

**KARL-FRANZENS-UNIVERSITÄT GRAZ**  
**INSTITUT FÜR PHARMAZEUTISCHE WISSENSCHAFTEN**  
**Pharmakologie und Toxikologie**



Leiter: O. Univ.-Prof. Dr. Bernhard-Michael Mayer  
**Universitätsplatz 2, A-8010 Graz, Austria**

Tel. +43-316-380-5567 Fax +43-316-380-9890 e-mail: mayer@uni-graz.at

**UNI  
GRAZ**

Happy People UG  
z. Hd. Herrn Ralf Steffan  
Lindwurmstraße 5  
D-80337 München  
Deutschland

Graz, am 1. März 2013

**Toxikologische Bewertung der TÜV-Analyse eines Liquids für E-Zigaretten**

Sehr geehrter Herr Steffan,

Am 27. 2. 2013 haben Sie mich beauftragt, die TÜV-Analyse einer Flüssigkeit zu bewerten, die als Liquid zur Befüllung von E-Zigaretten dient und nach Erhitzung als Aerosol inhaliert wird.

Laut Analysebericht des TÜV NORD (112ARM091/8000641362) wurde ein Screening von flüchtigen organisch-chemischen Verbindungen in der Testflüssigkeit und in der durch Erhitzen auf 80 °C erzeugten Gasphase mittels GC/MS durchgeführt. Toxikologisch relevante Substanzen wurden in der Testflüssigkeit und in der Gasphase quantitativ bestimmt.

Im Screening wurden in der Testflüssigkeit 1,2-Propandiol (Propylenglykol), Glycerin, Menthol und Nikotin nachgewiesen, in der Gasphase Propylenglykol, Menthol und Nikotin.

**Nikotin:** Die Wirkung von Nikotin beruht auf Stimulierung nikotinerger Acetylcholin-Rezeptoren in Ganglien des autonomen Nervensystems, wodurch vegetative Effekte wie Erhöhung des Blutdrucks und Verstärkung der Darmtätigkeit ausgelöst werden. Die Stimulierung nikotinerger Acetylcholin-Rezeptoren im Nebennierenmark führt zur Freisetzung des Stresshormons Adrenalin, das die vegetativen Wirkungen von Nikotin verstärkt. Nikotin wirkt sowohl psychostimulierend als auch sedativ. Durch Freisetzung von Dopamin führt Nikotinkonsum zu psychischer Abhängigkeit (Sucht). Obwohl das Suchtpotential von Nikotin durch andere Inhaltsstoffe von Tabak(rauch) massiv verstärkt wird<sup>1</sup>, muss man davon ausgehen, dass durch die Inhalation von Nikotin die Sucht der Konsumenten erhalten bleibt. Die Testflüssigkeit ist daher nicht für die Entwöhnung von Nikotinsucht geeignet.

Laut Angabe des Herstellers beträgt der Nikotingehalt der Testflüssigkeit 18 mg/ml. Bei einem Verbrauch von 3 ml Liquid pro Tag nehmen die Konsumenten bei Inhalation dieses Liquids maximal 54 mg Nikotin auf, allerdings liegen noch keine verlässlichen Daten zur Bioverfügbarkeit von Nikotin aus E-Zigaretten vor. Eine Studie<sup>2</sup> weist darauf hin, dass Konsumenten durch Auswahl von Hardware/Liquid-Kombinationen ihre Nikotin-Plasmaspiegel unabhängig vom Nikotingehalt der Liquids (4 - 24 mg/ml) auf etwa 16 ng/ml einstellen, was im unteren Bereich der Werte von Rauchern liegt (15- 30 ng/ml). Der Nikotingehalt der Testflüssigkeit wird daher als angemessen beurteilt.

Propylenglykol (1,2-Propandiol): Propylenglykol ist eine farblose, bei üblicher Verwendung ungiftige Flüssigkeit. Die Substanz ist in zahlreichen Lebensmitteln, Kosmetika, Arzneimitteln und Tabakwaren als Hilfsstoff enthalten. Propylenglykol wird vom Körper aufgenommen und zu endogenen Stoffwechselprodukten (v.a. Pyruvat und Laktat) umgesetzt, teilweise aber auch unverändert über die Nieren ausgeschieden. Wie zahlreiche Stoffe kann auch Propylenglykol allergische Reaktionen auslösen. Diese betreffen ausschließlich die Haut und sind milde ausgeprägt. In einer klinischen Studie mit mehr als 45.000 Probanden, die Propylenglykol-Pflaster erhielten, zeigten weniger als 5 % Hautirritationen. Diese wurden nur bei 0,6 % der Probanden als signifikant beurteilt. Aus diesen Daten folgerten die Autoren, dass Propylenglykol nur überaus geringes Allergie-Potential hat<sup>3</sup>.

Da beim Konsum von E-Liquids die Propylenglykol-Lösung inhaliert wird, muss auch eine mögliche allergene Wirkung auf die Bronchialmuskulatur (Atemwege) und damit die Gefahr der Verstärkung von asthmatischen Reaktionen bei prädisponierten Personen berücksichtigt werden. Dafür gibt es aber keinen Hinweis in der Fachliteratur. Eine klinische Studie weist sogar darauf hin, dass Propylenglykol eine positive Wirkung beim allergischen Asthma bronchiale haben könnte, da die Substanz die bronchokonstriktorische Wirkung von Histamin signifikant abschwächte und die antiasthmatische Wirkung des  $\alpha_1$ -Antagonisten Prazosin verstärkte<sup>4</sup>. Demnach scheint Propylenglykol keine schädliche Wirkung beim allergischen Asthma bronchiale zu haben.

Glycerin: Glycerin ist ein Bestandteil aller natürlichen Fettsäureester (Fette, Öle) und entsteht in Säugetierorganismen als Intermediat zahlreicher Stoffwechselprozesse. Glycerin ist als Lebensmittelzusatzstoff registriert und trägt die Bezeichnung E 422. Diversen Lebensmitteln und Tabak wird Glycerin als Feuchthaltemittel zugesetzt. Die Toxizität von Glycerin wird in allen relevanten Datenbanken als sehr niedrig eingestuft. Die EU hat aufgrund dessen Unbedenklichkeit keinen ADI-Wert für Glycerin festgelegt. Bei oraler Aufnahme beträgt die LD<sub>50</sub> an der Maus 4,09 g/kg, entsprechend 306,7 g bei einem Körpergewicht von 75 kg. Allenfalls kann Glycerin eine leichte Reizung der Haut und der Schleimhäute auslösen. Der Glycerin-Gehalt der Testflüssigkeit ist daher als toxikologisch unbedenklich zu bewerten.

Menthol: Menthol ist in reiner Form ein Feststoff, der in vier isomeren Formen vorkommt, deren Schmelzpunkte 31-34 °C betragen. Menthol wird Kosmetikprodukten, Süßwaren und Tabakprodukten als Aromastoff zugesetzt und wird wegen seiner hyperämisierenden Wirkung in Einreibe- und Inhalationsmitteln zur Verbesserung des Befindens bei Erkältungskrankheiten verwendet. In sehr hoher Dosierung (LD<sub>50</sub> je nach Spezies 3-5 g/kg) bewirkt Menthol Herzrhythmusstörungen und Atemnot. Laut Angabe des Herstellers enthält die Testflüssigkeit 1% Menthol. Inhalative Arzneimittel enthalten bis zu 5 % Menthol. Der Mentholgehalt der Testflüssigkeit ist daher als toxikologisch unbedenklich zu bewerten.

**Nitrosamine:** Die Konzentration von allen 9 gemessenen, als krebserregend eingestuftem Nitrosaminen lag unter der Nachweisgrenze von 0,07 µg/ml (Flüssigkeit) bzw. 0,2 µg/m<sup>3</sup> (Gasphase). Die Testflüssigkeit ist demnach frei von Nitrosaminen.

Die Testflüssigkeit wurde auf den Gehalt von 20 verschiedenen primären und sekundären Aminen geprüft, von denen zwei in der Flüssigkeit und in der Gasphase nachweisbar waren.

**Methylamin:** In der Gasphase der erhitzten Testflüssigkeit wurden 87,03 µg Methylamin pro m<sup>3</sup> nachgewiesen. Dieser Wert ist mehr als 100-fach niedriger als der MAK-Wert (10 ppm entsprechend 12 mg/m<sup>3</sup>). Der Gehalt an Methylamin wird daher als toxikologisch unbedenklich bewertet.

**Di-n-Butylamin:** In der Gasphase der Testflüssigkeit wurden 24,36 µg/m<sup>3</sup> Di-n-Butylamin nachgewiesen. Das ist mehr 1.000-fach weniger als der MAK-Wert (5 ppm entsprechend 29 mg/m<sup>3</sup>). Der Gehalt an Di-n-Butylamin wird daher als toxikologisch unbedenklich bewertet.

**Formaldehyd:** In der Gasphase wurden 20,7 µg/m<sup>3</sup> Formaldehyd gemessen (0,017 ppm). Das ist etwa 30-fach weniger als der MAK-Wert (0,5 ppm = 600 µg/m<sup>3</sup>), 6-fach weniger als der vom BGA definierte Eingreifwert (0,1 ppm = 120 µg/m<sup>3</sup>) und 3-fach weniger als der von der WHO als "wenig oder gar nicht besorgniserregend" eingestufte Wert von 0,05 ppm (60 µg/m<sup>3</sup>). Der Gehalt an Formaldehyd ist daher vernachlässigbar und toxikologisch unbedenklich.

Aufgrund der vorliegenden Daten wird festgestellt, dass bei Inhalation der Testflüssigkeit deren pharmakologisch-toxikologische Wirkung ausschließlich auf der Wirkung von Nikotin beruht.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Bernhard-Michael Mayer

Universitätsprofessor für Pharmakologie und Toxikologie

#### Literatur

1. Lanteri, C., Hernández Vallejo, S.J., Salaomon, L., Doucet, E.L., Godeheu, G., Torrens, Y., Houades, V. & Tassin, J.P.: Inhibition of monoamine oxidases desensitizes 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors and allows nicotine to induce a neurochemical and behavioral sensitization. *J. Neurosci.* **29**, 987-997 (2009)
2. Vansickel, A.R. & Eissenberg, T.: Electronic cigarettes: Effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob. Res.* **15**, 267-270 (2013)
3. Lessmann, H., Schnuch, A., Geier, J. & Uter, W. Skin-sensitizing and irritant properties of propylene glycol. *Contact Dermatitis*, **53**, 247-259 (2005)
4. Black, J.L., Salome, C. & Shaw, J. The action of prazosin and propylene glycol on methoxamine-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **18**, 349-353 (1984)