 5- bis 14-fachen Menge, die beim Rauchen von 20 Tabakzigaretten aufgenommen wird³⁶ (Abb. 2, folgende Seite).

Acetaldehyd/Acrolein

Beide Substanzen wirken reizend auf Haut und Schleimhäute und schädigen die Atemwege. Infolge einer Lähmung und Zerstörung der Flimmerepithelien auf der Oberfläche der Atemwege kommt es zu Stauungen des Bronchialschleims, wodurch die Selbstreinigung der Atemwege vermindert oder unterdrückt wird. Acroleinexposition gilt als Risikofaktor für die Entstehung chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Acrolein reduziert zudem die Entgiftungskapazität von Lungenzellen gegenüber inhalierten Fremdstoffen. Es ist davon auszugehen, dass Acetaldehyd und Acrolein neben einer Lungenschädigung (Nekrosen) auch an der Entstehung von Lungenkrebs beteiligt sind³⁴.

Nutzerverhalten

Das Gesundheitsrisiko hängt auch vom Nutzerverhalten ab. Geübte Konsumenten inhalieren stärker als Neueinsteiger²² und nehmen dadurch mehr Aerosol und damit mehr Schadstoffe auf. Sie verwenden meist auch leistungsstärkere E-Zigaretten der zweiten Generation⁶⁷ oder Geräte, die individuelle Modifikationen zur Dampfproduktion (z.B. Advanced Personal Vaporizers) ermöglichen. Vielfach konsumieren

erfahrene Nutzer auch eigene Gemische und Konzentrate, wodurch ein völlig unübersichtliches Spektrum an potentiell gesundheitsgefährdenden Substanzen (z.B. Cannabis) zur Inhalation zur Verfügung steht^{24,26}.

Eine neue Form des Konsums von E-Zigaretten, die vor allem unter erfahrenen Nutzern immer mehr Anhänger findet, ist das „Direct Dripping“. Bei dieser Methode werden geringe Mengen der Betriebsflüssigkeit (vier bis sechs Topfen) durch die Öffnung des Mundstücks direkt auf das Heizelement getropft und vernebelt⁵⁸. Im Gegensatz zu E-Zigaretten mit automatischer Liquidzufuhr kann der Nutzer selbst regulieren, wie viel Flüssigkeit am Heizelement pro Atemzug verdampft. Aus der höheren Liquidzufuhr resultieren eine größere Aerosolproduktion und ein stärkeres Anfluten des Aerosols im Rachen („throat hit“). Wird allerdings zwischen den Atemzügen zu wenig Flüssigkeit nachgetropft, können am Verdampfer Temperaturen bis zu 340 °C erreicht werden, weil die kühlende Wirkung des Liquids fehlt (Abb. 3). Infolge der Pyrolyse der Trägersubstanzen steigt das Risiko einer Freisetzung von toxischen Aldehyden. Je nachdem wie viele Züge bis zum Nachtropfen ausgeführt werden, kann der Konsument im Vergleich zur Tabakzigarette der ein- bis vielfachen Menge an Formaldehyd und Acetaldehyd exponiert sein⁵⁸.

Fazit

Der Konsum von E-Zigaretten und E-Shishas ist mit gesundheitlichen Gefahren verbunden. Das Gefährdungspotential wird bestimmt durch die Chemikalien der Betriebsflüssigkeiten, durch die Gerätetechnik und das Nutzerverhalten. Die Liquids enthalten giftige Zusätze mit entzündungsförderndem (Aromastoffe, Propylen-/Ethylenglykol), sensibilisierendem (Duftstoffe), suchterzeugendem (Nikotin) und krebserzeugendem (Nitrosamine) Potential. Beim Verdampfen entstehen ultrafeine Propylen-glykol-Tröpfchen, die Entzündungsreaktionen in den tiefen Regionen der Lunge verursachen können und das Asthmarisiko erhöhen. E-Inhalationsprodukte mit variabler Batteriespannung können hohe Verdampfertemperaturen erreichen. Damit steigt das Risiko der Pyrolyse der Träger-substanzen und der Emission von krebserzeugenden Aldehyden, deren Konzentration im Aerosol zum Teil deutlich über dem von Tabakzigaretten liegen kann. Erfahrene Konsumenten nutzen E-Inhalationsprodukte, die individuelle Modifikationen zur Dampfproduktion ermöglichen, und konsumieren eigene Gemische und Konzentrate. Sie sind bei Inhalation einem unübersichtlichen Spektrum an potentiell gesundheitsgefährdenden Substanzen ausgesetzt.

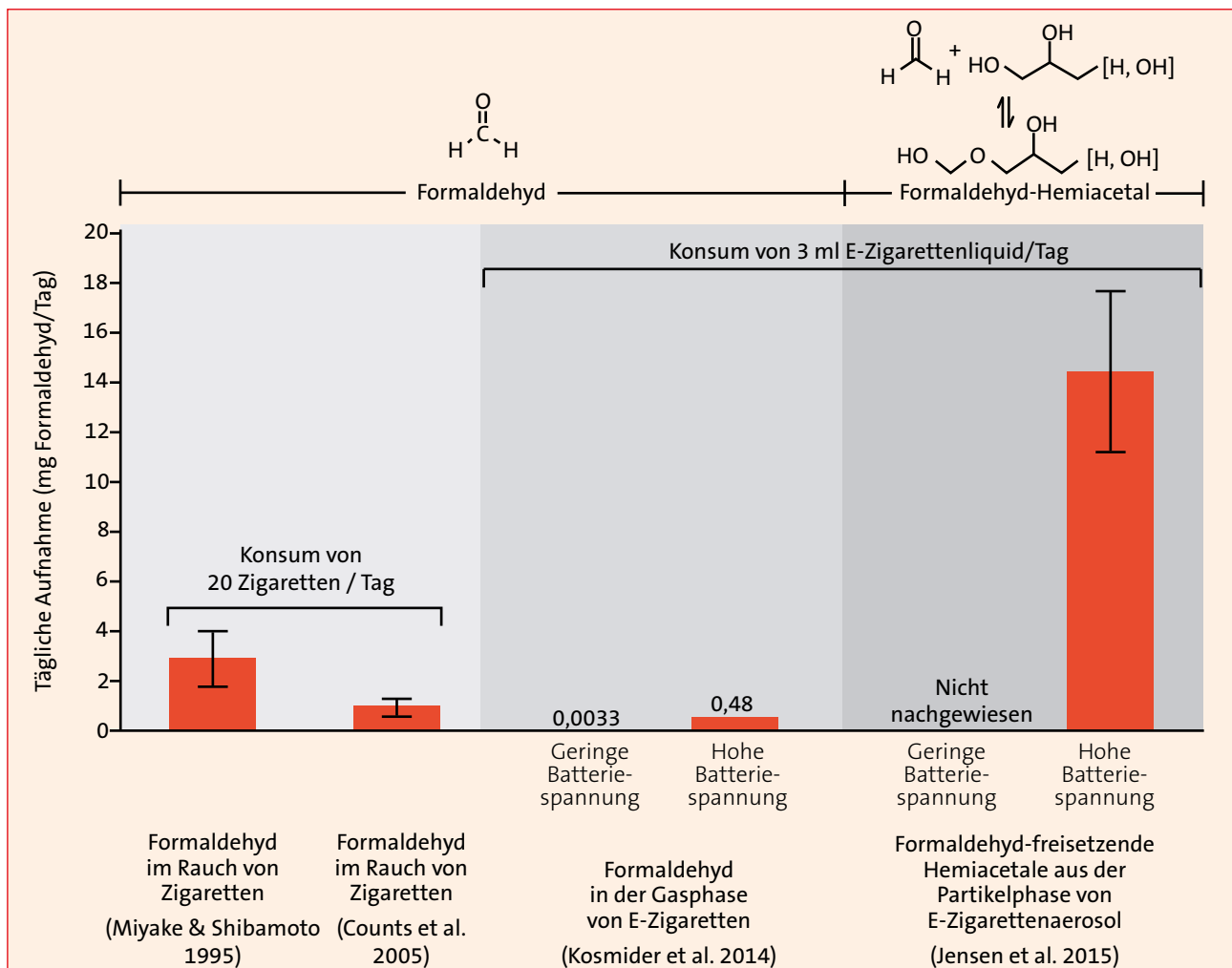


Abbildung 2: Tägliche Belastung durch Formaldehyd beim Gebrauch von Zigaretten und E-Zigaretten, berechnet aus verschiedenen Studien. Abbildung entnommen und übersetzt aus: The New England Journal of Medicine, Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH, Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols, 372;4, 392-394. Copyright © (2015) Massachusetts Medical Society. Abdruck mit Genehmigung der Massachusetts Medical Society.

Bislang gibt es keine behördliche Regulierung und Qualitätskontrolle von E-Inhalationsprodukten. Eine schnelle Umsetzung der EU-Tabakproduktrichtlinie 2014/40/EU in deutsches Recht ist daher dringend erforderlich. Die Richtlinie regelt allerdings nur Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheit von nikotinhaltigen E-Zigaretten und E-Shishas. Ein Gesundheitsrisiko besteht aber unabhängig vom Nikotingehalt, vor allem für Kinder und Jugendliche. Gesetzliche Regelungen sollten deshalb ein allgemeines Abgabeverbot von E-Inhalationsprodukten an Minderjährige berücksichtigen. Weiterhin fehlen in der Richtlinie

konkrete Vorschriften zur Einhaltung technischer Mindeststandards der Geräte (z.B. Füllstandanzeige) sowie Bestimmungen zur Angabe und Kennzeichnung von technischen Merkmalen (z.B. Batteriespannung). Aus fachlicher Sicht wird darüber hinaus eine generelle Begrenzung der Batteriespannung von E-Zigaretten und E-Shishas auf drei Volt empfohlen. Mit dieser apparativen Voraussetzung wäre die Freisetzung von krebserzeugenden Pyrolyseprodukten weitestgehend vermeidbar. Von dieser Maßnahme würden Konsumenten und passiv exponierte Personen gleichermaßen profitieren.

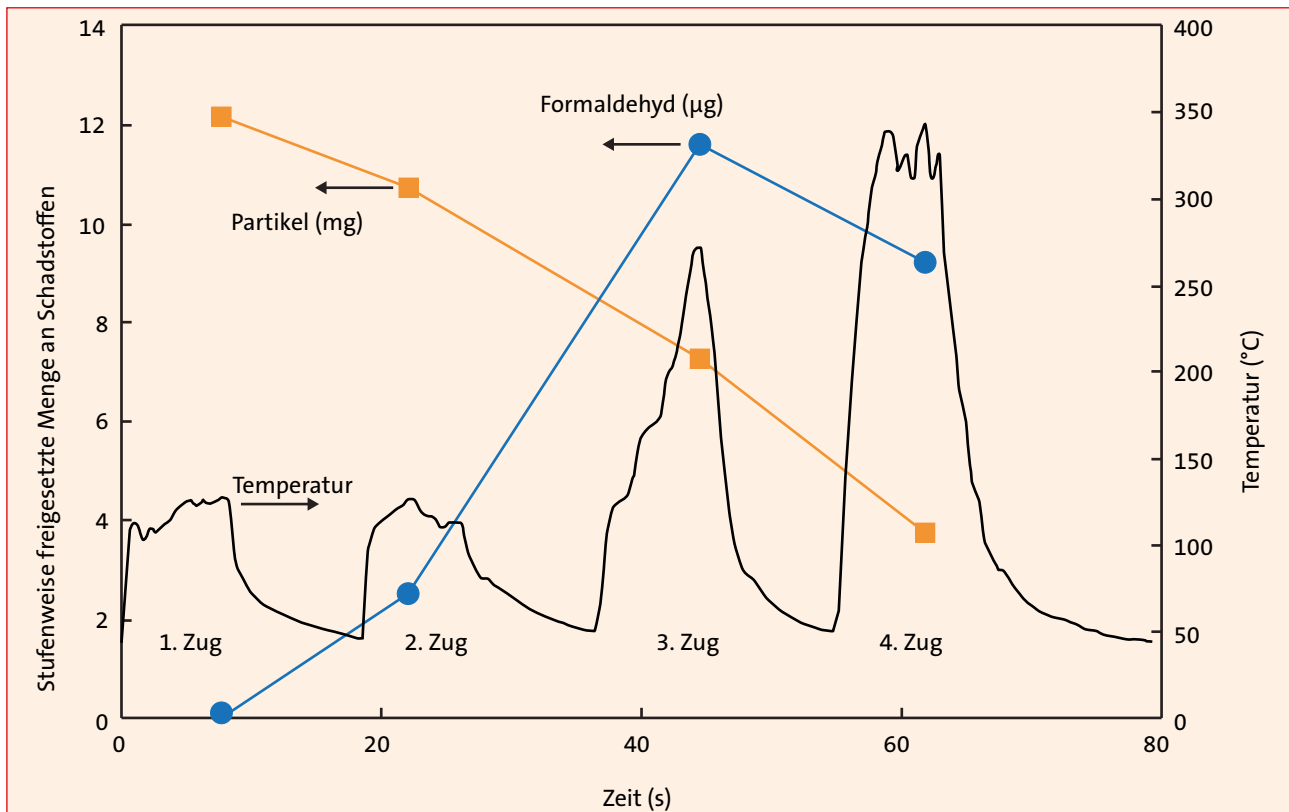


Abbildung 3: Bildung von Formaldehyd beim Direct Dripping. Abbildung entnommen und übersetzt aus: Talih S, Balhas Z, Salman R, Karaoghlanian N, Shihadeh A, "Direct Dripping": A high-temperature, high-formaldehyde emission electronic cigarette use method, *Nicotine & Tobacco Research*, 2015, Advance Access published April 11, 2015, genehmigt durch Oxford University Press im Namen der Society for Research on Nicotine and Tobacco.

Literatur

- 1 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (1997) Toxicological profile for propylene glycol. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, Georgia, USA
- 2 Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH & Talbot P (2012) Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol* 34: 529-537
- 3 Barrington-Trimis JL, Samet JM & McConnell R (2014) Flavorings in electronic cigarettes: an unrecognized respiratory health hazard? *JAMA* 312: 2493-2494
- 4 Bekki K, Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Nakagome H & Kunugita N (2014) Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 11: 11192-11200
- 5 Benowitz NL (2010) Nicotine addiction. *N Engl J Med* 362: 2295-2303
- 6 Bundesinstitut für Risikobewertung (2015) Niktoinfreie E-Shishas bergen gesundheitliche Risiken. Stellungnahme Nr. 010/2015 des BfR vom 23. April 2015
- 7 Bhatnagar A, Whitsel LP, Ribisl KM, Bullen C, Chaloupka F, Piano MR, Robertson RM, McAuley T, Goff D & Benowitz N on behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research (2014) Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 130: 1418-1436
- 8 Brown CJ & Cheng JM (2014) Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control* 23, Suppl 2: ii4-ii10
- 9 Bruin JE, Gerstein HC & Holloway AC (2010) Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci* 116: 364-374
- 10 Cameron JM, Howell DN, White JR, Andrenyak DM, Layton ME & Roll JM (2014) Variable and potentially fatal amounts of nicotine in e-cigarette nicotine solutions. *Tob Control* 23: 77-78
- 11 Cervellati F, Muresan XM, Sticozzi C, Gambari R, Montagner G, Forman HJ, Torricelli C, Maioli E & Valacchi G (2014) Comparative effects between electronic and cigarette smoke in human keratinocytes and epithelial lung cells. *Toxicol In Vitro* 28: 999-1005
- 12 Chatham-Stephens K, Law R, Taylor E, Melstrom P, Bunnell R, Wang B, Apelberg B & Schier JG (2014) Notes from the field: calls to poison centers for exposures to electronic cigarettes – United States, September 2010 - February 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63/13: 292-293
- 13 Cheah NP, Chong NW, Tan J, Morsed FA & Yee SK (2014) Electronic nicotine delivery systems: regulatory and safety challenges: Singapore perspective. *Tob Control* 23: 119-125.
- 14 Choi H, Schmidbauer N, Sundell J, Hasselgren M, Spengler J & Bornehag CG (2010) Common household chemicals and the allergy risks in pre-school age children. *PLoS One* 5: e13423
- 15 Cobb NK & Abrams DB (2011) E-cigarette or drug-delivery device? Regulating novel nicotine products. *N Engl J Med* 365: 193-195
- 16 Davies P, Levy S, Pahari A & Martinez D (2001) Acute nicotine poisoning associated with a traditional remedy for eczema. *Arch Dis Child* 85: 500-502
- 17 Davis B, Razo A, Nothnagel E, Chen M & Talbot P (2015) Unexpected nicotine in Do-it-Yourself electronic cigarette flavourings. *Tob Control*, online veröffentlicht am 27. Juli 2015 (im Druck)
- 18 El-Hellani A, El-Hage R, Baalbaki R, Salman R, Talih S, Shihadeh A & Saliba NA (2015) Free-base and protonated nicotine in electronic cigarette liquids and aerosols. *Chem Res Toxicol* 28: 1532-1537
- 19 Etter JF, Zatter E & Svensson S (2013) Analysis of refill liquids for electronic cigarettes. *Addiction* 108: 1671-1679
- 20 Farsalinos KE, Kistler KA, Gillman G & Voudris V (2015) Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine Tob Res* 17: 168-174
- 21 Farsalinos KE, Romagna G, Alliffranchini E, Ripamonti E, Bocchietto E, Todeschi S, Tsiapras D, Kyrzopoulos S & Voudris V (2013) Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. *Int J Environ Res Public Health* 10: 5146-5162
- 22 Farsalinos KE, Spyrou A, Stefopoulos C, Tsimopoulou K, Kourkouveli P, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Poulas K & Voudris V (2015) Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between experienced consumers (vapers) and naive users (smokers). *Sci Rep* 5: 11269

- 23 Food and Drug Administration (FDA) (2014) Laboratory analysis of electronic cigarettes conducted by FDA. Food and Drug Administration, News & Events, Public Health Focus, <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm173146.htm> (aufgerufen am 11. November 2015)
- 24 Fischer B, Russell C & Tyndall MW (2015) Cannabis vaping and public health – some comments on relevance and implications. *Addiction* 110: 1705-1706
- 25 Fromme H & Schober W (2015) Waterpipes and e-cigarettes: impact of alternative smoking techniques on indoor air quality and health. *Atmos Environ* 106: 429-441
- 26 Giroud C, de Cesare M, Berthet A, Varlet V, Concha-Lozano N & Favrat B (2015) E-cigarettes: a review of new trends in cannabis use. *Int J Environ Res Public Health* 12: 9988-10008
- 27 Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J & Kosmider L (2013) Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 15: 158-166
- 28 Goniewicz ML, Gupta R, Lee YH, Reinhardt S, Kim S, Kim B, Kosmider L & Sobczak A (2015) Nicotine levels in electronic cigarette refill solutions: a comparative analysis of products from the U.S., Korea, and Poland. *Int J Drug Policy* 26: 583-588
- 29 Goniewicz ML, 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: 133-139
- 30 Grando SA (2014) Connections of nicotine to cancer. *Nat Rev Cancer* 14: 419-429.
- 31 Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, Tsao PS, Johnson FL & Cooke JP (2001) Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 7: 833-839.
- 32 Hubbs AF, Cumpston AM, Goldsmith WT, Battelli LA, Kashon ML, Jackson MC, Frazer DG, Fedan JS, Goravanahally MP, Castranova V, Kreiss K, Willard PA, Friend S, Schwegler-Berry D, Fluharty KL & Sriram K (2012) Respiratory and olfactory cytotoxicity of inhaled 2,3-pentanedione in Sprague-Dawley rats. *Am J Pathol* 181: 829-844
- 33 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: 1295-1308
- 34 International Agency for Research on Cancer (IARC) (2015) IARC agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1-114, http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php (aufgerufen am 11. November 2015)
- 35 International Programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM (2015) Nicotine, <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/nicotine> (aufgerufen am 11. November 2015)
- 36 Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM & Peyton DH (2015) Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med* 372: 392-394
- 37 Kim HJ & Shin HS (2013) Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1291: 48-55
- 38 Kim JW & Baum CR (2015) Liquid nicotine toxicity. *Pediatr Emerg Care* 31: 517-521; quiz 522-514
- 39 Kirschner RI, Gerona R & Jacobitz KL (2013) Nicotine content of liquid for electronic cigarettes. *Clin Toxicol* 51: 684
- 40 Kosmider L, Sobczak A, Fik M, Knysak J, Zaciera M, Kurek J & Goniewicz ML (2014) Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* 16: 1319-1326
- 41 Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, Fedan K, Simoes EJ & Enright PL (2002) Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. *N Engl J Med* 347: 330-338
- 42 Lee J & Cooke JP (2011) The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 215: 281-283
- 43 Lerner CA, Sundar IK, Watson RM, Elder A, Jones R, Done D, Kurtzman R, Ossip DJ, Robinson R, McIntosh S & Rahman I (2015) Environmental health hazards of e-cigarettes and their components: oxidants and copper in e-cigarette aerosols. *Environ Pollut* 198: 100-107
- 44 Leth PM & Gregersen M (2005) Ethylene glycol poisoning. *Forensic Sci Int* 155: 179-184
- 45 Lopez AA, Hiler MM, Soule EK, Ramoa CP, Karaoghlanian NV, Lipato T, Breland AB, Shihadeh AL & Eissenberg T (2015) Effects of electronic cigarette liquid nicotine concentration on plasma nicotine and puff topography in tobacco cigarette smokers: a preliminary report. *Nicotine Tob Res*, online veröffentlicht am 16. September 2015 (im Druck)
- 46 Manigrasso M, Buonanno G, Fuoco FC, Stabile L & Avino P (2015) Aerosol deposition doses in the human respiratory tree of electronic cigarette smokers. *Environ Pollut* 196: 257-267
- 47 McAuley TR, Hopke PK, Zhao J & Babaian S (2012) Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol* 24: 850-857

- 48 Morgan DL, Flake GP, Kirby PJ & Palmer SM (2008) Respiratory toxicity of diacetyl in C57BL/6 mice. *Toxicol Sci* 103: 169-180
- 49 Morgan DL, Jokinen MP, Price HC, Gwinn WM, Palmer SM & Flake GP (2012) Bronchial and bronchiolar fibrosis in rats exposed to 2,3-pentanedione vapors: implications for bronchiolitis obliterans in humans. *Toxicol Pathol* 40: 448-465
- 50 Orth B & Töppich J (2015) Rauchen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland 2014. Ergebnisse einer aktuellen Repräsentativbefragung und Trends. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln
- 51 Pisinger C & Dossing M (2014) A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med* 69: 248-260
- 52 Schaller K, Braun S, Kahnert S, Viarisio V & Pötschke-Langer M (2015) Use of electronic cigarettes in Germany. Poster, vorgestellt am 19. März 2015 bei der 16th World Conference on Tobacco or Health, Abu Dhabi, Vereinigte Arabische Emirate
- 53 Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA & Beasley DM (2009) Diethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 47: 525-535
- 54 Schober W, Szendrei K, Matzen W, Osiander-Fuchs H, Heitmann D, Schettgen T, Jörres RA, & 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: 628-637
- 55 Schripp T, Markewitz D, Uhde E & Salthammer T (2013) Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* 23: 25-31
- 56 Smolinske SC, Spoerke DG, Spiller SK, Wruk KM, Kulig K & Rumack BH (1988) Cigarette and nicotine chewing gum toxicity in children. *Hum Toxicol* 7: 27-31
- 57 Tabakverordnung vom 20. Dezember 1977 (BGBl. I S. 2831), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 22. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2398) geändert worden ist
- 58 Talih S, Balhas Z, Salman R, Karaoghlanian N & Shihadeh A, „Direct Dripping“: a high-temperature, high-formaldehyde emission electronic cigarette use method. *Nicotine Tob Res*, online veröffentlicht am 11. April 2015 (im Druck)
- 59 Trehy ML, Ye W, Hadwiger ME, Moore TW, Allgire JF, Woodruff JT, Ahadi SS, Black JC & Westenberger BJ (2011) Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *J Liq Chromatogr Relat Technol* 34: 1442-1458
- 60 Trtchounian A & Talbot P (2011) Electronic nicotine delivery systems: is there a need for regulation? *Tob Control* 20: 47-52
- 61 Vakkalanka JP, Hardison LS, Jr. & Holstege CP (2014) Epidemiological trends in electronic cigarette exposures reported to U.S. poison centers. *Clin Toxicol (Phila)* 52: 542-548
- 62 Varughese S, Teschke K, Brauer M, Chow Y, van Netten C & Kennedy SM (2005) Effects of theatrical smokes and fogs on respiratory health in the entertainment industry. *Am J Ind Med* 47: 411-418
- 63 Wain AA & Martin J (2004) Can transdermal nicotine patch cause acute intoxication in a child? A case report and review of literature. *Ulster Med J* 73: 65-66
- 64 Wieslander G, Norbäck D & Lindgren T (2001) Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med* 58: 649-655
- 65 Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S & Talbot P (2013) Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* 8: e57987
- 66 Woolf A, Burkhardt K, Caraccio T & Litovitz T (1997) Childhood poisoning involving transdermal nicotine patches. *Pediatrics* 99: E4
- 67 Yingst JM, Veldheer S, Hrabovsky S, Nichols TT, Wilson SJ & Foulds J (2015) Factors associated with electronic cigarette users' device preferences and transition from first generation to advanced generation devices. *Nicotine Tob Res* 17: 1242-1246
- 68 Zhang G, Marshall AL, Thomas AL, Kernan KA, Su Y, LeBoeuf RC, Dong XR & Tchao BN (2011) In vivo knock-down of nicotinic acetylcholine receptor alpha1 diminishes aortic atherosclerosis. *Atherosclerosis* 215: 34-42
- 69 Zhu SH, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, 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-iii9.