

Stellungnahme des *Aktionsbündnis Nichttrauchen e.V.* **Nikotinbeutel: ein neues gesundheitsgefährdendes Suchtmittel**

Seite 1 | von 16

Bonn/Berlin 10.08.2021

Nikotin macht süchtig und ist gesundheitsgefährdend. Die von der Tabakindustrie neu eingeführten Nikotinprodukte in Form von Nikotinbeuteln (Nikotin Pouches) auf dem deutschen Markt dienen der Ausweitung des Suchtmittelmarktes. Dem entgegen stehen der vorbeugende Verbraucherschutz und die Gesundheitsinteressen der Bevölkerung.

Das ABNR sieht mit Sorge, dass Tabakkonzerne als Reaktion auf den Rückgang des Zigarettenkonsums und auf die zunehmende Regulierung von Rauchtobakprodukten versuchen, neue Tabak- und Nikotinprodukte auf dem Verbrauchermarkt zu etablieren. Es handelt sich dabei derzeit in erster Linie um oral zu applizierende Nikotinbeutel, wobei das Nikotin aus Tabak gewonnen oder neuerdings auch synthetisch hergestellt wird. Mit weiteren Produktentwicklungen ist zu rechnen (<https://www.bat.com/investorpresentations>; <https://www.pmi.com/investor-relations/press-releases-and-events/investor-day-2021>). Der Markt mit Nikotinbeuteln wächst in den USA sehr schnell. Nach einem Nielsen-Bericht sind die Verkaufszahlen von Nikotinbeuteln in Gemischtwarenläden in der ersten Hälfte des Jahres 2020 um 470 Prozent gestiegen (<https://www.cspdailynews.com/tobacco/nicotine-pouches-tobaccos-fast-growing-subcategory>). Es ist zu befürchten, dass besonders Jugendliche und junge Erwachsene im Fokus dieser Produkte stehen. Nikotinbeutel sollen nun auf E-Zigaretten und Tabakerhitzer folgen. Damit kann das Snus-Verbot (Snus ist rauchloser Tabak) in der EU, das für alle EU-Länder mit Ausnahme von Schweden gilt, umgangen werden. Es ist die Absicht der Tabakkonzerne, diese Nikotinbeutel auf dem deutschen Markt als „Tabakprodukte“ oder eigenständige Produktkategorie zu etablieren (vgl. „Nikotin-Pouches sind keine Lebensmittel“ - <https://www.reemtsma.com/reethink/nikotin-pouches-sind-keine-lebensmittel>). Gerichtsurteile mehrerer deutscher Gerichte (Augsburg, Lüneburg und zuletzt Hamburg) bestätigen die Einstufung von Nikotinbeuteln als Lebensmittel. Als solche wurden sie unter Verweis auf die Gesundheitsschädlichkeit verboten (<https://www.hamburg.de/hu/lebensmittel-und-zoonosen/15087362/verkaufsverbot-nikotinbeutel>). Um ihren Markt und ihre Gewinne stabil zu halten, müssen Tabakkonzerne ihre Produkte möglichst an Dauerkonsument:innen, aber auch an Neukonsument:innen verkaufen. Im vorliegenden Fall geht es um die Ausweitung des Suchtmittelmarktes, denn Nikotin macht schnell abhängig.

Zu Nikotinbeuteln liegen bislang noch keine Studien zum Abhängigkeitspotenzial und möglichen Gesundheitsrisiken vor, jedoch ist die Wirkung der Substanz Nikotin bereits untersucht worden (1).

Sucht durch Nikotin

Seite 2 | von 16

Nikotin wirkt auf bestimmte Hirnareale und macht psychisch und körperlich abhängig. Nikotin steht im Verdacht, eine Einstiegsdroge für weiteren Drogenkonsum zu sein.

Nikotinbeutel enthalten Aromen, Salze, Glycerin, Pflanzenfasern, Feuchthaltemittel, Zucker und bis zu 6 Milligramm/Beutel Nikotin. Daraus lässt sich ableiten, dass Nikotinbeutel – abgesehen vom Tabak – dem schwedischen Snus-Produkt ähnlich sind. Sie werden unter die Lippe geschoben und verbleiben dort für 15 bis 60 Minuten (2,3). Mit dem Blutkreislauf verteilt sich Nikotin im gesamten Körper und aktiviert verschiedenste Prozesse, indem es an einen bestimmten Rezeptortyp bindet. Dieser nikotinsensible (nikotinerge) Rezeptor ist im gesamten Körper verbreitet und wird durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin (ACh) aktiviert (4-6). Im Gehirn beeinflusst die Aktivierung nikotinerger ACh-Rezeptoren die Signalübertragung zwischen Nervenzellen und trägt über komplexe Mechanismen zur Entwicklung der Abhängigkeit und der Entzugssymptome bei. In nicht-neuronalen Zellen löst die Aktivierung nikotinerger ACh-Rezeptoren Prozesse aus, die Differenzierung, Vervielfältigung, Überleben und Wanderung der Zellen beeinflussen.

Entscheidend für die physische Abhängigkeit ist die Wirkung des Nikotins im Gehirn. Es bindet an nikotinerge ACh-Rezeptoren, zu denen dopaminerge Nervenzellen im ventralen tegmentalen Areal (VTA) gehören, und stimuliert dadurch im Nucleus accumbens (NA), dem Belohnungszentrum des Gehirns, die Freisetzung von Dopamin (7). Dopamin ist ein Botenstoff und ermöglicht die Kommunikation zwischen Nervenzellen. Die Dopaminausschüttung wird unterstützt durch die nikotinbedingte Freisetzung weiterer Botenstoffe in diesen Hirnregionen, insbesondere durch GABA (Gamma-Aminobuttersäure) und Glutamat (8,9). Der erhöhte Dopaminlevel im Belohnungszentrum löst ein Wohlgefühl aus. Dies ist der erste Schritt in die Abhängigkeit, denn das Wohlgefühl fördert weiteren Nikotinkonsum (10). Bei wiederholtem Konsum gewöhnt sich das Gehirn an das Nikotin und bildet eine Toleranz aus, die in die physische Abhängigkeit und zu Entzugserscheinungen führt. Infolge chronischer Nikotinzufuhr werden bestehende nikotinerge ACh-Rezeptoren unempfindlicher (Desensibilisierung/Inaktivierung) (11-13). Dadurch wird es immer schwieriger, das Belohnungszentrum zu stimulieren, denn nur hohe Mengen aktivieren einen desensibilisierten oder inaktiven Rezeptor (10,14). Der Toleranz wirkt die vermehrte Bildung neuer nikotinerger ACh-Rezeptoren entgegen (15). Dieser Überschuss an nikotinerger ACh-Rezeptoren ist dosisabhängig und verursacht die Entzugserscheinungen. Sobald eine kritische Anzahl von ACh-Rezeptoren nicht mehr von Nikotin besetzt ist (etwa vier bis sechs Stunden nach dem Nikotinkonsum), wird ein Stress-Hormon (Corticotropin-Releasing Factor, CRF) ausgeschüttet (10,16,17). Dieses aktiviert die erweiterte Amygdala, ein Hirnareal, das entzugstypische Gemütszustände wie Reizbarkeit, Antriebslosigkeit, Bedrücktheit, innere Unruhe und Angst vermittelt

(7,18,19). Die Abhängigkeit nährt sich also anfangs aus dem Wunsch nach dem vor allem beim Rauchen sehr schnell über Dopamin vermittelten Wohlgefühl. Später überwiegt der Wunsch, den Normalzustand wiederherzustellen und körperliche Entzugserscheinungen zu vermeiden (20).

Seite 3 | von 16

Nikotin steht im Verdacht, ein Wegbereiter für weitere Drogenabhängigkeiten zu sein: In westlichen Gesellschaften werden Drogen häufig in einer bestimmten Abfolge konsumiert, angefangen mit Nikotin und Alkohol über Marihuana zu Kokain und anderen illegalen Drogen. Die Gateway-Hypothese geht davon aus, dass diese Sequenz des Drogenkonsums darauf beruht, dass „weiche“ Drogen wie Nikotin „härteren“ Drogen wie Kokain den Weg bereiten. Eine andere Theorie schreibt den Konsum mehrerer Drogen einer durch genetische und Umweltfaktoren bedingten Anfälligkeit für Drogenkonsum und Abhängigkeit zu (21). Verschiedene Tierexperimente unterstützen die Gateway-Hypothese. Epidemiologische Studien legen nahe, dass dieser Mechanismus auch beim Menschen greift: Die Kokainabhängigkeit tritt am häufigsten unter denjenigen Kokainkonsumierenden auf, die vor Beginn des Kokainkonsums bereits Raucher waren. Unter denjenigen, die erst nach dem Kokainkonsum das Rauchen angefangen hatten, waren sehr viel weniger kokainabhängig (22).

Vulnerable Gruppen: Kinder und Jugendliche, Schwangere, chronisch Kranke

Rauchen hat negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft, wird mit Früh- und Totgeburten und auch mit dem Plötzlichen Kindstod in Verbindung gebracht. Es stört die Gehirnentwicklung des Ungeborenen und kann zu späteren Verhaltensstörungen führen. Rauchen erhöht das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Tier- und Zellversuche weisen darauf hin, dass Nikotin hierbei eine Rolle spielt. Nikotin erhöht die Geschwindigkeit des Blutflusses und löst die Aussprossung von Blutgefäßen aus. Über diese beiden Effekte verursacht Nikotin möglicherweise Atherosklerose und trägt zu deren Voranschreiten bei.

In sensiblen Phasen der Gehirnentwicklung werden verstärkt Verbindungen zwischen Nervenzellen geknüpft und spezifische neuronale Schaltkreise gebildet. In dieser Zeit verändert sich das Gehirn besonders stark und ist daher besonders empfindlich. Eine solche sensible Phase ist das Fetalstadium, andere sind Pubertät und junges Erwachsenenalter (27-32). Eine Vielzahl von Tierstudien zeigt, dass Nikotin während der Schwangerschaft neuroteratogen ist, also die Gehirnentwicklung des Ungeborenen schädigt (33-37). Der Plötzliche Kindstod (Sudden Infant Death Syndrom, SIDS) ist die häufigste Todesursache im ersten Lebensjahr und beruht vermutlich auf einer Störung der Atemkontrolle und der Aufwachreaktion. Rauchen während der Schwangerschaft führt bei Säuglingen zu häufigeren Atemstillständen während des Schlafens und einer verminderten Aufwachreaktion darauf (37,38). Schätzungen zufolge beruht ein Drittel aller SIDS-Fälle auf dem Rauchen während der Schwangerschaft (39). Auch der Konsum von rauchlosem Tabak während der Schwangerschaft erhöht bei Säuglingen das Risiko eines

Atemstillstands in vergleichbarem Ausmaß wie der Zigarettenkonsum (40). Umfassende Tierstudien bestätigen eine Rolle für Nikotin bei SIDS (41-44).

Seite 4 | von 16

Rauchen während der Schwangerschaft wird mit Verhaltensstörungen von Kindern wie ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung), Lernstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und dem erhöhten Risiko einer Abhängigkeit in Verbindung gebracht (33). Studien am Menschen zur langfristigen Auswirkung von Nikotin während der Schwangerschaft auf die spätere Kindesentwicklung gibt es nicht. Im Tiermodell ist dieser Einfluss allerdings bestens dokumentiert. Ratten und Mäuse, die im Mutterleib mit Nikotin in Kontakt gekommen sind, zeigen langfristige Veränderungen, die man auch bei Kindern von Raucherinnen findet: Eine veränderte Reaktion auf Nikotin und andere Drogen, veränderte Überlebensfähigkeit von Nervenzellen, gestörte Synapsenbildung, Hyperaktivität, Ängstlichkeit, kognitive Beeinträchtigung und Störungen im Zusammenspiel der Sensorik und Motorik (33,37,43). Die Ergebnisse aus den Tierstudien sprechen stark dafür, dass Nikotin langfristige Störungen verursacht, die mit dem Rauchen während der Schwangerschaft assoziiert werden (33,37,45).

In der Pubertät finden im Gehirn starke Veränderungen statt. So durchlaufen zu Beginn der Pubertät die Hirnstrukturen des limbischen Systems, die für emotionale Verarbeitung verantwortlich sind, eine hormonell ausgelöste Reifung. Im Zuge dieser Reifung entwickeln sich soziale Verhaltensweisen und die Sexualität. Auch noch im jungen Erwachsenenalter verändert sich das Gehirn grundlegend: Strukturen, die höhere kognitive Leistungen steuern, reifen unabhängig von Hormonen, aufgrund von Erfahrungen (46-48). Aus diesem Grund sind Pubertierende zwar starken Emotionen ausgesetzt, verfügen jedoch noch nicht über die kognitiven Fähigkeiten der Selbstkontrolle und der verantwortungsbewussten Entscheidungsfindung. Dieses Ungleichgewicht erklärt adoleszenztypische Charakterzüge wie Gefühlsschwankungen, Impulsivität, leichte Beeinflussbarkeit durch Gleichaltrige sowie ein ausgeprägtes Risikoverhalten, die insgesamt die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass junge Menschen mit abhängig machenden Substanzen experimentieren (49-51). Dementsprechend beginnen die meisten Rauchenden das Rauchen in ihrer Jugend (52). Nikotin wirkt in Heranwachsenden über die Aktivierung nikotinerger ACh-Rezeptoren auf sich entwickelnde Hirnstrukturen und kann so die Reifung emotionaler und kognitiver Prozesse stören (16,42). Dies kann langfristige Folgen haben: Rauchen im Jugendalter wird mit anhaltenden kognitiven Beeinträchtigungen und Verhaltensstörungen assoziiert, die insbesondere das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit betreffen. Tierversuche weisen darauf hin, dass Nikotin für die bei Heranwachsenden beobachteten Effekte verantwortlich sein könnte. In heranwachsenden Ratten verändert Nikotin die neuronale Genexpression besonders stark, verursacht strukturelle und funktionelle Änderungen im Gehirn und beeinflusst das Verhalten der Tiere langfristig (42,53,54).

Die Lungenentwicklung beginnt im Embryonalstadium und zieht sich bis in das junge Erwachsenenalter hinein. Rauchen während der Schwangerschaft schädigt die Lunge des Ungeborenen und stört dadurch die Lungenentwicklung bis in die Kindheit und darüber hinaus (33,45). Studien an verschiedenen Tieren – unter anderem an Rhesusaffen, deren Lungenentwicklung der des Menschen ähnelt – deuten darauf hin, dass Nikotin im Zigarettenrauch mitverantwortlich ist für die gestörte Lungenentwicklung von Kindern, die als Ungeborene Tabakrauch ausgesetzt waren (33). Nikotin bindet in der Lunge des ungeborenen Kindes an ACh-Rezeptoren diverser Zellen der Atemwege (54). In ungeborenen Rhesusaffen führt die Aktivierung solcher Zellen durch Nikotin zur Veränderung der Elastizität der Lunge (55-59). Die genauen molekularen Mechanismen, über die Nikotin die Lungenentwicklung beeinflusst, sind noch ungeklärt.

Einige Zellen des Immunsystems (Lymphozyten, Makrophagen und Dendritische Zellen) tragen nikotinsensible ACh-Rezeptoren, die normalerweise vom körpereigenen Acetylcholin aktiviert werden, das dadurch die Immunantwort reguliert. Die Ausschüttung des körpereigenen Acetylcholins in das Kreislaufsystem kann durch Nikotin angeregt werden. Doch Nikotin kann auch selbst wie Acetylcholin wirken und Immunzellen direkt aktivieren (60-64). Über die ACh-Rezeptoren beeinflusst Nikotin die Entwicklung unreifer und die Aktivierung ausgereifter Immunzellen. Darüber hinaus steuert Nikotin die Anzahl der ACh-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und somit die Empfindlichkeit der Zelle gegenüber Acetylcholin und Nikotin. Lymphozyten im Blut von Rauchenden tragen mehr ACh-Rezeptoren als Lymphozyten im Blut von Nichtrauchenden (65). Im Tierversuch wurde nachgewiesen, dass Nikotin dafür verantwortlich ist (65). Nikotin beeinflusst auch die Verfügbarkeit des Botenstoffs Serotonin im Blut. Serotonin steuert, ebenso wie Acetylcholin, wichtige Prozesse der Immunantwort (66). Über all diese Prozesse kann Nikotin – abhängig von der Menge und der Häufigkeit des Konsums – die Immunantwort sowohl stimulieren als auch unterdrücken (66). Trotz der komplexen und widersprüchlichen Wirkung von Nikotin häufen sich die Hinweise darauf, dass Nikotin die zelluläre Immunantwort vorrangig negativ beeinflusst: Tiere, die mit Nikotin behandelt wurden, sind anfälliger für Viren und Bakterien (67,68).

Rauchende sind häufig anfälliger für Infektionen. In welchem Ausmaß Nikotin zu der Immunschwächung durch das Rauchen beiträgt, ist jedoch schwer nachzuweisen, da der Effekt eines einzelnen Stoffes auf Rauchende nicht von der Wirkung anderer Substanzen im Zigarettenrauch und deren Wechselwirkungen untereinander getrennt werden kann. In der Zellkultur wurde allerdings nachgewiesen, dass Nikotin die Produktion von Zytokinen verringert (66,69,70) Zytokine sind Botenstoffe des Immunsystems und spielen eine wichtige Rolle in Entzündungsprozessen. Infolge eines Zytokinmangels kommt es bei Rauchenden zu abnormalen Entzündungsprozessen, die wahrscheinlich zu der stark erhöhten Anfälligkeit gegenüber Atemwegsinfekten führen (69,70).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache weltweit und verantworten etwa ein Drittel aller Todesfälle (71). Den meisten Herz-Kreislauf-Erkrankungen liegt eine durch Ablagerungen bedingte Verengung und Versteifung der Arterien (Atherosklerose) zugrunde. Das Risiko einer koronaren Herzerkrankung und eines Hirnschlages ist für Rauchende doppelt bis vier Mal so hoch wie für Nichtraucher (45,72). Nikotin steht im Verdacht, das Herz-Kreislauf-System auf zweierlei Art negativ zu beeinflussen: über die Aktivierung des Sympathikus und über die Aktivierung nikotinerger ACh-Rezeptoren der Zellen, die die Blutgefäße bilden. Der Sympathikus ist ein Nervensystem, dessen Aufgabe es ist, den Körper in Stress-Situationen in Handlungsbereitschaft zu versetzen, indem Atmung, Stoffwechsel und Verdauung sowie Blutdruck verändert werden. Nikotin aktiviert den Sympathikus und erhöht dadurch die Stärke und Frequenz des Herzschlags und den Widerstand der Herzkranzgefäße. Dies kann die Geschwindigkeit des Blutflusses steigern und den Blutdruck langfristig erhöhen. Diese Blutströmungseffekte treten beim Menschen nach intravenöser Nikotingabe und nach Anwendung eines Nikotinsprays oder Nikotinkaugummis auf und ähneln den Effekten des Rauchens (73). Langfristiger Bluthochdruck ist ein Risikofaktor für Atherosklerose. Nikotin aktiviert nicht nur den Sympathikus, sondern wirkt auch direkt auf die Blutgefäße. Versuche mit Zellkulturen und mit Tiermodellen zeigen, dass Nikotin an nikotinerge ACh-Rezeptoren von Zellen, die die Blutgefäße bilden, bindet. Nikotin beeinflusst die Vervielfältigung, die Differenzierung und das Überleben dieser Zellen sowie deren Wanderung innerhalb der Blutgefäße und die Formierung zu neuen Gefäßen. Diese normalerweise durch körpereigenes Acetylcholin ausgelösten Prozesse dienen der Aussprossung der Blutgefäße (Angiogenese). Die durch Nikotin ausgelöste Angiogenese steht im Verdacht, Atherosklerose auszulösen und voranzutreiben. Dabei spielt auch die Wirkung von Nikotin auf Entzündungsprozesse eine Rolle (45,74-77). Mit Studien an Menschen lässt sich die atherosklerotische Wirkung von Nikotin nur schwer nachweisen. Meta-Analysen zur Herz-Kreislauf-Gesundheit von Snus-Konsumierenden zeigen, dass diese ein ähnlich geringes Herzinfarkt-Risiko haben, wie Menschen, die keinerlei Tabak konsumieren (78-81). In einer Verlaufsuntersuchung erhöhte Snus allerdings das Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben (82). Dabei bleibt unklar, ob dieser Effekt dem Nikotin oder anderen Inhaltsstoffen zuzuschreiben ist. Das Schlaganfallrisiko ist bei Snus-Konsumierenden nicht erhöht (83). Auch Nikotinpflaster beeinflussen das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht (84). Selbst bei Rauchenden mit kardiovaskulären Vorerkrankungen konnte nach langanhaltendem Gebrauch von Nikotinkaugummis oder Nikotinplastern kein auf diese Präparate zurückzuführendes erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen festgestellt werden (83). Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass Nikotinpräparate von Rauchenden genutzt werden, um das Rauchen aufzugeben oder den Zigarettenkonsum zu reduzieren. Beim gleichzeitigen Gebrauch von Nikotinpräparaten und Zigaretten verdecken die Effekte des Rauchens (also des Nikotins und anderer Stoffe im Zigarettenrauch) mögliche Effekte des Nikotins in den Präparaten (73). Aussagekräftige Studien zu den Auswirkungen jahrelangen Nikotinkonsums auf

die Gesundheit von ehemaligen Rauchenden und Nichtrauchenden wären aufschlussreich, fehlen jedoch (84). Im Tierversuch hingegen löst Nikotin nachweisbar Atherosklerose aus und unterstützt deren Voranschreiten (75,77,84).

Nikotin beeinflusst die Stoffwechselstörungen Typ-2-Diabetes und Adipositas. Bei Typ-2-Diabetes werden die Körperzellen unempfindlich (resistent) gegen Insulin und die Bauchspeicheldrüse verliert zunehmend die Fähigkeit, ausreichend Insulin zu produzieren. Infolgedessen kann der Blutzuckerspiegel nicht aufrechterhalten werden. Die Ursache der Typ-2-Diabetes liegt wahrscheinlich im Absterben oder in einer Fehlfunktion der insulinabsondernden Zellen (Betazellen). Rauchende haben ein stark erhöhtes Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken (45,85). Auch ein hoher Konsum von Snus ist ein Risikofaktor für Typ-2-Diabetes (86). Auf insulinproduzierenden Zellen befinden sich ACh-Rezeptoren, die durch Nikotin aktiviert werden können (87). In Tierstudien beeinträchtigt sowohl kurz- als auch langfristige Nikotinexposition die Wirkung von Insulin (33,87). Nikotin vermindert die Insulinausschüttung aus menschlichen und tierischen Betazellen. Im Tierversuch vermindert eine Nikotingabe – insbesondere im Fetus oder Neugeborenen – die Funktion der Betazellen und fördert deren Absterben. Möglicherweise trägt Nikotin so auch im Menschen zum fortschreitenden Insulinmangel bei Typ-2-Diabetes bei (33,45). Langdauernder Gebrauch von Nikotinkaugummi ist mit einer vermehrten Insulinproduktion und einer Insulinresistenz assoziiert, einem wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (88). Im Hypothalamus – der Hirnregion, die neben anderen lebenswichtigen Funktionen auch den Appetit und die Gewichtsregulierung steuert – befinden sich viele nikotinerge Acetylcholin-Rezeptoren. Tierversuche weisen darauf hin, dass Nikotinkonsum während der Schwangerschaft die Entwicklung des Hypothalamus im Ungeborenen stört und dadurch zu Übergewicht und Adipositas in der Kindheit führen kann (33,45).

Nikotin und Krebs

Nikotin fördert möglicherweise den Metastasierungsprozess. In Zellkulturversuchen, Gewebe- und Tiermodellen ist Nikotin sowohl krebsauslösend als auch krebsfördernd. Zellkultur- und Tierversuche zeigen, dass Nikotin die Wirksamkeit von Chemo- und Strahlentherapie vermindert.

Die Entstehung von Krebs (Kanzerogenese) ist ein kontinuierlicher und äußerst komplexer Prozess. Dieser wird eingeleitet durch Faktoren, die Veränderungen im Erbgut (Mutationen) auslösen und fortgeführt durch weitere Faktoren, die das Wachstum der veränderten Zellen und schließlich die Krebsentwicklung begünstigen. Zellkulturversuche, Gewebe- und Tiermodelle zeigen, dass Nikotin über mehrere Mechanismen sowohl krebsauslösend als auch krebsfördernd sein kann. Angemessene Humanstudien fehlen (45,89,90). Im Zellkulturversuch löst Nikotin in Konzentrationen, die denen im Blut von Rauchenden ähneln, in isolierten menschlichen weißen Blutkörperchen Schäden am Erbgut aus, die mit einem

Krebsrisiko assoziiert werden. Darüber hinaus schädigt Nikotin das Erbgut von Zellen menschlicher Speicheldrüsen, Nasenschleimhaut und Bronchien. Nikotin trägt zur Kanzerogenese bei, indem es über die Aktivierung der ACh-Rezeptoren Stoffwechselprozesse in der Zelle beeinflusst, die die Entstehung von Onkogenen fördern und Tumorsuppressorgene abschalten. Onkogene sind Gene, die unter bestimmten Bedingungen gesunde Zellen in Krebszellen umwandeln. Tumorsuppressorgene sind Gene, die die Zelle vor diesem Schicksal bewahren, indem sie die unkontrollierte Zellvermehrung verhindern. Eine Nikotinkonzentration, die derjenigen im Blut von Rauchenden entspricht, hemmt den programmierten Zelltod, mit dem sich entartete Zellen aus dem Verkehr ziehen, fördert das Wachstum der Krebszelle und regt die Zellvervielfältigung und die Zellwanderung an. All diese Prozesse werden mit der Krebsentstehung in Verbindung gebracht. Zudem erhöht Nikotin die Beweglichkeit von Zellen und veranlasst die Umwandlung einer Zelle zu einer Krebszelle, die in Nachbargewebe einwandert (hochinvasive Karzinomzelle) und trägt darüber möglicherweise zur Metastasierung bei (45,89,90). Eine Studie an Mäusen zeigt, dass Nikotin auch im lebenden Organismus Krebs auslösen kann: Ein Großteil der Mäuse, denen über zwei Jahre hinweg regelmäßig Nikotin unter die Haut gespritzt wurde, entwickelte Muskelsarcome (92). Dabei entsprach die Dosis dem Nikotinkonsum regelmäßiger Kautabaknutzer. Jedoch zeigen andere Tierversuche, dass die langfristige Aufnahme von Nikotin über das Trinkwasser die Entstehung und das Wachstum von Lungentumoren bei Mäusen nicht fördert. Die Nikotinkonzentration im Blut der Mäuse entsprach der von Menschen, die Nikotinpräparate nutzen.

Bei der Exposition von menschlichen Lungenzellen und Mäuselungen gegenüber E-Zigarettenrauch wurden DNA-Schäden und reduzierte DNA-Reparaturprozesse gefunden (93). In einer weiteren Untersuchung verursachte E-Zigarettenrauch bei Mäusen Adenokarzinome der Lunge und hyperplastische Veränderungen in der Blase (94). Da E-Zigarettenaerosol neben Nikotin weitere Substanzen enthält, darunter auch krebserzeugende, kann die beobachtete kanzerogene Wirkung allerdings nicht mit Sicherheit allein auf das Nikotin zurückgeführt werden.

Nikotin beeinflusst das Krebswachstum. Nikotin verlängert die Lebenszeit von Krebszellen und regt deren Vermehrung und Wanderung an. Darüber hinaus schafft Nikotin eine „krebsfreundliche“ Umgebung. Ein Tumor kann nur weiterwachsen, wenn das Tumorgewebe von eigenen Blutgefäßen durchzogen ist und darüber mehr Nährstoffe und Sauerstoff erhält. Tumorzellen produzieren Moleküle, die die Sprossung bestehender Blutgefäße (Angiogenese) ankurbeln. In Versuchen mit Gewebe aus Lungen-, Brust- und Darmkrebs regt Nikotin die Angiogenese an und verdoppelt so die Wachstumsrate der Tumorgewebe. In Tierversuchen erhöht Nikotin die Anzahl und Größe von Lungentumoren (die vorher durch einen anderen Stoff induziert wurden) und fördert deren Wachstum und Metastasierung. Wird Mäusen dem Menschen entnommenes Tumorgewebe implantiert, fördert Nikotin dessen Wachstumsrate und Verbreitung (90).

Nikotin beeinträchtigt die Krebstherapie. Versuche mit Tumorzellen deuten darauf hin, dass Nikotin den Erfolg von Krebstherapien vermindert. Nikotin hemmt die Wirkung von Chemotherapeutika bei verschiedenen Krebszelllinien und erhöht das Überleben von Lungenkrebszellen, die einer Strahlentherapie unterzogen werden. Auch in Tierversuchen reduzierte Nikotin die Wirksamkeit von Chemo- und Strahlentherapie (91).

Nikotin und Toxizität

Nikotin ist giftig. Die akuten Vergiftungserscheinungen für den Menschen sind dosisabhängig und reichen von Übelkeit und Erbrechen über Atemnot und epileptische Anfälle bis (in seltenen Fällen) zum Tod.

Die giftige Wirkung von Nikotin ist von vielen Faktoren abhängig. Dazu gehören die Art der Einnahme, eine eventuell bestehende Gewöhnung, die Entwicklungsphase (Kind oder Erwachsener) und der Gesundheitszustand der Konsumenten. Daten zur akuten Toxizität von Nikotin, also einer Giftwirkung auf den Organismus innerhalb von Sekunden bis Tagen nach Einnahme, stammen aus Tierversuchen, Vergiftungs-Fallstudien und Studien zu therapeutischen Einsatzmöglichkeiten von Nikotin wie zum Beispiel in der Tabakentwöhnung mit Nikotinplastern. Demnach kann Nikotin zu milden Vergiftungserscheinungen von Übelkeit bis hin zu Erbrechen und, bei stärkerer Exposition, zu Durchfall, erhöhtem Speichelfluss, Verlangsamung der Herzschlagfrequenz und vermehrter Bildung von Atemwegssekreten führen. Schwere Vergiftungserscheinungen sind Atemnot, epileptische Anfälle und Tod (10,47). Tödlich ist eine Nikotinvergiftung allerdings nur sehr selten, da die Aufnahme von Nikotin über den Mund häufig Brechreiz auslöst und somit das Verschlucken einer tödlichen Dosis verhindert. Die verbreitete Annahme, dass die tödliche Dosis Nikotin für einen Menschen bei etwa 60 Milligramm liegt, fußt auf schlecht dokumentierten Selbstversuchen aus den 1850er Jahren. Aus den wenigen Fällen, in denen Menschen aufgrund absichtlicher oder versehentlicher Nikotinaufnahme gestorben sind, kann abgeleitet werden, dass die für den Menschen tödliche Nikotinmenge bei etwa 6,5 bis 13 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht liegt (95). Für einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 60 Kilogramm entspräche demnach die letale Dosis 390 bis 780 Milligramm.

Nikotin und Tabakentwöhnung

Nikotinbeutel sind im Unterschied zu pharmazeutisch geprüften Nikotinersatztherapie-Produkten (NET) kein zur Tabakentwöhnung zugelassenes Mittel. Weltweit werden in keinem Land Nikotinbeutel zur Tabakentwöhnung empfohlen. Studien zur Tabakentwöhnung liegen nicht vor.

NET (Nikotinkaugummi, Nikotininhaler, Nikotinklutschtablette, Nikotinnasalspray, Nikotinmundspray und Nikotinplaster) steigern den Entwöhnungseffekt (96,97) und sollen gemäß der S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit“ im Rahmen

der Tabakentwöhnung angeboten werden (98). Sie werden in der Regel begleitend zur Beratung oder Verhaltenstherapie über den kurzen Zeitraum von 8 bis 12 Wochen angewandt. Nikotinhaltige E-Zigaretten werden zur Tabakentwöhnung nicht empfohlen (98). Von einer Tabakentwöhnung mit rauchlosen Tabakprodukten (Kautabak, Schnupftabak und Snus) wird abgeraten (98).

Seite 10 | von 16

Nikotinbeutel in Schweden

Schweden hat bisher die größte Erfahrung mit tabakhaltigen Nikotinbeuteln (Snus). Tabakfreie Nikotinbeutel sind dort seit 2019 auf dem Markt. Einige der Produkte wie Zyn enthalten Nikotinsalze und bergen damit ein starkes Abhängigkeitspotenzial. Nikotinbeutel werden zunehmend von 14- bis 18-Jährigen konsumiert: 2019 gaben 7 Prozent dieser Altersgruppe den Konsum an, 2020 waren es bereits 19 Prozent. Alarmiert durch diesen Anstieg fand eine Informationskampagne statt, die zu einem leichten Rückgang in diesem Jahr auf 16 Prozent führte (99). Entwöhnungstherapeut:innen und Lehrer:innen berichten, dass viele Heranwachsende stark abhängig sind (100).

Die Schwedische Agentur für Gesundheitstechnologie und Bewertung von Sozial Einrichtungen kam im Jahr 2020 auf Basis von vier skandinavischen Studien zu dem Ergebnis, dass ein Zusammenhang zwischen Snus-Konsum und einem späteren Einstieg in das Tabakrauchen bestehen könnte (101). Es steht zu befürchten, dass für den Konsum von Nikotinbeuteln ein ähnlicher Zusammenhang besteht. Vor dem Hintergrund des starken Anstiegs neuer nikotinhaltiger Konsumartikel legte eine durch die schwedische Regierung beauftragte Studie jetzt detaillierte Empfehlungen vor, um Kinder und junge Menschen vor der Nikotinabhängigkeit durch diese Produkte zu schützen. Dabei wurde besonderer Wert auf das Verbot von Geschmacksstoffen gelegt (102).

Fazit

Im Ergebnis sind die neuen Nikotinprodukte mit einer hohen Suchtgefahr und einem Gesundheitsrisiko verbunden. Insbesondere Jugendliche und junge Menschen müssen vor dem Konsum von Nikotinbeuteln geschützt werden.

Literatur

Seite 11 | von 16

1. Deutsches Krebsforschungszentrum. Gesundheitsrisiko Nikotin. Fakten zum Rauchen, Heidelberg 2015. https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/FzR/FzR_Gesundheitsrisiko_Nikotin_web.pdf
2. Robichaud MO, Seidenberg AB, Byron MJ. Tobacco companies introduce 'tobacco-free' nicotine pouches. *Tob Control*. 2020 Dec;29(e1):e145-e146. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055321. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31753961; PMCID: PMC7239723.
3. Stanfill S, Tran H, S1, Tyx R, Fernandez C, Zhu W, Marynak K, King B, Valentin-Blasini L, Blount BC, Watson C. Characterization of total and unprotonated (free) nicotine content of nicotine pouch products. *Nicotine Tob Res*. 2021, 1-7. doi:10.1093/ntr/ntab030
4. Cardinale A, Nastrucci C, Cesario A, Russo P. Nicotine: specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis. *Crit Rev Toxicol*. 2012 Jan;42(1):68-89. doi: 10.3109/10408444.2011.623150. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22050423.
5. Hurst R, Rollema H, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2013 Jan;137(1):22-54. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.012. Epub 2012 Aug 25. PMID: 22925690.
6. Improgo MR, Tapper AR, Gardner PD. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated mechanisms in lung cancer. *Biochem Pharmacol*. 2011 Oct 15;82(8):1015-21. doi: 10.1016/j.bcp.2011.05.020. Epub 2011 May 27. PMID: 21640716.
7. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2295-303. doi: 10.1056/NEJMra0809890. PMID: 20554984; PMCID: PMC2928221 Benowitz NL (2010) Nicotine addiction. *N Engl J Med* 362: 2295–2303.
8. Balfour DJ, Wright AE, Benwell ME, Birrell CE. The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behav Brain Res*. 2000 Aug;113(1-2):73-83. doi: 10.1016/s0166-4328(00)00202-3. PMID: 10942034.
9. Laviolette SR, van der Kooy D. The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Jan;5(1):55-65. doi: 10.1038/nrn1298. PMID: 14708004.
10. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*. 2005 Nov;8(11):1445-9. doi: 10.1038/nn1578. PMID: 16251986.
11. Batra A. Pharmakologische Aspekte des Nikotins. In: Singer MV, Batra A & Mann K (Hrsg.) *Alkohol und Tabak: Grundlagen und Folgeerkrankungen*. Thieme Verlag, Stuttgart 2011, Kapitel 3.2, Seiten 132-145
12. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2295-303. doi: 10.1056/NEJMra0809890. PMID: 20554984; PMCID: PMC2928221.
13. Wang H, Sun X. Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005 Jun;48(3):420-37. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.09.003. PMID: 15914250.
14. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int J Clin Pract*. 2006 May;60(5):571-6. doi: 10.1111/j.1368-5031.2006.00955.x. PMID: 16700857.
15. Govind AP, Vezina P, Green WN. Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol*. 2009 Oct 1;78(7):756-65. doi: 10.1016/j.bcp.2009.06.011. Epub 2009 Jun 18. PMID: 19540212; PMCID: PMC2728164.
16. George O, Ghozland S, Azar MR, Cottone P, Zorrilla EP, Parsons LH, O'Dell LE, Richardson HN, Koob GF. CRF-CRF1 system activation mediates withdrawal-induced increases in nicotine self-administration in nicotine-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 23;104(43):17198-203. doi: 10.1073/pnas.0707585104. Epub 2007 Oct 5. PMID: 17921249; PMCID: PMC2040467.

17. Grieder TE, Herman MA, Contet C, Tan LA, Vargas-Perez H, Cohen A, Chwalek M, Maal-Bared G, Freiling J, Schlosburg JE, Clarke L, Crawford E, Koebel P, Repunte-Canonigo V, Sanna PP, Tapper AR, Roberto M, Kieffer BL, Sawchenko PE, Koob GF, van der Kooy D, George O. VTA CRF neurons mediate the aversive effects of nicotine withdrawal and promote intake escalation. *Nat Neurosci.* 2014 Dec;17(12):1751-8. doi: 10.1038/nn.3872. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25402857; PMCID: PMC4241147.
18. Koob GF. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory. *Pharmacopsychiatry.* 2009 May;42 Suppl 1(Suppl 1):S32-41. doi: 10.1055/s-0029-1216356. Epub 2009 May 11. PMID: 19434554; PMCID: PMC2739305.
19. Le Moal M, Koob GF. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007 May-Jun;17(6-7):377-93. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.10.006. Epub 2006 Dec 12. PMID: 17169534.
20. Gardner EL. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med.* 2011;30:22-60. doi: 10.1159/000324065. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21508625; PMCID: PMC4549070.
21. Vanyukov MM, Tarter RE, Kirillova GP, Kirisci L, Reynolds MD, Kreek MJ, Conway KP, Maher BS, Iacono WG, Bierut L, Neale MC, Clark DB, Ridenour TA. Common liability to addiction and "gateway hypothesis": theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug and Alcohol Dependence.* 2012 Jun;123 Suppl 1:S3-17. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.12.018.
22. Kandel DB, Kandel ER. A molecular basis for nicotine as a gateway drug. *N Engl J Med.* 2014 Nov 20;371(21):2038-9. doi: 10.1056/NEJMc1411785. PMID: 25409384.
23. Baba S, Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(4):297-304.
24. Wikstrom AK, Cnattingius S, Stephansson O. Maternal use of Swedish snuff (snus) and risk of stillbirth. *Epidemiology.* 2010;21(6):772-8.
25. England LJ, Kim SY, Shapiro-Mendoza CK, Wilson HG, Kendrick JS, Satten GA, et al. Effects of maternal smokeless tobacco use on selected pregnancy outcomes in Alaska Native women: A case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(6):648-55.
26. Gunnerbeck A, Edstedt Bonamy AK, Wikstrom AK, Granath F, Wickstrom R, Cnattingius S. Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations--a population-based cohort study. *PloS One.* 2014;9(1):e84715.
27. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol* 2012;27:297-304. doi: 10.1007/s10654-012-9676-8. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22430122.
28. England LJ, Levine RJ, Mills JL et al. Adverse pregnancy outcomes in snuff users. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:939-43. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00661-6. PMID: 14586330.
29. Wikström AK, Cnattingius S, Stephansson O. Maternal use of Swedish snuff (snus) and risk of stillbirth. *Epidemiology* 2010;21:772-8. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181f20d7e. PMID: 20805750.
30. Sofikitis N, Takenaka M, Kanakas N et al. Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro. *Urological Research* 2000;28:370-375. <https://doi.org/10.1007/s002400000138>.
31. Bublitz MH, Stroud LR. Maternal smoking during pregnancy and offspring brain structure and function: review and agenda for future research. *Nicotine Tob Res.* 2012 Apr;14(4):388-97. doi: 10.1093/ntr/ntr191. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22180574; PMCID: PMC3313781.

32. Goriounova NA, Mansvelter HD. Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Dec 1;2(12):a012120. doi: 10.1101/cshperspect.a012120. PMID: 22983224; PMCID: PMC3543069.
33. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci.* 2010 Aug;116(2):364-74. doi: 10.1093/toxsci/kfq103. Epub 2010 Apr 2. PMID: 20363831; PMCID: PMC2905398.
34. Leslie FM. Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2020 Oct;197:173010. doi: 10.1016/j.pbb.2020.173010. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738256; PMCID: PMC7484459.
35. McGrath-Morrow SA, Gorzkowski J, Groner JA, Rule AM, Wilson K, Tanski SE, Collaco JM, Klein JD. The Effects of Nicotine on Development. *Pediatrics.* 2020 Mar;145(3):e20191346. doi: 10.1542/peds.2019-1346. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32047098; PMCID: PMC7049940.
36. Slotkin TA. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? *Neurotoxicol Teratol.* 2008 Jan-Feb;30(1):1-19. doi: 10.1016/j.ntt.2007.09.002. PMID: 18380035.
37. Pauly JR, Slotkin TA. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. *Acta Paediatr.* 2008 Oct;97(10):1331-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00852.x. Epub 2008 Jun 12. Erratum in: *Acta Paediatr.* 2009 Jan;98(1):208. PMID: 18554275.
38. Sawnani H, Jackson T, Murphy T, Beckerman R, Simakajornboon N. The effect of maternal smoking on respiratory and arousal patterns in preterm infants during sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Mar 15;169(6):733-8. doi: 10.1164/rccm.200305-692OC. Epub 2003 Dec 18. PMID: 14684558.
39. Mitchell EA, Milerad J. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Rev Environ Health.* 2006 Apr-Jun;21(2):81-103. doi: 10.1515/reveh.2006.21.2.81. PMID: 16898673.
40. Gunnerbeck A, Wikström AK, Bonamy AK, Wickström R, Cnattingius S. Relationship of maternal snuff use and cigarette smoking with neonatal apnea. *Pediatrics.* 2011 Sep;128(3):503-9. doi: 10.1542/peds.2010-3811. Epub 2011 Aug 28. PMID: 21873701.
41. Duncan JR, Garland M, Myers MM, Fifer WP, Yang M, Kinney HC, Stark RI. Prenatal nicotine-exposure alters fetal autonomic activity and medullary neurotransmitter receptors: implications for sudden infant death syndrome. *J Appl Physiol (1985).* 2009 Nov;107(5):1579-90. doi: 10.1152/jappphysiol.91629.2008. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19729586; PMCID: PMC2777800.
42. Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther.* 2009 May;122(2):125-39. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.02.003. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19268688; PMCID: PMC2746456.
43. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Jun;285(3):931-45. PMID: 9618392.
44. Slotkin TA, Seidler FJ. Adrenomedullary catecholamine release in the fetus and newborn: secretory mechanisms and their role in stress and survival. *J Dev Physiol.* 1988 Feb;10(1):1-16. PMID: 3280659.
45. 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.* Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. PMID: 24455788.
46. Giedd JN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Jun;1021:77-85. doi: 10.1196/annals.1308.009. PMID: 15251877.

47. Poorthuis RB, Goriounova NA, Couey JJ, Mansvelter HD. Nicotinic actions on neuronal networks for cognition: general principles and long-term consequences. *Biochem Pharmacol.* 2009 Oct 1;78(7):668-76. doi: 10.1016/j.bcp.2009.04.031. Epub 2009 May 6. PMID: 19426718. Seite 14 | von 16
48. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci.* 2003 Mar;6(3):309-15. doi: 10.1038/nn1008. PMID: 12548289.
49. Galvan A, Hare T, Voss H, Glover G, Casey BJ. Risk-taking and the adolescent brain: who is at risk? *Dev Sci.* 2007 Mar;10(2):F8-F14. doi: 10.1111/j.1467-7687.2006.00579.x. PMID: 17286837.
50. Orr DP, Ingersoll GM. The contribution of level of cognitive complexity and pubertal timing to behavioral risk in young adolescents. *Pediatrics.* 1995 Apr;95(4):528-33. PMID: 7700753.
51. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000 Jun;24(4):417-63. doi: 10.1016/s0149-7634(00)00014-2. PMID: 10817843.
52. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2012. PMID: 22876391.
53. England LJ, Bunnell RE, Pechacek TF, Tong VT, McAfee TA. Nicotine and the Developing Human: A Neglected Element in the Electronic Cigarette Debate. *Am J Prev Med.* 2015 Aug;49(2):286-93. doi: 10.1016/j.amepre.2015.01.015. Epub 2015 Mar 17. PMID: 25794473; PMCID: PMC4594223.
54. Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol.* 2015 Aug 15;593(16):3397-412. doi: 10.1113/JP270492. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26018031; PMCID: PMC4560573.
55. Pierce RA, Nguyen NM. Prenatal nicotine exposure and abnormal lung function. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002 Jan;26(1):10-3. doi: 10.1165/ajrcmb.26.1.f225. PMID: 11751198.
56. Fu XW, Spindel ER. Recruitment of GABA(A) receptors in chemoreceptor pulmonary neuroepithelial bodies by prenatal nicotine exposure in monkey lung. *Adv Exp Med Biol.* 2009;648:439-45. doi: 10.1007/978-90-481-2259-2_50. PMID: 19536509; PMCID: PMC2865552.
57. Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuryatov A, Pankow JF, Whitsett JA, Lindstrom J, Spindel ER. Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest.* 1999 Mar;103(5):637-47. doi: 10.1172/JCI5232. PMID: 10074480; PMCID: PMC408124.
58. Sekhon HS, Keller JA, Proskocil BJ, Martin EL, Spindel ER. Maternal nicotine exposure upregulates collagen gene expression in fetal monkey lung. Association with alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002 Jan;26(1):31-41. doi: 10.1165/ajrcmb.26.1.4170. PMID: 11751201.
59. Stocks J, Dezateux C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology.* 2003 Sep;8(3):266-85. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00478.x. PMID: 14528876.
60. Middlebrook AJ, Martina C, Chang Y, Lukas RJ, DeLuca D. Effects of nicotine exposure on T cell development in fetal thymus organ culture: arrest of T cell maturation. *J Immunol.* 2002 Sep 15;169(6):2915-24. doi: 10.4049/jimmunol.169.6.2915. PMID: 12218105.
61. Skok M, Grailhe R, Changeux JP. Nicotinic receptors regulate B lymphocyte activation and immune response. *Eur J Pharmacol.* 2005 Jul 11;517(3):246-51. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.05.011. PMID: 15963492.

62. Skok MV, Grailhe R, Agenes F, Changeux JP. The role of nicotinic receptors in B-lymphocyte development and activation. *Life Sci.* 2007 May 30;80(24-25):2334-6. doi: 10.1016/j.lfs.2007.02.005. Epub 2007 Feb 20. PMID: 17363009.
63. Skok MV, Kalashnik EN, Koval LN, Tsetlin VI, Utkin YN, Changeux JP, Grailhe R. Functional nicotinic acetylcholine receptors are expressed in B lymphocyte-derived cell lines. *Mol Pharmacol.* 2003 Oct;64(4):885-9. doi: 10.1124/mol.64.4.885. PMID: 14500745.
64. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2003 Jan 23;421(6921):384-8. doi: 10.1038/nature01339. Epub 2002 Dec 22. PMID: 12508119.
65. Cormier A, Paas Y, Zini R, Tillement JP, Lagrue G, Changeux JP, Grailhe R. Long-term exposure to nicotine modulates the level and activity of acetylcholine receptors in white blood cells of smokers and model mice. *Mol Pharmacol.* 2004 Dec;66(6):1712-8. doi: 10.1124/mol.104.000463. Epub 2004 Sep 21. PMID: 15383622.
66. Cloëz-Tayarani I, Changeux JP. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective. *J Leukoc Biol.* 2007 Mar;81(3):599-606. doi: 10.1189/jlb.0906544. Epub 2006 Nov 15. PMID: 17108054.
67. Geng Y, Savage SM, Johnson LJ, Seagrave J, Sopori ML. Effects of nicotine on the immune response. I. Chronic exposure to nicotine impairs antigen receptor-mediated signal transduction in lymphocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995 Dec;135(2):268-78. doi: 10.1006/taap.1995.1233. PMID: 8545837.
68. Sopori ML, Kozak W, Savage SM, Geng Y, Soszynski D, Kluger MJ, Perryman EK, Snow GE. Effect of nicotine on the immune system: possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms. *Psychoneuroendocrinology.* 1998 Feb;23(2):189-204. doi: 10.1016/s0306-4530(97)00076-0. PMID: 9621398.
69. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 8;164(20):2206-16. doi: 10.1001/archinte.164.20.2206. PMID: 15534156.
70. Stämpfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2009 May;9(5):377-84. doi: 10.1038/nri2530. PMID: 19330016.
71. World Health Organization. WHO Fact Sheet 2021 Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
72. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General.* Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. PMID: 21452462.
73. Benowitz NL. The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. *Prev Med.* 1997 Jul-Aug;26(4):412-7. doi: 10.1006/pmed.1997.0175. PMID: 9245658.
74. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol.* 2013 Apr;10(4):219-30. doi: 10.1038/nrcardio.2013.8. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23380975.
75. Heesch C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, Tsao PS, Johnson FL, Cooke JP. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med.* 2001 Jul;7(7):833-9. doi: 10.1038/89961. PMID: 11433349.
76. Yoshiyama S, Chen Z, Okagaki T, Kohama K, Nasu-Kawaharada R, Izumi T, Ohshima N, Nagai T, Nakamura A. Nicotine exposure alters human vascular smooth muscle cell phenotype from a contractile to a synthetic type. *Atherosclerosis.* 2014 Dec;237(2):464-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.019. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25463075.
77. Zhang G, Marshall AL, Thomas AL, Kernan KA, Su Y, LeBoeuf RC, Dong XR, Tchao BN. In vivo knockdown of nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 1$ diminishes aortic atheroscle-

- rosis. *Atherosclerosis*. 2011 Mar;215(1):34-42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.057.
78. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis *BMJ* 2009; 339 :b3060 doi:10.1136/bmj.b3060
79. Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, Bellocco R, Eriksson M, Hallqvist J, Hedblad B, Jansson JH, Nilsson P, Pedersen N, Trolle Lagerros Y, Ostergren PO, Magnusson C. Use of snus and acute myocardial infarction: pooled analysis of eight prospective observational studies. *Eur J Epidemiol*. 2012 Oct;27(10):771-9. doi: 10.1007/s10654-012-9704-8. Epub 2012 Jun 22. PMID: 22722951.
80. Hergens MP, Galanti R, Hansson J, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, Bellocco R, Eriksson M, Fransson EI, Hallqvist J, Jansson JH, Knutsson A, Pedersen N, Lagerros YT, Ostergren PO, Magnusson C. Use of Scandinavian moist smokeless tobacco (snus) and the risk of atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2014 Nov;25(6) 872-876. doi:10.1097/ede.000000000000169. PMID: 25166877.
81. Lee PN. Circulatory disease and smokeless tobacco in Western populations: a review of the evidence. *Int J Epidemiol*. 2007 Aug;36(4):789-804. doi: 10.1093/ije/dym039. Epub 2007 Jun 25. PMID: 17591642.
82. Timberlake DS, Nikitin D, Johnson NJ, Altekruze SF. A longitudinal study of smokeless tobacco use and mortality in the United States. *Int J Cancer*. 2017 Jul 15;141(2):264-270. doi: 10.1002/ijc.30736. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28411395.
83. Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, Bellocco R, Engström G, Eriksson M, Hallqvist J, Hedblad B, Jansson JH, Pedersen NL, Trolle Lagerros Y, Ostergren PO, Magnusson C. Snus (Swedish smokeless tobacco) use and risk of stroke: pooled analyses of incidence and survival. *J Intern Med*. 2014 Jul;276(1):87-95. doi: 10.1111/joim.12219. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24548296.
84. Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011 Apr;215(2):281-3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.003. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21345436; PMCID: PMC3755365.
85. Xie XT, Liu Q, Wu J, Wakui M. Impact of cigarette smoking in type 2 diabetes development. *Acta Pharmacol Sin*. 2009 Jun;30(6):784-7. doi: 10.1038/aps.2009.49. Epub 2009 May 11. PMID: 19434055; PMCID: PMC4002374.
86. Carlsson S, Andersson T, Araghi M, Galanti R, Lager A, Lundberg M, Nilsson P, Norberg M, Pedersen NL, Trolle-Lagerros Y, Magnusson C. Smokeless tobacco (snus) is associated with an increased risk of type 2 diabetes: results from five pooled cohorts. *J Intern Med*. 2017 Apr;281(4):398-406. doi: 10.1111/joim.12592. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28164394.
87. Yoshikawa H, Hellström-Lindahl E, Grill V. Evidence for functional nicotinic receptors on pancreatic beta cells. *Metabolism*. 2005 Feb;54(2):247-54. doi: 10.1016/j.metabol.2004.08.020. PMID: 15690320.
88. Eliasson B, Taskinen MR, Smith U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation*. 1996 Sep 1;94(5):878-81. doi: 10.1161/01.cir.94.5.878. PMID: 8790020.
89. Shields PG (2011) Long-term nicotine replacement therapy: cancer risk in context. *Cancer Prev Res* 4: 1719-1723
90. Grando SA. Connections of nicotine to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014 Jun;14(6):419-29. doi: 10.1038/nrc3725. Epub 2014 May 15. PMID: 24827506.
91. Sanner T, Grimsrud TK. Nicotine: Carcinogenicity and Effects on Response to Cancer Treatment - A Review. *Front Oncol*. 2015 Aug 31;5:196. doi: 10.3389/fonc.2015.00196. PMID: 26380225; PMCID: PMC4553893.

92. Galitovskiy V, Chernyavsky AI, Edwards RA, Grando SA. Muscle sarcomas and alopecia in A/J mice chronically treated with nicotine. *Life Sci.* 2012 Nov 27;91(21-22):1109-12. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.041. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22521759; PMCID: PMC3407298. Seite 17 | von 1
93. Hyun-Wook Lee, Sung-Hyun Park, Mao-wen Weng, Hsiang-Tsui Wang, William C. Huang, Herbert Lepor, Xue-Ru Wu, Lung-Chi Chen, Moon-shong Tang. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Feb 2018, 115 (7) E1560-E1569; DOI: 10.1073/pnas.1718185115
94. Tang MS, Wu XR, Lee HW, Xia Y, Deng FM, Moreira AL, Chen LC, Huang WC, Lepor H. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Oct 22;116(43):21727-21731. doi: 10.1073/pnas.1911321116. Epub 2019 Oct 7. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Nov 5;116:22884. PMID: 31591243; PMCID: PMC6815158.
95. Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol.* 2014 Jan;88(1):5-7. doi: 10.1007/s00204-013-1127-0. Epub 2013 Oct 4. PMID: 24091634; PMCID: PMC3880486.
96. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 5, Art. No.: CD009329, online veröffentlicht am 31. Mai 2013
97. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub5.
98. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“. AWMF-Register Nr. 076-006. 2020 (Gültig bis 31.12.2025)
99. Stjerna H, Tallberg N. Novusrapport 17276_Uppföljning attityder till rökning 2021_210518
100. Piesinger C. pers. Mitteilung 05.05.2021
101. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services. Associations between the use of snus (moist tobacco) or electronic cigarettes and tobacco smoking. A systematic review. 2020. <https://www.sbu.se/en/publications/sbu-bereder/associations-between-the-use-of-snus-moist-tobacco-or-electronic-cigarettes-and-tobacco-smoking/>.
102. Hårdare regler för nya nikotinprodukter. Stockholm 2021. https://www.regeringen.se/496b22/contentassets/3529f56229ca4a33ac69b8f8e6e30409/sou-2021_22_webb_ny.pdf

Ansprechpartnerin

Dr. Martina Pötschke-Langer
Vorsitzende des ABNR
mpl@abnr.de

Büro Berlin

Schumannstraße 3
10117 Berlin
kracke@abnr.de

Geschäftsstelle Bonn

c/o Deutsche Krebshilfe
Buschstraße 32
53113 Bonn
jesinghaus@abnr.de