



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

22. BfR-Forum Verbraucherschutz „Chancen und Risiken der E-Zigarette“

# **From Bench to Bedside – Auswirkungen der E-Zigarette auf die Lunge**

Berlin - 28.04.2022

# Agenda

- **Einstieg**
- **Inflammation**
- **Proteinasen**
- **Infektionen**
- **Klinik und Epidemiologie**
- **Zusammenfassung**



# Agenda

- **Einstieg**
- Inflammation
- Proteinasen
- Infektionen
- Klinik und Epidemiologie
- Zusammenfassung



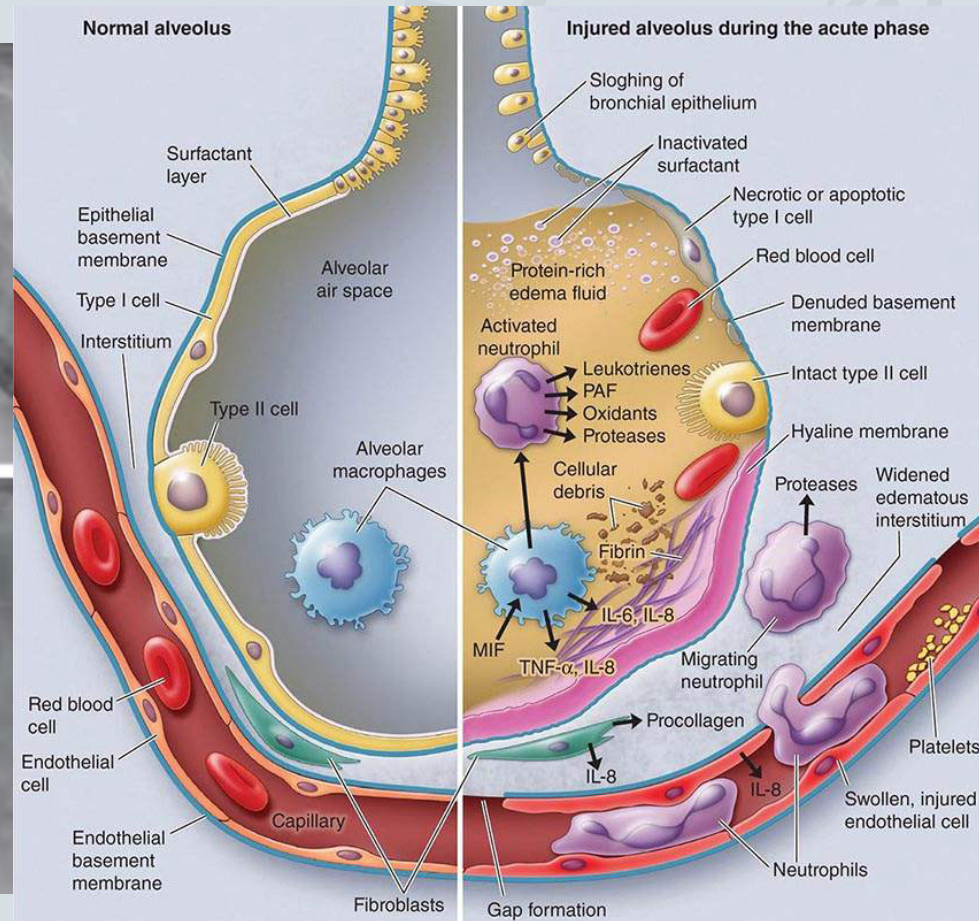
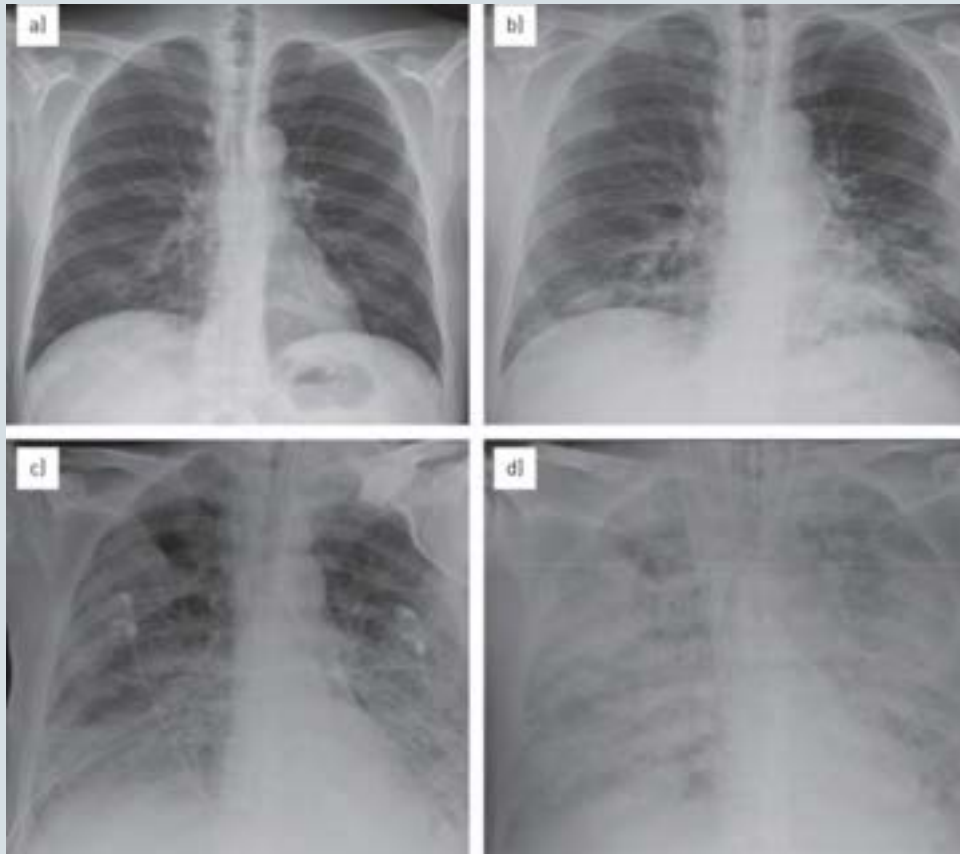
# Einstieg

- **Zigarettenrauch (über 5000 Inhaltsstoffe – u.a. Nikotin)**
- **Zigarettenrauch ist assoziiert mit nahezu jeder Lungenerkrankung (Lungenkrebs, obstruktive Lungenerkrankungen, Fibrose)**
- **chronische Exposition induziert Veränderungen an vielen Systemen**
  
- **und die E-Zigarette?**

## **EVALI – „E-cigarette or vaping product use-associated lung injury“**

- CDC assoziiert ARDS mit Vaping
- Symptome: Husten, Atemnot, Brustschmerz (vgl. mit Infekt, etc.)
- Krankheitsverlauf z.T. dramatisch, fehlende spezifische Tests
- erste Fallberichte 2016 – AEP nach THS
- Ursache – Vitamin-E-Acetat

# Exkurs - ARDS

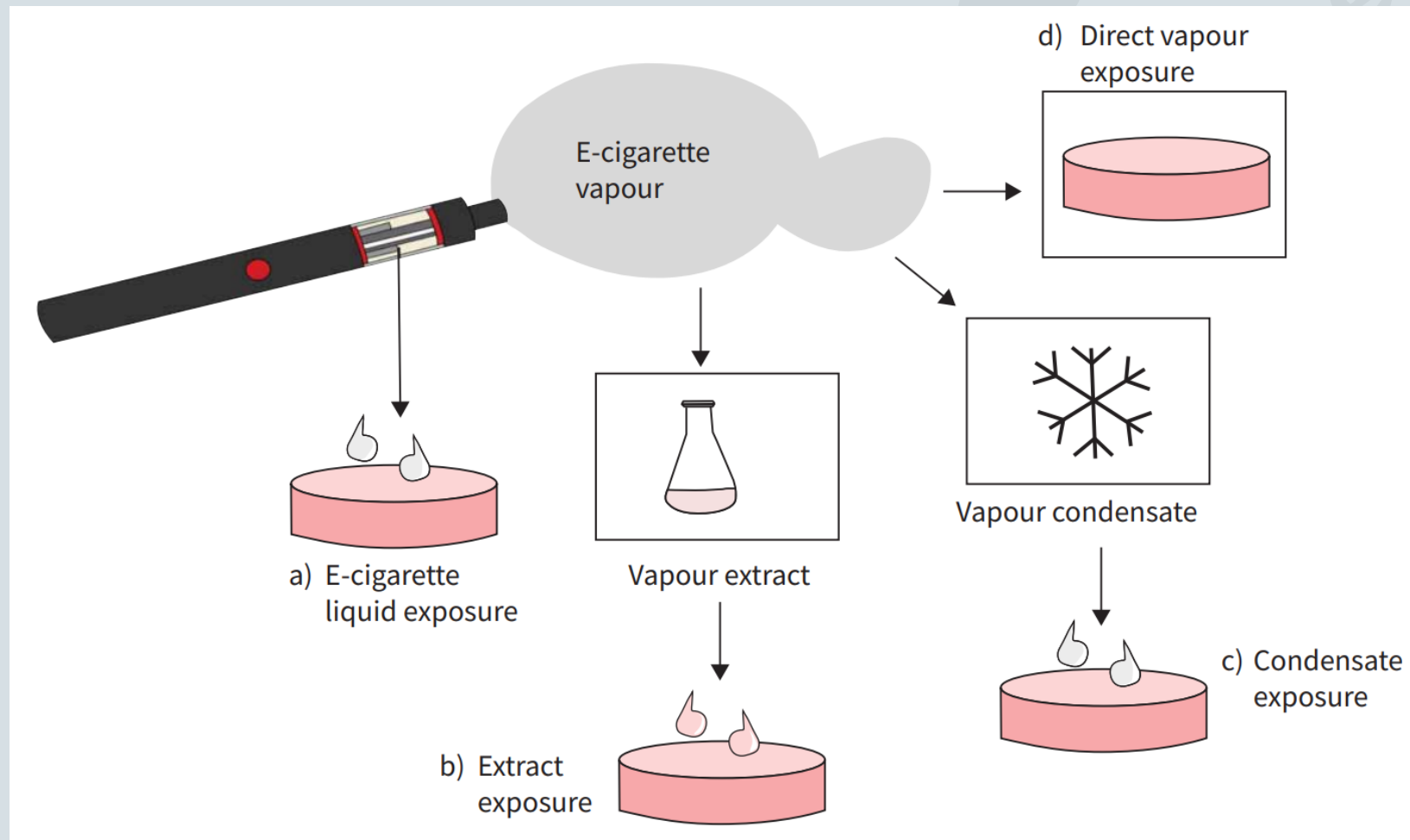


Quelle: European Respiratory Review

# Versuchsansätze

- **in vitro und in vivo Studienansätze**
- **murine (eingeschränkte Vergleichbarkeit der Modelle) und humane Studien**
- **Versuchsbedingungen mit großer Bandbreite an Liquids, E-Zigaretten (Generationen, Spannung und Widerstand, etc.)**
- **Finanzierung der Studien**

# Versuchsansätze - Übersicht



Quelle: L.C. Davis, et al.; European Respiratory Review



# Agenda

- Einstieg
- **Inflammation**
- Proteinasen
- Infektionen
- Klinik und Epidemiologie
- Zusammenfassung

# Inflammation - Bench (in vitro)

- **Nachweis von Inflammationsreaktionen am bronchialen Epithel**

(Lerner, et al. und Garcia-Arcos, et al.)

- **Nachweis an mit COPD vorerkrankten Epithelzellen von Interleukinen** (Higham, et al.)

- **Inflammation ist Nikotin unabhängig** (Wu, et al. und Higham, et al.)

- **Aktivierung von Alveolarmakrophagen mit Inflammationsreaktion**

(Scott, et al.)

# Inflammation - Bench (murine Modelle)

- **Mausmodelle (dampfende/rauchende Maus) mit bronchoalveolärer Lavage**
- **Nachweis von Inflamationsreaktion**
  - **Zellen der Inflammation und signifikanter Anstieg für freigesetzte Cytokine im Lungenkompartiment** (Lerner, et al.; Wang, et al. und Hwang, et al.)
- **COPD-Modelle mit Zigarettenrauch 8 Wochen – 6 Monate im Vergleich mit E-Zigarettdampf – geringere Inflamationsreaktion** (Davis, et al.)

# Inflammation - Bedside (in vivo)

- **erhöhtes NO im Exhalat als Äquivalent für Inflammation**  
(Malerba, et al.)
- **erhöhte Aktivierung der Neutrophilen im Kompartiment**  
(Gotts, et al.)
- **Hinweise für eine Inflammation der kleinen Atemwege mit**
  - **organisierende Pneumonien** (Thota, et al.; Khan, et al.) **und**
  - **eosinophile Pneumonien** (Thota, et al.)

# Agenda

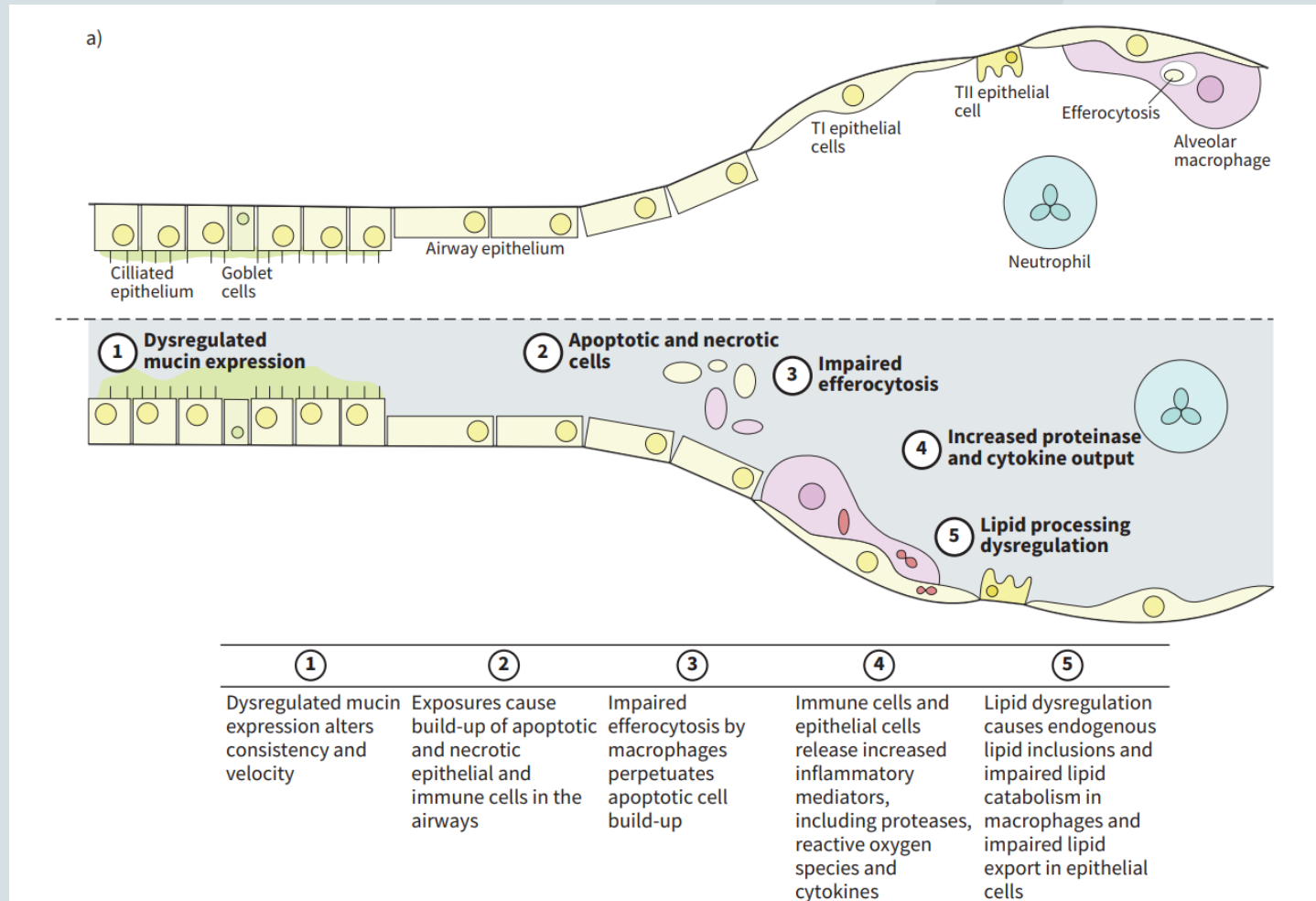
- Einstieg
- Inflammation
- **Proteinasen**
- Infektionen
- Klinik und Epidemiologie
- Zusammenfassung



# Auswirkungen auf die Proteinase

- **Proteinase und Antiproteinase in der Homöostase im Gleichgewicht (verantwortlich fürs Remodelling, antimikrobielle Wirkung, etc.)**
- **Pathophysiologie der COPD und des Lungenemphysems**
- **in vitro – Nachweis von erhöhter Freisetzung Proteinase aus Alveolarmakrophagen** (Scott, et al. und Higham A, et al.)
- **murin – Nachweis nach 4 Monaten eines Anstiegs** (Garcia-Arcos, et al.)
- **in vivo – relevante Proteinase vgl. denen der Raucher** (BAL - Ghosh, et al.)  
**und erhöht gegenüber Nie-Dampfer** (induziertes Sputum – Reidel, et al.)

# Inflammation – Effekte der E-Zigarette in der Homöostase



Quelle: L.C. Davis, et al.; European Respiratory Review

# Agenda

- Einstieg
- Inflammation
- Proteinasen
- **Infektionen**
- Klinik und Epidemiologie
- Zusammenfassung





# Auswirkungen auf Infektionen

- **Zigarettenrauch – erhöht das Risiko eines respiratorischen Infektes**

(Lawrence, et al.; Lugade, et al.; Baskaran, et al.)

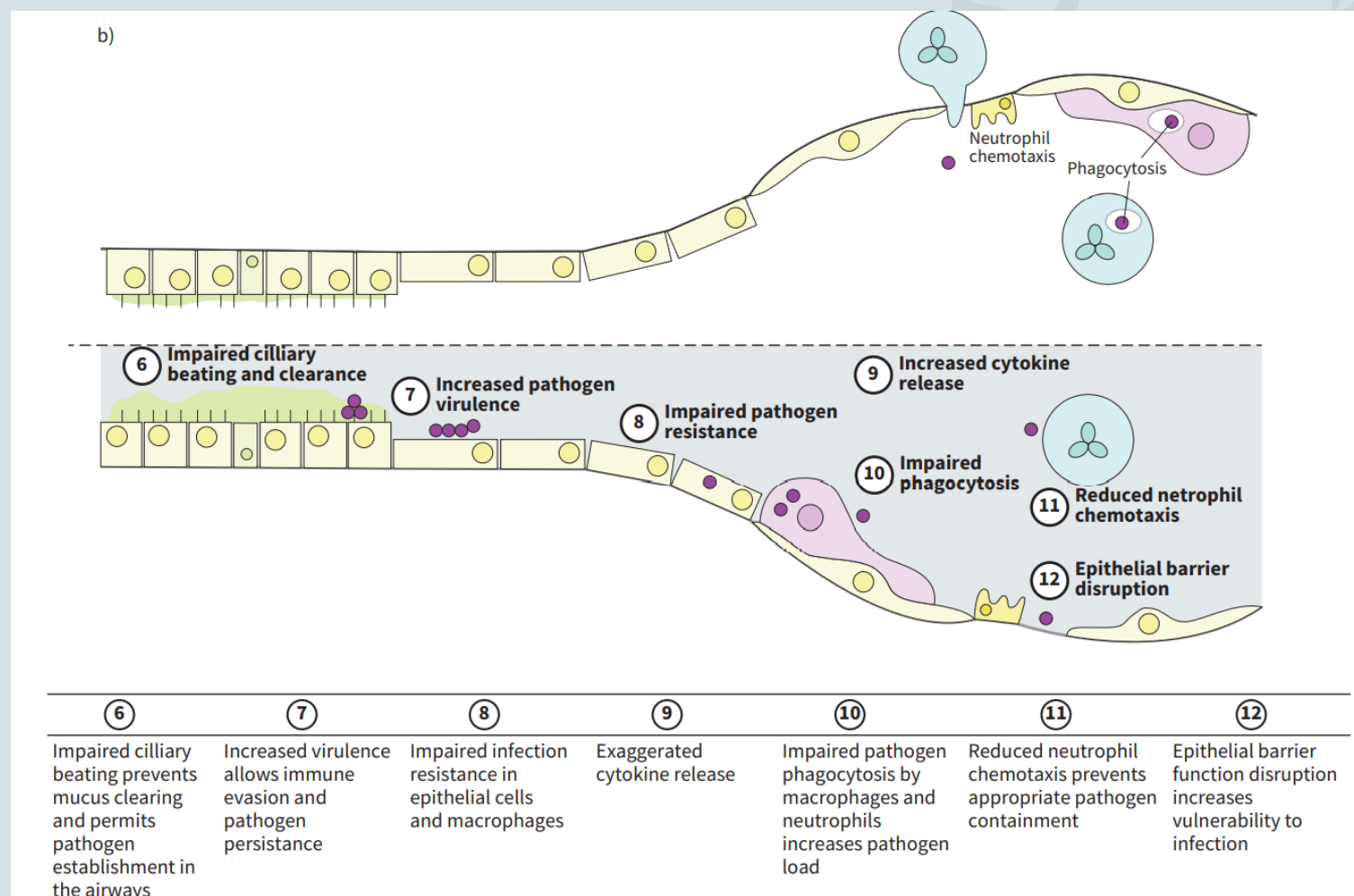
- **E-Zigarette mit erhöhter Vulnerabilität gegenüber bakteriellen und viralen Infekten**

- murines Modell mit einer erhöhten Infektlast (*Streptococcus pneumoniae*)

- verschlechtertes Outcome bei einem Infekt mit Influenza (**H1N1**) (Sussan, et al.)

bzw. reduzierte Überlebenschance nach Infekt mit (**H2N3**) (Gilpin, et al.)

## Inflammation - Effekte der E-Zigaretten im Rahmen eines Infektes



Quelle: L.C. Davis, et al.; European Respiratory Review

# Zytotoxizität und genetische Effekte

- **verschiedene Studien weisen in vitro auf erhöhte zytotoxische Effekte hin** (Putzhammer, et al.; Leigh, et al.; Wills, et al.)
- **uneinheitliches Bild – geringere Auswirkung als Zigarette (69); Schäden an der DNA vergleichbar** (Rowell, et al.)
- **zytotoxische Wirkung auch für die Trägerstoffe** (Escobar, et al.)
- **in vivo – Hinweis für up- und down-Regulation von Genen (u.a. im Bereich der Inflammation und Ziliendysfunktion, DNA-Reparatur Mechanismen)** (Wills, et al.; Yu, et al.; Song, et al.)

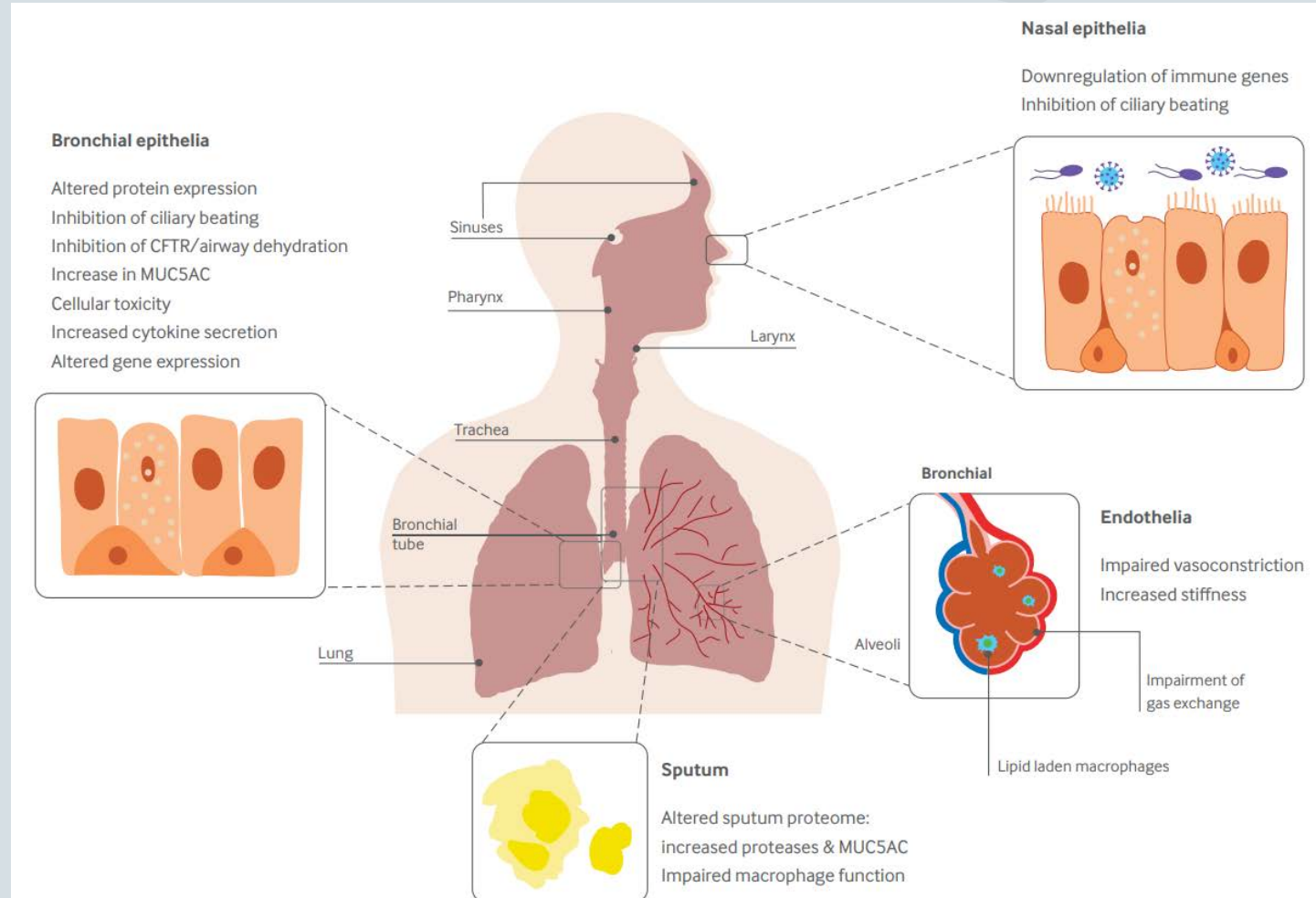
# Agenda

- Einstieg
- Inflammation
- Proteinasen
- Infektionen
- **Klinik und Epidemiologie**
- Zusammenfassung

# Klinik und Epidemiologie

- **signifikante Assoziation mit Asthma (pooled adjusted odds ratio – 1,39) und COPD (AOR 1,49) (Wills, et al)**
- **in Befragungen – erhöhte pulmonale/respiratorische Symptomlast (Husten, trockener Mund, Auswurf), größte Symptomlast bei dual-Usern (Gotts, et al.)**
- **Hinweis für eine verschlechterte Lungenfunktion und Gasaustausch, deutlicher ausgeprägt insbesondere bei vorgeschädigten Lungen (Gotts, et al.)**

# Zusammenfassung - Klinik



Quelle: J.E. Gotts - BMJ

# Agenda

- Einstieg
- Inflammation
- Proteinasen
- Infektionen
- Klinik und Epidemiologie
- **Zusammenfassung**

# Zusammenfassung

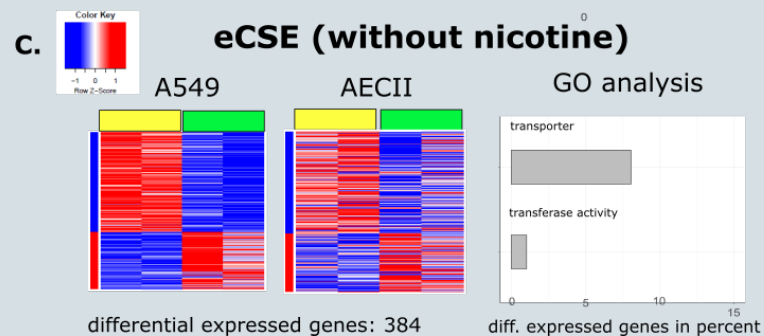
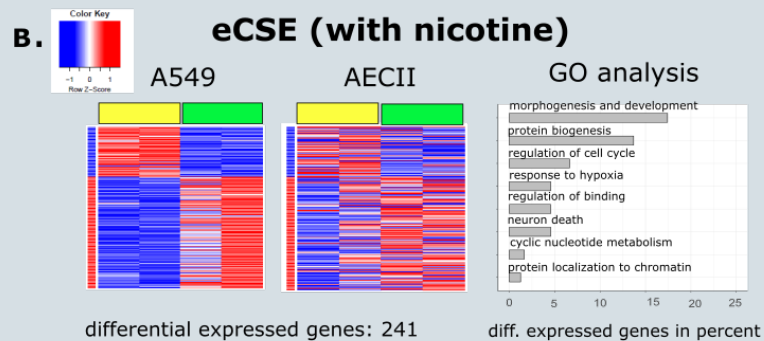
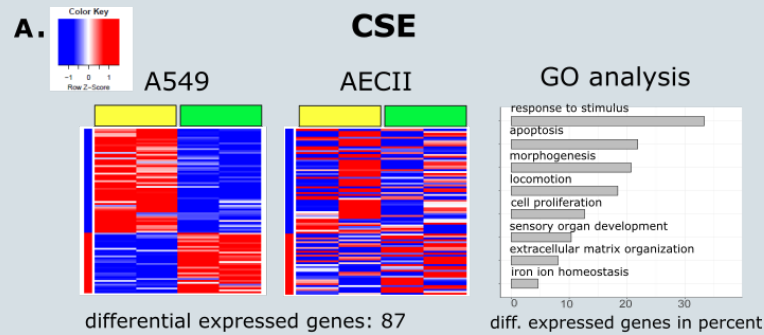
- **Inflammation, Zelltod und DNA-Schäden (in vitro, murin und in vivo)**
- **morbiditäts- und mortalitätssteigernde Wirkung bei Infektion (murin)**
- **negative Auswirkungen auf den Gasaustausch**
- **epidemiologische Hinweise auf eine Beziehung E-Zigaretten und obstruktive Lungenerkrankungen (Asthma und COPD)**
- **anhaltende Inflammationsreaktion bei einer COPD trotz Umstieg**
- **keine Industrie-unabhängigen Studien mit günstigen Auswirkungen**



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

[klaas.franzen@uni-luebeck.de](mailto:klaas.franzen@uni-luebeck.de)

# Grundlagenwissenschaft – E-Zigarette



- RNA-Sequenzierung → „Heatmaps“ (gelb ohne, grün mit Stimulus)
- Expression von Genen für Apoptose, Zellproliferation, Morphogenese, Extrazellulärer Matrix Organisation, Membrangebundene Transporter (10 %)