



Pharmakologie und Toxikologie

Pharmakologisch/toxikologische Beurteilung der Stellungnahme der Innenraumhygienekommission (IRK) zu elektronischen Zigaretten (E-Zigaretten)

O. Univ.-Prof. Dr. Bernhard-Michael Mayer

Die Innenraumhygienekommission (IRK) hat im Bundesgesundheitsblatt (Band 59, Seite 1660-1661, 2016) eine Stellungnahme zur Raumluftbelastung mit E-Zigaretten veröffentlicht. Von Herrn Dustin Dahmann (Bündnis für Tabakfreien Genuss e.V) wurde ich um Beurteilung der Stellungnahme gebeten. Im folgenden werde ich relevante Passagen anhand aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse diskutieren.

"Die Bundesregierung vertritt die Auffassung, dass E-Zigaretten grundsätzlich unter das Bundesnichtraucherschutzgesetz fallen."

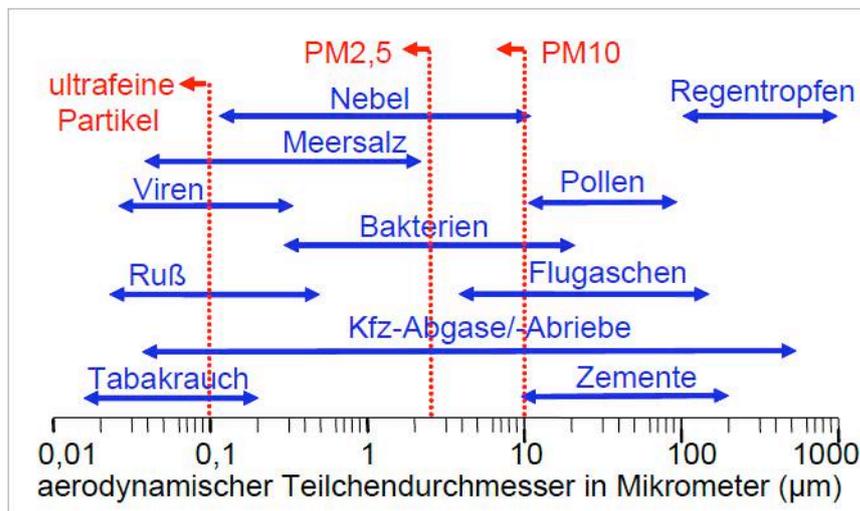
Das Bundesnichtraucherschutzgesetz dient dem Schutz von Nichtrauchern vor den schädlichen Wirkungen von Tabakrauch. Nachdem beim Verdampfen von E-Liquids kein Rauch entsteht, entfällt die schädigende Wirkung von Rauch und demnach auch die Notwendigkeit der Anwendung des Nichtraucherschutzgesetzes. In Anbetracht der klaren Evidenz für die gesundheitliche Unbedenklichkeit des von E-Zigaretten erzeugten und von den Nutzern in die Raumluft abgegebenen Aerosols (siehe unten) ist die Auffassung der Bundesregierung sachlich unbegründet.

Zu dieser Schlussfolgerung gelangte auch ein im Auftrag des Ministeriums für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter in Nordrhein-Westfalen 2012 erstelltes Rechtsgutachten [1] sowie das Oberverwaltungsgericht Münster mit Urteil vom 4. 11. 2014, wonach Sinn und Zweck des Nichtraucherschutzgesetzes eine Erstreckung auf E-Zigaretten nicht rechtfertigen [2].

**"Nach aktuellen Untersuchungsergebnissen des Bayerischen Landesamtes für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit steigen beim Gebrauch von
E-Zigaretten die Raumlufkonzentrationen von feinen (PM_{2,5})
und ultrafeinen Partikeln (UFP) an."**

Die hier angesprochenen Partikel sind fein verteilte Flüssigkeitströpfchen in der Luft. Ein solches Gemisch wird als Aerosol oder Nebel bezeichnet. PM_{2,5} bis PM₁₀ sind die typischen Partikelgrößen in atmosphärischem Nebel (siehe Abb. 1).

Abb. 1: Größenbereiche von Partikeln in der Atmosphäre



Quelle: Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie.
http://www.hlnug.de/fileadmin/dokumente/luft/faltblaetter/PM10_Broschuere.pdf

Im Unterschied zu den festen Partikeln im Verbrennungsrauch, die viele Jahre im Lungengewebe deponiert werden und entzündliche Reaktionen zur Folge haben können, lösen sich flüssige Partikel in Aerosolen bei Kontakt mit Gewebe (Schleimhäute, Lungenepithel) rasch auf. In Abwesenheit gebundener Schadstoffe ist die Inhalation von Aerosolen daher gesundheitlich unbedenklich. Auch das Lüften von Wohnräumen an nebeligen Novembertagen führt zu einem Anstieg der Konzentration derartiger Partikel.

"Die ultrafeinen Partikel dringen bis in die Alveolen der Lunge ein."

Das ist der Zweck der inhalativen Applikation von Wirkstoffen.

"Darüber hinaus lag nach zweistündigem E-Zigaretten-Gebrauch Propylenglykol in der Raumluft in einer Konzentration vor, die den vorläufigen Richtwert I (RW I) von 0,07 mg/m³ [16] um etwa das Dreifache überschritt [8]. Aus Gründen der Vorsorge sollte dies vermieden werden."

Die von Schober *et al.* (Ref. #8) gemessene Konzentration an Propylenglykol von durchschnittlich 0.2 mg/m³ nach intensivem Dampfen in einem kleinen Raum wurde in einer späteren Studie einer anderen Arbeitsgruppe bestätigt [3]. Zur Beurteilung möglicher gesundheitsschädlicher Wirkungen dieser Konzentration verweist die IRK auf den vom Umweltbundesamt vorgeschlagenen vorläufigen Richtwert I von 0.07 mg/m³. Der für Propylenglykol vorgeschlagene Richtwert II beträgt 0.7 mg/m³. In dem von der IRK zitierten Kurzprotokoll (Ref. #16) weist die Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK explizit darauf hin, dass *"die gesundheitliche Bewertung von Propylenglykol in der Innenraumluft nicht abschließend erörtert werden"* konnte, weshalb die Richtwerte als "vorläufig" gekennzeichnet wurden. Die Einschätzung der Arbeitsgruppe beruht im wesentlichen auf der Auslösung von Nasenbluten bei Ratten, einem Symptom das beim Menschen bisher nicht als Nebenwirkung des Dampfens beschrieben wurde.

Die Bedeutung der Richtwerte erläutert das Umweltbundesamt wie folgt [4]:

Richtwert II (RW II) ist ein wirkungsbezogener Wert, der sich auf die gegenwärtigen toxikologischen und epidemiologischen Kenntnisse zur Wirkungsschwelle eines Stoffes unter Einführung von Unsicherheitsfaktoren stützt. Er stellt die Konzentration eines Stoffes dar, bei deren Erreichen beziehungsweise Überschreiten unverzüglich zu handeln ist.

Richtwert I (RW I - Vorsorgerichtwert) beschreibt die Konzentration eines Stoffes in der Innenraumluft, bei der bei einer Einzelstoffbetrachtung nach gegenwärtigem Erkenntnisstand auch dann keine gesundheitliche Beeinträchtigung zu erwarten ist, wenn ein Mensch diesem Stoff lebenslang ausgesetzt ist.

Die von zwei Arbeitsgruppen unabhängig gemessene Konzentration von Propylenglykol (0.2 mg/m³) liegt etwa in der Mitte der beiden (spekulativen) Richtwerte. Nachdem Nicht-raucher nicht lebenslang fortwährend dem Aerosol von E-Zigaretten ausgesetzt sind, ist die Belastung der Raumluft durch Propylenglykol demnach vernachlässigbar.

"In einem Raum mit intensivem E-Zigarettenkonsum kann die Belastung der Raumluft mit PM_{2,5} auf Werte ansteigen, wie sie in Gaststätten mit erlaubtem Zigarettenkonsum gemessen werden bzw. wurden [9]."

In der von der IRK zitierten Studie wurde die PM_{2,5}-Konzentration anlässlich einer E-Zigaretten-Veranstaltung gemessen, bei der 59-86 (!) Leute in einem geschlossenen Raum extensiv gedampft haben. An derartigen "Dampf-Events" nehmen nur aktive Dampfer teil. Abgesehen von der gesundheitlichen Unbedenklichkeit des Einatmens von Nebel, ist das Ergebnis demnach für den Schutz von Nicht-Dampfern irrelevant.

In der folgenden Passage wird von der IRK die angebliche Beeinträchtigung der Gesundheit durch PM_{2,5} in E-Zigarettenaerosolen beschrieben. Als Beleg für die Verursachung von Atemwegs- und Herzkreislauf-Erkrankungen werden zwei Artikel über die Schädlichkeit von industriellem Feinstaub im Zuge von Luftverschmutzung zitiert (Ref. #10 und #11). Nachdem es unwahrscheinlich erscheint, dass die Mitglieder der IRK den grundlegenden Unterschied zwischen Flüssigkeitströpfchen in Nebel und den festen Partikeln in Abgasen von Verbrennungsanlagen nicht kennen, ist diese Passage als vorsätzliche Irreführung der Bundesregierung (und damit der BürgerInnen) zu werten. Der folgende Satz ist besonders bemerkenswert:

"Bei Kindern beeinträchtigt eine Belastung mit PM_{2,5} die Lungenentwicklung."

Für diese unbelegte Behauptung gibt es keine Evidenz. Andernfalls wäre die inhalative Therapie asthmaartiger Symptome von Kindern als ärztlicher Kunstfehler zu bewerten.

"Dabei sind bisher keine Konzentrationen bekannt, unterhalb derer keine Gesundheitsschäden auftreten."

Diese Behauptung widerspricht den Grundgesetzen der Pharmakologie und Toxikologie, wonach die Wirkungen von Stoffen dosisabhängig sind. Wäre die Behauptung korrekt, müsste man an nebeligen Tagen ein bundesweites Ausgehverbot verhängen. Unter Beachtung des Gleichbehandlungsgrundsatzes wäre die Konsequenz aus dieser Sichtweise u.a. auch den Betrieb aller PKW mit Verbrennungsmotoren sofort zu untersagen. Grenzwerte wären nicht ausreichend.

"Obwohl sich die Partikel im E-Zigarettenaerosol in ihrer Beschaffenheit von denen aus der Umwelt und auch denen des Tabakrauchs unterscheiden, ist davon auszugehen, dass sie aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung und Morphologie die Gesundheit beeinträchtigen können [12]."

Nachdem es für diese Behauptung keine Evidenz gibt, zitiert die IRK als Beleg die Ausführungen von Frau Dr. Pötschke-Langer (DKFZ). Wie Flüssigkeitströpfchen aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung und Morphologie die Gesundheit beeinträchtigen

könnten bleibt im Dunkeln. Derartige wissenschaftlich anmutende Formulierungen mögen die Bevölkerung beeindrucken, sind aber inhaltsleere Seifenblasen.

"In der Zellkultur und im Tierversuch konnte jüngst nachgewiesen werden, dass Partikel im Aerosol von E-Zigaretten oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen hervorrufen [13]."

Ref. #13 und ähnliche Arbeiten zur Exposition von kultivierten Zellen und Nagern mit E-Zigarettenaerosolen sind aus einer Vielzahl von Gründen nicht auf das Dampfen durch Menschen übertragbar. Aber selbst wenn das der Fall wäre, wären die Ergebnisse allenfalls für aktiv dampfende Konsumenten relevant und nicht für Dritte. Die Auswirkungen von "Passivdampf" waren nicht Gegenstand der zitierten Studie.

"Entsprechende Untersuchungen am Menschen fehlen bislang."

Diese Behauptung ist falsch. Eine über zwei Jahre laufende Beobachtungsstudie zeigte, dass der Konsum von E-Zigaretten keine nennenswerte Beeinträchtigung der Lungenfunktion von Gesunden bewirkt [5]. Klinische Studien belegen auch, dass der Umstieg auf E-Zigaretten innerhalb kurzer Zeit eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion von Rauchern mit Asthma bronchiale [6, 7] und COPD [8] zur Folge hatte.

"Propylenglykol ist zwar als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen und für den oralen Gebrauch (Aufnahme über den Mund) unbedenklich, zur Auswirkung einer inhalativen Aufnahme gibt es jedoch keine Langzeitstudien am Menschen."

Die Beurteilung dieser Aussage hängt von der Definition von "Langzeitstudie" ab. Nach mittlerweile 50 - 100 Millionen Dampferjahren (Anzahl der regelmäßigen Dampfer x Jahre des Gebrauchs) liegen keinerlei Berichte über ernsthafte Schädigung der Konsumenten durch die Inhalation von E-Zigarettenaerosol vor. Und sowohl publizierte Umfragedaten [9] als auch klinische Studien [5] belegen die gesundheitlichen Vorteile des Umstiegs vom Rauchen auf das Dampfen. Eine vom Bundesgesundheitsministerium geförderte und kürzlich publizierte Umfragestudie ergab, dass sich 83.7 % der befragten Raucher, die auf E-Zigaretten umgestiegen waren, gesundheitlich besser fühlen [10].

Auch in tierexperimentellen Studien hatte die inhalative Verabreichung von Propylenglykol über einen Zeitraum von bis zu 9 Monaten keine nennenswerte toxische Wirkung [11-15]. Tierversuche werden von der IRK aber offenbar nur dann als Beleg herangezogen, wenn die Ergebnisse die Auffassung der Bundesregierung unterstützen.

Nachdem langfristige aktive Inhalation keine nennenswerte Gesundheitsschädigung von Menschen und Labortieren bewirkt, ist Schädigung von Nicht-Dampfern durch passiv über die Raumluft eingeatmetes Propylenglykol mit Sicherheit auszuschließen. Dementsprechend wurde auch die von der deutschen Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) beantragte Neueinstufung und Kennzeichnung von Propylenglykol als Atemwegsirritans von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) abgelehnt [16].

"Angestellte in der Unterhaltungsindustrie, die regelmäßig propylenglykolhaltigen Aerosolen wie Theaternebel ausgesetzt sind, leiden aber häufiger an Atemwegsreizungen und Einschränkungen der Lungenfunktion als nicht exponierte Personen [14]."

In Ref. #14 wird über lokale Irritationen der Atemwege nach Propylenglykol-Exposition berichtet, dauerhafte Schädigung der Lunge wurde aber nicht beobachtet. Außerdem wurde nicht zwischen Fluid- und Ölnebel unterschieden. Aufgrund dieses schwerwiegenden Mangels und anderer methodischer Probleme, v.a. der unzulässigen Extrapolation der Expositionszeit, ist diese Studie kein Beleg für die schädliche Wirkung von Fluidnebel mit Propylenglykol. Zur selben Einschätzung ist offenbar auch die ECHA gelangt [16].

"Vernebeltes Propylenglykol löst bereits bei kurzfristiger Exposition Augen- und Atemwegsirritationen aus [15]."

In der zitierten Studie wurden bei Probanden, die einer Propylenglykol-Konzentration von 309 mg/m^3 ausgesetzt waren, milde ausgeprägte (von den Autoren durchwegs als "slight" bezeichnete) Irritationen beobachtet. Die untersuchte Konzentration ist 1.545-fach höher als die durchschnittliche Propylenglykol-Konzentration in kleinen, stark bedampften Innenräumen (0.2 mg/m^3 ; siehe oben). Die Dosis macht bekanntlich das Gift.

"Im Aerosol der meisten Liquids finden sich auch krebserzeugende Substanzen wie Formaldehyd, Benzol und tabakspezifische Nitrosamine sowie möglicherweise krebserzeugende Substanzen wie Acrolein und Acetaldehyd... Die Komponenten lassen sich in der Raumluft deutlich nachweisen, die Einzelkonzentrationen sind dennoch gering [8]."

Entscheidend ist der letzte Satz. Formaldehyd und viele andere toxische Stoffe lassen sich auch in der Ausatemluft nachweisen [17]. Die angeführten Substanzen liegen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von E-Zigaretten im Aerosol [18], in der Ausatemluft [19] und in der Raumluft [3] in vernachlässigbar geringer Konzentration vor.

"Mehrere Untersuchungen wiesen Nikotin in der Raumluft nach, wenn nikotinhaltige E-Zigaretten konsumiert wurden [12]."

Statt publizierter Messungen der Nikotinkonzentration in der Luft bedampfter Räume zitiert die IRK die Meinung von Frau Dr. Pötschke-Langer (DKFZ). Vermutlich weil die gemessenen extrem niedrigen Nikotinkonzentrationen [3] kein Argument für die angebliche Schädlichkeit geliefert hätten.

"Laut einer Untersuchung des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit führt Nikotin im Aerosol bereits nach nur fünfminütigem E-Zigarettengebrauch bei den Konsumenten zu einer Erhöhung von Stickstoffmonoxid (NO) in der Atemluft [8]. NO entsteht während Entzündungsprozessen der Epithelzellen und gilt als effektiver Anzeiger einer Atemwegsentzündung."

Atemwegsentzündungen von Dampfern sind für den Nichtraucherenschutz irrelevant. Nach 30 Jahren aktiver Forschung auf dem Gebiet der Biologie und Pharmakologie von NO komme ich aber nicht umhin, diese sachlich unhaltbare Behauptung richtig zu stellen.

NO hat vielfältige biologische Wirkungen [20] und wird in den Atemwegen, v.a. in der Nasenschleimhaut, kontinuierlich gebildet. Inhalation von NO-Gas wird seit vielen Jahren zur Therapie des akuten Lungenversagens diskutiert [21], und Wirkstoffe zur Verstärkung der NO-Wirkung sind für die Behandlung der pulmonalen Hypertonie entweder bereits zugelassen (Revatio®) oder in klinischer Prüfung [22]. Die physiologische Exhalation von NO ist bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern erniedrigt [23, 24], vermutlich aufgrund der extrem schnellen, nahezu Diffusions-kontrollierten Reaktion von NO mit Superoxid-Anionen im Tabakrauch [24, 25]. Wie zu erwarten, wird dieser Effekt von oxidativem Stress durch den Umstieg auf E-Zigaretten reversioniert [26].

Die bei entzündlichen Lungenerkrankungen massiv erhöhte Konzentration von NO in der Atemluft beruht auf Expression induzierbarer NO-Synthase, die durch Cytokine ausgelöst wird und mehrere Tage benötigt [27-29]. Die von Schober *et al.* (Ref. #8) bei einigen Probanden beobachteten leichten Erhöhungen der NO-Spiegel traten bereits nach wenigen Minuten auf und sind daher definitiv kein "effektiver Anzeiger einer Atemwegsentzündung". Allenfalls reflektiert dieses Ergebnis eine wünschenswerte physiologische Reaktion der Atemwege.

Es werden auch diverse schädliche Wirkungen von Nikotin referiert, obwohl inhaliertes Nikotin sowohl beim Rauchen als auch beim Dampfen zu >94 % resorbiert wird, also im Körper verbleibt, und nur Spuren davon ausgeatmet werden [30-32]. Nachdem - wie von

der IRK korrekt dargestellt - E-Zigaretten keinen Nebenstromrauch bilden, entfällt dieser Weg der Abgabe an die Umgebungsluft. Außerdem gibt es keine Hinweise, dass Nikotin an der schädlichen Wirkung von Passivrauch beteiligt ist. Somit sind die diesbezüglichen Ausführungen der IRK für die Anwendung des Nichtrauchererschutzgesetzes irrelevant. Trotzdem sollen diese Behauptungen nicht unkommentiert bleiben.

"Eine Vielzahl von Tier- und Zellkulturversuchen weist zudem darauf hin, dass Nikotinkonsum – neben der gesicherten suchterzeugenden Wirkung – langfristig Gesundheitsschäden hervorruft [17, 18]."

Als Evidenz wird wiederum die Meinung einer "Autorität" zitiert, in dem Fall der Bericht des US Surgeon General der Centers of Disease Control von 2014. Die Berichte aus dieser Quelle wurden aufgrund von Voreingenommenheit und Unsachlichkeit - ähnlich wie die einschlägigen Publikationen des DKFZ - vielfach öffentlich kritisiert. [33-35].

Als weitere Evidenz für die schädliche Wirkung von Nikotin zitiert die IRK einen Übersichtsartikel von Sergei Grando (Ref. #18), der seit Jahren versucht, seine Hypothese der krebserregenden Wirkung von Nikotin zu belegen. Das ist ihm aber nur gelungen, indem er Mäuse zwei Jahre lang systemisch mit Nikotin im Bereich der letalen Dosis behandelte [36]. Die theoretischen Ausführungen von Kollegen Grando zu den molekularen Grundlagen der schädlichen Wirkungen von Nikotin sind ausgesprochen plakativ, wurden aber trotz intensiver Bemühungen bisher nicht experimentell bestätigt.

"Passiver Nikotinkonsum des Fötus im Mutterleib schadet dem Ungeborenen und wird mit dem Plötzlichen Kindstod [19] und Entwicklungsstörungen des heranwachsenden Gehirns in Verbindung gebracht [20]."

Wie ein Fötus im Mutterleib Passivdampf ausgesetzt werden könnte ist unklar. Ref. #19 enthält dazu keine Daten. Referenz #20 wurde unter Beteiligung der wohl kaum als unabhängig zu bezeichnenden Centers of Disease Control publiziert und reflektiert die Meinung der Autoren ohne Evidenz für die Behauptung der IRK.

"Auch wenn das genaue Ausmaß der Gefährdung bislang nicht eindeutig geklärt ist, empfiehlt die IRK, dass Bestimmungen und Beschränkungen, die für herkömmliches Tabakrauchen gelten, auch für E-Zigaretten anzuwenden und diese in das Bundesnichtraucherschutzgesetz und in die Nichtrauchererschutzgesetze der Länder aufzunehmen."

Mit der Formulierung "das Ausmaß der Gefährdung sei bislang nicht eindeutig geklärt" verschleiert die IRK die Tatsache, dass es keine Evidenz für gesundheitsschädliche Wirkungen von "Passivdampf" gibt. Die Stellungnahme dient offenbar der Unterstützung und sachlichen Rechtfertigung der von der Bundesregierung erwünschten Unterstellung von E-Zigaretten unter das Nichtraucherschutzgesetz. Zur Erreichung dieses Ziels scheut die IRK nicht vor Missbrauch und Verzerrung von Wissenschaft zurück, *Bad Science* im Sinne von Clive Bates [35]. Eine öffentlich finanzierte Institution sollte im Interesse der BürgerInnen und nicht für die Politik agieren. Das ist hier definitiv nicht der Fall gewesen.

Die Benutzung von E-Zigaretten mag an vielen Orten stören, v.a. wenn die Geräte nicht dezent sondern mit dem Ziel maximaler Dampfungwicklung verwendet werden. Durch Anhalten des Inhalats in der Lunge wird das Ausatmen von Dampf fast vollständig unterdrückt und damit jegliche Beeinträchtigung Dritter verhindert. Dass Konsumenten dieses Gebot der Höflichkeit gelegentlich missachten, ist betrüblich, rechtfertigt aber in Anbetracht der Unschädlichkeit des Dampfes kein gesetzliches Verbot.

Wenn erforderlich können Verbote über das Hausrecht ausgesprochen werden. So haben sich entsprechende zielorientierte Regelungen, wie z.B. in den Beförderungsrichtlinien der Deutschen Bahn, auch ohne gesetzliche Vorgabe bewährt.



Dr. Bernhard Michael Mayer

Graz, am 22. Dezember 2016

Universitätsprofessor für Pharmakologie und Toxikologie
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
Karl-Franzens Universität Graz,
Österreich

Literatur

1. (2012) <https://www.landtag.nrw.de/portal/WWW/dokumentenarchiv/Dokument/MMV16-394.pdf>
<https://www.landtag.nrw.de/portal/WWW/dokumentenarchiv/Dokument/MMV16-394.pdf>
2. (2014) http://www.justiz.nrw.de/nrwe/ovgs/ovg_ovg_nrw/j2014/4_A_775_14_Urteil_20141104.html
3. O'Connell, G., Colard, S., Cahours, X., and Pritchard, J.D. (2015) An assessment of indoor air quality before, during and after unrestricted use of E-cigarettes in a small room. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **12**, 4889-4907.
4. <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/kommissionen-arbeitsgruppen/ausschuss-fuer-innenraumrichtwerte-vormals-ad-hoc#textpart-1>
5. Polosa, R., Morjaria, J.B., Caponnetto, P., Campagna, D., Russo, C., Alamo, A., Amaradio, M.D., and Fisichella, A. (2014) Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: A 24-month prospective observational study. *Intern. Emerg. Med.* **9**, 537-546.
6. Polosa, R., Morjaria, J., Caponnetto, P., Caruso, M., Strano, S., Battaglia, E., and Russo, C. (2014) Effect of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers switching to electronic cigarettes: Evidence for harm reversal. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, 4965-4977.
7. Polosa, R., Morjaria, J.B., Caponnetto, P., Caruso, M., Campagna, D., Amaradio, M.D., Ciampi, G., Russo, C., and Fisichella, A. (2016) Persisting long term benefits of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers who have switched to electronic cigarettes. *Discov. Med.* **21**, 99-108.
8. Polosa, R., Morjaria, J.B., Caponnetto, P., Prosperini, U., Russo, C., Pennisi, A., and Bruno, C.M. (2016) Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes. *Respir. Res.* **17**, 166.
9. Farsalinos, K.E., Romagna, G., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., and Voudris, V. (2014) Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: A worldwide survey of more than 19,000 consumers. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, 4356-4373.
10. Reimer, J., Kuhn, S., and Lehmann, K. (2016) Konsumgewohnheiten und Motive von E-Zigaretten-Konsumenten in Deutschland - Eine Querschnittsanalyse
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/Publikationen/Drogen_Sucht/Abschlussbericht/161005_Anlage_5-Abschlussbericht_ZIS.pdf
11. Robertson, O.H. and Loosli, C.G. (1947) Tests for the chronic toxicity of propylene glycol and triethylene glycol on monkeys and rats by vapor inhalation and oral administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **91**, 52-76.
12. Suber, R.L., Deskin, R., Nikiforov, I., Fouillet, X., and Coggins, C.R.E. (1989) Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. *Food Chem. Toxicol.* **27**, 573-583.
13. Wang, T., Noonberg, S., Steigerwalt, R., Lynch, M., Kovelesky, R.A., Rodríguez, C.A., Sprugel, K., and Turner, N. (2007) Preclinical safety evaluation of inhaled cyclosporine in propylene glycol. *J. Aerosol Med.* **20**, 417-428.
14. Niven, R., Lynch, M., Moutvic, R., Gibbs, S., Briscoe, C., and Raff, H. (2011) Safety and toxicology of cyclosporine in propylene glycol after 9-month aerosol exposure to beagle dogs. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **24**, 205-212.

15. Werley, M.S., McDonald, P., Lilly, P., Kirkpatrick, D., Wallery, J., Byron, P., and Venitz, J. (2011) Non-clinical safety and pharmacokinetic evaluations of propylene glycol aerosol in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. *Toxicology* **287**, 76-90.
16. ECHA (2016) https://echa.europa.eu/documents/10162/22867731/annex_rac_seac_en.pdf/b18b01c2-7016-f0c8-fdf5-26584ed63f93
17. Bos, L.D.J., Sterk, P.J., and Schultz, M.J. (2013) Volatile metabolites of pathogens: A systematic review. *PLoS Pathogens* **9**, e1003311.
18. Tayyarah, R. and Long, G.A. (2014) Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* **70**, 704-710.
19. Long, G.A. (2014) Comparison of select analytes in exhaled aerosol from e-cigarettes with exhaled smoke from a conventional cigarette and exhaled breaths. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, 11177-11191.
20. Mayer, B. and Hemmens, B. (1997) Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends Biochem. Sci.* **22**, 477-481.
21. Gebistorf, F., Karam, O., Wetterslev, J., and Afshari, A. (2016) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002787.
22. Dasgupta, A., Bowman, L., D'Arsigny, C.L., and Archer, S.L. (2015) Soluble guanylate cyclase: A new therapeutic target for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* **97**, 88-102.
23. Malinovsky, A., Janson, C., Holmkvist, T., Norbäck, D., Meriläinen, P., and Högman, M. (2006) Effect of smoking on exhaled nitric oxide and flow-independent nitric oxide exchange parameters. *Eur. Resp. J.* **28**, 339-345.
24. Doruk, S., Ozyurt, H., Inonu, H., Erkorkmaz, U., Saylan, O., and Seyfikli, Z. (2011) Oxidative status in the lungs associated with tobacco smoke exposure. *Clin. Chem. Lab. Med.* **49**, 2007-12.
25. Peluffo, G., Calcerrada, P., Piacenza, L., Pizzano, N., and Radi, R. (2009) Superoxide-mediated inactivation of nitric oxide and peroxynitrite formation by tobacco smoke in vascular endothelium: studies in cultured cells and smokers. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **296**, H1781-92.
26. Campagna, D., Cibella, F., Caponnetto, P., Amaradio, M.D., Caruso, M., Morjaria, J.B., Malerba, M., and Polosa, R. (2016) Changes in breathomics from a 1-year randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Eur. J. Clin. Invest.* **46**, 698-706.
27. Barnes, P.J. and Liew, F.Y. (1995) Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunol. Today* **16**, 128-30.
28. Cheah, F.C., Pillow, J.J., Kramer, B.W., Polglase, G.R., Nitsos, I., Newnham, J.P., Jobe, A.H., and Kallapur, S.G. (2009) Airway inflammatory cell responses to intra-amniotic lipopolysaccharide in a sheep model of chorioamnionitis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **296**, L384-93.

29. Lange, M., Connelly, R., Traber, D.L., Hamahata, A., Nakano, Y., Esechie, A., Jonkam, C., von Borzyskowski, S., Traber, L.D., Schmalstieg, F.C., Herndon, D.N., and Enkhbaatar, P. (2010) Time course of nitric oxide synthases, nitrosative stress, and poly(ADP ribosylation) in an ovine sepsis model. *Crit. Care* **14**, R129.
30. Baker, R.R. and Dixon, M. (2006) The retention of tobacco smoke constituents in the human respiratory tract. *Inhal. Toxicol.* **18**, 255-294.
31. Feng, S., Plunkett, S.E., Lam, K., Kapur, S., Muhammad, R., Jin, Y., Zimmermann, M., Mendes, P., Kinser, R., and Roethig, H.J. (2007) A new method for estimating the retention of selected smoke constituents in the respiratory tract of smokers during cigarette smoking. *Inhal. Toxicol.* **19**, 169-179.
32. St.Helen, G., Havel, C., Dempsey, D.A., Jacob, P., III, and Benowitz, N.L. (2016) Nicotine delivery, retention and pharmacokinetics from various electronic cigarettes. *Addiction* **111**, 535-544.
33. Satel, S. and Sweanor, D. (2016) Dear Surgeon General and Public Health Agencies, Anti-Vaping Policies Are Bad for Public Health. http://www.realclearhealth.com/articles/2016/12/19/dear_surgeon_general_and_public_health_agencies_anti-vaping_policies_are_bad_for_public_health_110332.html
34. Redmond, H. (2016) The Surgeon General's Pack of Lies About E-Cigarettes Is Likely to Cost Lives. <http://theinfluence.org/the-surgeon-generals-pack-of-lies-about-e-cigarettes-is-likely-to-cost-lives/>
35. Bates, C. (2016) The critic's guide to bad vaping science. <http://www.clivebates.com/?p=4567>
36. Galitovskiy, V., Chernyavsky, A.I., Edwards, R.A., and Grando, S.A. (2012) Muscle sarcomas and alopecia in A/J mice chronically treated with nicotine. *Life Sci.* **91**, 1109-12.