

Gesundheitsrisiko Nikotin

Hintergrund

Bis weit in die 1980er Jahre hinein wurde Tabakkonsum gesellschaftlich akzeptiert und als eine Gewohnheit, nicht als Gefahr für eine Abhängigkeit gesehen⁸⁸. Das Wort „Abhängigkeit“ war illegalen Drogen wie Kokain und Heroin vorbehalten, und die von der WHO festgeschriebene Definition der Abhängigkeit stellte körperliche Entzugsserscheinungen, die damals für den Tabakkonsum noch nicht erforscht waren, in den Vordergrund^{87,95}. Im Jahr 1974 galt die Theorie der abhängig machenden Wirkung von Nikotin noch als Außen-seitermeinung^{64,83}. Seitdem hat die Forschung eine Vielzahl von Studien vorgelegt und die abhängig machende Wirkung von Nikotin ist wissenschaftlicher Konsens, der im Jahr 1988 in einen Report der obersten US-amerikanischen Gesundheitsbehörde Eingang gefunden hat^{84,87} (Abb. 1). Der Report hält darüber hinaus fest, dass die pharmakologischen und verhaltensbiologischen Prozesse einer Nikotinabhängigkeit

denen anderer Drogenabhängigkeiten ähnlich sind^{84,87}. Doch noch im Jahr 1994 schworen sieben Generaldirektoren ameri-kanischer Tabakfirmen unter Eid, dass Zigaretten keinen Krebs auslösen und Nikotin nicht abhängig mache – wider besseres Wissen, wie ehemals geheime Tabakindustriedoku-mente belegen. Die Tabakindustrie wusste lange vor Public Health-Institutionen von der abhängig machenden Wirkung des Nikotins. Sie erprobte heimlich, wie Tabakzigaretten als ideale Abgabevorrichtungen für Nikotin den Konsumenten noch schneller abhängig machen könnten.⁴²

Bis heute haben 180 Parteien das erste globale Gesund-heitsabkommen – das Rahmenübereinkommen der WHO zur Eindämmung des Tabakgebrauchs (WHO Framework Convention on Tobacco Control, FCTC) – völkerrechtlich bin-dend angenommen. Diese Parteien repräsentieren rund 90 Prozent der Weltbevölkerung²⁵. In Deutschland trat das

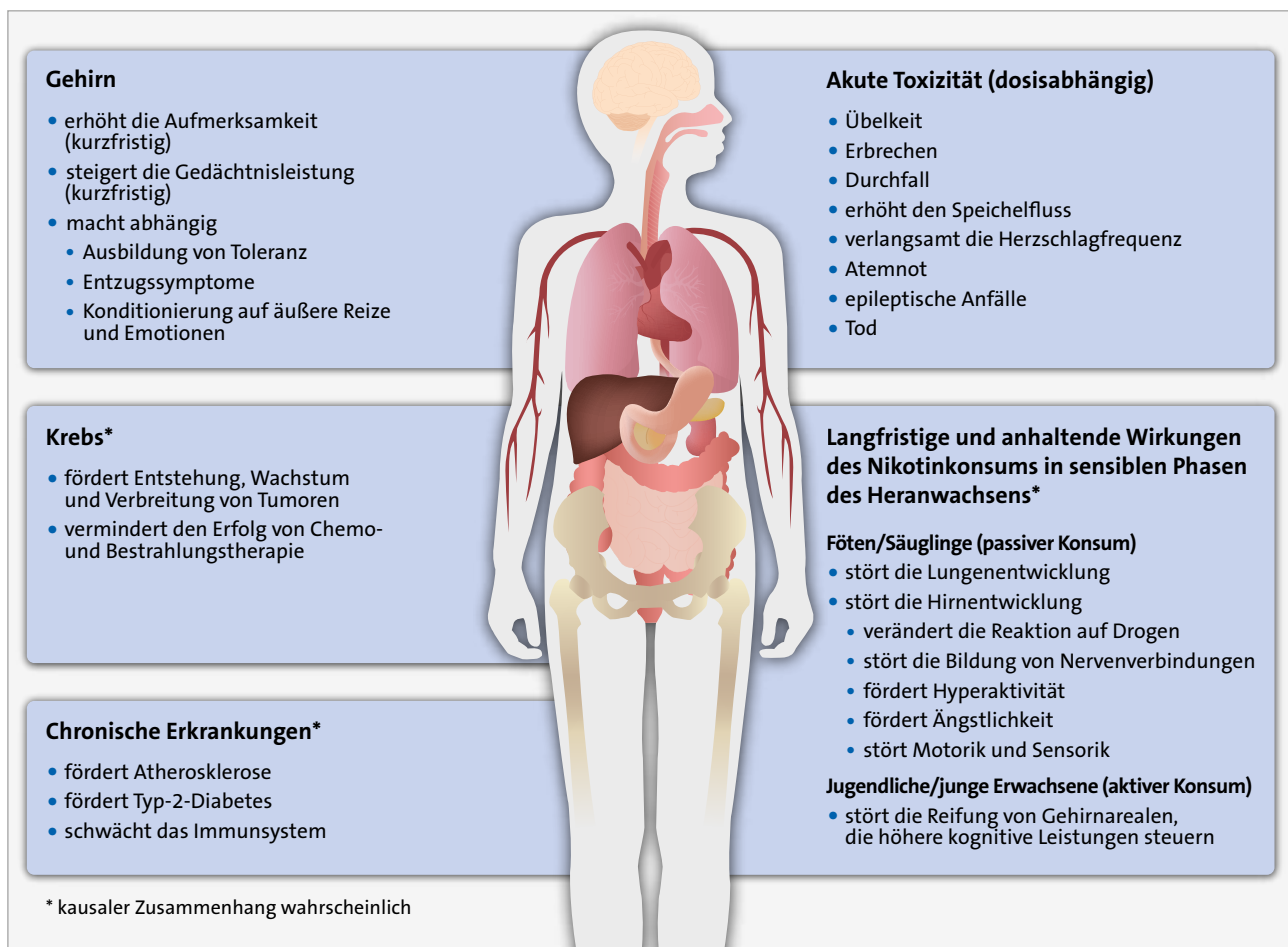


Abbildung 1: Wirkungen von Nikotin auf den Körper sowie mögliche Beeinträchtigungen und Erkrankungen infolge des Nikotinkonsums. Quellen: U.S. Department of Health and Human Services 2014⁸⁷, Sanner 2015⁸⁵, Grando 2014³⁵, Bruin 2010¹³, Yuan 2015¹⁰¹, England 2015²³. Darstellung: Deutsches Krebsforschungszentrum, Stabsstelle Krebsprävention, 2015

Rahmenübereinkommen Anfang 2005 in Kraft. Ziel des Übereinkommens ist es, „heutige und künftige Generationen vor den verheerenden gesundheitlichen, gesellschaftlichen, umweltrelevanten und wirtschaftlichen Folgen des Tabakkonsums und des Passivrauchens zu schützen [...]“. In der Präambel ist als ein Vertragsmotiv festgeschrieben, „dass Zigaretten und bestimmte andere tabakhaltige Erzeugnisse technisch so konzipiert sind, dass sie Abhängigkeiten schaffen und aufrechterhalten, dass viele der darin enthaltenen Verbindungen und der von ihnen erzeugte Rauch pharmakologisch wirksam, toxisch, mutagen und karzinogen sind und dass Tabakabhängigkeit in den wichtigsten internationalen Krankheitsklassifikationen als Erkrankung separat eingestuft ist.“²⁰

Aufnahme, Verteilung und Abbau von Nikotin

Nikotin kann über die Haut, das Lungenepithel sowie Schleimhäute der Atmungs- und Verdauungsorgane aufgenommen werden. Die Verteilung der Substanz im Körper und ihre Abbaurate hängen von der Art der Aufnahme ab¹⁰. 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 normalerweise durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin (ACh) aktiviert: Sowohl Zellen des Nervensystems (Neurone) als auch Muskel-, Nieren-, Haut-, Lungen- und Immunzellen sowie Zellen der Lymph- und Blutgefäße tragen diese nikotinergeren ACh-Rezeptoren^{16,43,44}.

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.

Nikotin hat im Blutkreislauf eine Halbwertszeit von zwei Stunden. Das heißt, die Nikotinkonzentration im Blut halbiert sich alle zwei Stunden, da Nikotin in der Leber schnell und effizient abgebaut wird. Bei regelmäßigem Rauchen über sechs bis acht Stunden sammelt sich das Nikotin trotzdem im Körper an. Das Abbauprodukt von Nikotin, Cotinin, wird wesentlich langsamer verstoffwechselt; es hat eine Halbwertszeit von 17 bis 19 Stunden und ist daher wesentlich länger nachweisbar. Cotinin kann im Blut, aber auch in Urin und Speichel nachgewiesen werden und erlaubt abzuschätzen, wie viel Nikotin konsumiert wurde.^{5,8}

Die Aufnahme von Nikotin durch Inhalieren ist am effizientesten: Nikotin wird über das großflächige Lungenepithel aufgenommen, gelangt von dort direkt in den kleinen Blutkreislauf und erreicht innerhalb von 10 bis 20 Sekunden das

Gehirn^{8,9,62}. Je schneller Nikotin aufgenommen wird und das Gehirn erreicht, desto größer ist das dort ausgelöste Wohlfühlen und desto schneller macht die Substanz abhängig⁹. E-Zigaretten sind in der Bereitstellung von Nikotin mit Tabakzigaretten vergleichbar: E-Zigarettenkonsumenten nehmen rund 90 Prozent des im Aerosol enthaltenen Nikotins auf. Nikotin aus E-Zigaretten-Aerosol wird schnell in der Lunge absorbiert: Die maximale Nikotinkonzentration im Blut kann ebenso schnell erreicht werden und ebenso hoch sein, wie die im Blut von Rauchern⁷⁹.

Wird Nikotin über den Verdauungstrakt statt über die Lunge aufgenommen, werden vor Erreichen des Gehirns etwa 80 Prozent des Nikotins in der Leber zu Cotinin abgebaut. Nikotinpräparate, die in der Tabakentwöhnung eingesetzt werden, nutzen einen Aufnahmeweg zwischen diesen beiden Extremen. Sie stellen Nikotin so zur Verfügung, dass es zwar in einer wirksamen Konzentration ins Blut gelangt, jedoch langsam aufgenommen wird: Mit Sprays, Inhalern, Kaugummis und Lutschtabletten wird Nikotin über die Mund- und Nasenschleimhaut, mit Pflastern über die Haut aufgenommen⁸¹.

Gesundheitliche Auswirkungen von Nikotin

Nikotin und kognitive Fähigkeiten

Tierversuche zeigen, dass nikotinsensible ACh-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei Prozessen spielen, die die Aufmerksamkeit und damit verbundene Leistungen des Kurzzeit- und des Arbeitsgedächtnisses steuern. Studien mit Menschen, denen Nikotinersatzpräparate verabreicht wurden, belegen, dass Nikotin die kognitive Leistung erwachsener Nichtraucher steigert: Es erhöht kurzfristig die Aufmerksamkeit und verbessert das Gedächtnis (Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis).⁸⁷ Bei abhängigen Rauchern jedoch bewirkt Nikotin wahrscheinlich keine Steigerung der kognitiven Leistung, sondern befreit lediglich von den Entzugssymptomen. Typische Entzugssymptome sind negative Affekte (Störungen der Gemütsverfassung) wie Angstzustände und Depression und eine verminderte Gedächtnisleistung sowie Aufmerksamkeitsdefizite. Die Aufmerksamkeitsstörungen treten bereits 30 Minuten nach der letzten Zigarette auf und sind möglicherweise auf die negativen affektiven Symptome zurückzuführen.⁸⁷

Abhängigkeit

Die Abhängigkeit entsteht durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren und beinhaltet eine physische (körperliche) und eine psychische Komponente. Laut des weltweit anerkannten Diagnosesystems der Medizin, ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), besteht eine Tabakabhängigkeit, wenn mindestens

Impressum

© 2015 Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Wir danken den Reviewern Prof. Dr. Anil Batra (Leiter der Sektion Suchtforschung und Suchtmedizin der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Tübingen) und Dr. Frank Henkler (Bundesinstitut für Risikobewertung) für nützliche Hinweise, Kommentierung und Diskussion einzelner Punkte dieser Publikation.

Autorin: Dr. Verena Viariso

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

Zitierweise: Deutsches Krebsforschungszentrum (2015) Gesundheitsrisiko Nikotin. Fakten zum Rauchen, Heidelberg

Verantwortlich für den Inhalt:

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

Gefördert von der Klaus Tschira Stiftung gGmbH

drei von sechs Kriterien gemeinsam auftreten: Ein starker Konsumwunsch (Zwang), Entzugssymptome infolge eines Konsumstopps oder einer Reduzierung, Toleranzentwicklung, unkontrollierter Konsum, Konsum trotz negativer körperlicher Folgen, Veränderung des Lebensrhythmus zwecks Beschaffung, Konsum und Erholung vom Konsum.⁹⁶

Physische (körperliche) Abhängigkeit

Entscheidend für die physische Abhängigkeit ist die Wirkung des Nikotins im Gehirn: Es bindet an nikotinerge ACh-Rezeptoren unter anderem auf dopaminergen Nervenzellen im ventralen tegmentalen Areal (VTA) und stimuliert dadurch im Nucleus accumbens (NA), dem Belohnungszentrum des Gehirns, die Freisetzung von Dopamin¹¹. 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^{4,48}. Der erhöhte Dopaminlevel im Belohnungszentrum löst ein Wohlgefühl aus. Dies ist der erste Schritt in die Abhängigkeit, denn das Wohlgefühl fördert weiteren Nikotinkonsum⁵⁶ (Abb. 2).

Bei wiederholtem Konsum gewöhnt sich das Gehirn an das Nikotin und bildet eine Toleranz aus, die in die physische Abhängigkeit und zu Entzugsserscheinungen führt. Infolge chronischer Nikotinzufuhr werden bestehende nikotinerge ACh-Rezeptoren unempfindlicher (Desensibilisierung/Inaktivierung)^{6,11,90}. Dadurch wird es immer schwieriger, das Belohnungszentrum zu stimulieren, denn nur hohe Mengen aktivieren einen desensibilisierten oder inaktiven Rezeptor^{24,56}.

Der Toleranz wirkt die vermehrte Bildung neuer nikotinerger ACh-Rezeptoren entgegen³⁴. Dieser Überschuss an

nikotinerger ACh-Rezeptoren ist dosisabhängig und verursacht die Entzugsserscheinungen: 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^{24,30,37}. Dieses aktiviert die erweiterte Amygdala, ein Hirnareal, das entzugstypische Gemütszustände wie Reizbarkeit, Antriebslosigkeit, Bedrücktheit, innere Unruhe und Angst vermittelt^{11,46,49}.

Die Abhängigkeit nährt sich also anfangs aus dem Wunsch nach dem schnellen, über Dopamin vermittelten Wohlgefühl. Später überwiegt der Wunsch, den Normalzustand wiederherzustellen und körperliche Entzugsserscheinungen zu vermeiden²⁹.

Psychische Abhängigkeit

Gleichzeitig zu der durch Nikotin verursachten Dopaminausschüttung im Belohnungszentrum stimulieren dopaminerge Bahnen einen Bereich im präfrontalen Kortex, der an Lernvorgängen beteiligt ist. Das Fatale daran: Rauchen und dessen als positiv wahrgenommene Wirkung werden mit bestimmten Situationen (die Tasse Kaffee am Morgen, ein gutes Essen oder ein Gespräch mit Freunden, ein Barbesuch) sowie Handlungen im Zusammenhang mit dem Rauchen (das Entnehmen der Zigarette), Sinneswahrnehmungen beim Rauchen (Geruch, Geschmack, Gefühl des Rauchs im Hals) und mit affektiven Zuständen (Stress, Traurigkeit) in Verbindung gebracht. Die wiederholte Assoziation verändert neuronale Verbindungen im Gehirn, sodass eine lang anhaltende Konditionierung auf diese Reize entsteht. Dies führt zur psychischen Abhängigkeit und macht den Ausstieg so schwer, weil allein bestimmte Reize und Situationen das Verlangen nach einer Zigarette hervorrufen können.^{11,61,85}

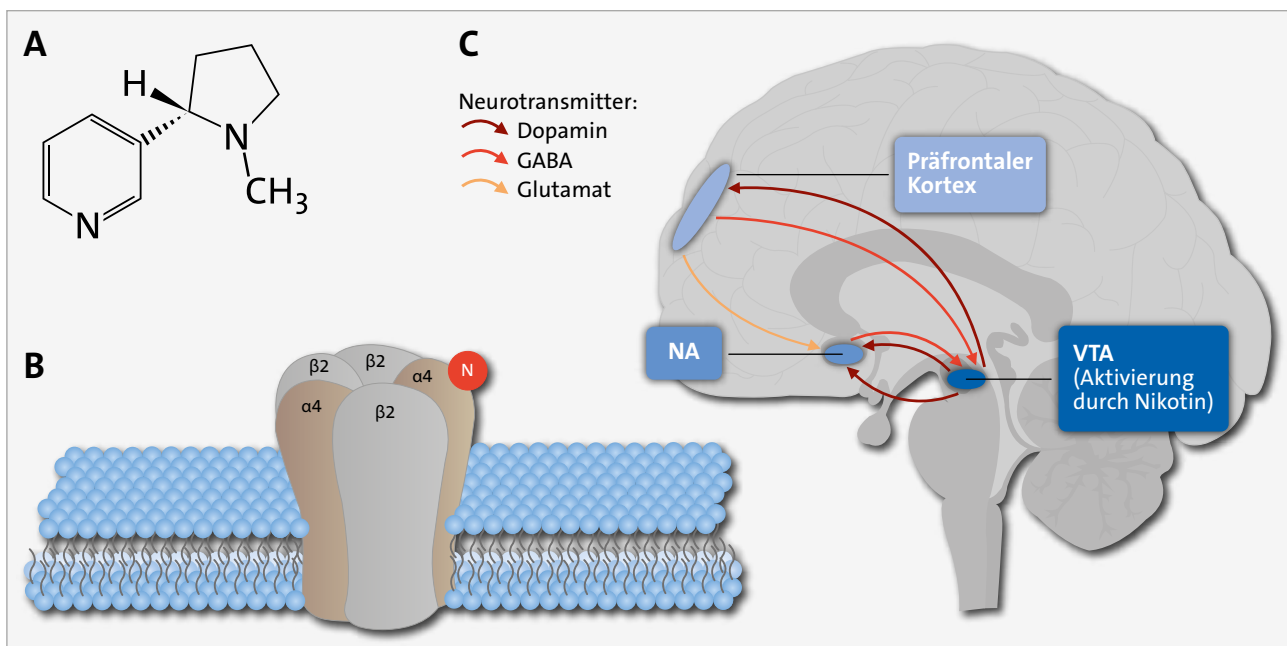


Abbildung 2: Nikotin, nikotinerger Acetylcholin-Rezeptor und Entstehung der Abhängigkeit im Gehirn. A: Strukturformel von Nikotin; B: Schematische Darstellung des Aufbaus eines nikotinerger Acetylcholin-Rezeptors (nACh-R); C: Im Gehirn bindet Nikotin an nACh-Rezeptoren im ventralen tegmentalen Areal (VTA), wodurch Dopamin ausgeschüttet wird. Das Dopamin wirkt auf den Nucleus accumbens (NA) und auf den Präfrontalen Kortex, was zur Ausschüttung weiterer Botenstoffe wie GABA und Glutamat führt. Die Aktivierung des Präfrontalen Kortex und anderer Hirnbereiche, die mit Lernen und Gedächtnis assoziiert werden, führt zur Ausbildung der psychischen Abhängigkeit. Quelle: Benowitz 2010¹¹. Darstellung: Deutsches Krebsforschungszentrum, Stabsstelle Krebsprävention, 2015

Gateway-Theorie: Nikotin als Wegbereiter für weitere Drogenabhängigkeiten

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.⁸⁹ Verschiedene Studien unterstützen die Gateway-Hypothese. Die Forschergruppe um Denise Kandel – der Schöpferin der Gateway-Hypothese – hat in Experimenten einen molekularen Mechanismus aufgedeckt, über den Nikotin als Gateway-Droge wirkt: In Mäusen bewirkt Nikotin eine Auflockerung der DNA-Verpackung und erleichtert so das Ablesen eines Gens, das für die Ausbildung einer Drogenabhängigkeit

entscheidend ist. Mäuse, die sieben Tage lang Nikotin über Trinkwasser zu sich genommen haben, reagieren stärker auf eine Kokaininjektion, als Mäuse, denen kein Nikotin ins Wasser gemischt wurde. Die verstärkte Reaktion zeigt sich im Verhalten, in der Kommunikation zwischen Nervenzellen im Nucleus accumbens, in der Amygdala und im Hippocampus – Hirnareale, die mit verschiedenen Aspekten der Drogenabhängigkeit in Verbindung stehen – und in der Genexpression und Enzymaktivität im Nucleus accumbens. Der Effekt geht nur in eine Richtung: Allein Nikotin verstärkt die Wirkung von Kokain, nicht andersherum. Epidemiologische Studien legen nahe, dass dieser Mechanismus auch beim Menschen greift: Die Kokainabhängigkeit tritt am häufigsten unter denjenigen Kokainkonsumenten 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.⁴⁵

Verstärkung des Abhängigkeitspotentials von Nikotin durch andere Substanzen im Tabakrauch

Zusatzstoffe im Tabak können das Abhängigkeitspotential von Nikotin direkt oder indirekt verstärken (Abb. 3). So verbessert Ammoniak die biologische Verfügbarkeit von Nikotin, indem es den pH-Wert des Tabaks und somit des Rauchs erhöht. Bei höherem pH-Wert tritt Nikotin vermehrt in freier, ungeladener Form auf, die leichter von Zellen absorbiert werden kann und dadurch zu einem höheren Nikotinspiegel im Blut führt. Wird im Tabak enthaltener Zucker verbrannt, gelangen dessen Verbrennungsprodukte in den Rauch. Eines dieser Produkte ist Acetaldehyd. Im Tierversuch wurde nachgewiesen, dass Acetaldehyd das Abhängigkeitspotential von

Nikotin erhöht. Vermutlich hemmt Acetaldehyd ein Protein im Gehirn (Monoaminoxidase, MAO), das Dopamin abbaut und somit bei der Regulierung des Dopaminspiegels eine Rolle spielt. Auch der Zusatz von Tryptophan erhöht möglicherweise die Wirkung von Nikotin: Tryptophan steht im Verdacht, mit Aldehyden im Tabakrauch zu reagieren und dabei zwei Stoffe zu formen, Harman und Norharman, die das Abhängigkeitspotential von Nikotin erhöhen, indem sie die Monoaminoxidase hemmen. Weitere Zusätze im Tabak beeinflussen das Abhängigkeitspotential von Nikotin indirekt: Ätherische Öle wie Menthol oder Thymol betäuben den Rachenraum leicht und überdecken den Tabakgeschmack. Dies führt zu einer tieferen Inhalation des Rauchs und

Zusatzstoff	Grund für den Einsatz im Tabakprodukt	Wirkung auf den Nikotinstoffwechsel
Ammoniak	Erhöht den pH-Wert des Tabaks und des Rauchs.	Bei höherem pH-Wert ist Nikotin besser verfügbar und wird leichter von Zellen aufgenommen. Dies führt zu einer höheren Nikotinmenge im Blut.
Zucker	Ein Verbrennungsprodukt von Zucker (Acetaldehyd) hemmt ein Enzym, das Botenstoffe abbaut, die mit Abhängigkeit zusammenhängen.	Die durch Nikotin erhöhten Mengen bestimmter Botenstoffe im Gehirn bleiben länger erhalten, da die Botenstoffe weniger effektiv abgebaut werden.
Tryptophan	Reagiert mit Aldehyden im Tabakrauch und formt dabei Beta-Carboline, die ein Enzym hemmen, das Botenstoffe abbaut, die mit Abhängigkeit zusammenhängen.	Die durch Nikotin erhöhten Mengen bestimmter Botenstoffe im Gehirn bleiben länger erhalten, da die Botenstoffe weniger effektiv abgebaut werden.
Ätherische Öle (Menthol, Thymol u. a.)	Betäuben den Rachenraum leicht und überdecken den Tabakgeschmack.	Das Kratzen des Tabakrauchs im Rachen wird abgemildert. Der Rauch wird tiefer, in größeren Mengen und häufiger inhaled. Dadurch wird mehr Nikotin aufgenommen.
Pyrazine	Betäuben den Rachenraum leicht.	Das Kratzen des Tabakrauchs im Rachen wird abgemildert. Der Rauch wird tiefer, in größeren Mengen und häufiger inhaled. Dadurch wird mehr Nikotin aufgenommen.
Theobromine	Erweitern die Bronchien.	Der Tabakrauch wird tiefer und in größeren Mengen inhaled. Dadurch wird mehr Nikotin aufgenommen.

Abbildung 3: Zusatzstoffe in Tabakprodukten zur Erhöhung des Abhängigkeitspotentials. Auswahl von Stoffen, die im Tabakrauch vorkommen können und die durch Nikotin ausgelöste Abhängigkeit verstärken. Quellen: Alpert 2015³, Giovino 2004³², Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks 2010⁶⁷. Darstellung: Deutsches Krebsforschungszentrum, Stabsstelle Krebsprävention, 2015

dadurch zur vermehrten Nikotinaufnahme. Menthol ist nicht nur in Menthol-Zigaretten enthalten, sondern wird auch anderen Zigaretten in so geringen Mengen zugesetzt, dass der charakteristische Geschmack nicht wahrnehmbar ist, die inhalationserleichternde Wirkung aber bestehen bleibt³². Auch Pyrazine betäuben den Rachenraum leicht¹. Der Tabakzusatzstoff Theobromin führt möglicherweise zur Weitung der Bronchien und könnte so die Aufnahme von Nikotin erleichtern.⁶⁷

Nikotin und Gehirnentwicklung

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.^{14,33} Tabakrauch enthält mehr als 5 000 Substanzen⁶³. Dies macht es schwierig, einzelne Substanzen herauszufiltern, die für bestimmte Wirkungen verantwortlich sind. Dennoch zeichnet sich aus zahlreichen Studien ab, dass Nikotin – die wichtigste psychoaktive Substanz im Tabakrauch – eine schädigende Wirkung auf das sich entwickelnde Gehirn ausübt, die bleibende Veränderungen zur Folge haben kann.^{13,22,23,87,93,101}

Nikotinkonsum während der Schwangerschaft

Weltweit rauchen etwa 10 bis 23 Prozent der Schwangeren (in Deutschland sind es etwa 12 Prozent⁴⁷). Von denjenigen, die versuchen aufzuhören, bleibt nur etwa die Hälfte dauerhaft rauchfrei.⁹⁴ Es mehren sich die Hinweise darauf, dass nicht nur der Tabakrauch, sondern auch Nikotin allein den Verlauf der Schwangerschaft sowie die Gesundheit des Ungeborenen und dessen kognitive Leistung im späteren Leben langfristig und schwerwiegend beeinträchtigt.^{13,22,23,55,87}

Schwangere konsumieren Nikotin nicht nur über Zigaretten, sondern auch über Rauchstopfmittel (Nikotinpflaster etc.) und über Nikotinprodukte wie zum Beispiel die E-Zigarette.⁹³ Da es aus ethischen Gründen keine Studien an Menschen zum alleinigen Einfluss von Nikotin während der Schwangerschaft auf die Entwicklung des Ungeborenen und später des Kindes/Heranwachsenden gibt, basieren die meisten Ergebnisse hierzu auf Tierversuchen. Auch Studien mit Schwangeren, die Nikotinersatzpräparate zum Rauchstopp nutzen, können die Wirkung des Nikotins nicht genau bestimmen, da viele der Nutzerinnen gleichzeitig noch Zigaretten konsumieren¹³. Studien mit Schwangeren, die rauchlosen Tabak konsumieren, können Substanzen im Zigarettenrauch als Wirkfaktoren ausschließen, jedoch nicht Substanzen im Tabak selbst.

Folgen für Ungeborene und Säuglinge: Studien zum Einsatz von Nikotinersatzpräparaten während der Schwangerschaft konnten nicht klären, ob und in welchem Ausmaß Nikotin zu dem geringen Geburtsgewicht von Babys rauchender Schwangerer beiträgt^{13,93}. Studien mit Frauen, die während der Schwangerschaft rauchlosen Tabak konsumierten, deuten darauf hin, dass Nikotin auch im Menschen eine wichtige Rolle bei den Prozessen spielt, die zu tabakbedingten Früh- und Totgeburten führen^{3,39,87,92}.

Eine Vielzahl von Tierstudien zeigt, dass Nikotin während der Schwangerschaft neuroteratogen ist, also die Gehirnentwicklung des Ungeborenen schädigt^{13,75}. 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^{58,66}. Schätzungen zufolge beruht ein Drittel aller SIDS-Fälle auf dem Rauchen während der Schwangerschaft⁵⁴. Auch der Konsum von rauchlosem Tabak während der Schwangerschaft erhöht bei Säuglingen das Risiko eines Atemstillstands in vergleichbarem Ausmaß wie der Zigarettenkonsum³⁸. Umfassende Tierstudien bestätigen eine Rolle für Nikotin bei SIDS^{13,21,22,66,74,76}.

Folgen für Kinder und Jugendliche: Rauchen während der Schwangerschaft wird mit Verhaltensstörungen von Kindern wie ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung), Lernstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und dem erhöhtem Risiko einer Abhängigkeit in Verbindung gebracht¹³. 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^{13,22,58}. Die Ergebnisse aus den Tierstudien sprechen stark dafür, dass Nikotin langfristige Störungen verursacht, die mit dem Rauchen während der Schwangerschaft assoziiert werden^{13,58,87}.

Nikotinkonsum während des Heranwachsenden

In der Pubertät finden im Gehirn massive 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.^{31,60,77} 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.^{28,57,78} Dementsprechend beginnen die meisten Raucher das Rauchen in ihrer Jugend⁸⁶.

Nikotin wirkt im Heranwachsenden über die Aktivierung nikotinerger ACh-Rezeptoren auf sich entwickelnde Hirnstrukturen und kann so die Reifung emotionaler und kognitiver Prozesse stören^{22,33}. 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.^{22,23,101}

Nikotin und Lungenentwicklung

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.^{13,87}

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 waren¹³. Nikotin bindet in der Lunge des ungeborenen Kindes an ACh-Rezeptoren diverser Zellen der Atemwege⁵⁹. In ungeborenen Rhesusaffen führt die Aktivierung solcher Zellen durch Nikotin zur Veränderung der Elastizität der Lunge^{26,68,69,82}. Die genauen molekularen Mechanismen, über die Nikotin die Lungenentwicklung beeinflusst, sind noch ungeklärt.

Nikotin und Immunsystem

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.^{53,71-73,91} 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 Rauchern tragen mehr ACh-Rezeptoren als Lymphozyten im Blut von Nichtrauchern¹⁸. Im Tierversuch wurde nachgewiesen, dass Nikotin dafür verantwortlich ist¹⁸. Nikotin beeinflusst auch die Verfügbarkeit des Botenstoffes Serotonin im Blut. Serotonin steuert, ebenso wie Acetylcholin, wichtige Prozesse der Immunantwort¹⁷.

Über all diese Prozesse kann Nikotin – abhängig von der Menge und der Häufigkeit des Konsums – die Immunantwort sowohl stimulieren als auch unterdrücken¹⁷. 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. Auch Raucher sind oftmals 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 den Raucher 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.^{2,17,80} Zytokine sind Botenstoffe des Immunsystems und spielen eine wichtige Rolle in Entzündungsprozessen. Infolge eines Zytokinmangels kommt es bei Rauchern zu abnormalen Entzündungsprozessen, die wahrscheinlich zu der stark erhöhten Anfälligkeit gegenüber Atemwegsinfekten führen^{2,80}.

Nikotin und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache weltweit und verantworten etwa ein Drittel aller Todesfälle⁹⁷. 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 Raucher doppelt bis vier Mal so hoch wie für Nichtraucher.^{85,87} 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 Nikotinkaugummi auf und ähneln den Effekten des Rauchens⁷. 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.^{19,41,87,100,102}

Mit Studien an Menschen lässt sich die atherosklerotische Wirkung von Nikotin nur schwer nachweisen. Meta-Analysen zur Herz-Kreislauf-Gesundheit von Snus-Konsumenten (Snus ist ein rauchloser Tabak) zeigen, dass diese ein ähnlich geringes Herzinfarkt-Risiko haben, wie Menschen, die keinerlei Tabak konsumieren^{12,40,51}. Da Snus einen ähnlichen Nikotingehalt hat wie Zigaretten, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass es keinen Zusammenhang zwischen Nikotin und akuten Herzinfarkten gibt. Auch Nikotinpflaster beeinflussen das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht³⁶. Selbst bei Rauchern mit kardiovaskulären Vorerkrankungen konnte nach langanhaltendem Gebrauch von Nikotinkaugummi oder Nikotinplastern kein auf diese Präparate zurückzuführendes erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen festgestellt

werden¹⁵. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass Nikotinpräparate von Rauchern 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 Präparaten⁷. Aussagekräftige Studien zu den Auswirkungen jahrelangen Nikotinkonsums auf die Gesundheit von ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern wären aufschlussreich, fehlen jedoch⁷⁰.

Im Tierversuch hingegen löst Nikotin nachweisbar Atherosklerose aus und unterstützt deren Voranschreiten^{41,50,102}.

Nikotin und 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). Raucher haben ein stark erhöhtes Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken.^{85,87} Nikotin scheint die Substanz im Zigarettenrauch zu sein, die für das stark erhöhte Erkrankungsrisiko der Raucher verantwortlich ist. Auf insulinproduzierenden Zellen befinden sich ACh-Rezeptoren, die durch Nikotin aktiviert werden können⁹⁹. In Studien am Menschen und in Tierstudien beeinträchtigt sowohl kurz- als auch langfristige Nikotinexposition die Wirkung von Insulin und könnte somit eine Insulinresistenz auslösen^{13,98}. 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.^{13,87}

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.^{13,87}

Nikotin und Krebs

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 sowohl krebsauslösend als auch krebsfördernd sein kann. Angemessene Humanstudien fehlen jedoch.^{35,65,87}

Entstehung von Krebs

Im Zellkulturversuch löst Nikotin in Konzentrationen, die denen im Blut von Rauchern 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 Entstehung von Onkogenen fördert und Tumorsuppressorgene abschaltet. 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 Rauchern 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.^{35,65,87}

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 Krebs (Muskel-sarkome)²⁷. 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. Eine Studie an Menschen fand keinen Zusammenhang zwischen dem Langzeitkonsum von Nikotinpräparaten und Krebs. Allerdings war diese Studie nicht dazu konzipiert, diese Fragestellung zu untersuchen.^{35,65,87}

Fortschreiten von Krebs

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.³⁵

Nikotin und Krebstherapie

Versuche mit Tumorzellen deuten darauf hin, dass Nikotin den Erfolg von Krebstherapien beeinträchtigt. Nikotin vermindert 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.⁶⁵

Toxizität von Nikotin

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 des Konsumenten. Daten zur akuten Toxizität von Nikotin – also einer Giftwirkung, die sich innerhalb von Sekunden bis Tagen nach Einnahme zeigt – für den Organismus stammen aus Tierversuchen, Vergiftungs-Fallstudien und Studien zu therapeutischen Einsatzmöglichkeiten von Nikotin wie zum Beispiel in der Tabakentwöhnung mit Nikotinpflastern. 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^{5,87}. Tödlich ist eine Nikotinvergiftung allerdings nur in den seltensten Fällen, 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 60mg 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.⁵² Für einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 60 Kilogramm entspräche demnach die letale Dosis 390 bis 780 Milligramm.

Kernaussagen

- Nikotin gelangt am schnellsten und effektivsten über die Lunge (Inhalation) in den Körper und erreicht binnen weniger Sekunden das Gehirn.
- Nikotin wirkt auf bestimmte Hirnareale und macht psychisch und körperlich abhängig.
- Ein wichtiger Aspekt der psychischen Abhängigkeit ist die Konditionierung auf Schlüsselreize, die Rauchern den Rauchstopp enorm erschwert.
- Rauchen während der Schwangerschaft wird mit Früh- und Totgeburten und dem Plötzlichen Kindstod in Verbindung gebracht. Tierversuche weisen darauf hin, dass Nikotin hierbei eine Rolle spielt.
- Rauchen während der Schwangerschaft stört die Gehirnentwicklung des Ungeborenen und wird mit späteren Verhaltensstörungen in Verbindung gebracht. Tierversuche weisen darauf hin, dass Nikotin hierbei eine Rolle spielt.
- Rauchen während der Schwangerschaft stört die Lungenentwicklung des Ungeborenen nachhaltig. Tierversuche weisen darauf hin, dass Nikotin hierbei eine Rolle spielt.
- Rauchen während der Pubertät und dem jungen Erwachsenenalter stört die Gehirnentwicklung und wird mit Verhaltensstörungen im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht. Tierversuche weisen darauf hin, dass Nikotin hierbei eine Rolle spielt.
- Nikotin greift auf vielfache Weise in die Immunantwort ein und ist wahrscheinlich für die erhöhte Infektanfälligkeit von Rauchern verantwortlich.
- Rauchen erhöht das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Tierversuche und Versuche an Zellkulturen weisen darauf hin, dass Nikotin hierbei eine Rolle spielt.
- In Tierversuchen erhöht Nikotinkonsum während der Schwangerschaft das Adipositasrisiko der Nachkommen.
- Nikotin aktiviert den Sympathikus und erhöht so die Geschwindigkeit des Blutflusses. Zudem löst Nikotin die Aussprossung von Blutgefäßen aus. Über diese beiden Effekte verursacht Nikotin wahrscheinlich Atherosklerose und trägt zu deren Voranschreiten bei.
- In Zellkulturversuchen, Gewebe- und Tiermodellen ist Nikotin sowohl krebsauslösend als auch krebsfördernd.
- Zellkultur- und Tierversuche zeigen, dass Nikotin den Erfolg von Chemo- und Strahlentherapie vermindert.
- 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.

Literatur

- 1 Alpert HR, Agaku IT & Connolly GN (2015) A study of pyrazines in cigarettes and how additives might be used to enhance tobacco addiction. *Tob Control*, online veröffentlicht am 10. Juni 2015 (im Druck)
- 2 Arcavi L & Benowitz NL (2004) Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 164: 2206–2216
- 3 Baba S, Wikström AK, Stephansson O & Cnattingius S (2012) Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol* 27: 297–304
- 4 Balfour DJ, Wright AE, Benwell ME & Birrell CE (2000) The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behav Brain Res* 113: 73–83
- 5 Batra A (2011) Pharmakokinetik des Nikotins. In: Singer MV, Batra A & Mann K (Hrsg.) *Alkohol und Tabak: Grundlagen und Folgeerkrankungen*. Thieme Verlag, Stuttgart, Kapitel 2.5, Seiten 101–110
- 6 Batra A (2011) Pharmakologische Aspekte des Nikotins. In: Singer MV, Batra A & Mann K (Hrsg.) *Alkohol und Tabak: Grundlagen und Folgeerkrankungen*. Thieme Verlag, Stuttgart, Kapitel 3.2, Seiten 132–145
- 7 Benowitz NL (1997) The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. *Prev Med* 26: 412–417
- 8 Benowitz NL (1999) Nicotine addiction. *Prim Care* 26: 611–631
- 9 Benowitz NL (2008) Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther* 83: 531–541
- 10 Benowitz NL (2009) Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 49: 57
- 11 Benowitz NL (2010) Nicotine addiction. *N Engl J Med* 362: 2295–2303
- 12 Boffetta P & Straif K (2009) Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 339: b3060
- 13 Bruin JE, Gerstein HC & Holloway AC (2010) Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci* 116: 364–374
- 14 Bublitz MH & Stroud LR (2012) Maternal smoking during pregnancy and offspring brain structure and function: review and agenda for future research. *Nicotine Tob Res* 14: 388–397
- 15 Cahill K, Stevens S, Perera R & Lancaster T (2013) 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
- 16 Cardinale A, Nastrucci C, Cesario A & Russo P (2012) Nicotine: specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis. *Crit Rev Toxicol* 42: 68–89
- 17 Cloëz-Tayarani I & Changeux J-P (2007) Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective. *J Leukoc Biol* 81: 599–606
- 18 Cormier A, Paas Y, Zini R, Tillement J-P, Lagrue G, Changeux J-P & Grailhe R (2004) Long-term exposure to nicotine modulates the level and activity of acetylcholine receptors in white blood cells of smokers and model mice. *Mol Pharmacol* 66: 1712–1718
- 19 Csordas A & Bernhard D (2013) The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol* 10: 219–230
- 20 Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.) (2011) *Das Rahmenübereinkommen der WHO zur Eindämmung des Tabakgebrauchs: WHO Framework Convention on Tobacco Control (FCTC)*. Heidelberg
- 21 Duncan JR, Garland M, Myers MM, Fifer WP, Yang M, Kinney HC & Stark RI (2009) Prenatal nicotine-exposure alters fetal autonomic activity and medullary neurotransmitter receptors: implications for sudden infant death syndrome. *J Appl Physiol* (1985) 107: 1579–1590
- 22 Dwyer JB, McQuown SC & Leslie FM (2009) The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther* 122: 125–139
- 23 England LJ, Bunnell RE, Pechacek TF, Tong VT & McAfee TA (2015) Nicotine and the developing human: a neglected element in the electronic cigarette debate. *Am J Prev Med* 49: 286–293
- 24 Foulds J (2006) The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int J Clin Pract* 60: 571–576
- 25 Framework Convention Alliance (2015) Latest ratifications of the WHO FCTC. <http://www.fctc.org/about-fca/tobacco-control-treaty/latest-ratifications> (aufgerufen am 14. Oktober 2015)
- 26 Fu XW & Spindel ER (2009) Recruitment of GABA(A) receptors in chemoreceptor pulmonary neuroepithelial bodies by prenatal nicotine exposure in monkey lung. *Adv Exp Med Biol* 648: 439–445

- 27 Galitovskiy V, Chernyavsky AI, Edwards RA & Grando SA (2012) Muscle sarcomas and alopecia in A/J mice chronically treated with nicotine. *Life Sci* 91: 1109–1112
- 28 Galvan A, Hare T, Voss H, Glover G & Casey BJ (2007) Risk-taking and the adolescent brain: who is at risk? *Dev Sci* 10: F8–F14
- 29 Gardner EL (2011) Addiction and brain reward and anti-reward pathways. *Adv Psychosom Med* 30: 22–60
- 30 George O, Ghozland S, Azar MR, Cottone P, Zorrilla EP, Parsons LH, O'Dell LE, Richardson HN & Koob GF (2007) CRF-CRF1 system activation mediates withdrawal-induced increases in nicotine self-administration in nicotine-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 17198–17203
- 31 Giedd JN (2004) Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann NY Acad Sci* 1021: 77–85
- 32 Giovino GA, Sidney S, Gfroerer JC, O'Malley PM, Allen JA, Richter PA & Cummings KM (2004) Epidemiology of menthol cigarette use. *Nicotine Tob Res* 6 Suppl 1: S67–S81
- 33 Goriounova NA & Mansvelder HD (2012) Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2: a012120
- 34 Govind AP, Vezina P & Green WN (2009) Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol* 78: 756–765
- 35 Grando SA (2014) Connections of nicotine to cancer. *Nat Rev Cancer* 14: 419–429
- 36 Greenland S, Satterfield MH & Lanes SF (1998) A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf* 18: 297–308
- 37 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 (2014) VTA CRF neurons mediate the aversive effects of nicotine withdrawal and promote intake escalation. *Nat Neurosci* 17: 1751–1758
- 38 Gunnerbeck A, Wikström AK, Bonamy AK, Wickström R & Cnattingius S (2011) Relationship of maternal snuff use and cigarette smoking with neonatal apnea. *Pediatrics* 128: 503–509
- 39 Gupta PC & Subramoney S (2006) Smokeless tobacco use and risk of stillbirth: a cohort study in Mumbai, India. *Epidemiology* 17: 47–51
- 40 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 (2012) Use of snus and acute myocardial infarction: pooled analysis of eight prospective observational studies. *Eur J Epidemiol* 27: 771–779
- 41 Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, Tsao PS, Johnson FL & Cooke JP (2001) Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 7: 833–839
- 42 Henningfield JE (2014) The tobacco endgame: It's all about behavior. *Prev Med* 68: 11–16
- 43 Hurst R, Rollema H & Bertrand D (2013) Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol Ther* 137: 22–54
- 44 Improgo MR, Tapper AR & Gardner PD (2011) Nicotinic acetylcholine receptor-mediated mechanisms in lung cancer. *Biochem Pharmacol* 82: 1015–1021
- 45 Kandel DB & Kandel ER (2014) A molecular basis for nicotine as a gateway drug. *N Engl J Med* 371: 2038–2039
- 46 Koob GF (2009) Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, anti-reward, and emotional memory. *Pharmacopsychiatry* 42 Suppl 1: S32–S41
- 47 Lampert T, Kuntz B & Group KS (2015) Gesund aufwachsen. Welche Bedeutung kommt dem sozialen Status zu? *GBE kompakt* 6, Robert Koch-Institut, Berlin
- 48 Laviolette SR & van der Kooy D (2004) The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 5: 55–65
- 49 Le Moal M & Koob GF (2007) Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 17: 377–393
- 50 Lee J & Cooke JP (2011) The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 215: 281–283
- 51 Lee PN (2007) Circulatory disease and smokeless tobacco in Western populations: a review of the evidence. *Int J Epidemiol* 36: 789–804
- 52 Mayer B (2014) How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol* 88: 5–7
- 53 Middlebrook AJ, Martina C, Chang Y, Lukas RJ & DeLuca D (2002) Effects of nicotine exposure on T cell development in fetal thymus organ culture: arrest of T cell maturation. *J Immunol* 169: 2915–2924
- 54 Mitchell EA & Milerad J (2006) Smoking and the sudden infant death syndrome. *Rev Environ Health* 21: 81–103

- 55 Musso F, Bettermann F, Vucurevic G, Stoeter P, Konrad A & Winterer G (2007) Smoking impacts on prefrontal attentional network function in young adult brains. *Psychopharmacology (Berl)* 191: 159–169
- 56 Nestler EJ (2005) Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 8: 1445–1449
- 57 Orr DP & Ingersoll GM (1995) The contribution of level of cognitive complexity and pubertal timing to behavioral risk in young adolescents. *Pediatrics* 95: 528–533
- 58 Pauly JR & Slotkin TA (2008) Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. *Acta Paediatr* 97: 1331–1337
- 59 Pierce RA & Nguyen NM (2002) Prenatal nicotine exposure and abnormal lung function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 26: 10–13
- 60 Poorthuis RB, Goriounova NA, Couey JJ & Mansvelder HD (2009) Nicotinic actions on neuronal networks for cognition: general principles and long-term consequences. *Biochem Pharmacol* 78: 668–676
- 61 Prochaska JJ & Benowitz NL (2015) The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med*, online veröffentlicht am 26. August 2015 (im Druck)
- 62 Punnoose S & Belgamwar MR (2006) Nicotine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1, Art. No.: CD004838, online veröffentlicht am 25. Januar 2006
- 63 Rodgman A & Perfetti TA (2013) The chemical components of tobacco and tobacco smoke. Second edition, CRC Press
- 64 Russell M (1974) The smoking habit and its classification. *Practitioner* 212: 791–800
- 65 Sanner T & Grimsrud TK (2015) Nicotine: carcinogenicity and effects on response to cancer treatment – a review. *Front Oncol* 5: 196
- 66 Sawnani H, Jackson T, Murphy T, Beckerman R & Simakajornboon N (2004) The effect of maternal smoking on respiratory and arousal patterns in preterm infants during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 733–738
- 67 Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) (2010) Addictiveness and attractiveness of tobacco additives. European Commission Directorate-General for Health & Consumers, Brüssel, Belgien
- 68 Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuryatov A, Pankow JF, Whittett JA, Lindstrom J & Spindel ER (1999) Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest* 103: 637–647
- 69 Sekhon HS, Keller JA, Proskocil BJ, Martin EL & Spindel ER (2002) Maternal nicotine exposure upregulates collagen gene expression in fetal monkey lung. Association with alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 26: 31–41
- 70 Shields PG (2011) Long-term nicotine replacement therapy: cancer risk in context. *Cancer Prev Res* 4: 1719–1723
- 71 Skok M, Grailhe R & Changeux JP (2005) Nicotinic receptors regulate B lymphocyte activation and immune response. *Eur J Pharmacol* 517: 246–251
- 72 Skok MV, Grailhe R, Agenes F & Changeux JP (2007) The role of nicotinic receptors in B-lymphocyte development and activation. *Life Sci* 80: 2334–2336
- 73 Skok MV, Kalashnik EN, Koval LN, Tsetlin VI, Utkin YN, Changeux JP & Grailhe R (2003) Functional nicotinic acetylcholine receptors are expressed in B lymphocyte-derived cell lines. *Mol Pharmacol* 64: 885–889
- 74 Slotkin TA (1998) Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther* 285: 931–945
- 75 Slotkin TA (2008) If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? *Neurotoxicol Teratol* 30: 1–19
- 76 Slotkin TA & Seidler FJ (1988) Adrenomedullary catecholamine release in the fetus and newborn: secretory mechanisms and their role in stress and survival. *J Dev Physiol* 10: 1–16
- 77 Sowell RE, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL und Toga AW (2003) Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 6: 309–315
- 78 Spear LP (2000) The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 24: 417–463
- 79 St Helen G, Havel C, Dempsey D, Jacob P, 3rd & Benowitz NL (2015) Nicotine delivery, retention, and pharmacokinetics from various electronic cigarettes. *Addiction*, online veröffentlicht am 2. Oktober 2015 (im Druck)
- 80 Stämpfli MR & Anderson GP (2009) How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol* 9: 377–384
- 81 Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K & Lancaster T (2012) Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 11, Art. No.: CD000146, online veröffentlicht am 14. November 2012
- 82 Stocks J & Dezateux C (2003) The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology* 8: 266–285

- 83 Stolerman IP & Jarvis M (1995) The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology* 117: 2–10
- 84 U.S. Department of Health and Human Services (1988) The health consequences of smoking. Nicotine addiction. A report of the Surgeon General. Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, Rockville, Maryland, USA
- 85 U.S. Department of Health and Human Services (2010) How tobacco smoke causes disease. The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease. A report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, Georgia, USA
- 86 U.S. Department of Health and Human Services (2012) Preventing tobacco use among youth and young adults. A report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, Georgia, USA
- 87 U.S. Department of Health and Human Services (2014) The health consequences of smoking – 50 years of Progress. A report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, Georgia, USA
- 88 U.S. Public Health Service (1964) Smoking and health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Public Health Service Publication No. 1103
- 89 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 (2012) Common liability to addiction and „gateway hypothesis“: theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug Alcohol Depend* 123 Suppl 1: S3–S17
- 90 Wang H & Sun X (2005) Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Res Brain Res Rev* 48: 420–437
- 91 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 (2003) Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421: 384–388
- 92 Wikström AK, Stephansson O & Cnattingius S (2010) Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension* 55: 1254–1259
- 93 Wong MK, Barra NG, Alfaidy N, Hardy DB & Holloway AC (2015) Prenatal nicotine exposure and postnatal health outcomes. *Reproduction* 150: R185–R193
- 94 Wong MK, Nicholson CJ, Holloway AC & Hardy DB (2015) Maternal nicotine exposure leads to impaired disulfide bond formation and augmented endoplasmic reticulum stress in the rat placenta. *PLoS One* 10: e0122295
- 95 World Health Organization (1957) Expert Committee on Addiction-Producing Drugs [meeting held in Geneva from 18 to 24 October 1956]: seventh report.
- 96 World Health Organization (1992) The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, Genf, Schweiz
- 97 World Health Organization (2009) Cardiovascular Diseases. WHO Fact Sheet No 317, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (aufgerufen am 20. Januar 2015)
- 98 Xie XT, Liu Q, Wu J & Wakui M (2009) Impact of cigarette smoking in type 2 diabetes development. *Acta Pharmacol Sin* 30: 784–787
- 99 Yoshikawa H, Hellström-Lindhahl E & Grill V (2005) Evidence for functional nicotinic receptors on pancreatic beta cells. *Metabolism* 54: 247–254
- 100 Yoshiyama S, Chen Z, Okagaki T, Kohama K, Nasu-Kawaharada R, Izumi T, Ohshima N, Nagai T & Nakamura A (2014) Nicotine exposure alters human vascular smooth muscle cell phenotype from a contractile to a synthetic type. *Atherosclerosis* 237: 464–470
- 101 Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE & Leslie FM (2015) Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol* 593: 3397–3412
- 102 Zhang G, Marshall AL, Thomas AL, Kernan KA, Su Y, LeBoeuf RC, Dong XR & Tchao BN (2011) In vivo knockdown of nicotinic acetylcholine receptor alpha1 diminishes aortic atherosclerosis. *Atherosclerosis* 215: 34–42