

Aus der Medizinischen Klinik III
der Universität zu Lübeck
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Daniel Drömann

**Einflüsse der E-Zigarette, des Tabakerhitzers und der
Zigarette auf Hämodynamik, Arterielle Gefäßsteifigkeit,
Endotheliale Dysfunktion und Inflammationsreaktion**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von
Julia Theresia Benthien
aus Hamburg

Lübeck 2026

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Daniel Drömann

Co-Betreuer: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hermann Heinze

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.2026

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 03.03.2026

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Meiner Granny

Dr. med. Dorothea Piesbergen

geb. am 8. Mai 1938

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis.....	3
II Abkürzungsverzeichnis.....	6
III Abbildungsverzeichnis.....	9
IV Tabellenverzeichnis.....	12
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Nikotin.....	3
1.3 Devices der Nikotinapplikation und ihre Auswirkungen	5
1.3.1 Filterzigarette	5
1.3.2 E-Zigarette	8
1.3.3 JUUL™ – Repräsentantin einer E-Zigarette mit Pod-System	10
1.3.4 IQOS – Repräsentant der Tabakerhitzer.....	11
1.4 Inhalation von Kohlenstoffmonoxid	12
1.5 Hämodynamik.....	13
1.6 Arterielle Gefäßsteifigkeit.....	14
1.7 Endotheliale Dysfunktion.....	17
1.8 Inflammation	18
1.9 Zielsetzung und Forschungsfragestellungen der Arbeit	20
1.9.1 Entwicklung der Zielsetzung.....	20
1.9.2 Forschungsfragestellungen	21
2 Material und Methoden.....	22
2.1 Studiendesign	22
2.1.1 Versuchspersonenkollektiv	22
2.1.1.1 Einschlusskriterien	22
2.1.1.2 Ausschlusskriterien.....	22
2.1.2 Studienablauf	22
2.1.2.1 Eingangsuntersuchung und Einschluss der Versuchspersonen.....	22
2.1.2.2 Randomisierung.....	23
2.1.2.3 Ablauf eines Versuchstages	24
2.1.3 Ethik.....	28
2.1.3.1 Datenschutz.....	28
2.1.3.2 Ethikantrag.....	28
2.2 Aufbau und Funktionsweise der Devices.....	29
2.2.1 Zigarette	29

2.2.2	E-Zigarette	30
2.2.3	JUUL™	31
2.2.4	IQOS.....	32
2.3	Messmethoden	33
2.3.1	CO-Messung	33
2.3.2	Oszillometrische Blutdruckmessung	34
2.3.3	Messung der endothelialen vasodilatatorischen Funktion sowie der Arteriellen Gefäßsteifigkeit mit dem EndoPAT™2000-Gerät	35
2.3.3.1	Aufzeichnung der Pulswelle durch die Messsonden.....	35
2.3.3.2	Prinzip der EndoPAT™-Messung	36
2.3.3.3	Der reaktive Hyperämie Index (RHI)	37
2.3.3.4	Der Augmentationsindex (AI)	38
2.3.4	Labordiagnostik	39
2.3.4.1	Bestimmung der Konzentration des Cortisols im Serum.....	39
2.3.4.2	Blutbild.....	39
2.3.4.3	Gewinnung von Blutproben für weitere Analytik.....	39
2.3.4.4	Analyse verschiedener Zytokine mittels eines Multiplex-Assays	40
2.4	Auswertung.....	42
2.4.1	Statistische Methoden.....	42
3	Ergebnisse	45
3.1	Grundcharakteristika des Probandenkollektivs.....	45
3.2	CO-Messung.....	46
3.3	Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz.....	48
3.3.1	Veränderungen des systolischen Blutdrucks.....	49
3.3.2	Veränderungen des diastolischen Blutdrucks	51
3.3.3	Veränderungen des peripheren Pulsdrucks	53
3.3.4	Veränderungen der Herzfrequenz.....	54
3.4	Endo PAT™2000	56
3.4.1	Veränderungen des RHI.....	56
3.4.2	Veränderungen des lnRHI.....	59
3.4.3	Veränderungen des AI	61
3.4.4	Veränderungen des AI bei einer Herzfrequenz von 75 Schläge/min	62
3.5	Labordiagnostik.....	65
3.5.1	Veränderungen der Konzentration des Cortisols im Serum.....	65
3.5.2	Veränderungen im Blutbild	67
3.5.3	Analyse verschiedener Zytokine mittels eines Multiplex-Assays	74
4	Diskussion.....	82

5	Zusammenfassung.....	98
6	Literaturverzeichnis.....	100
7	Anhang	113
7.1	Probandenaufruf.....	113
7.2	Probandeninformation	114
7.3	Einverständniserklärung	117
7.4	Voruntersuchung	119
7.5	Fragebogen zum Rauchverhalten	123
7.6	Anforderungsbögen für das Labor.....	125
7.6.1	Voruntersuchung.....	125
7.6.2	Bestimmung des Cortisols	126
7.7	Standardisierter Versuchsablauf.....	127
7.7.1	Ablauf eines Untersuchungstages	127
7.7.2	Zeitpunkte der Blutentnahmen	129
7.7.3	Protokollblatt.....	130
7.8	Verschlüsselungscode für die eingefrorenen Blutproben	132
7.9	ELISA – Materialien und Durchführung	133
7.9.1	Liste aller Inhaltsstoffe des Pro Human Cytokine 8-plex Assay.....	133
7.9.2	Anleitung zur Durchführung des Pro Human Cytokine 8 plex Assay.....	133
7.10	Ethikantrag.....	150
7.11	Tabellen mit Originaldaten der Ergebnisse	152
8	Danksagung	188

II Abkürzungsverzeichnis

A

ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
AI	Augmentationsindex in %
AI@75	AI frequenzkorrigiert an HF 75/min
ANDS	alternative Nikotinabgabesysteme
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)

B

bpm	beats per minute = Herzschläge pro Minute
BfR	Bundesinstitut für Risikoforschung
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich

C

°C	Temperatur in Grad Celsius
ca.	circa, wie „annäherungsweise“
cGMP	cyklisches Guanosinmonophosphat
cm	Zentimeter
CO	Kohlenstoffmonoxid
COHb	Carboxyhämoglobin
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
cPP	Zentraler Pulsdruck
CRP	C-reaktives Protein

D

DBP	Diastolischer Blutdruck
DEBRA	Deutsche Befragung zum Rauchverhalten
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien

E

EDHF	endothelabhängiger hyperpolarisierender Faktor
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
eNOS	endotheliale NO-Synthase
et al.	et alia, wie „und andere“
etc.	et cetera, wie „und so weiter“
E-Zigarette	Elektronische Zigarette

F

FDA	U.S. Food and Drug Administration
-----	-----------------------------------

H

HF	Herzfrequenz
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse

HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HTP	Heated Tobacco Products
HZV	Herzzeitvolumen
I	
ICAM	Intrazelluläres Adhäsionsmolekül
IFN- γ	Interferon- γ
IL-6	Interleukin-6
ISH	isolierte systolische Hypertonie
K	
KHK	Koronare Herzkrankheit
L	
LDL	Low Density Lipoprotein
lnRHI	natürlicher Logarithmus des RHI
M	
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
MCP-1	Monozyten-Chemoattraktorprotein-1
MCSF	Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor
Min.	Minute
MRTTP	Tabakerzeugnis mit modifiziertem Risiko
MW	Mittelwert
N	
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthase
P	
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PAT	Peripherer arterieller Tonus
PAK	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ , Prostacyclin
PMI	Philip Morris International
ppm	parts per million
PVK	Peripherer Venenkatheter
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
R	
RHI	Reaktiver Hyperämie Index
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
rpm	rounds per minute = Umdrehungen pro Minute

S

s.

siehe

SBP

Systolischer Blutdruck

SEM

standard error of the mean, wie Standardfehler

SV

Schlagvolumen

T

™

trade mark, wie Handelsmarke

TNF- α

Tumornekrosefaktor α

U

u.a.

unter anderem

UKSH

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

V

vgl.

vergleiche

VOC

flüchtigen organischen Verbindungen

Z

z.B.

zum Beispiel

ZNS

Zentrales Nervensystem

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physischer und psychischer Aspekt der Tabakabhängigkeit (aus Tabakatlas-Deutschland 2020)	4
Abbildung 2: Windkesselfunktion der Aorta (aus http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/de/ ; 03/2022).....	15
Abbildung 3: Übersicht der Auswirkungen des Aerosols von E-Zigaretten (aus „Modeling Cardiovascular Risks of E-Cigarettes with Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Endothelial Cells“; Lee et al., 03/2022)	18
Abbildung 4: Studienablauf nach Cross-over-Studiendesign mit E-Zig (-) = E-Zigarette ohne Nikotin, Zig = Zigarette.....	24
Abbildung 5: Anbringen der Endo PAT™-Fingerkappen (aus Itamar User Manual; 03/2022)	26
Abbildung 6: Ablauf eines Versuchstages im Zeitstrahl (Min = Minuten).....	28
Abbildung 7: Aufbau einer Zigarette (aus Thieme RÖMPP online; 03/2022)	29
Abbildung 8: Aufbau einer E-Zigarette am Beispiel der eGo-T (aus DKFZ, Stabsstelle Krebsprävention; 03/2022)	30
Abbildung 9: Aufbau einer JUUL™ (aus https://kingcounty.gov/depts/health/tobacco/data/e-cigarettes.aspx ; 03/2022).....	31
Abbildung 10: Aufbau eines Tabakerhitzers der Marke IQOS (aus https://www.reuters.com/investigates/special-report/tobacco-iqos-science/ ; 03/2022)	32
Abbildung 11: CO-Messgerät Micro™ Smokerlyzer® (aus Bedfont® Scientific Ltd., England; 03/2022).....	33
Abbildung 12: Oberarm-Blutdruckmessgerät BU 510 von medisana® (https://www.medisana.de/Gesundheitskontrolle/Blutdruckmessgeraete/BU-510-Oberarm-Blutdruckmessgeraet.html ; 03/2022)	34
Abbildung 13: EndoPAT™2000-System (aus Itamar Medical Ltd, 2014; 03/2022)	35
Abbildung 14: Aufbau eines EndoPAT™-Sensors (bearbeitet; Ursprungsbild aus Itamar Medical Ltd, 2014;03/2022).....	36
Abbildung 15: EndoPAT™-Messung mit Darstellung der Areale zur Berechnung des RHI (aus Itamar Medical Ltd, 2014; 03/2022.....	37
Abbildung 16: Schematische Darstellung einer Pulswelle (aus International Journal of Vascular Medicine, 2012, 03/2022)	38
Abbildung 17: Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 8-plex Assay (https://www.bio-rad.com/de-de/sku/m50000007a-bio-plex-pro-human-cytokine-8-plex-assay?ID=m50000007a ; 03/2022).....	40
Abbildung 18: Schema zur Funktionsweise eines Multiplex-Assays (Ursprungsbild aus Dissertation „Immune mediators in samples of aqueous humor in patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis“; bearbeitet 03/2022	41
Abbildung 19: CO-Gehalt in der Ausatemluft in ppm basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	46
Abbildung 20: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den CO-Gehalt in der Ausatemluft basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	48
Abbildung 21: Peripherer Systolischer Blutdruck in mmHg basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	49
Abbildung 22: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den Systolischen Blutdruck basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	50
Abbildung 23: Peripherer diastolischer Blutdruck in mmHg basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	51

Abbildung 24: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den Diastolischen Blutdruck basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	52
Abbildung 25: Peripherer Pulsdruck in mmHg basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	53
Abbildung 26: Herzfrequenz in bpm basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	54
Abbildung 27: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Herzfrequenz basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	55
Abbildung 28: Reaktiver Hyperämie Index basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	56
Abbildung 29: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den Reaktiven Hyperämie Index basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	58
Abbildung 30: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	59
Abbildung 31: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den lnRHI basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	60
Abbildung 32: Augmentationsindex basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	61
Abbildung 33: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den Augmentationsindex basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	62
Abbildung 34: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 bpm basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	62
Abbildung 35: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den AI bei einer Herzfrequenz von 75 bpm basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	64
Abbildung 36: Konzentration des Cortisols im Serum basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	65
Abbildung 37: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf das Cortisol im Serum basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	66
Abbildung 38: Konzentration der Leukozyten basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	67
Abbildung 39: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Anzahl der Leukozyten basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	68
Abbildung 40: Konzentration der unreifen Granulozyten basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	68
Abbildung 41: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Anzahl der unreifen Granulozyten basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	69
Abbildung 42: Konzentration der neutrophilen Granulozyten basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	70

Abbildung 43: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Anzahl der neutrophilen Granulozyten basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	71
Abbildung 44: Konzentration der eosinophilen Granulozyten basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen.....	72
Abbildung 45: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Anzahl der eosinophilen Granulozyten basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	72
Abbildung 46: Konzentration der basophilen Granulozyten basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen	73
Abbildung 47: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Anzahl der basophilen Granulozyten basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	74
Abbildung 48: Konzentration des IL-2 im Plasma basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen.....	75
Abbildung 49: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Konzentration des IL-2 basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	76
Abbildung 50: Konzentration des IL-6 im Plasma basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen.....	76
Abbildung 51: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Konzentration des IL-6 basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	78
Abbildung 52: Konzentration des IL-8 im Plasma basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen.....	78
Abbildung 53: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Konzentration des IL-8 basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	79
Abbildung 55: Konzentration des TNF- α im Plasma basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen.....	80
Abbildung 56: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Konzentration des TNF- α basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	81

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Endoscore für die Interpretation der gemessenen RHI-Werte	37
Tabelle 2: Score zur Beurteilung des Augmentationsindex	39
Tabelle 3: Ergebnisse der Charakteristika der Versuchspersonen (Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung)	45
Tabelle 4: CO-Gehalt in der Ausatemluft - Mittelwert und SEM in ppm	152
Tabelle 5: CO-Gehalt in der Ausatemluft - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test.....	152
Tabelle 6: CO-Gehalt in der Ausatemluft - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen.....	152
Tabelle 7: CO-Gehalt in der Ausatemluft - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte.....	152
Tabelle 8: CO-Gehalt in der Ausatemluft - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit - Mittelwert und SEM in mmHg	153
Tabelle 9: Peripherer Systolischer Blutdruck - Mittelwert und SEM in mmHg.....	153
Tabelle 10: Peripherer Systolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen.....	154
Tabelle 11: Peripherer Systolischer Blutdruck - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test.....	154
Tabelle 12: Peripherer Systolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	154
Tabelle 13: Peripherer Systolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit - Mittelwert und SEM in mmHg.....	155
Tabelle 14: Peripherer Diastolischer Blutdruck - Mittelwert und SEM in mmHg	156
Tabelle 15: Peripherer Diastolischer Blutdruck - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test.....	156
Tabelle 16: Peripherer Diastolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen.....	156
Tabelle 17: Peripherer Diastolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	157
Tabelle 18: Peripherer Diastolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit - Mittelwert und SEM in mmHg.....	158
Tabelle 19: Peripherer Pulsdruck - Mittelwert und SEM in mmHg.....	159
Tabelle 20: Peripherer Pulsdruck - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test.....	159
Tabelle 21: Peripherer Pulsdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen	159
Tabelle 22: Peripherer Pulsdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	160
Tabelle 23: Peripherer Pulsdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit - Mittelwert und SEM in mmHg	161
Tabelle 24: Herzfrequenz - Mittelwert und SEM in Schläge pro Minute	162
Tabelle 25: Herzfrequenz - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test..	162
Tabelle 26: Herzfrequenz - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen	162
Tabelle 27: Herzfrequenz - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte.....	163
Tabelle 28: Herzfrequenz - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit - Mittelwert und SEM in Schläge pro Minute.....	164
Tabelle 29: Reaktiver Hyperämie Index - Mittelwerte und SEM.....	165
Tabelle 30: Reaktiver Hyperämie Index - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test.....	165

Tabelle 31: Reaktiver Hyperämie Index - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen.....	165
Tabelle 32: Reaktiver Hyperämie Index - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte.....	165
Tabelle 33: Reaktiver Hyperämie Index - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit.....	166
Tabelle 34: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index -Mittelwerte und SEM	166
Tabelle 35: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test.....	166
Tabelle 36: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen.....	167
Tabelle 37: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	167
Tabelle 38: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit.....	167
Tabelle 39: Augmentationsindex - Mittelwerte und SEM.....	168
Tabelle 40: Augmentationsindex - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly- Test.....	168
Tabelle 41: Augmentationsindex - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen	168
Tabelle 42: Augmentationsindex - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte.....	168
Tabelle 43: Augmentationsindex - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit.....	169
Tabelle 44: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schläge pro Minute - Mittelwerte und SEM	169
Tabelle 45: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test	169
Tabelle 46: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute - Post-hoc- Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen	170
Tabelle 47: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute - Post-hoc- Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	170
Tabelle 48: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute - Post-hoc- Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit	170
Tabelle 49: Mittelwerte mit Standardfehler der Konzentration des Cortisols im Serum in mmol/l	171
Tabelle 50: Cortisol-Konzentration - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung.....	171
Tabelle 51: Cortisol-Konzentration – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen	171
Tabelle 52: Cortisol-Konzentration – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	171
Tabelle 53: Cortisol-Konzentration – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	172
Tabelle 54: Laborwerte Blutbild – Mittelwerte und SEM	173
Tabelle 55: Leukozytenanzahl im Plasma - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	174
Tabelle 56: Leukozytenanzahl – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen	174
Tabelle 57: Leukozytenanzahl – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte.....	174
Tabelle 58: Leukozytenanzahl – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	175
Tabelle 59: Unreife Granulozyten - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung.....	175
Tabelle 60: Unreife Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen	175
Tabelle 61: Unreife Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte.....	176

Tabelle 62: Unreife Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	176
Tabelle 63: Neutrophile Granulozyten - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	176
Tabelle 64: Neutrophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen	177
Tabelle 65: Neutrophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	177
Tabelle 66: Neutrophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	177
Tabelle 67: Eosinophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen	178
Tabelle 68: Eosinophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	178
Tabelle 69: Eosinophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	178
Tabelle 70: Basophile Granulozyten - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	179
Tabelle 71: Basophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen	179
Tabelle 72: Basophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	179
Tabelle 73: Basophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	180
Tabelle 74: Laborwerte Inflammationsparameter – Mittelwerte und SEM	181
Tabelle 75: IL-2 im Plasma - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	182
Tabelle 76: IL-2 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen.....	182
Tabelle 77: IL-2 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	182
Tabelle 78: IL-2 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	183
Tabelle 79: IL-6 im Plasma - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	183
Tabelle 80: IL-6 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen.....	183
Tabelle 81: IL-6 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	184
Tabelle 82: IL-6 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	184
Tabelle 83: IL-8 im Plasma - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	184
Tabelle 84: IL-8 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen.....	185
Tabelle 85: IL-8 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	185
Tabelle 86: IL-8 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	185
Tabelle 87: TNF- α im Plasma - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	186
Tabelle 88: TNF- α im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen.....	186
Tabelle 89: TNF- α im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte	186
Tabelle 90: TNF- α im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt	187

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Im 21. Jahrhundert ist das Rauchen von Zigaretten nach wie vor die häufigste vermeidbare Todesursache weltweit^{1,2}. Zudem stellt das Tabakrauchen den bedeutendsten Risikofaktor für die frühzeitige Entstehung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung dar^{3,4}, die in Deutschland im Jahr 2021 mit 33,3 % aller Todesfälle wiederum die häufigste Todesursache war⁵. Wohingegen in mehreren Studien zu der konventionellen Zigarette bereits gezeigt wurde, dass das Rauchen über gesteigerten oxidativen Stress^{6,7}, Inflammation⁶, endotheliale Dysfunktion^{6,8} und erhöhten Blutdruck⁹ das Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen steigert, sind diese Daten hinsichtlich des Konsums alternativer Nikotinabgabesysteme (ANDS) aktuell begrenzt. Im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit, sollte die Forschung über die akuten und langfristigen kardiovaskulären Auswirkungen der ANDS daher eine dringliche Zielsetzung sein.

Aktuelle Studien weisen auf eine mögliche Risikoreduktion mittels der Nikotinapplikation ohne die Entstehung von Tabakrauch hin, so dass die Elektronische Zigarette (E-Zigarette) als eine gesündere Alternative zur Zigarette erscheinen könnte². In Fachkreisen gilt die E-Zigarette mittlerweile als weniger schädlich als die Zigarette, jedoch herrscht Uneinigkeit bei der Einschätzung des Ausmaßes der daraus resultierenden Schadensverminderung¹⁰. Eine weitere, vom Hersteller ebenfalls aufgrund der fehlenden Rauchentstehung als gesünder propagierte Alternative zu der Zigarette, ist der Tabakerhitzer.

In den vergangenen Jahren verzeichnete sich weltweit eine rapide Zunahme des Konsums der E-Zigaretten¹¹. Auch in Deutschland stieg die Prävalenz: Zum Jahresende 2022 hatte sich die Anzahl der regelmäßig Konsumierenden auf insgesamt 3,0 % innerhalb eines Jahres verdoppelt¹², wobei die E-Zigarette in Deutschland vorwiegend bei Rauchenden Verwendung findet, die ihren Konsum reduzieren oder beenden wollen^{13,14}. Unter den aktuell Rauchenden gaben 29,4 % an, schon einmal eine E-Zigarette probiert zu haben¹². Allerdings wurde in Deutschland bisher keine Empfehlung für die E-Zigarette als Hilfsmittel für den Rauchstopp ausgesprochen¹⁵, da es keinen Nachweis über ihre alleinige Wirksamkeit als ein solches gibt^{10,14} und zusätzlich die Diskussion über eine vermeintliche Risikoreduktion nicht abschließend geklärt ist. Zudem greift ein großer Anteil derer, die die E-Zigarette konsumieren, mindestens gelegentlich auch zur konventionellen Zigarette. Dieser duale Konsum gilt als problematisch, da die mögliche Risikoreduktion nur entsteht,

wenn die E-Zigarette die Zigarette vollständig ersetzt^{14,16}. Es gibt auch Hinweise darauf, dass der duale Konsum, ohne signifikante Reduktion des Zigarettenkonsums, zu erhöhter toxischer Belastung durch Schadstoffe gegenüber dem alleinigen Zigarettenkonsum führt¹⁷.

Jedoch auch der alleinige Konsum von E-Zigaretten und Tabakerhitzern gefährdet die Gesundheit. Zwar liegen die bekannten Schadstoffe im Aerosol dieser Devices in geringeren Mengen als im Tabakrauch vor, während des Verneblungsprozesses entstehen jedoch weitere gesundheitsschädliche, darunter krebserzeugende Substanzen, wie Acrolein, freie Radikale, Formaldehyd und Acetaldehyd, die bislang nicht umfassend untersucht sind⁴. Diese chemischen Reaktionen finden nicht nur bei Erhitzung des Liquids statt, sondern bereits bei Lagerung des Liquids bei Raumtemperatur, so dass nicht deklarierte Substanzen mit unbekanntem Gesundheitsrisiko entstehen¹⁷. Zudem gibt es aufgrund der bisher kurzen Verwendungszeit der E-Zigarette und des Tabakerhitzers noch keine Langzeitstudien, die die langfristigen Auswirkungen des Konsums untersucht haben. Insbesondere die mit dem Tabakrauchen assoziierten Erkrankungen, wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) sind erst nach Jahren wissenschaftlich zu erfassen.¹⁷ Ein bekanntes Beispiel einer E-Zigarette, die aufgrund ihrer großen Beliebtheit unter US-amerikanischen Jugendlichen bei gleichzeitig bestehender unzureichender Kenntnis über ihre Konsumentensicherheit starke Bedenken hinsichtlich gesundheitlicher Langzeitfolgen auslöste, stellt die JUUL™ dar¹⁸. Die JUUL™ ist eine moderne E-Zigarette, die insbesondere durch ihr schickes Design, die leichte Bedienung und diverse Geschmacksrichtungen für Jugendliche so interessant wurde, so dass das „JUULing“ unter US-amerikanischen Jugendlichen zum Synonym für den Konsum einer jeglichen E-Zigarette wurde^{19,20}. In den USA wurde und wird die JUUL™ noch heute für den starken Anstieg des E-Zigarettenkonsums unter Jugendlichen verantwortlich gemacht²¹. Auch in Deutschland, wo die JUUL™ den Markt für sich allerdings nicht erschloss, wurde ab 2021 ein Anstieg des Konsums von E-Zigaretten unter den jungen Leuten registriert. Der absolute Anteil der Konsumierenden lag Ende 2022 bei den 14- bis 17-Jährigen bei 2,5 % und bei den 18- bis 24-Jährigen bei 4,0 %¹². Ein Anteil, der Bedenken auslöst, da der E-Zigarettenkonsum für diese vulnerable Gruppe ein besonderes Risiko birgt: Der regelmäßige E-Zigarettenkonsum kann die Entwicklung des Gehirns und der Atemwege negativ beeinträchtigen. Zudem kann sich eine Nikotinabhängigkeit entwickeln,

die den Einstieg in den Tabakkonsum begünstigt¹⁰. Tatsächlich ist in Deutschland unter jungen Leuten ein zunehmender Tabakkonsum zu beobachten: Im Jahr 2022 hat sich der Anteil der rauchenden 14- bis 17-Jährigen von 8,7 % auf 15,9 % beinahe verdoppelt und stieg auch bei den 18- bis 24-Jährigen von 36,1 % auf 40,8 % im Vergleich zum Vorjahr an²².

Ein neuer Typ unter den Tabakprodukten, der in Deutschland seit Juni 2016 erhältlich ist und vor allem unter jungen Menschen verwendet wird²³, ist der Tabakerhitzer. Hierbei wird der Tabak elektronisch auf bis zu 350 °C erhitzt, wobei dieser laut dem Hersteller der IQOS, des in Deutschland populärsten Modells der Tabakerhitzer, nicht verbrannt werde und somit kein schädlicher Tabakrauch entstehe²⁴. In Deutschland war der Anteil derer, die jemals einen Tabakerhitzer verwendeten innerhalb von fünf Jahren von 1,8 % auf 6 % zum Ende des Jahres 2022 gestiegen, obgleich zum selben Zeitpunkt lediglich 0,6 % einen Tabakerhitzer regelmäßig konsumierten²². Der Hersteller Philip Morris International (PMI) postuliert weniger krebserregender Substanzen im Aerosol der IQOS als im Rauch der Zigarette und wirbt mit entsprechend verringerten Gesundheitsrisiken²⁴. Tatsächlich fanden industrieunabhängige Studien heraus, dass die Belastung durch die Hauptschadstoffe des Tabakrauches beim Konsum der IQOS geringer als beim Rauchen sind, jedoch ist auch für diese Produktkategorie aktuell unklar, inwiefern sich die geringere Schadstoffbelastung in eine reduzierte Gesundheitsgefährdung überträgt^{25,26}. Zudem wurden auch im Aerosol von Tabakerhitzern schädliche Bestandteile nachgewiesen, inklusiver solcher Substanzen, die im Tabakrauch nicht vorkommen und deren Auswirkungen aktuell noch unerforscht sind¹⁷. Im Hinblick auf die kardiovaskulären Auswirkungen der IQOS ist die Studienlage bisher eingeschränkt. Allerdings wurde auch nach dem Konsum der IQOS ein Anstieg der arteriellen Gefäßsteifigkeit²⁷, sowie eine Zunahme des oxidativen Stress und das Entstehen endothelialer Dysfunktion beobachtet. Ereignisse, die als Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen gelten²⁸.

1.2 Nikotin

Nikotin ist ein, in den Blättern der Tabakpflanze vorkommendes Alkaloid mit pharmakologischer Wirkung, das sowohl stimulierend als auch hemmend auf die Neurone des vegetativen Nervensystems wirkt²⁹. Die Resorption des Nikotins in den menschlichen Körper ist abhängig vom pH-Wert des Transportmediums und erfolgt in Form der freien Base gut über die Haut, die Schleimhäute, den Magen-Darm-Trakt und die Atemwege.

Einmal resorbiert, wirkt das Nikotin an den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren, die sich im zentralen Nervensystem (ZNS), im Nebennierenmark, an der motorischen Endplatte, sowie in den parasympathischen und sympathischen Ganglien befinden. Hierbei stimuliert es die parasympathischen Ganglien und hemmt die sympathischen Ganglien in ihrer Aktivität. Die Wirkung ist dabei dosisabhängig: in geringer Dosierung wirkt es als Stimulans, führt in mittlerer Dosierung zur Entspannung und kann in hoher Dosierung aufgrund der Blockade der Ganglien toxisch wirken³⁰. Im Hinblick auf den Tabakkonsum ist Nikotin der Inhaltsstoff des Tabaks, der das Suchtpotential auslöst³¹ (s. Abbildung 1).

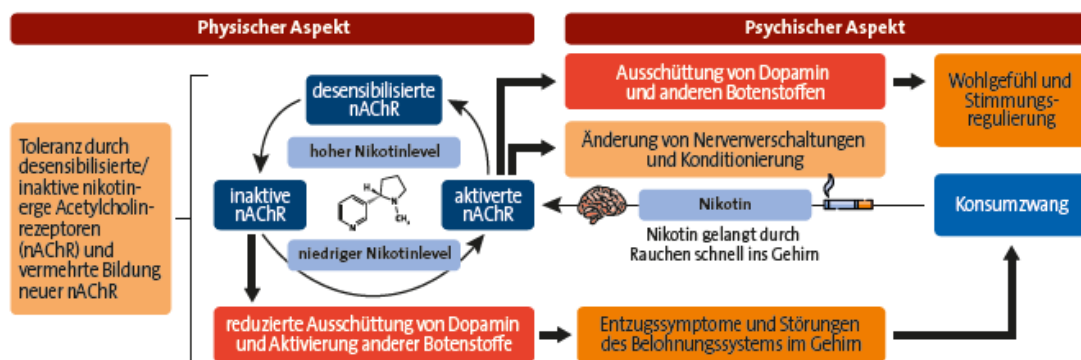


Abbildung 1: Physischer und psychischer Aspekt der Tabakabhängigkeit (aus Tabakatlas-Deutschland 2020)

Eine Steigerung des Konsumverhaltens, aus der schließlich eine Abhängigkeit resultieren kann, bedingt sich während des Nikotinkonsum durch den folgenden Wirkmechanismus: Durch die Aktivierung der nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren im ZNS löst Nikotin die Freisetzung der Neurotransmitter Serotonin und Dopamin aus, die zu einer Aktivierung des endogenen Belohnungssystems im Nucleus accumbens führen. Entscheidend ist der dabei entstandene Lerneffekt, der zur psychischen Suchtbildung beiträgt. Bei inhalativer Aufnahme flutet das Nikotin verhältnismäßig schnell, innerhalb von 10 - 20 Sekunden im ZNS an, so dass hierbei im Vergleich zu anderen Arten des Tabakkonsums, wie z.B. das Kauen oder Schnupfen des Tabaks, das höchste Suchtpotential besteht³². Die so entstandene Abhängigkeit vom Nikotin führt dazu, dass viele Raucher trotz einer bereits bestehenden Folgeerkrankung und dem Wissen über das Schadenspotential des Nikotins weiterrauchen⁴. Neben der Tatsache, dass Nikotin abhängig macht, werden weitere relevante Auswirkungen vermutet. Es scheint die Entstehung von Atherosklerose zu beschleunigen, indem es eine Hyperlipidämie auslöst, die Endothelzellen schädigt und thrombotische Ereignisse begünstigt^{6,33}. Auch gibt es Hinweise darauf, dass Nikotin eine Insulinresistenz fördert und dadurch das Risiko für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes

steigert³³. Zudem begünstigte Nikotin in vitro und in vivo in tierischen Zellen unterschiedliche Mechanismen, die das Tumorwachstum fördern³⁴. Jedoch wurde bisher noch kein Nachweis dieser Abläufe in menschlichen Zellen erbracht³⁵. Für diese Arbeit sind vor allem die Auswirkungen des Nikotins auf das Herz-Kreislauf-System von Relevanz. Der Nikotinkonsum führt unabhängig von der Art der Verabreichung zu einer kurzfristigen Steigerung der Herzfrequenz auf bis zu 10-15 bpm unmittelbar nach dem Konsum und zu einer vorübergehenden Steigerung des Blutdruckes um 5-10 mmHg. Das Herzzeitvolumen steigt infolge der erhöhten Herzfrequenz, der gesteigerten Herzkontraktilität und der verstärkten Herzfüllung bedingt durch die systemische Venenkonstriktion^{2,36,37}. Diese lässt sich anhand der Vasokonstriktion der peripheren Blutgefäße inklusive der Herzkranzgefäße bedingt durch das Nikotin erklären. Aufgrund des verringerten Blutflusses in den mikrovaskulären Kapillarbetten, kann es zu Wundheilungsstörungen, Makuladegeneration, fortschreitender Nierenerkrankung und Funktionsstörungen der Plazenta während der Schwangerschaft kommen². Von weiterer Relevanz für diese Arbeit ist die Fähigkeit des Nikotins, in ausreichend hoher Dosierung, die Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HPA) zu aktivieren und somit über die Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) einen Anstieg des Cortisols als eine Komponente der physiologischen Reaktion auf Stress auszulösen³⁸⁻⁴⁰. Der Nikotinkonsum und das Rauchen werden des Öfteren als Synonym verwendet, obwohl es einer separaten Betrachtung der unterschiedlichen Konsumarten bedarf. Während das Nikotin als pharmakologisch wirksamer Inhaltsstoff primär für die Entstehung einer physischen Abhängigkeit verantwortlich ist, entstehen durch den Verbrennungsprozess einer Zigarette, durch das Erhitzen eines Tabaksticks, sowie durch das Verdampfen von Liquid weitere Bestandteile mit gesundheitsschädlicher Wirkung, die im Folgenden betrachtet werden sollen.

1.3 Devices der Nikotinapplikation und ihre Auswirkungen

1.3.1 Filterzigarette

Die Filterzigarette ist ein klassisches Produkt der Tabakerzeugnisse, bei dem der Tabak in fermentierter und getrockneter Form zu einem schlanken Zylinder gerollt vorliegt. Konsumiert wird die Zigarette durch Anzünden eines Endes der Zigarette, so dass sich eine Glut bildet und der entstehende Rauch über das andere Ende inhaliert werden kann. Über die Lunge gelangen die Inhaltstoffe des Tabakrauches in den Blutkreislauf, verteilen sich darüber im gesamten Körper und schädigen auf diese Weise nahezu jedes Organ des Körpers^{4,41}. Der Tabakrauch enthält über 5.300 chemische Substanzen, die zum Großteil

Verbrennungsprodukte des Tabaks sind von denen ca. 250 Stoffe als giftig und inzwischen mehr als 90 Stoffe als karzinogen oder als möglicherweise karzinogen eingeschätzt werden^{2,4,42,43}. Die Gefährdung der Gesundheit entsteht nicht nur durch die einzelnen Stoffe des Tabakrauches selbst, sondern durch das komplexe Stoffgemisch. Die Wechselwirkungen der zahlreichen Substanzen untereinander führen zu einer Verstärkung ihrer schädlichen Wirkung⁴. Das Rauchen von Filterzigaretten ist unbestritten einer der schädlichsten Faktoren für die menschliche Gesundheit, die führend durch Krebserkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen beeinträchtigt wird⁴⁴. Die karzinogenen Schadstoffe im Tabakrauch gehören zu unterschiedlichen chemischen Klassen, darunter polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), N-Nitrosamine, aromatische Amine, Aldehyde, flüchtige organische Kohlenwasserstoffe und Metalle^{42,45}. Diese Karzinogene binden teilweise direkt, oder nach stattgehabter metabolischer Aktivierung kovalent an die DNA und bilden dort sogenannte DNA-Addukte, die für den karzinogenen Prozess von zentraler Bedeutung sind. Persistieren diese DNA-Addukte aufgrund ineffizienter zellulärer Reparatursysteme, können sie zu dauerhaften Schäden durch Mutationen jener Gene führen, die das Zellwachstum kontrollieren. Dies sind Mutationen, die über die Aktivierung der Onkogene, die das Zellwachstum von Krebszellen fördern und über die Inaktivierung der Tumorsuppressorgene, die die Zellvermehrung bremsen, zur Entartung einer Zelle zu einer Krebszelle führen können. Durch die unkontrollierte Vermehrung dieser geschädigten Zellen, kommt es zur Entstehung eines Tumors^{4,46}. Neben der Einleitung der Karzinogenese fördern die Schadstoffe im Tabakrauch auch die Progression. So treten nahezu alle malignen Tumore bei Rauchern häufiger auf als bei Nichtrauchern⁴⁶. Eine Assoziation der Karzinogenese mit dem Rauchen besteht nach aktuellem Wissensstand für mindestens zwölf Krebsarten. Das Lungenkarzinom weist hierbei den stärksten direkten Zusammenhang mit dem Rauchen auf, da das Zigarettenrauchen die Hauptursache für die Entstehung des Lungenkarzinoms darstellt^{42,47}. Ca. 85 % aller Lungenkrebs bedingten Todesfälle in Deutschland werden durch das Rauchen verursacht^{41,48}. Neben dem Krebs ist auch die Entstehung einer COPD in den meisten Fällen in Deutschland bzw. der westlichen Welt die Folge eines regelmäßigen Zigarettenkonsums. So haben ca. 90 % aller COPD-Erkrankten einmal geraucht oder konsumieren noch aktuell. Durch regelmäßiges Rauchen wird in der Lunge ein Ungleichgewicht zwischen destruktiven Proteasen und protektivem Antitrypsin induziert. Es kommt zudem zu einer intrapulmonalen Vermehrung von T-Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen, die

eine Entzündungsaktivität mit destruierenden Prozessen an den Bronchiolen und den Alveolen auslösen⁴⁹. Auch haben Rauchende ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Pneumonien, da die Erreger ein für ihre Ausbreitung und Vermehrung begünstigtes Milieu vorfinden: Die Funktion der Zilien des respiratorischen Epithels wird dauerhaft geschädigt, wodurch die bronchiale Clearance und auch der Zugriff des Immunsystems eingeschränkt ist⁴¹. Zudem beschleunigt das Rauchen die Progression interstitieller Lungenparenchymerkrankungen, wie z.B. die Lungenfibrose, da der Tabakkonsum Reparatur- und Heilungsprozesse verhindert und die Fibrogenese begünstigt⁴⁹.

Der Fokus dieser Arbeit soll jedoch auf den kardiovaskulären Auswirkungen liegen. Der inhalative Konsum von Zigaretten ist weltweit eine der Hauptursachen für das vorzeitige Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen^{1-3,42}. Die Schadstoffe im Tabakrauch stellen einen Hauptrisikofaktor für die Entstehung der atherosklerotischen Form der Arteriosklerose dar⁵⁰. Die Pathophysiologie ist hierbei multifaktoriell: Zum einen lösen die Schadstoffe eine Endotheliale Dysfunktion aus, die über die verminderte Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) durch die Endothelzellen und einer daraus resultierenden Abnahme der Freisetzung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) zu einer Verhinderung der bedarfsadaptierten Gefäßrelaxation führt, wobei diese verminderte Relaxationsfähigkeit mit einer Zunahme der Gefäßsteifigkeit einhergeht. Zum anderen kommt es durch den Tabakrauch zur Schädigung und Verdickung der Gefäßwand aufgrund der erhöhten Konzentration freier Radikale, die die Entstehung von oxidiertem Low Density Lipoprotein (LDL) mit direktem gefäßschädigendem Effekt fördern. Die in der Gefäßwand lokalisierten Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und ICAM-1 vermitteln eine Migration von Monozyten und Makrophagen in die Gefäßwand, wo sie durch die Freisetzung von Zytokinen eine Entzündungsreaktion auslösen und zusätzlich einen Proliferationsreiz für die glatte Muskulatur liefern. Zudem bedingt die reduzierte NO-Freisetzung eine vermehrte Bildung von Lipidperoxide, die ähnlich dem LDL einen direkten gefäßwandschädigenden Effekt haben. Ein weiterer Faktor ist die Plaquebildung. Das Rauchen führt zu einem Anstieg des Fibrinogens und einer Abnahme der Fibrinolyse, wodurch es, einhergehend mit dem Mangel an cGMP zu einer vermehrten Thrombozytenaggregation kommt, die aufgrund ihres prokoagulatorischen Effektes zur Plaquebildung führt und die Entstehung von Thrombosen fördert. Zusätzlich führt die bei Rauchern erhöhte Blutkonzentration des Kohlenstoffmonoxids (CO) zur Vasokonstriktion⁵⁰⁻⁵². Eine relevante Folge, der im Rahmen

der Atherosklerose verengten und geschädigten Blutgefäße, ist die Minderperfusion der Organe. So erhöht der regelmäßige Zigarettenkonsum deutlich das Risiko für akute koronare und zerebrovaskuläre Ereignisse, einschließlich dem Myokardinfarkt, dem plötzlichen Herztod, sowie dem ischämischen als auch dem hämorrhagischen Schlaganfall². Zudem ist das Risiko für die Entstehung chronischer kardiovaskulärer Erkrankungen, wie die Koronare Herzkrankheit (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und die Arterielle Hypertonie inklusive ihrer chronischen Folgeerkrankung, erhöht⁵⁰. Diese Auswirkungen führen zum Fortschreiten einer Herzinsuffizienz, einer chronischen Nierenerkrankung und steigern die kardiovaskuläre Mortalität von Menschen mit einer chronischen Nierenerkrankung. Darüber hinaus begünstigt der inhalierte Zigarettenrauch die Verschlechterung einer stabilen Angina pectoris, einer intermittierenden Claudicatio intermittens, einer vasospastischen Angina pectoris und die Entstehung einer Restenose nach Thrombolyse oder Angioplastie der koronaren oder peripheren Arterien. Zudem erhöht sich das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln². Aktuelle Übersichtsarbeiten haben die folgenden Mechanismen identifiziert, die für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen durch das Rauchen von Zigaretten ursächlich seien: oxidative Schädigung, endotheliale Schädigung und Dysfunktion, verstärkte Thrombose, chronische Entzündung, hämodynamischer Stress, nachteilige Auswirkungen auf Blutfette, Insulinresistenz und Diabetes, verminderte Sauerstoffversorgung durch die Erythrozyten und Herzrhythmusstörungen^{6,43,53-55}. Als für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen relevantesten Inhaltsstoffe im Tabakrauch gelten: oxidierenden Chemikalien, CO, flüchtige organische Verbindungen, Feinstaub, Schwermetalle und Nikotin^{42,43}.

1.3.2 E-Zigarette

Seit Einführung der ersten Generation in China 2003 wurde die E-Zigarette im Jahr 2007 auch auf dem europäischen und amerikanischen Markt eingeführt und wird seither kontinuierlich weiterentwickelt, so dass bereits die vierte Generation auf dem Markt ist^{4,56}. Die E-Zigarette ist ein elektrisches Nikotinapplikationsgerät, welches mittels eines Heizelementes das Liquid erwärmt und zu einem Aerosol verdampft, das dann inhaliert wird. Dies erklärt, warum der E-Zigarettenkonsum auch als „Dampfen“ bezeichnet wird⁵⁷. Die Zusammensetzung des Liquids ist variabel, da sie abhängig von dem jeweiligen Produkt ist. Die Hauptbestandteile eines jeden Liquids sind die Trägerstoffe Propylenglykol und Glycerin, die der Erzeugung des Aerosols dienen und als Träger für Aromen und Nikotin fungieren⁵⁸. Die Nikotinmenge, die ins Aerosol gelangt, ist abhängig von der Menge des

Nikotins sowie dem Mischungsverhältnis von Propylenglykol und Glycerin im Liquid, dem E-Zigarettentyp, der Leistung der E-Zigarette, und nicht zuletzt auch von der Zuglänge und der Zughäufigkeit. Nikotin kann zudem leichter inhaliert werden, wenn es im Liquid als Salz vorliegt⁴. Das Abhängigkeitspotential von Nikotin ist bei den modernen E-Zigaretten vergleichbar hoch, wie das beim Rauchen, wobei es alternativ auch nikotinfreie Liquids gibt. Obgleich aktuell noch keine Studien über die gesundheitlichen Auswirkungen des Langzeitgebrauchs der E-Zigaretten vorliegen^{14,59-62} und die akuten Auswirkungen des E-Zigarettenaerosols auf den Menschen bisher nur unzureichend untersucht wurden, ist aufgrund der auf Zell- und Tierversuchen basierenden Studien anzunehmen, dass die regelmäßige Inhalation des Aerosols verschiedene gesundheitsschädliche Effekte hat. Demnach wirkt das Aerosol zytotoxisch, führt zu oxidativem Stress, schädigt die Blutgefäße sowie die DNA und schwächt zudem die Immunfunktion der Lunge³³. So verringert das Aerosol der E-Zigaretten bei Mäusen die Effizienz des Immunsystems, was sich in einer erhöhten Anfälligkeit für Influenza-A-Infektionen und Streptokokken-Pneumonien zeigte⁶³. Im Aerosol ließen sich Schadstoffe nachweisen, die entstehen, wenn Glycerin, Propylenglykol und Aromen wie beim E-Zigarettenkonsum erhitzt werden⁴. Dabei entstehen Carbonylverbindungen wie Formaldehyd, Acetaldehyd und Acrolein mit gesundheitsschädlicher und teilweise karzinogener Wirkung⁴. In Ergänzung zu den Zell- und Tierversuchen gibt es kürzlich veröffentlichte Kohortenstudien, die anhand kumulierter Forschungsergebnisse, erste Daten über die Auswirkungen am Menschen veröffentlichten. Daraus ging hervor, dass der E-Zigarettenkonsum ein, im Vergleich zum Nichtrauchen erhöhtes Risiko für die Exacerbation eines Asthma bronchiale⁶⁴, die Entstehung einer COPD⁶⁵ oder einer Herz-Kreislauf-Erkrankung^{66,67} mit sich bringen könnte. Eine, Anfang des Jahres 2024 veröffentlichte Meta-Analyse zeigte anhand gepoolter Odds Ratios, dass es hinsichtlich des Risikos für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zwischen dem Konsum der Zigarette und der E-Zigarette keinen Unterschied gebe, wohingegen das Risiko für ein Asthma bronchiale oder eine COPD im Vergleich beider Devices für die E-Zigarette geringer ausfiel als für die Zigarette. Der duale Konsum hatte im Vergleich zum alleinigen Zigarettenkonsum hinsichtlich der Entstehung aller drei genannten Krankheitsbilder ein erhöhtes Risiko⁶⁸. Im Hinblick auf die Auswirkungen des Langzeitgebrauchs von E-Zigaretten auf das kardiovaskuläre System ist die Studienlage derzeit begrenzt, allerdings gibt es Hinweise auf akute schädliche Effekte, wie die Entstehung von oxidativem Stress und endothelialer Dysfunktion^{28,69,70}. Es ist daher davon auszugehen, dass E-Zigaretten ein

Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und vor allem für Menschen mit bereits bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen bergen⁵². Auch kommt es nach dem Konsum kurzfristig zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdruckes⁴. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse kam jedoch zu dem Schluss, dass sich trotz dieser akuten negativen Auswirkungen, Vorteile für die Blutdruckregulierung ergeben, wenn die konsequente Umstellung vom Tabakkonsum auf den E-Zigarettenkonsum erfolgt⁷¹. Damit einhergehend sind die Ergebnisse einer experimentellen Studie, die bei gesunden Rauchenden eine signifikante Verbesserung der Endothelfunktion und der Gefäßsteifigkeit innerhalb eines Monats nach dem Wechsel vom Tabakrauchen auf den alleinigen Konsum der E-Zigarette zeigten⁷².

1.3.3 JUUL™ – Repräsentantin einer E-Zigarette mit Pod-System

Die JUUL™ ist einer der bekanntesten E-Zigaretten mit Pod-Nachfüllsystem. Im Jahr 2018, bereits drei Jahre nach ihrer Markteinführung, war die E-Zigarette der Marke JUUL™ mit einem Marktanteil von 76 % des amerikanischen Einzelhandelsmarktes für E-Zigaretten die am häufigsten gekaufte E-Zigarette in den USA^{20,73}. Der „Pod“ ist eine mit Liquid gefüllte Einwegkartusche, wobei das Nikotin in Form eines Nikotinsalzes vorliegt. Dies stellt einen wichtigen Unterschied zu den herkömmlichen E-Zigaretten dar, weil das Nikotin im Salz in seiner protonierten Form, als sogenanntes gebundenes Nikotin vorliegt, anstatt des üblich verwendeten freien Nikotins in seiner deprotonierten Form⁷⁴. Im Gegensatz zum freien Nikotin, das aufgrund seiner atemwegsreizenden Wirkung den Nikotinkonsum mittels der gewöhnlichen E-Zigarette limitiert, hat das gebundene Nikotin aus dem Aerosol der JUUL™ eine geringere Reizwirkung auf die Atemwege und kann tiefer inhaliert werden, so dass größere Nikotinmengen aufgenommen werden und dadurch ein höheres Abhängigkeitspotential entsteht^{75,76}. Hinzu kommt, dass die Nikotinsalze schneller resorbiert werden, was zu einem Nikotinpeak im Blut bereits 5 Minuten nach dem Konsum der JUUL™ führt⁷³, wobei das Nikotin im Blut einen vergleichbar hohen Spiegel wie nach dem Konsum einer konventionellen Zigarette erreicht. Die Urinkonzentrationen des Cotinins, Hauptabbauprodukt des Nikotins war bei US-amerikanischen Jugendlichen, die die JUUL™ konsumierten höher als bei den rauchenden Jugendlichen⁷⁷. Die in den USA verwendete Nikotinkonzentration des JUUL™-Pods ist mit 59 mg/ml jedoch auch deutlich höher⁷³, als die in der Europäischen Union zugelassene Konzentration von max. 20 mg/ml⁷⁸. Aufgrund der hohen Anzahl an US-amerikanischen Jugendlichen, die die JUUL™ konsumierten, warnten Experten vor dem gesteigerten Nikotinkonsum innerhalb der

Jugend, da dieser die Gehirnentwicklung negativ beeinträchtigt⁷⁹ und zu einer zunehmenden Nikotinabhängigkeit führe⁷⁶. Einige Studien wiesen zudem auf mögliche Schädigungen des Erbguts durch den Konsum sowie auf das Austreten schädlicher Chemikalien aus den Pods hin. Aufgrund mangelnder Sicherheitsstandards des Herstellers sprach die US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) im Juni 2022 ein Verkaufsverbot der JUUL™ aus⁸⁰. Die FDA setzte später ihre Anordnung wieder aus, vor dem Hintergrund, dass es wissenschaftliche Fragen zur JUUL™ gebe, die eine zusätzliche Prüfung erforderlich machten⁸¹.

1.3.4 IQOS – Repräsentant der Tabakerhitzer

IQOS, ein Akronym stehend für „*I Quit Ordinary Smoking*“ ist ursprünglich eine Produktbezeichnung für E-Zigaretten und Tabakerhitzer des Konzerns Philip Morris International (PMI), wobei der Begriff IQOS mittlerweile allein als Synonym für den Tabakerhitzer dieser Marke verwendet wird. Der Slogan fordert zum Abwenden vom konventionellen Rauchen auf und weist auf eine rauchfreie Alternative der Nikotinapplikation mittels des Tabakerhitzers hin. Es wird hierbei echter Tabak verwendet, der aber anders als bei der Zigarette nicht verbrannt, sondern auf 250 – 350 °C erhitzt wird. Aufgrund ihrer Funktionsweise wird die IQOS in die Gruppe der Heated Tobacco Products (HTP) eingeordnet und der Konsum auch als „Heaten“ bezeichnet. Der Hersteller vermittelt den Konsumierenden, dass die ausbleibende Verbrennung des Tabaks besser für ihre Gesundheit sei und wirbt mit Slogans wie „gleiches Ritual, weniger Schadstoffe“ und „95 % weniger Schadstoffe als die Zigarette“^{82,83}. Seit 2020 darf die IQOS, nach Genehmigung der FDA, als Tabakerzeugnis mit modifiziertem Risiko (MRTP) unter Angabe der verringerten Exposition benannt werden, jedoch mit der ergänzenden Erklärung, dass das Produkt weder sicher sei, noch die Gesundheitsrisiken verringere⁸⁴. Die Einschätzung über die Schadstoffe im Aerosol der HTP und ihrer möglichen Gesundheitsgefährdung ist zum aktuellen Zeitpunkt nur eingeschränkt möglich, da die Studien des Herstellers, die kritisch betrachtet werden sollten, die Studien unabhängiger Wissenschaftler in ihrer Anzahl übertreffen. Zudem sind die langfristigen gesundheitlichen Folgen des Konsums aufgrund des bisher kurzen Anwendungszeitraums seit der Markteinführung 2014 derzeit noch unbekannt. Die aktuelle Studienlage gibt wieder, dass die Menge der schädlichen Substanzen im Aerosol von HTP geringer ist als im Tabakrauch und die Konsumierenden somit einer niedrigeren Belastung mit Schadstoffen als beim Rauchen ausgesetzt sind¹⁸. Untersuchungen des Bundesinstituts für Risikoforschung (BfR) zeigten, dass die Emissionen

des HTP jener bekannten Substanzen, die wesentlich zum Gesundheitsrisiko beitragen, teilweise reduziert sind⁸⁵. Wohingegen das Aerosol eine vergleichbare Nikotinmenge wie Tabakrauch enthält⁸⁶, so dass der Konsum des HTP ein ähnliches Abhängigkeitspotential birgt²⁵, ergaben sich deutlich reduzierte Werte für mehrere karzinogene Substanzklassen. So waren die Emissionen von Carbonylverbindungen um etwa 80-90 %, die von flüchtigen organischen Verbindungen (VOC) um 90-99 % und die von tabakspezifischen Nitrosamine um 91-98 % im Vergleich zu handelsüblichen Zigaretten reduziert^{85,87}. Dennoch ist auch die Schadstoffbelastung durch den Konsum der HTP nicht zu vernachlässigen, da das Aerosol andere schädliche Substanzen enthalte, die im Tabakrauch nicht vorliegen und deren langfristigen Auswirkungen aktuell weitgehend unbekannt sind^{18,24}. Inwiefern die insgesamt geringere Schadstoffbelastung zu einer reduzierten Gefährdung der Gesundheit führen könnte, ist unklar^{25,57}. Im Hinblick auf die Auswirkungen des Konsums der HTP auf das Herz-Kreislauf-System, konnte eine kurzfristige Erhöhung des Blutdruckes, der Herzfrequenz, sowie der Arteriellen Gefäßsteifigkeit beobachtet werden²⁷. Eine andere Studie stellte signifikante Hinweise auf zunehmenden oxidativen Stress sowie auf das Entstehen einer endothelialen Dysfunktion nach Konsum des HTP fest⁸⁸. Diese Auswirkungen gelten als Risikofaktoren für die langfristige Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen²⁸.

1.4 Inhalation von Kohlenstoffmonoxid

Das bei der unvollständigen Verbrennung von organischen Stoffen entstandene Kohlenstoffmonoxid (CO), ein farb-, geruch- und geschmackloses Gas, wird durch das Rauchen inhaliert und tritt sofort ins Blut über. Dort wirkt es aufgrund seiner ca. 250-fach stärkeren Affinität als Sauerstoff zu den Hämoglobinmolekülen toxisch, indem es durch Bindung der Sauerstoffbindungsstellen des Hämoglobinmoleküls den Sauerstofftransport des jeweiligen Erythrozyten blockiert. Das auf diese Weise entstandene Carboxyhämoglobin (CO-Hb) steht dem Organismus nicht mehr zur Sauerstoffversorgung zur Verfügung. Zudem verhindert es die Freisetzung der gebundenen Sauerstoffmoleküle, was in einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve sichtbar wird. Zusätzlich kommt es durch das CO zur Blockade der Atmung auf zellulärer Ebene: Die Bindung des CO an Komplex IV der Atmungskette führt zur Entstehung toxischer Sauerstoffradikale mit organschädigender Wirkung⁸⁹. Der durch die Inhalation von CO verursachte Sauerstoffmangel kann zu Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Benommenheit, Pulsbeschleunigung und Beeinträchtigung des Sehvermögens führen.

Während einer Schwangerschaft gefährdet die CO-Inhalation den Fetus⁹⁰. Im Extremfall kann es bei hohen CO-Konzentrationen, die insbesondere im Rauch der Wasserpfeife durch das Verschwelen der Kohle entstehen, zu einer Intoxikation mit Kohlenstoffmonoxid kommen. Diese führt zur Hypoxie des Gewebes, wobei vor allem das Gewebe des Herz-Kreislauf-Systems und des Nervensystems betroffen ist⁴. Die akuten Folgen sind ein anaerober Stoffwechsel des Gewebes mit Laktatanstieg, eine daraus resultierende Azidose und schließlich der Zellertergang⁸⁹. Die physiologischen Werte des CO-Hämoglobins liegen bei Nichtrauchenden bei max. 1,2 % und bei Rauchenden bei max. 8,2 %⁹¹. Die chronische Exposition gegenüber CO kann bei starken Rauchenden, die mehr als 20 Zigaretten täglich konsumieren⁹² und bei denen die Konzentration des CO-Hämoglobins bis zu 10 % beträgt, zu einer funktionellen Anämie bis hin zu einer Hypoxämie führen. Die CO-assoziierte Hypoxämie verschlechtert bereits bestehende Erkrankungen wie die Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Claudicatio intermittens oder COPD⁴². Zudem können als Folge der Anämie auch Thrombosen auftreten, da der Versuch des Körpers, die Anämie mittels gesteigerter Synthese der Erythrozyten zu kompensieren, zu einer mit einer Hyperkoagulation einhergehenden, erhöhten Blutviskosität führt². Auf zellulärer Ebene führt das CO unter anderem zur Aktivierung von Neutrophilen, zur Proliferation von Lymphozyten, zur mitochondrialen Dysfunktion sowie zur Lipidperoxidation^{93,94}. Die Bildung von Sauerstoffradikalen, oxidativem Stress, Inflammation und Apoptose ist vergleichbar mit einem Reperfusionsschaden und ein wesentlicher Schädigungsmechanismus^{93,95,96}. Hinsichtlich der Auswirkungen des CO auf das Herz-Kreislauf-System deckt die aktuelle Studienlage jedoch auch widersprüchliche Erkenntnisse auf: Mehrere Studien deuten darauf hin, dass das CO neben seiner toxischen auch eine zytoprotektive Wirkung entfalten kann^{70,97}. Als regulatorisches Signalmolekül vieler zellulärer Prozesse vermag das CO, Entzündungen zu lindern^{98,99}, oxidativen Stress zu reduzieren¹⁰⁰ und Apoptose zu hemmen^{101,102}.

1.5 Hämodynamik

Die Hämodynamik beschreibt den Blutfluss im Gefäßsystem in Abhängigkeit von Gefäßtonus, Herzzeitvolumen, Blutdruck und Volumenstatus. Stabile hämodynamische Verhältnisse sind die Voraussetzung für eine adäquate Organperfusion, wobei die globale Steuerung hauptsächlich durch das vegetative Nervensystem erfolgt und zusätzlich noch eine lokale Anpassung durch Autoregulationsmechanismen bestimmter Organe stattfindet³². Die bedarfsgerechte Verteilung des Blutflusses wird über den Gefäßtonus

geregelt, der in den Arterien über ihren Durchmesser mittels einer myogenen Reaktion reguliert wird. Bei Erhöhung des transmuralen Druckes reagieren die Muskelzellen der Arterie mit einer Kontraktion, so dass sich der Strömungswiderstand erhöht und somit der Blutfluss weitgehend konstant gehalten wird. Bei der Gegenregulation übernimmt das Endothel eine relevante Funktion: Die Endothelzellen können durch mechanische Stimulation, Änderungen des Blutdruckes und der Scherkräfte registrieren, worauf sie mit der Synthese und Freisetzung relaxierender Faktoren, wie NO, Prostaglandin PGI₂ (PGI₂) und dem endothelabhängigen hyperpolarisierenden Faktor (EDHF), reagieren, die mittels Vasodilatation eine Reduktion der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes auslösen¹⁰³. Neben dem Gefäßtonus ist das Herzzeitvolumen (HZV) und der im Gefäß herrschende Druck für einen adäquaten Blutfluss relevant. Das HZV beschreibt jenes Volumen, welches pro Zeiteinheit vom linken Ventrikel ausgeworfen wird und ergibt sich aus dem Schlagvolumen (SV) und der Herzfrequenz (HF)³². Der arterielle Blutdruck ist der durch das Hochdrucksystem, den linken Ventrikel und die Arterien umfassende Kreislaufabschnitt, erzeugte Druck und ist direkt abhängig vom HZV und vom systemischen Gefäßwiderstand. Es erfolgt die Unterteilung in den systolischen und diastolischen Blutdruck, wobei der systolische Blutdruck durch die Auswurfkraft des linken Ventrikels erzeugt wird und vom HZV abhängt, wohingegen der diastolische Blutdruck durch die Windkesselfunktion der Aorta und den herznahen Arterien erzeugt wird und vom Gefäßwiderstand abhängt. Der optimale Wert des systolischen Druckes liegt bei ≤ 120 mmHg, des diastolischen Druckes bei ≤ 80 mmHg³². Hinsichtlich der Einschätzung des kardiovaskulären Risikos gilt der Blutdruckwert als unabhängiger Prädiktor^{27,104}. Der Pulsdruck, der der Blutdruckamplitude entspricht, wird zur Peripherie hin größer, da der systolische Druck durch Reflexion im Gefäßsystem zur Peripherie hin zu nimmt, wohingegen der diastolische Druck abnimmt³². Der zentrale Pulsdruck (cPP) dient als prädiktiver Wert für das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, wobei bei 50 mmHg ein klinisch bedeutsamer Schwellenwert liegt, da ab diesem Wert in mehreren Studien eine steile Zunahme der Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet wurde¹⁰⁵.

1.6 Arterielle Gefäßsteifigkeit

Die arterielle Elastizität wird definiert als relative Volumenänderung bezogen auf eine Änderung des Drucks in der Arterie¹⁰⁶. Jede Druckänderung ist mit einer Änderung der Wandspannung, d.h. der lokalen Elastizität der Arterie verbunden. Demzufolge hängt beim Gefäßgesunden die Steifigkeit der Aorta primär vom intraluminalen Druck ab¹⁰⁷, wobei die

elastische Eigenschaft der Aorta hauptsächlich von der strukturellen Zusammensetzung der aortalen Gefäßwand abhängt¹⁰⁸. Die intakte Elastizität der Aorta ist eine essenzielle Voraussetzung für die Windkesselfunktion. Diese sorgt für eine Dämpfung der, durch die pulsatile Herzkontraktion erzeugten Druckschwankungen und ermöglicht dadurch den Übergang in einen gleichmäßigen Blutfluss in der Mikrozirkulation während der Diastole¹⁰⁹ (s. Abbildung 2).

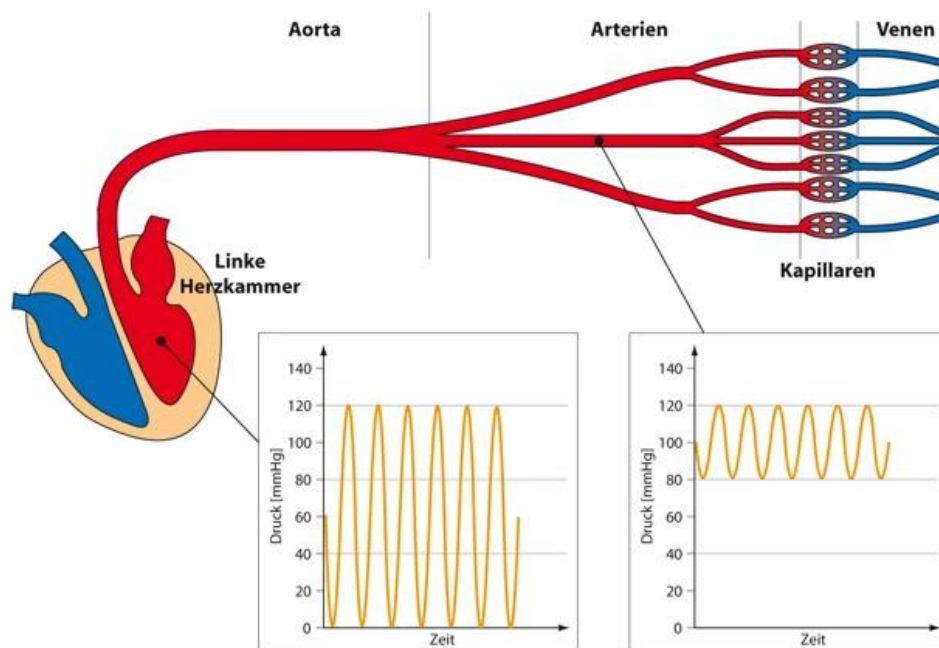


Abbildung 2: Windkesselfunktion der Aorta (aus <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/de/>; 03/2022)

Eine Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit der Aorta führt zu einer beeinträchtigten Dämpfungsfunktion. Dadurch wird eine verfrühte Rückkehr, der durch die Herzaktion entstandene und an der aortalen Gefäßwand reflektierten Pulswelle in die frühe Systole verursacht. Diese lagert sich auf die initiale systolische Druckerhöhung auf, erhöht damit den zentralen Pulsdruck und führt somit zu einem erhöhten systolischen Blutdruck^{107,110}. Die direkte Folge ist häufig eine isolierte systolische Hypertonie (ISH) bei erhöhtem systolischem und erniedrigtem diastolischem Blutdruck¹¹¹. Zudem kommt es zu einer erhöhten Nachlast des Herzens mit der Konsequenz einer Linksherzhypertrophie und Herzinsuffizienz, beeinträchtigter myokardialer Durchblutung bis hin zur subendokardialen Ischämie, sowie verstärkter Pulsationen in der Mikrozirkulation besonders von Gehirn und Niere mit erhöhtem Risiko für Schlaganfall, Demenz und Niereninsuffizienz¹¹². Die Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit beeinflusst ihrerseits die Herz-Kreislauf-Funktion negativ: Die Zunahme des Pulsdrucks, die Zunahme der kardialen Nachlast sowie die verminderte koronare Perfusion infolge der Senkung des diastolischen Blutdrucks tragen zur Steigerung

der kardiovaskulären Mortalität bei^{113,114}. Aufgrund der unabhängigen prognostischen Wertigkeit der arteriellen Gefäßsteifigkeit für die genannten kardiovaskulären Ereignisse, schätzen Experten die arterielle Gefäßsteifigkeit als Prädiktor für atherosklerotische Gefäßerkrankungen ein¹⁰⁷. Allerdings ist die Atherosklerose eine Erkrankung des Endothels, wohingegen die arterielle Gefäßsteifigkeit überwiegend durch pathologische Veränderungen der Media im Sinne einer Arteriosklerose charakterisiert ist. Pathophysiologisch zeigt sich die zunehmende arterielle Gefäßsteifigkeit in einer Abnahme und einer Fragmentierung des Elastins, sowie einem vermehrten Einbau von Kollagen in die Media, bis hin zur Kalzifikation der großen Arterien, wie die Aorta und auch die Karotiden¹⁰⁷. Als wesentliche Einflussgrößen gelten neben dem Effekt des Alterungsprozesses¹¹¹, genetische Faktoren, wie z.B. eine familiäre Disposition für Hypertonus, Diabetes, Herzinfarkt^{115,116} oder genetische Polymorphismen¹¹⁷; physiologische Faktoren, wie ein geringes Geburtsgewicht¹¹⁸ oder geringe körperliche Aktivität¹¹⁹, klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Adipositas, Diabetes, ein hoher Homocysteinspiegel, Hypercholesterinämie, Hypertonus und Rauchen^{120–123}; kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz, KHK und Schlaganfall^{124–127}; sowie primär nicht kardiovaskuläre Erkrankungen, wie terminale Niereninsuffizienz, systemischer Lupus erythematodes, systemische Vaskulitis oder rheumatoide Arthritis^{128,129}. Die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen hat zunehmend an Bedeutung gewonnen, wobei die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), ein direktes Maß für die regionale arterielle Gefäßsteifigkeit, als Goldstandard gilt¹³⁰. Die PWV entspricht der Geschwindigkeit mit der sich die, durch die systolische Kontraktion entstandene Druckwelle entlang der Arterien ausbreitet und steht dabei in inverser Beziehung zur Elastizität der Arterie, so dass die PWV in steiferen Gefäßen höher ist. Aufgrund der physiologisch zunehmenden Steifigkeit der Arterien von proximal nach distal, ist die PWV in der ascendierenden Aorta bei jungen Menschen mit ca. 4-5 m/s am niedrigsten und steigt peripher in der A. iliaca auf ca. 8-9 m/s an¹¹¹. Als Grenzwert für das Vorliegen eines Endorganschadens gelten 10 m/s¹³¹. Zwei weitere relevante Parameter der Pulswellenanalyse sind der Augmentationsindex (AI) sowie der zentrale Pulsdruck (cPP). Wohingegen die Auswertung der PWV bei älteren Menschen zielführender ist, hat der AI eine hohe Wertigkeit für die Bestimmung des biologischen Gefäßalters junger Menschen, da in der 2. – 5. Lebensdekade ein steiler Anstieg des AI zu erwarten ist und somit ein geringer Anstieg des Lebensalters bereits in

einem verhältnismäßig großen Anstieg des AI resultiert¹¹⁰. Die frühe Detektion funktioneller Veränderungen der Gefäßsteifigkeit mittels der Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit ist ein sehr sensitives Werkzeug in der Präventionsmedizin¹³². In der vorliegenden Studie wurde aufgrund des jungen Alters der Versuchspersonen für die Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit die Messung des AI angewandt, die im Abschnitt „Material und Methoden“ genauer erläutert wird.

1.7 Endotheliale Dysfunktion

Als Endotheliale Dysfunktion wird eine Funktionsstörung des Endothels bezeichnet, die multiple Funktionsbereiche des Endothels wie die Regulierung der Gefäßpermeabilität und -weite, die Modulation der Monozyten- und Leukozytenadhäsion, sowie der Thrombozytenaggregation und -adhäsion betrifft. Eine wichtige Funktion hat die Regulierung des Gefäßtonus mittels der Synthese und Freisetzung von relaxierenden Mediatoren, wie NO, PGI₂ und EDHF, sowie kontrahierenden Faktoren^{133,134}. Die endotheliale Dysfunktion wird hauptsächlich durch eine verminderte Produktion oder Wirkung des relaxierenden Mediators NO verursacht¹³⁵. Der NO-Mangel bedingt sich durch verschiedene Faktoren: Eine Insuffizienz der endothelialen NO-Synthase (eNOS) durch erhöhte Konzentrationen des asymmetrischen Dimethylarginins (ADMA) und/oder durch relativen Mangel an L-Arginin. Das ADMA entsteht in gewissen Mengen physiologisch, hemmt jedoch bei erhöhter Konzentration die eNOS. Das L-Arginin ist das Ausgangssubstrat der eNOS¹³⁶. Ein weiterer Faktor ist oxidativer Stress in Form von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), wie das Hydroxyl-Radikal oder das Superoxid-Anion¹³⁷. Letzteres inaktiviert NO durch die gemeinsame Reaktion zu Peroxinitrit³². Zudem wird die Aktivierung der NOX2 mit der Entstehung von endothelialer Dysfunktion und der Progression dieser hin zur Atherosklerose assoziiert¹³⁸. Die NOX2 ist eine wichtige Isoform der NADPH-Oxidase im Herz-Kreislauf-System, die beim Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren für den Anstieg der Superoxidproduktion in den Gefäßen verantwortlich ist¹³⁹. Die Aktivität der NOX2 ist sowohl nach dem Konsum einer konventionellen Zigarette als auch einer E-Zigarette signifikant erhöht, so dass es zu einem Anstieg der ROS kommt⁷. Verschiedene Studien zeigten, dass auch die NO-Bioverfügbarkeit nach dem Rauchen einer einzelnen Tabakzigarette akut reduziert ist⁷. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass die Endothelfunktion für die Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase unerlässlich ist und dass die endotheliale Dysfunktion die Entstehung der Atherosklerose begünstigt und somit einen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, die mit

pathologischen Zuständen wie Vasokonstriktion, Thrombose und Inflammation einhergehen¹³⁵.

1.8 Inflammation

Das Rauchen von Zigaretten löst akute inflammatorische Prozesse aus, die durch einen Anstieg der Leukozyten und Entzündungsparametern, wie dem C-reaktiven Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) charakterisiert sind¹⁴⁰⁻¹⁴². Hinsichtlich des Konsums der E-Zigarette gibt es ebenfalls Hinweise auf eine durch den Konsum ausgelöste Inflammationsreaktion. Die Ergebnisse einer Studie, die an humanen Endothelzellen die Auswirkungen des E-Zigarettenaerosols testete, weisen darauf hin, dass als Ursache für die endotheliale Dysfunktion neben gesteigerter Apoptose und oxidativem Stress in Form von ROS auch die Inflammation eine Rolle spielt²⁸ (s. Abbildung 3).

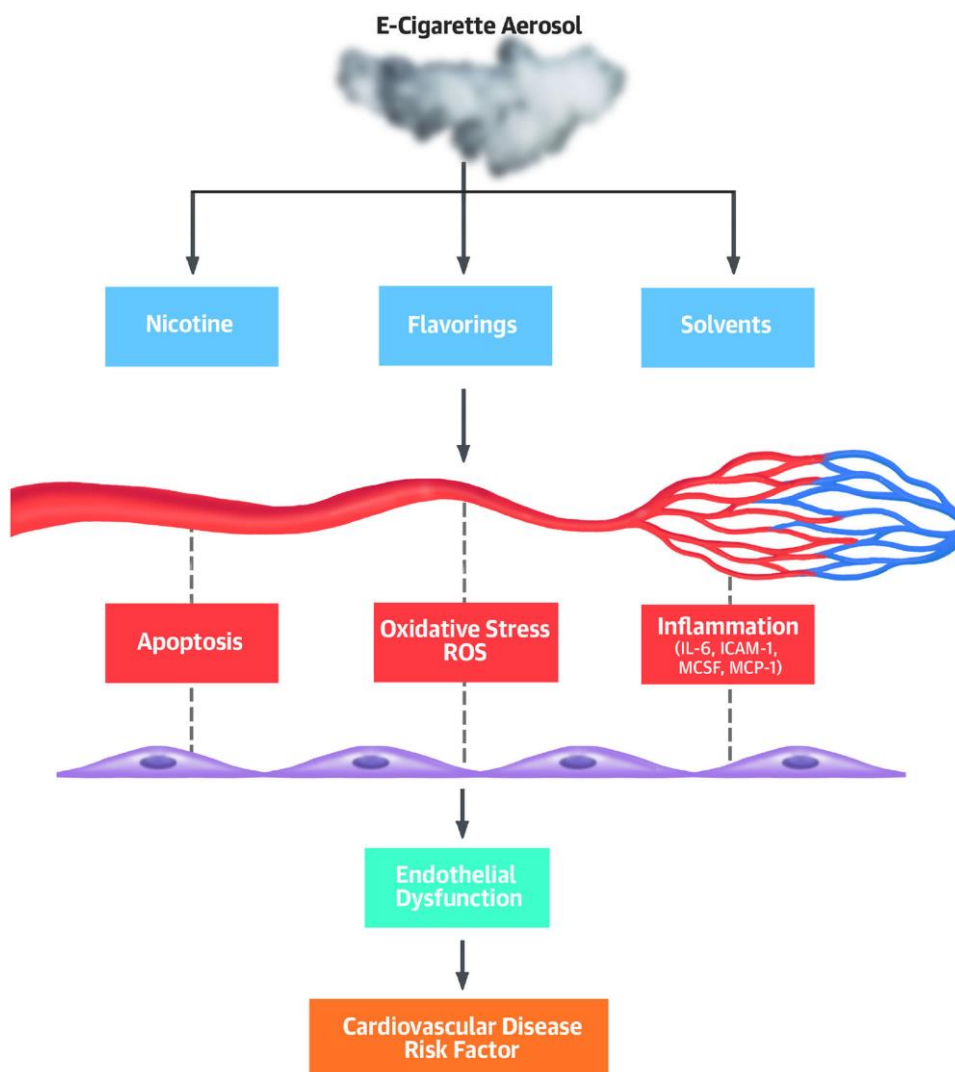


Abbildung 3: Übersicht der Auswirkungen des Aerosols von E-Zigaretten (aus „Modeling Cardiovascular Risks of E-Cigarettes with Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Endothelial Cells“; Lee et al., 03/2022)

Ziel einer Inflammationsreaktion ist es, eine Noxe rasch zu eliminieren, um Folgeschäden zu minimieren. Initial findet die Mobilisierung von T-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen statt, die zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine führen. Die Zytokine sind Proteine, die die Aktivierung des Immunsystems steuern, wobei neben den Interleukinen, die als Signalmoleküle für die interzelluläre Kommunikation dienen, insbesondere der TNF- α eines der wichtigsten Zytokine darstellt. Der TNF- α steht an oberster Stelle der Entzündungskaskade und initiiert die Inflammationsreaktion mittels der Aktivierung von Monozyten, neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen. Die Migration der phagozytierenden Leukozyten wie den Monozyten und den neutrophilen Granulozyten aus der Blutbahn in das von der Inflammation betroffene Gewebe wird erleichtert durch eine gesteigerte Gefäßpermeabilität sowie durch die Expression von Adhäsionsmolekülen, den sogenannten Selektinen. Zudem stimuliert der TNF- α die Thrombozyten, einhergehend mit einer erhöhten Gerinnungsneigung, um die Infektion lokal einzudämmen. Die Aktivierung der Leukozyten führt zur Freisetzung von Sauerstoff- und Stickstoffspezies, Enzymen, wie Proteasen und Phospholipasen, sowie Lipidmediatoren, wie Prostaglandine, Leukotriene und Plättchen-aktivierender Faktor (PAF). Die Funktion der Sauerstoff- und Stickstoffspezies, wie das Superoxidradikal-Anion, Wasserstoffperoxid und NO, ist es, die eingedrungenen Infektionserreger abzutöten. Die freigesetzten lysosomalen Enzyme bauen die Fremdstoffe ab. Diese Mediatoren am Ende der Entzündungskaskade leisten einen wichtigen Beitrag zur Abwehr von Infektionserregern und sind gleichzeitig für die Symptomatik der Entzündung verantwortlich. Die Auswirkungen des Konsums der Zigarette und der E-Zigarette wurden bereits auf unterschiedlichen Ebenen der Entzündungskaskade untersucht. In der anfangs erwähnten Studie wurde die Polarisierung der Makrophagen in einen proinflammatorischen Zustand beobachtet, einhergehend mit einem signifikanten Anstieg der Interleukine IL-1 β , IL-6 und IL-10, sowie einer erhöhten Konzentration der ROS. In den vivo-Messungen wurde im Serum der Konsumierenden der E-Zigarette und Zigarette ein Anstieg proinflammatorischer Marker, wie IL-6, Intrazelluläres Adhäsionsmolekül (ICAM), Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor (M-CSF) und Monozyten-Chemoattraktorprotein-1 (MCP-1), drei Stunden nach dem Konsum gemessen. Diese Entzündungsmarker spielen eine relevante Rolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen²⁸. Die vaskuläre Inflammation führt zur Entstehung und Progression lipidhaltiger Plaques in der Intima und bedingt somit die Entstehung von Atherosklerose. Zudem kann es durch die Inflammation auch zu einer plötzlichen Ruptur der fibrösen

Kappe, die sich auf einem atherosklerotischen Plaque bildet kommen, was sowohl eine lokale Thrombose, als auch eine akute arterielle Obstruktion mit der Folge eines durch Hypoxie bedingten Schadens, z.B. am Herzmuskel auslösen kann^{141,143}.

1.9 Zielsetzung und Forschungsfragestellungen der Arbeit

1.9.1 Entwicklung der Zielsetzung

Aufgrund der, insbesondere unter jungen Leuten, weltweit gesteigerten Verwendung von E-Zigaretten und Tabakerhitzern bei größtenteils noch unerforschten Auswirkungen des Konsums auf das kardiovaskuläre System erschien es als unerlässlich, die Gesundheitsrisiken dieser Devices genauer zu untersuchen. Insbesondere von der Industrie unabhängige Studien, die im Vergleich die Zigarette, die E-Zigarette und die Tabakerhitzer betrachtet haben, waren zum Zeitpunkt des Beginnes dieser Studie limitiert. Ziel der Studie war es, die akuten Auswirkungen des Rauchens einer Zigarette, des Heatens am Beispiel des Konsums der IQOS und des Dampfens am Beispiel des Konsums der JUUL™ auf die arterielle Gefäßfunktion und die Hämodynamik des Kreislaufes zu registrieren. Ergänzend wurden dabei mittels Blutentnahmen sowohl Veränderungen im Blutbild als auch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine im Hinblick auf eine durch den jeweiligen Konsum ausgelöste Inflammationsreaktion untersucht. Die Untersuchungen wurden in Form eines Vergleiches zwischen einer konventionellen Filterzigarette, einem Tabakerhitzer und einer E-Zigarette mit Nikotin, sowie als Kontrollgruppe ohne Nikotin durchgeführt, um die Ergebnisse im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko bei der aktuellen Vielfalt der möglichen Nikotinapplikationsformen adäquat einordnen zu können.

1.9.2 Forschungsfragestellungen

Die Grundlage dieser Studie besteht konkret aus den folgenden Forschungsfragen:

1. Gibt es einen messbaren Unterschied in Form einer Verminderung des CO-Gehaltes in der Ausatemluft nach dem Konsum der IQOS oder der JUUL™ und ihrer nikotinfreien Kontrollvariante im Vergleich zu dem zu erwartenden CO-Anstieg nach dem Zigarettenkonsum?
2. Führt der Konsum der IQOS oder der JUUL™ zu einer Reduktion des Anstieges von Blutdruck und Herzfrequenz im Vergleich zu dem durch das Rauchen einer konventionellen Zigarette ausgelösten Anstieg dieser Vitalparameter?
Falls ja, gibt es hierbei einen Unterschied zwischen der JUUL™ und ihrer Kontrollbedingung bestehend aus der E-Zigarette ohne Nikotin?
3. Sind durch die Auswirkungen des Konsums der IQOS oder der JUUL™ auf die Gefäße schädliche Veränderungen wie ein Anstieg des AI oder eine Abnahme des RHI zu registrieren? Sollte dies der Fall sein, gibt es dann im Vergleich zu der Zigarette oder der nikotinfreien Versuchsbedingung einen signifikant niedrigeren Schweregrad der jeweils betrachteten Gefäßveränderung?
4. Ist in der Blutuntersuchung ein signifikant niedrigerer Anstieg der Leukozyten, Lymphozyten und Granulozyten, sowie verschiedener Entzündungsparameter, wie z.B. TNF- α und IL-6, im Rahmen der Inflammationsreaktion nach dem Konsum der IQOS oder der JUUL™ im Vergleich zu derer, nach dem Zigarettenkonsum zu messen? Ist eine solche Inflammationsreaktion auch nach dem Konsum der nikotinfreien E-Zigarette zu beobachten?
5. Gibt es eine vergleichbare Kinetik des Cortisols nach dem Konsum der ANDS sowie der nikotinfreien E-Zigarette wie nach dem Konsum einer Zigarette mit einem ähnlich hohen Nikotingehalt wie der, der verwendeten ANDS?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Durchgeführt wurde eine randomisierte Längsschnittstudie im Cross-over-Studiendesign mit vier Versuchsarmen inklusive einem Kontrollarm. Eine einfache oder doppelte Verblindung war aufgrund der vier unterschiedlichen Versuchsbedingungen nicht möglich.

2.1.1 Versuchspersonenkollektiv

Insgesamt wurden 20 Versuchspersonen, je zehn Probandinnen und Probanden, die mindestens gelegentlich, z.B. auf Partys rauchten, in die Studie eingeschlossen. Die Suche nach Versuchspersonen erfolgte mittels eines Aufrufes an alle Studierende der Universität zu Lübeck über den E-Mail-Verteiler der Universität (vgl. Anhang 7.1).

2.1.1.1 Einschlusskriterien

Für den Einschluss in die Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Volljährigkeit
- (Party-) Raucher/-in
- keine kardiorespiratorisch-relevanten oder unbehandelten Vorerkrankungen
- 24 Stunden Rauchfreiheit vor jedem Untersuchungstermin
- Anwendung einer adäquaten Verhütungsmethode durch die Probandinnen

2.1.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zu einem Ausschluss von der Studie:

- Nichtraucher/-in
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- fehlende Compliance
- Drogen- oder Alkoholabusus
- zeitgleiche Teilnahme an anderen Studien zu Arzneimitteln oder Medizinprodukten

2.1.2 Studienablauf

2.1.2.1 Eingangsuntersuchung und Einschluss der Versuchspersonen

Zum endgültigen Einschluss der Probandinnen und Probanden fand eine standardisierte Eingangsuntersuchung mit Anamnese, körperlicher Untersuchung, Blutentnahme und einem Fragebogen zu möglichen Vorerkrankungen und dem Rauchverhalten statt. In diesem Rahmen wurde eine Aufklärung über den Studienverlauf und seine Risiken durchgeführt, die mit Unterschrift der Einverständniserklärung durch die zukünftige Versuchsperson bestätigt wurde (vgl. Anhang 7.2-7.5). Zwischen der Aufklärung und der Durchführung der ersten Versuchsbedingung lag eine Bedenkzeit von min. 24 Stunden. Aufgrund der zum Zeitpunkt der Durchführung bestehenden Covid-19-Pandemie, wurde vor jeder Eingangsuntersuchung eine gründliche Abfrage nach der mit einer Covid-19-

Infektion einhergehenden Symptomatik durchgeführt, um das Infektionsrisiko im Rahmen der Studie gering zu halten. Bei bestehendem Krankheitsgefühl sollte die Absage des Termins stattfinden. Diese Umstände ergaben sich im Verlauf der Studie zu keinem Zeitpunkt. Nach erfolgter Anamnese mit dem Fokus auf vorbekannte, kardiorespiratorisch relevante sowie bisher unbehandelte Vorerkrankungen, fand die körperliche Untersuchung statt. Hierbei wurde neben der Auskultation von Herz, Lunge und Abdomen auch der periphere Pulsstatus erhoben sowie eine grob orientierende neurologische Untersuchung der Versuchsperson durchgeführt. Zudem wurde der Blutdruck auf beiden Armen mittels des MEDISANA BU 510-Oberarm-BlutdruckmessgerätTM gemessen, um mögliche Differenzen zwischen den Blutdruckwerten beider Seiten vor Beginn der Versuchsdurchführung zu erkennen. Neben der Erfassung von Größe und Gewicht wurde für die weitere Charakteristik des Versuchspersonenkollektivs der Umfang der Hüfte und der Taille ermittelt. Auch erfolgte im Rahmen der Voruntersuchung die Messung der CO-Konzentration in der Ausatemluft mittels des CO-Messgerätes Micro⁺TMSmokerlyzerTM, um die Versuchsperson im Hinblick auf eine routinierte Durchführung an den Versuchstagen bereits mit dem Messverfahren vertraut zu machen. Die laborchemische Diagnostik zur Überprüfung der anamnestischen Angabe zu möglichen Vorerkrankungen wurde im Rahmen der ersten Blutentnahme zu Beginn des ersten Versuchstages durchgeführt, um eine zusätzliche Blutentnahme zu vermeiden. Es erfolgte ein großes Routinelabor mittels der Abnahme eines Röhrchens für Heparin-Plasma, EDTA- und Citrat-Blut (vgl. Anhang 7.6). Der erfolgreiche Einschluss der Versuchsperson war möglich, wenn die erhobenen Daten den Einschlusskriterien entsprachen und die Einverständniserklärung dieser Person vorlag. Ein Ausstieg aus der Studie war zu jedem Zeitpunkt ohne die Angabe von Gründen möglich.

2.1.2.2 Randomisierung

Die Versuchsreihenfolge wurde mittels Losverfahren ermittelt, indem die Versuchsperson nacheinander Zettel aus einem Gefäß mit acht Zetteln zog, auf denen jede der vier Versuchsbedingungen je zwei Mal aufgeführt war. Es wurde so oft gezogen, bis vier Zettel mit unterschiedlichen Versuchsbedingungen vorlagen. Die Versuchsbedingungen wurden zuvor wie folgt mit Zahlen versehen: 1.) Konsum der Zigarette der Marke Marlboro Gold (Zig); 2.) Konsum der JUULTM (JUUL); 3.) Konsum der IQOS (IQOS); 4.) Konsum der E-Zigarette ohne Nikotin (E-Zig (-)). Die individuell geloste Zahlenreihenfolge wurde von der Versuchsleiterin im Laborbuch notiert. Anhand dieser Reihenfolge wurden die jeweilige Versuchsbedingungen an den entsprechenden Versuchstagen durchgeführt.

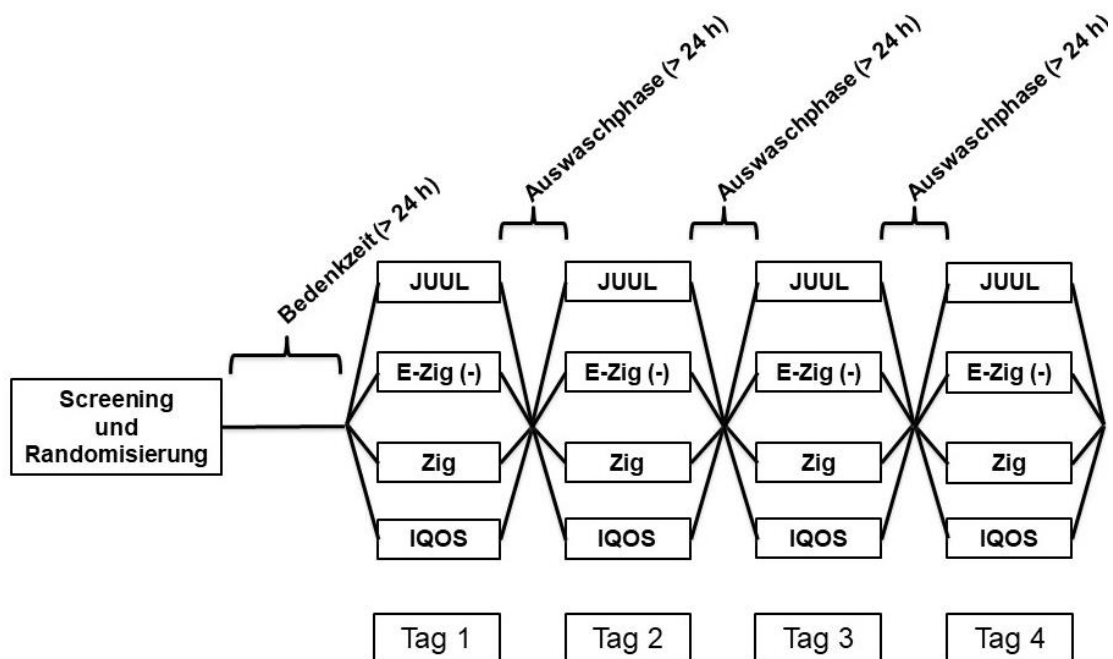


Abbildung 4: Studienablauf nach Cross-over-Studiendesign mit E-Zig (-) = E-Zigarette ohne Nikotin, Zig = Zigarette

2.1.2.3 Ablauf eines Versuchstages

Für den Messzeitpunkt standen der Versuchsperson drei verschiedene Zeitfenster zur Auswahl, unter denen sie sich auf eines festlegen musste, so dass alle vier Messtermine pro Person jeweils zu der gleichen Zeit stattfanden. Durch diese Maßnahme sollte eine bessere Vergleichbarkeit der Messergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Auswirkungen der zirkadianen Rhythmik erreicht werden. Die Zeitfenster erstreckten sich je über drei Stunden von 8:00 bis 11:00 Uhr, von 11:30 bis 14:30 Uhr und von 15:00 bis 18:00 Uhr. Eine Abweichung vom Versuchsbeginn von bis zu einer Stunde wurde toleriert. In der Terminplanung wurde berücksichtigt, dass immer 24 Stunden der Rauchfreiheit zwischen den einzelnen Messterminen lagen. Zusätzlich zum eigenen Rauchverzicht sollte in diesem Zeitraum auch auf das Vermeiden des Passivrauchens geachtet werden. Am Tag der Messung sollte die Versuchsperson auf den Konsum von Koffein und Teein verzichten und zudem ab einer Stunde vor Versuchsbeginn keine Nahrung mehr zu sich nehmen. Jeder Versuchstermin fand im gleichen Laborraum bei Temperaturen von 20 – 22 °C nach standardisiertem Schema statt (vgl. Anhang 7.7). Nach Ankunft sollte sich die Versuchsperson, unter Berücksichtigung der ESC-Leitlinien zur Blutdruckmessung, zunächst für 5 Minuten hinsetzen, damit sich Blutdruck und Herzfrequenz normalisieren konnten¹⁴⁴. Hierfür nahm die Versuchsperson bereits auf dem für die Messung vorbereiteten Stuhl Platz, um sich an die Gegebenheiten der Messsituation zu gewöhnen. Es handelte sich um

einen höhenverstellbaren Bürostuhl mit Armlehnen, an denen die für die EndoPAT™-Messung benötigten Lagerungskeile aus Hartgummi für die Stabilisierung von Unterarm und Hand mit Klebeband befestigt waren. Um einen unproblematischen Ablauf des Rauchens in Innenräumen zu ermöglichen, war der Stuhl am Laborabzug positioniert. Derweil wurde nach der Einhaltung der 24-stündigen Rauchfreiheit gefragt, die durch die Messung der CO-Konzentration in der Ausatemluft mittels des CO-Messgerätes Micro⁺™ Smokerlyzer™ überprüft wurde. Der Cut-Off-Wert lag bei einer CO-Konzentration von 6 ppm. Waren alle Kriterien für den Start der Messungen erfüllt, wurde nach den Richtlinien des UKSH Campus Lübeck ein peripherer Venenkatheter (PVK) in eine Armvene gelegt und im Rahmen dieses Vorganges die erste Blutentnahme (1.Labor) für die Bestimmung der Konzentration des Cortisols im Serum, sowie eines kleinen Blutbildes durchgeführt (T-30). Zudem wurde ein Teil des abgenommenen Blutes zentrifugiert, aliquotiert und für weitere Diagnostik eingefroren. Die genauen Zeitpunkte der jeweiligen Blutentnahmen mit den jeweils abgenommenen Parametern zeigt eine Übersicht im Anhang (vgl. Anhang 7.7.2). Nach erfolgter Blutentnahme wurde ein Infusionssystem angebracht und mit der Gabe von Sterofundin™, einer isotonen Infusionslösung begonnen, um den PVK durch kontinuierliches Spülen für die folgenden Blutentnahmen offen zu halten. Über einen, in das Infusionssystem eingebauten Dreiwegehahn, waren die folgenden Blutentnahmen ohne eine erneute Venenpunktion möglich. Vor jeder Blutentnahme wurde über diesen mit einer Spritze 10 ml verdünntes Blut abgenommen und verworfen. Im Anschluss an die Probenentnahme wurde mit 10 ml der Infusionslösung nachgespült, um den Verschluss des PVK durch geronnenes Blut zu verhindern. Am gleichen Arm wurde die Blutdruckmanschette des Oberarm-Blutdruckmessgeräts BU 510 von medisana™ angebracht, um in regelmäßigen Abschnitten eine manuell elektrische Blutdruckmessung durchzuführen. Die im Rahmen der EndoPAT™-Messung für die Okklusion angewandte Blutdruckmanschette wurde an dem anderen Oberarm platziert. Die Lokalisation des PVK und der beiden Manschetten wurden am ersten Messtag auf dem Protokoll notiert und bei den drei folgenden Messtagen nach gleichem Schema lokalisiert, um mögliche, durch die Lage bedingte Blutdruckdifferenzen zu vermeiden. Nach zwei erfolgten Blutdruckmessungen und der somit eingehaltenen Ruhepause von 15 Minuten vor der EndoPAT™-Messung¹⁴⁵, wurde die erste von insgesamt drei EndoPAT™-Messungen pro Versuchstermin durchgeführt. Diese erste EndoPAT™-Messung wurde als sogenannte Baseline-Messung für Ausgangswerte 15 Minuten vor dem Konsum (T-15) durchgeführt.

Der im Folgenden dargestellte Ablauf orientiert sich an den Empfehlungen des Benutzerhandbuches der Itamar Medical Ltd. zur Benutzung des EndoPAT™2000-Gerätes¹⁴⁵. Vor Beginn der Messung wurden ID, Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht der Versuchsperson, sowie der kurz vor der Messung ermittelte Blutdruck in das Programm eingegeben, wobei ein Abstand von bis zu 5 Minuten zwischen der letzten Blutdruckmessung und dem Start der Baseline-Messung toleriert wurde¹⁴⁵. Die Versuchsperson wurde in den Ablauf der EndoPAT™-Messung eingewiesen und dazu aufgefordert, während der gesamten Messung ruhig zu sitzen und nicht zu sprechen, um die Messung nicht zu beeinflussen. Nun wurden die Fingerkappen des EndoPAT™2000-Gerätes an beiden Zeigefingern nach Anleitung angebracht und aufgepumpt. Um Störbewegungen zu vermeiden, wurden die Unterarme gut auf den Lagerungskeilen positioniert und die mit den Fingerkappen versehenen Zeigefinger mit einem Schaumring von den Mittelfingern abgeschirmt¹⁴⁵ (s. Abbildung 5).



Abbildung 5: Anbringen der Endo PAT™-Fingerkappen (aus Itamar User Manual; 03/2022)

Anschließend wurde eine kurze Testphase im Standby-Modus durchgeführt, in der die Versuchsleiterin auf ein gutes Signal beider Fingerkappen achtete und gegebenenfalls ein Nachjustieren durch erneutes Ab- und Aufpumpen der pneumatisierten Fingerkappen möglich war. Bei guten Signalen wurde die fünfminütige Messung der Baseline gestartet. Im Anschluss wurde die manuelle Okklusion mittels der hierfür angebrachten Manschette mit einem Druck von 200 mmHg für exakt 5 Minuten durchgeführt. Auf die Phase der Okklusion folgte für weitere 5 Minuten die Messung der postischämischen Phase. Nach insgesamt 15 Minuten war die EndoPAT™-Messung abgeschlossen, an die sich stets direkt eine Blutdruckmessung anschloss. Daraufhin wurde das für die jeweilig anstehende

Versuchsbedingung vorgesehene Device von der Versuchsperson konsumiert. Der Konsum der beiden Varianten der E-Zigaretten fand nach einem festen Inhalationsschema statt, um eine gute Vergleichbarkeit der beiden Devices zu realisieren. Dieses Schema sah vor, dass die Versuchsperson über einen Zeitraum von 5 Minuten alle 30 Sekunden für die Dauer von 5 Sekunden einen Zug nahm. Für den Konsum der konventionellen Zigarette und der IQOS gab es hingegen kein festes Rauchschemata. Diese Devices wurden bis zum vollständigen Verglühen der Zigarette bzw. des HEETS™ im Tempo der jeweiligen Versuchsperson konsumiert. Das Ende des Konsums eines jeglichen Devices definierte den Zeitpunkt 0 (T0), von dem ausgehend die folgenden Messungen zeitlich benannt wurden. Nach Ende des Konsums (T0) wurde erneut eine Blutdruckmessung durchgeführt, die fortan alle 5 Minuten fortgeführt wurde, bis 75 Minuten nach Konsum (T75) mit Aussparung der jeweils 15-minütigen Zeitfenstern der EndoPAT™-Messungen. Zwölf Minuten nach dem Konsum des Devices (T12) fand eine Blutentnahme zur Bestimmung der Konzentration des Cortisols im Serum statt (2.Labor), wobei sich die Zeitpunkte der Blutentnahme zur Bestimmung des Cortisols an den Ergebnissen einer Studie über den Einfluss des Zigarettenkonsums auf die Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Achse orientierten⁴⁰. Die erste von zwei EndoPAT™-Messungen nach Konsum des Devices erfolgte 15 Minuten nach dem Konsum (T15). Die Messung wurde nach dem gleichen, oben berichteten Ablauf durchgeführt. Direkt im Anschluss an die EndoPAT™-Messung, 30 Minuten nach Konsum des Devices (T30), erfolgte eine weitere Blutentnahme (3.Labor), die zentrifugiert, aliquotiert und für weitere Diagnostik eingefroren wurde. Zum gleichen Zeitpunkt führte die Versuchsperson in Eigenregie die Messung der CO-Konzentration in ihrer Ausatemluft durch. Die gleiche Kombination aus Blutentnahme (4.Labor) und CO-Messung wurde 55 Minuten nach Konsum des Devices erneut durchgeführt (T55), so dass exakt 60 Minuten nach Konsum alles vorbereitet war, um die letzte EndoPAT™-Messung zu starten (T60). War diese beendet, wurde 75 Minuten nach Konsum des Devices (T75) die letzte Blutdruckmessung an diesem Versuchstag durchgeführt. Die folgenden 45 Minuten verbrachte die Versuchsperson ruhig sitzend ohne Intervention bis 120 Minuten nach Konsum des Devices (T120) zur letzten Messung der CO-Konzentration in der Ausatemluft und zur Blutentnahme für die erneute Bestimmung des Cortisols sowie für die weitere Diagnostik (5.Labor). Nach erfolgter Blutentnahme wurde der PVK entfernt, die Punktionsstelle mit einem Tupfer und Pflasterstreifen versorgt und die Versuchsperson verabschiedet.

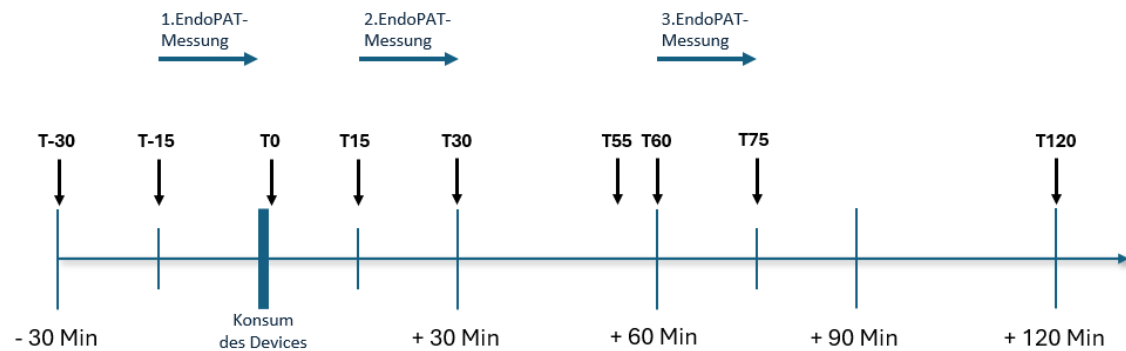


Abbildung 6: Ablauf eines Versuchstages im Zeitstrahl (Min = Minuten)

2.1.3 Ethik

2.1.3.1 Datenschutz

Die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes wurden für die über den gesamten Studienverlauf erhobenen Daten eingehalten. Alle Daten wurden in pseudonymisierter Form mit Hilfe eines Verschlüsselungscodes, d.h. eine Nummer ersetzt den Namen, elektronisch gespeichert und ausgewertet. Die personenbezogenen Daten wie der vollständige Name, Geburtsdatum, medizinische Befunde und Ergebnisse von Laboruntersuchungen wurden am Ende des Forschungsvorhabens anonymisiert und verschlüsselt archiviert. Statistische Analysen und Ergebnisse werden im Rahmen von zukünftigen Publikationen anonymisiert verwendet. Zugriff auf die Daten der Versuchspersonen haben nur die Mitarbeiter der Studie, die zur Verschwiegenheit verpflichtet sind. Die Daten sind vor fremdem, nicht autorisiertem Zugriff geschützt.

2.1.3.2 Ethikantrag

Die ursprüngliche Studie wurde am 09. Juli 2015 von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck unter dem Aktenzeichen 15-171 genehmigt und beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter dem Code DRKS00012919 registriert (vgl. Anhang 7.10). Die Genehmigung wurde vor Vergabe der Promotion durch die Medizinische Klinik III beantragt und lag vor Studienbeginn vor. Jede Versuchsperson wurde in schriftlicher und mündlicher Form aufgeklärt und erhielt ein eigenes Exemplar der Einverständniserklärung.

2.2 Aufbau und Funktionsweise der Devices

2.2.1 Zigarette



Abbildung 7: Aufbau einer Zigarette (aus Thieme RÖMPP online; 03/2022)

Die klassische Filterzigarette besteht aus Tabak, umhüllt von Zigarettenpapier, dem ein Filter aufgesetzt ist, der mittels eines Mundstückbelagspapiers wird. Die Gattung Tabak gehört zur Familie der Nachtschattengewächse und beinhaltet die für herkömmliche Filterzigaretten am häufigsten verwendete Pflanzenart Virginischer Tabak¹⁴⁶. Nach Ernte, Trocknung und Fermentation werden dem Tabak im Rahmen der Zigarettenherstellung weitere Zusatzstoffe zugesetzt, die in Deutschland durch das Tabakerzeugnisgesetz geregelt werden¹⁴⁷. Der Filter, bestehend aus Celluloseacetat sorgt dafür, den Anteil gesundheitsschädlicher Stoffe, die aus dem Rauch der Zigarette inhaliert werden, mittels mechanischer Zurückhaltung von Partikeln mit einem Durchmesser von kleiner als $0,2\ \mu\text{m}$ zu reduzieren. Nach dem Anzünden der Zigarette laufen drei unterschiedliche chemische Prozesse ab. 1.) Während der Verbrennung des Tabaks findet in der Glutzone der Zigarette eine Redoxreaktion unter oxidierender Atmosphäre statt, wobei beim Sog an der Zigarette Temperaturen von $800\ \text{°C}$ bis zu $1.100\ \text{°C}$ entstehen. 2.) Zudem kommt es im Inneren des Glutkegels zu einer Verschwelung des Tabaks in reduzierender Atmosphäre, was zu einer unvollständigen Verbrennung, sowie zur Pyrolyse, einer thermischen Zersetzung bei $200 - 600\ \text{°C}$ führt. Diese Reaktion setzt viele schädliche, ungesättigte Verbindungen, sowie Kondensations- und Polymerisationsprodukte frei. 3.) Bei der dritten Reaktion handelt es sich um eine Verdampfungs- und Destillationsreaktion, wobei niedrig siedende Stoffe direkt in den Rauch übergehen und der entstandene Wasserdampf weitere Schadstoffe

extrahiert, so dass z.B. Nikotin und etherische Öle in den Rauch gelangen¹⁴⁸. Als Repräsentant der Filterzigarette wurde in dieser Studie die Zigarettenmarke „Marlboro Gold“ mit einem Nikotingehalt von 0,5 mg pro Zigarette verwendet.

2.2.2 E-Zigarette



Abbildung 8: Aufbau einer E-Zigarette am Beispiel der eGo-T (aus DKFZ, Stabsstelle Krebsprävention; 03/2022)

Die elektrische Zigarette setzt sich zusammen aus einem Mundstück, einem Verdampfer und einem Akku. Der Verdampfer stellt das Bindeglied zwischen Mundstück und Akku dar, bestehend aus einem Tank für das Liquid und einem Verdampferkopf mit Heizspirale, die das Liquid zum Verdampfen bringt. Um die Heizspirale fortwährend mit Liquid zu versorgen, bedarf es einem Trägermaterial, welches traditionell aus einem Baumwolldocht und heutzutage oft aus einem Glasfaserdocht besteht. Dieses mit Liquid vollgesogene Trägermaterial ist von der Heizspirale umschlossen. Bei den meisten E-Zigarette wird parallel zum Ziehen am Mundstück ein Power-Button gedrückt, der Strom fließen lässt durch den die Heizspirale auf Temperaturen von bis zu 315 °C erhitzt wird, so dass das Liquid seinen Aggregatzustand verändert und als Dampf inhaliert werden kann. Der entstandene Dampf soll das sensorische Empfinden der Inhalation von Zigarettenrauch auslösen, wobei im Unterschied zum Konsum der herkömmlichen Zigarette kein Verbrennungsprozess stattfindet. Das Liquid ist ein Gemisch aus Propylenglycol und Glycerin, die als Träger des Nikotin und gegebenenfalls verschiedener Aromen fungieren¹⁴⁹. Bei den in Deutschland zugelassenen Liquids liegt die maximale Nikotinkonzentration bei 20 mg/ml. Zusätzlich liegt eine Mengenbegrenzung von maximal 10 ml pro Verkaufseinheit vor, wobei die Tanks der E-Zigaretten ein Volumen von 2 ml nicht überschreiten dürfen⁷⁸. In dieser Studie wurde als Repräsentant der Kontrollgruppe „E-Zigarette ohne Nikotin“ das Modell „Original eGo-T CE4 vaporizer“ in der dritten Generation der Marke „DIPSE“ und das „Tobacco Premium Line“ Liquid ohne Nikotin von der gleichen Marke verwendet.

2.2.3 JUUL™

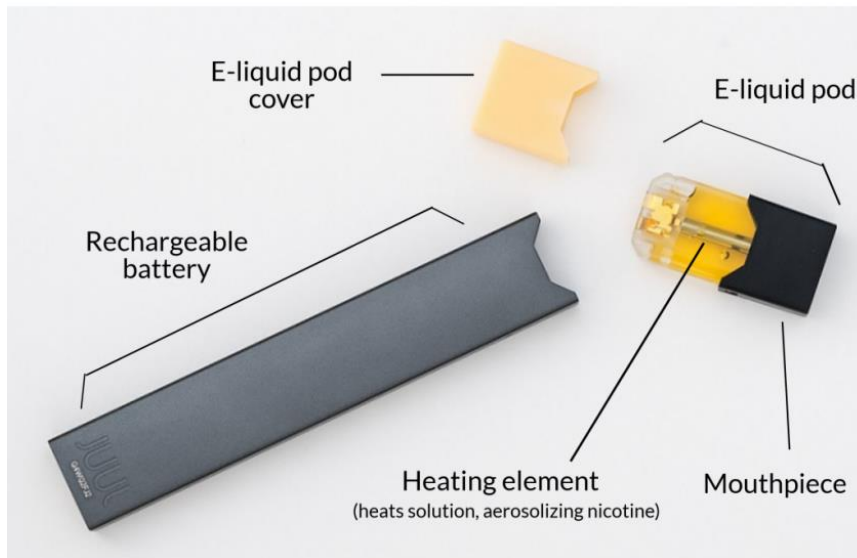


Abbildung 9: Aufbau einer JUUL™

(aus <https://kingcounty.gov/depts/health/tobacco/data/e-cigarettes.aspx>; 03/2022)

Die JUUL™ ist eine, optisch einem USB-Stick ähnelnde E-Zigarette, die sich aus einem Akku und dem sogenannten JUUL™-Pod zusammensetzt. Dieser Pod dient zugleich als Einwegkartusche mit Liquid als auch als Erhitzer und als Mundstück, sobald er dem Corpus der E-Zigarette aufgesteckt wird. Nach Aufladung des Akkus über einen USB-Dock kann die JUUL™ allzeit durch Zug am Mundstück mittels entstehenden Unterdruckes aktiviert werden. Das Liquid enthält zusätzlich zu der üblichen Mischung Benzoesäure, die das Nikotin in Nikotin-Benzoat, ein sogenanntes Nikotinsalz überführt. In dieser Darreichungsform, die sich das gleichnamige, amerikanische Unternehmen JUUL™ patentieren ließ, ist das Nikotin leichter inhalierbar, so dass größere Nikotinmengen aufgenommen werden können⁷⁶. Dies erklärt auch, warum die JUUL™ unter den Konsumierenden im Vergleich zu anderen E-Zigaretten auf dem Markt als die E-Zigarette gilt, die am ehesten das Konsumerlebnis des Rauchens einer konventionellen Zigarette erreicht.⁷³ Zur Zeit des Markteinstieges waren die JUUL™-Pods in acht verschiedenen Geschmacksrichtungen unter anderem Cool Mint, Crème brûlée und Mango erhältlich. Aufgrund ihrer hohen Attraktivität bei Jugendlichen wurden die süßlichen Geschmacksrichtungen auf Anraten der US-Behörde FDA aus dem Sortiment genommen, so dass seit 2020 nur noch die Aromen Classic Tobacco und Menthol zugelassen sind¹⁵⁰. Zum Zeitpunkt der Studie war die JUUL™ noch regulär in Deutschland erhältlich, wohingegen sich das Unternehmen Ende 2020 vom deutschen Markt zurückzog. Verwendet wurde ein JUUL™-Pod der Geschmacksrichtung Virginia tobacco mit einer Nikotinkonzentration von 20 mg/ml und somit bei einer Kapazität von 0,7 ml Liquid pro Pod

einem absoluten Nikotingehalt von 14 mg. Die Aussage des Herstellers vorausgesetzt, dass ein Pod für rund 200 Züge reiche, ergibt für die Versuchsperson beim fünfminütigen Konsum im Rahmen der Studie nach insgesamt 10 Zügen eine insgesamt inhalierte Nikotinmenge von 0,7 mg.

2.2.4 IQOS

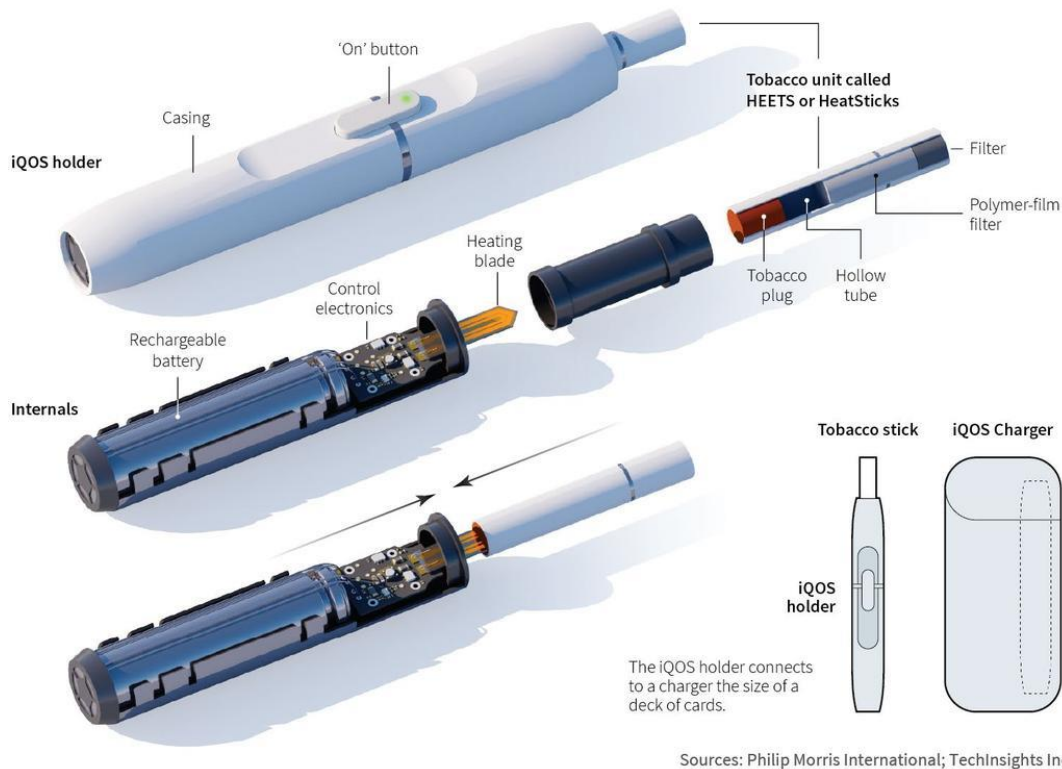


Abbildung 10: Aufbau eines Tabakerhitzers der Marke IQOS
(aus <https://www.reuters.com/investigates/special-report/tobacco-iqos-science/>; 03/2022)

Das System des Tabakerhitzers der Marke IQOS besteht aus zwei Komponenten: dem eigentlichen Gerät, also einer Halterung für den Tabakstick, ausgestattet mit einem Lithium-Akku und einem Heizblatt (s. Abb. 10, IQOS holder) und einem externen Ladegerät in Form eines Etuis in der Größe eines Spielkartendecks, in dem der Akku der IQOS auch unterwegs kabellos geladen werden kann¹⁵¹(s. Abb. 10, IQOS Charger). Um die IQOS zu verwenden, wird auf das Gerät ein Tabakstick gesteckt, der per Knopfdruck durch den Akku über das Heizblatt erhitzt wird. Das kleine Lämpchen am ON-Knopf wechselt von rot zu grün, sobald die optimale Temperatur für den Tabakkonsum erreicht ist. Das dabei entstehende Aerosol wird inhaliert. Die Konsumdauer eines Tabaksticks entspricht mit ca. 6 Minuten und bis zu 14 Zügen etwa der Konsumdauer einer Zigarette¹⁵². Anders als bei der herkömmlichen Zigarette, bei der der Tabak bei Temperaturen von bis zu 900 °C verbrannt wird, wird der Tabak in der IQOS auf maximal 350 °C erhitzt und dabei nicht verbrannt¹⁵¹. Jener Tabak, der für die Tabakerhitzer verwendet wird, wird stark verarbeitet

und in Form von Tabaksticks, den bei der Marke IQOS sogenannten HEETS™ konsumiert. Die Herstellung der HEETS™ erfolgt mittels der Cast-Leaf-Methode, wobei die Tabakblätter zunächst zermahlen, und zu einer Tabakfolie verarbeitet werden, die anschließend gefalzt und unter Zugabe von Glycerin, Guaran, Cellulosefasern und Wasser zu einem Plug-Tabak verdichtet wird. Der Tabakgehalt eines HEETS™ entspricht ungefähr der Hälfte der Menge einer gewöhnlichen Zigarette. Der Aufbau eines HEETS™ gliedert sich wie folgt: Zwischen dem einen Ende des HEETS™ bestehend aus dem Plug-Tabak, welcher auf das Heizblatt aufgesteckt wird und dem anderen Ende mit dem konventionellen Filter aus Zelluloseacetat, der als Mundstück fungiert, befindet sich ein weiterer Filter aus Polymerfilm mit der Funktion, das Aerosol abzukühlen. Dieser wird durch eine Hohlröhre aus Acetat von dem Plug-Tabak separiert^{151,152}(s. Abb. 10 ,Tobacco unit). In Deutschland sind die HEETS™ zum aktuellen Zeitpunkt in sieben Geschmacksvarianten erhältlich, wie z.B. in der Amber Selection mit Nussaromen oder der Yellow Green Selection mit Kräuter- und Zitrus-Aromen¹⁵³. In dieser Studie wurden ein IQOS-Modell der 2. Generation und HEETS™ der Bronze Selection mit einer Note von Kakao und getrockneten Früchten und einem Nikotingehalt von 0,5 mg verwendet.

2.3 Messmethoden

2.3.1 CO-Messung

Die Messung des CO-Gehaltes in der Ausatemluft wird in parts per million (ppm) angegeben und lässt auf den CO-Gehalt im Blut schließen. Bei Nichtrauchenden liegt der durchschnittliche CO-Gehalt bei 0-5 ppm, kann je nach Umwelt-CO-Belastung jedoch auch höher liegen, wohingegen er bei Rauchenden deutlich höher ausfällt^{154,155}. In dieser Studie wurde die Messung der CO-Konzentration in der Ausatemluft mit dem CO-Messgerät Micro⁺™ Smokerlyzer™ (Bedfont™ Scientific Ltd., England) durchgeführt.



Abbildung 11: CO-Messgerät Micro⁺™ Smokerlyzer®
(aus Bedfont® Scientific Ltd., England; 03/2022)

Die Bedienung des Gerätes erfolgte nach der folgenden Anleitung: Vor jeder Messung wurde ein steriles Einmal-Mundstück in Form eines Plastikröhrchens mittels eines D-Stückes auf das Gerät gesteckt. Durch Bedienung des Touchscreens konnte die Versuchsperson die Messung selbstständig starten und wurde dazu aufgefordert, einzuatmen, anschließend für 15 Sekunden bis zum Ende des gezeigten Countdowns auf dem Bildschirm die Luft anzuhalten und daraufhin langsam in das Mundstück auszuatmen, bis die Lungen möglichst komplett geleert waren. Nach erfolgreicher Messung wurde der Wert der CO-Konzentration in ppm auf dem Display angezeigt und von der Versuchsleiterin in dem Protokoll für den entsprechenden Messzeitpunkt notiert. Gemessen wurde direkt vor Beginn, sowie 30, 60 und 120 Minuten nach dem Konsum (vgl. Anhang 7.7).

2.3.2 Oszillometrische Blutdruckmessung

Die oszillometrische Blutdruckmessung wurde mit dem Oberarm-Blutdruckmessgerät BU 510 von medisana™ durchgeführt (s. Abbildung 12). Die Messung lief, wie folgt, ab: Zunächst wurde die für die Versuchsperson passende Manschettengröße ausgewählt und an dem Arm angebracht, an dem auch der PVK lokalisiert war, so dass der von dem PVK unversehrte Arm für die EndoPAT™-Messung zur Verfügung stand. Die Versuchsperson wurde dazu aufgefordert, die Arme während der Messung ruhig auf den Lagerungskissen zu lagern, so dass sich die Messmanschette auf Herzhöhe befand, um möglichst genaue Messwerte zu erhalten. Die Messungen wurden 30 Minuten vor dem Konsum des Devices gestartet, so dass ausreichend viele Ruhewerte als Ausgangswert zur Verfügung standen. Anschließend wurde die Messung in fünfminütigen Abständen wiederholt und bis 75 Minuten nach dem Konsum mit Unterbrechungen durch die EndoPAT™-Messungen fortgeführt. Die Blutdruckwerte wurden kontinuierlich im Verlauf des Messtages händisch durch die Versuchsleiterin im Messprotokoll notiert (vgl. Anhang 7.7.3).



Abbildung 12: Oberarm-Blutdruckmessgerät BU 510 von medisana®
(<https://www.medisana.de/Gesundheitskontrolle/Blutdruckmessgeraete/BU-510-Oberarm-Blutdruckmessgeraet.html>; 03/2022)

2.3.3 Messung der endothelialen vasodilatatorischen Funktion sowie der Arteriellen Gefäßsteifigkeit mit dem EndoPAT™2000-Gerät

Die Messung mit dem EndoPAT™2000-System der Firma Itamar ermöglicht eine nicht-invasive Beurteilung des Status der Endothelfunktion und der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. Das System besteht aus einem Gerät mit einer Kontrolleinheit mit Pumpe und Druckregulation, das über Verbindungsschläuche mit zwei Messsonden für die Finger verbunden ist, sowie aus einem daran angeschlossenen Computer, auf dem die EndoPAT™2000-Software installiert ist (s. Abbildung 13).



Abbildung 13: EndoPAT™2000-System (aus Itamar Medical Ltd, 2014; 03/2022)

2.3.3.1 Aufzeichnung der Pulswelle durch die Messsonden

Die beiden Messsonden erfassen arterielle Volumenveränderungen in den Fingern mittels des Prinzips der Plethysmographie. Die zentral generierte Pulswelle leitet sich im arteriellen Gefäßsystem bis in das periphere Kapillarbett des Fingers fort, wo sie zu einer Zunahme des Volumens führt, die durch die Sensoren der Messsonden registriert wird. Die Messsonde gleicht in der äußeren Form der eines Fingerhutes aus hartem Kunststoff, der den distalen Zeigefinger bis auf Höhe des proximalen Interphalangealgelenkes umschließt. Innerhalb der Sonde befinden sich zwei voneinander abgegrenzte, pneumatische Systeme, die sich in die „Sensing“ Region und die „Buffer“ Region unterscheiden. Diese beiden Systeme bestehen aus elastischen Kammern, die über die Verbindungsschläuche durch das EndoPAT™2000-Gerät für die Messung wie Luftkissen aufgepumpt werden¹⁵⁶(s. Abbildung 14). Die „Sensing“ Region registriert die Pulswelle über die Verdrängung der Luftkissen, bedingt durch die Volumenzunahme im peripheren Kapillarbett und leitet die Veränderung

über die Verbindungsschläuche an das EndoPAT™2000-Gerät zur Verarbeitung und Berechnung des peripheren arteriellen Tonus (PAT) weiter. Zudem leistet die „Sensing“ Region einen Schutz vor dem sogenannten „Pooling“ des Blutes im Kapillarbett, das den venös-arteriellen vasokonstriktiven Reflex auslösen könnte und somit eine mögliche Fehlerquelle für die Messung darstellen könnte. Die „Buffer“ Region sichert die richtige Position des Sensors am Finger und gewährleistet einen möglichst festen Sitz der Luftkissen am Finger ohne die Entstehung von Hohlräumen, um Artefakte zu vermeiden.

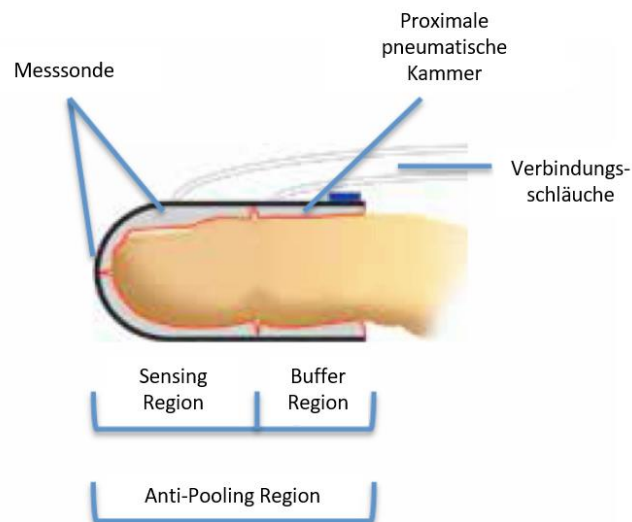


Abbildung 14: Aufbau eines EndoPAT™-Sensors
(bearbeitet; Ursprungsbild aus Itamar Medical Ltd, 2014;03/2022)

2.3.3.2 Prinzip der EndoPAT™-Messung

Die Messung liefert in Echtzeit die parallele Aufzeichnung der Pulswelle des rechten und des linken Fingers, so dass sich die Folgen der Manipulation, die man an einem Arm durchführt mit den Ergebnissen des anderen, unversehrten Armes vergleichen lassen. Manipuliert wird im Sinne einer Hypoperfusion eines Armes, die durch das Anlegen und Aufpumpen einer Blutdruckmanschette auf mindestens 60 mmHg über den systolischen Blutdruckwert der jeweiligen Versuchsperson für den Zeitraum von exakt 5 Minuten ausgelöst wird. Die provozierte Ischämie zeigt sich in der Aufzeichnung des betroffenen Armes als Nulllinie. Nach Ablassen der Luft aus der Blutdruckmanschette wird die Reaktion des Endothels auf die reaktive Hyperämie, die sich durch die Reperfusion des Armes einstellt, aufgezeichnet und ausgewertet. Aus den aufgezeichneten Daten berechnet ein produkteigener Algorithmus den reaktiven Hyperämie Index (RHI) sowie den Augmentationsindex (AI).

2.3.3.3 Der reaktive Hyperämie Index (RHI)

Der RHI stellt ein validiertes Maß zur Erhebung von endothelialer Dysfunktion dar. Dieser wird errechnet aus der Ratio von der Pulswellenamplitude der post-Okklusionsphase und der Pulswellenamplitude der prä-Okklusionsphase, wobei die Messungen beider Arme miteinander ins Verhältnis gesetzt werden. Nachvollziehbar in einer exemplarischen EndoPAT™-Messung in Abbildung 15¹⁵⁶.

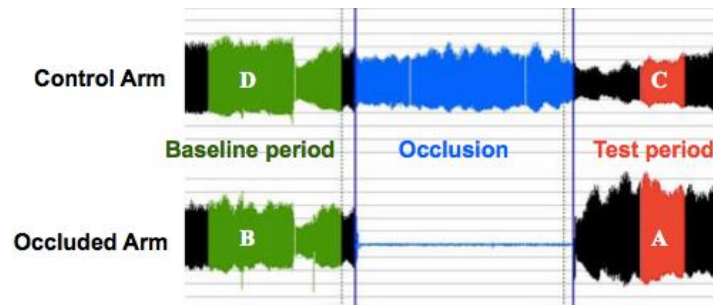


Abbildung 15: EndoPAT™-Messung mit Darstellung der Areale zur Berechnung des RHI (aus Itamar Medical Ltd, 2014; 03/2022)

Die Fläche unter der Pulswellenamplitude eines definierten Intervalls vor Okklusion (B,D) und die Fläche unter der Pulswellenamplitude eines definierten Intervalls nach Okklusion (A,C) werden für beide Arme ins Verhältnis gesetzt. Um systemische Störeffekte auszuschalten, wird nun das Verhältnis des „Occluded Arm“ durch das Verhältnis des „Control Arm“ dividiert und mit einem Korrekturfaktor multipliziert. Die Formel der Berechnung des RHI lautet folglich:

$$RHI = \frac{A}{B} \bigg/ \frac{C}{D} \times \text{Korrekturfaktor}$$

$$\text{Korrekturfaktor} = (0.25 * \log_3 \text{ Mittlere Amplitude der Okklusions Baseline}) - 0.2$$

Zur Interpretation der gemessenen RHI-Werte hinsichtlich des Endothelstatus hat Itamar einen Endoscore herausgegeben (s. Tabelle 1)^{145,156}.

Endothelstatus	RHI
Optimales Endothel	>2,0
Normales Endothel	2,0 – 1,68
Geschädigtes Endothel	≤ 1,67

Tabelle 1: Endoscore für die Interpretation der gemessenen RHI-Werte

2.3.3.4 Der Augmentationsindex (AI)

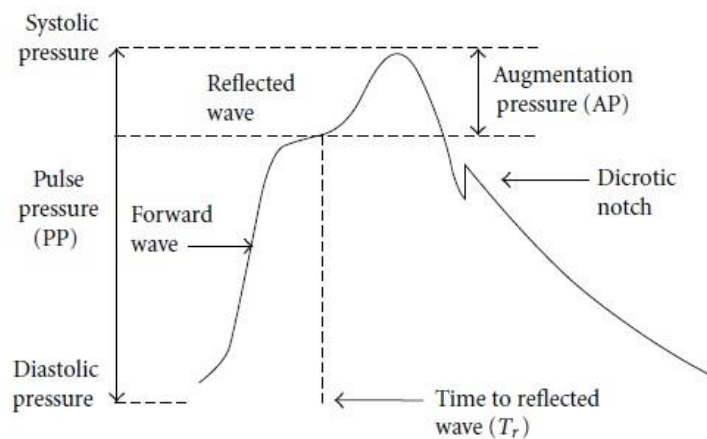


Abbildung 16: Schematische Darstellung einer Pulswelle
(aus *International Journal of Vascular Medicine*, 2012, 03/2022)

Der Augmentationsindex (AI) ist ein validiertes Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit und wird basierend auf dem PAT-Signal der Pulswelle von der geräteeigenen Software errechnet¹⁴⁵. Nach ihrer Entstehung im Herzen, wird die Pulswelle über die Aorta fortgeleitet und durch die Elastizität der Gefäßwand zunächst gedämpft, reflektiert und in die aus der Aorta hervorgehenden Arterien weitergeleitet. Eine schematische Darstellung der Pulswelle ist in Abbildung 16 zu sehen¹⁵⁷.

Auf der x-Achse zeigt sich der zeitliche Verlauf der Pulswelle, wohingegen die y-Achse den systolischen und diastolischen Blutdruck abbildet. Den Augmentationsdruck repräsentiert den Druckanstieg, der durch die Reflexion der Pulswelle an der Gefäßwand entsteht. Der Augmentationsindex ist der Anteil des Augmentationsdrucks am gesamten Pulsdruck. Für die Formel zur Berechnung des Augmentationsindex sind die folgenden zwei systolischen Spitzen relevant: die erste Spitze, die durch die vorlaufende Pulswelle P_1 entsteht und die zweite Spitze, die durch die Pulswelle plus die reflektierte Welle P_2 entsteht. Das Verhältnis der Differenz beider Spitzen zu der Amplitude der Pulswelle stellt den Augmentationsindex dar¹⁵⁸. Die Formel für die Berechnung des Augmentationsindex lautet folglich:

$$AI = \frac{(P_2 - P_1)}{P_1} \times 100 [\%]$$

Um einschätzen zu können, ob die Elastizität der Gefäße noch erhalten ist, oder bereits eine pathologische Erhöhung der Gefäßsteifigkeit besteht, lassen sich die gemessenen Werte mittels der folgenden Tabelle interpretieren. Allgemein gilt: Je größer der Wert des Augmentationsindex ausfällt, desto ausgeprägter ist die Gefäßsteifigkeit. Negative Werte sind möglich und kommen vor allem bei jüngeren Probandinnen und Probanden vor^{156,159}.

Gefäßsteifigkeit	AI
Normal	-30 % bis -10 %
Erhöht	-10 % bis 10 %
Pathologisch	> 10 %

Tabelle 2: Score zur Beurteilung des Augmentationsindex

2.3.4 Labordiagnostik

Das Legen eines PVK in eine der Armvenen der Versuchsperson zu Beginn der Messung und das Offenhalten des PVK mittels einer kontinuierlich laufenden Infusion ermöglichte die regelmäßige Abnahme venöser Blutproben, ohne die wiederholte venöse Punktion. Die entnommenen Blutproben dienten multipler Diagnostik, die im Folgenden erläutert wird.

2.3.4.1 Bestimmung der Konzentration des Cortisols im Serum

Die Bestimmung der Konzentration des Cortisols im Serum wurde zu Beginn der Messung (T-30), zwölf Minuten nach dem Konsum des Devices (T12) und 120 Minuten nach dem Konsum (T120) mittels der Entnahme eines Serum-Röhrchens durchgeführt. Die festgelegten Zeitpunkte der Blutentnahme zur Bestimmung des Cortisols basierten auf den Ergebnissen einer Studie, die den Einfluss des Zigarettenkonsums auf die Konzentration der Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Achse untersuchte. Dort konnte ein signifikanter Abfall des Cortisols innerhalb der ersten zwölf Minuten nach dem Zigarettenkonsum festgestellt werden⁴⁰. Die Bestimmung des Cortisols erfolgte ebenfalls im klinikeigenen Zentrallabor mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC).

2.3.4.2 Blutbild

Für die Erstellung eines kleinen Blutbildes wurde je ein kleines EDTA-Röhrchen 30 Minuten vor dem Konsum des jeweiligen Devices (T-30), sowie 120 Minuten nach dem Konsum (T120) abgenommen und von dem klinikeigenen Zentrallabor ausgewertet.

2.3.4.3 Gewinnung von Blutproben für weitere Analytik

Im Verlauf einer Messung wurden zu festgelegten Zeitpunkten mehrere, venöse Blutproben für die weitere Diagnostik abgenommen, zentrifugiert, aliquotiert und eingefroren. Diese Blutproben bestanden an jedem Abnahmezeitpunkt aus einem Paar eines großen EDTA- und eines Serum-Blutentnahmeröhrchens, die zu den folgenden vier Zeitpunkten abgenommen wurden: 1.) 30 Minuten vor dem Konsum des jeweiligen Devices (T-30), sowie 2.) 30 Minuten (T30), 3.) 55 Minuten (T55) und 4.) 120 Minuten (T120) nach dem Konsum (vgl. Anhang 7.7.2). Direkt nach der Entnahme wurden alle Blutproben in den

jeweiligen Monovetten zunächst für 20 Minuten in einem Gestell senkrecht gelagert, da für die Gewinnung des Serums die Gerinnung vor der Zentrifugation vollständig abgeschlossen sein sollte. Anschließend wurden die Monovetten für einen Zeitraum von 10 Minuten mit einer Umdrehungszahl von 3.200 rpm zentrifugiert. Daraufhin wurde die Gesamtprobenmenge mittels Pipette auf je 1.000 µl pro Eppendorfgesäß aliquotiert und bei -80 °C eingefroren. Um die Blutproben zu anonymisieren und sie gleichzeitig für die späteren Analysen zuordnen zu können, wurden die Eppendorfgesäße mit einem Etikett mit Verschlüsselungscode versehen (vgl. Anhang 7.8).

2.3.4.4 Analyse verschiedener Zytokine mittels eines Multiplex-Assays

Nach Abschluss der gesamten Messungen wurde aus den gewonnenen Blutproben ein Multiplex-Assay zur Bestimmung der Konzentration verschiedener Zytokine durchgeführt. Für diese Analyse wurde das „Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 8-plex Assay“-Kit der Marke BIO-RAD® verwendet¹⁶⁰(s. Abbildung 17). Das Panel beinhaltete die Untersuchung der folgenden acht Zytokine: GM-CSF, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 und TNF-α.



Abbildung 17: Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 8-plex Assay
(<https://www.bio-rad.com/de-de/sku/m50000007a-bio-plex-pro-human-cytokine-8-plex-assay?ID=m50000007a; 03/2022>)

Ein Multiplex-Assay ist ein Derivat eines Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), ein Immunoassay zum Nachweis eines Analyten, d.h. einer spezifischen Substanz, deren Vorhandensein quantitativ oder qualitativ analysiert wird, der sich in einer flüssigen Probe befindet und anhand von Antikörpern, die gegen den zu messenden Analyten gerichtet sind, detektiert wird¹⁶¹. Durch Anwendung des Multiplex-Assays können mehrere Analyten gleichzeitig innerhalb einer Probe gemessen werden. Das Prinzip des Multiplex-Assays funktioniert mittels mit Antikörpern beschichteter Beads, die als „Einfang-Antikörper“ für

das Fixieren der Analyten fungieren. Die angelagerten Moleküle werden im Folgenden durch fluoreszierende Antikörper definierter Bindungsspezifitäten, den sogenannten Reportern gebunden und auf diese Weise detektiert. Anschließend wird das Gemisch mittels Durchflusszytometrie analysiert. Hierbei können die Analyten aufgrund ihrer Fluoreszenzsignatur mithilfe von Lasern klassifiziert und in ihrer Anzahl erfasst werden¹⁶² (s. Abbildung 18).

Funktionsweise des Multiplex-Immunoassays

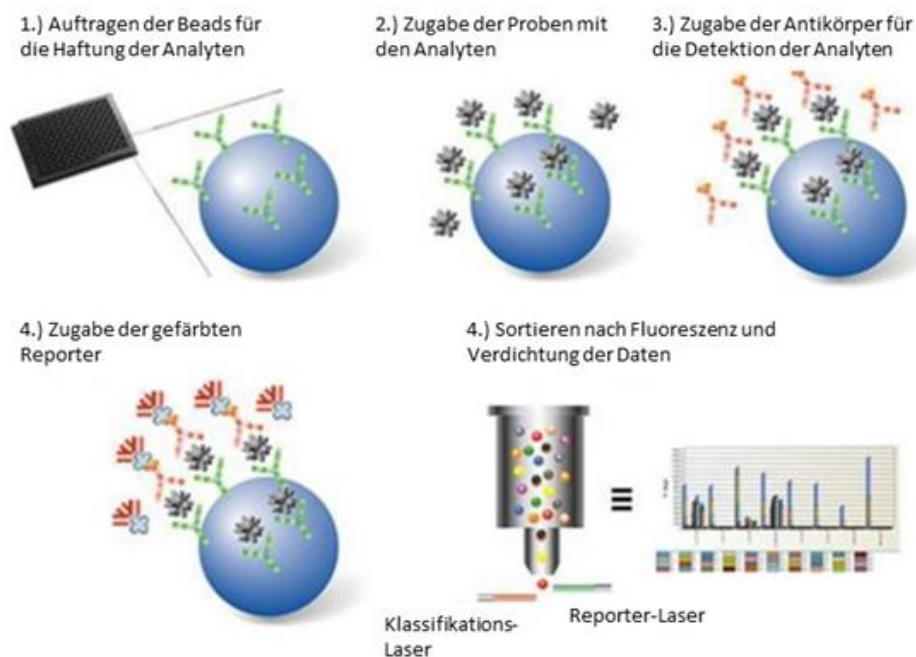


Abbildung 18: Schema zur Funktionsweise eines Multiplex-Assays
(Ursprungsbild aus Dissertation „Immune mediators in samples of aqueous humor in patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis“; bearbeitet 03/2022)

Anhand dieser Technik kann innerhalb von drei Stunden eine Analyse der Konzentration von Immunmediatoren in Serum- oder Plasma-Proben durchgeführt werden. Der Inhalt des „Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 8-plex Assay“-Kit besteht aus einer Filterplatte mit 96 Feldern, magnetischen Beads, gemischten Antikörper zur Detektion der Analyten, Standards und verschiedenen Puffern. Die Liste aller Inhaltsstoffe kann einer Tabelle im Anhang entnommen werden (vgl. Anhang 7.9.1). Für die Durchführung des Multiplex-Assays mussten zunächst die folgenden Vorbereitungen getroffen werden. 1.) Die Herstellung der Standards. Hierfür wurden 500 µl der Standardlösung mit dem dafür vorgesehenen Standardverdünnungsmittel in eine Ampulle gegeben, durch den

Vortexmischer vermischt und anschließend für 30 Minuten auf Eis gelagert. 2.) Die Herstellung der Samples. Hierfür wurden die Samples mit der entsprechenden Verdünnungslösung verdünnt. 3.) Die Herstellung der konjugierten Beads. Diese wurden durch die Zugabe von 575 μl der Beads in 5.175 μl Assay-Pufferlösung vorbereitet. Anschließend konnte mit der Durchführung des Assays nach dem folgenden Schema begonnen werden. Als Erstes wurde die Filterplatte mit 100 μl des Assay-Puffers befeuchtet. Anschließend wurden 50 μl der Beads auf die Platte aufgetragen. Daraufhin wurde die Platte zwei Mal mit je 100 μl des Wasch-Puffers gewaschen. Für die folgenden 30 Minuten wurde die zugedeckte Platte im Dunklen bei Raumtemperatur inkubiert und bei 300 RPM geschüttelt. In den letzten verbleibenden 10 Minuten wurden 300 μl der Verdünnungslösung zur Detektion zu 2.700 μl der Detektionsantikörper hinzugegeben¹⁶². Im Anschluss folgte das Auslesen der optischen Densität der jeweiligen Platten mittels des Mikroplatten-Lesegeräts (vgl. Anhang 7.9.2).

2.4 Auswertung

2.4.1 Statistische Methoden

Die initiale Fallzahlab-schätzung war bereits im Vorfeld über G-Power erfolgt und orientierte sich hierbei an der Pilotstudie dieser Arbeitsgruppe über die Auswirkungen der E-Zigarette auf die periphere und zentrale Hämodynamik und arterielle Gefäßsteifigkeit im Vergleich zu den Auswirkungen der Zigarette aus dem Jahr 2018¹⁶³. Die Kalkulation der Power erfolgt über das Programm GPower in der Version 3.1. In der Analyse ergibt sich bei der Zugrundelegung der eigenen Ergebnisse für den Augmentationsindex die n-Zahl von 16 Probanden pro Gruppe (bei einem alpha von 0,05 und einer Power von 0,9). Aus der Erfahrung der Vorstudien bzgl. des drei-armigen Ansatzes und einem potenziellen Ausfall der Probandinnen und Probanden, erfolgte die Entscheidung die n-Anzahl auf insgesamt 20 Versuchspersonen zu erhöhen.

Für die statistischen Analysen der erhobenen Daten wurde die Statistiksoftware SPSS (SPSS 23 Inc., Chicago, IL, USA) angewandt. Die Grafiken wurden mittels der Grafiksoftware GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) erstellt. Als Referenzwerte für alle in den Analysen berücksichtigten Messwerte dienten die Mittelwerte der Baseline-Messungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit, CO-Werten in der Ausatemluft und den untersuchten Blutwerten. Vor der Durchführung weiterführender Analysen, wurden die Messwerte mittels Anwendung des Kolmogorov-

Smirnov-Tests auf die Übereinstimmung mit der Normalverteilung getestet. Sofern diese Bedingung gegeben war, konnte die statistische Testung einer mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholungen durchgeführt werden. ANOVA steht für Analysis of Variance und ist eine Varianzanalyse, die verwendet wird, um Mittelwerte von mehr als zwei Gruppen zu vergleichen. Diese wurde angewandt, um die Veränderungen der Messwerte je einer unabhängigen Variablen innerhalb der max. dreizehn verschiedenen Messzeitpunkten zu erfassen und diese auf eine mögliche Wechselwirkung zwischen dem verwendeten Device und dem Zeitpunkt der Messung hin zu untersuchen. Zunächst wurde der Einfluss der Zeit, anschließend der Einfluss der unterschiedlichen Versuchsbedingungen und schließlich unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Zeit und Versuchsbedingung die Kombination dieser beiden Einflussfaktoren analysiert. Ergab sich eine Signifikanz ($p < 0,05$) in der mehrfaktoriellen ANOVA, so wurde dort, wo die unabhängige Variable aus mehr als zwei Stufen besteht, zur Überprüfung der Sphärizität, der Mauchly-Test durchgeführt. Sphärizität ist eine wichtige Voraussetzung bei der ANOVA mit Messwiederholung. Sphärizität liegt dann vor, wenn die Varianzen der Differenzen der Messwerte innerhalb eines Faktors zwischen allen Stufen gleich sind. Für den Fall, dass der p-Wert des Mauchly-Tests $\geq 0,05$ war, konnte angenommen werden, dass die Sphärizität der Daten gegeben ist. Für den Fall, dass der Mauchly-Test hingegen mit $p < 0,05$ signifikant war, wurde ein Korrekturverfahren, die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt. Dabei werden die Freiheitsgrade nach unten korrigieren, um das Risiko, einen Fehler erster Art zu begehen, d.h. fälschlicherweise einen Unterschied zu finden, zu vermeiden.

Im Falle einer Signifikanz bei der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholungen, wurde anschließend paarweise ein Post-hoc-Test nach Bonferroni durchgeführt. Anhand des Post-hoc-Tests ließ sich feststellen, welche spezifischen Gruppen sich konkret voneinander unterscheiden. Gleichzeitig dient der Bonferroni-Test ebenfalls dazu, das Risiko eines Fehlers erster Art beim multiplen Testen zu minimieren. Für die Auswertung der Messwerte des Augmentationsindex und des Reaktiven Hyperämie Indexes wurde ergänzend eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) durchgeführt, bei der Alter, MAP, HF und Geschlecht korrigiert wurden. Das Wissen darüber, dass sowohl der Augmentationsindex als auch der Reaktive Hyperämie Index von mehreren Faktoren wie der Herzfrequenz und dem systolischen Blutdruck beeinflusst wird, zugrunde liegend, wurden hierbei der AI und der RHI als abhängige, Versuchsbedingungen, Herzfrequenz und Blutdruck als unabhängige Variable betrachtet. Auf diese Weise wurde die Veränderungen innerhalb der einzelnen

Messreihen jeder der vier Versuchsbedingungen untersucht. Zusätzlich wurde für den Augmentationsindex, als relevanter Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit, eine multiple Regressionsanalyse unter Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts, des systolischen Blutdrucks und der Versuchsbedingung Nikotin bzw. kein Nikotin gerechnet. Bei der Auswahl der Variablen, die in dem Modell der multiplen Regressionsanalyse berücksichtigt wurden, orientierten wir uns an den aus der Literatur bekannten, wesentlichen Einflussgrößen auf die arterielle Gefäßsteifigkeit¹¹¹. Alle Daten wurden im Ergebnisteil als Mittelwerte mit Standardfehler (SEM) ausgedrückt, es sei denn, es wurde anders angegeben. Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,075 wurde als Trend ohne jedoch das Erreichen eines Signifikanzniveaus interpretiert. Als „statistisch signifikant“ wurde ein p-Wert < 0,05 bezeichnet, der bei einem p-Wert < 0,01 die Zusatzbezeichnung „statistisch signifikant auf einem hochsignifikanten Niveau“ erhielt.

3 Ergebnisse

3.1 Grundcharakteristika des Probandenkollektivs

Insgesamt wurden 20 Versuchspersonen in die Studie eingeschlossen, wobei das Geschlechterverhältnis mit je zehn Frauen und Männern ausgeglichen war. Die Ergebnisse zu den erhobenen Merkmalen der Gesamtheit aller Teilnehmenden, sowie getrennt dargestellt nach den Geschlechtern sind der folgenden Tabelle 3 zu entnehmen.

Merkmal	Gesamt	Männer	Frauen
Alter [Jahre]	25,20 ± 0,90	25,6 ± 0,4	24,7 ± 0,3
Gewicht [kg]	78,25 ± 3,49	85,9 ± 1,9	68,8 ± 0,8
Größe [m]	1,76 ± 0,02	1,8 ± 0,0	1,7 ± 0,0
BMI [kg/m ²]	25,01 ± 0,76	25,9 ± 0,4	24,0 ± 0,2
Hüftumfang [cm]	82,06 ± 1,96	86,1 ± 0,7	77,1 ± 0,7
Taillenumfang [cm]	92,85 ± 2,03	93,5 ± 1,0	92,0 ± 0,7
Zigaretten pro Tag	2,05 ± 0,67	2,7 ± 0,1	1,2 ± 0,2
Fagerström-Test [Punkte]	0,50 ± 0,22	0,8 ± 0,1	0,1 ± 0,0

Tabelle 3: Ergebnisse der Charakteristika der Versuchspersonen (Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung)

Als aktive Raucher und Raucherinnen sind 100 % der Teilnehmenden zu bezeichnen, von denen sich jedoch im Fragebogen, der im Rahmen des Screenings von den Versuchspersonen ausgefüllt wurde (s. Anhang 7.4), der Großteil als Gelegenheitsraucher bzw. -raucherin bezeichnete. Einhergehend mit den Ergebnissen des Fragebogens fiel auch der Fagerström-Test aus, ein weltweit anerkanntes Verfahren für das Messen der Stärke der Zigarettenabhängigkeit von Rauchern und Raucherinnen (s. Anhang 7.5). Der durchschnittliche Punktwert aller Versuchspersonen entspricht mit einem Wert von 0,5 von einer maximal zu erreichenden Gesamtpunktzahl von 10 Punkten, insgesamt einer geringen körperlichen Abhängigkeit. Bei getrennter Betrachtung der Geschlechter zeigte sich eine Differenz zwischen Mann und Frau, wobei die Männer mit einem Mittelwert von 0,8 Punkten etwas abhängiger als die Frauen mit einem Mittelwert von 0,1 Punkten waren. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag nach eigenen Angaben bei keiner der Versuchspersonen eine akut behandlungsbedürftige oder chronische Erkrankung vor. Anhand des Fragebogens wurden die folgenden Krankheitsbilder als bestehende Vorerkrankungen explizit ausgeschlossen: Arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ 1 oder Typ 2, Herzfehler, Hypercholesterinämie, unbehandelte Hyper- oder Hypothyreose.

Zudem war es bei keiner der Versuchspersonen in der Vergangenheit zu Thrombosen oder Lungenembolien gekommen. Bezüglich bestehender Schilddrüsenerkrankungen gilt es zu erwähnen, dass zwei der zehn Probandinnen an einer Autoimmunthyreoiditis erkrankt waren. Die beiden Probandinnen wurden trotz ihrer Erkrankung in die Studie eingeschlossen, da sie nach eigenen Angaben seit mehreren Monaten täglich L-Thyroxin substituierten, zudem in den vergangenen Monaten in regelmäßigen ärztlichen Kontrollen stabile Schilddrüsenwerte vorwiesen und auch die in unserem Screening-Labor ermittelten TSH-, fT3- und fT4-Werte im Referenzbereich lagen. Die gleichen Regeln des Studieneinschlusses galten für einen der männlichen Probanden mit einer vorbekannten Hyperthyreose, dessen TSH-, fT3- und fT4-Werte zum Zeitpunkt unseres Screenings im Referenzbereich lagen.

3.2 CO-Messung

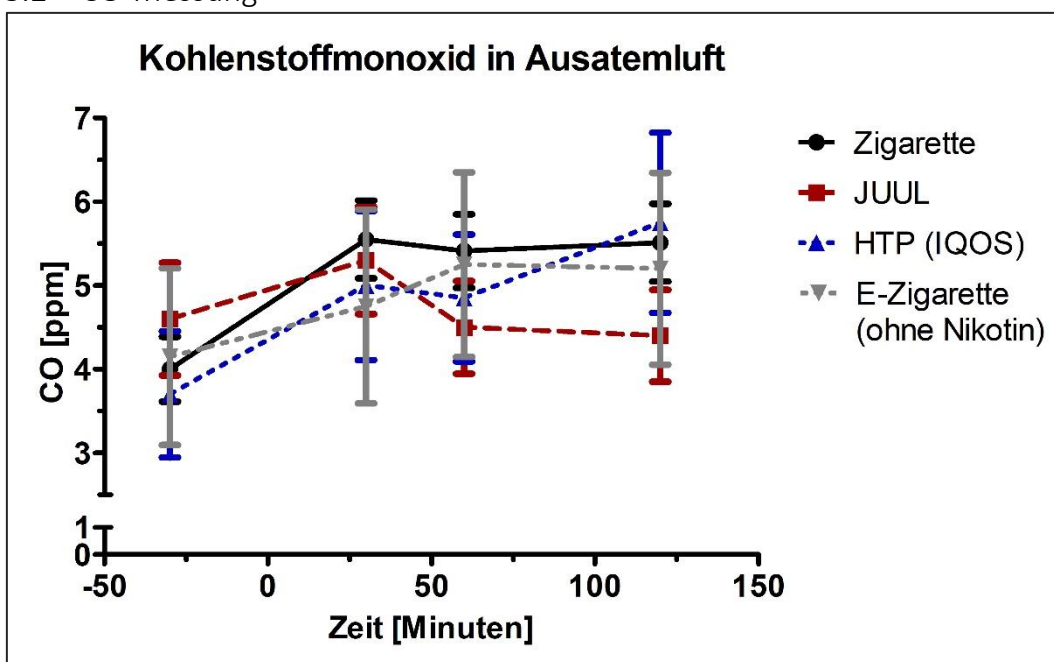


Abbildung 19: CO-Gehalt in der Ausatemluft in ppm basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Der durchschnittliche CO-Gehalt in der Ausatemluft der Versuchspersonen betrug zum Ausgangszeitpunkt der Messungen vor dem Konsum einer jeglichen Substanz 4,1 ppm und wurde somit dem, für die Studienteilnahme festgelegten Cut-off-Wert von 6 ppm, nach 24h des Nikotinverzichtes, gerecht. Die deskriptive Statistik des CO-Gehaltes in der Ausatemluft mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 19 zu entnehmen.

In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten des CO-Gehalts in der Ausatemluft ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab keine Signifikanz für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p = 0,58$), zeigte jedoch eine Signifikanz sowohl für den Zeitpunkt ($p < 0,01$) als auch für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ($p = 0,025$). Der Effekt der jeweiligen Versuchsbedingung auf die unabhängige Variable „CO-Gehalt in Ausatemluft“ hängt somit vom Zeitpunkt ab. Der ergänzende Mauchly-Test auf Sphärizität ergab sowohl für den Zeitpunkt als auch für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt keine Sphärizität der Daten, so dass die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde. Anschließend wurde dort, wo eine Signifikanz vorlag, der Post-hoc-Test nach Bonferroni in Form von paarweisen Vergleichen durchgeführt. Unter Betrachtung des Zeitpunktes ergab sich im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt der Messungen (T-30) ein signifikanter Unterschied zu allen drei Folgemessungen T30, T60 und T120. Ausgehend von Zeitpunkt T30 zeigte sich redundant eine Signifikanz im Vergleich zu T-30, jedoch keine Signifikanz für T60 und T120. Gleiches galt für den Vergleich von T60 und T120 mit den jeweiligen drei anderen Messzeitpunkten. Es war je eine Signifikanz im Vergleich zu T-30 zu beobachten, wohingegen der Vergleich mit den folgenden Messzeitpunkten ohne Signifikanz blieb (s. Ergebnistabellen im Anhang: Tabelle 4-8).

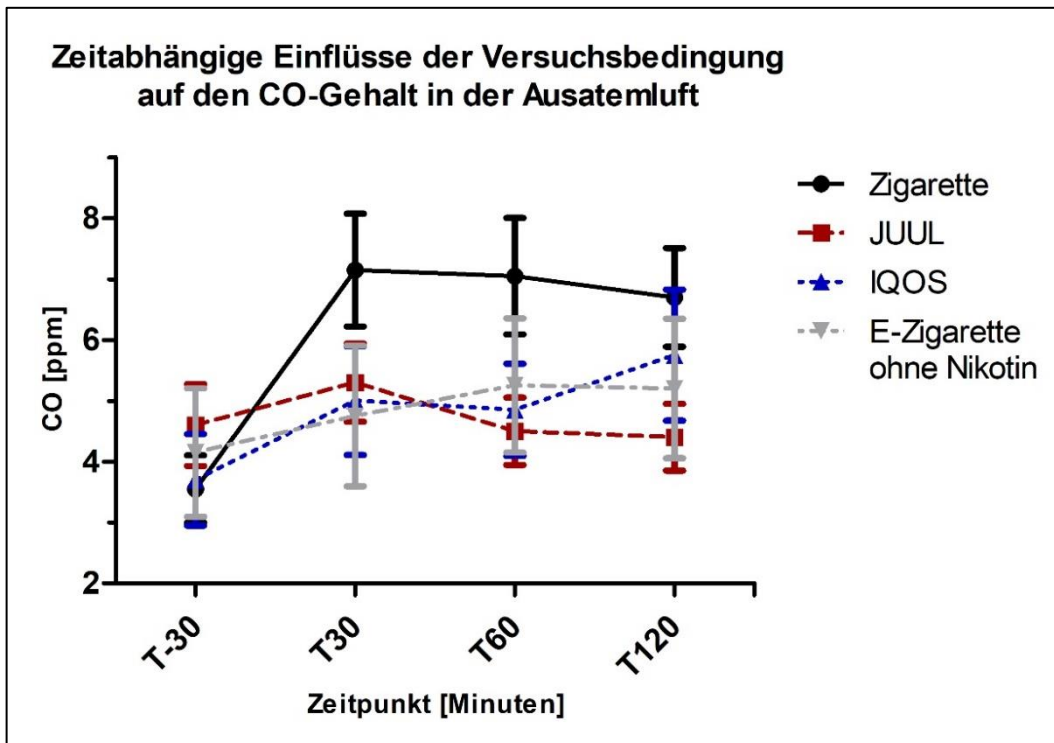


Abbildung 20: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den CO-Gehalt in der Ausatemluft basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Um die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt abzubilden, wurden die Mittelwerte inkl. Standardfehler in Form eines Plots graphisch dargestellt (s. Abbildung 20). Aus dieser Graphik geht hervor, dass sich der CO-Gehalt abhängig vom Zeitpunkt deutlich zwischen den Versuchsbedingungen unterscheidet. So kam es nach dem Konsum der Zigarette zu einem steilen Anstieg des CO-Gehaltes, der dann auch im Zeitverlauf erhöht blieb. Auch der Konsum der IQOS führte im Zeitverlauf zu einem Anstieg des CO-Gehaltes, wenn auch deutlich geringer als bei der Zigarette. Nach Konsum der JUUL™ und der E-Zigarette ohne Nikotin war zu Beginn ebenfalls ein dezenter Anstieg des CO-Gehaltes zu beobachten, der sich auch im Verlauf konstant erhöht zeigte.

3.3 Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Im Rahmen der Blutdruckmessung wurde neben dem systolischen Blutdruck (SBP) und dem diastolischen Blutdruck (DBP) auch die Herzfrequenz (HF) gemessen. Aus der Differenz des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurde zugleich der periphere Pulsdruck (pPP) ermittelt. Als Ausgangswerte dienten die Messwerte der letzten Blutdruckmessung vor dem Konsum (T-5), die sich mit Mittelwerten von 107 – 110 mmHg für den SBP und 64 – 65 mmHg für den DBP und Herzfrequenzen von 69 – 71 Schläge/min im physiologischen Bereich befanden (s. Abbildungen 21, 23, 25 und 27).

3.3.1 Veränderungen des systolischen Blutdrucks

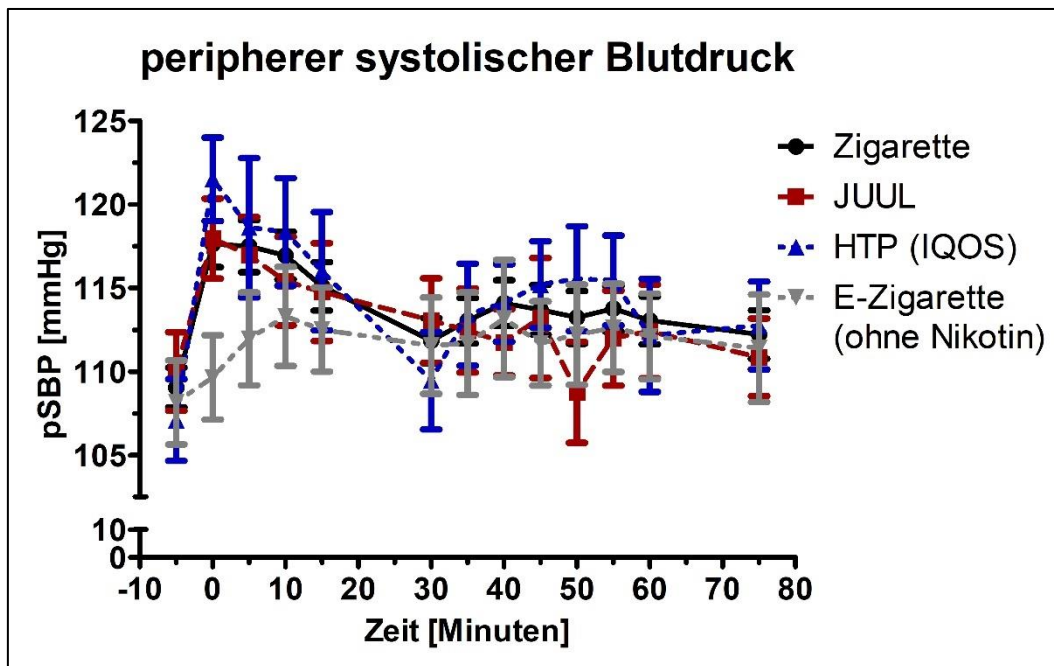


Abbildung 21: Peripherer Systolischer Blutdruck in mmHg basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte des peripheren systolischen Blutdrucks mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 21 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten des systolischen Blutdrucks (SBP) ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab unter Betrachtung des Einflusses der Versuchsbedingung auf den SBP eine Signifikanz von $p = 0,047$. Auch für den Einfluss des Zeitpunktes auf den SBP ergab sich eine Signifikanz von $p = 0,015$. Unter Betrachtung des Einflusses der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt auf die Veränderungen des SBP ergab sich ebenfalls eine Signifikanz von $p = 0,034$. Der Effekt auf den SBP hängt somit sowohl von der Versuchsbedingung als auch vom Zeitpunkt der Messung ab. Der anschließende Mauchly-Test auf Sphärizität ergab sowohl für die Versuchsbedingung als auch den Zeitpunkt keine Sphärizität, so dass die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde. Der Post-hoc-Test nach Bonferroni ergab im paarweisen Vergleich der Versuchsbedingungen je einen signifikanten Unterschied zwischen der Zigarette und der JUULTM sowie zwischen der Zigarette und der E-Zigarette ohne Nikotin. Der Vergleich der anderen Versuchsbedingungen untereinander blieb ohne Signifikanz. Unter Betrachtung der Zeitpunkte untereinander ergaben sich im paarweisen Vergleich mittels Post-hoc-Test über

den gesamten Zeitverlauf vereinzelte Signifikanzen ohne eindeutigen Trend. Beispielsweise ergab sich ein signifikanter Unterschied für T-5 im Vergleich zu T40, sowie für T0 im Vergleich zu T5 und zu T15. Im Verlauf ergaben sich ebenfalls Signifikanzen im Vergleich für T35 bis T75 (s. Ergebnistabellen im Anhang: Tabelle 9 - 13).

Um den zeitabhängigen Einfluss der Versuchsbedingung auf den SBP adäquat zu interpretieren, wurden die Ergebnisse des post-hoc-Testes für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt in Form eines Plots dargestellt (s. Abbildung 22). Hier zeigte sich ein vom Zeitpunkt abhängiger Unterschied zwischen den Einflüssen der Versuchsbedingungen auf den SBP. Nach Konsum der Zigarette, der JUUL™ und der IQOS zeigte sich ein deutlicher Anstieg des SBP unmittelbar nach Konsum, der für die Zigarette im Vergleich zu den anderen beiden nikotinhaltigen Devices über einen längeren Zeitraum von 10 Minuten anhielt, sich dann aber bis zum Erreichen von T30 für alle drei Versuchsbedingungen wieder rückläufig zeigte. Im Vergleich zeigte sich nach Konsum der E-Zigarette ohne Nikotin ein deutlich flacherer Anstieg des SBP, der sich nach 30 Minuten ebenfalls wieder normalisiert hatte. Zum Zeitpunkt T75 hatte sich der SBP für alle vier Versuchsbedingungen wieder nahezu auf das Ausgangsniveau von der initialen Messung normalisiert.

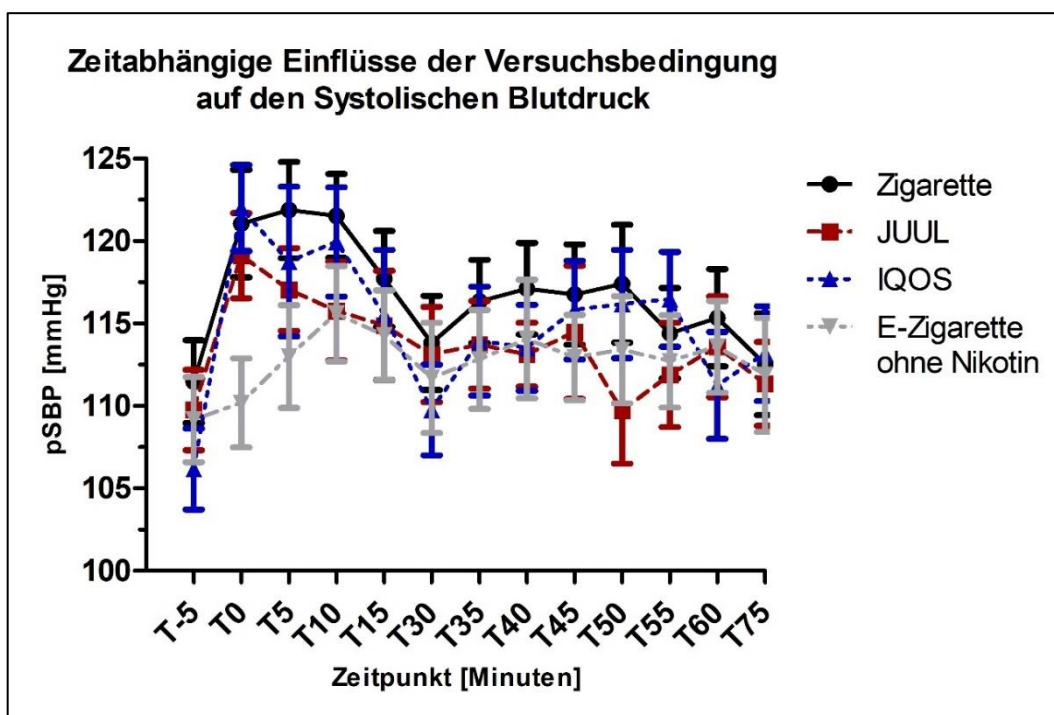


Abbildung 22: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den Systolischen Blutdruck basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

3.3.2 Veränderungen des diastolischen Blutdrucks

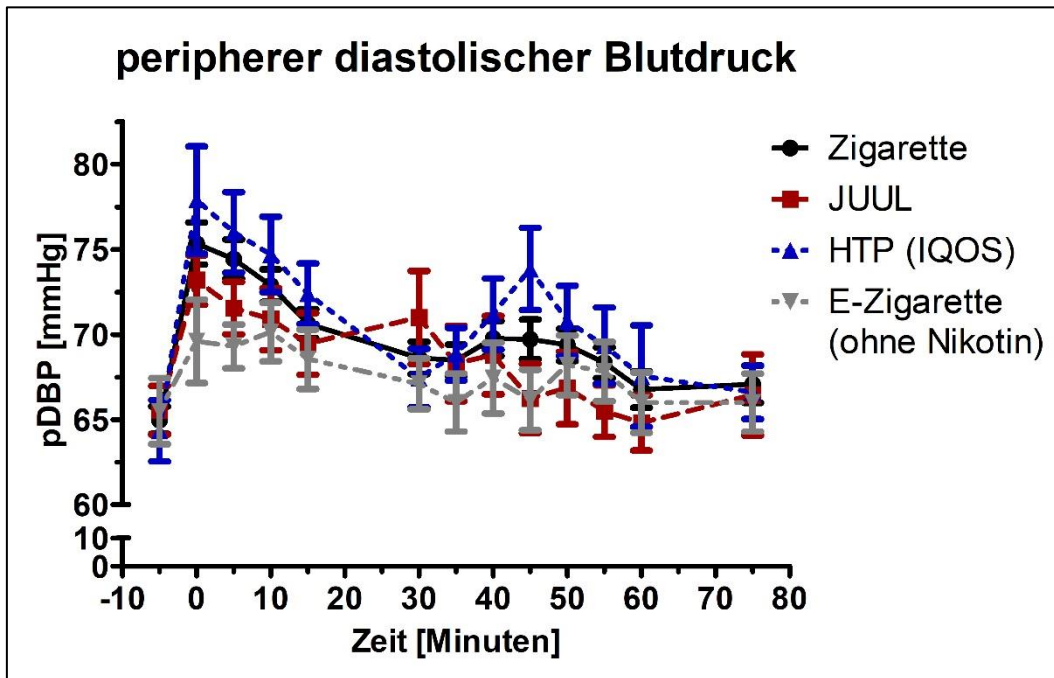


Abbildung 23: Peripherer diastolischer Blutdruck in mmHg basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte des peripheren diastolischen Blutdrucks mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 23 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten des diastolischen Blutdrucks (DBP) ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. In der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung ergab sich für den Einfluss der Versuchsbedingung auf den DBP eine Signifikanz von $p = 0,013$. Unter Betrachtung des Einflusses des Zeitpunktes auf die Veränderung des DBP ergab sich mit $p = 0,014$ eine Signifikanz. Auch für die Interaktion des Zeitpunktes mit der Versuchsbedingung ergab sich mit $p = 0,044$ eine Signifikanz. Der Effekt auf den DBP hängt somit sowohl von der Versuchsbedingung als auch vom Zeitpunkt der Messung ab. Der Mauchly-Test auf Sphärizität ergab für die Versuchsbedingung eine Sphärizität, so dass diese angenommen werden konnten. Sowohl für den Zeitpunkt als auch für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ergab sich jeweils keine Sphärizität, so dass hier jeweils die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde. Der angeschlossene Post-hoc-Test nach Bonferroni zeigte im paarweisen Vergleich der Versuchsbedingungen einen signifikanten Unterschied zwischen dem Konsum der Zigarette und der Kontrollgruppe ohne Nikotin. Die anderen Versuchsbedingungen, d.h. die IQOS und die JUULTM blieben im Vergleich untereinander ohne Signifikanz. Wobei der Vergleich der Zigarette mit der JUULTM mit $p = 0,06$ nur knapp das Signifikanzniveau verpasste. Im

Post-hoc-Test ergaben sich im paarweisen Vergleich der Zeitpunkte untereinander für folgende Vergleiche Signifikanzen: Der Vergleich des Ausgangszeitpunktes T-5 mit den frühen Messzeitpunkten nach Konsum von T0 bis T15, sowie T40 und T45 ergab signifikante Veränderungen. Der Vergleich mit den späteren Zeitpunkten blieb ohne Signifikanz. Zudem ergab der Messzeitpunkt T0, direkt nach Konsum im Vergleich zu den späteren Messzeitpunkten T40 bis T75 signifikante Veränderungen (s. Ergebnistabellen im Anhang: Tabelle 14 - 18).

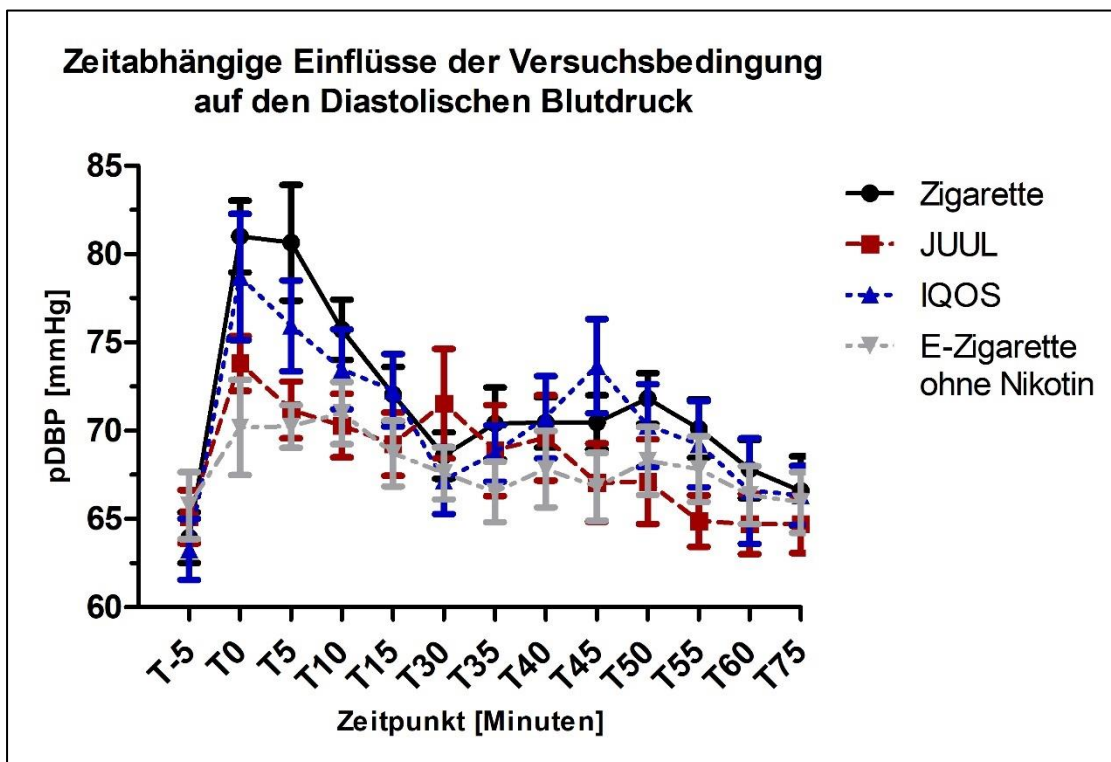


Abbildung 24: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den Diastolischen Blutdruck basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Um den zeitabhängigen Einfluss der Versuchsbedingung auf den DBP zu erfassen, wurden die Ergebnisse des post-hoc-Testes für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt in Form eines Plots abgebildet (s. Abbildung 24), wobei sich relevante Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen darstellten. Hier zeigte sich, dass es sowohl nach Konsum der Zigarette als auch der IQOS in den Folgemessungen zu einem steilen Anstieg des DBP kam, der sich ab T30, mit Ausnahme eines sekundären Anstieges des DBP nach Konsum der IQOS zum Zeitpunkt T45, dann über den Zeitverlauf wieder langsam dem Ausgangsniveau annäherte. Im Vergleich dazu zeigte sich nach dem Konsum der JUUL™ ein dezenterer Anstieg des DBP, der ebenfalls sekundär nach T30 erneut auftrat, sich dann aber normalisierte. Für die Kontrollversuchsbedingung ohne Nikotin ließ sich nur ein leichter Anstieg des DBP beobachten, der sich rasch wieder im Normbereich zeigte.

3.3.3 Veränderungen des peripheren Pulsdrucks

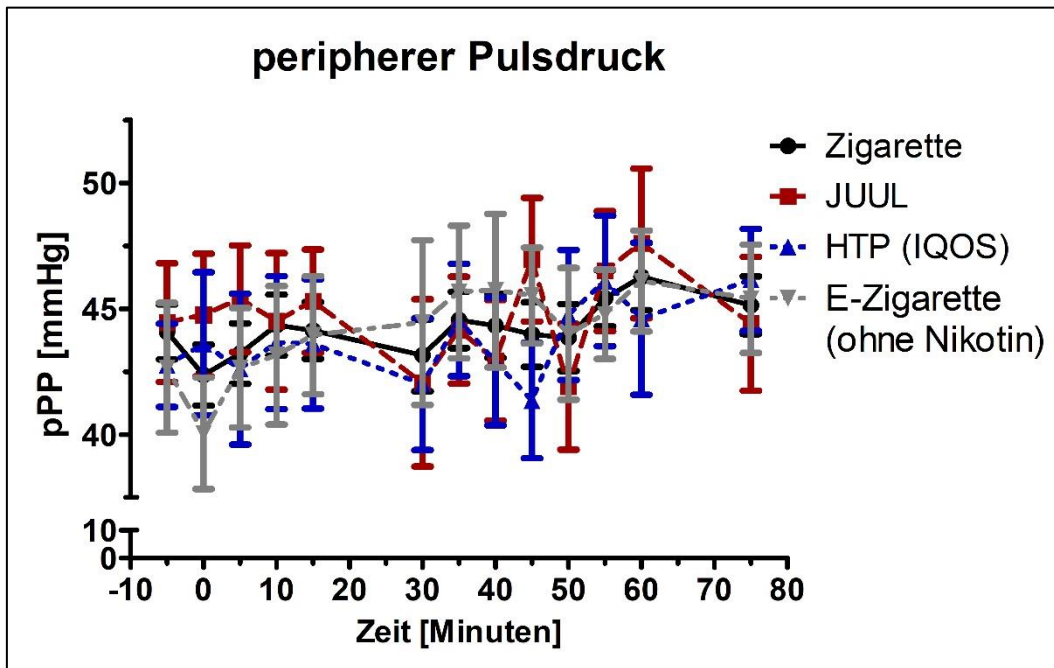


Abbildung 25: Peripherer Pulsdruck in mmHg basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte des peripheren Pulsdrucks mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 25 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten des peripheren Pulsdrucks (pPP) ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. In der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung ergab sich für den Einfluss der Versuchsbedingung auf den pPP eine Signifikanz von $p = 0,045$. Unter Betrachtung des Einflusses des Zeitpunktes auf die Veränderung des pPP ergab sich mit $p = 0,032$ ebenfalls eine Signifikanz. Auch die Interaktion von Versuchsbedingungen und Zeitpunkt ergab eine Signifikanz von $p = 0,047$. Der Effekt auf den pPP hängt somit sowohl von der Versuchsbedingung als auch vom Zeitpunkt der Messung ab. Der Mauchly-Test auf Sphärizität ergab sowohl für die Daten der Versuchsbedingung als auch des Zeitpunktes und der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt keine Sphärizität, so dass jeweils die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde (s. Ergebnistabellen im Anhang: Tabelle 19 - 23). Der angeschlossene Post-hoc-Test nach Bonferroni zeigte im paarweisen Vergleich der Versuchsbedingungen untereinander in keinem Vergleich einen signifikanten Unterschied. Um den zeitabhängigen Einfluss der Versuchsbedingung auf den pPP zu erfassen, wurden die Ergebnisse des post-hoc-Testes für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt in Form eines Plots abgebildet (s. Abbildung 26). Hier zeigten sich bis auf eine

initiale Senkung des pPP unmittelbar nach dem Konsum der Zigarette und der E-Zigarette ohne Nikotin, die sich rasch normalisierte, über den weiteren Zeitverlauf keine relevanten Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen.

3.3.4 Veränderungen der Herzfrequenz

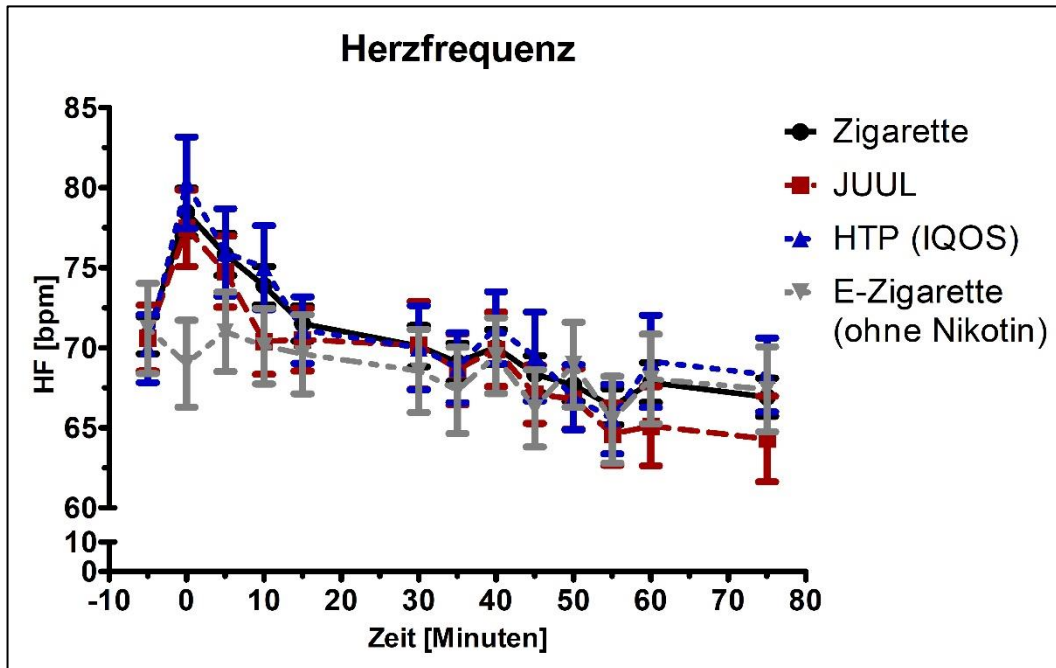


Abbildung 26: Herzfrequenz in bpm basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte der Herzfrequenz mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 26 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten der Herzfrequenz ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab sowohl eine Signifikanz für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p = 0,023$), als auch des Zeitpunktes ($p < 0,01$), sowie für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ($p = 0,045$). Der Effekt auf die Herzfrequenz hängt somit sowohl von der Versuchsbedingung als auch vom Zeitpunkt der Messung ab. Der angeschlossene Mauchly-Test auf Sphärizität ergab sowohl für die Versuchsbedingung als auch für den Zeitpunkt, sowie für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt keine Sphärizitäten, so dass jeweils die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde. Im Anschluss wurde dort, wo Signifikanzen vorlagen der Post-hoc-Test nach Bonferroni in Form von paarweisen Vergleichen durchgeführt. Hier zeigte sich bei Betrachtung der Versuchsbedingungen untereinander ein signifikanter Unterschied zwischen dem Konsum der Zigarette und dem

Konsum der JUUL™. Der Vergleich der Zigarette mit der E-Zigarette ohne Nikotin verpasste mit $p = 0,05$ knapp das Signifikanzniveau. Sowohl die E-Zigarette ohne Nikotin als auch die IQOS blieb im Vergleich zu den anderen Devices ohne jegliche Signifikanz. Unter Betrachtung der Zeitpunkte untereinander, zeigten sich insbesondere für die frühen Zeitpunkte nach Konsum im Vergleich zu den späteren Verlaufszeitpunkten signifikante Veränderungen, wohingegen spätere Zeitpunkte im Vergleich ohne Signifikanzen blieben. So zeigte sich für den Ausgangszeitpunkt (T-5) ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur folgenden Messung direkt nach dem Konsum (T0). Der Vergleich des Zeitpunktes direkt nach Konsum (T0) mit dem Zeitpunkt vor Konsum, zeigte sich hierzu redundant. Im Vergleich von T0 mit den Zeitpunkten fünf (T5) und zehn Minuten (T10) nach Konsum zeigte sich keine Signifikanz. Ab dem Vergleich mit dem Zeitpunkt 15 Minuten nach Konsum (T15) zeigte sich in den acht Folgemessungen bis einschließlich zum Zeitpunkt 75 Minuten nach Konsum (T75) jeweils ein signifikanter Unterschied. Ähnlich verhielt es sich mit Zeitpunkt T5, der im Vergleich mit dem Ausgangszeitpunkt (T-5), sowie den vier folgenden Zeitpunkten bis T30 keine Signifikanzen ergab, dann aber ab dem Vergleich mit Zeitpunkt T35 für die folgenden sechs Zeitpunkte bis T75, mit Ausnahme von T60, signifikante Veränderungen zeigte (s. Ergebnistabellen im Anhang: Tabelle 24 - 28).

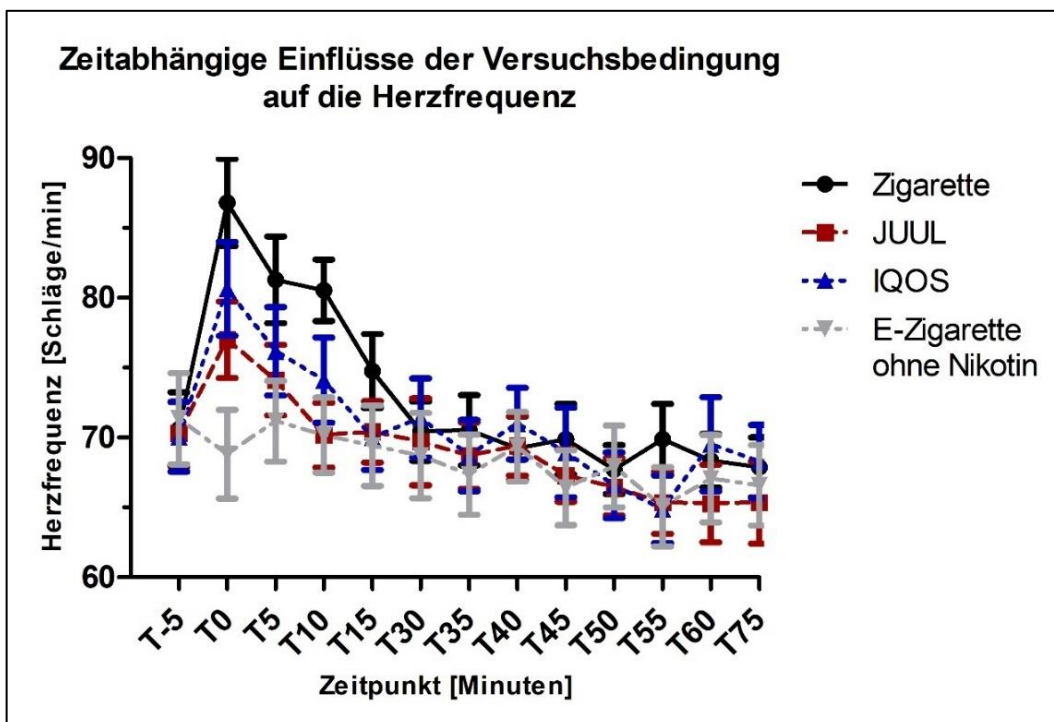


Abbildung 27: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Herzfrequenz basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Um den zeitabhängigen Einfluss der Versuchsbedingung auf die Herzfrequenz adäquat interpretieren zu können, wurden die Ergebnisse des post-hoc-Tests für die Interaktion von

Versuchsbedingung und Zeitpunkt in Form von Plots der Mittelwerte inkl. des Standardfehlers dargestellt (s. Abbildung 27). Hier zeigte sich, dass sich die Entwicklung der Herzfrequenz im Zeitverlauf deutlich zwischen den Versuchsbedingungen unterscheidet. Nach Konsum der Zigarette kam es, im Vergleich zu den anderen Devices, zum steilsten Anstieg der Herzfrequenz direkt nach Konsum und dann im Zeitverlauf zu einem deutlichen Abfall der Herzfrequenz zurück auf die Ausgangswerte. Nach dem Konsum der IQOS, sowie in abgeschwächter Form auch nach Konsum der JUUL™ kam es ebenfalls zu einem initialen Anstieg der Herzfrequenz, die rasch wieder abfiel und sich im Verlauf wieder auf das Ausgangsniveau normalisierte. Im Vergleich war nach Konsum der E-Zigarette ohne Nikotin über die Zeit hinweg wenig Veränderung der Herzfrequenz zu beobachten. Zum Zeitpunkt T75 hatte sich die Herzfrequenz nach dem Konsum einer jeglichen Versuchsbedingung wieder auf das Ausgangsniveau normalisiert.

3.4 Endo PAT™2000

Anhand der Messungen mit dem EndoPAT™2000 System wurde der Reaktive Hyperämie Index (RHI), sowie sein natürlicher Logarithmus (lnRHI) und der Augmentationsindex (AI) bestimmt.

3.4.1 Veränderungen des RHI

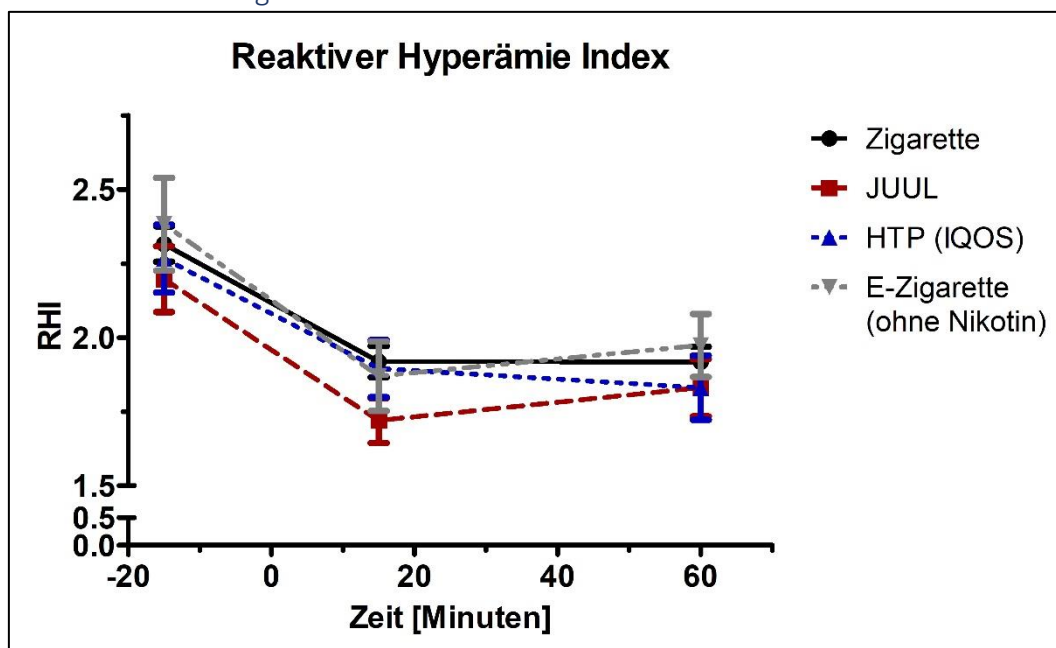


Abbildung 28: Reaktiver Hyperämie Index basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte für den RHI mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 28 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten des RHI ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Unter Betrachtung der Veränderungen des RHI über die Zeit ergab sich in der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung eine Signifikanz für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p = 0,022$) sowie für den Einfluss des Zeitpunktes ($p < 0,01$). Signifikanz erreicht ebenfalls die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt mit ihrem Einfluss auf den RHI ($p = 0,03$). Somit hängt der Effekte auf die Veränderung des RHI sowohl von der Versuchsbedingung als auch von dem Zeitpunkt ab. Im Mauchly-Test auf Sphärizität ergab sich keine Sphärizität für die Versuchsbedingung, so dass hier die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde. Sowohl für die Daten der Zeitpunkte als auch für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ergab sich eine Sphärizität, so dass diese angenommen werden konnte. Im Anschluss wurde dort, wo es eine vorliegende Signifikanz gab, der Post-hoc-Test nach Bonferroni durchgeführt. Hier zeigte sich im paarweisen Vergleich bei Betrachtung der Versuchsbedingungen untereinander ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Zigarette mit der JUUL™ sowie mit der IQOS. Der Vergleich der Zigarette mit der E-Zigarette ohne Nikotin ergab keine Signifikanz. Im paarweisen Vergleich der JUUL™ mit der Zigarette ergab sich redundant ebenfalls eine Signifikanz. Auch der Vergleich der JUUL™ mit der IQOS und mit der E-Zigarette ohne Nikotin ergab jeweils eine Signifikanz. Redundant zu den bisherigen Ergebnissen ergab sich im paarweisen Vergleich der IQOS sowohl mit der Zigarette als auch mit der JUUL™ eine Signifikanz, wohingegen der Vergleich mit der E-Zigarette ohne Nikotin keine Signifikanz ergab. Auch die E-Zigarette ohne Nikotin blieb redundant hierzu im Vergleich zu der IQOS ohne Signifikanz. Im Vergleich der E-Zigarette ohne Nikotin ergab sich sowohl zu der Zigarette als auch zu der JUUL™ ein signifikanter Unterschied. Der Vergleich der verschiedenen Zeitpunkte untereinander ergab für den Vergleich des Ausgangszeitpunktes T-15 sowohl mit T15 als auch T60 eine Signifikanz. Redundant hierzu fiel zum einen der Vergleich von T15 mit T-15 und zum anderen der Vergleich von T60 mit T-15 signifikant aus. Die anderen Zeitpunkte blieben im Vergleich untereinander ohne Signifikanzen (s. Ergebnistabellen im Anhang: Tabelle 29 - 33).

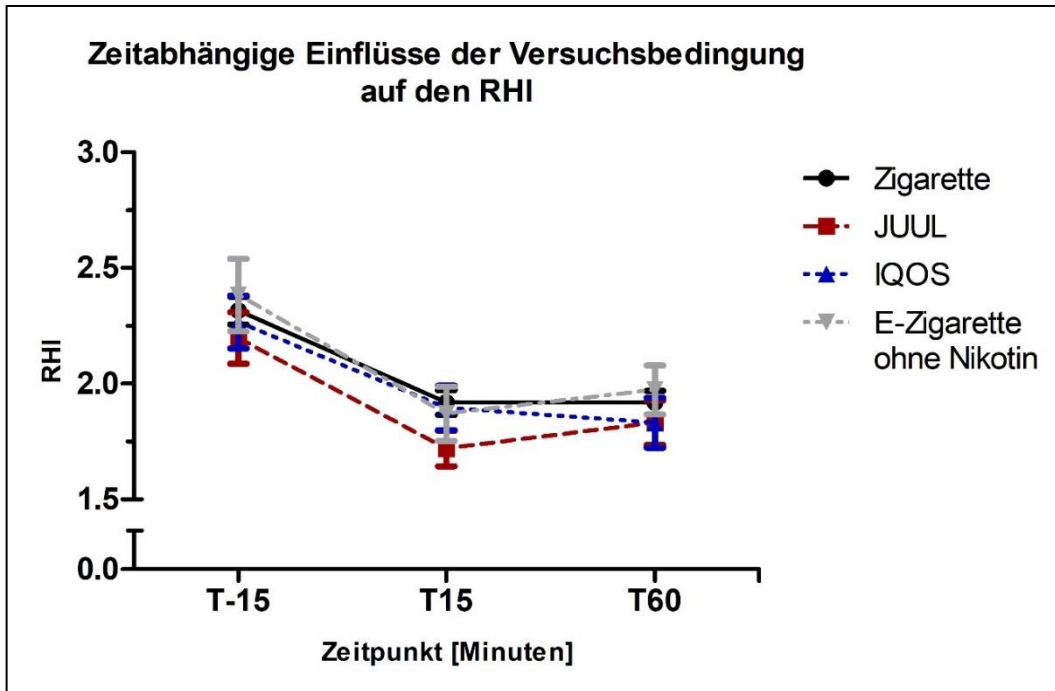


Abbildung 29: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den Reaktiven Hyperämie Index basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Der zeitabhängige Einfluss der Versuchsbedingung auf die Veränderung des RHI wurde in Form von Plots der Mittelwerte inkl. des Standardfehlers dargestellt (s. Abbildung 29). Hier ließen sich deutliche Unterschiede über den Zeitverlauf ohne relevante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Versuchsbedingungen feststellen. Unmittelbar nach Konsum zeigte sich für ein jedes der Devices ein deutlicher Abfall des RHI, der sich in der Verlaufsmessung zum Zeitpunkt T60 nach dem Konsum der Zigarette und der IQOS auf dem gesunkenen Niveau hielt. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich für die JUUL™ und die E-Zigarette ohne Nikotin ein minimaler Anstieg des RHI, wobei die Endwerte nach Konsum eines jeglichen Devices ungefähr alle auf dem gleichen Niveau lagen. Im Anschluss erfolgte die Durchführung der multivariate Varianzanalyse (MANOVA) unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Blutdruck und Herzfrequenz, wobei sich für den RHI keine Signifikanz unter Betrachtung der Versuchsbedingungen ergab.

3.4.2 Veränderungen des lnRHI

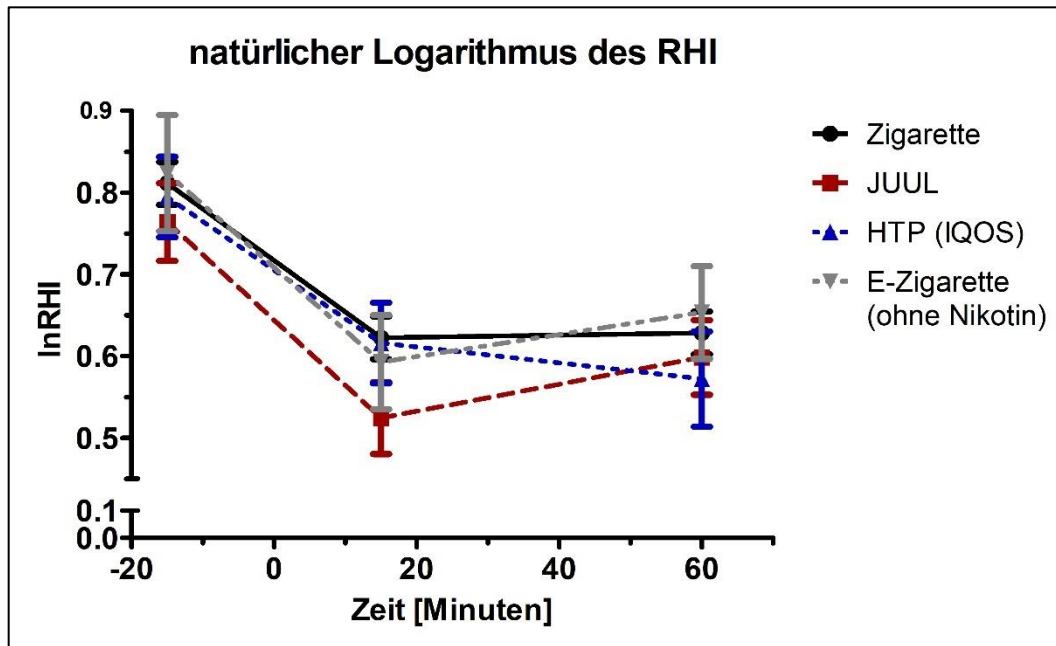


Abbildung 30: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte für den lnRHI mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 30 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten des lnRHI ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab für den lnRHI sowohl für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p = 0,023$) als auch den Zeitpunkt ($p < 0,01$) sowie für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ($p = 0,037$) eine Signifikanz. Der angeschlossene Mauchly-Test ergab für die Versuchsbedingung eine Sphärizität, so dass diese angenommen werden konnte. Sowohl für den Zeitpunkt als auch für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ergab sich keine Sphärizität, so dass hier der Greenhouse-Geisser angenommen wurde. Dort wo Signifikanzen vorlagen, wurde der Bonferroni-Test als paarweiser Vergleich angeschlossen. Unter Betrachtung der Versuchsbedingungen gab es keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Devices. Unter Betrachtung der Zeitpunkte ergab sich für den Messzeitpunkt vor jeglichem Konsum sowohl im Vergleich mit T15 als auch mit T60 ein signifikanter Unterschied. Lediglich der Vergleich von T15 mit T60 ergab keine Signifikanz (s. Ergebnistabellen im Anhang: Tabelle 34 - 38).

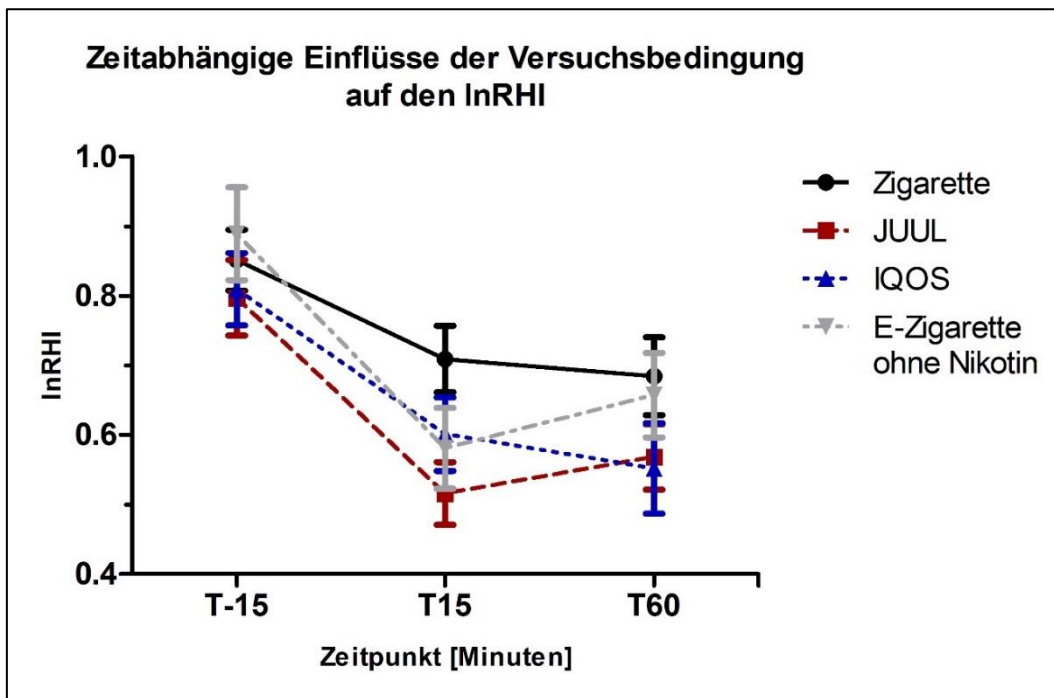


Abbildung 31: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den lnRHI basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Der zeitabhängige Einfluss der Versuchsbedingung auf die Veränderungen des lnRHI wurde in Form von Plots der Mittelwerte inkl. deren Standardfehler dargestellt (s. Abbildung 31). Hier ließen sich relevante Unterschiede zwischen den Devices feststellen. Zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Konsum zeigte sich zunächst für alle vier Devices ein Abfall des lnRHI. Dieser fiel allerdings nach dem Konsum der Zigarette deutlich geringfügiger aus als im Vergleich zu den anderen Devices. Nach Konsum der JUULTM und der Kontrollgruppe ohne Nikotin, fiel der Abfall des lnRHI am ausgeprägtesten aus, verzeichnete dann aber zum Zeitpunkt T60 für beide Devices einen Anstieg des lnRHI, der nach dem Konsum der Zigarette und der IQOS nicht beobachtet werden konnte. Sowohl für die Zigarette als auch für die IQOS war zu dem Zeitpunkt T60 ein weiterer Abfall des lnRHI zu verzeichnen. Die anschließende Durchführung der multivariate Varianzanalyse (MANOVA) unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Blutdruck und Herzfrequenz, ergab für den lnRHI keine Signifikanz unter Betrachtung der Versuchsbedingungen.

3.4.3 Veränderungen des AI

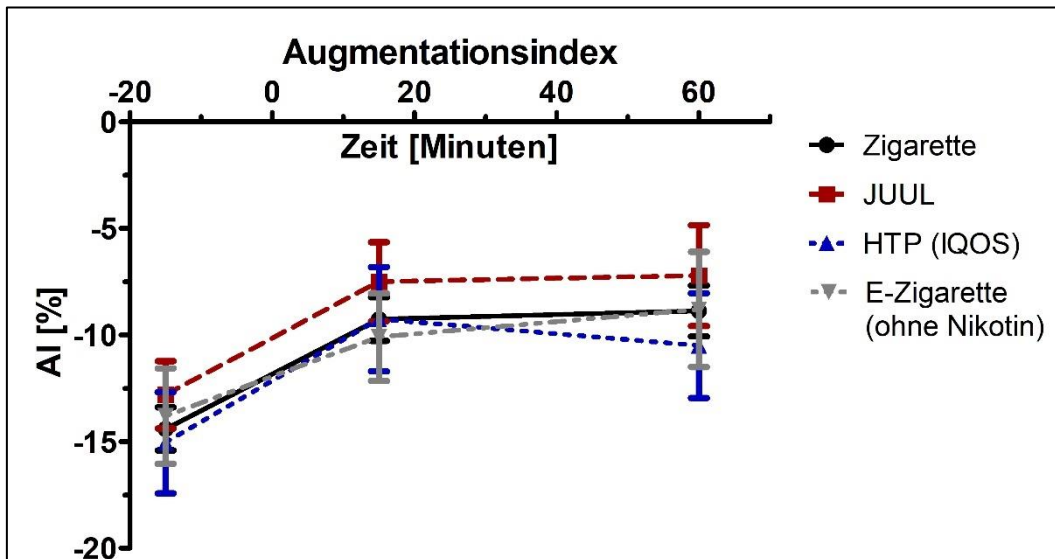


Abbildung 32: Augmentationsindex basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte für den AI mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 32 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten des AI ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. In der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung ergab sich für den Einfluss auf die Veränderungen des Augmentationsindex über die Zeit die folgenden Signifikanzen: für den Einfluss der Versuchsbedingung ergab sich eine Signifikanz von $p = 0,033$ und für den Einfluss des Zeitpunktes eine Signifikanz von $p < 0,01$. Der Einfluss der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ergab jedoch keine Signifikanz. Somit wird der AI sowohl von der Versuchsbedingung als auch vom Zeitpunkt beeinflusst. Im angeschlossenen Mauchly-Test auf Sphärizität ergab sich für die Versuchsbedingung keine Sphärizität, so dass hier der Greenhouse-Geisser-Test angenommen wurde. Für den Zeitpunkt ergab sich eine Sphärizität, so dass diese angenommen werden konnte. Im Anschluss wurde der Post-hoc-Test nach Bonferroni in Form eines paarweisen Vergleiches durchgeführt. Hier zeigte sich bei Betrachtung der Versuchsbedingungen untereinander ein signifikanter Unterschied zwischen der Zigarette und der JUUL™. Der Vergleich der anderen Devices untereinander blieb jeweils ohne Signifikanz. Unter Betrachtung der verschiedenen Zeitpunkte untereinander ergab sich im Vergleich des Ausgangszeitpunktes T-15 sowohl mit T15 als auch T60 eine Signifikanz. Der Vergleich von T15 mit T60 blieb ohne Signifikanz (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabelle 39 - 43).

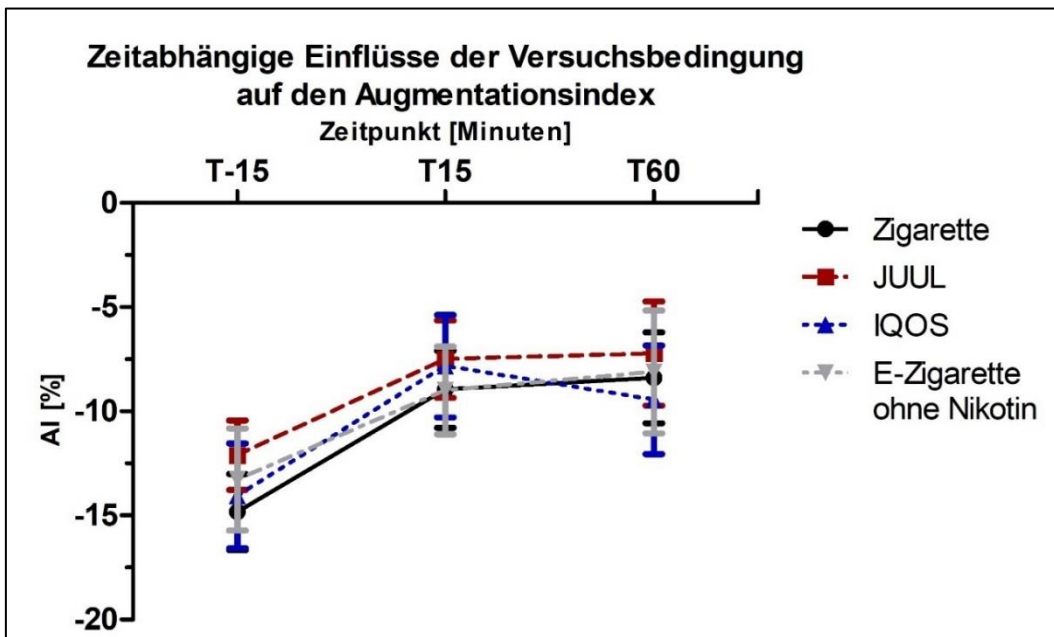


Abbildung 33: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den Augmentationsindex basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Der zeitabhängige Einfluss der Versuchsbedingung auf die Veränderung des AI wurde in Form von Plots der Mittelwerte inkl. des Standardfehlers dargestellt (s. Abbildung 33). Hier zeigte sich, wie zu erwarten bei bereits ausbleibender Signifikanz in der ANOVA für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt, kein relevanter Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen, jedoch ein deutlicher Unterschied des AI-Wertes über den Zeitverlauf. Nach dem Konsum eines jeden der vier Devices, kam es zum Anstieg des AI-Wertes, der sich auch in der Verlaufsmessung zum Zeitpunkt T60 konstant gesteigert hielt, hier jedoch einzig für die Versuchsbedingung IQOS einen geringen Rückgang des AI zeigte.

3.4.4 Veränderungen des AI bei einer Herzfrequenz von 75 Schläge/min

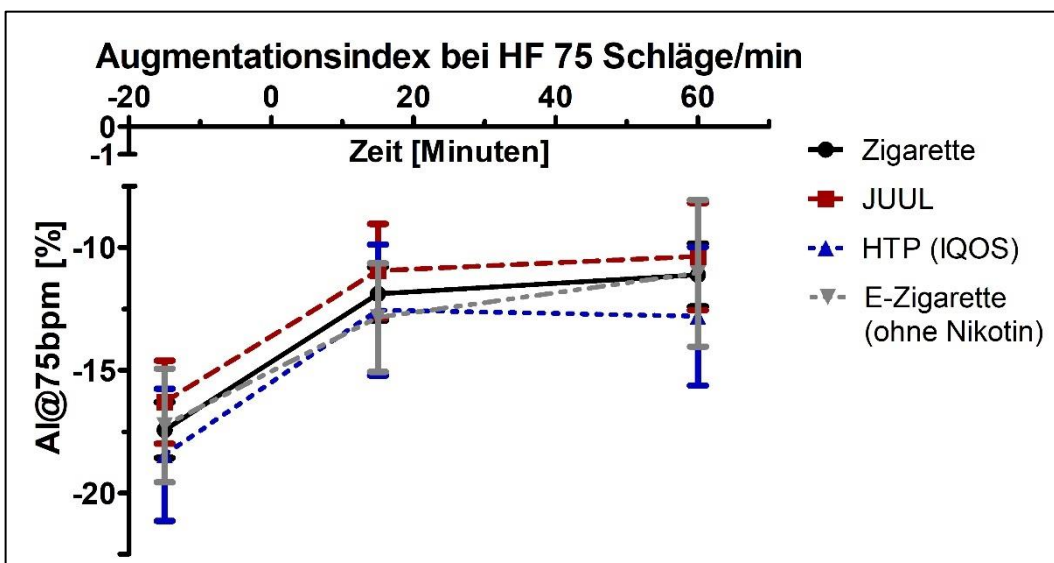


Abbildung 34: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 bpm basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte für den AI@75 bpm mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 34 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten des Augmentationsindex an eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute (AI@75) ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung für den AI@75 ergab für den Einfluss auf die Veränderungen des AI@75 über die Zeit die folgenden Signifikanzen: für den Einfluss der Versuchsbedingung ergab sich eine Signifikanz von $p = 0,044$ und für den Einfluss des Zeitpunktes eine Signifikanz von $p < 0,01$. Der Einfluss der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ergab mit $p = 0,048$ ebenfalls eine Signifikanz. Im angeschlossenen Mauchly-Test ergab sich sowohl für die Versuchsbedingung als auch die Zeitpunkte eine Sphärizität, so dass diese angenommen werden konnte. Für die Interaktion des Zeitpunktes und der Versuchsbedingung ergab sich keine Sphärizität, so dass hier der Greenhouse-Geisser-Test angenommen wurde. Im Anschluss wurde dort, wo eine Signifikanz vorlag ein paarweiser Vergleich mittels des Post-hoc-Tests nach Bonferroni durchgeführt. Hier zeigte sich bei Betrachtung der Versuchsbedingungen untereinander ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Zigarette mit der IQOS und der JUUL™. Der Vergleich der JUUL™ ergab nur mit der E-Zigarette ohne Nikotin eine Signifikanz. Der Vergleich der anderen Devices untereinander blieb jeweils ohne Signifikanz. Unter Betrachtung der verschiedenen Zeitpunkte untereinander ergab sich im Vergleich des Ausgangszeitpunktes T-15 sowohl mit T15 als auch T60 eine Signifikanz. Der Vergleich von T15 mit T60 blieb ohne Signifikanz (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabelle 44 - 48). Der zeitabhängige Einfluss der Versuchsbedingung auf die Veränderung des AI@75 wurde in Form von Plots der Mittelwerte inkl. des Standardfehlers dargestellt (s. Abbildung 35). Hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied des AI@75 im Zeitverlauf, wobei jedoch kein wesentlicher Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen zu beobachten war. Nach dem Konsum eines jeden der vier Devices kam es zum Anstieg des AI@75-Wertes, der sich auch in der Verlaufsmessung konstant gesteigert hielt und lediglich nach Konsum der IQOS zum Zeitpunkt T60 ein geringer Rückgang des AI@75 zu beobachten war.

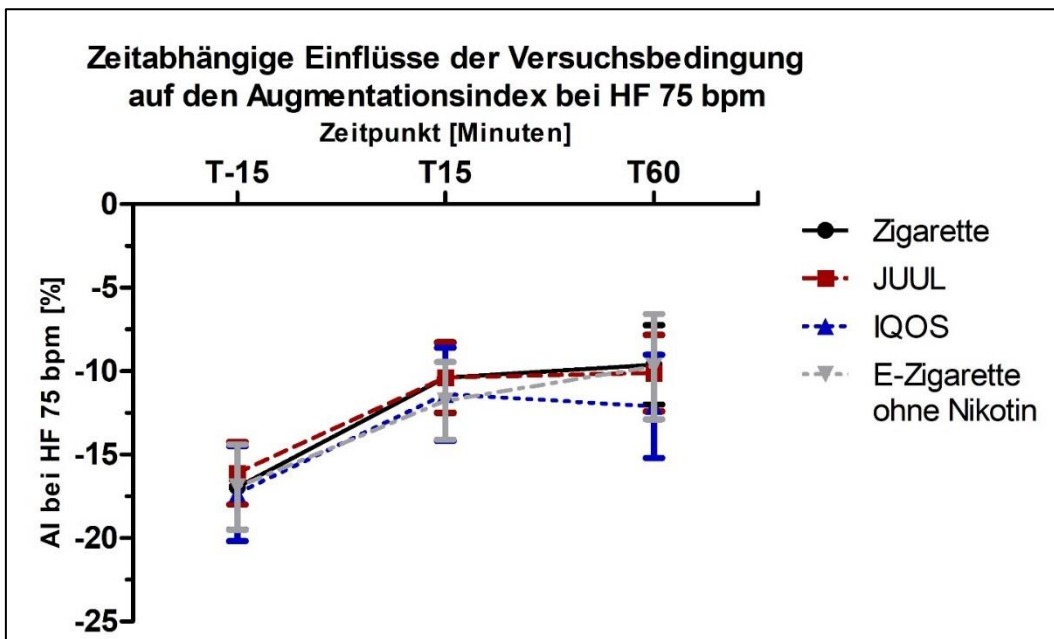


Abbildung 35: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf den AI bei einer Herzfrequenz von 75 bpm basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Im Anschluss erfolgte die Durchführung der multivariate Varianzanalyse (MANOVA) unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Blutdruck und Herzfrequenz, wobei sich für den AI@75 keine Signifikanz unter Betrachtung der Versuchsbedingungen ergab. In der multiplen Regressionsanalyse für den AI@75 unter Berücksichtigung der Parameter Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck und der Versuchsbedingung Nikotin bzw. nicht Nikotin, zeigte sich ein Korrelationskoeffizienten von 0,823 und ein korrigiertes R-Quadrat als Determinationskoeffizient von 0,754. Ferner ergab sich in der darauffolgenden statistischen Betrachtung der Koeffizienten, dass die Versuchsbedingung Nikotin bzw. nicht Nikotin als einziger signifikanter Koeffizient mit einem Faktor von 0,785 bei einer Signifikanz von $p < 0,01$ zu werten ist.

3.5 Labordiagnostik

3.5.1 Veränderungen der Konzentration des Cortisols im Serum

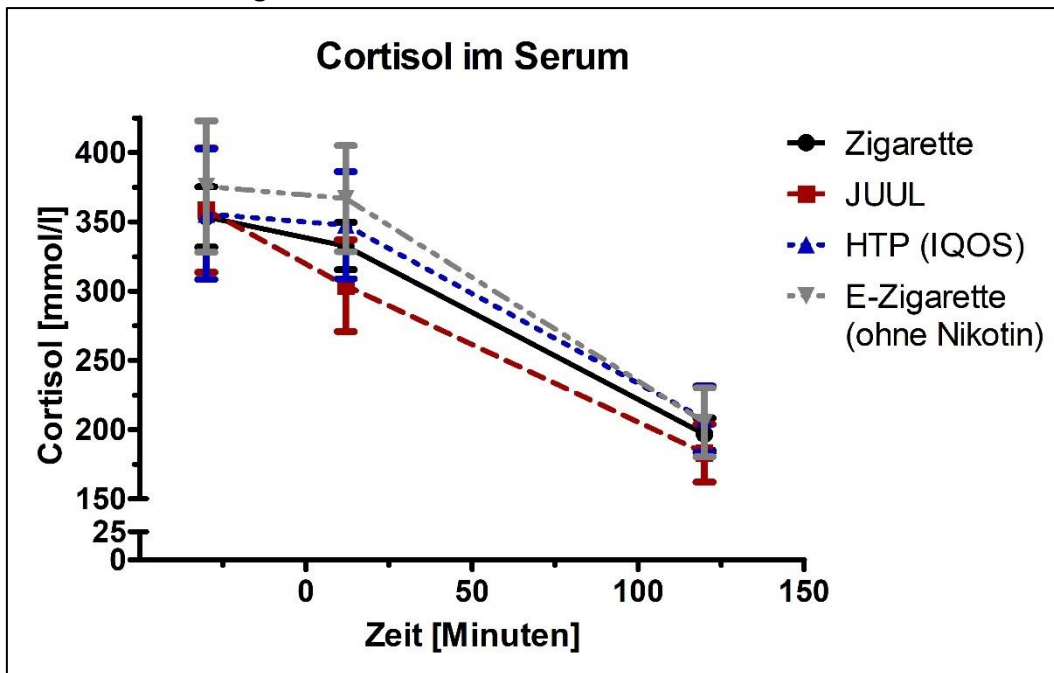


Abbildung 36: Konzentration des Cortisols im Serum basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte für die Konzentration des Cortisols im Serum mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 36 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten der Konzentration des Cortisols im Serum ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab eine Signifikanz sowohl für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p = 0,016$), als auch für den Zeitpunkt ($p < 0,01$) und für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ($p = 0,026$). Der Effekt der jeweiligen Versuchsbedingung auf die unabhängige Variable „Konzentration des Cortisols im Serum“ hängt somit vom Zeitpunkt ab. Der ergänzende Mauchly-Test auf Sphärizität ergab sowohl für die Versuchsbedingung, den Zeitpunkt als auch für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt keine Sphärizität der Daten, so dass die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde. Anschließend wurde dort, wo eine Signifikanz vorlag, der Post-hoc-Test nach Bonferroni in Form von paarweisen Vergleichen durchgeführt. Unter Betrachtung der Versuchsbedingung ergab sich für die Zigarette sowohl im Vergleich mit der JUUL™ als auch im Vergleich mit der E-Zigarette ohne Nikotin ein signifikanter Unterschied. Der Vergleich der JUUL™ sowie der Vergleich der Kontrollgruppe ohne Nikotin mit den anderen Devices fiel hierzu redundant aus. Der Vergleich der IQOS mit den

anderen Devices blieb ohne jegliche Signifikanz. Unter Betrachtung des Zeitpunktes ergab sich im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt der Messungen (T-30) ein signifikanter Unterschied zu der letzten Folgemessungen zum Zeitpunkt T120, wohingegen der Vergleich mit der frühen Verlaufsmessung zum Zeitpunkt T12 ohne Signifikanz blieb. Ausgehend vom Zeitpunkt T12 zeigte sich ebenfalls eine Signifikanz im Vergleich zu T120, jedoch keine Signifikanz für den Vergleich mit T-30. Redundant hierzu zeigte sich der Vergleich von T120 mit den beiden früheren Messzeitpunkten T-30 und T12 signifikant (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabellen 49 - 53).

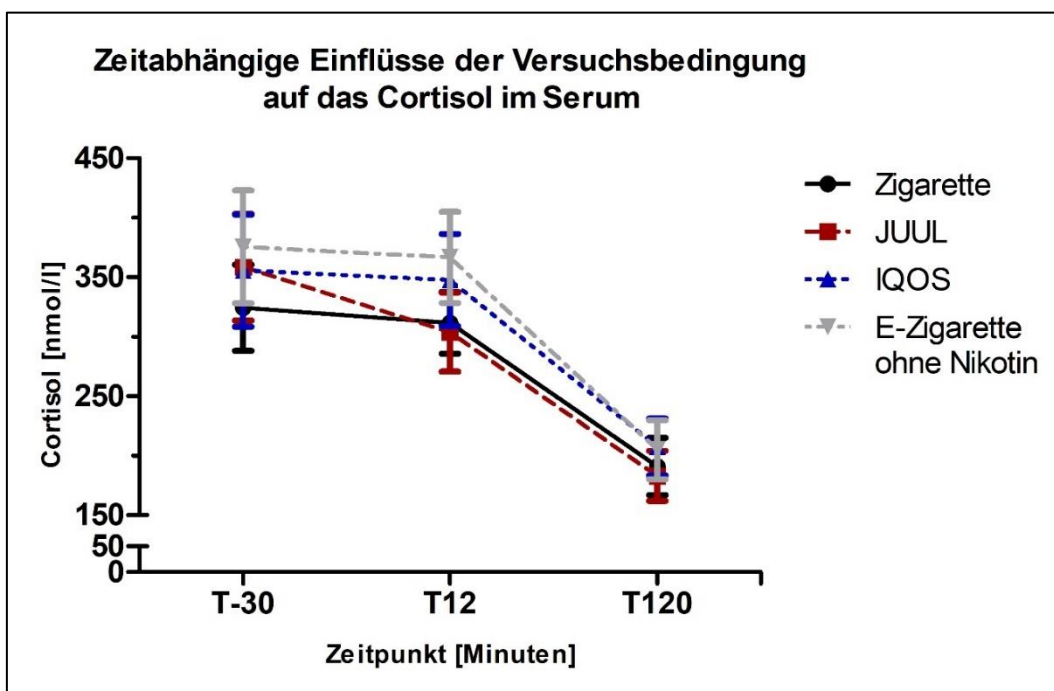


Abbildung 37: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf das Cortisol im Serum basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Um die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt abzubilden, wurden die Mittelwerte inkl. Standardfehler in Form eines Plots graphisch dargestellt (s. Abbildung 37). Aus dieser Graphik geht hervor, dass sich die Konzentration des Cortisols im Serum abhängig vom Zeitpunkt deutlich unterscheidet, wobei es zwischen den Versuchsbedingungen mit Ausnahme der JUUL™ kaum einen Unterschied gibt. Die Ausgangsmessung vor jeglichem Konsum ergab Werte von 325 – 375 nmol/l, die im Normbereich von Erwachsenen liegen. Über die Zeit zeigten sich zum Zeitpunkt T12 zunächst konstante Werte, bis auf ein Sinken der Konzentration des Cortisols nach dem Konsum der JUUL™. Zum Zeitpunkt T120 war für alle Versuchsbedingungen ein deutlich gesunkener Cortisolwert zu verzeichnen.

3.5.2 Veränderungen im Blutbild

Im Blutbild ließen sich im Rahmen der Verlaufsmessung zum Zeitpunkt T 120 im Vergleich zu der Messung der Baseline (T-30) einige signifikante Veränderungen registrieren. In Betrachtung der Anzahl der Leukozyten im Plasma war in der Messung zum Zeitpunkt T 120 nach dem jeweiligen Konsum jeder der vier Substanzen ein Anstieg zu beobachten, der jedoch in keiner der Messungen die Norm der Leukozytenzahl von $> 10.000/\mu\text{l}$ überstieg.

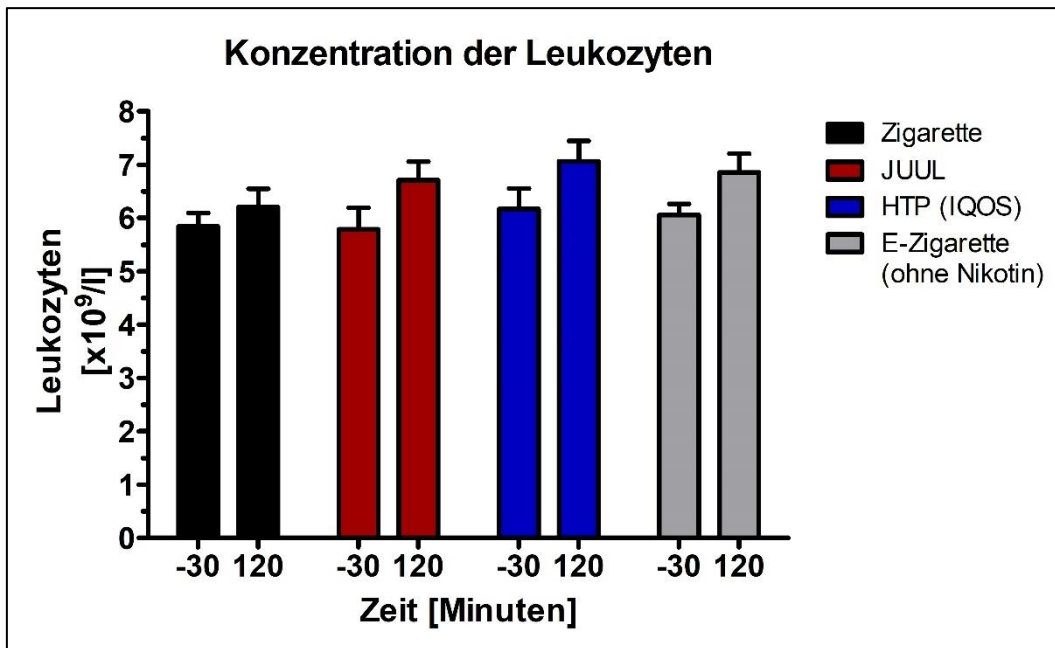


Abbildung 38: Konzentration der Leukozyten basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte für die Konzentration der Leukozyten mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 38 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten der Anzahl der Leukozyten ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab sowohl für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p = 0,108$), als auch für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ($p = 0,344$) keine Signifikanz. Jedoch ergab sich eine Signifikanz für den Einfluss des Zeitpunktes ($p < 0,01$). Der Effekt der jeweiligen Versuchsbedingung auf die unabhängige Variable „Anzahl der Leukozyten im Plasma“ hängt somit vom Zeitpunkt ab. Der ergänzende Mauchly-Test auf Sphärizität ergab für den Zeitpunkt keine Sphärizität der Daten, so dass die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabellen 54 - 58). Anschließend wurde dort, wo eine Signifikanz vorlag, der Post-hoc-Test nach Bonferroni in Form eines paarweisen Vergleiches durchgeführt. Unter Betrachtung der Zeitpunkte ergab sich im

Vergleich von T-30 und T120 eine Signifikanz mit $p = 0,005$. Um die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt abzubilden, wurden die Mittelwerte inkl. Standardfehler in Form eines Plots graphisch dargestellt (s. Abbildung 39). Aus dieser Graphik geht hervor, dass sich die Anzahl der Leukozyten im Plasma abhängig vom Zeitpunkt deutlich unterscheidet, wobei es zwischen den Versuchsbedingungen kaum Unterschiede gibt. So kam es nach dem Konsum eines jeglichen Devices zu einem deutlichen Anstieg der Leukozytenzahl. Hierbei verlief der Anstieg nach dem Konsum der Zigarette im Vergleich zu den ANDS und der Kontrollgruppe ohne Nikotin weniger steil.

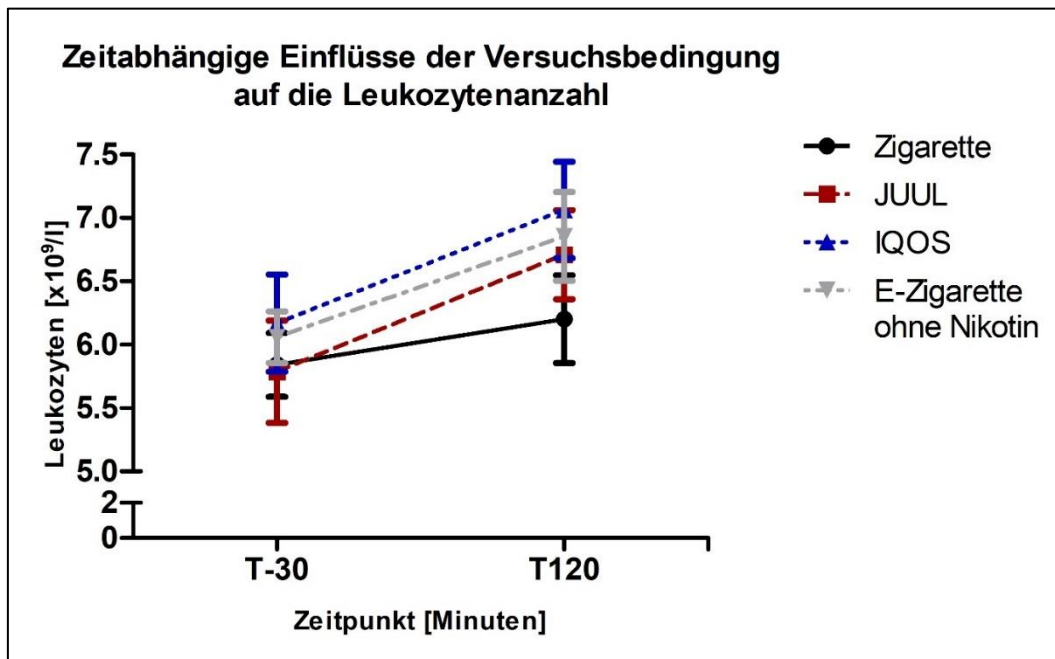


Abbildung 39: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Anzahl der Leukozyten basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

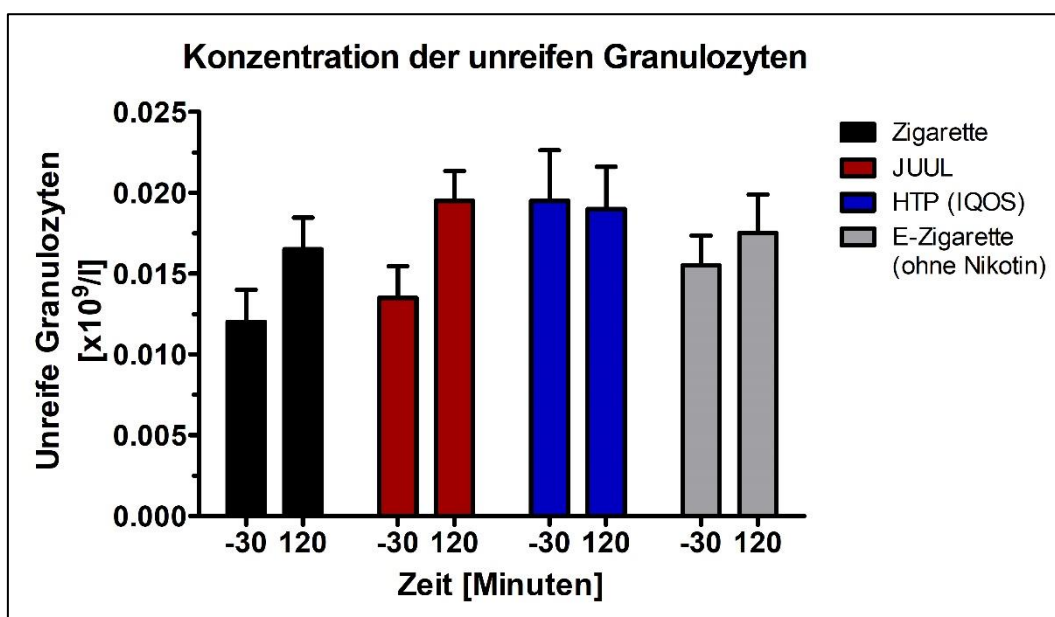


Abbildung 40: Konzentration der unreifen Granulozyten basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Unter Berücksichtigung der Subtypisierung der Leukozyten wurde zudem die Veränderung der Konzentration der unreifen Granulozyten im Plasma registriert. Die deskriptive Statistik der Werte für die Konzentration der unreifen Granulozyten im Plasma mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 40 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten der Anzahl der unreifen Granulozyten ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung abgeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab weder für den Einfluss der Versuchsbedingung oder den Einfluss des Zeitpunktes noch für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt eine Signifikanz. (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabellen 59 - 62). Um die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt abzubilden, wurden die Mittelwerte inkl. Standardfehler in Form eines Plots graphisch dargestellt (s. Abbildung 41). Aus dieser Graphik geht hervor, dass sich die Anzahl der unreifen Granulozyten im Plasma abhängig vom Zeitpunkt nur dezent unterscheidet, wobei es zwischen den Versuchsbedingungen kaum Unterschiede gibt. So kam es nach dem Konsum von der Kontrollgruppe ohne Nikotin, der JUUL™ und der Zigarette zu einem dezenten Anstieg der Anzahl der unreifen Granulozyten, wohingegen sich nach dem Konsum der IQOS ein leichter Rückgang der Anzahl der unreifen Granulozyten zeigte.

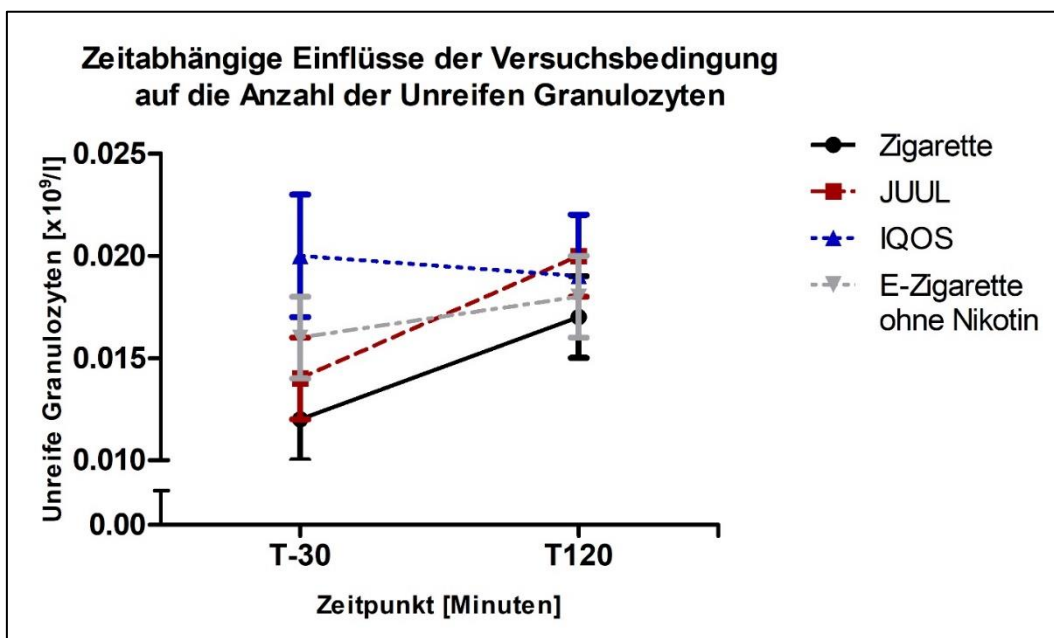


Abbildung 41: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Anzahl der unreifen Granulozyten basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

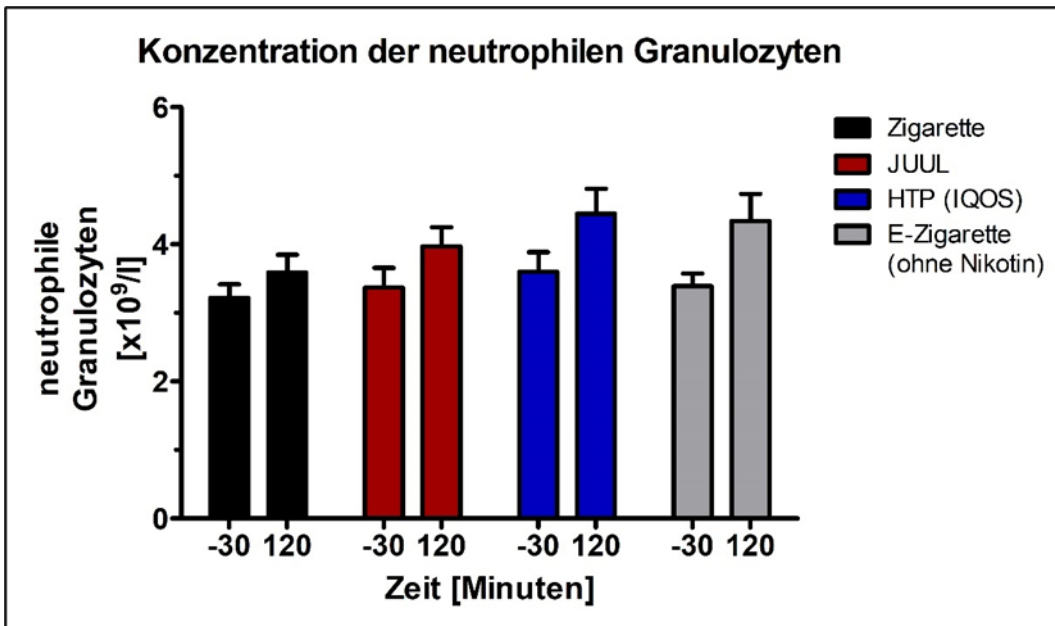


Abbildung 42: Konzentration der neutrophilen Granulozyten basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Unter Berücksichtigung der Subtypisierung der Leukozyten wurde zudem die Veränderung der Konzentration der neutrophilen Granulozyten im Plasma registriert. Die deskriptive Statistik der Werte für die Konzentration der neutrophilen Granulozyten im Plasma mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 42 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten der Anzahl der unreifen Granulozyten ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab sowohl für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p = 0,031$) als auch für den Einfluss des Zeitpunktes ($p = 0,019$) eine Signifikanz. Für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ergab sich keine Signifikanz ($p = 0,499$). Der Effekt der jeweiligen Versuchsbedingung auf die unabhängige Variable „Anzahl der Neutrophilen Granulozyten im Plasma“ hängt somit sowohl von der Versuchsbedingung als auch vom Zeitpunkt ab. Der ergänzende Mauchly-Test auf Sphärizität ergab für die Versuchsbedingung eine Sphärizität der Daten, so dass diese angenommen werden konnten. Für den Zeitpunkt ergab sich keine Sphärizität der Daten, so dass die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabellen 63 -66). Anschließend wurde dort, wo eine Signifikanz vorlag, der Post-hoc-Test nach Bonferroni in Form eines paarweisen Vergleiches durchgeführt. Unter Betrachtung der Versuchsbedingung ergab sich im Vergleich von der Zigarette mit der IQOS ein signifikanter Unterschied. Die anderen Versuchsbedingungen blieben im Vergleich

ohne Signifikanz. Unter Betrachtung der Zeitpunkte ergab sich im Vergleich von T-30 und T120 eine Signifikanz mit $p = 0,019$. Um die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt abzubilden, wurden die Mittelwerte inkl. Standardfehler in Form eines Plots graphisch dargestellt (s. Abbildung 43).

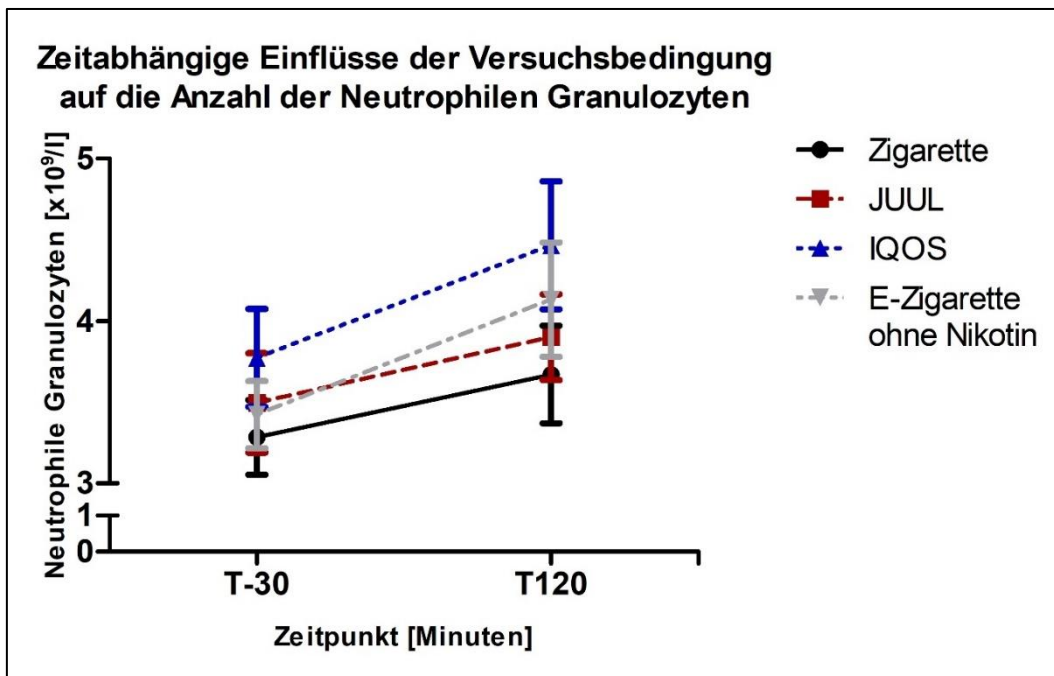


Abbildung 43: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Anzahl der neutrophilen Granulozyten basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Aus dieser Graphik geht hervor, dass sich die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Plasma abhängig vom Zeitpunkt eindeutig unterscheidet, wobei es zwischen den Versuchsbedingungen Unterschiede gibt. So kam es nach dem Konsum eines jeden Devices zu einem Anstieg der Anzahl der neutrophilen Granulozyten, wobei der Anstieg nach dem Konsum der IQOS am eindeutigsten ausfiel. Auch der Anstieg nach dem Konsum der Kontrollgruppe ohne Nikotin verlief steiler als nach dem Konsum der JUUL™ und der Zigarette, wo nur ein dezenter Anstieg der Anzahl der neutrophilen Granulozyten zu verzeichnen war.

Unter Berücksichtigung der Subtypisierung der Leukozyten wurde zudem die Veränderung der Konzentration der eosinophilen Granulozyten im Plasma registriert. Die deskriptive Statistik der Werte für die Konzentration der eosinophilen Granulozyten im Plasma mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 44 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten der Anzahl der eosinophilen Granulozyten ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die

mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab weder für den Einfluss der Versuchsbedingung oder den Einfluss des Zeitpunktes noch für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt eine Signifikanz (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabelle 67 - 69). Um die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt abzubilden, wurden die Mittelwerte inkl. Standardfehler in Form eines Plots graphisch dargestellt (s. Abbildung 45).

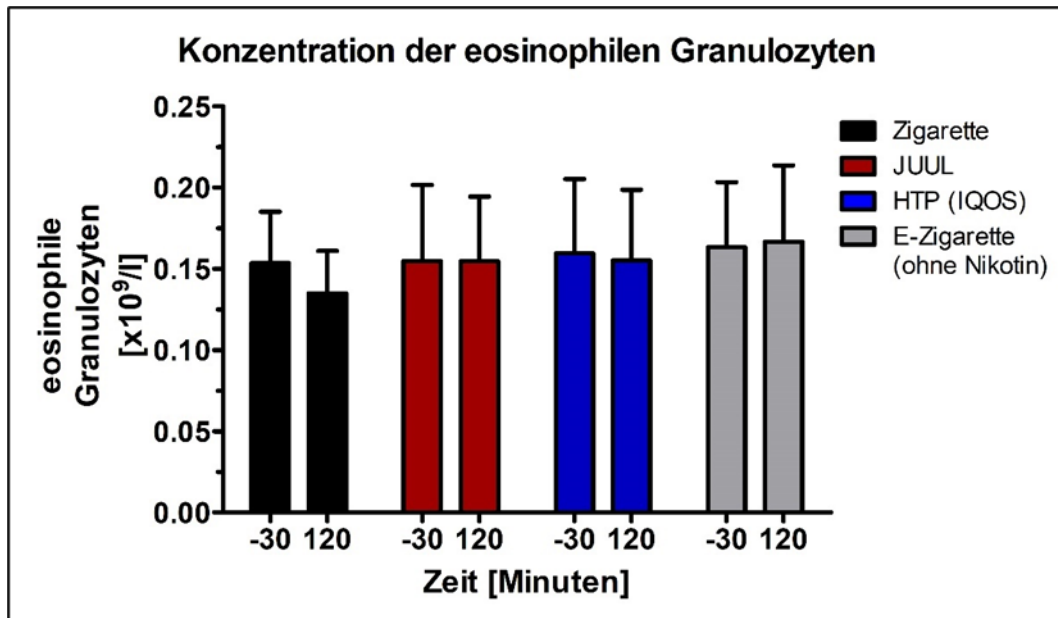


Abbildung 44: Konzentration der eosinophilen Granulozyten basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

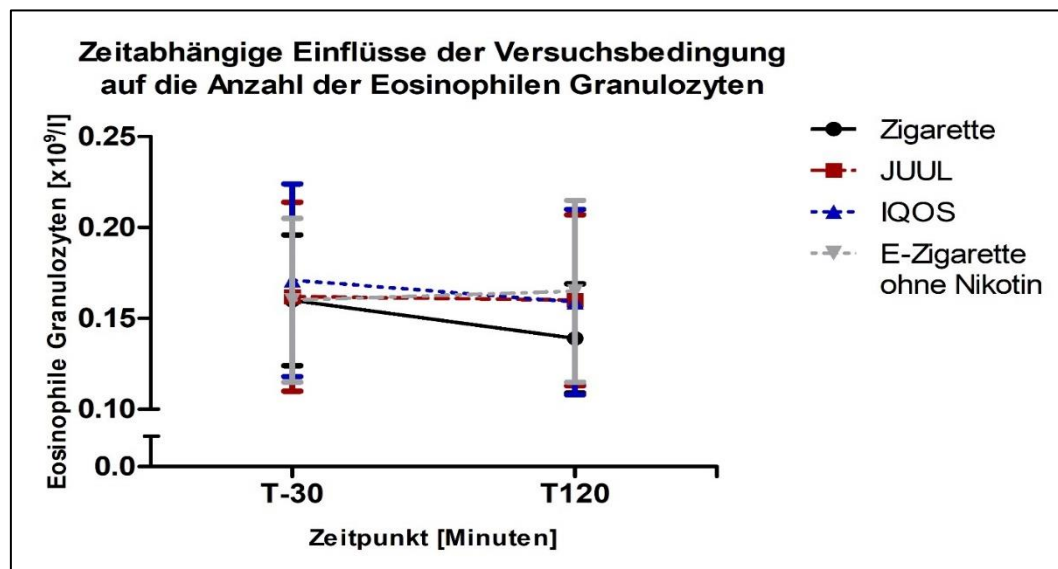


Abbildung 45: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Anzahl der eosinophilen Granulozyten basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Aus dieser Graphik geht hervor, dass sich die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Plasma abhängig vom Zeitpunkt nur dezent unterscheidet, wobei es zwischen den Versuchsbedingungen kaum Unterschiede gibt. So kam es einzig nach dem Konsum der Zigarette zu einem dezenten Rückgang der Anzahl der eosinophilen Granulozyten,

wohingegen sich nach dem Konsum von JUULTM, IQOS und der Kontrollgruppe eine konstante Konzentration der eosinophilen Granulozyten zeigte.

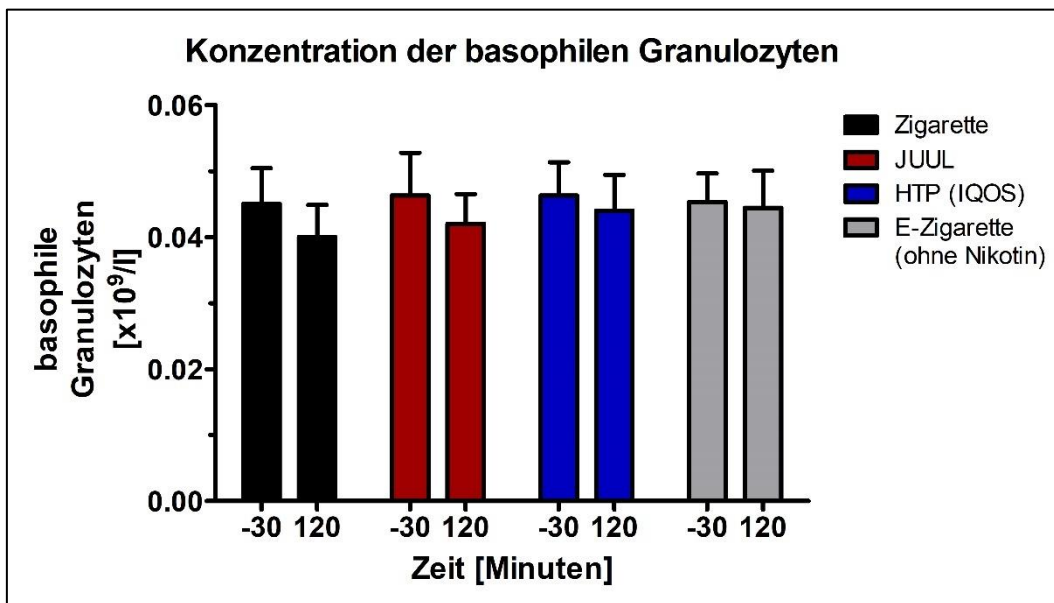


Abbildung 46: Konzentration der basophilen Granulozyten basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Unter Berücksichtigung der Subtypisierung der Leukozyten wurde zudem die Veränderung der Konzentration der basophilen Granulozyten im Plasma registriert. Die deskriptive Statistik der Werte für die Konzentration der basophilen Granulozyten im Plasma mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 46 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten der Anzahl der basophilen Granulozyten ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab sowohl für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p = 0,678$), als auch für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ($p = 0,678$) keine Signifikanz. Jedoch ergab sich eine Signifikanz für den Einfluss des Zeitpunktes ($p = 0,021$). Der Effekt der jeweiligen Versuchsbedingung auf die unabhängige Variable „Anzahl der basophilen Granulozyten im Plasma“ hängt somit vom Zeitpunkt ab. Der ergänzende Mauchly-Test auf Sphärizität ergab für den Zeitpunkt keine Sphärizität der Daten, so dass die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabelle 70 - 73). Anschließend wurde dort, wo eine Signifikanz vorlag, der Post-hoc-Test nach Bonferroni in Form eines paarweisen Vergleiches durchgeführt. Unter Betrachtung der Zeitpunkte ergab sich im Vergleich von T-30 und T120 eine Signifikanz mit $p = 0,021$. Um die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

abzubilden, wurden die Mittelwerte inkl. Standardfehler in Form eines Plots graphisch dargestellt (s. Abbildung 47).

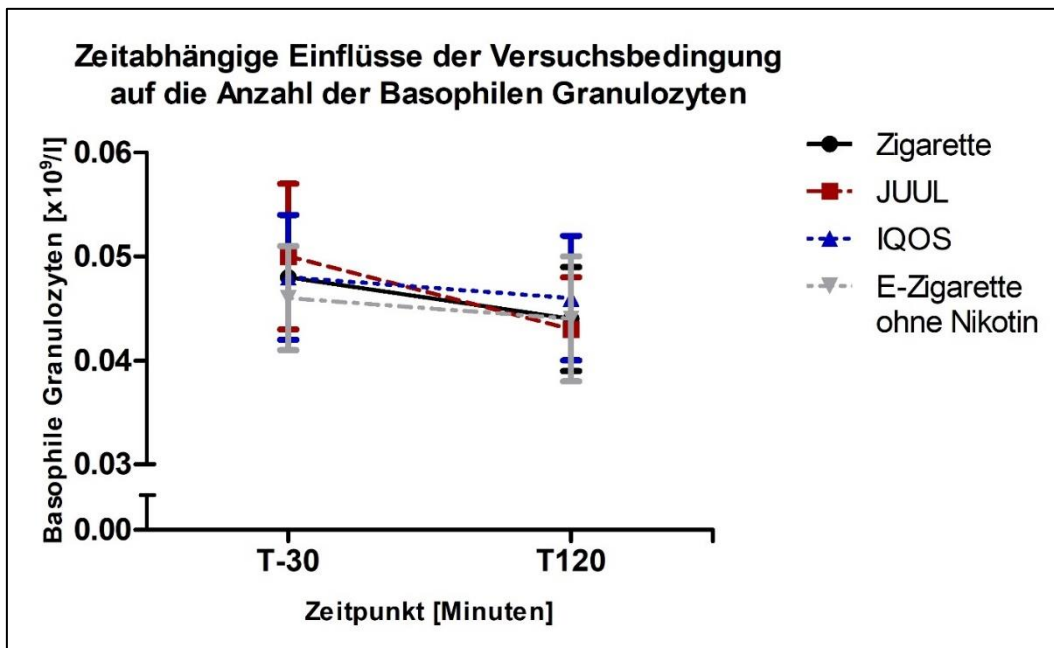


Abbildung 47: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Anzahl der basophilen Granulozyten basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Aus dieser Graphik geht hervor, dass sich die Anzahl der basophilen Granulozyten im Plasma abhängig vom Zeitpunkt deutlich unterscheidet, wobei es zwischen den Versuchsbedingungen kaum Unterschiede gibt. So kam es nach dem Konsum eines jeglichen Devices zu einem Rückgang der Anzahl der basophilen Granulozyten.

3.5.3 Analyse verschiedener Zytokine mittels eines Multiplex-Assays

Der Multiplex-Assay zur Untersuchung der Konzentration verschiedener Zytokine im Plasma, sowie ihrer Konzentrationsänderung nach Substanzkonsum, ergab für vier der acht analysierten Zytokine, signifikante Veränderungen. Diese Veränderungen ließen sich in der Messung 30 Minuten nach dem Konsum der jeweiligen Substanzen für die Plasmakonzentration der Interleukine IL-2, IL-6, IL-8 und TNF- α beobachten, wohingegen die Veränderung der Plasmakonzentration der Analyten IL-4, IL-10, GM-CSF und IFN- γ ohne jegliche Signifikanz blieben.

Die deskriptive Statistik der Werte für die Konzentration des IL-2 im Plasma mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 48 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten der Konzentration des IL-2 im Plasma ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die

mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab sowohl für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p < 0,01$), für den Einfluss des Zeitpunktes ($p < 0,01$) sowie für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ($p < 0,01$) eine Signifikanz. Der Effekt der jeweiligen Versuchsbedingung auf die unabhängige Variable „Konzentration des IL-2 im Plasma“ hängt somit sowohl von der Versuchsbedingung als auch von dem Zeitpunkt ab. Der ergänzende Mauchly-Test auf Sphärizität ergab für Versuchsbedingung, Zeitpunkt und Interaktion keine Sphärizität der Daten, so dass jeweils die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabelle 74 - 78).

Anschließend wurde dort, wo eine Signifikanz vorlag, der Post-hoc-Test nach Bonferroni in Form eines paarweisen Vergleiches durchgeführt. Unter Betrachtung der Versuchsbedingung ergab sich im Vergleich der Zigarette mit der E-Zigarette ohne Nikotin ein signifikanter Unterschied ($p = 0,014$). Der Vergleich der JUUL™ ergab zum einen mit der IQOS ($p = 0,037$) als auch mit der E-Zigarette ohne Nikotin ($p < 0,01$) eine Signifikanz. Die Vergleiche der anderen Versuchsbedingungen untereinander blieben ohne Signifikanz.

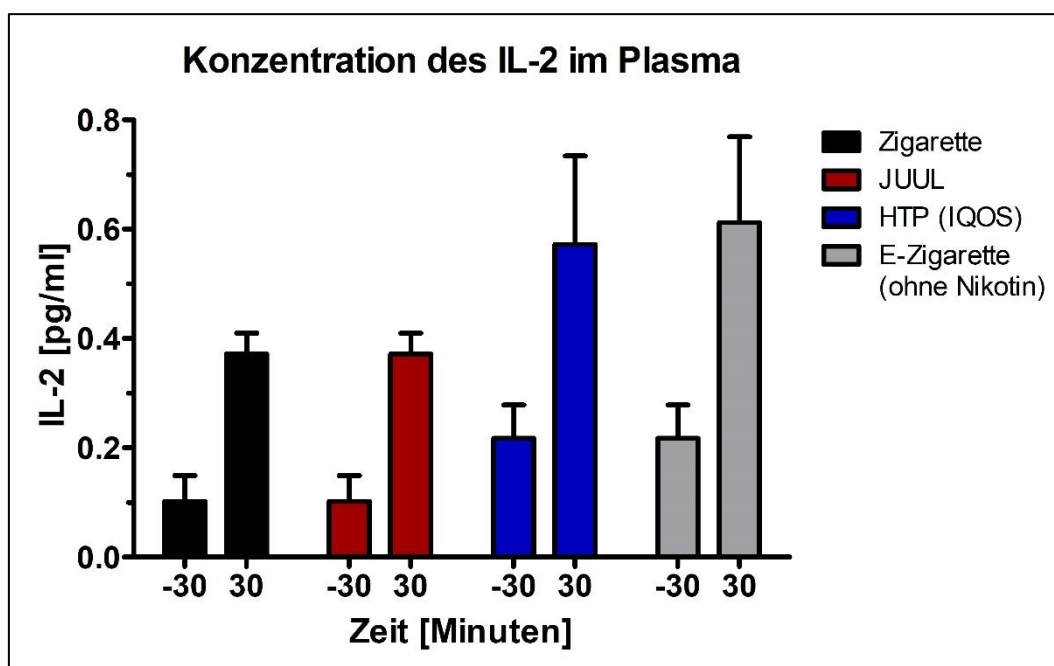


Abbildung 48: Konzentration des IL-2 im Plasma basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Unter Betrachtung der Zeitpunkte ergab sich im Vergleich von T-30 und T30 eine Signifikanz mit $p < 0,01$. Um die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt abzubilden, wurden die Mittelwerte inkl. Standardfehler in Form eines Plots graphisch dargestellt (s. Abbildung 49). Aus dieser Graphik geht hervor, dass sich die Konzentration des IL-2 im Plasma abhängig vom Zeitpunkt deutlich unterscheidet, wobei es zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen Unterschiede gibt. So kam es nach dem Konsum eines jeglichen

Devices zu einem deutlichen Anstieg der IL2-Konzentration. Hierbei war der Anstieg des IL-2 nach dem Konsum der IQOS und der Kontrollgruppe ohne Nikotin ausgeprägter als nach Konsum der Zigarette und der JUUL™.

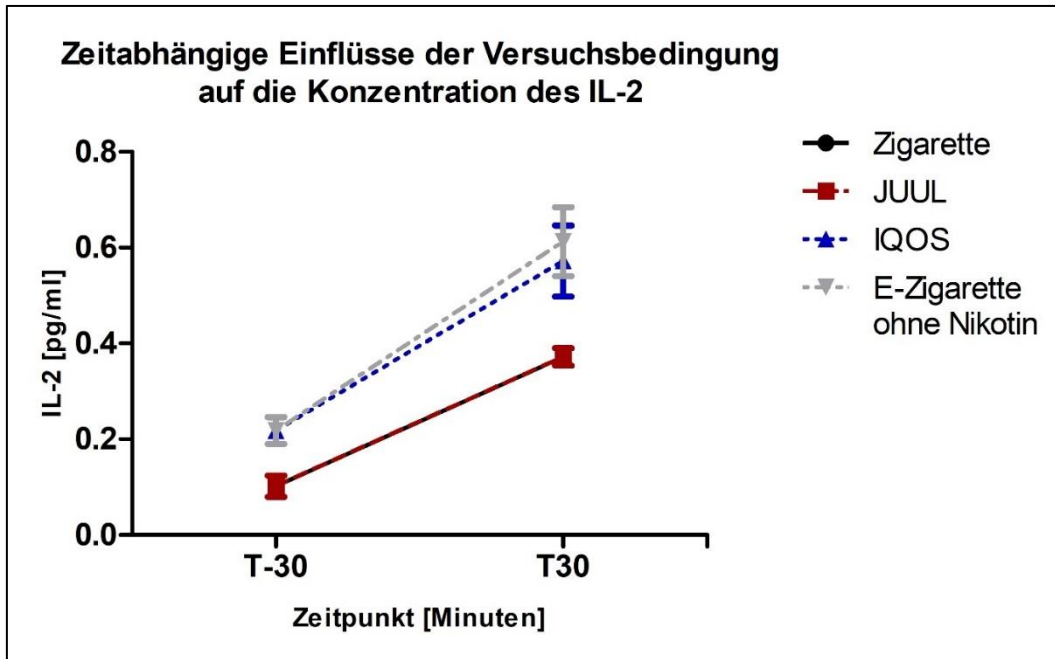


Abbildung 49: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Konzentration des IL-2 basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

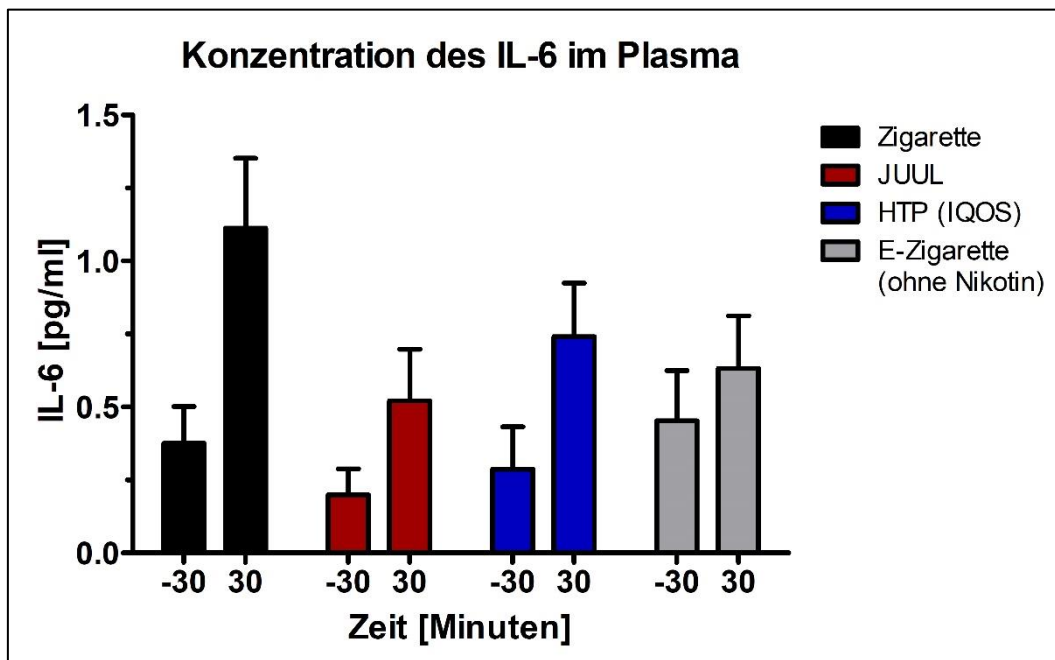


Abbildung 50: Konzentration des IL-6 im Plasma basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte für die Konzentration des IL-6 im Plasma mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 50 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten der Konzentration des IL-6 im Plasma ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab sowohl für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p < 0,01$), für den Einfluss des Zeitpunktes ($p < 0,01$) sowie für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ($p < 0,01$) eine Signifikanz. Der Effekt der jeweiligen Versuchsbedingung auf die unabhängige Variable „Konzentration des IL-6 im Plasma“ hängt somit sowohl von der Versuchsbedingung als auch von dem Zeitpunkt ab. Der ergänzende Mauchly-Test auf Sphärizität ergab für Versuchsbedingung, Zeitpunkt und Interaktion keine Sphärizität der Daten, so dass jeweils die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabelle 79 - 81). Anschließend wurde dort, wo eine Signifikanz vorlag, der Post-hoc-Test nach Bonferroni in Form eines paarweisen Vergleiches durchgeführt. Unter Betrachtung der Versuchsbedingung ergab sich im Vergleich der Zigarette mit der JUUL™ ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Der Vergleich der JUUL™ mit der Zigarette ergab dazu ein redundantes Ergebnis mit $p < 0,01$ und ergab zudem auch im Vergleich mit der IQOS ($p < 0,01$) sowie mit der E-Zigarette ohne Nikotin ($p < 0,01$) eine Signifikanz. Die Vergleiche der IQOS mit den anderen Versuchsbedingungen sowie der Kontrollgruppe mit den anderen Versuchsbedingungen ergaben hierzu redundante Signifikanzen. Unter Betrachtung der Zeitpunkte ergab sich im Vergleich von T-30 und T30 eine Signifikanz mit $p < 0,01$. Um die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt abzubilden, wurden die Mittelwerte inkl. Standardfehler in Form eines Plots graphisch dargestellt (s. Abbildung 51). Aus dieser Graphik geht hervor, dass sich die Konzentration des IL-6 im Plasma abhängig vom Zeitpunkt deutlich unterscheidet, wobei es zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen Unterschiede gibt. So kam es nach dem Konsum eines jeglichen Devices zu einem Anstieg der IL6-Konzentration. Hierbei war der Anstieg des IL-6 nach dem Konsum der Zigarette am ausgeprägtesten, zeigte sich jedoch auch nach dem Konsum von IQOS und JUUL™ eindeutig. Lediglich der Anstieg nach Konsum der Kontrollgruppe fiel im Vergleich zu den anderen Versuchsbedingungen dezenter aus.

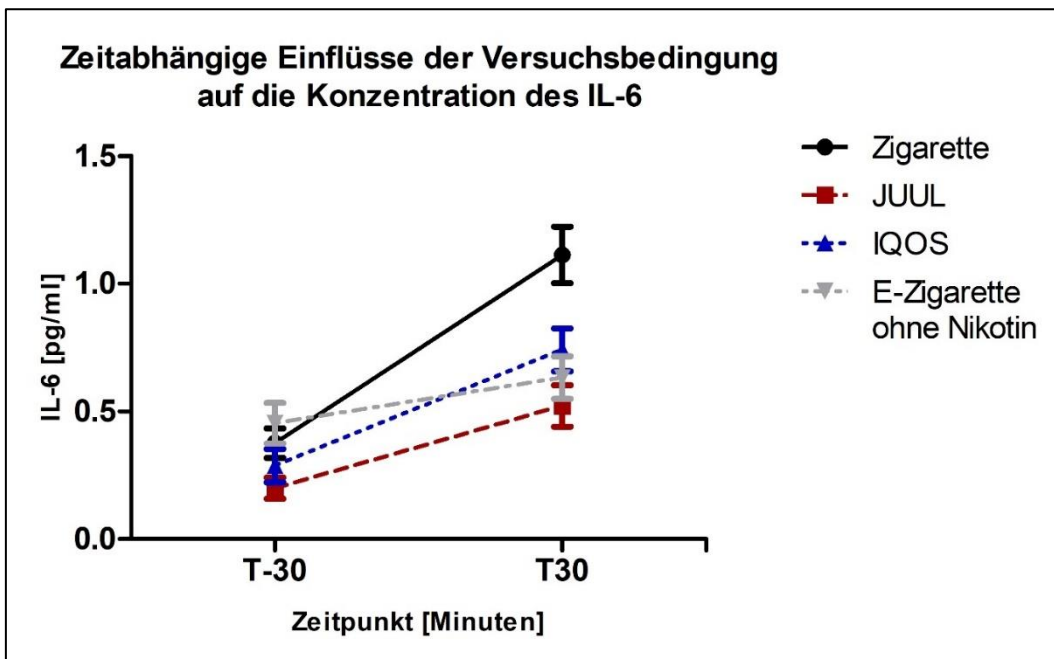


Abbildung 51: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Konzentration des IL-6 basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Die deskriptive Statistik der Werte für die Konzentration des IL-8 im Plasma mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 52 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten der Konzentration des IL-8 im Plasma ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p = 0,086$) keine Signifikanz. Für den Einfluss des Zeitpunktes ($p < 0,01$)

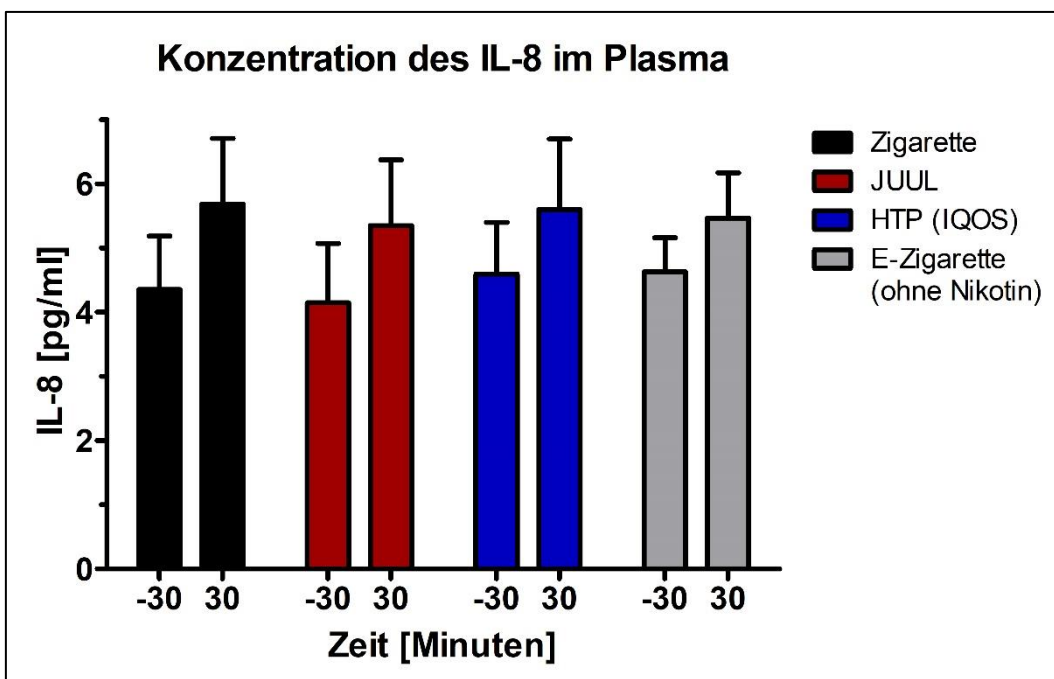


Abbildung 52: Konzentration des IL-8 im Plasma basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

sowie für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ($p = 0,015$) ergab sich eine Signifikanz. Der Effekt der jeweiligen Versuchsbedingung auf die unabhängige Variable „Konzentration des IL-8 im Plasma“ hängt somit von dem Zeitpunkt ab. Der ergänzende Mauchly-Test auf Sphärizität ergab für den Zeitpunkt und die Interaktion keine Sphärizität der Daten, so dass jeweils die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabelle 83 – 86). Anschließend wurde dort, wo eine Signifikanz vorlag, der Post-hoc-Test nach Bonferroni in Form eines paarweisen Vergleiches durchgeführt. Unter Betrachtung der Zeitpunkte ergab sich im Vergleich von T-30 und T30 eine Signifikanz mit $p < 0,01$. Um die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt abzubilden, wurden die Mittelwerte inkl. Standardfehler in Form eines Plots graphisch dargestellt (s. Abbildung 53).

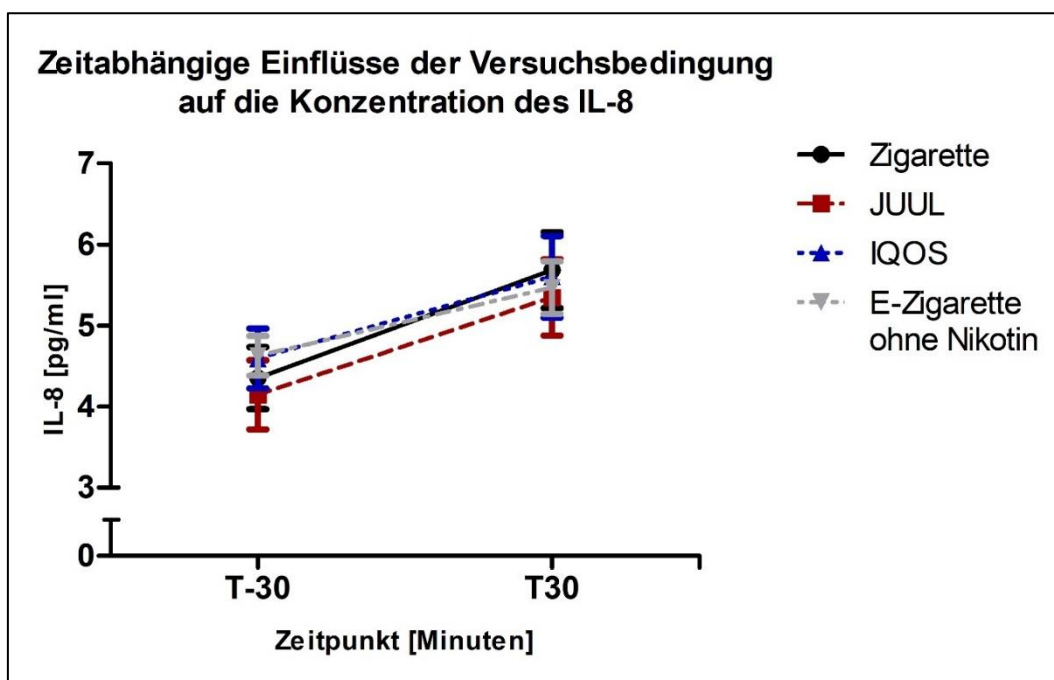


Abbildung 53: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Konzentration des IL-8 basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Aus dieser Graphik geht hervor, dass sich die Konzentration des IL-8 im Plasma abhängig vom Zeitpunkt deutlich unterscheidet, wobei es zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen Unterschiede gibt. So kam es nach dem Konsum eines jeglichen Devices zu einem Anstieg der IL6-Konzentration. Hierbei war der Anstieg des IL-6 nach dem Konsum der Zigarette am ausgeprägtesten, zeigte sich jedoch auch nach dem Konsum von IQOS und JUUL™ eindeutig. Lediglich der Anstieg nach Konsum der Kontrollgruppe fiel im Vergleich zu den anderen Versuchsbedingungen dezenter aus.

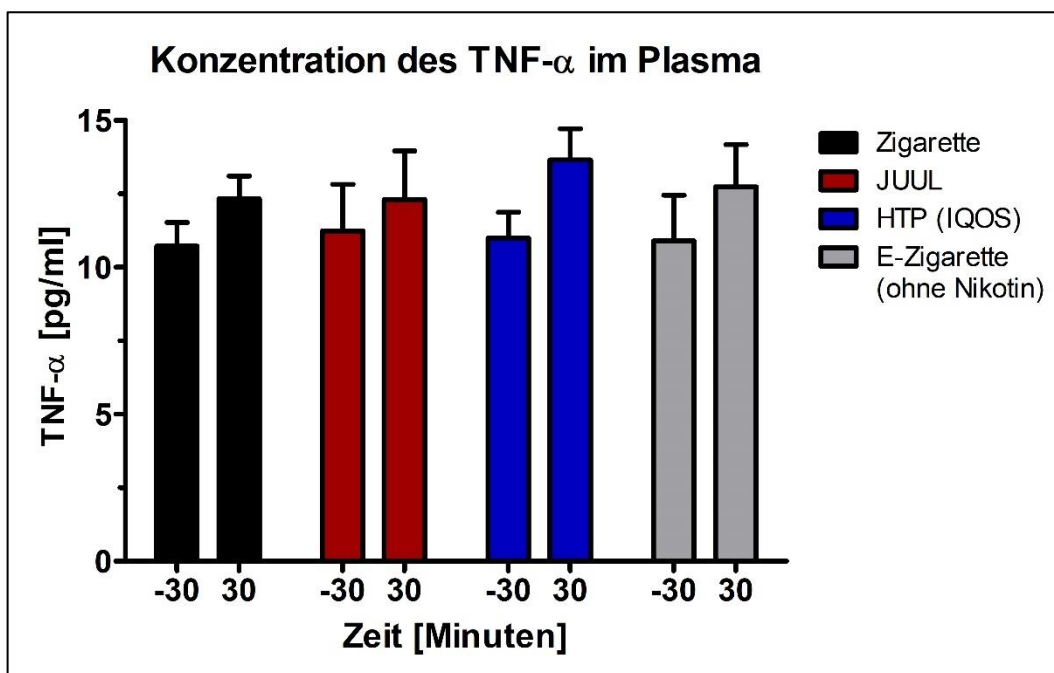


Abbildung 54: Konzentration des TNF-α im Plasma basierend auf der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Die deskriptive Statistik der Werte für die Konzentration des TNF-α im Plasma mit Mittelwerten und Standardabweichungen ist der Abbildung 55 zu entnehmen. In der Überprüfung der symmetrischen Verteilung der Daten der Konzentration des TNF-α im Plasma ergab sich eine Normalverteilung, so dass die globale Testung mittels mehrfaktorieller ANOVA mit Messwiederholung angeschlossen werden konnte. Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab sowohl für den Einfluss der Versuchsbedingung ($p < 0,01$), für den Einfluss des Zeitpunktes ($p < 0,01$) als auch für die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt ($p < 0,01$) eine Signifikanz. Der Effekt der jeweiligen Versuchsbedingung auf die unabhängige Variable „Konzentration des TNF-α im Plasma“ hängt somit von dem Zeitpunkt ab. Der ergänzende Mauchly-Test auf Sphärizität ergab für Versuchsbedingung, Zeitpunkt und die Interaktion dieser beiden keine Sphärizität der Daten, so dass jeweils die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde (s. Ergebnistabelle im Anhang: Tabelle 87 – 90). Anschließend wurde dort, wo eine Signifikanz

vorlag, der Post-hoc-Test nach Bonferroni in Form eines paarweisen Vergleiches durchgeführt. Unter Betrachtung der Versuchsbedingungen ergab sich im Vergleich der Zigarette mit der IQOS eine Signifikanz ($p = 0,025$). Die anderen Versuchsbedingungen blieben im Vergleich untereinander ohne Signifikanz. Unter Betrachtung der Zeitpunkte ergab sich im Vergleich von T-30 und T30 eine Signifikanz mit $p < 0,01$. Um die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt abzubilden, wurden die Mittelwerte inkl. Standardfehler in Form eines Plots graphisch dargestellt (s. Abbildung 56). Aus dieser Graphik geht hervor, dass sich die Konzentration des TNF- α im Plasma abhängig vom Zeitpunkt deutlich unterscheidet, wobei es zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen Unterschiede gibt. So kam es nach dem Konsum eines jeglichen Devices zu einem Anstieg der TNF- α -Konzentration. Hierbei war der Anstieg des TNF- α nach dem Konsum der IQOS am ausgeprägtesten, wohingegen er nach Konsum der anderen Versuchsbedingungen dezenter ausfiel.

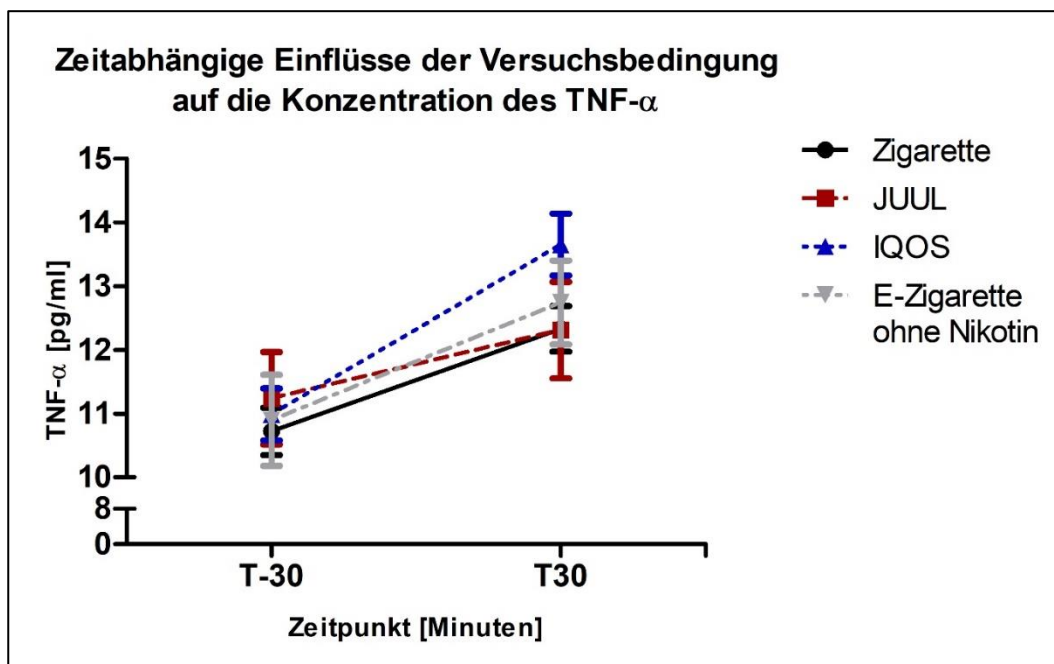


Abbildung 55: Zeitabhängige Einflüsse der Versuchsbedingung auf die Konzentration des TNF- α basierend auf der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zur Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

4 Diskussion

Trotz der Beliebtheit der JUUL™, Repräsentantin einer modernen E-Zigarette mit Pod-System und eine der am häufigsten verwendeten E-Zigarette unter US-amerikanischen Jugendlichen, ist das Wissen über die gesundheitlichen Folgen des Konsums der E-Zigarette zum aktuellen Zeitpunkt noch sehr beschränkt. Auch die kardiovaskulären Auswirkungen des Konsums des unter deutschen Jugendlichen beliebten Tabakerhitzers IQOS²³ sind bisher weitgehend unerforscht. In der deutschen Gesellschaft ist dennoch ein zunehmendes Bewusstsein für das potenzielle Gesundheitsrisiko der Verwendung dieser, im Verhältnis zu der Zigarette, neuen Nikotinapplikationssystemen zu beobachten. Wohingegen in den USA 2017 nur 37 % von ca. 1000 regelmäßigen JUUL™-Konsumierenden im Alter von 15 bis 24 Jahren wussten, dass die JUUL™ immer Nikotin enthält und somit der Konsum ein Suchtpotential birgt¹⁶⁴, gaben in einer in Deutschland 2019 durchgeführten repräsentativen Befragung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) 84 % der 1000 Befragten an, mit der E-Zigarette mögliche gesundheitliche Risiken zu verbinden. Als konkrete Risiken vermutete die Mehrheit Lungenschäden und Krebs; lediglich 14 % gaben an, die E-Zigarette mit einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems oder des Blutes zu assoziieren¹⁶⁵. Die Unsicherheit hinsichtlich der Risikoeinschätzung der neuartigen ANDS spiegelte sich zuletzt auch in der 2022 durch die FDA eingeleiteten Investigation der JUUL™ wider: Das aufgrund mangelnder Sicherheitsstandards initial ausgesprochene Verkaufsverbot der JUUL™, wurde durch die FDA, aufgrund mangelnder wissenschaftlicher Prüfung der Auswirkungen des Konsums der JUUL™ eigenständig wieder ausgesetzt⁸¹.

Diese Studie nahm sich das bestehende Unwissen über die Auswirkungen des Konsums der ANDS zum Anlass, um den Zusammenhang zwischen dem Konsum der E-Zigarette sowie des HTP und den akuten Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System zu untersuchen. Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur führte die Studie den ersten direkten Vergleich des Konsums der JUUL™, als Repräsentantin einer E-Zigarette, und des Konsums zwei weiterer, in Deutschland häufig verwendeter Nikotinapplikationssysteme durch. Verglichen wird die JUUL™ mit einer konventionellen E-Zigarette ohne Nikotin als Kontrollgruppe dieser, mit der IQOS als Vertreter der HTP, sowie mit einer gewöhnlichen Filterzigarette im Hinblick auf ihre Effekte auf den CO-Gehalt, die periphere Hämodynamik, die endotheliale vasodilatatorische Dysfunktion, die arterielle Gefäßsteifigkeit und die

Inflamationsreaktion bei gesunden, jungen Menschen. Zusammenfassend konnte in der Arbeit gezeigt werden, dass der Konsum der ANDS in der akuten Phase nach Konsum zu erhöhten Blutdruckwerten, akzelerierter Herzfrequenzen sowie einer Verschlechterung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit und erhöhten Inflammationsmarkern führte.

Aus der Charakteristik der Studienpopulation ergibt sich, dass es sich bei einem Durchschnittsalter von 25,2 Jahren um junge Versuchspersonen handelte, was bei dem Probandenaufruf über den studentischen E-Mail-Verteiler der Universität zu Lübeck zu erwarten war. Das Versuchspersonenkollektiv lag mit einem durchschnittlichen BMI-Wert von $25,0 \pm 0,8 \text{ kg/m}^2$ in einem für den BMI in dieser Altersgruppe normwertigen Bereich. Jedoch handelt es sich hierbei um den Mittelwert aller Teilnehmenden, wobei in der Einzelbetrachtung der Geschlechter die Frauen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 68,8 kg und einer durchschnittlichen Größe von 1,70 m leichter und kleiner waren als die Männer mit einem durchschnittlichen Gewicht von 85,9 kg und einer durchschnittlichen Größe von 1,80 m. Entsprechend der aufgrund des Geschlechtes natürlichen Unterschiede der Anatomie fielen auch die durchschnittlichen Werte des Taillen- und Hüftumfanges aus. Mit Ausnahme von zwei Probandinnen, die zum Zeitpunkt der Studie an einer Autoimmunthyreoiditis erkrankt, jedoch unter täglicher Substitution von L-Thyroxin gut eingestellt waren, sowie einem Probanden mit einer latenten Hyperthyreose, dessen Schilddrüsenwerte sowie der TSH-Wert in der ersten Blutentnahme den Normwerten entsprachen, waren alle Teilnehmenden bei Studienbeginn gesund. Um Versuchspersonen mit einem gesunden Gefäßstatus, ähnlich dem Status von Nichtraucher zu akquirieren, wurde ausschließlich nach Gelegenheits- bzw. „Partyrauchern und -raucherinnen“ gesucht. Diese Voraussetzung wurde mit einem durchschnittlichen Konsum von $2,1 \pm 0,7$ Zigaretten pro Tag und einem durchschnittlichen Punktwert von $0,5 \pm 0,2$ im Fagerström-Test erfüllt. Eine vor Studienbeginn bestehende, starke Nikotinabhängigkeit der Versuchspersonen konnte somit ausgeschlossen werden. Der durchschnittliche CO-Gehalt in der Ausatemluft der Versuchspersonen vor dem Konsum einer jeglichen Substanz und nach 24h des Nikotinverzichtes lag mit 4,1 ppm im oberen Normbereich von Nichtrauchenden⁸⁹. Möglicherweise könnte der CO-Wert in der Ausatemluft aufgrund der CO-Belastung der Umwelt bedingt durch den städtischen Straßenverkehr in Lübeck erhöht gewesen sein, da die Versuchspersonen größtenteils mit dem Fahrrad zu den Versuchstagen kamen und unterwegs, die mit CO angereicherte Luft, inhaliert haben¹⁶⁶. Der gesunde Gefäßstatus aller

Teilnehmenden ließ sich im Rahmen der Anwendung des EndoPat™2000-Systems nach jeweils min. 24 Stunden der Rauchfreiheit vor dem Konsum eines jeglichen Devices anhand einer normwertigen Gefäßsteifigkeit mit einem durchschnittlichen AI@75bpm von -10,5 % sowie einer normalen vasodilatatorischen Funktion des Endothels mit einem durchschnittlichen RHI von 1,6 feststellen^{145,156}. Unter Betrachtung der Durchschnittswerte des Blutdruckes im Ruhezustand ist ebenfalls von einem gesunden Ausgangszustand der Versuchspersonen auszugehen. Sowohl die Mittelwerte des systolischen Blutdruckes mit Werten von 107 – 110 mmHg, als auch die Mittelwerte des diastolischen Blutdruckes mit Werten von 64 – 65 mmHg lagen im physiologischen Bereich. Auch die Herzfrequenz im Ruhezustand befand sich mit Werten von 69 – 71 Schläge/min im Normbereich.

In Zusammenschau aller Ergebnisse dieser Studie lässt sich keine eindeutige Aussage zu einem weniger schädlichen Nikotinkonsum durch eines der untersuchten ANDS treffen. Durch die Betrachtung der einzelnen Parameter lassen sich konkretere Aussagen zu einer möglichen Risikoreduktion durch die jeweiligen Devices definieren, sowie bisher noch größtenteils unerforschte, schädliche Auswirkungen des Konsums der ANDS identifizieren.

Die erste Forschungsfrage nach einer möglichen Verminderung des CO-Gehaltes in der Ausatemluft nach dem Konsum der IQOS oder der JUUL™ und ihrer nikotinfreien Kontrollvariante im Vergleich zu dem CO-Anstieg nach dem Zigarettenkonsum lässt sich wie folgt beantworten. Es ergab sich keine Signifikanz für den Einfluss der Versuchsbedingung, jedoch zeigte sich die Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt signifikant. Somit hängt der Effekt der jeweiligen Versuchsbedingung auf die Variable „CO-Gehalt in der Ausatemluft“ vom Zeitpunkt ab. So kam es initial nach dem Konsum eines jeglichen Devices zu einem Anstieg des CO-Gehaltes, wobei die Zigarette im Vergleich zu dem steilsten Anstieg des CO-Gehaltes führte, der dann auch im Zeitverlauf deutlich erhöht blieb. Auch der Konsum der IQOS führte im Zeitverlauf zu einem kontinuierlichen Anstieg des CO-Gehaltes, der im Vergleich jedoch geringer als bei der Zigarette ausfiel. Nach Konsum der JUUL™ und der E-Zigarette ohne Nikotin war zu Beginn ein geringer Anstieg des CO-Gehaltes zu beobachten, der im Verlauf auf konstantem Niveau erhöht blieb, jedoch zu keinem Zeitpunkt das Niveau der Zigarette erreichte. Der Anstieg nach dem Konsum der Zigarette erscheint schlüssig, da das CO bei der unvollständigen Verbrennung von organischen Stoffen, wie bei der Tabakverbrennung entsteht. Der CO-Anstieg nach dem Konsum der IQOS könnte einen Hinweis darauf geben, dass trotz des, laut dem Hersteller

alleinigen Erhitzens des Tabaks, ein Teil des Tabaks dabei auch verbrannt bzw. CO bei der Erhitzung freigesetzt wird. Diese These stellte eine Schweizer Forschungsgruppe auf, nachdem sie im Aerosol der IQOS eine substantielle Menge von Chemikalien nachwies, die auf einen stattgehabten Pyrolyseprozess hindeuten¹⁶⁹. Als Pyrolyse wird die aufgrund von mangelnder Sauerstoffzufuhr unvollständige Verbrennung bei 100 – 300 °C bezeichnet, wobei die dabei entstehenden Rückstände aus festem Kohlenstoff bestehen¹⁷⁰. Die Forscher wiesen im Aerosol der IQOS typische Marker der Pyrolyse nach. Darunter waren flüchtige organische Verbindungen wie Acetaldehyd, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzo(a)pyren und anorganische Stoffe wie CO und NO¹⁶⁹. Interpretiert man diese Ergebnisse genauer, ist davon auszugehen, dass beim Konsum der IQOS trotz ihrer umworbenen Rauchfreiheit, ein Verbrennungsprozess stattfindet, der die entsprechenden Rückstände freisetzt. Somit ist durch den IQOS-Konsum keine signifikante Reduktion des CO-Gehaltes in der Lunge zu erreichen und langfristig auch keine Reduktion des CO-bedingten Gesundheitsrisikos zu erwarten. Wie eingangs beschrieben, führt das CO auf zellulärer Ebene durch die Bildung von Sauerstoffradikalen, oxidativem Stress, Inflammation und Apoptose zu einer Reaktion, die einem Reperfusionsschaden gleicht und ist somit ein wesentlicher Schädigungsmechanismus der Gefäße^{93,95,96}. Um diesen multifaktoriellen Prozess als Folge des Konsums der HTP zu untersuchen, müssten weitere Studien durchgeführt werden, die die Interaktion des CO auf zellulärer Ebene der Gefäße z.B. hinsichtlich der Entstehung einer endothelialen Dysfunktion validieren. Im Hinblick auf eine mögliche Reduktion des Anstieges des CO-Gehaltes nach dem Konsum der JUUL™ im Vergleich zu dem CO-Anstieg nach dem Konsum einer konventionellen Zigarette, lässt sich die Forschungsfrage positiv beantworten. Der Konsum der JUUL™ führte zu keinem Zeitpunkt der Verlaufsmessungen nach Konsum zu einer signifikanten Erhöhung des CO-Gehaltes in der Ausatemluft. Einhergehend mit den Ergebnissen, fielen auch die Ergebnisse einer Querschnittsstudie aus, die bei gesunden, jungen Rauchenden mit einem Durchschnittsalter von 17 Jahren ebenfalls eine Vergleichsmessung des CO-Gehaltes nach dem Konsum einer Tabakzigarette und dem Konsum einer nikotinhaltigen E-Zigarette durchführten. Die im Durchschnitt ausgeatmeten CO-Werte waren in der Gruppe der Tabakraucher mit einem CO-Wert von 6,86 ppm signifikant höher ($p < 0,01$), als in der Gruppe der E-Zigaretten-Raucher mit einem Wert von 1,61 ppm¹⁷¹. Es ist also davon auszugehen, dass sowohl die JUUL™ als auch andere E-Zigaretten zu einem geringeren Anstieg des CO-Gehaltes in der Ausatemluft führen und somit vermutlich ein geringeres

Gesundheitsrisiko für eine organische Hypoxämie besteht. Der in dieser Studie gemessene signifikante Anstieg des CO-Gehaltes nach dem Konsum der nikotinfreien E-Zigarette geht nicht mit den Messungen der Vorstudien dieser Arbeitsgruppe einher und ist zum aktuellen Zeitpunkt anhand der erhobenen Daten nicht ausreichend zu erklären, so dass wir a.e. von einer Fehlmessung ausgehen. Für eine Validierung dieser Messergebnisse wäre eine Wiederholung der Messungen im Rahmen eines erweiterten Versuchsaufbaus mit der zusätzlichen Versuchsbedingung „Inhalation von Raumluft“ als weitere Kontrollinstanz notwendig. Dabei könnte die Versuchsbedingung „Inhalation von Raumluft“ als „Shame Smoking/Vaping/Heating“ im Sinne einer Cross-over-Studie fungieren.

Die folgenden zwei Forschungsfragen widmen sich den Vitalparametern Blutdruck und Herzfrequenz, sowie der arteriellen Gefäßsteifigkeit und Endothelfunktion anhand der Parameter AI und RHI, die im Rahmen der EndoPAT™-Messung ermittelt wurden. Im Rahmen dieser Studie wurden akute Veränderungen der peripheren Blutdrücke, sowie der Parameter der vasodilatatorischen Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit für einen kurzen Zeitraum nach dem Rauchen, Dampfen und Heaten erfasst. Bisher veröffentlichte Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der akuten kardiovaskulären Effekte durch den Konsum von E-Zigaretten. Wohingegen in einigen Studien eine vaskuläre Versteifung, endotheliale Dysfunktion und somit eine arterielle Abnutzung assoziiert mit negativen kardiovaskulären Ereignissen festgestellt wurde, konnte in anderen Studien keine signifikante Veränderung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit nachgewiesen werden^{163,167,172-175}. In ihren Untersuchungen über die Auswirkung der E-Zigarette auf den Blutdruck sowie auf die Gefäßsteifigkeit der Aorta, stellte die Arbeitsgruppe um Vlachopoulos einen Anstieg beider Parameter fest¹⁷³. Einen Nachweis des Anstieges der arteriellen Gefäßsteifigkeit und des oxidativen Stresses nach dem Konsum der Zigarette sowie der E-Zigarette verzeichnete die Arbeitsgruppe um Ikonomidis¹⁷⁴. Auch die Vorstudien der Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein des Campus Lübeck, die sich mit diesem wissenschaftlichen Themenspektrum beschäftigten, ergaben hiermit übereinstimmende Ergebnisse^{163,167}. Sie alle eint die Entdeckung, dass der Konsum einer E-Zigarette einen negativen Effekt auf die zentrale Hämodynamik, als auch auf die peripher herrschenden Blutdrücke hat^{163,173}. Einhergehend mit den Ergebnissen unterschiedlicher Publikationen^{163,172-174}, konnte im Rahmen dieser Studie nachgewiesen werden, dass

sowohl die gewöhnlichen Zigaretten, als auch die neuartigen Tabakerhitzer und E-Zigaretten mit nikotinhaltigem Liquid, wie z.B. die JUUL™, zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes, sowie der Herzfrequenz führen und es gleichzeitig auch zu einer Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit kommt. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns gab es keine veröffentlichten Untersuchungen, die die akuten Effekte des Konsums der JUUL™ auf die periphere Hämodynamik und die arterielle Gefäßsteifigkeit evaluiert hatten. Anhand der im Rahmen dieser Studie durchgeführten Messungen, konnten im Hinblick auf die Auswirkungen der JUUL™ auf die Hämodynamik die folgenden Beobachtungen gemacht werden: Nach unmittelbarem Konsum von JUUL™, IQOS und Zigarette zeigte sich ein deutlicher Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckwertes. Der Anstieg des Blutdruckes hielt nach dem Konsum der Zigarette jedoch im Vergleich zu dem Anstieg nach dem Konsum der ANDS über einen längeren Zeitraum an. Nach Konsum der nikotinfreien Kontrollbedingung zeigte sich hingegen ein verzögerter und im Vergleich zu der Zigarette ein deutlich geringerer Anstieg des Blutdruckes. In den Verlaufsmessungen sank der Blutdruck nach dem Konsum aller genannten Substanzen, mit Ausnahme vereinzelter Schwankungen und erreichte in der letzten Messung, 75 Minuten nach Konsum, in etwa das Ausgangsniveau. Für die Entwicklung der Herzfrequenz waren deutliche Unterschiede zwischen den Devices zu beobachten. Nach Konsum der Zigarette kam es zum steilsten Anstieg der Herzfrequenz direkt nach Konsum, der sich noch für 15 Minuten hielt. Nach Konsum der IQOS und der JUUL™, kam es ebenfalls zu einem initialen Anstieg der Herzfrequenz, die rasch wieder abfiel und sich normalisierte. Nach Konsum der E-Zigarette ohne Nikotin war wenig Veränderung der Herzfrequenz zu beobachten. In der letzten Verlaufsmessung hatte sich die Herzfrequenz nach einem jeglichen Konsum wieder normalisiert. Die gemessenen Veränderungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz sind auf den Konsum der Zigarette und der in dieser Studie untersuchten ANDS zurückzuführen. Die ANDS führen hierbei zu einem stärkeren Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz als die nikotinfreie Kontrollbedingung, jedoch ist der Anstieg der Vitalparameter nach Konsum der ANDS nicht so ausgeprägt, wie nach dem Konsum einer konventionellen Zigarette. Basierend auf der, aus vorhergehenden Studien bekannten steigernden Wirkung des Nikotins auf Blutdruck und Herzfrequenz, ist der Anstieg des Blutdruckes und der Herzfrequenz direkt nach dem Konsum von Zigarette, JUUL™ und IQOS als die Auswirkung einer nikotinhaltigen Substanz zu werten^{2,37}. An dieser Stelle sei ergänzend eine Studie erwähnt, die die

Nikotinblutkonzentration in der akuten Phase bis zu 30 Minuten nach dem Konsum der JUUL™ im Vergleich zu der Phase nach dem Konsum der Tabakzigarette untersuchte. Hier konnte gezeigt werden, dass zum einen die maximale Plasmanikotinkonzentration nach dem Konsum der JUUL™ deutlich geringer war und zum anderen auch im Verlauf die Nikotinplasmakonzentration zum Zeitpunkt 30 Minuten nach Konsum der JUUL™ um 40 % geringer war als nach dem Konsum der Tabakzigarette ($p < 0,005$). Hinsichtlich der Kinetik der Nikotinplasmakonzentration konnte beobachtet werden, dass das Nikotin je nach konsumiertem Device unterschiedlich stark im Blut anflutete. Während die Nikotinplasmakurve nach dem Rauchen einer Tabakzigarette für min. 6 Minuten anstieg, flachte die Nikotinplasmakurve nach dem JUUL™-Konsum nach 2-4 Minuten bereits ab¹⁷⁶. Neben der Nikotinabgabe ins Blut wurde auch das Verlangen nach dem Konsum der Zigarette bzw. der JUUL™ bewertet. Die Bewertung des Verlangens wurde hierbei in positive und negative Verstärkungsfaktoren unterteilt, wobei die positive Verstärkung den Wunsch zu rauchen und die Erwartung positiver Auswirkungen des Rauchens beschreibt, wohingegen die negative Verstärkung als die Erwartung einer Linderung von Nikotinentzugerscheinungen bzw. negativen Affekten und einen überwältigenden Drang zu rauchen definiert ist¹⁷⁷. In der Studie zeigte sich, dass die positiven Verstärkungsfaktoren nach dem Zigarettenkonsum reduziert wurden ($p = 0,006$), nicht aber nach dem Konsum der JUUL™. Dies wurde als im Zusammenhang mit dem Fehlen eines signifikanten Peaks der Nikotinkonzentration im Blut der JUUL™-Konsumierenden stehend interpretiert¹⁷⁶. Die Verringerung der Faktoren für die negative Verstärkung war insgesamt gering und zwischen den Konsumierenden der Zigarette und der JUUL™ vergleichbar. Diese nur geringe Reduktion des Verlangens zu rauchen, erklären sich die Autoren und Autorinnen der Studie mit der insgesamt geringen körperlichen Nikotinabhängigkeit der Teilnehmenden, die, wie auch in unserer Studie, vor Studienbeginn mittels des Fagerström-Tests ermittelt wurde¹⁷⁶. Es bleibt zu diskutieren, inwieweit ein erniedrigter Nikotinplasmaspiegel ggf. zu einem niedrigeren Suchtpotential führen könnte. Die Fragestellung, ob die JUUL™ aufgrund ihrer niedrigeren Nikotinplasmakonzentration als ANDS mit reduziertem Suchtpotential betrachtet werden könnte, lässt sich auf Basis der berichteten Studie jedoch nicht beantworten. Hierfür wären Studien notwendig, die zum einen Versuchspersonen mit einer gesteigerten körperlichen Nikotinabhängigkeit inkludierten und zum anderen einen längeren Zeitraum nach dem Konsum betrachteten und somit die Möglichkeit bestünde, ein erneutes Verlangen nach dem Konsum einer Zigarette oder JUUL™ zu registrieren.

Unklar bleibt, was zu dem zwar verzögerten und weniger stark ausgeprägten, jedoch im Verlauf signifikanten Anstieg des Blutdruckes nach Konsum der nikotinfreien E-Zigarette führte. Die aktuelle Studienlage ist diesbezüglich divergent. Wohingegen die E-Zigarette ohne Nikotin in der Pilotstudie dieser Arbeitsgruppe im Hinblick auf Veränderungen des Blutdruckes wirkungslos blieb¹⁶³, wurde in einer anderen Studie, mit einem mit dieser Studie vergleichbarem Versuchsmodell ebenfalls ein Anstieg des Blutdruckes nach nikotinfreiem E-Zigarettenkonsum registriert¹⁷⁸. Vor dem Hintergrund, dass das Rauchen als Risikofaktor für die Entstehung der primären Arteriellen Hypertonie gilt und durch den Konsum der untersuchten alternativen Nikotinapplikationssysteme ein akuter Anstieg des Blutdruckes gemessen wurde, ließe sich die These aufstellen, dass auch der Konsum der JUUL™ und der IQOS, Risikofaktoren für die Arterielle Hypertonie sein könnten. Folglich erhöht der Konsum der ANDS somit auch das Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen, da die Arterielle Hypertonie eine hämodynamische Belastung des Endothels darstellt und als wichtiger Faktor in der Pathogenese der Atherosklerose gilt¹⁷⁹. In dieser Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass der Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz nach dem Konsum der ANDS nicht so ausgeprägt ausfiel wie nach dem Konsum einer konventionellen Zigarette, so dass sich ebenfalls die Hypothese aufstellen ließe, dass das Risiko der Entwicklung einer Arteriellen Hypertonie nach dem Konsum der ANDS reduziert sein könnte. In der Literatur ist zur Bekräftigung dieser Hypothese folgendes zu finden: Der alleinige Konsum der E-Zigaretten scheint sich weniger auf das Herz-Kreislauf-System auszuwirken als der Zigarettenkonsum¹⁸. Neben der anfangs bereits erwähnten Metaanalyse, die bei konsequenter Umstellung des Konsums der Zigarette auf die E-Zigarette, Vorteile für die Blutdruckregulierung feststellte⁷¹, wurden in einer Studie mit neun regelmäßig Konsumierenden der E-Zigarette, die nie geraucht hatten, im Verlauf von 3,5 Jahren keine Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz festgestellt. Diese, zugegeben sehr kleine Studienpopulation, unterschied sich hinsichtlich dieser Vitalparameter nicht von den parallel untersuchten Nichtrauchern¹⁸⁰. Über die langfristigen Auswirkungen des durch den HTP-Konsum akut ausgelösten Blutdruckanstieges gibt es aktuell noch keine Prognosen. Es fällt schwer, anhand der akuten Effekte des Konsums der JUUL™ und der IQOS auf die Vitalparameter, einzuschätzen, wie die langfristigen gesundheitlichen Folgen ausfallen. Für diese Einschätzung bedarf es weitere Studien mit einer höheren Anzahl an Versuchspersonen, die über einen längeren

Zeitraum die alleinige Anwendung eines der Devices kontinuierlich durchführten und deren Vitalparameter auch noch in späteren Lebensstadien gemessen werden würden.

Ergänzend zu den beiden Vitalparametern Blutdruck und Herzfrequenz sind die Messergebnisse der Anwendung des EndoPat™2000-Systems zu betrachten. Die dritte Forschungsfrage beschäftigte sich damit, ob durch den Konsum der IQOS oder der JUUL™ schädliche Veränderungen auf die Gefäße, wie ein Anstieg des Augmentationsindex oder eine Abnahme des Reaktive Hyperämie Index zu registrieren sind. Sowohl der AI als auch der RHI zeigte eine Verschlechterung nach Anwendung jeder der vier untersuchten Devices. Für den AI ergaben sich in der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung Signifikanzen für den Einfluss der Versuchsbedingung und für den Zeitpunkt, so dass die Effekte auf die Veränderung des AI sowohl von der jeweiligen Versuchsbedingung als auch von dem Zeitpunkt abhängen. Im Detail betrachtet, zeigte der AI, der die arterielle Gefäßsteifigkeit repräsentiert, angepasst auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute (AI@75) einen signifikanten Anstieg sowohl 15 Minuten als auch 60 Minuten nach dem Konsum der JUUL™. Niedrige Werte des AI@75 stehen für eine normale bis optimale arterielle Elastizität und eine Zunahme des Wertes spricht für eine Abnahme der Elastizität der Gefäßwände. Je größer der Wert ausfällt, desto ausgeprägter ist die Gefäßsteifigkeit. Die Ergebnisse dieser Studie interpretierend, ist somit von einer Zunahme der Gefäßsteifigkeit bedingt durch den Konsum der JUUL™ auszugehen. Im Vergleich zu den Effekten, die der Konsum der anderen drei Versuchsbedingungen auf die arterielle Gefäßsteifigkeit hat, ließen sich keine signifikanten Unterschiede messen. Im Rahmen jeder Versuchsbedingung wurde zu beiden Messzeitpunkten eine signifikante Zunahme des AI@75 gemessen, so dass auch durch den Konsum der IQOS, der Zigarette, sowie der E-Zigarette ohne Nikotin von einem mindestens kurzfristigen und über min. 60 Minuten andauernden Anstieg der Gefäßsteifigkeit auszugehen ist. Da die arterielle Gefäßsteifigkeit einen Prädiktor für atherosklerotische Gefäßerkrankungen darstellt¹⁰⁷ und der AI als ein unabhängiger prädiktiver Wert für die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität, die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen, sowie koronarer und Schlaganfallereignisse gilt¹⁰⁵, ist der durch den Konsum, der im Rahmen dieser Studie getesteten Devices ausgelöste Anstieg der Gefäßsteifigkeit, als Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen zu werten. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei den Versuchspersonen um gesunde, junge Menschen handelt und der AI in der 2. – 5.

Lebensdekade als ein sensitiver Wert für die frühe Detektion funktioneller Veränderungen der Gefäßsteifigkeit gilt, sollte evaluiert werden, ob die Umwerbung der ANDS, wie die IQOS und die JUUL™, als weniger schädliche Alternative zum Rauchen im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit nicht deutlich eingeschränkt werden sollte. Aus den Ergebnissen der im November 2022 veröffentlichten DEBRA-Studie (Deutsche Befragung zum Rauchverhalten) ging unter anderem hervor, dass sich bereits durch den E-Zigarettenkonsum in der Jugend, die Wahrscheinlichkeit, später auch mit dem Rauchen konventioneller Zigaretten anzufangen, um das Dreifache steigert²². Aufgrund der großen Beliebtheit der neuartigen Produkte unter Kindern und Jugendlichen sollte daher eine intensivierete Aufklärung über die potenziell schädlichen Auswirkungen des Konsums der ANDS, sowie über das erhöhte Risiko für den späteren Einstieg in das Tabakrauchen im schulischen Setting erfolgen.

Der RHI, der die vasodilatatorische Funktion des Endothels wiedergibt, zeigte eine signifikante Abnahme zu beiden Messzeitpunkten sowohl nach dem JUUL™ing, als auch nach dem Konsum der nikotinfreien E-Zigarette, der Zigarette und dem HTP. In der mehrfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung ergaben sich Signifikanzen für den Einfluss der Versuchsbedingung und für den Zeitpunkt, so dass die Effekte auf die Veränderung des RHI sowohl von der jeweiligen Versuchsbedingung als auch von dem Zeitpunkt abhängen. Die Ausgangswerte des RHI aller Versuchspersonen, die vor dem Konsum eines jeglichen Devices erhoben wurden, gaben mit absoluten Werten von >2 den Anhalt auf ein gesundes Endothel. Es ist also von einer akuten und mindestens über 60 Minuten andauernden Verschlechterung der vasodilatatorischen Endothelfunktion durch den Konsum eines jeden der getesteten Devices auszugehen. Diese vorübergehenden hämodynamischen Veränderungen, sowie die Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der endothelialen Dysfunktion werden durch verschiedene Mechanismen verursacht. Dem aktuellen Wissenstand dieser Arbeitsgruppe zu Folge, lassen sich die Veränderungen hauptsächlich durch die Wirkung des Nikotins erklären. So zeigte sich im Rahmen dieser Studie in der multiplen Regressionsanalyse mit Bezug auf den AI@75 unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren Blutdruck, Alter, Geschlecht und die Versuchsbedingung Nikotin bzw. kein Nikotin, dass das Nikotin mit einem Faktor von 0,785 als signifikante Einflussgröße gilt. Anhand dieses Ergebnisses lässt sich feststellen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Veränderung des AI@75 und dem Nikotin gibt. Jedoch ist mittels der angewandten

Methodik keine Aussage über die Kausalität innerhalb der Korrelation des Nikotins und des AI@75 möglich. Um diese Fragestellung abschließend zu klären, wäre eine ergänzende randomisierte Studie notwendig. Allerdings bleiben weitere Faktoren, die neben dem Nikotin von Relevanz sein könnten, nicht erklärt. Aus früheren Studien über die E-Zigarette geht hervor, dass durch das Nikotin lokale und zirkulierende Katecholamine freigesetzt werden, die einen potenziellen Einfluss auf die Gefäßsteifigkeit haben. Sie spiegeln die Aktivität und Stimulation der sympathischen Ganglien wider. Demzufolge nimmt die, durch die neuronale Entladung der sympathischen Ganglien gestörte NO-Synthese ab und führt somit zu einer gesteigerten arteriellen Steifigkeit^{121,181,182}. Auf der Grundlage unserer Ergebnisse, die zeigten, dass auch nach dem Konsum der E-Zigarette mit nikotinfreiem Liquid Veränderungen auftraten, gehen wir davon aus, dass es neben dem Nikotin weitere Ursachen für die Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der Entstehung von endothelialer Dysfunktion geben muss. Der Anstieg des AI-Wertes sowie der Abfall des RHI-Wertes und somit die Zunahme der Gefäßsteifigkeit bzw. die Verschlechterung der Endothelfunktion nach Konsum der in dieser Studie untersuchten Devices inklusive der Kontrollbedingung ohne Nikotin, führen zu der Erkenntnis, dass noch weitere Einflussfaktoren neben den bisher in dieser Studie berücksichtigten Variablen an den gemessenen Veränderungen der Parameter beteiligt sein müssen. Somit sind die ANDS, ob mit oder ohne Nikotin, nicht als alleinige Ursache, für die in dieser Arbeit registrierten, kurzfristigen Auswirkungen auf die Gefäße zu benennen. Es könnten für die registrierten Veränderungen an den Gefäßen auch noch andere Ursachen als die ANDS vorliegen. Um die unbekannteten Einflussfaktoren zu identifizieren, wäre eine Chromatographie des Aerosols, ergänzende Blutuntersuchungen, wie die Bestimmung der Nikotinkinetik, der Katecholamine sowie der kurzfristigen Freisetzung von NO im Gefäß sinnvoll. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse einer Studie der Arbeitsgruppe Caporale et al. bekräftigt. Die Studie zeigte, dass das Inhalieren des Aerosols einer nikotinfreien E-Zigarette die Endothelfunktion von gesunden, jungen Nichtrauchenden vorübergehend beeinträchtigt. Hierbei erhielten Nichtraucher vor und nach dem Konsum einer nikotinfreien E-Zigarette ein 3.0-T MRT. Die periphere vaskuläre Reaktivität auf eine Manschetten-induzierte Ischämie wurde durch zeitliche Blutflussgeschwindigkeit und Oxygenierung in der Arteria femoralis superficialis bzw. in der Vena femoralis sowie die, durch den arteriellen luminalen Fluss vermittelte Dilatation quantifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass nach dem E-Zigarettenkonsum der Gefäßwiderstand zunahm, die durch den

luminalen Fluss vermittelte Dilatation stark abgeschwächt wurde, einhergehend mit einer reduzierten Spitzengeschwindigkeit und einer verzögerten Zeit bis zum Erreichen des Spitzenwertes. Zudem war die Oxygenierung in der Arteria femoralis superficialis reduziert und die aortale Pulswellengeschwindigkeit geringfügig erhöht¹⁸³. In einer weiteren Studie mit E-liquids wurde anhand eines Anstieges der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), der Aufnahme von Lipoproteinen niedriger Dichte und die Aktivierung von mit oxidativem Stress zusammenhängenden Stoffwechselwegen die Entstehung einer Endothelialen Dysfunktion nachgewiesen²⁸. Zudem wurde in derselben Studie eine Aktivierung des Immunsystems registriert. In ihrem Modell über die Pathogenese der durch das Aerosol von E-Zigaretten ausgelösten endothelialen Dysfunktion der Forschungsgruppe um Lee et al., wird auch der Inflammation des Endothels eine wichtige Rolle zugeteilt²⁸.

Der Thematik einer möglichen Inflammationsreaktion nach dem Konsum der ANDS widmet sich die vierte Forschungsfrage dieser Arbeit. Unsere Ergebnisse zu den proinflammatorischen Zytokinen stehen auch im Einklang mit den Erkenntnissen der Forschungsgruppe um Lee et al. Basierend auf den, in ihren Veröffentlichungen beschriebenen Pathomechanismen der proinflammatorischen Zytokinen und deren Wirkung auf die endotheliale Dysfunktion²⁸, bewerten und interpretieren wir unsere Ergebnisse auf eine ähnliche Art und Weise. Die ausgeprägte entzündliche Wirkung des Tabakrauchens wurde bereits in verschiedenen Studien anhand eines akuten Anstieges der Leukozytenzahl und erhöhten Werten der Entzündungsparametern CRP, IL-6 und TNF- α nachgewiesen¹⁴⁰⁻¹⁴². Ein Großteil der Studien, die einen Anstieg der Leukozyten nach dem Rauchen feststellten, beobachteten die Leukozytose über ein Intervall von mehreren Wochen nach dem Rauchen und konnten dabei unter anderem nachweisen, dass diese nach einem Rauchstopp reversibel ist.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Im Vergleich dazu wurde im Rahmen unserer Studie die Leukozytose bereits eine Stunde nach dem Konsum registriert. Nachdem schon in den Vorstudien dieser Arbeitsgruppe ein Anstieg der Leukozyten sowohl nach dem Zigarettenkonsum als auch nach dem Konsum der IQOS gemessen wurde, sollte in dieser Studie, zusätzlich zur Betrachtung des Blutbildes der Fokus auf verschiedene Zytokine und somit auf eine frühere Ebene innerhalb der Entzündungskaskade gerichtet werden. Die Labordiagnostik lieferte Hinweise auf eine akute Inflammationsreaktion nach dem Konsum der JUULTM, sowie der anderen Devices. So zeigte sich in der Analyse des Blutbildes ein Anstieg der Leukozyten, der unreifen Granulozyten, sowie der neutrophilen Granulozyten

60 Minuten nach dem Konsum eines jeden der vier Devices. Der Anstieg kann als Folge einer Inflammationsreaktion, bedingt durch den Konsum der Zigarette, der JUUL™ sowie der IQOS gewertet werden. Da dies auch für die E-Zigarette mit nikotinfreiem Liquid gilt, ist die Veränderung als nikotinunabhängig zu werten. Es ist daher davon auszugehen, dass auch nikotinfreie Produkte eine zelluläre Immunantwort hervorrufen, die zu einer Schädigung der Gefäße führt, wobei der Schweregrad anhand der zellulären Reaktion nicht abzuschätzen ist. Zusätzlich ist durch den Anstieg der Leukozyten von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko nicht nur durch den Konsum der Filterzigarette, sondern auch durch den Konsum der E-Zigarette unabhängig vom Nikotingehalt im Liquid, sowie durch den Konsum der IQOS auszugehen. Die Inflammation zeigte sich zudem im Anstieg der Plasmakonzentration mehrerer Zytokine, die als humorale Faktoren der unspezifischen Immunantwort gelten. Der in anderen Studien bereits in vitro gemessene Anstieg von IL-6 in epithelialen Zellen nach der Exposition gegenüber Tabakrauch sowie dem Aerosol der E-Zigarette^{187,188}, konnte im Rahmen dieser Studie auch in vivo beobachtet werden. Sowohl der Konsum der Zigarette als auch der E-Zigarette führte zu einem signifikanten Anstieg des IL-6 im Plasma 30 Minuten nach dem Konsum. Zudem bestätigte sich auch der, in einer Studie an Mäusen bereits vorherbeschriebene Anstieg des IL-6 durch die Exposition mit dem Aerosol der IQOS²⁶. Vor dem Hintergrund, dass das IL-6 als ein Parameter für die Vorhersage des kardiovaskulären Risikos gilt¹⁴¹, ist der nachgewiesene Anstieg des IL-6 nach dem Konsum eines jeden der vier Devices als ein Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen zu werten. Neben dem IL-6 gibt es weitere Zytokine, die Teil der inflammatorischen Antwort sind, die durch das Rauchen und den E-Zigarettenkonsum ausgelöst wird. Die Forschungsgruppe von Ouyang et al. zeigte in vitro, dass Zigarettenrauch potente Hemmstoffe der Produktion von Zytokinen wie IL-1 β , IL-2, Interferon- γ (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α) enthält¹⁸⁹. Die Arbeitsgruppen von Scott, Higham und Sawa konnten Zusammenhänge zwischen proinflammatorischen Zytokinen und der Entwicklung von Atherosklerose aufzeigen, so dass mit dem deutlichen Anstieg der proinflammatorischen Zytokine IL-2, IL-8, und auch TNF- α nicht nur nach dem Zigarettenkonsum, sondern auch bei den verschiedenen Nikotinabgabesystemen eine Schädigung der Gefäße im Sinne einer endothelialen Dysfunktion und ein konsekutiv erhöhtes Risiko, eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zu entwickeln resultiert¹⁹⁰. Die registrierte Inflammationsreaktion und die gemessene endotheliale Dysfunktion scheinen in direkter Wechselwirkung miteinander zu stehen.

Die fünfte Forschungsfrage beschäftigt sich mit möglichen Unterschieden der Kinetik des Cortisols im Serum nach dem Konsum der getesteten Devices. Die Messung des Cortisols führten wir durch, um neben der Inflammationsreaktion auch eine mögliche Stressreaktion des Körpers zu registrieren. Nikotin aktiviert in hoher Dosierung die HPA-Achse, was zu einem Anstieg des Cortisols führt, wobei Studien dabei eine dosisabhängige Wirkung des Nikotins beobachteten^{40,191,192}. So stellte die Forschungsgruppe um Mendelssohn fest, dass zum Zeitpunkt 12 Minuten nach Konsum einer Zigarette mit einer jeglichen Dosierung des Nikotins ein initialer Abfall des Cortisols stattfindet. Nach Konsum einer Zigarette mit hohem Nikotingehalt, der in der benannten Studie 15,48 mg betrug, wurde 20-30 Minuten nach Konsum ein signifikanter Anstieg des Cortisols registriert, wohingegen eine kontinuierliche Abnahme des Cortisols nach Konsum einer Zigarette mit niedrigem Nikotingehalt von 1,1 mg gemessen wurde⁴⁰. Damit einhergehend sind die Ergebnisse dieser Studie, die einen Konzentrationsabfall des Cortisols zum Zeitpunkt 12 Minuten nach dem Konsum einer, mit 0,5 mg Nikotin entsprechend niedrig dosierten Zigarette sowie nach Konsum der verwendeten ANDS mit einem äquivalenten Nikotingehalt von maximal 0,7 mg verzeichneten, der zum Zeitpunkt 120 Minuten nach Konsum eines jeglichen der getesteten Devices signifikant war. Die Forschungsfrage, ob das Cortisol nach Konsum der verwendeten ANDS eine vergleichbare Kinetik hat, wie nach Konsum der Zigarette mit einem äquivalenten Nikotingehalt, lässt sich somit positiv beantworten. Die Feststellung, dass es nach dem Konsum der E-Zigarette ohne Nikotin eine vergleichbare Kinetik des Cortisols gibt, führt zu der These, dass allein das Ritual des Rauchens bzw. Dampfens zu einer vom Nikotingehalt unabhängigen Senkung des Cortisolspiegels führen könnte.

Im Rahmen dieser Studie konnten anhand des Vergleiches der Auswirkungen des Konsums von Zigarette, JUUL und IQOS auf die Hämodynamik, die arterielle Gefäßsteifigkeit und die Endothelfunktion, sowie die Inflammationsreaktion neue Erkenntnisse gewonnen werden. Dennoch weist diese Studie verschiedene Limitationen auf. Einer der Schwachpunkte der Studie, ist die niedrige Anzahl an nur zwanzig Versuchspersonen, wobei sich in der Fallzahlanalyse eine vergleichbare Probandenzahl als ausreichend ergab. Jedoch könnten mittels einer deutlichen Erhöhung der Anzahl der Versuchspersonen, noch validere Messergebnisse erreicht werden. Bei genauerer Betrachtung des Versuchsablaufes fallen diverse weitere Limitationen auf. Zum einen sei die kurze Nachbeobachtungszeit von 120 Minuten nach dem Konsum der jeweiligen Substanzen erwähnt. So wurden potenziell

längerfristige Auswirkungen, die über den Nachbeobachtungszeitraum hinausgingen, nicht erfasst. Beispielsweise wäre es interessant gewesen, die Dauer nach dem Konsum zu erfassen, bis sich die Gefäßsteifigkeit und die Endothelfunktion wieder normalisiert haben, um auch über die potenziellen Langzeitschäden an den Gefäßen konkretere Aussagen treffen zu können. Zum anderen war aufgrund des bestehenden Versuchspersonenkollektivs aus Gelegenheitsrauchern und -raucherinnen, trotz des standardisierten Inhalationsschemas mit vorgegebener Frequenz und Dauer der Inhalationszüge bei dem Konsum der JUUL™ und der E-Zigarette ohne Nikotin aufgrund der unterschiedlichen Erfahrung der Versuchspersonen eine Standardisierung der Intensität der Inhalationszüge nicht möglich. Der Nikotingehalt und auch die restlichen Bestandteile des Aerosols, die letztendlich über die pulmonalen Kapillaren resorbiert wurden, könnten daher stark variiert haben. Zukünftig ließe sich ergänzend, zur Erfassung des tatsächlichen Nikotingehaltes, die Nikotinkonzentration im Serum bestimmen und mit entsprechender Berücksichtigung der Kinetik der Anflutung des Nikotins auch statistisch darstellen. Bezüglich des Nikotingehaltes der JUUL™ sei an dieser Stelle noch erwähnt, dass die ursprüngliche Variante der JUUL™ mit einem Nikotingehalt von 59 mg/ml zum Zeitpunkt der Studie ausschließlich in den USA, nicht aber in Deutschland erhältlich war, so dass in dieser Studie die europäische Variante der JUUL™ mit 20 mg/ml untersucht wurde. Vor dem Hintergrund der möglichen Vergleichbarkeit dieser Studie mit anderen Studien, in denen die US-amerikanische Variante der JUUL™ verwendet wurde, sei dies als Manko der Studie anzuerkennen. Als weitere Fehlerquelle sind die wiederholten Blutentnahmen während der laufenden Messung zu betrachten. Um das, durch die Blutentnahmen potenziell ausgelöste Stresserlebnis möglichst gering zu halten, wurde zu Beginn eines jeden Versuchstages ein PVK gelegt, so dass ein erneutes Punktieren während der Messung nicht notwendig war. Dennoch könnten, je nach individuellem Stresserlebnis der einzelnen Versuchspersonen, auch die Blutentnahmen über den PVK das Stressniveau beeinflusst haben, mit entsprechenden Auswirkungen auf die hämodynamischen Messergebnisse als auch auf die Konzentration des Cortisols im Blut. Hinsichtlich der Blutentnahmen ist als weitere Limitation zu erwähnen, dass weder eine Bestimmung der Katecholamine noch des Inflammationsparameters C-reaktives Protein (CRP) stattgefunden hat, obwohl diese Parameter für eine allumfassende Beurteilung der Inflammationsreaktion relevant wären. Auf die Bestimmung des CRP wurde im Rahmen dieser Studie allerdings bewusst verzichtet, da dieser aufgrund der G-Protein gekoppelte Ausbildung mit einer Latenz von 24 – 48

Stunden zu bewerten ist. Die Messung war im Rahmen des Versuchsablaufs nicht möglich. In Ergänzung zu dem Versuchsablauf mit vier verschiedenen Versuchsbedingungen, hätte die zusätzliche Versuchsbedingung des „Shame-Smokings“ als weitere Kontrollinstanz neben der E-Zigarette ohne Nikotin durch die Inhalation reiner Raumluft, zu einer Stärkung der Validität der Versuchsergebnisse geführt. Hierdurch könnten in zukünftigen Studien nicht nur die vom Nikotin abhängigen Auswirkungen, sondern auch die nikotinunabhängigen, aber vom Aerosol abhängigen Auswirkungen identifiziert werden. Zwar ist das Studiendesgin als Längsschnittstudie im Cross-over-Design bereits von hoher Qualität, da wiederholte Messungen nach dem Konsum durchgeführt wurden und zudem die unterschiedlichen Devices an denselben Versuchspersonen getestet wurden, jedoch wurde hierbei jede Versuchsperson nur einmalig nach dem Konsum eines jeden Devices untersucht. Eine wiederholte Durchführung der Messungen mit denselben Devices und denselben Versuchspersonen im Rahmen einer Langzeitstudie würde vermutlich andere Ergebnisse hervorbringen, die Erkenntnisse über die langfristigen Auswirkungen des Konsums der ANDS liefern könnten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die E-Zigarette insbesondere im Hinblick auf die Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz eine weniger schädliche Alternative zur Zigarette sein könnte. Aus der aktuellen Studienlage ergibt, dass ein gesundheitlicher Vorteil allerdings nur bei einem vollständigen Umstieg auf die E-Zigarette zu erwarten ist. In dieser Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass auch der Konsum der E-Zigarette gesundheitsschädigend ist, zumal seine langfristigen Gesundheitsrisiken derzeit noch unbekannt sind³³. Angesichts der prädiktiven Rolle der arteriellen Gefäßsteifigkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen, führt die Feststellung, dass sowohl E-Zigaretten als auch HTPs eine ähnliche Auswirkung wie Zigaretten auf die zentrale Hämodynamik und die Gefäßsteifigkeit haben, zu Zweifeln an der Befürwortung des Konsums dieser Produkte. Sowohl zur Risikominderung bei derzeitigen Rauchenden als auch zur primären und sekundären Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie KHK, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern erscheinen die in dieser Studie untersuchten alternativen Nikotinabgabesysteme mit Blick auf die Ergebnisse nicht geeignet zu sein.

5 Zusammenfassung

Die große Beliebtheit der JUUL™ unter US-amerikanischen Jugendlichen löste, bei unzureichender Kenntnis über die Auswirkungen, Bedenken hinsichtlich gesundheitlicher Langzeitfolgen des Konsums von E-Zigaretten aus. Vergleichbare Diskussion zur potenziellen Risikoreduktion gibt es nach Markteinführung der Tabakerhitzer, wie der IQOS. Inwiefern diese neuartigen ANDS eine vom Hersteller angepriesene, weniger schädliche Variante gegenüber dem Rauchen darstellt und welche akuten Auswirkungen ihr Konsum auf das kardiovaskuläre System hat, wurde in dieser Arbeit untersucht.

Im Rahmen einer randomisierten Cross-over-Studie wurden an 20 Gelegenheitsrauchern und -raucherinnen vor und nach dem Rauchen/Dampfen/Heaten bis zwei Stunden nach dem Konsum Messungen durchgeführt. Um die kardiovaskuläre Funktion zu beurteilen, wurden physiologische Parameter der Hämodynamik wie Blutdruck und Herzfrequenz, sowie Parameter der endothelialen Dysfunktion und arteriellen Gefäßsteifigkeit bestimmt. Ergänzend wurden mittels Labordiagnostik Veränderungen des Blutbildes, des Cortisolspiegels und die Dynamik verschiedener Inflammationsmarker erfasst.

Im Ergebnis zeigt diese Arbeit, ausgehend von dem Konsum der IQOS und der JUUL™ mit dem Zigarettenkonsum vergleichbare Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Die ANDS führten hierbei zu einem stärkeren Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz als die nikotinfreie Kontrollbedingung, jedoch war der Anstieg nicht so ausgeprägt, wie nach dem Konsum einer konventionellen Zigarette. Der AI@75bpm überschritt mit seinem Anstieg nach dem Konsum eines jeden Devices das Signifikanzniveau. In den Messungen des RHI zeigte sich nach dem Konsum eines jeglichen Devices eine signifikante Abnahme. Anhand der Labordiagnostik konnte ein signifikanter Anstieg verschiedener Inflammationsparameter für alle vier Versuchsbedingungen gezeigt werden.

Die negativen Auswirkungen auf die periphere Hämodynamik, die arterielle Gefäßsteifigkeit und die Endothelfunktion, die unmittelbar nach dem Konsum der untersuchten alternativen Nikotinabgabesysteme gemessen wurden, waren mit denen einer konventionellen Zigarette vergleichbar. Die Ergebnisse könnten auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen v.a. bei längerem und regelmäßigem Konsum hinweisen.

Da die relevanten Veränderungen von AI und RHI, sowie der Laborwerte auch nach Konsum der nikotinfreien Kontrollbedingung auftraten, muss es neben den ANDS noch weitere Ursachen für die Veränderungen geben, welche es in Zukunft zu identifizieren gilt.

Um die Langzeiteffekte jener kurzfristig im Markt befindlichen ANDS, wie JUUL™ und IQOS, besser einzuschätzen, müssten Follow-Up-Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Jha, P.; Ramasundarahettige, C.; Landsman, V.; Rostron, B.; Thun, M.; Anderson, R. N.; McAfee, T.; Peto, R. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368* (4), 341–350. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1211128>.
- (2) Benowitz, N. L.; Burbank, A. D. Cardiovascular Toxicity of Nicotine: Implications for Electronic Cigarette Use. *Trends Cardiovasc. Med.* **2016**, *26* (6), 515–523. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.03.001>.
- (3) National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*; Reports of the Surgeon General; Centers for Disease Control and Prevention (US): Atlanta (GA), 2014.
- (4) Deutsches Krebsforschungszentrum, Dr. K. S. *Tabakatlas Deutschland 2020*; Tabakatlas Deutschland; Pabst Science Publishers: Heidelberg, 2020.
- (5) Statistisches Bundesamt. Herz-/Kreis-lauferkrankungen Weiterhin Häufigste Todesursache (33 % Aller Todesfälle). *Pressemitteilung Nr. 544*. Wiesbaden December 16, 2022. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/12/PD22_544_23211.html.
- (6) Messner, B.; Bernhard, D. Smoking and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2014**, *34* (3), 509–515. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.300156>.
- (7) Carnevale, R.; Sciarretta, S.; Violi, F.; Nocella, C.; Loffredo, L.; Perri, L.; Peruzzi, M.; Marullo, A. G. M.; De Falco, E.; Chimenti, I.; Valenti, V.; Biondi-Zoccai, G.; Frati, G. Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest* **2016**, *150* (3), 606–612. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.04.012>.
- (8) Celermajer, D. S.; Sorensen, K. E.; Georgakopoulos, D.; Bull, C.; Thomas, O.; Robinson, J.; Deanfield, J. E. Cigarette Smoking Is Associated with Dose-Related and Potentially Reversible Impairment of Endothelium-Dependent Dilation in Healthy Young Adults. *Circulation* **1993**, *88* (5), 2149–2155. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.88.5.2149>.
- (9) Nakamura, K.; Barzi, F.; Lam, T.-H.; Huxley, R.; Feigin, V. L.; Ueshima, H.; Woo, J.; Gu, D.; Ohkubo, T.; Lawes, C. M. M.; Suh, I.; Woodward, M.; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cigarette Smoking, Systolic Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases in the Asia-Pacific Region. *Stroke* **2008**, *39* (6), 1694–1702. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.496752>.
- (10) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems. *Public Health Consequences of E-Cigarettes*; Eaton, D. L., Kwan, L. Y., Stratton, K., Eds.; National Academies Press (US): Washington (DC), 2018.
- (11) Glasser, A. M.; Collins, L.; Pearson, J. L.; Abudayyeh, H.; Niaura, R. S.; Abrams, D. B.; Villanti, A. C. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. *Am. J. Prev. Med.* **2017**, *52* (2), e33–e66. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.10.036>.
- (12) Univ.-Prof. Dr. Daniel Kotz, Zeynep Acar, Dr. Stephanie Klosterhalfen. *Konsum von Tabak und E-Zigaretten bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen über den Zeitraum Juni 2016 bis November 2022*; Deutsche Befragung von Rauchverhalten; Factsheet 9; Institut für Allgemeinmedizin (ifam), Schwerpunkt Suchtforschung und klinische Epidemiologie, Centre for Health and Society (chs), Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Düsseldorf, 2022.
- (13) Eichler, M.; Blettner, M.; Singer, S. The Use of E-Cigarettes. *Dtsch. Ärztebl. Int.* **2016**. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0847>.
- (14) Dipl.-Biol. Sarah Kahnert, Dr. Katrin Schaller, PD Dr. Ute Mons. *E-Zigaretten: Konsumverhalten in Deutschland 2014–2018*; Aus der Wissenschaft – für die Politik, Heidelberg; Deutsches Krebsforschungszentrum (2018).

- (15) Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht). *S3-Leitlinie „Screening, Diagnostik Und Behandlung Des Schädlichen Und Abhängigen Tabakkonsums“*.
- (16) Keith, R. J.; Fetterman, J. L.; Orimoloye, O. A.; Dardari, Z.; Lorkiewicz, P. K.; Hamburg, N. M.; DeFilippis, A. P.; Blaha, M. J.; Bhatnagar, A. Characterization of Volatile Organic Compound Metabolites in Cigarette Smokers, Electronic Nicotine Device Users, Dual Users, and Nonusers of Tobacco. *Nicotine Tob. Res. Off. J. Soc. Res. Nicotine Tob.* **2020**, *22* (2), 264–272. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz021>.
- (17) Dr. Irina Treeede; Dipl.-Biol. Andy Hartard; Dipl.-Biol. Christopher Heidt; Dipl.-Biol. Sarah Kahnert; Dr. Katrin Schaller. *Risiken von E-Zigaretten Und Tabakerhitzern*; Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, 2023. https://www.dkfz.de/de/krebspraevention/Downloads/pdf/Buecher_und_Berichte/2023_Risiken-von-E-Zigaretten-und-Tabakerhitzern.pdf.
- (18) Dr. Katrin Schaller; Dipl.-Biol. Sarah Kahnert; PD Dr. Ute Mons. *E-Zigaretten Und Tabakerhitzer – Ein Überblick*; Deutsches Krebsforschungszentrum: Heidelberg, 2020.
- (19) Teitell, B. 'Juuling': The Most Widespread Phenomenon You've Never Heard of. The Boston Globe. Boston November 16, 2017. <https://www.bostonglobe.com/metro/2017/11/15/where-teenagers-are-high-school-bathrooms-vaping/IJ6xYWWIOTKqsUGTTlw4UO/story.html>. (accessed 2022-04-26).
- (20) Fadus, M. C.; Smith, T. T.; Squeglia, L. M. The Rise of E-Cigarettes, Pod Mod Devices, and JUUL among Youth: Factors Influencing Use, Health Implications, and Downstream Effects. *Drug Alcohol Depend.* **2019**, *201*, 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.04.011>.
- (21) Gentzke, A. S.; Creamer, M.; Cullen, K. A.; Ambrose, B. K.; Willis, G.; Jamal, A.; King, B. A. Vital Signs: Tobacco Product Use Among Middle and High School Students - United States, 2011-2018. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2019**, *68* (6), 157–164. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6806e1>.
- (22) Univ.-Prof. Daniel Kotz. *DEBRA Study - Deutsche Befragung Zum Rauchverhalten*; Institut für Allgemeinmedizin (ifam), Schwerpunkt Suchtforschung und Abteilung für klinische Epidemiologie, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Düsseldorf, 2022. <https://www.debra-study.info/>.
- (23) Kotz, D.; Kastaun, S. E-Zigaretten und Tabakerhitzer: repräsentative Daten zu Konsumverhalten und assoziierten Faktoren in der deutschen Bevölkerung (die DEBRA-Studie). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **2018**, *61* (11), 1407–1414. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2827-7>.
- (24) St Helen, G.; Jacob Iii, P.; Nardone, N.; Benowitz, N. L. IQOS: Examination of Philip Morris International's Claim of Reduced Exposure. *Tob. Control* **2018**, *27* (Suppl 1), s30–s36. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054321>.
- (25) Office of Science; Center for Tobacco Products; Food and Drug Administration. *FDA Briefing Document Meeting of the Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC)*; Food & Drug Administration (FDA), 2018.
- (26) Sawa, M.; Ushiyama, A.; Inaba, Y.; Hattori, K. Increased Oxidative Stress and Effects on Inflammatory Cytokine Secretion by Heated Tobacco Products Aerosol Exposure to Mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2022**, *610*, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.04.042>.
- (27) Ioakeimidis, N.; Emmanouil, E.; Terentes-Printzios, D.; Dima, I.; Aznaouridis, K.; Tousoulis, D.; Vlachopoulos, C. Acute Effect of Heat-Not-Burn versus Standard Cigarette Smoking on Arterial Stiffness and Wave Reflections in Young Smokers. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2021**, *28* (11), e9–e11. <https://doi.org/10.1177/2047487320918365>.
- (28) Lee, W. H.; Ong, S.-G.; Zhou, Y.; Tian, L.; Bae, H. R.; Baker, N.; Whitlatch, A.; Mohammadi, L.; Guo, H.; Nadeau, K. C.; Springer, M. L.; Schick, S. F.; Bhatnagar, A.; Wu, J. C. Modeling Cardiovascular Risks of E-Cigarettes With Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Endothelial Cells. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *73* (21), 2722–2737. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.476>.

- (29) Gerabek, W. E.; Haagde, B. D.; Keil, G. Nikotin. *Enzyklopädie Medizingeschichte*; Wegner, W., Ed.; De Gruyter: Berlin / New York, 2005; p 1053.
- (30) Parrott, A. C. Nesbitt's Paradox Resolved? Stress and Arousal Modulation during Cigarette Smoking. *Addict. Abingdon Engl.* **1998**, *93* (1), 27–39. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1998.931274.x>.
- (31) Pistillo, F.; Clementi, F.; Zoli, M.; Gotti, C. Nicotinic, Glutamatergic and Dopaminergic Synaptic Transmission and Plasticity in the Mesocorticolimbic System: Focus on Nicotine Effects. *Prog. Neurobiol.* **2015**, *124*, 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.10.002>.
- (32) AMBOSS GmbH. Grundlagen Des Kreislaufes - Arterieller Blutdruck. *AMBOSS GmbH*; 2023.
- (33) DKFZ, Stabsstelle Krebsprävention. Tabakerhitzer Und Elektronische Zigaretten. *Online-Lexikon des Deutschen Krebsforschungszentrums*; Heidelberg, 2020.
- (34) Heeschen, C.; Jang, J. J.; Weis, M.; Pathak, A.; Kaji, S.; Hu, R. S.; Tsao, P. S.; Johnson, F. L.; Cooke, J. P. Nicotine Stimulates Angiogenesis and Promotes Tumor Growth and Atherosclerosis. *Nat. Med.* **2001**, *7* (7), 833–839. <https://doi.org/10.1038/89961>.
- (35) Price, L. R.; Martinez, J. Cardiovascular, Carcinogenic and Reproductive Effects of Nicotine Exposure: A Narrative Review of the Scientific Literature. *F1000Research* **2019**, *8*, 1586. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20062.2>.
- (36) M. Gajewska, A. Worth, C. Urani, H. Briesen, K.-W. Schramm. The Acute Effects of Daily Nicotine Intake on Heart Rate – A Toxicokinetic and Toxicodynamic Modelling Study. **2014**, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (Volume 70, Issue 1), 312–324.
- (37) Sabha, M.; Tanus-Santos, J. E.; Toledo, J. C.; Cittadino, M.; Rocha, J. C.; Moreno, H. Transdermal Nicotine Mimics the Smoking-Induced Endothelial Dysfunction. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2000**, *68* (2), 167–174. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.108851>.
- (38) Nemeroff, C. B. The Corticotropin-Releasing Factor (CRF) Hypothesis of Depression: New Findings and New Directions. *Mol. Psychiatry* **1996**, *1* (4), 336–342.
- (39) Tsigos, C.; Chrousos, G. P. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Neuroendocrine Factors and Stress. *J. Psychosom. Res.* **2002**, *53* (4), 865–871. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00429-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00429-4).
- (40) Mendelson, J. H.; Goletiani, N.; Sholar, M. B.; Siegel, A. J.; Mello, N. K. Effects of Smoking Successive Low- and High-Nicotine Cigarettes on Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Hormones and Mood in Men. *Neuropsychopharmacology* **2008**, *33* (4), 749–760. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301455>.
- (41) Dr. Katrin Schaller, Dipl.-Biol. Sarah Kahnert,; PD Dr. Ute Mons. *Rauchen Und Lungenerkrankungen*; Fakten zum Rauchen; Deutsches Krebsforschungszentrum: Heidelberg, 2019.
- (42) *U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General.*; U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health,; Atlanta, GA, 2010.
- (43) Csordas, A.; Bernhard, D. The Biology behind the Atherothrombotic Effects of Cigarette Smoke. *Nat. Rev. Cardiol.* **2013**, *10* (4), 219–230. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.8>.
- (44) Nikotin (Abusus Und Abhängigkeit); Gesundheitliche Schäden Durch Rauchen. *AMBOSS GmbH*; 2022.
- (45) Hecht, S. S.; Hatsukami, D. K. Smokeless Tobacco and Cigarette Smoking: Chemical Mechanisms and Cancer Prevention. *Nat. Rev. Cancer* **2022**, *22* (3), 143–155. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00423-4>.
- (46) Nikotin (Abusus Und Abhängigkeit); Gesundheitliche Schäden Durch Rauchen; Krebserkrankungen. *AMBOSS GmbH*; 2023.
- (47) de Groot, P.; Munden, R. F. Lung Cancer Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Radiol. Clin. North Am.* **2012**, *50* (5), 863–876. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2012.06.006>.

- (48) Mons U, Gredner T, Behrens G, Stock C & Brenner H. Cancers Due to Smoking and High Alcohol Consumption. *Deutsches Ärzteblatt international*. 115th ed. 2018, pp 571–577.
- (49) Nikotin (Abusus Und Abhängigkeit); Gesundheitliche Schäden Durch Rauchen; Pulmonale Erkrankungen. *AMBOSS GmbH*; 2023.
- (50) Nikotin (Abusus Und Abhängigkeit); Gesundheitliche Schäden Durch Rauchen; Kardiovaskuläre Erkrankungen. *AMBOSS GmbH*; 2023.
- (51) Veyssier Belot, C. [Tobacco smoking and cardiovascular risk]. *Rev. Med. Interne* **1997**, *18* (9), 702–708. [https://doi.org/10.1016/s0248-8663\(97\)83749-6](https://doi.org/10.1016/s0248-8663(97)83749-6).
- (52) DKFZ, Stabsstelle Krebsprävention; Dr. Katrin Schaller, Dipl.-Biol. Sarah Kahnert,; PD Dr. Ute Mons. Rauchen Und Herzkreislaufsystem. *Online-Lexikon des Deutschen Krebsforschungszentrums*; Heidelberg, 2018.
- (53) Morris, P. B.; Ference, B. A.; Jahangir, E.; Feldman, D. N.; Ryan, J. J.; Bahrami, H.; El-Chami, M. F.; Bhakta, S.; Winchester, D. E.; Al-Mallah, M. H.; Sanchez Shields, M.; Deedwania, P.; Mehta, L. S.; Phan, B. A. P.; Benowitz, N. L. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives From the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *66* (12), 1378–1391. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.037>.
- (54) Barua, R. S.; Ambrose, J. A. Mechanisms of Coronary Thrombosis in Cigarette Smoke Exposure. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2013**, *33* (7), 1460–1467. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300154>.
- (55) Benowitz, N. L. Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Implications for Treatment. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2003**, *46* (1), 91–111. [https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(03\)00087-2](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(03)00087-2).
- (56) Hiemstra, P. S.; Bals, R. Basic Science of Electronic Cigarettes: Assessment in Cell Culture and in Vivo Models. *Respir. Res.* **2016**, *17* (1), 127. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0447-z>.
- (57) *Tabakerhitzer und Elektronische Zigaretten*; Stabsstelle Krebsprävention und WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle; DKFZ, Stabsstelle Krebsprävention: Heidelberg, 2020.
- (58) Bundesinstitut für Risikobewertung. *E-Zigaretten - Alles Andere Als Harmlos*; FAQ zur E-Zigarette; Bundesinstitut für Risikobewertung: Berlin, 2021; p 5. https://www.bfr.bund.de/de/e_zigaretten___alles_andere_als_harmlos-129574.html.
- (59) McRobbie, H.; Bullen, C.; Hartmann-Boyce, J.; Hajek, P. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation and Reduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, No. 12, CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub2>.
- (60) Hartmann-Boyce, J.; McRobbie, H.; Bullen, C.; Begh, R.; Stead, L. F.; Hajek, P. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, *9* (9), CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub3>.
- (61) Bals, R.; Boyd, J.; Esposito, S.; Foronjy, R.; Hiemstra, P. S.; Jiménez-Ruiz, C. A.; Katsaounou, P.; Lindberg, A.; Metz, C.; Schober, W.; Spira, A.; Blasi, F. Electronic Cigarettes: A Task Force Report from the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* **2019**, *53* (2), 1801151. <https://doi.org/10.1183/13993003.01151-2018>.
- (62) Brady, B. R.; De La Rosa, J. S.; Nair, U. S.; Leischow, S. J. Electronic Cigarette Policy Recommendations: A Scoping Review. *Am. J. Health Behav.* **2019**, *43* (1), 88–104. <https://doi.org/10.5993/AJHB.43.1.8>.
- (63) Sussan, T. E.; Gajghate, S.; Thimmulappa, R. K.; Ma, J.; Kim, J.-H.; Sudini, K.; Consolini, N.; Cormier, S. A.; Lomnicki, S.; Hasan, F.; Pekosz, A.; Biswal, S. Exposure to Electronic Cigarettes Impairs Pulmonary Anti-Bacterial and Anti-Viral Defenses in a Mouse Model. *PLoS One* **2015**, *10* (2), e0116861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116861>.
- (64) Delmas, M.-C.; Pasquereau, A.; Renuy, A.; Bénézet, L.; Ribet, C.; Zins, M.; Guignard, R.; Pérez, T.; Roche, N.; Leynaert, B. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in the

- French Population-Based Constances Cohort. *Respir. Med.* **2024**, *221*, 107496. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107496>.
- (65) Song, B.; Li, H.; Zhang, H.; Jiao, L.; Wu, S. Impact of Electronic Cigarette Usage on the Onset of Respiratory Symptoms and COPD among Chinese Adults. *Sci. Rep.* **2024**, *14* (1), 5598. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56368-9>.
- (66) Echeagaray, O.; Savko, C.; Gallo, A.; Sussman, M. Cardiovascular Consequences of Vaping. *Curr. Opin. Cardiol.* **2022**, *37* (3), 227–235. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000952>.
- (67) Shahandeh, N.; Chowdhary, H.; Middlekauff, H. R. Vaping and Cardiac Disease. *Heart* **2021**, *107* (19), 1530–1535. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318150>.
- (68) Glantz, S. A.; Nguyen, N.; Oliveira Da Silva, A. L. Population-Based Disease Odds for E-Cigarettes and Dual Use versus Cigarettes. *NEJM Evid.* **2024**, *3* (3). <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300229>.
- (69) Qasim, H.; Karim, Z. A.; Rivera, J. O.; Khasawneh, F. T.; Alshbool, F. Z. Impact of Electronic Cigarettes on the Cardiovascular System. *J. Am. Heart Assoc.* **2017**, *6* (9), e006353. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006353>.
- (70) Münzel, T.; Hahad, O.; Kuntic, M.; Keaney, J. F.; Deanfield, J. E.; Daiber, A. Effects of Tobacco Cigarettes, e-Cigarettes, and Waterpipe Smoking on Endothelial Function and Clinical Outcomes. *Eur. Heart J.* **2020**, *41* (41), 4057–4070. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa460>.
- (71) Skotsimara, G.; Antonopoulos, A. S.; Oikonomou, E.; Siasos, G.; Ioakeimidis, N.; Tsalamandris, S.; Charalambous, G.; Galiatsatos, N.; Vlachopoulos, C.; Tousoulis, D. Cardiovascular Effects of Electronic Cigarettes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2019**, *26* (11), 1219–1228. <https://doi.org/10.1177/2047487319832975>.
- (72) George, J.; Hussain, M.; Vadiveloo, T.; Ireland, S.; Hopkinson, P.; Struthers, A. D.; Donnan, P. T.; Khan, F.; Lang, C. C. Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *74* (25), 3112–3120. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.067>.
- (73) Huang, J.; Duan, Z.; Kwok, J.; Binns, S.; Vera, L. E.; Kim, Y.; Szczypka, G.; Emery, S. L. Vaping versus JUULing: How the Extraordinary Growth and Marketing of JUUL Transformed the US Retail e-Cigarette Market. *Tob. Control* **2019**, *28* (2), 146–151. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054382>.
- (74) Duell, A. K.; Pankow, J. F.; Peyton, D. H. Free-Base Nicotine Determination in Electronic Cigarette Liquids by ¹H NMR Spectroscopy. *Chem. Res. Toxicol.* **2018**, *31* (6), 431–434. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00097>.
- (75) Wrong, S. New Scientist: “How Worrying Is It That More and More Teens Are Using e-Cigarettes?” November 7, 2018. <https://www.newscientist.com/article/mg24032034-400-how-worrying-is-it-that-more-and-more-teens-are-using-e-cigarettes/>.
- (76) Ärztlicher Arbeitskreis Rauchen und Gesundheit. *Mitteilungen Des Ärztlichen Arbeitskreises Rauchen Und Gesundheit e.V.*; Mitteilungen des ÄARG 56; Ärztlicher Arbeitskreis Rauchen und Gesundheit e.V., 2018.
- (77) Goniewicz, M. L.; Boykan, R.; Messina, C. R.; Eliscu, A.; Tolentino, J. High Exposure to Nicotine among Adolescents Who Use Juul and Other Vape Pod Systems ('pods'). *Tob. Control* **2019**, *28* (6), 676–677. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054565>.
- (78) *Tabak-Produkt-Richtlinie 2*; 2014; p 26.
- (79) England, L. J.; Aagaard, K.; Bloch, M.; Conway, K.; Cosgrove, K.; Grana, R.; Gould, T. J.; Hatsukami, D.; Jensen, F.; Kandel, D.; Lanphear, B.; Leslie, F.; Pauly, J. R.; Neiderhiser, J.; Rubinstein, M.; Slotkin, T. A.; Spindel, E.; Stroud, L.; Wakschlag, L. Developmental Toxicity of Nicotine: A Transdisciplinary Synthesis and Implications for Emerging Tobacco Products. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2017**, *72*, 176–189. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.013>.

- (80) US-Behörde Verbietet Verkauf von E-Zigaretten Der Marke Juul. *Deutsches Ärzteblatt international*. New York June 24, 2022. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/135406/US-Behoerde-verbietet-Verkauf-von-E-Zigaretten-der-Marke-Juul>.
- (81) U.S. Food & Drug Administration. *FDA News Release FDA Denies Authorization to Market JUUL Products*; U.S. Food & Drug Administration, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-denies-authorization-market-juul-products>.
- (82) *E-Zigaretten +Tabakerhitzer | Nikotin-Falle: Die Gefährliche Kampagne Der Tabakindustrie*; 2022. https://www.youtube.com/watch?v=NQtcp8Fqkaw&ab_channel=SWRDoku.
- (83) Philip Morris International. *Designing a smoke-free future*. <http://daebl.de/VW78>.
- (84) World Health Organization. *WHO Statement on Heated Tobacco Products and the US FDA Decision Regarding IQOS*; 2020.
- (85) Mallock, N.; Böss, L.; Burk, R.; Danziger, M.; Welsch, T.; Hahn, H.; Trieu, H.-L.; Hahn, J.; Pieper, E.; Henkler-Stephani, F.; Hutzler, C.; Luch, A. Levels of Selected Analytes in the Emissions of “Heat Not Burn” Tobacco Products That Are Relevant to Assess Human Health Risks. *Arch. Toxicol.* **2018**, *92* (6), 2145–2149. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2215-y>.
- (86) Auer, R.; Concha-Lozano, N.; Jacot-Sadowski, I.; Cornuz, J.; Berthet, A. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern. Med.* **2017**, *177* (7), 1050. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1419>.
- (87) Li, X.; Luo, Y.; Jiang, X.; Zhang, H.; Zhu, F.; Hu, S.; Hou, H.; Hu, Q.; Pang, Y. Chemical Analysis and Simulated Pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 Compared to Conventional Cigarettes. *Nicotine Tob. Res. Off. J. Soc. Res. Nicotine Tob.* **2019**, *21* (1), 111–118. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty005>.
- (88) Biondi-Zoccai, G.; Sciarretta, S.; Bullen, C.; Nocella, C.; Violi, F.; Loffredo, L.; Pignatelli, P.; Perri, L.; Peruzzi, M.; Marullo, A. G. M.; De Falco, E.; Chimenti, I.; Cammisotto, V.; Valenti, V.; Coluzzi, F.; Cavarretta, E.; Carrizzo, A.; Prati, F.; Carnevale, R.; Frati, G. Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial. *J. Am. Heart Assoc.* **2019**, *8* (6), e010455. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010455>.
- (89) Eigenschaften von Kohlenstoffmonoxid -Pathophysiologie. *AMBOSS GmbH*; 2023.
- (90) äin-red. Lungenärzte Im Netz: Schadstoffe in Tabakwaren -Kohlenmonoxid. *Lungenärzte im Netz*.
- (91) Intoxikation Mit Kohlenstoffmonoxid Oder -Dioxid - Diagnostik. *AMBOSS GmbH*; 2023.
- (92) Regelmäßiges Rauchen - Starker Raucher. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*.
- (93) Rose, J. J.; Wang, L.; Xu, Q.; McTiernan, C. F.; Shiva, S.; Tejero, J.; Gladwin, M. T. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *195* (5), 596–606. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1275CI>.
- (94) Culnan, D. M.; Craft-Coffman, B.; Bitz, G. H.; Capek, K. D.; Tu, Y.; Lineaweaver, W. C.; Kuhlmann-Capek, M. J. Carbon Monoxide and Cyanide Poisoning in the Burned Pregnant Patient: An Indication for Hyperbaric Oxygen Therapy. *Ann. Plast. Surg.* **2018**, *80* (3), S106–S112. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001351>.
- (95) Chiew, A. L.; Buckley, N. A. Carbon Monoxide Poisoning in the 21st Century. *Crit. Care* **2014**, *18* (2), 221. <https://doi.org/10.1186/cc13846>.
- (96) Roderique, J. D.; Josef, C. S.; Feldman, M. J.; Spiess, B. D. A Modern Literature Review of Carbon Monoxide Poisoning Theories, Therapies, and Potential Targets for Therapy Advancement. *Toxicology* **2015**, *334*, 45–58. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.05.004>.
- (97) Stein, A. B.; Bolli, R.; Dawn, B.; Sanganalmath, S. K.; Zhu, Y.; Wang, O.-L.; Guo, Y.; Motterlini, R.; Xuan, Y.-T. Carbon Monoxide Induces a Late Preconditioning-Mimetic Cardioprotective and Antiapoptotic Milieu in the Myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2012**, *52* (1), 228–236. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.11.005>.

- (98) Otterbein, L. E. Carbon Monoxide: Innovative Anti-Inflammatory Properties of an Age-Old Gas Molecule. *Antioxid. Redox Signal.* **2002**, *4* (2), 309–319. <https://doi.org/10.1089/152308602753666361>.
- (99) Otterbein, L. E.; Bach, F. H.; Alam, J.; Soares, M.; Tao Lu, H.; Wysk, M.; Davis, R. J.; Flavell, R. A.; Choi, A. M. K. Carbon Monoxide Has Anti-Inflammatory Effects Involving the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway. *Nat. Med.* **2000**, *6* (4), 422–428. <https://doi.org/10.1038/74680>.
- (100) Otterbein, L. E.; Mantell, L. L.; Choi, A. M. Carbon Monoxide Provides Protection against Hyperoxic Lung Injury. *Am. J. Physiol.* **1999**, *276* (4), L688-694. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1999.276.4.L688>.
- (101) Brouard, S.; Otterbein, L. E.; Anrather, J.; Tobiasch, E.; Bach, F. H.; Choi, A. M.; Soares, M. P. Carbon Monoxide Generated by Heme Oxygenase 1 Suppresses Endothelial Cell Apoptosis. *J. Exp. Med.* **2000**, *192* (7), 1015–1026. <https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1015>.
- (102) Petrache, I.; Otterbein, L. E.; Alam, J.; Wiegand, G. W.; Choi, A. M. Heme Oxygenase-1 Inhibits TNF-Alpha-Induced Apoptosis in Cultured Fibroblasts. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **2000**, *278* (2), L312-319. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.278.2.L312>.
- (103) Michael Neininger. Zelluläre Mechanismen Der Dilatation Isolierter Widerstandsarterien Durch NO-Donatoren Und Den Endothelabhängigen Hyperpolarisierenden Faktoren, Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, München, 2004.
- (104) Vlachopoulos, C.; Terentes-Printzios, D.; Laurent, S.; Nilsson, P. M.; Protogerou, A. D.; Aznaouridis, K.; Xaplanteris, P.; Koutagiar, I.; Tomiyama, H.; Yamashina, A.; Sfikakis, P. P.; Tousoulis, D. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival: A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Netw. Open* **2019**, *2* (10), e1912831. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12831>.
- (105) Mortensen, K.; Weber, T.; Baulmann, J. Arterielle Gefäßsteifigkeit-Biomarker Der Kardiovaskulären Risikos Und Ihr Zusammenhang Zu Kardiovaskulären Erkrankungen. *J. Für Hyperton. - Österr. Z. Für Hochdruckerkrankungen* **2010**, No. 14(2). 31-35.
- (106) Laurent, S.; Cockcroft, J.; Van Bortel, L.; Boutouyrie, P.; Giannattasio, C.; Hayoz, D.; Pannier, B.; Vlachopoulos, C.; Wilkinson, I.; Struijker-Boudier, H.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications. *Eur. Heart J.* **2006**, *27* (21), 2588–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>.
- (107) Mengden, T.; Hausberg, M.; Heiss, C.; Mitchell, A.; Nixdorff, U.; Ott, C.; Schmidt-Trucksäss, A.; Wassertheurer, S. Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen: Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL® – Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. *Kardiologe* **2016**, *10* (1), 38–46. <https://doi.org/10.1007/s12181-015-0041-5>.
- (108) Shadwick, R. E. Mechanical Design in Arteries. *J. Exp. Biol.* **1999**, *202* (23), 3305–3313. <https://doi.org/10.1242/jeb.202.23.3305>.
- (109) Safar, M. E.; Lacolley, P. Disturbance of Macro- and Microcirculation: Relations with Pulse Pressure and Cardiac Organ Damage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2007**, *293* (1), H1-7. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00063.2007>.
- (110) Baulmann, J.; Weber, T.; Mortensen, K. Messmethoden Der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. *J. Für Hyperton. - Österr. Z. Für Hochdruckerkrankungen* **2010**, No. 14(2). 18-24.
- (111) Baulmann, J.; Nürnberger, J.; Slany, J.; Schmieder, R.; Schmidt-Trucksäss, A.; Baumgart, D.; Cremerius, P.; Hess, O.; Mortensen, K.; Weber, T. Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* **2010**, *135* (S 01), S4–S14. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249183>.
- (112) O'Rourke, M. F.; Hashimoto, J. Mechanical Factors in Arterial Aging: A Clinical Perspective. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2007**, *50* (1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.050>.
- (113) O'Rourke, M. Mechanical Principles in Arterial Disease. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **1995**, *26* (1), 2–9. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.26.1.2>.

- (114) Nürnberger, J.; Kribben, A.; Philipp, T.; Erbel, R. Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose. *Herz Kardiovaskuläre Erkrank.* **2007**, *32* (5), 379–386. <https://doi.org/10.1007/s00059-007-3030-z>.
- (115) Meaney, E.; Samaniego, V.; Alva, F.; Valdovinos, R. A.; Marrufo, R.; Vela, A.; Allen, T.; Misra, A.; Madsen, R. Increased Arterial Stiffness in Children with a Parental History of Hypertension. *Pediatr. Cardiol.* **1999**, *20* (3), 203–205. <https://doi.org/10.1007/s002469900441>.
- (116) Riley, W. A.; Freedman, D. S.; Higgs, N. A.; Barnes, R. W.; Zinkgraf, S. A.; Berenson, G. S. Decreased Arterial Elasticity Associated with Cardiovascular Disease Risk Factors in the Young. Bogalusa Heart Study. *Arterioscler. Dallas Tex* **1986**, *6* (4), 378–386. <https://doi.org/10.1161/01.atv.6.4.378>.
- (117) Benetos, A.; Cambien, F.; Gautier, S.; Ricard, S.; Safar, M.; Laurent, S.; Lacolley, P.; Poirier, O.; Topouchian, J.; Asmar, R. Influence of the Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism on the Effects of Perindopril and Nitrendipine on Arterial Stiffness in Hypertensive Individuals. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **1996**, *28* (6), 1081–1084. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.28.6.1081>.
- (118) Lurbe, E.; Torro, M. I.; Carvajal, E.; Alvarez, V.; Redón, J. Birth Weight Impacts on Wave Reflections in Children and Adolescents. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **2003**, *41* (3 Pt 2), 646–650. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000048341.52293.7C>.
- (119) Kingwell, B. A.; Berry, K. L.; Cameron, J. D.; Jennings, G. L.; Dart, A. M. Arterial Compliance Increases after Moderate-Intensity Cycling. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* **1997**, *273* (5), H2186–H2191. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.273.5.H2186>.
- (120) Ferreira, I.; van de Laar, R. J.; Prins, M. H.; Twisk, J. W.; Stehouwer, C. D. Carotid Stiffness in Young Adults: A Life-Course Analysis of Its Early Determinants: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **2012**, *59* (1), 54–61. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156109>.
- (121) Kool, M. J. F.; Hoeks, A. P. G.; Struijker Boudier, H. A. J.; Reneman, R. S.; Van Bortel, L. M. A. B. Short and Long-Term Effects of Smoking on Arterial Wall Properties in Habitual Smokers. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1993**, *22* (7), 1881–1886. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90773-T](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90773-T).
- (122) Simon, A. C.; Levenson, J.; Bouthier, J.; Safar, M. E.; Avolio, A. P. Evidence of Early Degenerative Changes in Large Arteries in Human Essential Hypertension. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **1985**, *7* (5), 675–680. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.7.5.675>.
- (123) Aggoun, Y.; Bonnet, D.; Sidi, D.; Girardet, J. P.; Brucker, E.; Polak, M.; Safar, M. E.; Levy, B. I. Arterial Mechanical Changes in Children with Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2000**, *20* (9), 2070–2075. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.9.2070>.
- (124) Laurent, S.; Katsahian, S.; Fassot, C.; Tropeano, A.-I.; Gautier, I.; Laloux, B.; Boutouyrie, P. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. *Stroke* **2003**, *34* (5), 1203–1206. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000065428.03209.64>.
- (125) Laurent, S.; Boutouyrie, P.; Asmar, R.; Gautier, I.; Laloux, B.; Guize, L.; Ducimetiere, P.; Benetos, A. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **2001**, *37* (5), 1236–1241. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.5.1236>.
- (126) Weber, T.; Auer, J.; O'Rourke, M. F.; Kvas, E.; Lassnig, E.; Berent, R.; Eber, B. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation* **2004**, *109* (2), 184–189. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000105767.94169.E3>.
- (127) Weber, T.; Auer, J.; O'Rourke, M. F.; Punzengruber, C.; Kvas, E.; Eber, B. Prolonged Mechanical Systole and Increased Arterial Wave Reflections in Diastolic Dysfunction. *Heart Br. Card. Soc.* **2006**, *92* (11), 1616–1622. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.084145>.
- (128) London, G. M.; Blacher, J.; Pannier, B.; Guérin, A. P.; Marchais, S. J.; Safar, M. E. Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure. *Hypertension* **2001**, *38* (3), 434–438. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.38.3.434>.

- (129) Selzer, F.; Sutton-Tyrrell, K.; Fitzgerald, S.; Tracy, R.; Kuller, L.; Manzi, S. Vascular Stiffness in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Hypertension* **2001**, *37* (4), 1075–1082. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.37.4.1075>.
- (130) Bramwell, J.; Hill, A. The Velocity of Pulse Wave in Man. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B Contain. Pap. Biol. Character* **1922**, *93* (652), 298–306. <https://doi.org/10.1098/rspb.1922.0022>.
- (131) Baulmann, J.; Mortensen, K.; Hess, O. Wechselwirkung von Arterieller Gefäßsteifigkeit und arterieller Hypertonie – Pathophysiologie, Basisdiagnostik und Messparameter. *Klin.* **2009**, *38* (03), 132–136. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1220670>.
- (132) Cruickshank, J. K.; Rezaieashkajani, M.; Goudot, G. Arterial Stiffness, Fatness, and Physical Fitness: Ready for Intervention in Childhood and across the Life Course? *Hypertens. Dallas Tex* **1979** **2009**, *53* (4), 602–604. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.128033>.
- (133) Shimokawa, H. 2014 Williams Harvey Lecture: Importance of Coronary Vasomotion Abnormalities--from Bench to Bedside. *Eur. Heart J.* **2014**, *35* (45), 3180–3193. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu427>.
- (134) Vanhoutte, P. M.; Shimokawa, H.; Feletou, M.; Tang, E. H. C. Endothelial Dysfunction and Vascular Disease - a 30th Anniversary Update. *Acta Physiol.* **2017**, *219* (1), 22–96. <https://doi.org/10.1111/apha.12646>.
- (135) Godo, S.; Shimokawa, H. Endothelial Functions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2017**, *37* (9). <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309813>.
- (136) Böger, R. H. The Emerging Role of Asymmetric Dimethylarginine as a Novel Cardiovascular Risk Factor. *Cardiovasc. Res.* **2003**, *59* (4), 824–833. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00500-5](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00500-5).
- (137) Tsuchiya, M.; Suzuki, Y. J.; Cross, C. E.; Packer, L. Superoxide Generated by Cigarette Smoke Damages the Respiratory Burst and Induces Physical Changes in the Membrane Order and Water Organization of Inflammatory Cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1993**, *686* (1 Tobacco Smoki), 39–52. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb39152.x>.
- (138) Loffredo, L.; Carnevale, R.; Perri, L.; Catasca, E.; Augelletti, T.; Cangemi, R.; Albanese, F.; Piccheri, C.; Nocella, C.; Pignatelli, P.; Violi, F. NOX2-Mediated Arterial Dysfunction in Smokers: Acute Effect of Dark Chocolate. *Heart Br. Card. Soc.* **2011**, *97* (21), 1776–1781. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300304>.
- (139) Konior, A.; Schramm, A.; Czesnikiewicz-Guzik, M.; Guzik, T. J. NADPH Oxidases in Vascular Pathology. *Antioxid. Redox Signal.* **2014**, *20* (17), 2794–2814. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5607>.
- (140) Steptoe, A.; Ussher, M. Smoking, Cortisol and Nicotine. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* **2006**, *59* (3), 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.10.011>.
- (141) Ridker, P. M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ. Res.* **2016**, *118* (1), 145–156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>.
- (142) Tibuakuu, M.; Kamimura, D.; Kianoush, S.; DeFilippis, A. P.; Al Rifai, M.; Reynolds, L. M.; White, W. B.; Butler, K. R.; Mosley, T. H.; Turner, S. T.; Kullo, I. J.; Hall, M. E.; Blaha, M. J. The Association between Cigarette Smoking and Inflammation: The Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) Study. *PLOS ONE* **2017**, *12* (9), e0184914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184914>.
- (143) Libby, P.; Ridker, P. M.; Hansson, G. K. Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis. *Nature* **2011**, *473* (7347), 317–325. <https://doi.org/10.1038/nature10146>.
- (144) Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Agabiti Rosei, E.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D. L.; Coca, A.; de Simone, G.; Dominiczak, A.; Kahan, T.; Mahfoud, F.; Redon, J.; Ruilope, L.; Zanchetti, A.; Kerins, M.; Kjeldsen, S. E.; Kreutz, R.; Laurent, S.; Lip, G. Y. H.; McManus, R.; Narkiewicz, K.; Ruschitzka, F.; Schmieder, R. E.; Shlyakhto, E.; Tsioufis, C.; Aboyans, V.; Desormais, I.; ESC Scientific Document Group; De Backer, G.; Heagerty, A. M.; Agewall, S.; Bochud, M.; Borghi, C.; Boutouyrie, P.; Brguljan, J.; Bueno, H.; Caiani, E. G.; Carlberg, B.; Chapman, N.; Cifková, R.; Cleland, J. G. F.; Collet, J.-P.; Coman, I. M.; de Leeuw, P. W.;

- Delgado, V.; Dendale, P.; Diener, H.-C.; Dorobantu, M.; Fagard, R.; Farsang, C.; Ferrini, M.; Graham, I. M.; Grassi, G.; Haller, H.; Hobbs, F. D. R.; Jelakovic, B.; Jennings, C.; Katus, H. A.; Kroon, A. A.; Leclercq, C.; Lovic, D.; Lurbe, E.; Manolis, A. J.; McDonagh, T. A.; Messerli, F.; Muiesan, M. L.; Nixdorff, U.; Olsen, M. H.; Parati, G.; Perk, J.; Piepoli, M. F.; Polonia, J.; Ponikowski, P.; Richter, D. J.; Rimoldi, S. F.; Roffi, M.; Sattar, N.; Seferovic, P. M.; Simpson, I. A.; Sousa-Uva, M.; Stanton, A. V.; van de Borne, P.; Vardas, P.; Volpe, M.; Wassmann, S.; Windecker, S.; Zamorano, J. L.; Windecker, S.; Aboyans, V.; Agewall, S.; Barbato, E.; Bueno, H.; Coca, A.; Collet, J.-P.; Coman, I. M.; Dean, V.; Delgado, V.; Fitzsimons, D.; Gaemperli, O.; Hindricks, G.; Jung, B.; Jüni, P.; Katus, H. A.; Knuuti, J.; Lancellotti, P.; Leclercq, C.; McDonagh, T. A.; Piepoli, M. F.; Ponikowski, P.; Richter, D. J.; Roffi, M.; Shlyakhto, E.; Simpson, I. A.; Sousa-Uva, M.; Zamorano, J. L.; Tsioufis, C.; Lurbe, E.; Kreutz, R.; Bochud, M.; Rosei, E. A.; Jelakovic, B.; Azizi, M.; Januszewics, A.; Kahan, T.; Polonia, J.; van de Borne, P.; Williams, B.; Borghi, C.; Mancia, G.; Parati, G.; Clement, D. L.; Coca, A.; Manolis, A.; Lovic, D.; Benkhedda, S.; Zelveian, P.; Siostrzonek, P.; Najafov, R.; Pavlova, O.; De Pauw, M.; Dizdarevic-Hudic, L.; Raev, D.; Karpettas, N.; Linhart, A.; Olsen, M. H.; Shaker, A. F.; Viigimaa, M.; Metsärinne, K.; Vavlukis, M.; Halimi, J.-M.; Pagava, Z.; Schunkert, H.; Thomopoulos, C.; Páll, D.; Andersen, K.; Shechter, M.; Mercuro, G.; Bajraktari, G.; Romanova, T.; Trušinskis, K.; Saade, G. A.; Sakalyte, G.; Noppe, S.; DeMarco, D. C.; Caraus, A.; Wittekoek, J.; Aksnes, T. A.; Jankowski, P.; Polonia, J.; Vinereanu, D.; Baranova, E. I.; Foscoli, M.; Dikic, A. D.; Filipova, S.; Fras, Z.; Bertomeu-Martínez, V.; Carlberg, B.; Burkard, T.; Sdiri, W.; Aydogdu, S.; Sirenko, Y.; Brady, A.; Weber, T.; Lazareva, I.; Backer, T. D.; Sokolovic, S.; Jelakovic, B.; Widimsky, J.; Viigimaa, M.; Pörsti, I.; Denolle, T.; Krämer, B. K.; Stergiou, G. S.; Parati, G.; Trušinskis, K.; Miglinas, M.; Gerds, E.; Tykarski, A.; de Carvalho Rodrigues, M.; Dorobantu, M.; Chazova, I.; Lovic, D.; Filipova, S.; Brguljan, J.; Segura, J.; Gottsäter, A.; Pechère-Bertschi, A.; Erdine, S.; Sirenko, Y.; Brady, A. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur. Heart J.* **2018**, *39* (33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- (145) Itamar Medical Ltd. Endo PATTM2000 Device User Manual, 2016.
- (146) Der Virginische Tabak. *dewiki.de*.
- (147) *Gesetz Zur Umsetzung Der Richtlinie Über Tabakerzeugnisse Und Verwandte Erzeugnisse*; 2016.
- (148) Prof. Dr. J. Falbe + Prof. Dr. Manfred Regitz. *Tabakrauch. Römpf Lexikon Chemie*; Thieme-Verlag: Stuttgart; New York; pp 4434–4438.
- (149) Wie Funktioniert Eigentlich Eine E-Zigarette?
- (150) *Collection: Flavors of JUUL*. Research into the Impact of Tobacco Advertising. <https://tobacco.stanford.edu/pods/juul/flavors/>.
- (151) Smith, M. R.; Clark, B.; Lüdicke, F.; Schaller, J.-P.; Vanscheeuwijck, P.; Hoeng, J.; Peitsch, M. C. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: Description of the System and the Scientific Assessment Program. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2016**, *81*, S17–S26. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.07.006>.
- (152) Ilies, B. D.; Moosakutty, S. P.; Kharbatia, N. M.; Sarathy, S. M. Expression of Concern: Identification of Volatile Constituents Released from IQOS Heat-Not-Burn Tobacco HeatSticks Using a Direct Sampling Method. *Tob. Control* **2020**, tobaccocontrol-2019-055521. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-055521>.
- (153) *Welche HEETS Geschmacksvarianten gibt es?* <https://www.iqos.com/de/de/support/faq/welche-heets-geschmacksvarianten-gibt-es.html>.
- (154) Bühring, Petra. *Tabakrauch: Starke Kohlenmonoxid-Belastung Bei Rauchern. Deutsches Ärzteblatt*. 48th ed. Berlin November 30, 2007.
- (155) Akymedicalplus. *Interpretation von Gemessenen CO-Werten*. <https://akymedicalplus.de/wp-content/uploads/2018/09/Interpretation-von-gemessenen-CO.pdf>.

- (156) Krieger, K. Auswirkungen der nächtlichen Hypoxie beim Patienten mit moderatem obstruktiven Schlafapnoesyndrom auf die Endothelfunktion, Medizinische Fakultät der Charité Berlin, Berlin, 2015.
- (157) Stoner, L.; Young, J. M.; Fryer, S. Assessments of Arterial Stiffness and Endothelial Function Using Pulse Wave Analysis. *Int. J. Vasc. Med.* **2012**, *2012*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2012/903107>.
- (158) Lekakis, J.; Abraham, P.; Balbarini, A.; Blann, A.; Boulanger, C. M.; Cockcroft, J.; Cosentino, F.; Deanfield, J.; Gallino, A.; Ikonomidis, I.; Kremastinos, D.; Landmesser, U.; Protogerou, A.; Stefanadis, C.; Tousoulis, D.; Vassalli, G.; Vink, H.; Werner, N.; Wilkinson, I.; Vlachopoulos, C. Methods for Evaluating Endothelial Function: A Position Statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* **2011**, *18* (6), 775–789. <https://doi.org/10.1177/1741826711398179>.
- (159) Moerland, M.; Kales, A. J.; Schrier, L.; van Dongen, M. G. J.; Bradnock, D.; Burggraaf, J. Evaluation of the EndoPAT as a Tool to Assess Endothelial Function. *Int. J. Vasc. Med.* **2012**, *2012*, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/904141>.
- (160) Abbildung von Bio-Plex Pro Human Cytokine 8-Plex Assay. <https://www.bio-rad.com/de-de/sku/m50000007a-bio-plex-pro-human-cytokine-8-plex-assay?ID=m50000007a>.
- (161) Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *US National Library of Medicine Medical Subject Headings (MeSH)*.
- (162) Thieme, E.-C. Immune Mediators in Samples of Aqueous Humor in Patients with Primary and Recurrent Ocular Toxoplasmosis, Freie Universität Berlin, 2017.
- (163) Franzen, K. F.; Willig, J.; Cayo Talavera, S.; Meusel, M.; Sayk, F.; Reppel, M.; Dalhoff, K.; Mortensen, K.; Droemann, D. E-Cigarettes and Cigarettes Worsen Peripheral and Central Hemodynamics as Well as Arterial Stiffness: A Randomized, Double-Blinded Pilot Study. *Vasc. Med.* **2018**, *23* (5), 419–425. <https://doi.org/10.1177/1358863X18779694>.
- (164) Willett, J. G.; Bennett, M.; Hair, E. C.; Xiao, H.; Greenberg, M. S.; Harvey, E.; Cantrell, J.; Vallone, D. Recognition, Use and Perceptions of JUUL among Youth and Young Adults. *Tob. Control* **2019**, *28* (1), 115–116. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054273>.
- (165) Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). *BfR-Verbrauchermonitor 2019 - Spezial E-Zigaretten*; Berlin, 2019.
- (166) Umweltbundesamt. *Lufdaten Jahresbilanz 2020*; Umweltbundesamt. <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/luftdaten/jahresbilanzen/eJxrWpScv9BoUWXqEiMDIwMAMLYFsg==>.
- (167) Franzen, K. F.; Belkin, S.; Goldmann, T.; Reppel, M.; Watz, H.; Mortensen, K.; Droemann, D. The Impact of Heated Tobacco Products on Arterial Stiffness. *Vasc. Med.* **2020**, *25* (6), 572–574. <https://doi.org/10.1177/1358863X20943292>.
- (168) Belkin, S.; Benthien, J.; Axt, P. N.; Mohr, T.; Mortensen, K.; Weckmann, M.; Drömann, D.; Franzen, K. F. Impact of Heated Tobacco Products, E-Cigarettes, and Cigarettes on Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24* (11), 9432. <https://doi.org/10.3390/ijms24119432>.
- (169) Auer, R.; Concha-Lozano, N.; Jacot-Sadowski, I.; Cornuz, J.; Berthet, A. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern. Med.* **2017**, *177* (7), 1050–1052. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1419>.
- (170) *Pyrolyse – wichtige Voraussetzung für die Holzverbrennung*. <https://www.thermondo.de/info/rat/erneuerbare-energie/pyrolyse/>.
- (171) Raffael, F.; Pandia, P.; Tarigan, A. P.; Mutiara, E.; Osakue, O. E. Comparison of Exhaled Carbon Monoxide Levels and Its Association with Nicotine Dependence between Electronic and Tobacco Cigarettes: A Cross-Sectional Study among Teenage Smokers. *Narra J* **2023**, *3* (3), e418. <https://doi.org/10.52225/narra.v3i3.418>.
- (172) Sołtysek-Bołdys, I.; Sobczak, A.; Zielińska-Danch, W.; Bartoń, A.; Koszowski, B.; Kośmider, L. Influence of Inhaled Nicotine Source on Arterial Stiffness. *Przegl. Lek.* **2014**, *71* (11), 572–575.

- (173) Vlachopoulos, C.; Ioakeimidis, N.; Abdelrasoul, M.; Terentes-Printzios, D.; Georgakopoulos, C.; Pietri, P.; Stefanadis, C.; Tousoulis, D. Electronic Cigarette Smoking Increases Aortic Stiffness and Blood Pressure in Young Smokers. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2016**, *67* (23), 2802–2803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.569>.
- (174) Ikonomidis, I.; Vlastos, D.; Kourea, K.; Kostelli, G.; Varoudi, M.; Pavlidis, G.; Efentakis, P.; Triantafyllidi, H.; Parisis, J.; Andreadou, I.; Iliodromitis, E.; Lekakis, J. Electronic Cigarette Smoking Increases Arterial Stiffness and Oxidative Stress to a Lesser Extent Than a Single Conventional Cigarette: An Acute and Chronic Study. *Circulation* **2018**, *137* (3), 303–306. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029153>.
- (175) Neczypor, E. W.; Mears, M. J.; Ghosh, A.; Sassano, M. F.; Gumina, R. J.; Wold, L. E.; Tarran, R. E-Cigarettes and Cardiopulmonary Health: Review for Clinicians. *Circulation* **2022**, *145* (3), 219–232. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056777>.
- (176) Mallock, N.; Rabenstein, A.; Gernun, S.; Laux, P.; Hutzler, C.; Karch, S.; Koller, G.; Henkler-Stephani, F.; Parr, M. K.; Pogarell, O.; Luch, A.; Rütther, T. Nicotine Delivery and Relief of Craving after Consumption of European JUUL E-Cigarettes Prior and after Pod Modification. *Sci. Rep.* **2021**, *11* (1), 12078. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91593-6>.
- (177) Müller, V.; Mucha, R. F.; Ackermann, K.; Pauli, P. Die Erfassung des Cravings bei Rauchern mit einer deutschen Version des “Questionnaire on Smoking Urges” (QSU-G). *Z. Für Klin. Psychol. Psychother.* **2001**, *30* (3), 164–171. <https://doi.org/10.1026/0084-5345.30.3.164>.
- (178) Antoniewicz, L.; Brynedal, A.; Hedman, L.; Lundbäck, M.; Bosson, J. A. Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways. *Cardiovasc. Toxicol.* **2019**, *19* (5), 441–450. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09516-x>.
- (179) AMBOSS GmbH. Pathophysiologie Der Atherosklerose. *AMBOSS GmbH*; 2024.
- (180) Polosa, R.; Cibella, F.; Caponnetto, P.; Maglia, M.; Prosperini, U.; Russo, C.; Tashkin, D. Health Impact of E-Cigarettes: A Prospective 3.5-Year Study of Regular Daily Users Who Have Never Smoked. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 13825. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14043-2>.
- (181) Mahmud, A.; Feely, J. Effect of Smoking on Arterial Stiffness and Pulse Pressure Amplification. *Hypertens. Dallas Tex 1979* **2003**, *41* (1), 183–187. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000047464.66901.60>.
- (182) Powell, J. T. Vascular Damage from Smoking: Disease Mechanisms at the Arterial Wall. *Vasc. Med.* **1998**, *3* (1), 21–28. <https://doi.org/10.1177/1358836X9800300105>.
- (183) Caporale, A.; Langham, M. C.; Guo, W.; Johncola, A.; Chatterjee, S.; Wehrli, F. W. Acute Effects of Electronic Cigarette Aerosol Inhalation on Vascular Function Detected at Quantitative MRI. *Radiology* **2019**, *293* (1), 97–106. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190562>.
- (184) Smith, C. J.; Kluck, L. A.; Ruan, G. J.; Ashrani, A. A.; Marshall, A. L.; Pruthi, R. K.; Shah, M. V.; Wolanskyj-Spinner, A.; Gangat, N.; Litzow, M. R.; Hogan, W. J.; Sridharan, M.; Go, R. S. Leukocytosis and Tobacco Use: An Observational Study of Asymptomatic Leukocytosis. *Am. J. Med.* **2021**, *134* (1), e31–e35. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.06.014>.
- (185) Kawada, T. Leukocytosis and Tobacco Use: A Risk Assessment. *Am. J. Med.* **2021**, *134* (3), e228. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.08.020>.
- (186) Kawada, T. Smoking-Induced Leukocytosis Can Persist after Cessation of Smoking. *Arch. Med. Res.* **2004**, *35* (3), 246–250. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2004.02.001>.
- (187) Higham, A.; Bostock, D.; Booth, G.; Dungwa, J.; Singh, D. The Effect of Electronic Cigarette and Tobacco Smoke Exposure on COPD Bronchial Epithelial Cell Inflammatory Responses. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **2018**, *Volume 13*, 989–1000. <https://doi.org/10.2147/COPD.S157728>.
- (188) Garcia-Arcos, I.; Geraghty, P.; Baumlin, N.; Campos, M.; Dabo, A. J.; Jundi, B.; Cummins, N.; Eden, E.; Grosche, A.; Salathe, M.; Foronjy, R. Chronic Electronic Cigarette Exposure in Mice Induces Features of COPD in a Nicotine-Dependent Manner. *Thorax* **2016**, *71* (12), 1119–1129. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208039>.

- (189) Ouyang, Y.; Virasch, N.; Hao, P.; Aubrey, M. T.; Mukerjee, N.; Bierer, B. E.; Freed, B. M. Suppression of Human IL-1 β , IL-2, IFN- γ , and TNF- α Production by Cigarette Smoke Extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2000**, *106* (2), 280–287. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.107751>.
- (190) Scott, A.; Lugg, S. T.; Aldridge, K.; Lewis, K. E.; Bowden, A.; Mahida, R. Y.; Grudzinska, F. S.; Dosanjh, D.; Parekh, D.; Foronjy, R.; Sapey, E.; Naidu, B.; Thickett, D. R. Pro-Inflammatory Effects of e-Cigarette Vapour Condensate on Human Alveolar Macrophages. *Thorax* **2018**, *73* (12), 1161–1169. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211663>.
- (191) Wong, J. A.; Pickworth, W. B.; Waters, A. J.; al'Absi, M.; Leventhal, A. M. Cortisol Levels Decrease after Acute Tobacco Abstinence in Regular Smokers. *Hum. Psychopharmacol.* **2014**, *29* (2), 152–162. <https://doi.org/10.1002/hup.2382>.
- (192) Cryer, P. E.; Haymond, M. W.; Santiago, J. V.; Shah, S. D. Norepinephrine and Epinephrine Release and Adrenergic Mediation of Smoking-Associated Hemodynamic and Metabolic Events. *N. Engl. J. Med.* **1976**, *295* (11), 573–577. <https://doi.org/10.1056/NEJM197609092951101>.

7 Anhang

7.1 Probandenaufruf

(Party-) Raucher/innen aufgepasst!

Du willst neben der klassischen Zigarette auch einmal etwas Anderes, wie JUUL und IQOS ausprobieren und dabei auch noch Geld verdienen?

Dann könnte diese Studie etwas für Dich sein!

Für meine Doktorarbeit zum Themenbereich Rauchen und dessen Auswirkungen suche ich Probandinnen und Probanden.

Diese Punkte musst Du erfüllen:

- über 18 Jahre alt
- Party-Raucher/in
- keine Vorerkrankungen
- für 24h vor den Untersuchungen rauchfrei bleiben
- Raucherinnen: hormonelle Verhütung (Ausschluss einer Schwangerschaft!)

Informationen zum Ablauf:

- Vorbereitungstreff inkl. Blutabnahme (Gratisblutbild!) von 10-minütiger Dauer
- Vier Untersuchungstermine à 2 ½ h Dauer
- Nicht-invasive Messungen (beispielsweise der Ausatemluft) und Blutabnahmen
- KEINE Medikamentengabe

Aufwandsentschädigung:

Für Dein Engagement erhältst Du 120€ nach komplettem Untersuchungsabschluss.

Zeitraum der Studie:

Beginn ab dem 20.04.2020 und bis zum Sommer 2020.

Risikoabschätzung in Bezug auf die Corona-Pandemie:

In Absprache mit meinem Betreuer und Doktorvater hat in Bezug auf die Corona-Pandemie eine Risikoabschätzung zur Durchführung der Studie stattgefunden. Um die Forschung fortzuführen und zugleich die Ansteckungsgefahr zu minimieren, gelten folgende Kriterien:

- die Messungen finden in einem vom Klinikgebäude extern gelegenen Laborraum statt
- während der Messung wirst Du nur Kontakt zu einer weiteren Person haben
- Du solltest am Tag der Messung gesund sein
-> Abmeldung bei Beschwerden wie Husten, Fieber, Abgeschlagenheit
- bei vergangenem Aufenthalt in einem Risikogebiet* solltest Du für 14 Tage bereits beschwerdefrei zurück in Lübeck sein
* https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikogebiete.html

Bei Interesse freue ich mich auf Deine Rückmeldung an: julia.benthien@student.uni-luebeck.de

Viele Grüße & Bleibt gesund!

Julia Benthien

Probandeninformation für die Studie: „JUUL und Gefäßsteifigkeit“

Liebe Probandin, lieber Proband,

die Studie „JUUL und Gefäßsteifigkeit“ der Arbeitsgruppe „Arterielle Gefäßsteifigkeit“ sowie der Tabakambulanz der Medizinischen Klinik III am Campus Lübeck soll sich mit den Auswirkungen von unterschiedlichen Nikotin-Applikationsarten auf die arterielle Gefäßsteifigkeit (= „biologisches Gefäßalter“) und zentrale Blutdruckwerte, Aufnahme von Nikotin in den Organismus und Entzündungsreaktionen beschäftigen. Ziel der Studie ist es, die Auswirkungen von E-Zigarette im Vergleich zur „konventionellen Filterzigarette“ und einem Placebo-Versuch sowie die IQOS auf die arterielle Gefäßsteifigkeit, Kinetik und Entzündungsreaktionen zu untersuchen. Weiterhin soll die Studie beurteilen helfen, ob dies aus pulmologischer und kardiologischer Sicht eher nicht zu empfehlen ist bzw. als Nikotinersatzpräparat im Rahmen einer Nikotinentwöhnung geeignet ist.

Bitte lesen Sie diese Studieninformation sorgfältig durch. Ihr Arzt/Doktorand wird mit Ihnen auch direkt über die Studie sprechen. Bitte fragen Sie den verantwortlichen Arzt/Doktoranden, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzliche Informationen benötigen. Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie haben, wenden Sie sich bitte an den aufklärenden Arzt/Doktoranden oder direkt an die im Briefkopf genannten Ansprechpartner.

In dem mit Ihnen besprochenen Studienablauf - Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit über eine umprogrammiertes Langzeitblutdruckmessgerät, Blutentnahmen über einen venösen Zugang, die Applikation von dem Versuchspräparat (Nikotin oder Placebo) mit Filterzigarette, IQOS oder E-Zigarette - sollen die oben genannten Studienziele untersucht werden. Der Hintergrund der Studie liegt unter anderem darin, dass neben finanziellen Aspekten der Tabak- bzw. Nikotinabhängigkeit im Vergleich zu anderen Ursachen von vorzeitigen Todesfällen das Rauchen mit 110.000-140.000 Toten durch aktives Rauchen als Nummer eins der Todesursachen sich zeigte [4]. Dabei bestimmte die Arbeitsgruppe von Shaw, et al., im statistischen Mittel, dass jede gerauchte Zigarette das Leben um 11 Minuten verkürzt [5]. Neuere Daten differenzieren nun das Rauchen auf die unterschiedlichen Applikationsarten von Nikotin im Rahmen der Nikotinabhängigkeit, wobei die Risiken eines E-Zigaretten-Konsums weiterhin diskutiert und als weniger schädlich als konventionelle Filterzigaretten eingestuft werden.

Die Arterielle Gefäßsteifigkeit wird ähnlich wie eine normale Blutdruckmessung, wie sie zum Beispiel vom Hausarzt bekannt ist, ermittelt und erfordert keine invasiven medizinischen Prozeduren, d.h. es muss keine Nadel bzw. Kanüle in die Blutgefäße gestochen werden. Sie ermöglicht über eine Messung der Gefäßelastizität (Nachgiebigkeit der Gefäßwand) eine Bestimmung Ihres „biologischen Gefäßalters“.

Darüber hinaus erfolgt eine normale Blutdruckmessung nach Riva-Rocci³¹, eine Bestimmung der Körpergröße, des Taillen- und Bauchumfanges und des Körpergewichtes. Im Vorfeld soll eine venöse Blutentnahme mit Routine-Diagnostik erfolgen, sodass neben dem Blutbild auch eine Bestimmung von Elektrolyten und Cholesterin-Werten sowie dem TSH-Wert zum Ausschluss von Erkrankungen erfolgen kann. An den Versuchstagen wird, je nach Randomisierung, entweder die E-Zigarette mit bzw. ohne nikotinhaltigem-Liquid gedampft oder eine konventionelle Zigarette oder eine IQOS geraucht. Um die Nikotinkonzentrationen und mögliche Entzündungsreaktionen auf das Herz-Kreislaufsystem messen zu können, wird jedem Probanden und jeder Probandin ein Zugang, den hausinternen Leitlinien folgend, gelegt und darüber die Blutproben abgenommen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf eine mögliche Behandlung oder Ihr Verhältnis zum Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck entstehen. Nach Beendigung der Teilnahme werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben. Ihre bisherigen Daten werden schon bei Erhebung unwiderruflich anonymisiert, d.h. Sie können nicht mehr anhand der Daten identifiziert und Ihrer Person zugeordnet werden.

Datenschutzrechtliche Informationen

Für die Datenverarbeitung sind PD Dr. D. Drömann; Dr. K. F. Franzen, MaHM; cand. med. J. Benthien verantwortlich.

Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Studienziels – zur Untersuchung der Auswirkung von unterschiedlichen Nikotinapplikationsarten auf Arterielle Gefäßsteifigkeit, Nikotinkonzentration und Entzündungsreaktionen im Körper.

Als Daten werden Geburtsdatum, Adresse (für etwaige Rückfragen bei auffälligen Befunden), medizinische Befunde und Ergebnisse Laboruntersuchungen erhoben. Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form (d.h. eine laufende Nummer ersetzt den Namen) elektronisch gespeichert und ausgewertet. Des Weiteren werden die elektronischen Daten mit Hilfe eines Verschlüsselungsprogramms verschlüsselt auf dem Datenträger gespeichert. Statistische Analysen und Ergebnisse werden im Rahmen von Publikationen bzw. Veröffentlichungen anonymisiert verwendet. Die Blutproben, die im Rahmen der Studie entnommen werden, werden zur Analytik in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Lübeck sowie zur weiteren Bestimmung von Entzündungsmarkern sowie der Nikotinkonzentration im Labor der Medizinischen Klinik 3 verwendet. Die Gesamtmenge Blut beträgt maximal 50 ml und die Probe wird nur im Rahmen der Studie verwendet. Genetische Analysen sind mit diesem Material nicht vorgesehen. Die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes werden eingehalten.

¹ „konventionelle Blutdruckmessung nach Riva-Rocci“ ist die Blutdruckmessung am Oberarm mit einer Blutdruckmanschette, welche zur Messung des Blutdruckes mit Luft aufgepumpt wird. Nachfolgend wird die Luft langsam abgelassen und man erhält die Blutdruckwerte.

Einen Zugriff auf Ihre Daten haben nur die Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem, nicht autorisiertem Zugriff geschützt. Aufgrund gesetzlicher Regelungen haben bestimmte Personen (autorisierte Dritte, d.h. zum Beispiel die Mitglieder der Ethikkommission) ein Recht auf Einsichtnahme in Ihre personenbezogenen Daten. Die Einsichtnahme erfolgt nur im Rahmen der gesetzlichen geregelten Aufgaben der Einsichtnehmenden, nämlich zum Zweck der Überprüfung der Daten. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Die personenbezogenen Daten werden am Ende des Forschungsvorhabens anonymisiert. In der anonymisierten Form werden Sie verschlüsselt archiviert und für vergleichende bzw. nachfolgende Studien aufbewahrt.

Die Aussagen basieren auf folgender Literatur:

1. Vlachopoulos, C., et al., *Arterial stiffness and wave reflections in marathon runners*. Am J Hypertens, 2010. **23**(9): p. 974-9.
2. Nassenstein, K., et al., *Left ventricular volumes and mass in marathon runners and their association with cardiovascular risk factors*. Int J Cardiovasc Imaging, 2009. **25**(1): p. 71-9.

7.3 Einverständniserklärung

Einverständniserklärung

Ich hatte die Gelegenheit alle meine Fragen zu stellen und habe auf die von mir gestellten Fragen zu meiner Zufriedenheit eine Antwort bekommen.

Fragen:

Antworten:

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Identität des Studienteilnehmers

Name: _____, Vorname: _____

Geburtsdatum: ____·____·_____

(dd. mm. jjjj)

Identität der aufklärenden Person

Ich wurde durch _____ (Name), _____ (Vorname),
0451 / 500 – 45003 (Telefonnummer) über die Studie informiert.

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten, den mir zustehenden Versicherungsschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie aufgeklärt.

Ich erlaube der Arbeitsgruppe für Vergleiche mit den aktuell erhobenen Daten studienrelevante und –bezogene Ergebnisse von Voruntersuchungen aus anderen Instituten bzw. Kliniken zu erfragen.

Sollten Sie hiermit nicht einverstanden sein, diesen Abschnitt bitte durchstreichen!

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese

jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung

Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert. Mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten, sowie der Übermittlung im Rahmen der Studie bin ich einverstanden.

Sollten Sie hiermit nicht einverstanden sein, diesen Abschnitt bitte durchstreichen!

_____, den _____
(Ort) (Datum)

(Unterschrift des Probanden/ der Probandin)

_____, den _____
(Ort) (Datum)

(Unterschrift des aufklärenden Arztes)

_____, den _____
(Ort) (Datum)

(Unterschrift des durchführenden Untersuchers)

7.4 Voruntersuchung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Medizinische Klinik II/III Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Lübeck

Pseudonym: JUUL

**Interdisziplinäre Arbeitsgruppe
Raucherambulanz/Arterielle Gefäßsteifigkeit**

Ansprechpartner:

PD Dr. Droemann/ Dr. K. F. Franzen/
cand.med. Julia Benthien

Tel: 0451 / 500-6377/-6014

Email: klaas@fz-sh.de

Internet: www.uk-sh.de

Geburtsmonat/-jahr: / (MM/JJJJ)

Untersuchungstermin am: . . 2020

Lübeck, den 16. April 2020

Voruntersuchung zur Studie „JUUL-Gefäßsteifigkeit“

I Anamnese

Wir bitten Sie, diese Fragen möglichst wahrheitsgemäß auszufüllen!
Bei Unklarheiten zu einzelnen Fragen bitten wir Sie, diese zu stellen.

- a. Geschlecht: männlich weiblich
- b. Alter: Jahre
- c. Größe: , m / Gewicht: , kg
- d. Hüftumfang: cm / Taillenumfang: cm
- e. BMI , kg/cm²
- f. Entwicklung des Körpergewichtes innerhalb von Monaten
- Konstant zugenommen abgenommen
- bei Gewichtsänderung um + / - , kg
- g. Bekannte Vorerkrankungen:

	JA	NEIN	Unbekannt
Art. Hypertonie/Bluthochdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zucker/Diabetes Mellitus Typ I/II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thrombosen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lungenembolien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schilddrüsenunterfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schilddrüsenüberfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
„Bluterkrankheit“/Gerinnungsstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
angeborene Herzfehler: wenn ja, welcher Herzfehler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Andere	_____		

h. Beim Hausarzt/Facharzt bestimmte Veränderungen der Blutwerte:

	JA	NEIN	Unbekannt
Anämie/Blutarmut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
erhöhte Leberwerte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
erhöhte Cholesterinwerte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
erhöhte Fette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
erhöhte Schilddrüsenwerte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
erniedrigte Schilddrüsenwerte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere	_____		

h. Sind bei Ihnen in der Blutsverwandtschaft (leibliche Eltern, Geschwister, etc.) Herzinfarkte vor dem 60. Lebensjahr bekannt:

JA NEIN

i. Haben Sie schon einmal selbst Tabakwaren im Sinne des Rauchens konsumiert?

JA NEIN

Wenn ja, sind Sie aktiver Raucher?

JA NEIN

Wie viele Zigaretten rauchen Sie durchschnittlich am Tag?

_____ /d

- j. Wenn Sie nun kein aktiver Raucher mehr sind, seit wann haben Sie mit dem Rauchen aufgehört und wie viele Zigaretten haben Sie zuvor durchschnittlich am Tag konsumiert?

_____ (Monat und Jahr); _____ /d

- k. Trinken Sie regelmäßig Alkohol?

JA NEIN

Wenn ja, wie viel trinken Sie ungefähr in der Woche?

- l. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

JA NEIN

Wenn ja, welche sind dies?

- m. Arbeiten Sie regelmäßig in einem Schichtarbeitssystem?

JA NEIN

- n. Nehmen Sie derzeit an anderen klinischen Studien teil?

JA NEIN

II Körperliche Untersuchung

- a. Blutdruck:

rechts ___/___ mmHg links ___/___ mmHg

- b. Herz:

Herzfrequenz: ___/min rhythmisch: JA NEIN

Herztöne: Herzgeräusche:

c. Lunge:

Atemfrequenz: ___ /min

Atemgeräusch:

Rasselgeräusche:

JA

NEIN

CO-Messung: ___ ppm

d. Abdomen:

Darmgeräusche:

Resistenz/Abwehr:

JA

NEIN

e. peripherer Pulsstatus:

unauffällig:

auffällig: _____

f. neurologischer Status:

Pupillenreaktion:

Kraft/Motorik/Sensorik:

g. Kommentar zur Untersuchung:

7.5 Fragebogen zum Rauchverhalten

Fagerström-Test

1. Wann nach dem Aufstehen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?

Nach 5 Minuten (3 Punkte)

Nach 6-30 Minuten (2 Punkte)

Nach 31-60 Minuten (1 Punkt)

Nach mehr als 60 Minuten (0 Punkte)

Punkte: _____

2. Finden Sie es schwierig an Orten, wo das Rauchen verboten ist, das Rauchen zu unterlassen?

Ja (1 Punkt)

Nein (0 Punkte)

Punkte: _____

3. Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen?

Die erste am Morgen (1 Punkt)

Andere (0 Punkte)

Punkte: _____

4. Wie viele Zigaretten rauchen Sie im Allgemeinen pro Tag?

31 und mehr (3 Punkte)

21-30 (2 Punkte)

11-20 (1 Punkt)

bis 10 (0 Punkte)

Punkte: _____

5. Rauchen Sie am Morgen im Allgemeinen mehr als am Rest des Tages?

Ja (1 Punkt)

Nein (0 Punkte)

Punkte: _____

6. Kommt es vor, dass Sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett bleiben müssen?

Ja (1 Punkt)


Nein (0 Punkte)

Punkte: _____

Gesamtpunkte: _____


7.6 Anforderungsbögen für das Labor

7.6.1 Voruntersuchung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schönberg-Heilsberg

Institut für Klinische Chemie
Direktor: Prof. Dr. med. Ralf Junker
Ratzeburger Allee 160, Haus 40
22038 Lüneburg
www.uksh.de/klinische-chemie



Deutsche
Akkreditungsstelle
D-AN-13065-02-00

Befundauskunft/Auftragsänderung: 0451/500-2903
Fax: 0451/500-2904
Routine-/ Ausfallschein

Patientenstamm (mit Patientennummer als Barcode) oder Patientenstamm

<p>Nachname: _____</p> <p>Vorname: _____</p> <p>Geburtsdatum: _____</p> <p>Straße, Hausnummer: _____</p> <p>Postleitzahl/Ort: _____</p> <p>Telefonnummer: _____</p>	<p style="font-size: x-small;">Einzelcode (EIN) oder Einzelcode</p> <p style="font-size: 2em; font-weight: bold; text-align: center;">LMED3- 5001</p>	<p>Auftragsnummer</p> <p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold;">89045284</p> <p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold;">00000010027</p> <p style="font-size: x-small;">Abrechnungstyp: <input type="checkbox"/> Automatisch <input type="checkbox"/> manuell</p> <p style="font-size: x-small;"><input type="checkbox"/> Hauptarbeit <input type="checkbox"/> Nebenarbeit</p> <p style="font-size: x-small;"><input type="checkbox"/> Einzelcode <input type="checkbox"/> Einzelcode Typ</p>
---	---	--

Geschlecht: männlich weiblich

ESR:

Körpergröße (cm):

Körpergewicht (kg):

Summenhaemoglobin (g/l):

Summenhaemoglobin (g/l):

Antihämoglobin (TTT/MSD):

Antihämoglobin (TTT/MSD):

Bitte die passenden Befunde markieren. Bei Bedarf sind weitere Befunde zu fordern. Bei einer Zahl in Blockschritt aufteilen, ansonsten kann es zu Fehlern beim Scannen kommen. Kein für verwendet!

Klinische Chemie	Klinische Chemie	Hämologie	Medikamente	Liquor
<p>Elektrolyte</p> <p><input type="checkbox"/> Natrium <input type="checkbox"/> Kalium <input type="checkbox"/> Chlorid <input type="checkbox"/> Calcium <input type="checkbox"/> Phosphat <input type="checkbox"/> Magnesium</p> <p>Herz</p> <p><input type="checkbox"/> Troponin-T <input type="checkbox"/> Creatinkinase (CK) <input type="checkbox"/> CK-MB <input type="checkbox"/> Myoglobin <input type="checkbox"/> NT-proBNP</p> <p>Leber</p> <p><input type="checkbox"/> GOT/ASAT <input type="checkbox"/> GPT/ALAT <input type="checkbox"/> γ-GT <input type="checkbox"/> alk. Phosphat <input type="checkbox"/> Bilirubin, ges. <input type="checkbox"/> Bilirubin, dir. <input type="checkbox"/> Cholinesterase</p> <p>Niere</p> <p><input type="checkbox"/> Harnstoff <input type="checkbox"/> Kreatinin</p> <p>Lipidstoffwechsel</p> <p><input type="checkbox"/> Cholesterin, ges. <input type="checkbox"/> Triglyceride <input type="checkbox"/> LDL-Chol. <input type="checkbox"/> HDL-Chol.</p>	<p>Eisenstoffwechsel</p> <p><input type="checkbox"/> Eisen <input type="checkbox"/> Ferritin <input type="checkbox"/> Transferrin <input type="checkbox"/> Transferrinsättigung</p> <p>Weitere</p> <p><input type="checkbox"/> Glucose <input type="checkbox"/> Lipase <input type="checkbox"/> Amylase <input type="checkbox"/> LDH <input type="checkbox"/> Eiweiß, ges. <input type="checkbox"/> Albumin <input type="checkbox"/> CRP <input type="checkbox"/> Procalcitonin <input type="checkbox"/> HCG <input type="checkbox"/> Haptoglobin <input type="checkbox"/> fr. Hämoglobin <input type="checkbox"/> Folsäure <input type="checkbox"/> Vitamin B12 <input type="checkbox"/> Bicarbonat <input type="checkbox"/> Ammoniak*</p> <p>Endokrinologie</p> <p><input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/> FT3 <input type="checkbox"/> FT4</p>	<p>Hämologie</p> <p><input type="checkbox"/> kleines Blutbild <input type="checkbox"/> großes Blutbild <input type="checkbox"/> Fragmentozyten <input type="checkbox"/> CDHb** <input type="checkbox"/> MCHb**</p> <p>Hämostasologie</p> <p><input type="checkbox"/> TPZ n.Quick & INR <input type="checkbox"/> aPTT <input type="checkbox"/> Fibrinogen <input type="checkbox"/> Faktor XIII <input type="checkbox"/> v.Willeb. Fk-AG <input type="checkbox"/> v.Willeb. Fk-RiCof. <input type="checkbox"/> Antithrombin <input type="checkbox"/> D-Dimer <input type="checkbox"/> APTx Aktivität*</p> <p><input type="checkbox"/> in vitro Blutungzeit** <input type="checkbox"/> HIT Typ 2-AK</p>	<p>Medikamente</p> <p><input type="checkbox"/> Digoxin <input type="checkbox"/> Digitoxin <input type="checkbox"/> Gentamycin (Tal) <input type="checkbox"/> Tobramycin (Tal) <input type="checkbox"/> Vancomycin (Tal) <input type="checkbox"/> Carbamazepin <input type="checkbox"/> Phenobarbital <input type="checkbox"/> Phenytoin <input type="checkbox"/> Valproinsäure <input type="checkbox"/> Alkohol <input type="checkbox"/> Acetaminophen <input type="checkbox"/> Salicylsäure <input type="checkbox"/> Theophyllin <input type="checkbox"/> Barbiturate <input type="checkbox"/> Benzodiazepine <input type="checkbox"/> Trizy. Antidepressiva <input type="checkbox"/> Ciclosporin <input type="checkbox"/> Tacrolimus <input type="checkbox"/> Sirolimus <input type="checkbox"/> Everolimus <input type="checkbox"/> Lithium</p>	<p>Liquor</p> <p><input type="checkbox"/> Glucose <input type="checkbox"/> Laktat <input type="checkbox"/> Eiweiß, ges. <input type="checkbox"/> Zellzählung (Leukos) <input type="checkbox"/> Liquorpräparat</p> <p>Urin</p> <p><input type="checkbox"/> Urin-Teestreifen <input type="checkbox"/> Graviditätstest <input type="checkbox"/> Drogen-Screen <input type="checkbox"/> Eiweiß, ges.</p>

Weitere Analysen/ Diagnose/ Fragestellung/ Medikation

Bitte die richtige Farbe/Markierung verwenden! Hier für eine Farbmarkierung, Materialcode und Material-Lagerort beachten! Ein breiter Strich für ein Glas, zwei für ein Gefäß, drei für ein Gefäß mit einem Deckel, vier für ein Gefäß mit einem Deckel und einem Verschluss (z.B. Reagenzien).

<p style="font-size: 0.8em;">Notfall</p> <p style="font-size: 0.8em;">Name: _____</p> <p style="font-size: 0.8em;">Barcode</p>	<p style="font-size: 0.8em;">Notfall</p> <p style="font-size: 0.8em;">Name: _____</p> <p style="font-size: 0.8em;">Barcode</p>	<p style="font-size: 0.8em;">Lebensgefahr</p> <p style="font-size: 0.8em;">Name: _____</p> <p style="font-size: 0.8em;">Barcode</p>	<p style="font-size: 0.8em;">Lebensgefahr</p> <p style="font-size: 0.8em;">Name: _____</p> <p style="font-size: 0.8em;">Barcode</p>	<p style="font-size: 0.8em;">nicht zentrifugieren</p> <p style="font-size: 0.8em;">Name: _____</p> <p style="font-size: 0.8em;">Barcode</p>
--	--	---	---	---

7.6.2 Bestimmung des Cortisols

Befundauskunft/Auftragsänderung: 0451/500-16351 Fax: 0451/500-16354 Routine-/

D-ML-13069-02-00

Patientenetikett (mit Fallnummer als Barcodet) oder Patientendaten

Nachname: Drömann, Franz | E-Zig II

Vorname: 20-JUNIL-MH


Geburtsdatum: 11.05.1999

Straße, Hausnummer: _____

Postleitzahl/ Wohnort: _____

Fallnummer: _____

Einsender-Etikett oder Einsender-Code: Med. Klinik III Studie E-Zigarette

Auftragsnummer: 891130231  000030010035

Abrechnungstyp: Kassenspatient ambulant Privatpatient stationär Selbstzahler sonstiger Typ bitte eintragen FIL Studie

Aufenthaltstyp: _____

Geschlecht: männlich weiblich

SSW: _____ Körpergröße (cm): _____ Körpergewicht (kg): _____

Sammelmenge Urin (ml): _____ Sammelzeit Urin (hh): _____

Abnahmedatum (TT/MM/JJ): 28.05.20 Abnahmezzeit (hh/mm): 09:07

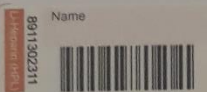
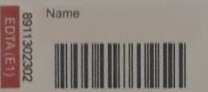



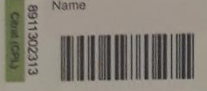
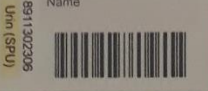
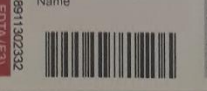


Bitte den gesamten Schein innerhalb der Felder sorgfältig mit feinem, dunklem Stift in Blockschrift ausfüllen, ansonsten kann es zu Fehlern beim Scannen kommen! Kein Rot verwenden!

Klinische Chemie	Klinische Chemie	Hämatologie	Medikamente	Liquor
Elektrolyte	Eisenstoffwechsel	<input type="checkbox"/> kleines Blutbild <input type="checkbox"/> großes Blutbild <input type="checkbox"/> Fragmentozyten <input type="checkbox"/> COHb** <input type="checkbox"/> MetHb**	<input type="checkbox"/> Digoxin <input type="checkbox"/> Digitoxin <input type="checkbox"/> Gentamycin (Tal) <input type="checkbox"/> Tobramycin (Tal) <input type="checkbox"/> Vancomycin (Tal) <input type="checkbox"/> Carbamazepin <input type="checkbox"/> Phenobarbital <input type="checkbox"/> Phenytoin <input type="checkbox"/> Valproinsäure <input type="checkbox"/> Alkohol <input type="checkbox"/> Acetaminophen <input type="checkbox"/> Salizylsäure <input type="checkbox"/> Theophyllin <input type="checkbox"/> Barbiturate <input type="checkbox"/> Benzodiazepine <input type="checkbox"/> Trizy. Antidepressiva <input type="checkbox"/> Ciclosporin <input type="checkbox"/> Tacrolimus <input type="checkbox"/> Sirolimus <input type="checkbox"/> Everolimus <input type="checkbox"/> Lithium	<input type="checkbox"/> Glucose <input type="checkbox"/> Laktat <input type="checkbox"/> Eiweiß, ges. <input type="checkbox"/> Zellzählung (Leukos) <input type="checkbox"/> Liquorpräparat
<input type="checkbox"/> Natrium <input type="checkbox"/> Kalium <input type="checkbox"/> Chlorid <input type="checkbox"/> Calcium <input type="checkbox"/> Phosphat <input type="checkbox"/> Magnesium	Weitere	Hämostaseologie	<input type="checkbox"/> in vitro Blutungszeit** <input type="checkbox"/> HIT Typ 2-AK	Urin
Herz	<input type="checkbox"/> Glucose <input type="checkbox"/> Lipase <input type="checkbox"/> Amylase <input type="checkbox"/> LDH <input type="checkbox"/> Eiweiß, ges. <input type="checkbox"/> Albumin <input type="checkbox"/> CRP <input type="checkbox"/> Procalcitonin <input type="checkbox"/> HCG <input type="checkbox"/> Haptoglobin <input type="checkbox"/> fr. Hämoglobin <input type="checkbox"/> Harnsäure <input type="checkbox"/> Folsäure <input type="checkbox"/> Vitamin B12 <input type="checkbox"/> Bicarbonat <input type="checkbox"/> Laktat <input type="checkbox"/> Ammoniak*	<input type="checkbox"/> TPZ n.Quick & INR <input type="checkbox"/> aPTT <input type="checkbox"/> Faktor XIII <input type="checkbox"/> Fibrinogen <input type="checkbox"/> Faktor XIII <input type="checkbox"/> v.Willeb.Fk-AG <input type="checkbox"/> v.Willeb.Fk-RICof. <input type="checkbox"/> Antithrombin <input type="checkbox"/> D-Dimer <input type="checkbox"/> Anti FXa Aktivität*	<input type="checkbox"/> Digoxin <input type="checkbox"/> Digitoxin <input type="checkbox"/> Gentamycin (Tal) <input type="checkbox"/> Tobramycin (Tal) <input type="checkbox"/> Vancomycin (Tal) <input type="checkbox"/> Carbamazepin <input type="checkbox"/> Phenobarbital <input type="checkbox"/> Phenytoin <input type="checkbox"/> Valproinsäure <input type="checkbox"/> Alkohol <input type="checkbox"/> Acetaminophen <input type="checkbox"/> Salizylsäure <input type="checkbox"/> Theophyllin <input type="checkbox"/> Barbiturate <input type="checkbox"/> Benzodiazepine <input type="checkbox"/> Trizy. Antidepressiva <input type="checkbox"/> Ciclosporin <input type="checkbox"/> Tacrolimus <input type="checkbox"/> Sirolimus <input type="checkbox"/> Everolimus <input type="checkbox"/> Lithium	<input type="checkbox"/> Urin-Teststreifen <input type="checkbox"/> Graviditätstest <input type="checkbox"/> Drogen-Screen <input type="checkbox"/> Eiweiß, ges.
Leber	Endokrinologie	in vitro Blutungszeit**		
<input type="checkbox"/> GOT/ASAT <input type="checkbox"/> GPT/ALAT <input type="checkbox"/> y-GT <input type="checkbox"/> alk. Phosphat. <input type="checkbox"/> Bilirubin, ges. <input type="checkbox"/> Bilirubin, dir. <input type="checkbox"/> Cholinesterase	<input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/> FT3 <input type="checkbox"/> FT4	<input type="checkbox"/> TPZ n.Quick & INR <input type="checkbox"/> aPTT <input type="checkbox"/> Faktor XIII <input type="checkbox"/> Fibrinogen <input type="checkbox"/> Faktor XIII <input type="checkbox"/> v.Willeb.Fk-AG <input type="checkbox"/> v.Willeb.Fk-RICof. <input type="checkbox"/> Antithrombin <input type="checkbox"/> D-Dimer <input type="checkbox"/> Anti FXa Aktivität*		
Niere		in vitro Blutungszeit**		
<input type="checkbox"/> Harnstoff <input type="checkbox"/> Kreatinin		<input type="checkbox"/> TPZ n.Quick & INR <input type="checkbox"/> aPTT <input type="checkbox"/> Faktor XIII <input type="checkbox"/> Fibrinogen <input type="checkbox"/> Faktor XIII <input type="checkbox"/> v.Willeb.Fk-AG <input type="checkbox"/> v.Willeb.Fk-RICof. <input type="checkbox"/> Antithrombin <input type="checkbox"/> D-Dimer <input type="checkbox"/> Anti FXa Aktivität*		
Lipidstoffwechsel		in vitro Blutungszeit**		
<input type="checkbox"/> Cholesterin, ges. <input type="checkbox"/> Triglyceride <input type="checkbox"/> LDL-Chol. <input type="checkbox"/> HDL-Chol.		<input type="checkbox"/> TPZ n.Quick & INR <input type="checkbox"/> aPTT <input type="checkbox"/> Faktor XIII <input type="checkbox"/> Fibrinogen <input type="checkbox"/> Faktor XIII <input type="checkbox"/> v.Willeb.Fk-AG <input type="checkbox"/> v.Willeb.Fk-RICof. <input type="checkbox"/> Antithrombin <input type="checkbox"/> D-Dimer <input type="checkbox"/> Anti FXa Aktivität*		

weiteres Feld: Cortisol im Serum per Fax an 45004

Version 2 vom 10.04.2015

Bitte das richtige Klebeetikett verwenden! Hierfür bitte Farbcodierung, Materialkürzel und Material-Legende beachten! Ein falsches Etikett führt dazu, dass der Auftrag nicht bearbeitet werden kann!

 Name: _____	 Name: _____	 Name: _____	 Name: _____	 Name: _____
 Name: _____	 Name: _____	 Name: _____	 Name: _____	 Name: _____
Notfall	Notfall	Lebensgefahr	Lebensgefahr	nicht zentrifugieren

7.7 Standardisierter Versuchsablauf

7.7.1 Ablauf eines Untersuchungstages

Ablauf eines Untersuchungstages im Rahmen der Studie „JUUL-Gefäßsteifigkeit“

Verwendete Geräte: EndoPAT2000-System

Manuelle elektrische Blutdruckmessung

CO-Atemluftmessung

Zeitpunkte für Blutentnahmen: s. Übersichtsblatt „Zeitpunkte der Blutentnahmen“

Minuten	Aufgaben	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none">• Raum vorbereiten• EndoPAT2000-Gerät holen• Geräte einschalten, Versuchsperson im System eingeben, alles für die Messung startbereit machen• Timer (2x) bereitlegen• Blutentnahmen stellen + beschriften• Eppendorfgefäße mit Etiketten versehen• Vorbereitung der Rauchapplikation	
	<ul style="list-style-type: none">• Begrüßung der Versuchsperson• Anamnese:<ul style="list-style-type: none">- COVID-Symptomatik- Koffein-/Teein-/Alkohol-Verzicht- Nikotinverzicht• CO-Messung zur Überprüfung des Nikotinverzichtes• Anlage eines PVK (18G, alternativ 20G) in jenen Arm, der, während der EndoPAT-Messung nicht occludiert wird; es wird dafür bei jeder Messung dieser Versuchsperson immer derselbe Arm genommen.• Abnahme 1.Labor (T0) → Timer auf 20 Min. stellen!• Anschließen des Infusionssystems mit der Sterofundin-Lösung• Versuchsperson verkabeln mit dem RR- und EndoPAT2000-Messgerät	
-30	<ul style="list-style-type: none">• RR-Messung manuell alle 5 Minuten → 5-Minuten-Timer an!	→ Instruktion zur Eigendurchführung

-20	<ul style="list-style-type: none"> • RR-Wert für EndoPAT2000-Messung ermitteln 	
-15	<ul style="list-style-type: none"> • EndoPAT2000 – Messung starten 	Keine RR-Messung während der EndoPAT-Messung!
-10	<ul style="list-style-type: none"> • Zentrifugation von 1.Labor 	
0	<ul style="list-style-type: none"> • Rauchapplikation durchführen → Konsumdauer notieren • nach Ende des Konsums: RR-Messung → 5-Minuten-Timer an für die folgenden RR-Messungen! 	
5	<ul style="list-style-type: none"> • Blutproben aus 1.Labor à 1.000µl in die Eppendorfggefäße pipettieren 	
10	<ul style="list-style-type: none"> • RR-Wert für EndoPAT-Messung ermitteln 	
12	<ul style="list-style-type: none"> • Abnahme 2.Labor 	Labor für Cortisol-Wert
15	<ul style="list-style-type: none"> • EndoPAT2000 – Messung starten 	Keine RR-Messung während der EndoPAT-Messung!
30	<ul style="list-style-type: none"> • Abnahme 3.Labor (T30) → Timer auf 20 Min. stellen! • CO-Messung • Zentrifugation 2.Labor 	
50	<ul style="list-style-type: none"> • Zentrifugation 3.Labor 	
55	<ul style="list-style-type: none"> • RR-Wert für EndoPAT-Messung ermitteln • Abnahme 4.Labor (T60) → Timer auf 20 Min. stellen 	
60	<ul style="list-style-type: none"> • CO-Messung • EndoPAT2000 – Messung starten • Blutproben aus 3.Labor à 1.000µl in die Eppendorfggefäße pipettieren 	Keine RR-Messung während der EndoPAT-Messung!
75	<ul style="list-style-type: none"> • Letzte RR-Messung • Verkabelungen abbauen • Zentrifugation 4.Labor 	Ab jetzt bleibt die Versuchsperson sitzen, ohne dass Messungen durchgeführt werden.
85	<ul style="list-style-type: none"> • Blutproben aus 4.Labor à 1.000µl in die Eppendorfggefäße pipettieren 	
120	<ul style="list-style-type: none"> • Abnahme 5.Labor (T120) → Timer auf 20 Min. stellen • CO-Messung • Versuchsende für die Versuchsperson • EndoPAT2000-Messungen in der Roh-Variante als auch als pdf-Dokument auf eigenem Stick abspeichern 	
140	<ul style="list-style-type: none"> • Zentrifugation 5.Labor 	

150	<ul style="list-style-type: none"> • Blutproben aus 5.Labor à 1.000µl in die Eppendorfggefäße pipettieren • Eppendorfggefäße in Box der jeweiligen Versuchsperson in das Kühlfach im Labor • Alle Geräte ausschalten • EndoPat2000-System in die Angiologie zurückbringen • Aufräumen • Dokumentation ins Labortagebuch • Ggf. Vorbereitung für die nächsten Untersuchungstage • Materialüberprüfung z.B.: Anzahl der Mundstücke für die normale E-Zigarette, Material für das Labor, Akkustand der Devices prüfen. 	
-----	---	--

7.7.2 Zeitpunkte der Blutentnahmen

Zeitpunkte der Blutentnahmen mit Materialangaben für Diagnostik

1. **Labor:** 30 Minuten vor dem Konsum des Devices (T-30)
 - a. 2x Serum
 - > 1x Cortisol
 - > 1x Zentrifugation für Diagnostik
 - b. 2x EDTA
 - > 1x kleines Blutbild
 - > 1x Zentrifugation für Diagnostik
2. **Labor:** 12 Minuten nach dem Konsum des Devices (T12)
 - a. 1x Serum
 - > Cortisol
3. **Labor:** 30 Minuten nach dem Konsum des Devices (T30)
 - a. 1x Serum
 - > Zentrifugation und Einfrieren für Diagnostik
 - b. 1x EDTA
 - > Zentrifugation und Einfrieren für Diagnostik
4. **Labor:** 55 Minuten nach dem Konsum des Devices (T55)
 - a. 1x Serum
 - > Zentrifugation und Einfrieren für Diagnostik
 - b. 1x EDTA
 - > Zentrifugation und Einfrieren für Diagnostik
5. **Labor:** 120 Minuten nach dem Konsum des Devices (T120)
 - a. 2x Serum
 - > 1x Cortisol
 - > 1x Zentrifugation und Einfrieren für Diagnostik
 - b. 2x EDTA
 - > 1x kleines Blutbild
 - > 1x Zentrifugation und Einfrieren für Diagnostik

Protokollblatt „E-Zig/Zig/IQOS“

Name: _____ Pseudonym: JUUL Datum: / / Versuchsbedingung:

I	II	III	IV
○	○	○	○

PVK: ○ re. / ○ li. Arm

Zeit (min)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (bpm)	CO (ppm)	EndoPAT	Comment	To Do's
Beginn Baseline (: Uhrzeit)							
-30				1.			Anlage PVK
-25	1.						
-20	2.						BE
-15	3.				1.		während EndoPAT Kein RR!
-10							
-5							
- 0	RR!						
Konsum der Testsubstanz (JUUL/E-Zig ohne N/Zig/IQOS): Von : Uhr bis : Uhr							
0	1.						
5	2.						
10	3.						BE: Cortisol
15	4.				2.		während EndoPAT Kein RR!
20							
25							
30	RR!			2.			BE
35	usw.						
40							

Zeit (min)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (bpm)	CO (ppm)	EndoPAT	Comment	To Do's
45							
50							
55							BE
60				3.	3.		während EndoPAT Kein RR!
65							
70							
75	RR!						Letzte RR-Messung!
80							
85							
90							
95							
100							
105							
110							
115							
120				4.			BE

Ende: __ : __ Uhr

7.8 Verschlüsselungscode für die eingefrorenen Blutproben

Proband/i n	Versuchs- bedingung	Parameter	Abnahmezeitpunkt
1 m/w	I: Zigarette	A: EDTA 1.000 µl	1: 30 Min. vor dem Konsum (T-30)
2 m/w	II: JUUL	B: EDTA 1.000 µl	2: 30 Min. nach dem Konsum (T30)
3 m/w	III: IQOS	C: EDTA-Rest der Probe	3: 55 Min. nach dem Konsum (T55)
4 m/w	IV: E- Zigarette ohne Nikotin	D: Serum 1.000 µl	4: 120 Min. nach dem Konsum (T120)
5 m/w		E: Serum 1.000 µl	
6 m/w		F: Serumrest der Probe	
7 m/w			
8 m/w			
9 m/w			
10 m/w			
11 m/w			
12 m/w			
13 m/w			
14 m/w			
15 m/w			
16 m/w			
17 m/w			
18 m/w			
19 m/w			
20 m/w			

Beispielhafte Erläuterung eines Codes:

1m-I-A-1 bedeutet, dass diese eingefrorene Blutprobe von einem männlichen Probanden mit der Nummer 1 (=1m) von einer Blutentnahme aus der Anwendung der ersten Versuchsbedingung (=I) die ersten 1.000µl Blut aus dem EDTA-Röhrchen (=A) von dem Abnahmezeitpunkt 1 (=T-30) enthält.

7.9 ELISA – Materialien und Durchführung

7.9.1 Liste aller Inhaltsstoffe des Pro Human Cytokine 8-plex Assay

Originalbezeichnung	Übersetzung
1 x 96-well	1x 96-Well-Platte
coupled magnetic capture beads	Konjugierte, magnetische „Einfang“-Beads
premixed detection antibodies	gemischte Detektions-Antikörper
standards	Standards
quality control	Güteprüfung
detection antibody diluent HB	Verdünnungsmittel für die Detektions-Antikörper
standard diluent HB	Verdünnungsmittel für die Standards
sample diluent HB	Verdünnungsmittel für die Samples
assay buffer	Assay-Puffer
10x wash buffer	10x Wasch-Puffer
streptavidin-PE	Streptavidin-PE (PE=R-Phycoerythrin)
sealing tape	Dichtungsband

7.9.2 Anleitung zur Durchführung des Pro Human Cytokine 8 plex Assay

Section 3 Kit Contents and Storage

Section 3 Kit Contents and Storage

Reagents Supplied

Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Assays are available in a convenient all-in-one kit format that includes assay reagents, diluents, and buffers in a single box (Table 2).

Table 2. Contents of 1 x 96-well kit.

Component	Quantity
Coupled magnetic beads. Multiplex: 10x; singleplex: 20x	1 tube
Detection antibodies. Multiplex: 10x; singleplex: 20x	1 tube
Standards	1 vial
Quality control*	1 vial
Sample diluent HB	1 bottle
Detection antibody diluent HB	1 bottle
Standard diluent HB	1 bottle
Assay buffer	1 bottle
Wash buffer (10x)	1 bottle
Streptavidin-PE (100x)	1 tube
Assay plate (96-well flat bottom plate)	1 plate
Sealing tape	1 pack of 4
Assay quick guide	1 booklet
Product data sheet	1 sheet

* Provided with the premixed panel only.

Storage and Stability

Kit contents should be stored at 4°C and never frozen. Coupled magnetic beads and streptavidin-PE should be stored in the dark. All components are guaranteed for a minimum of 6 months from the date of purchase when stored as specified.

Section 4 Recommended Materials

For recommended materials, see Table 3.

Table 3. Recommended materials.

Item	Ordering Information
Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Screening Assay Quick Guide	Document #1000092046 (download at bio-rad.com/bio-plex)
Bio-Plex® Validation Kit 4.0 Note: Run the validation kit monthly to ensure optimal performance of fluidics and optics systems	Bio-Rad catalog #171203001
Bio-Plex Calibration Kit Note: Run the calibration kit daily to standardize the fluorescence signal	Bio-Rad catalog #171203060
Bio-Plex Pro Wash Station For use with magnetic bead-based assays only	Bio-Rad catalog #30034376
Bio-Plex Handheld Magnetic Washer For use with magnetic bead-based assays only	Bio-Rad catalog #171020100
Bio-Plex Pro Flat Bottom Plates (40 x 96-well) For magnetic separation on the Bio-Plex Pro Wash Station	Bio-Rad catalog #171025001
Titertube® Micro Test Tubes For preparing replicate standards, samples, and controls prior to loading the plate	Bio-Rad catalog #2239390
Microtiter Plate Shaker IKA MTS 2/4 Shaker for 2 or 4 microplates or Barnstead/Lab-Line Titrator Plate Shaker Model 4625 (or equivalent capable of 300–1,100 rpm)	IKA catalog #3208000 VWR catalog #57019-600
BR-2000 Vortexer	Bio-Rad catalog #1680610
Reagent reservoirs, 25 ml For capture beads and detection antibodies	VistaLab catalog #3054-1002 or VistaLab catalog #3054-1004
Reagent reservoir, 50 ml For reagents and buffers	VistaLab catalog #3054-1006
Acrodisc PF Syringe (25 mm) with Supor Membrane (0.8/0.2 µm), sterile Other: 5 or 15 ml polypropylene tubes for reagent dilutions, calibrated pipets, pipet tips, sterile distilled water, absorbent paper towels, and 1.5 or 2 ml microcentrifuge tubes.	Pall Corporation catalog #4187

Section 5 Assay Workflow

Section 5 Assay Workflow



Note: Once thawed, keep samples on ice. Prepare dilutions just prior to the start of the assay and equilibrate to room temperature before use.

Section 6

Important Considerations

Instruments and Software

The Bio-Plex Pro™ Assays described in this manual are compatible with all currently available Luminex based life science research instruments. Assays can be read and analyzed with either Bio-Plex Manager™ Software or Luminex xPONENT Software (see Read Plate in section 7).

Assay Procedures

Pay close attention to specific assay reagents and incubation times, as they have been specifically optimized for each assay panel. Do not mix analytes between different Bio-Plex® Panels or Reagent Kits. This kit uses Bio-Plex Pro Reagent Kit 3. Bead regions for all analytes are listed in Table 1.

Assay Quick Guide

Each assay kit comes complete with a printed Bio-Plex Pro Assay Quick Guide (document #10000095995), which can be used to prepare and run a full 1 x 96-well assay plate. Users can also download a copy at bio-rad.com/bio-plex.

Section 7

Detailed Instructions

The following pages provide detailed instructions for each step of the assay procedure, including preparation, running the assay, and reading the plate with Bio-Plex Manager™ and Luminex xPONENT Software.

1. Plan Plate Layout

Determine the total number of wells in the experiment using the plate layout template on page 22 or the Plate Formatting tab in Bio-Plex Manager software. A suggested plate layout is shown in Figure 2, with all conditions in duplicate.

Note: For detailed instructions about plate formatting in Bio-Plex Manager Software, see Read Plate in this section.

1. Assign the standards to columns 1 and 2, with the highest concentration in row A and the lowest concentration in row H.
2. Assign the blank to wells A3 and A4. The blank should consist of the chosen standard diluent HB. Note that Bio-Plex Manager Software automatically subtracts the blank (B) median fluorescence intensity value from all other assay wells.
3. Assign the kit control to wells B3 and B4.
4. The remainder of the plate is available for samples.
5. Calculate the required volumes of beads, detection antibody, and streptavidin-PE using Tables 7–8, 10–11, and 12, respectively.

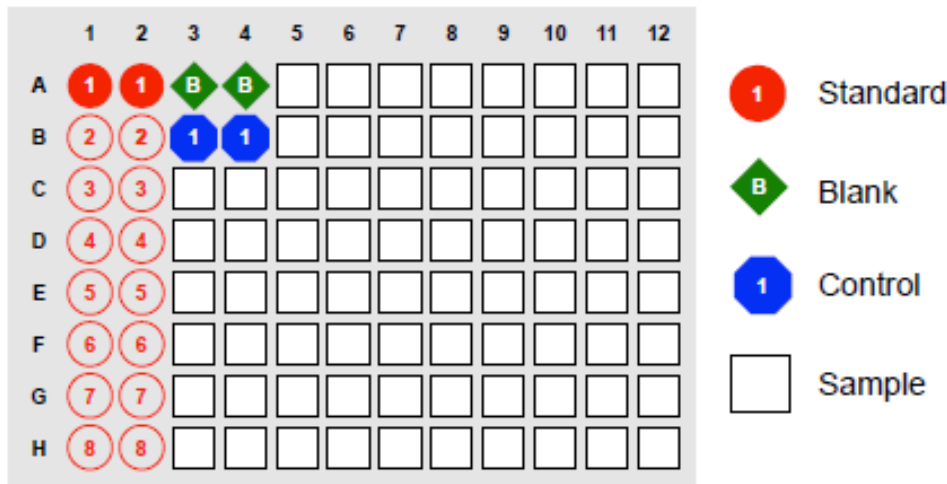


Fig. 2. Suggested plate layout.

2. Prepare Instrument



These directions are specific to the Bio-Plex® 100 or 200 Reader. To prepare either a Bio-Plex 3D Reader or Bio-Plex® MAGPIX™ Multiplex Reader, consult their respective user manuals.

Note: While the instrument is warming up, bring the 10x wash buffer, assay buffer, and diluents to room temperature. Keep other items on ice until needed. Also, begin to thaw frozen samples.


Start up and calibrate the Bio-Plex System with Bio-Plex Manager Software prior to setting up the assay. The calibration kit should be run daily or before each use of the instrument to standardize the fluorescence signal. For instructions on using other xMAP System software packages, contact Bio-Rad Technical Support.


The validation kit should be run monthly to ensure optimal performance of fluidics and optics systems. Refer to either the software manual or online Help for directions on how to conduct validation.

Starting Up the System (Bio-Plex 100, 200, or similar)

1. Empty the waste bottle and fill the sheath fluid bottle before starting if the high-throughput fluidics (HTF) unit is not used. This will prevent fluidics system backup and potential data loss.
2. Turn on the reader, XY platform, and HTF (if included). Allow the system to warm up for 30 min.
3. Select **Start up**  and follow the instructions. If the system is idle for 4 hr without acquiring data, the lasers will automatically turn off. To reset the 4 hr countdown, select **Warm up**  and wait for the lasers/optics to reach operational temperature.

Calibrating the System

1. Select **Calibrate**  and confirm that the default values for CAL1 and CAL2 are the same as the values printed on the bottle of Bio-Plex Calibration Beads. Use the Bio-Plex System low RP1 target value.
2. Select **OK** and follow the software prompts and step-by-step instructions for CAL1 and CAL2 calibration.

Note: In Bio-Plex Manager Software version 6.1 and higher, startup, warm up, and calibration can be performed together by selecting **Start up and calibrate** .

3. Prepare Wash Buffer

1. Bring the 10x stock solution to room temperature.
2. Due to high concentration, it's possible crystals are still present after the buffer has been warmed up to room temperature. Hold the bottle with one hand and slowly swirl it to help solubilize the remaining crystals. Mix the 10x stock solution by inversion before preparing the 1x wash buffer.
3. To prepare 1x wash buffer, dilute 1 part 10x stock solution with 9 parts deionized water.

4. Prepare Wash Method

Compatible wash stations and plates are listed in Table 4.

Table 4. Summary of compatible wash stations and plate types.

Wash Method	Wash Station	Assay Plate
Magnetic separation	Bio-Plex Pro™ Wash Station Bio-Plex Handheld Magnetic Washer	Flat bottom plate

Setting Up the Bio-Plex Pro Wash Station

The wash station should be primed before use. For more information, refer to the Bio-Plex Pro Wash Station Quick Guide (bulletin #5826).

1. Install the appropriate plate carrier on the wash station.
2. Use the Prime procedure to prime channel 1 with 1x wash buffer.

Setting Up the Bio-Plex Handheld Magnetic Washer

Place an empty flat bottom plate on the magnetic washer by sliding it under the retaining clips. Push the clips inward to secure the plate. Make sure the plate is held securely. If needed, the clips can be adjusted for height and tension. For detailed instructions, refer to the user guide (document #10023087).

5. Prepare Samples

General guidelines for preparing different sample types are provided here. For more information, consult the publications listed in Bio-Rad Bulletin #5297, available for download at bio-rad.com, or contact Bio-Rad Technical Support.

- Once thawed, keep samples on ice. Prepare the sample dilutions just prior to the start of the assay. Do not freeze diluted samples
- Prepare the sample dilutions in microcentrifuge tubes. Refer to Table 5 for recommended sample diluents and dilutions HB. Alternatively, if a multichannel pipet will be used to load the plate, aliquot the required volumes into TiterTube® Micro Test Tubes

Table 5. Summary of recommended sample diluents and dilution factors.

Sample Type	Dilution Factor	Diluent
Serum and plasma	1:4 dilution	Sample diluent HB
ICAM-1/VCAM-1 (serum and plasma)	1:100	Standard diluent HB
Cell and tissue lysates	1:2	Standard diluent HB
Other fluids	User defined	Diluent + 0.5% bovine serum albumin (BSA)

Serum and Plasma

Note: If using plasma, ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) or citrate is preferred as an anticoagulant. Heparin-treated plasma, while compatible with Bio-Plex Pro Assays, may absorb certain soluble proteins of interest. Avoid using hemolyzed samples.

1. Draw whole blood into collection tubes containing anticoagulant. Invert tubes several times to mix.
2. For serum, allow the blood to clot at room temperature for **30 to 45 min**. For plasma, proceed directly to the centrifugation steps.
3. Perform centrifugation at 1,000 x g for **15 min** at 4°C and transfer the serum or plasma to a clean polypropylene tube.
4. To completely remove platelets and precipitates, centrifuge again at 10,000 x g for **10 min** at 4°C. Alternatively, filter the samples with a 0.8/0.2 µm dual filter to prevent clogging.
5. It is recommended to dilute samples fourfold (for example, **15 µl** sample + **45 µl** sample diluent HB).
6. Assay samples immediately. Aliquot into single-use tubes and store at -70°C. Avoid repeated sample freeze-thaw cycles.

Cell Culture Supernatant

1. Collect supernatants by pelleting cells at 1,000 x g for **15 min** at 4°C. For cell lines cultured in serum-free culture media, collect samples and add BSA as a carrier protein to a final concentration of at least 0.5% to stabilize protein analytes and to prevent adsorption to labware.
2. Transfer to a clean polypropylene tube. If cellular debris or precipitates are present, centrifuge again at 10,000 x g for **10 min** at 4°C.
3. It is recommended to test undiluted samples first. If high levels of analyte are expected, samples can be further diluted with an appropriate medium.
4. Assay immediately. Avoid repeated sample freeze-thaw cycles.

Cell and Tissue Lysates

The Bio-Plex Cell Lysis Kit (catalog #171304011) is required for preparing lysates derived from cell culture and tissue samples. Just before use, prepare an adequate volume of cell lysis buffer by adding factor 1 and factor 2.

- Prepare 500 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) by dissolving 0.436 g PMSF in 5 ml dimethyl sulfoxide (DMSO). Store as aliquots at -20°C. Add PMSF to the cell lysis buffer at a final concentration of 2 mM
- Reconstitute cell lysis factors I and II to 100x with 250 µl of distilled water and vortex to mix. Add the reconstituted factor to the cell lysis buffer to a final 1x working concentration

Adherent Cells

1. Once cultured cells are ready, aspirate the culture medium and quickly rinse the cells with ice-cold cell signaling cell wash buffer (bottle with the blue cap). The volume of buffer required is the same as the volume of aspirated cell culture medium. Keep the cells on ice during all steps when possible.
2. Completely remove the buffer before lysing the cells.

3. Immediately add the cell lysis buffer to the cells. The amount of lysing solution needed depends on the cell density in the culture vessel (for example, add 1.5–2 ml of lysis buffer to a 10 cm dish that is ~80% confluent).

Note: It may be necessary to lyse the samples with different volumes of cell lysis solution to obtain the specified protein concentration range.

4. Scrape the cells with a cell scraper, collect cell suspension into an appropriately sized tube, and gently rock for 20 min at 4°C.
5. Perform either of the following steps to remove insoluble cellular particulates:
 - Centrifuge the cell lysate solution at 4,500 x g for 20 min at 4°C, and then filter the lysate using a 0.45 µm syringe filter
 - If the lysate volume is not adequate for filtration, centrifuge the lysate at 15,000 x g for 10 min at 4°C using a benchtop microcentrifuge
6. Collect the filtered lysate or supernatant after centrifugation.
7. Measure the protein concentration using Bio-Rad's DC™ Protein Assay Reagents Package (catalog #5000116) and, if needed, adjust protein concentration with cell lysis buffer containing PMSF and cell lysis factors I and II.
8. The suggested working protein concentration range for these assays is 500–1,000 µg/ml.
9. Store the aliquoted lysates at –70°C until ready to use.
10. Lysate should be diluted 1:2 with standard diluent HB.

Suspension Cells

1. Collect the cell suspension and pellet the cells by spinning at 1,000 x g for 5 min at 4°C.
2. Aspirate off cell culture medium completely.
3. Wash the cells by resuspending them in ice-cold cell wash buffer (bottle with the blue cap).
4. Centrifuge the cells at 1,000 x g for 5 min at 4°C.
5. Completely remove the buffer.
6. Immediately add the proper volume of cell lysis buffer and gently rock for 20 min at 4°C.
7. Remove insoluble cellular particulates as described in Adherent Cells step 5 above.
8. Follow Adherent Cells steps 6–9.

Preparation of Tissue Lysate with Mini Disposable Pestle Grinder

1. Prepare an adequate volume of lysing solution. For 50 ml of lysing solution, add 200 µl of factor 1 and 100 µl of factor 2 to 49.5 ml of cell lysis buffer. Vortex gently to mix and set aside on ice. Then add 200 µl of 500 mM PMSF. Label the buffer as total lysis buffer (TLB).
2. Use a sterile disposable scalpel to transfer roughly 25–35 mg of tissue sample into a sterile 1.5 ml microcentrifuge tube.

3. Add 100 μ l of TLB to the tube and grind the tissue 10–15 times until no large pieces remain.
4. Add 650 μ l of TLB to the tube and mix gently. Close the cap and store the tube on ice for 10 min.
5. Centrifuge the tube at 4°C for 10 min at 10,000 g.
6. Carefully transfer the clear supernatant to a prechilled 1.5 ml microcentrifuge tube.
7. Label the supernatant as total lysate.
8. Determine the protein concentration. It is recommended to keep lysate concentration at 0.5–1 mg/ml. Prepare aliquots and store them at –80°C for single use.

Lavage, Sputum, and Other Biological Fluid Samples

Keep all samples on ice until ready for use. The appropriate sample dilution factor should be optimized by the user.

1. If required, dilute the sample in Bio-Plex Sample Diluent HB.
2. Centrifuge the diluted sample at 10,000 x g for 10 min at 4°C to clarify the sample.

Note: Physiological levels of ICAM-1 and VCAM-1 are typically found at much higher concentrations; therefore, higher sample dilutions are required to achieve measurable concentrations within the standard curve. For human ICAM-1 and VCAM-1 assays, dilute serum or plasma 1:100 in Bio-Plex Standard Diluent HB with two serial dilutions. For example:

First dilution (1:4): 10 μ l sample + 30 μ l diluent

Second dilution (1:25): 5 μ l from the first dilution + 120 μ l diluent

6. Prepare Standards and Controls

General Instructions

It is essential to prepare standards and quality controls (if included) exactly as described in this section. Incorrect preparation may lead to low signal or variable measurements.

The product data sheet provided with the standards lists the most concentrated point on the standard curve (S1). Enter this information into Bio-Plex Manager Software as instructed in Read Plate (see also step 4 under Preparing the Protocol in the Bio-Plex Manager Software Version 6.0 and Higher section).

Using the Quality Control (optional)

A single vial of control is provided only with the premixed panels. Its use is intended for monitoring the day-to-day quality of assay results.

Selecting a Diluent for Standards and Controls

Refer to Table 6 for recommended diluents based on different sample types.

In order to meet the lot-specific control ranges provided in the product data sheet, both the standards and controls should be reconstituted using the Bio-Plex Standard Diluent HB provided in the kit. If reconstituting in a different diluent, users will need to establish/validate their own control ranges or acceptance criteria.

Table 6. Summary of recommended diluents for standards and controls.

Sample Type	Diluent for Standards and Controls*	Addition of BSA
Serum and plasma	Standard diluent HB	None
Culture media, with serum	Culture medium	None
Culture media, serum free	Culture medium	To 0.5% final**
Urine, sputum, other fluids	Sample diluent HB	To 0.5% final**
Cell/tissue lysate	Standard diluent HB	None

* If using diluents other than standard diluent, users must establish their own control ranges.

** At least 0.5% final BSA is recommended to stabilize analytes and reduce adsorption to labware.

Reconstituting the Standards and Quality Controls

This procedure prepares enough standard to run each dilution in duplicate.

1. Gently tap the vial containing the lyophilized standards on a solid surface to ensure the pellet is at the bottom of the vial.
2. Reconstitute a single vial of standards with 250 μ l of standard diluent HB (default diluent).

Optional: at the same time, reconstitute the control vial with 250 μ l of standard diluent HB. The control does not require further dilution.
3. Vortex the reconstituted standards and control at medium speed for 5 sec, then incubate on ice for **30 min**. It is important that reconstitution of standards and control is started and ended at the same time. Be consistent with this incubation time to ensure optimal assay performance and reproducibility.

Preparing the Standard Dilution Series

The following procedure produces an eight-point standard curve with a fourfold dilution between each point. Pipet carefully using calibrated pipets and use a new pipet tip for every volume transfer.

1. Label seven 1.5 ml polypropylene tubes S2 through S8 and blank. Alternatively, using TiterTube® Micro Test Tubes may prove more convenient if a multichannel pipet will be used to load the plate.
2. Add 150 μ l of standard diluent HB to tubes S2–S8 (Figure 3).
3. Vortex the reconstituted standards at medium speed for 5 sec before removing any volume. Transfer the entire amount of 250 μ l to a tube labeled S1. Transfer 50 μ l of S1 to the S2 tube already containing 150 μ l standard diluent HB. Vortex for 5 sec.
4. Use a new pipet tip to transfer 50 μ l from the S2 tube to the S3 tube. Vortex for 5 sec.
5. Continue with 1:4 (fourfold) serial dilutions as shown in Figure 3.
6. Use reconstituted and diluted standards and controls immediately. Do not freeze for future use.

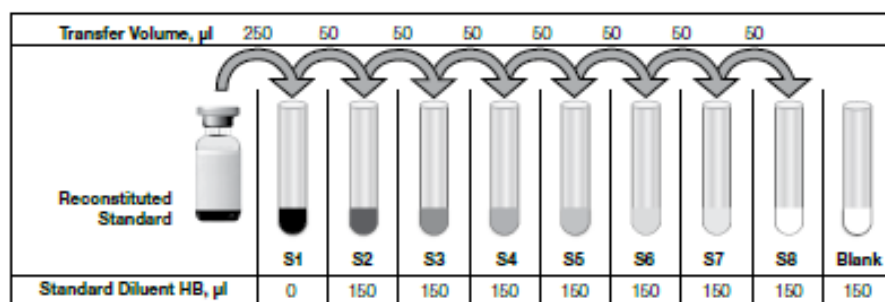


Fig. 3. Preparing a fourfold dilution series with a single reconstituted standard.

Note: For samples with very low endogenous analytes, preparing an additional standard point to extend the bottom end of the standard curve may help to improve sample detectability.

7. Prepare Coupled Beads

1. Use Tables 7 and 8 to calculate the volume of coupled beads and assay buffer needed to prepare a 1x stock.
2. Add the required volume of Bio-Plex Assay Buffer to a 15 ml polypropylene tube.
3. Vortex the 10x or 20x stock coupled beads at medium speed for 30 sec. Carefully open the cap and pipet any liquid trapped in the cap back into the tube. This is important to ensure maximum bead recovery. Do not centrifuge the vial; doing so will cause the beads to pellet.
4. Dilute coupled beads to 1x by pipetting the required volume into the 15 ml conical centrifuge tube. Vortex the tube.
5. Protect the beads from light with aluminum foil.

Note: To minimize volume loss, use a 200–300 μl capacity pipet to remove beads from the 20x stock tube. If necessary, perform the volume transfer in two steps. Avoid using a 1,000 μl capacity pipet and/or wide bore pipet tip.

Preparing 1x Coupled Beads from Stock (includes 20% excess volume)

Table 7. Premixed panel.

Number of Wells	10x Beads, μl	Assay Buffer, μl	Total Volume, μl
96	570	5,130	5,700

Table 8. Mixing singleplex assays.

Number of Wells	Singleplex #1	Singleplex #2	Assay Buffer, μl	Total Volume, μl
	20x Beads, μl	20x Beads, μl		
96	285	285	5,130	5,700

8. Run Assay

Considerations

- Bring all assay components and samples to room temperature (RT) before use
- Use calibrated pipets and pipet carefully, avoiding bubbles
- Pay close attention to vortexing, shaking, and incubation instructions; deviating from the protocol may result in assay variability
- Assay incubations are carried out on a shaker at 850 ± 50 rpm at RT. Cover the plate with sealing tape
- After each assay step, select the appropriate Bio-Plex Pro Wash Station program or perform the appropriate manual wash step noted in Table 9

Table 9. Summary of wash options and protocols.

Assay Step	Bio-Plex Pro Wash Station	Handhold Magnet
	Magnetic Program	Manual Wash Steps
Add beads to plate	MAG x2	2 x 100 μ l
Sample incubation Detection antibody incubation SA-PE incubation	MAG x3	3 x 100 μ l

Adding Coupled Beads, Samples, Standards, Blank, and Controls

- Cover the unused wells of the assay plate with sealing tape.
- Vortex the diluted (1x) beads for 30 sec at medium speed. Pour into a reagent reservoir and transfer 50 μ l to each well of the assay plate.

Tip: A multichannel pipet is highly recommended for ease of use and efficiency.

- Wash the plate two times with 100 μ l Bio-Plex Wash Buffer per well using the wash method of choice.
- Vortex the diluted samples, standards, blank, and controls at medium speed for 5 sec. Transfer 50 μ l of each to the appropriate well of the assay plate, changing the pipet tip after every volume transfer.
- Cover the plate with a new sheet of sealing tape. Incubate on shaker at 850 ± 50 rpm for 30 min at RT.

Note: Be consistent with this incubation time and shaker setting for optimal assay performance and reproducibility.

Preparing and Adding Detection Antibodies

- While the samples are incubating, use Tables 10 and 11 to calculate the volume of detection antibodies and detection antibody diluent HB needed to prepare a 1x stock. Detection antibodies should be prepared 10 min before use.
- Add the required volume of detection antibody diluent HB to a 5 ml polypropylene tube.
- Vortex the 10x or 20x stock detection antibodies for 5 sec at medium speed, then perform a 30 sec spin to collect the entire volume at the bottom of the tube.
- Dilute detection antibodies to 1x by pipetting the required volume into the 5 ml tube. Vortex the tube.

Table 10. Premixed panel.

Number of Wells	10x Detection Antibodies, μ l	Detection Antibody Diluent HB, μ l	Total Volume, μ l
96	300	2,700	3,000

Table 11. Mixing singleplex assays.

Number of Wells	Singleplex #1	Singleplex #2	Detection Antibody Diluent HB, μ l	Total Volume, μ l
	20x Detection Antibodies, μ l	20x Detection Antibodies, μ l		
96	150	150	2,700	3,000

- After incubating the beads, samples, standards, blank, and controls, slowly remove and discard the sealing tape.
- Wash the plate three times with 100 μ l wash buffer per well.
- Vortex the diluted (1x) detection antibodies at medium speed for 5 sec. Transfer into a reagent reservoir and dispense 25 μ l to each well of the assay plate using a multichannel pipet.
- Cover the plate with a new sheet of sealing tape. Incubate on shaker at 850 ± 50 rpm for 30 min at RT.

Preparing and Adding Streptavidin-PE (SA-PE)

- While detection antibodies are incubating, use Table 12 to calculate the volume of SA-PE and assay buffer needed to prepare a 1x stock. SA-PE should be prepared 10 min before use.
- Add the required volume of assay buffer to a 15 ml polypropylene tube.
- Vortex the 100x stock SA-PE for 5 sec at medium speed. Perform a 30 sec spin to collect the entire volume at the bottom of the tube.
- Dilute SA-PE to 1x by pipetting the required volume into the 15 ml tube. Vortex and protect from light until ready to use.

Table 12. Preparation of 1x SA-PE from 100x stock.

Number of Wells	100x SA-PE, μ l	Assay Buffer, μ l	Total Volume, μ l
96	60	5,940	6,000

- After detection antibody incubation, slowly remove and discard the sealing tape.
- Wash the plate three times with 100 μ l of wash buffer per well.
- Vortex the diluted (1x) SA-PE at medium speed for 5 sec. Pour into a reagent reservoir and transfer 50 μ l to each well using a multichannel pipet.
- Cover the plate with a new sheet of sealing tape. Incubate on shaker at 850 ± 50 rpm for 10 min at RT.
- After the streptavidin-PE incubation step, slowly remove and discard the sealing tape.
- Wash the plate three times with 100 μ l of wash buffer per well.
- To resuspend beads for plate reading, add 125 μ l assay buffer to each well. Cover the plate with a new sheet of sealing tape. Shake at room temperature at 850 ± 50 rpm for 30 sec. Slowly remove and discard the sealing tape before placing the plate on the reader.
- Refer to Table 13 for instrument settings.

Table 13. Appropriate instrument settings for reading the plate.

Instrument	RPI (PMT)	DD Gates	Bead Events
Bio-Plex 100, 200*	Low	5,000 (low), 25,000 (high)	50
Bio-Plex 3D*	Standard	Select MagPlex beads	50
Bio-Plex MAGPIX	N/A, use default instrument settings		

* Or similar Luminex based system.

9. Read Plate


Bio-Plex Manager Software is recommended for all Bio-Plex Pro Assay data acquisition and analysis. Instructions for Luminex xPONENT Software are also included. For instructions using other xMAP system software packages, contact Bio-Rad Technical Support or your regional Bio-Rad field applications specialist.





Preparing the Protocol in Bio-Plex Manager Software Version 6.0 and Higher

The protocol should be prepared in advance so that the plate is read as soon as the experiment is complete.

A protocol file specifies the analytes in the assay, the plate wells to be read, sample information, the values of standards and controls, and instrument settings.

Bio-Plex Manager Software version 6.0 and higher contains protocols for most Bio-Plex Assays. Choose from available protocols or create a new protocol. To create a new protocol, select **File**, then **New** from the main menu. Locate and follow the steps under Protocol Settings.

1. Click **Describe Protocol** and enter information about the assay (optional).
2. Click **Select Analytes** and create a new panel. Visually confirm the selected analytes and proceed to step 3.
 - a. Click **Add Panel**  in the Select Analytes toolbar. Enter a new panel name. Select **Bio-Plex Pro Assay Magnetic** from the assay dropdown list. If using Bio-Plex Manager Software version 5.0 or lower, select **MagPlex** from the assay dropdown list.
 - b. Click **Add**. Enter the bead region number and name for the first analyte. Click **Add Continue** to repeat for each analyte in the assay. Refer to the bead regions in parentheses () listed on the peel-off label provided with the standards. For reference, bead regions are shown in Table 1.
 - c. Click **Add** when the last analyte has been added and click **OK** to save the new panel.
 - d. Highlight analytes from the Available list (left) and move to the Selected list (right) using the Add button. To move all analytes at once, click **Add All**.
 - e. If some of the analytes need to be removed from the Selected list, highlight them and select **Remove**. It is possible to rename the panel by clicking **Rename Panel** and entering a new panel name.
Note: Do not use preset panels found in Bio-Plex Manager Software version 5.0 or earlier because the bead regions are not up to date.
3. Click **Format Plate** and format the plate according to the plate layout created in 1. Plan the plate layout in this section. To modify the plate layout, follow the steps below (see Figure 4).
 - a. Select **Plate Formatting**.

- b. Select the standards icon  and drag the cursor over all the wells that contain standards. Repeat this process for blanks , controls , and samples . Note that Bio-Plex Manager Software automatically subtracts the blank median fluorescence intensity value from all other assay wells.
4. Click **Enter Standards Info** in the Protocol Settings bar.
- a. Enter the highest concentration of each analyte in the top row (labeled S1) of the table. S1 concentration information is included with each vial of standards.

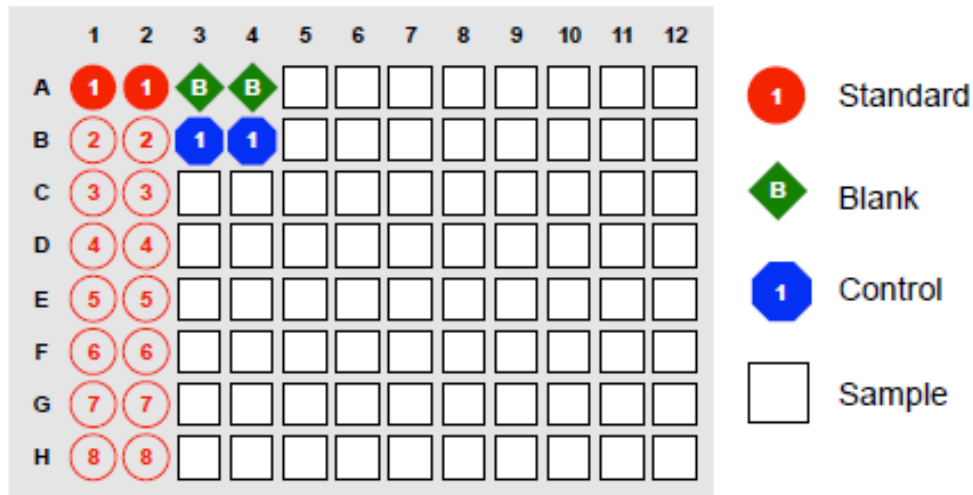




Fig. 4. Plate formatting.

- b. Enter a dilution factor of 4 and click **Calculate**. The concentrations for each standard point will be populated for all analytes in the table.
- c. Optional: enter the lot number of the vial of standards into the Standard Lot box and click **Save**.
5. Click **Enter Controls Info**.
- a. For user-specified controls, select an analyte from the dropdown menu, then enter a description and concentration. Repeat for each additional analyte in the assay.
- b. For only the quality controls supplied with the premixed panel, format the appropriate wells as controls, entering descriptions but leaving the concentrations blank. Alternatively, the quality controls can be formatted as samples with clear descriptions such as "quality control."
6. Click **Enter Sample Info** and enter sample information and the appropriate dilution factor.
7. Click **Run Protocol** and confirm that the assay settings are correct.
- a. Refer to Table 13 for the recommended RP1 (PMT) setting. Protocols using alternative PMT settings should be validated by the end user.

- b. Confirm that data acquisition is set to 50 beads per region. In Advanced Settings, confirm that the bead map is set to 100 region, the sample size is set to 50 μ l, and the doublet discriminator (DD) gates are set to 5,000 (Low) and 25,000 (High). Select **Start**, name and save the .rbx file, and begin data acquisition. The Run Protocol pop-up screen will appear. Click **Eject/Retract** to eject the plate carrier.

Acquiring the Data

1. Shake the assay plate at 850 \pm 50 rpm for 30 sec and visually inspect the plate to ensure that the assay wells are filled with buffer. Slowly remove the sealing tape before placing the plate on the plate carrier.
2. Click **Run Protocol**. On the pop-up screen, select **Load Plate** and click **OK** to start acquiring data.
3. Select **Wash Between Plates**  after every plate run to reduce the possibility of clogging the instrument.
4. If data are acquired from more than one plate, empty the waste bottle and refill the sheath bottle after each plate (if HTF are not present). Select **Wash Between Plates** and follow the instructions. Then repeat the Prepare Protocol and Acquire Data instructions.
5. When data acquisition is complete, select **Shut Down**  and follow the instructions.

Reacquiring the Data

It is possible to acquire data from a well or plate a second time using the Rerun/Recovery mode located below Start in the Run Protocol step. Any previous data will be overwritten.

1. Check the wells from which data will be reacquired.
2. Aspirate the buffer with the wash method of choice, but do not perform the wash step.
3. Add 100 μ l of assay buffer to each well. Cover the plate with a new sheet of sealing tape. Shake the plate at 850 \pm 50 rpm for 30 sec. Slowly remove the sealing tape before placing the plate on the plate reader.
4. Repeat the Acquire Data steps to reacquire data. The data acquired should be similar to those acquired initially; however, the acquisition time will be extended because the wells have fewer beads.

Data Analysis

Controls

If the quality controls were run in the assay plate, open the results (.rbx) file, click **Report Table**, and locate the control wells. Visually compare the observed concentrations of the control in the Report Table against the lot-specific control ranges shown in the product data sheet.

Note: Expected control ranges are provided for reference and should be used as general guidelines. Actual results may vary for some operators. If the controls do not fall within the expected ranges, please refer to the troubleshooting section for possible causes and solutions.

Removing Outliers

Outliers are identified as standard data points that do not meet accuracy or precision requirements and should be considered invalid when performing curve fitting. They should be removed to generate a more accurate standard curve.

In Bio-Plex Manager Software version 6.0 and higher, outliers can be automatically removed by selecting **Optimize** in the Standard Curve window. In Bio-Plex Manager Software 5.0 and earlier versions, outliers also can be manually selected in the Report Table. Visit online Help to learn more about the standard curve optimizer feature and how outliers are determined.

Previous Versions of Bio-Plex Manager Software

For instructions on using previous versions of Bio-Plex Manager Software, please contact Bio-Rad Technical Support.

Luminex xPONENT Software

Although guidelines are provided here, consult the xPONENT Software manual for more details. Perform a system initialization with Luminex's calibration and performance verification kit, as directed by Luminex. Select **Batches** to set up the protocol and follow the information under Settings.

Note: The instrument settings described below apply to Luminex 100/200 and FLEXMAP 3D or Bio-Plex 3D instruments. For the Bio-Plex MAGPIX Multiplex Reader, use the default instrument settings.

1. Select **MagPlex** as the bead type for magnetic beads, which automatically sets the DD gates.
2. Volume: 50 μ l.
3. Refer to Table 13 to select the appropriate PMT setting for your instrument.
4. Plate name: 96-well plate.
5. Analysis type: Quantitative, 5PL Curve Fit.
6. Number of standards: 7.

Select **Analytes** to set up the panel.

1. Enter pg/ml in the Units field.
2. Enter 50 in the Count field.
3. Select the bead region and enter the analyte name.
4. Click **Apply All** for Units and Count.

Select **Stds and Ctrls**.

1. Enter standard concentrations, lot number, dilution factor, and other information as applicable.

After the assay is complete, select **Results**, then select **Saved Batches**.

Section 9 Plate Layout Template

12								
11								
10								
9								
8								
7								
6								
5								
4								
3								
2								
1								
	A	B	C	D	E	F	G	H

7.10 Ethikantrag



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Dr. med. Franzen
Medizinische Klinik III

im Hause

nachrichtlich

Herrn Prof. Dr. Zabel, Direktor der Medizinischen Klinik III

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 15-171

Datum: 09. Juli 2015

Sitzung der Ethik-Kommission am 02. Juli 2015

Antragsteller: Herr Dr. Franzen

Titel: Einflüsse unterschiedlicher Nikotinapplikationen (Filterzigarette vs. E-Zigarette) auf zentrale Hämodynamik, Arterielle Gefäßsteifigkeit, Inflammation und endotheliale Dysfunktion

Sehr geehrter Herr Dr. Franzen,
der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat nach der Berücksichtigung der folgenden **Hinweise** keine Bedenken: Die Risiken des Venenverweilkatheters sind zu nennen. Bei der Ansprache sollte von Interessenten und nicht von „Probanden“ die Rede sein. Die Erklärung zum Datenschutz ist spezifischer zu gestalten (wer darf wem wie genau zuordenbare Daten zu welchem Zweck übermitteln?). Das Recht auf nachträgliche Datenlöschung ist zu nennen, autorisierte Dritte gibt es im vorliegenden Fall nicht (nur bei AMG und MPG-Prüfungen). Die Aufklärungsmaterialien sind enger am Mustertext zu orientieren. Wenn nur Männer teilnehmen, ist das Ausschlusskriterium Schwangerschaft zu streichen. Die Kommission nimmt an, dass es sich in der Einwilligung bei der Nutzung der Ergebnisse aus anderen Kliniken um einen Kopierfehler handelt und bittet den Abschnitt zu löschen.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de). Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

☐ Prof. Dr. Katalinic
(Soz.med./Epidemiologie, Vorsitzender)
☐ Herr Prof. Dr. Gieseler
(Med. Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
☐ Herr Dr. Bausch
(Chirurgie)
☐ Herr Prof. Dr. Borck
(Med. u. Wiss.geschichte)
☐ Frau A. Farries
(Richterin am Amtsgericht Lübeck)
☐ Frau B. Jacobs
(Pflege, PIZ)

☐ Frau PD Dr. Jauch-Chara
(Psychiatrie)
☐ Herr PD Lauben
(Kinder- und Jugendmedizin)
☐ Herr Prof. Moser
(Neurologie)
Herr Prof. Rehmann-Sutter
(Med. u. Wiss.geschichte)
☐ Herr H. Schneider
(Vizepräsident am Landgericht Lübeck)

☐ Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
Herr Prof. Dr. Schwaninger
(Pharmakologie)
Frau Prof. E. Stubbe
(Theologie)
☐ Herr Dr. R. Vonthein
(Zentrum für Klinische Studien)
☐ Frau Prof. Zühlke
(Humangenetik)



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Dr. med. Franzen
Medizinische Klinik III

im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Universität zu Lübeck

Stellv. Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann

Tel.: +49 451 3101 1008

Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 15-171

Datum: 15. März 2019

Einflüsse unterschiedlicher Nikotinapplikationen (Filterzigarette vs. E-Zigarette) auf zentrale Hämodynamik, Arterielle Gefäßsteifigkeit, Inflammation und endotheliale Dysfunktion
Hier: Amendment – Ihr Schreiben vom 25. Februar 2019 und E-Mail vom 13. März 2019

Sehr geehrter Herr Dr. Franzen,

die Kommission äußert keine Bedenken gegen die Erweiterung des oben genannten Projektes um das Vorhaben „Einflüsse der IQOS und weiterer Nikotinapplikationen auf Zentrale Hämodynamik und Arterielle Gefäßsteifigkeit und endotheliale Dysfunktion“.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Ihr Anschreiben vom 25. Februar 2019 und E-Mail vom 13. März 2019
- Probandeninformation und Einwilligungserklärung vom 07. März 2019
- Studienprotokoll „Einflüsse der IQOS und weiterer Nikotinapplikationen auf Zentrale Hämodynamik und Arterielle Gefäßsteifigkeit und endotheliale Dysfunktion“ aus dem Februar 2019.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

7.11 Tabellen mit Originaldaten der Ergebnisse

Zeit in Minuten	CO-Gehalt in der Ausatemluft							
	Zigarette		JUUL		IQOS		E-Zigarette ohne Nikotin	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
-30	4,0000	0,3861	4,6000	0,6743	3,7000	0,7543	4,1500	1,0545
30	5,5500	0,4645	5,3000	0,6411	5,0000	0,8915	4,7500	1,1559
60	5,4125	0,4396	4,5000	0,5549	4,8500	0,7584	5,2500	1,1023
120	5,5125	0,4639	4,4000	0,5496	5,7500	1,0757	5,2000	1,1462

Tabelle 4: CO-Gehalt in der Ausatemluft - Mittelwert und SEM in ppm

	CO-Gehalt in der Ausatemluft		
	Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Mauchly-Test auf Sphärizität	
	Signifikanz	Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,581	0,121	-
Zeitpunkt	0,000	0,024	0,000
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,025	0,000	0,002

Tabelle 5: CO-Gehalt in der Ausatemluft - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test

1. Versuchsbedingung	CO-Gehalt in der Ausatemluft			
	Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	0,907	1,000	1,000
JUUL	0,907	-	1,000	1,000
IQOS	0,000	1,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	0,002	1,000	1,000	-

Tabelle 6: CO-Gehalt in der Ausatemluft - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

1. Zeitpunkt	CO-Gehalt in der Ausatemluft			
	Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte			
	T-30	T30	T60	T120
T-30	-	0,000	0,000	0,002
T30	0,000	-	1,000	1,000
T60	0,000	1,000	-	1,000
T120	0,002	1,000	1,000	-

Tabelle 7: CO-Gehalt in der Ausatemluft - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

CO-Gehalt in der Ausatemluft

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-30	3,550	0,555	2,389	4,711
	T30	7,150	0,927	5,210	9,090
	T60	7,050	0,956	5,050	9,050
	T120	6,700	0,811	5,002	8,398
JUUL	T-30	4,600	0,674	3,189	6,011
	T30	5,300	0,641	3,958	6,642
	T60	4,500	0,555	3,339	5,661
IQOS	T120	4,400	0,550	3,250	5,550
	T-30	3,700	0,754	2,121	5,279
	T30	5,000	0,891	3,134	6,866
E-Zigarette ohne Nikotin	T60	4,850	0,758	3,263	6,437
	T120	5,750	1,076	3,498	8,002
	T-30	4,150	1,055	1,943	6,357
	T30	4,750	1,156	2,331	7,169
	T60	5,250	1,102	2,943	7,557
	T120	5,200	1,146	2,801	7,599

Tabelle 8: CO-Gehalt in der Ausatemluft - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit - Mittelwert und SEM in mmHg

Zeit in Minuten	Peripherer Systolischer Blutdruck							
	Zigarette		JUUL		IQOS		E-Zigarette ohne Nikotin	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
-5	109,0500	1,1881	110,0000	2,3564	107,1000	2,4494	108,1500	2,5197
0	117,6250	1,3729	117,9500	2,3979	121,5000	2,5011	109,6500	2,5228
5	117,4875	1,5568	116,9500	2,2901	118,6000	4,1672	111,9500	2,7810
10	116,9375	1,4244	115,4000	2,6471	118,3500	3,2129	113,3000	2,9692
15	115,1000	1,4489	114,7500	2,9226	116,0000	3,5378	112,5000	2,5126
30	111,8500	1,3550	113,0500	2,5188	109,4500	2,9204	111,5500	2,8832
35	113,0385	1,3634	112,4500	2,5147	113,4000	3,0517	111,6667	3,0593
40	114,0909	1,3629	111,7368	1,9762	114,1000	2,3180	113,1667	3,5093
45	113,6962	1,4934	113,2000	3,5921	115,2000	2,5829	111,6842	2,5202
50	113,2375	1,5714	108,7500	3,0209	115,5500	3,1368	112,2000	3,0023
55	113,7564	1,3669	112,0000	2,8470	115,4500	2,6877	112,6111	2,6397
60	113,0500	1,4251	112,4000	2,7960	112,1500	3,3711	112,1000	2,5669
75	112,2125	1,4516	110,8500	2,3173	112,7500	2,6327	111,4000	3,2179

Tabelle 9: Peripherer Systolischer Blutdruck - Mittelwert und SEM in mmHg

Peripherer Systolischer Blutdruck			
	Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Mauchly-Test auf Sphärizität	
	Signifikanz	Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,047	0,040	0,015
Zeitpunkt	0,015	0,038	0,000
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,034	-	-

Tabelle 11: Peripherer Systolischer Blutdruck - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test

Peripherer Systolischer Blutdruck				
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen				
1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	0,011	1,000	0,022
JUUL	0,011	-	1,000	1,000
IQOS	1,000	1,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	0,022	1,000	1,000	-

Tabelle 10: Peripherer Systolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Peripherer Systolischer Blutdruck													
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte													
1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt												
	T-5	T0	T5	T10	T15	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T75
T-5	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,734	0,001	1,000	1,000	1,000	0,119	0,340
T0	0,273	-	0,004	0,114	0,029	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T5	1,000	1,000	-	1,000	0,172	1,000	0,119	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T10	1,000	0,577	1,000	-	0,340	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T15	1,000	0,293	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T30	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,273
T35	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	0,585	1,000	0,004	1,000	1,000
T40	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,228	1,000	-	0,114	1,000	1,000	1,000	1,000
T45	1,000	1,000	1,000	0,314	0,734	0,029	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000
T50	1,000	1,000	1,000	0,368	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000
T55	0,363	0,788	1,000	0,006	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000
T60	1,000	0,307	1,000	0,154	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000
T75	1,000	0,423	0,988	0,039	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-

Tabelle 12: Peripherer Systolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Peripherer Systolischer Blutdruck

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-5	111,47	2,51	106,14	116,80
	T0	121,06	3,26	114,14	127,97
	T5	121,88	2,92	115,69	128,08
	T10	121,53	2,55	116,12	126,94
	T15	117,71	2,91	111,54	123,87
	T30	113,82	2,85	107,79	119,86
	T35	116,35	2,52	111,01	121,69
	T40	117,12	2,77	111,25	122,99
	T45	116,76	3,05	110,30	123,23
	T50	117,41	3,57	109,84	124,98
	T55	114,41	2,74	108,61	120,21
	T60	115,35	2,95	109,10	121,61
	T75	112,53	3,08	106,00	119,06
JUUL	T-5	109,76	2,43	104,61	114,92
	T0	119,12	2,58	113,66	124,58
	T5	117,06	2,51	111,73	122,39
	T10	115,76	3,00	109,41	122,12
	T15	114,88	3,32	107,85	121,91
	T30	113,12	2,88	107,00	119,23
	T35	113,71	2,66	108,06	119,36
	T40	113,12	1,94	109,01	117,22
	T45	114,47	4,04	105,90	123,04
	T50	109,71	3,19	102,95	116,46
	T55	111,88	3,17	105,16	118,61
	T60	113,59	3,06	107,11	120,07
	T75	111,35	2,54	105,97	116,74
IQOS	T-5	106,18	2,46	100,97	111,39
	T0	122,00	2,62	116,45	127,55
	T5	118,76	4,54	109,15	128,38
	T10	119,94	3,31	112,93	126,95
	T15	115,53	3,94	107,18	123,88
	T30	109,76	2,76	103,91	115,62
	T35	113,94	3,30	106,95	120,94
	T40	113,53	2,60	108,01	119,05
	T45	115,82	2,99	109,49	122,15
	T50	116,18	3,28	109,22	123,14
	T55	116,47	2,87	110,38	122,56
	T60	111,24	3,24	104,36	118,11
	T75	113,18	2,87	107,09	119,27
E-Zigarette ohne Nikotin	T-5	109,18	2,59	103,69	114,66
	T0	110,18	2,70	104,45	115,91
	T5	113,00	3,12	106,39	119,61
	T10	115,59	2,89	109,46	121,72
	T15	114,29	2,72	108,54	120,05
	T30	111,71	3,35	104,60	118,81
	T35	112,82	3,00	106,46	119,19
	T40	114,06	3,60	106,43	121,69
	T45	112,94	2,60	107,42	118,46
	T50	113,41	3,25	106,52	120,31
	T55	112,71	2,80	106,77	118,64
	T60	113,59	2,78	107,70	119,48
	T75	111,88	3,46	104,54	119,22

Tabelle 13: Peripherer Systolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit - Mittelwert und SEM in mmHg

Zeit in Minuten	Peripherer Diastolischer Blutdruck						E-Zigarette ohne Nikotin	
	Zigarette		JUUL		IQOS		Mittelwert	SEM
-5	64,9750	0,8019	65,5500	1,4391	64,3500	1,7981	65,5000	1,9365
0	75,3375	1,2373	73,2000	1,4539	77,9000	3,1564	69,6000	2,4488
5	74,4375	1,1504	71,5500	1,5415	76,0000	2,3609	69,3000	1,2796
10	72,8750	0,9554	70,9000	1,8222	74,7000	2,2161	70,1500	1,7203
15	70,6375	0,8513	69,4500	1,8027	72,4000	1,7776	68,5500	1,7403
30	68,6250	0,9489	71,0000	2,7338	67,4500	1,7190	67,1000	1,4989
35	68,4872	0,9251	68,3000	2,2232	68,8500	1,5480	66,0000	1,6977
40	69,7662	1,0316	68,7895	2,3038	71,2000	2,0921	67,4444	2,0804
45	69,7215	1,1671	66,2500	2,0351	73,8500	2,4119	66,1579	1,7791
50	69,3875	0,9519	66,8500	2,1279	70,8000	2,0706	68,2000	1,7511
55	68,3462	0,9054	65,5000	1,5140	69,3500	2,2364	67,8333	1,7438
60	66,7750	1,0636	64,8000	1,6216	67,5500	2,9811	66,0000	1,7652
75	67,0750	1,0971	66,4500	2,3814	66,6000	1,5684	66,0000	1,6983

Tabelle 14: Peripherer Diastolischer Blutdruck - Mittelwert und SEM in mmHg

Peripherer Diastolischer Blutdruck			
Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Signifikanz	Mauchly-Test auf Sphärizität	
		Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,013	0,064	0,016
Zeitpunkt	0,014	0,002	0,000
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,044	-	0,024

Tabelle 15: Peripherer Diastolischer Blutdruck - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test

Peripherer Diastolischer Blutdruck				
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen				
1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	0,060	1,000	0,010
JUUL	0,060	-	1,000	1,000
IQOS	1,000	1,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	0,010	1,000	1,000	-

Tabelle 16: Peripherer Diastolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Peripherer Diastolischer Blutdruck

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte

1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt												
	T-5	T0	T5	T10	T15	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T75
T-5	-	0,000	0,000	0,000	0,001	0,053	0,346	0,046	0,038	0,105	0,662	1,000	1,000
T0	0,000	-	1,000	1,000	0,138	0,122	0,102	0,026	0,019	0,029	0,021	0,003	0,003
T5	0,000	1,000	-	1,000	0,320	0,106	0,147	0,154	0,069	0,188	0,009	0,026	0,003
T10	0,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	0,894	1,000	0,711	1,000	0,061	0,002	0,001
T15	0,001	0,138	0,320	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,135	0,046
T30	0,053	0,122	0,106	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T35	0,346	0,102	0,147	0,894	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T40	0,046	0,026	0,154	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	0,605	0,384
T45	0,038	0,019	0,069	0,711	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	0,252
T50	0,105	0,029	0,188	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	0,120
T55	0,662	0,021	0,009	0,061	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	0,842
T60	1,000	0,003	0,026	0,002	0,135	1,000	1,000	0,605	1,000	1,000	1,000	-	1,000
T75	1,000	0,003	0,003	0,001	0,046	1,000	1,000	0,384	0,252	0,120	0,842	1,000	-

Tabelle 17: Peripherer Diastolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Peripherer Diastolischer Blutdruck

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-5	63,94	1,44	60,90	66,99
	T0	81,00	2,03	76,70	85,30
	T5	80,65	3,28	73,68	87,61
	T10	75,71	1,71	72,09	79,32
	T15	72,06	1,56	68,75	75,36
	T30	68,59	1,31	65,80	71,38
	T35	70,41	2,03	66,11	74,71
	T40	70,47	1,42	67,47	73,47
	T45	70,47	1,53	67,23	73,71
	T50	71,82	1,44	68,77	74,88
	T55	70,12	1,66	66,59	73,64
	T60	67,82	1,64	64,34	71,31
	T75	66,59	1,97	62,40	70,77
JUUL	T-5	65,12	1,51	61,92	68,32
	T0	73,82	1,55	70,55	77,10
	T5	71,18	1,60	67,79	74,56
	T10	70,29	1,81	66,46	74,13
	T15	69,24	1,79	65,43	73,04
	T30	71,53	3,10	64,95	78,11
	T35	68,88	2,57	63,43	74,34
	T40	69,59	2,41	64,47	74,70
	T45	67,06	2,22	62,36	71,76
	T50	67,12	2,40	62,02	72,21
	T55	64,88	1,46	61,79	67,98
	T60	64,71	1,71	61,08	68,34
	T75	64,71	1,63	61,24	68,17
IQOS	T-5	63,29	1,73	59,62	66,97
	T0	78,71	3,58	71,11	86,30
	T5	75,94	2,58	70,47	81,41
	T10	73,47	2,26	68,68	78,26
	T15	72,29	2,05	67,96	76,63
	T30	67,18	1,90	63,14	71,21
	T35	68,71	1,59	65,33	72,09
	T40	70,76	2,33	65,83	75,69
	T45	73,65	2,67	67,99	79,31
	T50	70,29	2,34	65,32	75,26
	T55	69,24	2,43	64,09	74,38
	T60	66,59	2,99	60,24	72,94
	T75	66,35	1,67	62,81	69,90
E-Zigarette ohne Nikotin	T-5	65,76	1,89	61,76	69,77
	T0	70,18	2,70	64,45	75,90
	T5	70,24	1,20	67,70	72,77
	T10	71,00	1,77	67,24	74,76
	T15	68,71	1,86	64,77	72,64
	T30	67,59	1,47	64,48	70,69
	T35	66,53	1,71	62,90	70,16
	T40	67,82	2,17	63,22	72,42
	T45	66,82	1,92	62,76	70,89
	T50	68,29	1,92	64,23	72,36
	T55	67,82	1,85	63,90	71,74
	T60	66,35	1,64	62,87	69,84
	T75	65,94	1,72	62,29	69,59

Tabelle 18: Peripherer Diastolischer Blutdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit - Mittelwert und SEM in mmHg

Peripherer Pulsdruck									
	Zigarette		JUUL		IQOS		E-Zigarette ohne Nikotin		
Zeit in Minuten	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
-5	44,0750	1,0890	44,4500	2,3547	42,7500	1,6525	42,6500	2,5826	
0	42,3625	1,2124	44,7500	2,4418	43,6000	2,8464	40,0500	2,2165	
5	43,2125	1,2025	45,4000	2,1168	42,6000	2,9942	42,6500	2,3745	
10	44,3500	1,2107	44,5000	2,7130	43,6500	2,6410	43,1500	2,7494	
15	44,1375	1,1252	45,3000	2,0482	43,6000	2,5705	43,9500	2,3480	
30	43,1500	1,4291	42,0500	3,3257	42,0000	2,6198	44,4500	3,2755	
35	44,5513	1,1150	44,1500	2,1217	44,5500	2,2331	45,6667	2,6383	
40	44,3247	1,2681	42,9474	2,3982	42,9000	2,5380	45,7222	3,0484	
45	43,9747	1,2804	46,9500	2,4543	41,3500	2,2979	45,5263	1,9047	
50	43,8500	1,3249	41,9000	2,5099	44,7500	2,5791	44,0000	2,6157	
55	45,4103	1,1134	46,5000	2,3858	46,1000	2,5904	44,7778	1,7741	
60	46,2750	1,3399	47,6000	2,9730	44,6000	3,0231	46,1000	2,0012	
75	45,1375	1,1497	44,4000	2,6571	46,1500	2,0252	45,4000	2,1489	

Tabelle 19: Peripherer Pulsdruck - Mittelwert und SEM in mmHg

Peripherer Pulsdruck			
	Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Mauchly-Test auf Sphärizität	
	Signifikanz	Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,045	0,047	0,750
Zeitpunkt	0,032	0,000	0,130
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,047	-	0,834

Tabelle 20: Peripherer Pulsdruck - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test

Peripherer Pulsdruck				
Signifikanz des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen				
1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	1,000	1,000	1,000
JUUL	1,000	-	1,000	1,000
IQOS	1,000	1,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	1,000	1,000	1,000	-

Tabelle 21: Peripherer Pulsdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Peripherer Pulsdruck

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte

1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt												
	T-5	T0	T5	T10	T15	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T75
T-5	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T0	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T5	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T10	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T15	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T30	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T35	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T40	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T45	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000
T50	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000
T55	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000
T60	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,605	1,000	1,000	1,000	-	1,000
T75	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-

Tabelle 22: Peripherer Pulsdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Peripherer Pulsdruck

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-5	47,53	2,18	42,92	52,14
	T0	40,06	2,50	34,76	45,35
	T5	41,24	2,74	35,43	47,04
	T10	45,82	2,23	41,09	50,55
	T15	45,65	2,53	40,28	51,02
	T30	45,24	2,65	39,61	50,86
	T35	45,94	2,04	41,62	50,26
	T40	46,65	2,52	41,29	52,00
	T45	46,29	2,74	40,48	52,10
	T50	45,59	3,49	38,18	53,00
	T55	44,29	2,16	39,71	48,88
	T60	47,53	3,21	40,72	54,34
T75	45,94	2,77	40,06	51,82	
JUUL	T-5	44,65	2,64	39,06	50,24
	T0	45,29	2,83	39,29	51,29
	T5	45,88	2,47	40,65	51,11
	T10	45,47	3,13	38,84	52,11
	T15	45,65	2,18	41,03	50,26
	T30	41,59	3,92	33,29	49,89
	T35	44,82	2,37	39,80	49,85
	T40	43,53	2,60	38,02	49,04
	T45	47,41	2,87	41,32	53,50
	T50	42,59	2,82	36,62	48,56
	T55	47,00	2,80	41,07	52,93
	T60	48,88	3,34	41,80	55,97
T75	46,65	2,59	41,15	52,14	
IQOS	T-5	42,88	1,91	38,83	46,93
	T0	43,29	3,33	36,24	50,35
	T5	42,82	3,43	35,55	50,09
	T10	46,47	2,21	41,79	51,15
	T15	43,24	2,89	37,12	49,36
	T30	42,59	2,75	36,76	48,42
	T35	45,24	2,53	39,88	50,59
	T40	42,76	2,98	36,45	49,08
	T45	42,18	2,58	36,70	47,65
	T50	45,88	2,71	40,14	51,63
	T55	47,24	2,96	40,96	53,51
	T60	44,65	3,54	37,15	52,14
T75	46,82	2,32	41,90	51,75	
E-Zigarette ohne Nikotin	T-5	43,41	3,01	37,03	49,79
	T0	40,00	2,59	34,51	45,49
	T5	42,76	2,76	36,90	48,63
	T10	44,59	3,03	38,16	51,02
	T15	45,59	2,43	40,44	50,74
	T30	44,12	3,84	35,97	52,26
	T35	46,29	2,72	40,53	52,06
	T40	46,24	3,19	39,48	52,99
	T45	46,12	2,06	41,74	50,50
	T50	45,12	2,97	38,83	51,41
	T55	44,88	1,88	40,90	48,86
	T60	47,24	2,18	42,62	51,85
T75	45,94	2,46	40,72	51,16	

Tabelle 23: Peripherer Pulsdruck - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit - Mittelwert und SEM in mmHg

Zeit in Minuten	Herzfrequenz							
	Zigarette		JUUL		IQOS		E-Zigarette ohne Nikotin	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
-5	70,7750	1,1556	70,6000	2,0589	69,9500	2,1231	71,2000	2,8225
0	78,4625	1,5039	77,4500	2,3924	80,3000	2,8655	69,0000	2,7155
5	75,8250	1,3100	74,7500	2,2087	75,9500	2,7256	71,0000	2,4815
10	73,8625	1,1967	70,4000	2,0640	75,0000	2,6278	70,1000	2,3585
15	71,5125	1,1021	70,5000	1,9500	71,1000	2,0773	69,6000	2,4702
30	70,1000	1,2789	70,1500	2,7370	70,0000	2,6218	68,5500	2,5899
35	69,0897	1,1884	68,6500	2,2115	68,7500	2,1835	67,3333	2,6911
40	70,0390	1,0902	69,8947	2,3257	71,2500	2,2441	69,5000	2,3588
45	68,3418	1,1559	67,1000	1,8237	69,4500	2,7677	66,2105	2,4032
50	67,6750	1,0225	66,8000	1,8940	66,9000	2,0338	68,9500	2,6482
55	66,3205	1,1213	64,6000	1,9458	65,5500	2,1722	65,5000	2,7131
60	67,8250	1,2411	65,1000	2,4686	69,1500	2,8748	68,0500	2,7914
75	66,9125	1,1882	64,3000	2,6785	68,3000	2,3046	67,4000	2,6491

Tabelle 24: Herzfrequenz - Mittelwert und SEM in Schläge pro Minute

Herzfrequenz			
	Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Mauchly-Test auf Sphärizität	
	Signifikanz	Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,023	0,045	0,013
Zeitpunkt	0,000	0,011	0,000
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,045	-	0,002

Tabelle 25: Herzfrequenz - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test

Herzfrequenz				
Signifikanz des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen				
1.Versuchsbedingung	2.Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	0,031	1,000	0,054
JUUL	0,031	-	1,000	1,000
IQOS	1,000	1,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	0,054	1,000	1,000	-

Tabelle 26: Herzfrequenz - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Herzfrequenz

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte

1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt												
	T-5	T0	T5	T10	T15	T30	T35	T40	T45	T50	T55	T60	T75
T-5	-	0,001	0,331	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,750	0,441	1,000	1,000
T0	0,001	-	0,762	0,315	0,000	0,000	0,000	0,002	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
T5	0,331	0,762	-	1,000	0,150	0,258	0,005	0,031	0,031	0,010	0,002	0,092	0,003
T10	1,000	0,315	1,000	-	1,000	1,000	0,124	1,000	0,195	0,005	0,002	0,054	0,009
T15	1,000	0,000	0,150	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	0,234	0,004	1,000	0,079
T30	1,000	0,000	0,258	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T35	1,000	0,000	0,005	0,124	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
T40	1,000	0,002	0,031	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	0,293	1,000	1,000
T45	1,000	0,001	0,031	0,195	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000
T50	0,750	0,000	0,010	0,005	0,234	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000
T55	0,441	0,000	0,002	0,002	0,004	1,000	1,000	0,293	1,000	1,000	-	1,000	1,000
T60	1,000	0,000	0,092	0,054	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000
T75	1,000	0,000	0,003	0,009	0,079	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-

Tabelle 27: Herzfrequenz - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Herzfrequenz

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-5	70,59	2,65	64,97	76,21
	T0	86,82	3,11	80,23	93,42
	T5	81,29	3,10	74,73	87,86
	T10	80,53	2,20	75,86	85,20
	T15	74,76	2,64	69,16	80,37
	T30	70,47	2,12	65,97	74,97
	T35	70,53	2,51	65,20	75,85
	T40	69,24	2,27	64,43	74,04
	T45	69,88	2,52	64,53	75,23
	T50	67,71	1,74	64,01	71,40
	T55	69,88	2,52	64,54	75,23
	T60	68,35	1,90	64,32	72,39
	T75	67,88	2,14	63,35	72,41
JUUL	T-5	70,29	2,25	65,52	75,07
	T0	77,00	2,74	71,20	82,80
	T5	74,12	2,52	68,77	79,47
	T10	70,18	2,32	65,26	75,10
	T15	70,41	2,19	65,76	75,06
	T30	69,71	3,11	63,12	76,29
	T35	68,71	2,38	63,67	73,74
	T40	69,41	2,13	64,90	73,93
	T45	67,29	1,88	63,32	71,27
	T50	66,47	2,03	62,16	70,78
	T55	65,35	2,24	60,60	70,10
	T60	65,29	2,77	59,42	71,17
	T75	65,35	2,93	59,14	71,57
IQOS	T-5	70,06	2,51	64,75	75,37
	T0	80,65	3,36	73,53	87,76
	T5	76,18	3,16	69,49	82,87
	T10	74,12	3,04	67,66	80,57
	T15	70,00	2,32	65,09	74,91
	T30	71,41	2,83	65,41	77,41
	T35	68,71	2,55	63,29	74,12
	T40	71,00	2,56	65,58	76,42
	T45	68,94	3,20	62,17	75,71
	T50	66,59	2,36	61,59	71,59
	T55	64,88	2,41	59,78	69,99
	T60	69,53	3,36	62,42	76,64
	T75	68,29	2,62	62,74	73,85
E-Zigarette ohne Nikotin	T-5	71,35	3,25	64,46	78,25
	T0	68,82	3,18	62,09	75,55
	T5	71,18	2,89	65,05	77,31
	T10	70,18	2,69	64,47	75,89
	T15	69,41	2,87	63,32	75,50
	T30	68,71	3,05	62,23	75,18
	T35	67,35	2,85	61,30	73,40
	T40	69,35	2,50	64,06	74,65
	T45	66,41	2,67	60,74	72,08
	T50	67,94	2,92	61,75	74,13
	T55	65,06	2,84	59,04	71,08
	T60	67,06	3,12	60,44	73,68
	T75	66,59	2,88	60,49	72,69

Tabelle 28: Herzfrequenz - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit - Mittelwert und SEM in Schläge pro Minute

Zeit in Minuten	Reaktiver Hyperämie Index							
	Zigarette		JUUL		IQOS		E-Zigarette ohne Nikotin	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
-15	2,3160	0,0596	2,1975	0,1110	2,2665	0,1145	2,3825	0,1573
15	1,9192	0,0530	1,7200	0,0755	1,8950	0,0964	1,8695	0,1174
60	1,9182	0,0510	1,8311	0,0964	1,8310	0,1083	1,9733	0,1063

Tabelle 29: Reaktiver Hyperämie Index - Mittelwerte und SEM

Reaktiver Hyperämie Index			
Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Signifikanz	Mauchly-Test auf Sphärizität	
		Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,022	0,022	0,022
Zeitpunkt	0,004	0,104	-
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,030	0,065	-

Tabelle 30: Reaktiver Hyperämie Index - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test

Reaktiver Hyperämie Index				
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen				
1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	0,024	0,017	1,000
JUUL	0,024	-	0,033	0,041
IQOS	0,032	0,012	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	0,024	0,041	1,000	-

Tabelle 31: Reaktiver Hyperämie Index - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Reaktiver Hyperämie Index			
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte			
1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt		
	T-15	T15	T60
T-15	-	0,000	0,000
T15	0,000	-	0,719
T60	0,000	0,719	-

Tabelle 32: Reaktiver Hyperämie Index - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Reaktiver Hyperämie Index

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-15	2,316	0,060	2,139	2,596
	T15	1,919	0,053	1,859	2,406
	T60	1,918	0,051	1,809	2,269
JUUL	T-15	2,198	0,111	1,790	2,269
	T15	1,720	0,076	1,829	2,438
	T60	1,831	0,096	1,702	2,259
IQOS	T-15	2,267	0,114	1,802	2,357
	T15	1,895	0,096	1,704	2,102
	T60	1,831	0,108	1,779	2,341
E-Zigarette ohne Nikotin	T-15	2,383	0,157	1,898	2,453
	T15	1,870	0,117	1,705	2,249
	T60	1,973	0,106	1,844	2,547

Tabelle 33: Reaktiver Hyperämie Index - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index

Zeit in Minuten	Zigarette		JUUL		IQOS		E-Zigarette ohne Nikotin	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
-15	0,8114	0,0261	0,7640	0,0476	0,7945	0,0492	0,8240	0,0711
15	0,6224	0,0263	0,5242	0,0438	0,6160	0,0494	0,5925	0,0576
60	0,6284	0,0262	0,5984	0,0456	0,5720	0,0584	0,6533	0,0566

Tabelle 34: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index -Mittelwerte und SEM

Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index				
	Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung		Mauchly-Test auf Sphärizität	
	Signifikanz		Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,023		0,062	-
Zeitpunkt	0,000		0,049	0,000
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,037		0,020	0,376

Tabelle 35: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test

Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der
Versuchsbedingungen

1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	0,230	0,491	1,000
JUUL	0,230	-	1,000	0,645
IQOS	0,491	1,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	1,000	0,645	1,000	-

Tabelle 36: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index -
Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter
Betrachtung der Zeitpunkte

1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt		
	T-15	T15	T60
T-15	-	0,000	0,000
T15	0,000	-	1,000
T60	0,000	1,000	-

Tabelle 37: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index –
Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index
Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-15	0,851	0,044	0,757	0,944
	T15	0,709	0,048	0,607	0,812
	T60	0,684	0,056	0,565	0,803
JUUL	T-15	0,797	0,054	0,682	0,912
	T15	0,516	0,045	0,420	0,613
	T60	0,568	0,047	0,468	0,667
IQOS	T-15	0,809	0,052	0,699	0,919
	T15	0,601	0,053	0,487	0,715
	T60	0,552	0,065	0,414	0,690
E-Zigarette ohne Nikotin	T-15	0,889	0,067	0,746	1,031
	T15	0,581	0,058	0,457	0,706
	T60	0,657	0,061	0,527	0,786

Tabelle 38: Natürlicher Logarithmus des Reaktiven Hyperämie Index -
Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Zeit in Minuten	Augmentationsindex							
	Zigarette		JUUL		IQOS		E-Zigarette ohne Nikotin	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
-15	-14,4000	1,0099	-12,8000	1,5738	-15,0500	2,3736	-13,8000	2,2391
15	-9,2500	1,0200	-7,5000	1,8588	-9,2500	2,4451	-10,1000	2,0480
60	-8,8718	1,1990	-7,2105	2,3676	-10,5000	2,4554	-8,8000	2,7024

Tabelle 39: Augmentationsindex - Mittelwerte und SEM

	Augmentationsindex		
	Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Mauchly-Test auf Sphärizität	
	Signifikanz	Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,033	0,039	0,027
Zeitpunkt	0,000	0,067	-
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,078	-	-

Tabelle 40: Augmentationsindex - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test

1. Versuchsbedingung	Augmentationsindex			
	Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen			
	2. Versuchsbedingung			E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	JUUL	IQOS		
Zigarette	-	0,046	1,000	1,000
JUUL	0,046	-	1,000	1,000
IQOS	1,000	1,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	1,000	1,000	1,000	-

Tabelle 41: Augmentationsindex - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

1. Zeitpunkt	Augmentationsindex		
	Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte		
	2. Zeitpunkt		
	T-15	T15	T60
T-15	-	0,000	0,000
T15	0,000	-	1,000
T60	0,000	1,000	-

Tabelle 42: Augmentationsindex - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Augmentationsindex

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-15	-14,833	1,826	-18,686	-10,980
	T15	-8,944	1,846	-12,840	-5,049
	T60	-8,389	2,183	-12,995	-3,783
JUUL	T-15	-12,111	1,664	-15,623	-8,599
	T15	-7,500	1,851	-11,405	-3,595
	T60	-7,222	2,503	-12,503	-1,941
IQOS	T-15	-14,056	2,512	-19,355	-8,756
	T15	-7,833	2,451	-13,005	-2,662
	T60	-9,444	2,609	-14,948	-3,941
E-Zigarette ohne Nikotin	T-15	-13,278	2,455	-18,456	-8,099
	T15	-9,000	2,114	-13,461	-4,539
	T60	-8,111	2,955	-14,345	-1,877

Tabelle 43: Augmentationsindex - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute

Zeit in Minuten	Zigarette		JUUL		IQOS		E-Zigarette ohne Nikotin	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
-15	-17,4375	1,1392	-16,3000	1,6907	-18,4500	2,6926	-17,2500	2,3146
15	-11,8875	1,0910	-10,9500	1,9160	-12,5500	2,6729	-12,8500	2,2115
60	-11,1154	1,2880	-10,3684	2,1834	-12,8000	2,8225	-11,0500	2,9899

Tabelle 44: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schläge pro Minute - Mittelwerte und SEM

Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 bpm

	Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Mauchly-Test auf Sphärizität	
	Signifikanz	Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,044	0,052	-
Zeitpunkt	0,000	0,050	-
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,048	0,008	0,048

Tabelle 45: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Mauchly-Test

Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 bpm
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der
Versuchsbedingungen

1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	0,000	0,000	1,000
JUUL	1,000	-	1,000	0,000
IQOS	0,000	0,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	1,000	1,000	1,000	-

Tabelle 46: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 bpm
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter
Betrachtung der Zeitpunkte

1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt		
	T-15	T15	T60
T-15	-	0,000	0,000
T15	0,000	-	1,000
T60	0,000	1,000	-

Tabelle 47: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 bpm
Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-15	-16,944	2,555	-22,334	-11,555
	T15	-10,389	2,124	-14,870	-5,908
	T60	-9,611	2,372	-14,616	-4,606
JUUL	T-15	-16,111	1,877	-20,071	-12,152
	T15	-10,389	2,090	-14,798	-5,980
	T60	-10,111	2,292	-14,947	-5,275
IQOS	T-15	-17,333	2,841	-23,328	-11,339
	T15	-11,389	2,786	-17,266	-5,512
	T60	-12,111	3,096	-18,644	-5,578
E-Zigarette ohne Nikotin	T-15	-16,944	2,564	-22,353	-11,536
	T15	-11,778	2,323	-16,679	-6,877
	T60	-9,722	3,156	-16,381	-3,064

Tabelle 48: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Zeitpunkt	Cotisol-Konzentration							
	Zigarette		JUUL		IQOS		E-Zigarette ohne Nikotin	
	Cortisol	SEM	Cortisol	SEM	Cortisol	SEM	Cortisol	SEM
T-30	353,50	21,70	358,50	44,80	355,60	47,10	375,50	47,40
T12	332,50	17,10	303,90	33,20	347,60	38,70	366,80	38,20
T120	196,60	11,60	183,00	20,90	207,40	24,00	205,10	20,90

Tabelle 49: Mittelwerte mit Standardfehler der Konzentration des Cortisols im Serum in mmol/l

Cotisol-Konzentration			
Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Signifikanz	Mauchly-Test auf Sphärizität	
		Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,016	0,028	0,037
Zeitpunkt	0,000	0,004	0,000
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,026	0,012	0,002

Tabelle 50: Cortisol-Konzentration - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung

Cotisol-Konzentration				
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen				
1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	0,020	1,000	0,028
JUUL	0,020	-	1,000	1,000
IQOS	1,000	1,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	0,028	1,000	1,000	-

Tabelle 51: Cortisol-Konzentration – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Cotisol-Konzentration			
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte			
1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt		
	T-30	T12	T120
T-30	-	1,000	0,000
T12	1,000	-	0,000
T120	0,000	0,000	-

Tabelle 52: Cortisol-Konzentration – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Cortisol-Konzentration

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-30	324,300	36,274	248,378	400,222
	T12	311,650	25,970	257,295	366,005
	T120	191,050	24,019	140,779	241,321
JUUL	T-30	358,450	44,782	264,721	452,179
	T12	303,850	33,168	234,429	373,271
	T120	183,000	20,937	139,178	226,822
IQOS	T-30	355,550	47,117	256,934	454,166
	T12	347,600	38,697	266,605	428,595
	T120	207,400	23,970	157,231	257,569
E-Zigarette ohne Nikotin	T-30	375,500	47,377	276,339	474,661
	T12	366,750	38,242	286,708	446,792
	T120	205,100	24,855	153,078	257,122

Tabelle 53: Cortisol-Konzentration – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Laborwert	Zigarette		JUUL		IQOS		E-Zigarette ohne Nikotin	
	Zeitpunkt T-30 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T120 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T-30 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T120 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T-30 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T120 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T-30 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T120 Mittelwert SEM
Erythrozyten x10 ¹² /l	4,44	4,32	4,38	4,27	4,41	4,35	4,57	4,36
Leukozyten x10 ⁹ /l	5,84	6,20	5,79	6,71	6,17	7,06	6,06	6,85
Thrombozyten x10 ⁹ /l	253,75	237,55	230,03	238,45	232,90	233,35	252,65	236,90
Unreife Granulozyten x10 ⁹ /l	0,01	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Neutrophile Granulozyten x10 ⁹ /l	3,21	3,59	3,37	3,97	3,60	4,45	3,39	4,34
Eosinophile Granulozyten x10 ⁹ /l	0,15	0,14	0,15	0,15	0,16	0,16	0,16	0,17
Basophile Granulozyten x10 ⁹ /l	0,05	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04
Lymphozyten x10 ⁹ /l	1,94	1,95	1,90	2,00	1,89	1,90	1,97	1,85
Monozyten x10 ⁹ /l	0,46	0,47	0,50	0,52	0,46	0,50	0,48	0,49

Tabelle 54: Laborwerte Blutbild – Mittelwerte und SEM

Leukozytenanzahl im Plasma			
Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Signifikanz	Mauchly-Test auf Sphärizität	
		Signifikanz	Greenhouse- Geisser
Versuchsbedingung	0,108	0,847	-
Zeitpunkt	0,005	-	0,005
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,344	0,018	0,356

Tabelle 55: Leukozytenanzahl im Plasma - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung

Leukozytenanzahl im Plasma				
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen				
1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	1,000	0,137	0,349
JUUL	1,000	-	1,000	1,000
IQOS	0,137	1,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	0,349	1,000	1,000	-

Tabelle 56: Leukozytenanzahl – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Leukozytenanzahl im Plasma		
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte		
1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	
	T-30	T120
T-30	-	0,005
T120	0,005	-

Tabelle 57: Leukozytenanzahl – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Leukozytenanzahl im Plasma

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-30	5,841	0,251	5,315	6,366
	T120	6,202	0,345	5,479	6,925
JUUL	T-30	5,787	0,405	4,938	6,635
	T120	6,710	0,352	5,972	7,447
IQOS	T-30	6,170	0,384	5,365	6,974
	T120	7,064	0,381	6,267	7,860
E-Zigarette ohne Nikotin	T-30	6,058	0,203	5,633	6,483
	T120	6,854	0,350	6,120	7,587

Tabelle 58: Leukozytenanzahl – Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Anzahl der unreifen Granulozyten im Plasma			
Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Signifikanz	Mauchly-Test auf Sphärizität	
		Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,092	0,637	-
Zeitpunkt	0,074	-	0,074
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,075	0,405	-

Tabelle 59: Unreife Granulozyten - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung

Anzahl der unreifen Granulozyten im Plasma

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	0,788	0,085	1,000
JUUL	0,788	-	1,000	1,000
IQOS	0,085	1,000	-	0,986
E-Zigarette ohne Nikotin	1,000	1,000	0,986	-

Tabelle 60: Unreife Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Anzahl der unreifen Granulozyten im Plasma

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte

1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	
	T-30	T120
T-30	-	0,074
T120	0,074	-

Tabelle 61: Unreife Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Anzahl der unreifen Granulozyten im Plasma

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-30	0,012	0,002	0,008	0,016
	T120	0,017	0,002	0,012	0,021
JUUL	T-30	0,014	0,002	0,009	0,018
	T120	0,020	0,002	0,016	0,023
IQOS	T-30	0,020	0,003	0,013	0,026
	T120	0,019	0,003	0,014	0,024
E-Zigarette ohne Nikotin	T-30	0,016	0,002	0,012	0,019
	T120	0,018	0,002	0,012	0,023

Tabelle 62: Unreife Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Plasma

Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung

Mauchly-Test auf Sphärizität

	Signifikanz	Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,031	0,442	-
Zeitpunkt	0,019	-	0,019
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,499	-	-

Tabelle 63: Neutrophile Granulozyten - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung

Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Plasma

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	1,000	0,024	0,688
JUUL	1,000	-	0,764	1,000
IQOS	0,024	0,764	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	0,688	1,000	1,000	-

Tabelle 64: Neutrophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Plasma

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte

1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	
	T-30	T120
T-30	-	0,019
T120	0,019	-

Tabelle 65: Neutrophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Plasma

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-30	3,284	0,230	2,796	3,773
	T120	3,671	0,301	3,032	4,309
JUUL	T-30	3,497	0,306	2,849	4,145
	T120	3,901	0,263	3,343	4,459
IQOS	T-30	3,773	0,301	3,134	4,412
	T120	4,466	0,394	3,630	5,301
E-Zigarette ohne Nikotin	T-30	3,424	0,207	2,985	3,862
	T120	4,132	0,352	3,386	4,879

Tabelle 66: Neutrophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Plasma

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	1,000	1,000	1,000
JUUL	1,000	-	1,000	1,000
IQOS	1,000	1,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	1,000	1,000	1,000	-

Tabelle 67: Eosinophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Plasma

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte

1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	
	T-30	T120
T-30	-	0,323
T120	0,323	-

Tabelle 68: Eosinophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Plasma

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-30	0,160	0,036	0,083	0,237
	T120	0,139	0,030	0,075	0,203
JUUL	T-30	0,162	0,052	0,051	0,273
	T120	0,160	0,047	0,061	0,259
IQOS	T-30	0,171	0,053	0,058	0,283
	T120	0,159	0,051	0,051	0,268
E-Zigarette ohne Nikotin	T-30	0,160	0,045	0,065	0,255
	T120	0,165	0,050	0,060	0,271

Tabelle 69: Eosinophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Anzahl der basophilen Granulozyten im Plasma			
Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung		Mauchly-Test auf Sphärizität	
	Signifikanz	Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,678	0,076	-
Zeitpunkt	0,021		0,021
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,678	0,305	-

Tabelle 70: Basophile Granulozyten - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung

Anzahl der basophilen Granulozyten im Plasma

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	1,000	1,000	1,000
JUUL	1,000	-	1,000	1,000
IQOS	1,000	1,000	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	1,000	1,000	1,000	-

Tabelle 71: Basophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Anzahl der basophilen Granulozyten im Plasma

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte

1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	
	T-30	T120
T-30	-	0,021
T120	0,021	-

Tabelle 72: Basophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Anzahl der basophilen Granulozyten im Plasma

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-30	0,048	0,006	0,035	0,060
	T120	0,044	0,005	0,032	0,055
JUUL	T-30	0,050	0,007	0,036	0,064
	T120	0,043	0,005	0,032	0,054
IQOS	T-30	0,048	0,006	0,036	0,059
	T120	0,046	0,006	0,033	0,059
E-Zigarette ohne Nikotin	T-30	0,046	0,005	0,036	0,056
	T120	0,044	0,006	0,031	0,056

Tabelle 73: Basophile Granulozyten - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Laborwert	Zigarette		JUUL		IQOS		E-Zigarette ohne Nikotin	
	Zeitpunkt T-30 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T120 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T-30 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T120 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T-30 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T120 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T-30 Mittelwert SEM	Zeitpunkt T120 Mittelwert SEM
IL-2	0,1020 0,0472	0,3715 0,0385	0,1020 0,0472	0,3715 0,0385	0,2175 0,0609	0,5720 0,1620	0,2175 0,0609	0,6125 0,1569
IL-6	0,3750 0,1268	1,1120 0,2402	0,1991 0,0889	0,5210 0,1773	0,2870 0,1445	0,7410 0,1835	0,4525 0,1716	0,6319 0,1804
IL-8	4,3520 0,8329	5,6860 1,0213	4,1460 0,9284	5,3480 1,0289	4,5940 0,8069	5,6020 1,0954	4,6275 0,5315	5,4675 0,7042
TNF- α	10,7220 0,8053	12,3300 0,7786	11,2380 1,5818	12,3110 1,6472	10,9880 0,8886	13,6510 1,0632	10,8938 1,5594	12,7425 1,4310

Tabelle 74: Laborwerte Inflammationsparameter – Mittelwerte und SEM

Konzentration des IL-2 im Plasma			
Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Signifikanz	Mauchly-Test auf Sphärizität	
		Signifikanz	Greenhouse- Geisser
Versuchsbedingung	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Zeitpunkt	< 0,01	-	< 0,01
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	< 0,01	< 0,01	0,159

Tabelle 75: IL-2 im Plasma - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung

Konzentration des IL-2 im Plasma				
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen				
1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	1,000	0,118	0,014
JUUL	1,000	-	0,037	< 0,01
IQOS	0,118	0,037	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	0,014	< 0,01	1,000	-

Tabelle 76: IL-2 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Konzentration des IL-2 im Plasma		
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte		
1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	
	T-30	T120
T-30	-	< 0,01
T120	< 0,01	-

Tabelle 77: IL-2 im Plasma - Post-hoc-Test
unter Betrachtung der Zeitpunkte

Konzentration des IL-2 im Plasma

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-30	0,102	0,022	0,057	0,147
	T120	0,372	0,018	0,335	0,408
JUUL	T-30	0,102	0,022	0,057	0,147
	T120	0,372	0,018	0,335	0,408
IQOS	T-30	0,218	0,028	0,159	0,276
	T120	0,572	0,074	0,416	0,728
E-Zigarette ohne Nikotin	T-30	0,218	0,028	0,159	0,276
	T120	0,613	0,072	0,462	0,763

Tabelle 78: IL-2 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Konzentration des IL-6 im Plasma

	Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Mauchly-Test auf Sphärizität	
	Signifikanz	Signifikanz	Greenhouse- Geisser
Versuchsbedingung	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Zeitpunkt	< 0,01	-	< 0,01
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Tabelle 79: IL-6 im Plasma - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung

Konzentration des IL-6 im Plasma

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	< 0,01	0,069	0,132
JUUL	< 0,01	-	< 0,01	< 0,01
IQOS	0,069	< 0,01	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	0,132	< 0,01	1,000	-

Tabelle 80: IL-6 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Konzentration des IL-6 im Plasma
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte

1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	
	T-30	T120
T-30	-	< 0,01
T120	< 0,01	-

Tabelle 81: IL-6 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Konzentration des IL-6 im Plasma

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-30	0,375	0,058	0,253	0,497
	T120	1,112	0,110	0,881	1,343
JUUL	T-30	0,199	0,041	0,114	0,285
	T120	0,521	0,081	0,351	0,691
IQOS	T-30	0,287	0,066	0,148	0,426
	T120	0,741	0,084	0,565	0,917
E-Zigarette ohne Nikotin	T-30	0,453	0,079	0,288	0,617
	T120	0,632	0,083	0,459	0,805

Tabelle 82: IL-6 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Konzentration des IL-8 im Plasma

	Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Mauchly-Test auf Sphärizität	
	Signifikanz	Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	0,086	< 0,01	0,444
Zeitpunkt	< 0,01	-	< 0,01
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	0,015	< 0,01	< 0,01

Tabelle 83: IL-8 im Plasma - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung

Konzentration des IL-8 im Plasma

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	1,000	1,000	1,000
JUUL	1,000	-	0,243	0,986
IQOS	1,000	0,243	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	1,000	0,986	1,000	-

Tabelle 84: IL-8 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Konzentration des IL-8 im Plasma

Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte

1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	
	T-30	T120
T-30	-	< 0,01
T120	< 0,01	-

Tabelle 85: IL-8 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Konzentration des IL-8 im Plasma

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-30	4,352	0,382	3,552	5,152
	T120	5,686	0,469	4,705	6,667
JUUL	T-30	4,146	0,426	3,254	5,038
	T120	5,348	0,472	4,360	6,336
IQOS	T-30	4,594	0,370	3,819	5,369
	T120	5,602	0,503	4,550	6,654
E-Zigarette ohne Nikotin	T-30	4,628	0,244	4,117	5,138
	T120	5,468	0,323	4,791	6,144

Tabelle 86: IL-8 im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

Konzentration des TNF-α im Plasma			
Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung	Signifikanz	Mauchly-Test auf Sphärizität	
		Signifikanz	Greenhouse-Geisser
Versuchsbedingung	< 0,01	< 0,01	0,464
Zeitpunkt	< 0,01	-	< 0,01
Versuchsbedingung x Zeitpunkt	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Tabelle 87: TNF- α im Plasma - Mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung

Konzentration des TNF-α im Plasma				
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Versuchsbedingungen				
1. Versuchsbedingung	2. Versuchsbedingung			
	Zigarette	JUUL	IQOS	E-Zigarette ohne Nikotin
Zigarette	-	1,000	0,025	1,000
JUUL	1,000	-	0,996	1,000
IQOS	0,025	0,996	-	1,000
E-Zigarette ohne Nikotin	1,000	1,000	1,000	-

Tabelle 88: TNF- α im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Versuchsbedingungen

Konzentration des TNF-α im Plasma		
Signifikanzen des Post-hoc-Tests nach Bonferroni unter Betrachtung der Zeitpunkte		
1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	
	T-30	T120
T-30	-	< 0,01
T120	< 0,01	-

Tabelle 89: TNF- α im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Zeitpunkte

Konzentration des TNF- α im Plasma

Post-hoc-Test nach Bonferroni: Interaktion von Versuchsbedingung und Zeit

Versuchsbedingung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Zigarette	T-30	10,722	0,370	9,949	11,495
	T120	12,330	0,357	11,582	13,078
JUUL	T-30	11,238	0,726	9,719	12,757
	T120	12,311	0,756	10,729	13,893
IQOS	T-30	10,988	0,408	10,135	11,841
	T120	13,651	0,488	12,630	14,672
E-Zigarette ohne Nikotin	T-30	10,894	0,716	9,396	12,391
	T120	12,743	0,657	11,368	14,117

Tabelle 90: TNF- α im Plasma - Post-hoc-Test unter Betrachtung der Interaktion von Versuchsbedingung und Zeitpunkt

8 Danksagung

Mein Dank geht an erster Stelle an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Daniel Drömann, für die Möglichkeit, diese abwechslungsreiche Arbeit durchzuführen.

Insbesondere möchte ich mich bei ihm für das Vertrauen bedanken, mich als Studentin in die Projekte der Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik III für Pneumologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein des Campus Lübeck zu integrieren.

Ein weiterer großer Dank geht an meinen Doktorarbeitsbetreuer, Herrn PD Dr. med. Klaas Franzen, der mich in vielerlei Hinsicht unterstützte. Auch möchte ich mich bei Thara Tietz bedanken, die mir mittels der Durchführung der Immunoassays einen wichtigen Teil der praktischen Arbeit im Labor abnahm. Ein weiterer Dank richtet sich an den Klinikdirektor der Medizinische Klinik II für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin des UKSH des Campus Lübeck, Herrn Prof. Dr. med. Ingo Eitel, sowie an Herrn PD Dr. med. Moritz Meusel für die großzügige Bereitstellung des EndoPAT™2000-Gerätes.

Zudem geht mein Dank an die Ärztinnen und Ärzte sowie an das Pflegepersonal der Medizinischen Klinik III des UKSH des Campus Lübeck, die sich mir gegenüber interessiert und unterstützend zeigten, sei es bei erschwerter PVK-Anlage, bei der Suche nach den richtigen Materialien für die Blutentnahmen oder nach den ausgedruckten Laborbefunden meiner Versuchspersonen. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Alfred Michael Marx vom Zentrallabor des UKSH des Campus Lübeck für seine Hilfeleistungen bei Fragen zum Einsenden meiner Laborproben bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Inke König, die mich im Rahmen der Überarbeitung dieser Arbeit bei der Auswertung der Daten und Erläuterung der Statistik geduldig beriet.

Meinen Probandinnen und Probanden sei ebenfalls gedankt für ihre treue Teilnahme an dieser Studie ohne Drop-outs trotz einschränkender Bedingungen, wie dem 24-stündigem Rauchverzicht und dem Ausharren auf einem Stuhl für die Dauer von drei Stunden.

Einen besonders herzlichen Dank möchte ich gegenüber meiner Familie und meinen Freunden aussprechen, die mich von Beginn an in dieser Arbeit bestärkten, sich für die Fortschritte gleichwohl für die Herausforderungen interessierten, immer an mich glaubten und Verständnis für meine intensive Widmung gegenüber dieser Arbeit zeigten.

Meine Großmutter verdient hierbei eine besondere Erwähnung. Dank ihres Zuspruchs entschied ich mich dazu, nach dem Scheitern eines vorbereiteten Antrages für ein Projekt in der Notfallmedizin, mich mit neuem Mut der Thematik der E-Zigarette zu zuwenden.