

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie –Plastische
Operationen

der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Einfluss von elektronischen Zigaretten und konventionellen Zigaretten auf die
orale Gesundheit – eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Raha Rejaey
aus Herne

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Vorwort

An dieser Stelle möchte ich mich bei ... für den konstruktiven Austausch, die Unterstützung, Ermutigung und die umfangreiche Betreuung herzlichst bedanken. Seine Hingabe für die Wissenschaft hat mich nicht nur auf intellektueller Ebene, sondern ebenfalls auf persönlicher Ebene bereichert.

Gedankt sei auch für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Raha Rejaey

Bochum, den 29.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion.....	3
2.1. Elektronische Zigarette.....	3
2.1.1. Historie.....	3
2.1.2. Aufbau der elektronischen Zigarette	3
2.1.3. Modelle der elektronischen Zigarette	5
2.1.4. Funktionsweise der elektronischen Zigarette	7
2.1.5. Liquid	9
2.1.6. Gesundheitliche Risiken des elektronischen Zigarettenkonsums	12
2.2. Tabakzigarette	14
2.2.1. Historie.....	14
2.2.2. Aufbau der Zigarette	15
2.2.3. Funktionsweise der Zigarette.....	15
2.2.4. Inhaltsstoffe der Zigarette und deren Auswirkungen.....	16
2.2.5. Gesundheitliche Risiken des Zigarettenkonsums	18
2.3. Orale Gesundheit.....	21
2.3.1. Definition.....	21
2.3.2. Auswirkungen der Zigaretten auf die orale Gesundheit	26
2.3.3. Auswirkungen der elektronischen Zigarette auf die orale Gesundheit ..	30
2.3.4. Erfassung des <i>Bleeding on Probing</i> -Status	33
2.4. Ziel der Arbeit	35
3. Material und Methoden	37
3.1. Methodik für die Durchführung des systematischen Reviews und der Metaanalyse	37
3.2. Formulierung einer klinischen Fragestellung.....	38
3.3. Literaturrecherche.....	38
3.3.1. Suchstrategie	39
3.3.2. Systematische Fehler	40
3.3.3. Trim-and-Fill-Methode.....	42
3.3.4. Meta-Regression.....	42
3.4. Bearbeitung der Literatur	42
3.4.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien der gefundenen Studien.....	42
3.4.2. Datenselektion	43
3.4.3. Qualitätsbewertung	43
4. Ergebnisse.....	45

4.1. Publikationen, die in das Review inkludiert wurden	45
4.2. Zusammenfassung der einbezogenen Studien	46
4.2.1. Eingeschlossene Studien mit Evidenzgrad	46
4.2.2. Eingeschlossene Studien mit Gütebestimmung.....	48
4.2.3. Eingeschlossene Studien nach der Newcastle-Ottawa Skala	51
4.2.4. Deskriptive Präsentation der einzelnen Studien.....	52
4.2.5. Deskriptive Darstellung der Studien mit gleichen Untersuchungsparametern	64
4.2.6. Deskriptiver Vergleich der Studien.....	72
4.2.7. Subgruppenanalyse der Studien mit gleichen Untersuchungsparametern	75
4.2.8. Diskussion der Qualität inkludierter Studien und ihrer Auswirkung auf die Studienergebnisse und Metaanalyse	77
4.3. Auswertung <i>Bleeding on Probing</i>.....	81
4.3.1. Elektronische Zigarette versus Zigarette.....	81
4.3.2. Elektronische Zigarette versus Kontrollgruppe	85
5. Diskussion.....	89
5.1. Diskussion der Ergebnisse	89
5.1.1. Plaque-Index.....	89
5.1.2. Sondierungstiefe	91
5.1.3. Klinischer Attachment-Verlust	93
5.1.4. Marginale Knochenatrophie	94
5.1.5. Anzahl verlorener Zähne.....	97
5.1.6. Mediatoren	98
5.1.7. <i>Bleeding on Probing</i>	100
6. Zusammenfassung	105
7. Literaturverzeichnis	107
8. Danksagung	133
9. Lebenslauf	135

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der E-Zigarette (<i>mod</i>)	4
Abbildung 2: Aufbau des Verdampferkopfes	4
Abbildung 3: Generationen der E-Zigarette	7
Abbildung 4: Varianten zur Senkung der elektrischen Leistung (P).....	8
Abbildung 5: Aufbau der Zigarette	15
Abbildung 6: Einteilung von Zigarettenrauch	16
Abbildung 7: Querschnitt eines Zahnes mit Darstellung des Parodontiums	23
Abbildung 8: Störungsaspekte bei Mundkrankheiten modifiziert nach David Locker (206, 212)	26
Abbildung 9: Schematische Darstellung der Sondierung.....	34
Abbildung 10: Publikationszahl zum Stichwort <i>e-cigarette</i> von 1995-2019 auf <i>PubMed</i>	36
Abbildung 11: Flow Chart beinhaltet Such- und Auswahlprozess.....	45
Abbildung 12: Anzahl der untersuchten parodontalen Parameter in den Studien.....	76
Abbildung 13: Forest-Plot vergleicht BOP bei E-Zigaretten-Konsumenten und Rauchern.....	81
Abbildung 14: Funnel-Plot zur Untersuchung von <i>Publication Bias</i> in der ersten Metaanalyse	82
Abbildung 15: Blasendiagramm zur Untersuchung der Effektgröße und dem Alter der Raucher.....	84
Abbildung 16: Blasendiagramm zur Untersuchung der Effektgröße und dem täglichen Konsum von E-Zigaretten.....	84
Abbildung 17: Forest-Plot vergleicht <i>Bleeding on Probing</i> bei E-Zigaretten- Konsumenten und Nichtrauchern	85
Abbildung 18: Funnel-Plot zur Untersuchung von <i>Publication Bias</i> in der zweiten Metaanalyse	85
Abbildung 19: Forest-Plot vergleicht BOP bei E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern nach der Trim-and-Fill-Methode	86
Abbildung 20: Blasendiagramm zur Untersuchung der Effektgröße und der Dauer des E-Zigarettenkonsums in Jahren.....	87
Abbildung 21: Klinischer Attachment-Verlust am Beispiel einer Pseudotasche (schematische Darstellung links und klinische Darstellung rechts) ...	94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Materialauswahl des Dohtes und des Coils	5
Tabelle 2: Suchbegriffe.....	39
Tabelle 3: Alphabetische Liste der genutzten Suchplattformen	40
Tabelle 4: Inkludierte Studien aufgelistet nach Evidenzgrad und Veröffentlichungsjahr	47
Tabelle 5: Evidenzgradeinteilung nach <i>GRADE</i> (nach der AH-CPR-Publikation 1992, 92-0032: 100-107) (360).....	47
Tabelle 6: Erläuterung der Punktevergabe der Güteklassifikation	48
Tabelle 7: Erläuterung der Güteklassifikation modifiziert nach Shabazfar (355).....	49
Tabelle 8: Güteklassifikation der eingeschlossenen Studien anhand objektiver und vergleichbarer Kriterien.....	50
Tabelle 9: Bewertung der Fallkontrollstudien anhand der Newcastle-Ottawa Skala.	51
Tabelle 10: Bewertung der Kohortenstudien anhand der Newcastle-Ottawa Skala..	52
Tabelle 11: Allgemeine Übersicht der inkludierten Studien	72
Tabelle 12: Resümee der Qualitätsbewertungen der inkludierten Studien	77
Tabelle 13: Meta-Regression zur Untersuchung der Einflussgrößen auf das Odds Ratio zwischen Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten	83
Tabelle 14: Meta-Regression zur Untersuchung der Einflussgrößen auf das Odds Ratio zwischen Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten	87

Abkürzungsverzeichnis

<i>Abkürzung</i>	<i>Bedeutung</i>
ATP	Adenosintriphosphat
B-Lymphozyt	bone marrow-Lymphozyt
BOP	Bleeding on Probing
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	cluster of differentiation
CO	Kohlenmonoxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COX	Cyclooxygenase
DMFT-Index	decayed-missing-filled-tooth-Index
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EbM	evidenzbasierte Medizin
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
EMS	electro medical systems
etc.	et cetera
et al.	et alii
EVALI	e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury
E-Zigarette	elektronische Zigarette
FDA	Food and Drug Administration
FDI	Fédération Dentaire Internationale (World Dental Federation)
gl.	gelegentlich
GTP	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
HbA	Hämoglobin A
HSPA1B	Hitzeschockprotein A1B
HWZ	Halbwertszeit
IG	Immunglobulin
IL	Interleukin

INF	Interferon
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	low density Lipoprotein
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
(m)PBI	(modifizierter) Papillen-Blutungs-Index
nACHR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NO	Stickstoffmonoxid
NNN	N'-Nitrosornikotin
OR	Odds Ratio
PDL	parodontale Ligamentzellen
PICO	population, intervention, comparison, outcome
PG	Propylenglykol
PGE	Prostaglandin E
RAGE	receptor for advanced glycation end products
Rho	Ras homologue
RNS	Ribonukleinsäure
ROS	reaktive Sauerstoffradikale
RT-qPCR	real-time quantitative Polymerasekettenreaktion
SBI	Sulkus-Blutungs-Index
T-Lymphozyt	Thymus-Lymphozyt
TNF	Tumornekrosefaktor
TRPM	transient receptor potential melastatin
VG	natürliches Glycerin
vs.	versus
vt	variable temperature
vv	variable voltage
vw	variable watt
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Regelmäßiges Rauchen kann diverse Krankheitsbilder wie kardiovaskuläre Erkrankungen (1), Atemwegsstörungen (2) und Parodontitis (3-6) hervorrufen. Auslöser für viele Pathologien sind unter anderem über 90 nachgewiesene kanzerogene und toxische Stoffe in der Zigarette, welche teilweise durch den Verbrennungsvorgang entstehen. Darunter zählen polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine und Aldehyde (7). Elektronische Zigaretten (E-Zigaretten) umgehen den Verbrennungsprozess und können somit die Entstehung unerwünschter Produkte unterbinden. Durch die batteriebetriebene Verdampfung einer Lösung wird dem Konsumenten ein geringeres gesundheitliches Risiko bei gleichem Genusserlebnis suggeriert. Die E-Zigaretten etablieren sich weltweit als „schadstoffärmere“ Alternative zum Rauchen, weshalb sie auch seit 2007 fortschreitend an Popularität gewinnen (8). Allein in Deutschland stieg die Zahl der Nutzer von 2010 (0,3 Millionen) bis 2017 auf 3,7 Millionen an (9). Wissenschaftliche Studien und Recherchen unterstrichen zunächst den geringeren physischen Schaden und förderten so den internationalen Vertrieb. Während die *Public Health England* und das *Royal College of Physicians* sich aufgrund nachweislicher Kurzzeitstudien für eine 95%ige Minderung gesundheitlicher Risiken durch elektronische Zigaretten aussprachen (10, 11), widerlegten eine weitere Reihe experimenteller Studien, wie solche von der *School of Medicine and Dentistry* der Universität Rochester, die Harmlosigkeit der Verdampfer (12). Fakt ist, dass das Thema „E-Zigarette“ auch in der medizinischen Forschung kontrovers diskutiert wird und zunehmend Aufmerksamkeit erregt.

Durch den wachsenden Konsum steht auch die Zahnmedizin vor neuen Herausforderungen. Da die Mundhöhle den ersten Angriffspunkt für Zigaretten und E-Zigaretten präsentiert, ist der Einfluss der Inhalationsprodukte auf die orale Gesundheit von enormer Bedeutung. Es ist beispielsweise gegenwärtig bekannt, dass das Rauchen ein nachweislicher Risikofaktor (Odds Ratio: 2,5 (13) - 7,28 (14, 15)) für parodontale Degeneration ist (3). Recherchen ergeben, dass rund acht Millionen der Parodontitiserkrankungen in Deutschland, weltweit etwa vierzig Millionen, auf das Rauchen zurückzuführen sind (9). Der Grund dafür ist unter anderem, dass die Gase gingivale Fibroblasten - im Parodontium dominierende Zellen, welche zur Wundheilung und Produktion extrazellulärer Matrix beitragen (16) - funktionell und morphologisch schädigen (17). Doch abgesehen von parodontalen Beeinträchtigungen werden

außerdem noch andere Folgen des Rauchens wie Wundheilungsstörungen, die Entstehung von Karzinomen bzw. fakultativer Präkanzerosen im oralen Raum, ästhetische Beeinträchtigungen in Zahnfarbe und -restorationen sowie Veränderungen in der Geschmacks- und Geruchswahrnehmung registriert (5). Ob die E-Zigarette verglichen dazu zu einer Reduktion oraler Symptome beiträgt, ist noch unklar. Zunehmend werden Studien publiziert, welche die Unterschiede herkömmlicher Zigaretten zu E-Zigaretten herausstellen. Aktuell stellt sich die wissenschaftliche Datenlage jedoch intransparent und teilweise ambivalent. Eine Untersuchung mit Dampf versetzter gingivaler Fibroblasten führt, beruhend auf den Studienergebnissen, ein geringeres gesundheitliches Risiko zur Annahme (18). Die Frage, ob E-Zigaretten wirklich als gesündere Alternative in Betracht gezogen werden können, wird in dieser Dissertation am Beispiel der oralen Gesundheit erarbeitet. Ziel dieser Arbeit ist die systematische Evaluation bisheriger wissenschaftlicher Arbeiten hinsichtlich der Auswirkungen elektronischer Zigaretten im Vergleich zu Tabakzigaretten auf die orale Gesundheit. Nach Durchsicht relevanter Datenbanken, werden die gefundenen Studien einer Selektion unterzogen. Es wird im Anschluss eine systematische Literaturübersicht angefertigt und die Qualität der selektierten Studien kritisch bewertet. Abschließend wird eine statistische Zusammenführung der Studienergebnisse in Form einer Metaanalyse vollzogen und eine gepoolte Effektgröße kalkuliert. Es soll, mithilfe dieses systematischen Reviews, eine auf Wissenschaft basierende Einordnung der Studien dargelegt werden, welche das Ausmaß der oralen Risiken, insbesondere Blutung bei Sondierung (*Bleeding on Probing*), beider Inhalationsprodukte beleuchtet.

2. Literaturdiskussion

2.1. Elektronische Zigarette

2.1.1. Historie

Im Jahre 1963 entwickelte erstmals Herbert A. Gilbert den Prototyp einer E-Zigarette. Sein Modell war allerdings nicht marktreif (19), sodass schließlich 2003 dem asiatischen Apotheker Lik Hon der Durchbruch gelang, woraufhin die erste E-Zigarette in den Verkauf ging (20, 21). Seitdem durchlebt die E-Zigarette eine stetige Modernisierung und stellt für die Tabakindustrie unter dem Gesundheitskonzept der sogenannten *Harm Reduction* ein lukratives Geschäftsmodell dar (22). Der Verein „Bündnis für tabakfreien Genuss“ schätzte 2018 einen Umsatz mit E-Zigaretten von rund 400 Millionen Euro in Deutschland mit steigender Tendenz (23). Im Jahr 2019 sorgten jedoch unerwartet einige Fälle in den Vereinigten Staaten für Unmut bei den Verbrauchern. Mit Vitamin-E-Azetat versetzte Lösungen lösten ein bis dato unbekanntes und tödliches Krankheitsbild namens *EVALI (e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury)* aus, welches mit schwerwiegenden Lungenfunktionsstörungen einherging (22, 24). Seither wirft die Nutzung der E-Zigarette und seine gesundheitlichen Auswirkungen Fragen auf.

2.1.2. Aufbau der elektronischen Zigarette

Grundsätzlich ähneln sich die Verdampfer weitestgehend in ihrem Grundgerüst. Die in Abbildung 1 dargestellte E-Zigarette setzt sich aus mehreren Einheiten zusammen, wobei die erste Einheit aus Mundstück (a), Tank (b) und Verdampferkopf (c) (auch Coil oder Heizkörper genannt) und die zweite aus einem Akku (d) besteht, welcher aufladbare Lithium-Batterien enthält. Das Verbindungsstück beider Einheiten bildet dabei die Basis (e).



Abbildung 1: Aufbau der E-Zigarette (*mod*)

Wird der Verdampferkopf (c) in seine Einzelteile zerlegt, ist einerseits eine Heizspirale (f), meist aus gewundenem Nickeldraht, ersichtlich und andererseits ein Docht (g) (Abbildung 2), welcher später die zum Verdampfen notwendige Lösung, auch bekannt als Liquid, aufsaugt.

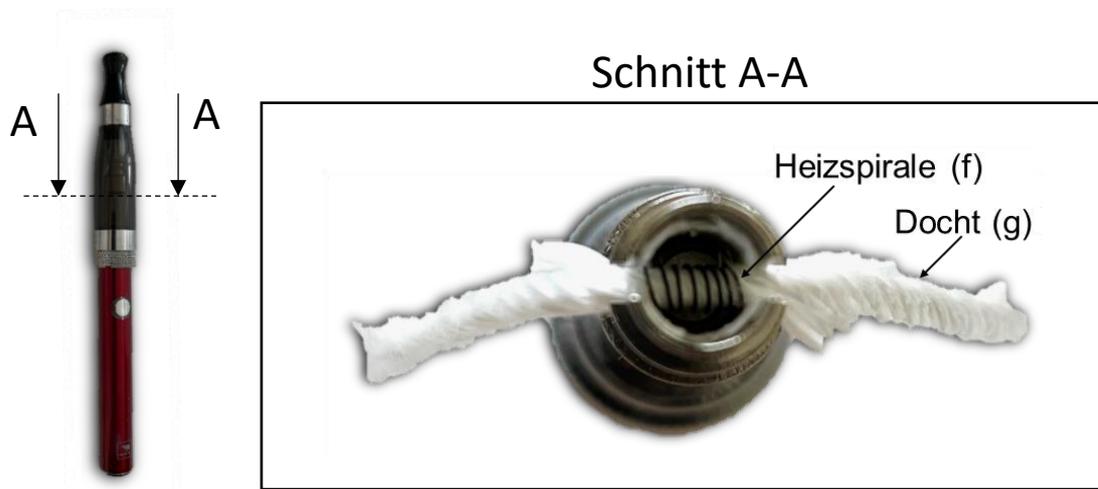


Abbildung 2: Aufbau des Verdampferkopfes

Die Materialwahl, insbesondere die des Coils und des Dochts, ist für die gesundheitliche Risikoeinschätzung bedeutsam. Eine Auswahl an Materialien ist in Tabelle 1 aufgelistet. Kieselerde, welche als Docht in Benutzung kommt, kann zu Silikoseerscheinungen führen (26). Rückstände der Metalle der Heizspirale können durch ständiges Erhitzen und Abkühlen in E-Liquids auffindbar sein (26-29). Die häufig verwendeten Materialien Nickel und Chrom können dabei zu Immunsuppression, Verletzungen der Lunge und zur Karzinogenese führen (26). Spuren von Cuprum, Zink, Calcium, Aluminium, Silicium, Magnesium, Plumbum, Ferrum, Argentum und Oxygenium werden ebenfalls von verschiedenen Studien registriert (27-32).

DOCHT	COIL
Watte	Nichrom (Chrom, Nickel)
Viskosefaser	Kanthal (Eisen, Chrom, Aluminium)
Glasfaser	Edelstahl (Eisen, Chrom, Kohlenstoff)
Kieselerde	Nickel
Bambuswolle	Titan
Edelstahlgeflecht	Keramik

Tabelle 1: Materialauswahl des Dochtes und des Coils

Da noch keine Standardisierung bezüglich der Produktion von E-Zigaretten gesetzlich festgelegt wird, gibt es herstellerbezogene Varianten auf dem Markt. Es sind lediglich bundesweit bestimmte Regelungen zur Produktsicherheit vorgeschrieben (33, 34):

- maximale Füllmenge von Nachfüllbehältern: 10 ml
- maximale Füllmenge von E-Zigaretten und Einwegkartuschen: 2 ml
- maximaler Nikotingehalt: 20 mg/ml
- gleichmäßige Nikotinabgabe
- hohe Reinheit der Inhaltsstoffe
- Verbot bestimmter Zusatzstoffe
- Kinder-, Manipulations-, Bruch- und Auslaufsicherheit, Mechanismus für auslauffreie Nachfüllung
- Beipackzettel mit Gebrauchsanleitung, Informationen über gesundheitliche Auswirkungen und Kontaktdaten
- Warnhinweis zum Abhängigkeitspotential von Nikotin (35)

2.1.3. Modelle der elektronischen Zigarette

Es existieren verschiedenste Modelle der E-Zigarette. Eine Auswahl ist in Abbildung 3 zu sehen. Den ersten Meilenstein der E-Zigarette setzten die sogenannten *cig-a-likes*. Sie sehen Tabakzigaretten täuschend ähnlich und bringen durch ihre kleine Größe einige Nachteile mit sich, wie z. B. eine geringe Akkulaufzeit (36), ein kleines

Liquiddepot und eine geringe Dampfproduktion. Je nach Austauschbarkeit der Einzelteile, werden zudem unterschiedliche Ausführungen der *cig-a-likes* unterschieden (36). Die sogenannte *2-piece-e-cigarette* wird auch als *cartomizer* bezeichnet. Im Jahre 2016 zeigte eine Arbeitsgruppe, dass die *cartomizer* im Vergleich zu den neueren *tanks* eine konstantere Nikotinabgabe beim Verdampfen erreichen (37). Die sogenannten *tanks*, auch bekannt als *vape pens* oder *clearomizer*, bilden die zweite Generation der E-Zigaretten (26, 36, 38-40). Wie der Name vermuten lässt, besitzen sie einen transparenten Tank (*clear*), womit der Nutzer die Möglichkeit hat, den Liquidstand problemlos zu erkennen (36). Die Nachfolger sind die *mods* (Abbildung 1). Sie sind deutlich größer und somit leistungsstärker als ihre Vorgänger (41). Durch eine Displayanzeige erlauben sie eine benutzerdefinierte Variation der Temperatur-, Watt- und Volt-Einstellungen. Folgende Modi werden dabei differenziert: *variable voltage-* (VV-), *variable watt-* (VW-) und *variable temperature-* (VT-) Modus. Diese regulieren schlussendlich die elektrische Leistung des *mods*. Der Nutzer kann bei dieser Art von Verdampfern die Materialwahl des Dochts, z.B. Watte, und des Coils, z.B. Metalllegierungen oder reine Metalle, selbst bestimmen (Tabelle 1) (26, 42). Sie beeinflusst die gustatorische Wahrnehmung und die Dampfquantität. Die neueste Generation seit 2019, die *Pods*, beeindrucken mit kompaktem Design und festgelegter Spannung (36, 43, 44). Es können, je nach Modell, konfektionierte Liquids schnell ausgetauscht oder wie beim Vorläufer manuell E-Liquids aufgefüllt werden.



Abbildung 3: Generationen der E-Zigarette

2.1.4. Funktionsweise der elektronischen Zigarette

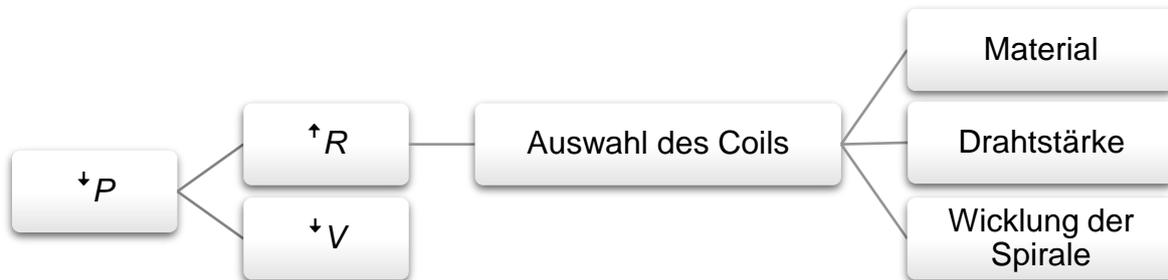
Die Funktionsweise einer E-Zigarette besteht darin, das E-Liquid bis über den Siedepunkt zu erhitzen und dabei zu verdampfen. Entweder besitzen sie einen Luftzug-Sensor, wodurch das Liquid mithilfe von Kapillarkräften den Docht durchtränkt und ein Erhitzen der Heizwendel die E-Zigarette automatisch anschaltet (10, 27, 45) oder sie sind, wie bei den *mods*, mithilfe einer Taste aktivierbar. Durch manuelles Betätigen der Taste wird dann eine Spannung vom Akku an die Heizspirale geleitet, welche zum Verdampfen des im Docht getränkten E-Liquids führt (27, 28, 36). Das entstehende Aerosol wird anschließend vom Nutzer durch das Mundstück inhaliert.

Ein entscheidender Punkt für die gesundheitliche Risikoeinschätzung ist nicht nur die Betrachtung der Aerosoleinatmung, sondern primär die der elektrischen Leistung. Die Einstellung der elektrischen Leistung (P) der E-Zigarette unterliegt dabei dem Ohm'schen Gesetz:

$$P = \frac{V^2}{R} .$$

Rechnerisch betrachtet, führen eine hohe Spannung (V) und ein geringer Widerstand (R) zu einer höheren Leistung (P) und letztlich zu einer höheren Toxizität (26). Zur

Minderung der Leistung bzw. Toxizität sind nun mehrere Möglichkeiten existent (Abbildung 4):



P : elektrische Leistung; R : Widerstand; V : Spannung

Abbildung 4: Varianten zur Senkung der elektrischen Leistung (P)

Die erste Variante besteht darin, den Widerstand zu vergrößern. Der Widerstand einer E-Zigarette befindet sich im Heizkörper und hängt mit der Drahtstärke und der Wicklung der Heizspirale sowie auch der Materialwahl des Coils zusammen. Ein erwerbbares Coilmaterial ist beispielsweise Nickel. Das Element hat zwar einen niedrigen elektrischen Widerstand ($6,93 \cdot 10^{-2} \Omega \text{ mm}^2/\text{m}$) (46), besitzt aber dafür einen hohen Temperaturkoeffizienten ($6,0 \cdot 10^{-3}$) (47). Das bedeutet, dass sich sein Widerstand mit der Temperatur stark verändert. Je höher also die Temperatur ausgewählt wird, desto höher wird auch der Widerstand des Coils.

Die Tatsache, dass elektrische Widerstände temperaturabhängig sind, haben sich die E-Zigaretten-Hersteller für den VT-Modus zu Nutze gemacht.

Die dritte Möglichkeit zur Toxizitätssenkung ist die direkte Einstellung der Leistung (VW-Modus) oder der Spannung (VV-Modus). Der Konsument kann durch das Display beide Parameter beliebig verändern. Eine Halbierung der Spannung führt, basierend auf dem Ohm'schen Gesetz, zu einer Viertelung der Leistung.

Die elektrische Leistung, die Temperatureinstellung sowie die Coilauswahl müssen für einen adäquaten und regelkonformen Gebrauch der E-Zigarette in Korrelation stehen. Dafür sind die vom Hersteller angegebenen Richtwerte zu respektieren. Werden die Empfehlungen nicht eingehalten oder wird die elektrische Leistung erhöht, kann dies mit physischen Risiken verbunden sein. Durch die Erhitzung der Liquidlösung auf Temperaturen bis zu 300°C kommt es zu einer vermehrten pyrolytischen Spaltung der Flüssigkeitsbestandteile (42). Bei Temperaturen von über 200°C entstehen durch das Verdampfen von Propylenglykol und pflanzlichem Glycerin, den zwei wesentlichen

Bestandteilen der Liquids, unter anderem die respirationsgefährdenden Carbonylverbindungen Formaldehyd und Acetaldehyd (42). Dem Propylenglykol wird bei der Entstehung von Acetol und giftigem 2-Propen-1-ol eine prominentere Rolle zugeschrieben (48, 49). Das pflanzliche Glycerin trägt zusätzlich zur Bildung des karzinogenen Glycidols (49) und des hochreaktiven Acroleins bei (50). Letzteres entsteht, laut Geiss et al., ab einer Leistung von mindestens 20 Watt (51). Die toxische Substanz Acrolein kann im Urin der E-Zigaretten-Nutzer nachgewiesen werden (52), reagiert *in vitro* nachweislich mit Basen der Desoxyribonukleinsäure (DNS) und bewirkt folglich biomolekulare Veränderungen (53).

Neben missachteten Watt-Einstellungen ereigneten sich auch durch falsche Temperatureinstellung in den Vereinigten Staaten schwere Unfälle. Es liegen Fallberichte thermischer und chemischer Verbrennungen aufgrund einer Explosion der Batterien vor (54, 55).

2.1.5. Liquid

Die E-Liquids sind in einem bruchsicheren und feuerfesten Tank deponiert (Abbildung 1), weil Hautkontakte mit gesundheitlichen Gefahren behaftet sind (10). Sie können von jedem Konsumenten individuell zusammengestellt werden. Das Basisliquid besteht dabei aus Propylenglykol (PG), pflanzlichem Glycerin (VG) und Wasser. Der Zusatz von Nikotin und seiner entsprechenden Konzentration (0 - 36 mg/ml) (56) sowie die Auswahl pharmakologischer Zusätze (z. B. Tadalafil, Rimonabant etc.) und verschiedener Aromen kann durch den Nutzer variiert werden (57).

Laut dem Bundesinstitut für Risikobewertung kommt es häufig zu Diskrepanzen zwischen der Liquidzusammensetzung und der Deklaration (57). Außerdem sind Unterschiede der Aerosolzusammensetzung innerhalb der gleichen Charge möglich (58), was einen objektiven Vergleich der E-Zigaretten in Hinblick auf Resultatsvergleiche experimenteller und klinischer Arbeiten behindert. Eine Reglementierung in Form von Standardisierungen und Qualitätskontrollen ist diesbezüglich wünschenswert. Seit dem 01. Januar 2021 sind einige Gesetzesänderungen vom deutschen Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit in Kraft getreten, welche unter anderem eine Reduktion der maximalen Nikotinkonzentration auf 20 mg/ml oder das Verbot von Inhaltsstoffen wie Vitaminen oder stimulierenden Substanzen vorsehen (59).

In den folgenden Unterkapiteln werden die einzelnen Inhaltsstoffe der Liquids näher erläutert:

Propylenglykol

Das PG (E 1520) ist ein zugelassener Lebensmittelzusatzstoff und in bestimmten Getränken oder als Nahrungsergänzungsmittel beschränkt zu finden (60). Da es eine geringere Viskosität aufweist als das VG, verringert es die Dampfdichte, führt aber zu einer vereinfachteren Dampfproduktion. Nachteil ist jedoch die Gefahr des schnellen Auslaufens des dünnflüssigen Liquids. Aufgrund seines intensiveren Geschmacks ist er vor allem bei Umsteigern von Tabak- auf E-Zigaretten sehr populär. Sie bedienen sich meistens eines Verhältnisses von 50:50 (PG:VG).

Das PG (1,2-Propandiol) ist von der amerikanischen Lebens- und Arzneimittelbehörde als *generally recognized as safe* („allgemein als sicher anerkannt“) eingestuft (57, 61). Die orale Grenzdosis liegt, laut *Food and Drug Administration* (FDA), bei 0,5 - 5 g/kg Körpergewicht. Der *acceptable daily intake* (erlaubte Tagesdosis) beträgt, laut *Joint Expert Committee on Food Additives* (JECFA), bis zu 25 mg/kg (62). Experten zufolge weist die Inhalation des PGs bedenklichere Auswirkungen auf als die orale Aufnahme (63). Grund dafür ist die große Aufnahme­fläche der Lunge von ca. 140 m² und die direkte Verbindung von Blutbahn und Lungenzellen (64). Die Inhalation des Feuchthaltemittels wirkt sich nachweislich reizend auf die oberen Atemwege und Schleimhäute und erhöht den Atemwegswiderstand (*Resistance*). Dies wird in einer experimentellen Studie, bei der Hunde wiederholt PG-Dampf ausgesetzt werden, bewiesen (65). Wieslander et al. setzen Probanden ohne jegliche Atemwegserkrankungen eine Minute lang einem PG-haltigen Aerosol aus. Die Probanden zeigen in der Folge vermehrt dyspnoische Erscheinungen und eine Reduktion der Tränenfilmstabilität und des forcierten expiratorischen Volumens (66). Nach Berührung mit der Haut werden bei höheren Konzentrationen des PGs (> 10 %) auch Kontaktdermatitiden ersichtlich (12).

Pflanzliches Glyzerin

Das pflanzliche/ natürliche Glyzerin (E 422) kommt ebenfalls in der Lebensmittelbranche zum Einsatz (60). Nachteil hierbei ist, dass das dickflüssige VG

zeitlich länger braucht, um den Docht zu tränken und zu verdampfen. Erfahrene E-Zigaretten-Nutzer greifen wegen der stärkeren Dampfdichte auf einen höheren VG-Gehalt (70:30) zurück.

Glyzerin ist ebenfalls von der *FDA* als *generally recognized as safe* („allgemein als sicher anerkannt“) eingestuft (57). Die Inhalation des Lebensmittelzusatzstoffes ist hierbei umstritten (57, 67). Ein Fallbericht von 2012 des Magazins *Chest* thematisiert eine durch „Glyzerin basierte Öle“ hervorgerufene lipoide Lungenentzündung. Nach Entzug der E-Zigaretten kann eine Linderung der Symptome beobachtet werden (63, 68). Vor allem für Patienten, die ohnehin an obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen leiden, stellen E-Zigaretten aufgrund ihrer teilweise unbekanntem Auswirkungen eine zusätzliche Gefährdung dar (57).

Zusätze

Die ca. 7000 aromatischen Zusätze und Geschmacksrichtungen ermöglichen eine hohe Vielfalt und machen das Dampfen für viele Raucher sowie Nichtraucher attraktiv; mögliche Geschmacksrichtungen sind: Früchte, Getränke, Gebäck, Kräuter, Süßigkeiten etc. (69, 70).

Die Wirkung aromatischer Zusätze muss substratspezifisch betrachtet werden, da jedes Liquid die Freisetzung spezifischer Proteine triggert, welche entzündliche Zellreaktionen hervorrufen können (12). Willershausen et al. beträufeln zu diesem Zweck humane parodontale Ligamentzellen (PDL-Zellen) mit verschiedenen E-Liquids, getestet werden dabei Haselnuss-, Menthol- und Limetten-Aromen. Neben der Morphologieveränderung, kann eine signifikante Reduktion der Zellzahl und des Adenosintriphosphates (ATPs) durch den Einfluss von Menthol konstatiert werden (71). Das Menthol erweist sich nicht nur experimentell vergleichsweise schädlicher als andere Aromen (71), sondern kann in klinischen Untersuchungen durch Kopplung an den *transient receptor potential melastatin type 8* (TRPM8-Rezeptor) den Hustenreiz in der Lunge unterbinden. Die Gefahr hierbei besteht in der weiteren Animation zum Dampfen, wovon eine erhöhte Toxizitätsgefahr für den Konsumenten ausgeht (57). Eine weitere Studie publiziert, dass Zimtadditive zytotoxische und mutagene Schäden an Zellkulturen bewirken (72). Ähnliche Wirkung lässt sich auch bei Kaffeearomen

beobachten (73). Bei Kirscharomen imponiert die Entstehung von Benzylaldehyden und resultiert empirisch in einer Irritation der Atemwege (74).

2.1.6. Gesundheitliche Risiken des elektronischen Zigarettenkonsums

Viele Auswirkungen wurden bisher in Kurzzeitstudien durch den Einfluss von E-Zigaretten-Aerosolen *in vivo* und *in vitro* beobachtet. Dazu zählen Atemwegserkrankungen, kardiovaskuläre Erscheinungen, zahnmedizinische Symptome, Diabetes, Nierenschädigungen sowie Risiken während der Gravidität (27, 75-82). Die gesundheitlichen Risiken der E-Zigaretten hängen von unterschiedlichen Faktoren ab. Dazu gehören unter anderem das E-Zigaretten-Modell, seine Einstellungsparameter (83), das Liquidgemisch (71) und die Zugtopografie (84-87). Einige Arbeitsgruppen unterstreichen das differenzierte Bild des Zugverhaltens bei E-Zigaretten-Konsumenten und akzentuieren die verstärkte Zugintensität wie auch den größeren obligaten Sog, welcher für die Anwendung der E-Zigaretten notwendig ist (88-90). Die fehlende Produktstandardisierung und Qualitätskontrollen erschweren zusätzlich eine objektive Risikostratifizierung (57). Allgemein spricht die S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“ keine Empfehlung für die Nutzung von E-Zigaretten aus (91).

In diesem Abschnitt werden die Nebenwirkungen der E-Zigaretten hinsichtlich ihrer Angriffspunkte subgruppiert.

Respiratorische Nebenwirkungen

Da der Respirationstrakt den zentralen Angriffspunkt durch Aerosole darstellt, bleiben Reizungen der oberen und unteren Atemwege nicht aus (38, 67, 75, 92). Bronchospasmen, Husten und Emphyseme werden in diesem Zusammenhang in diversen Publikationen thematisiert (38, 67, 92). Im Jahr 2016 fand eine Querschnittsstudie aus Südkorea eine klinische Assoziation zwischen Asthmaanfällen und dem Konsum von E-Zigaretten heraus (80). Getriggert werden diese mutmaßlich durch oxidativen Stress bzw. einer Reihe inflammatorischer Reaktionen (75, 93). Oxidativer Stress entsteht durch ein Übermaß an reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) und/ oder durch die Herabsetzung des antioxidativem Abwehrsystems, infolgedessen zum Beispiel DNS-Schäden zum Vorschein kommen können (94, 95).

Diese molekularen Prozesse führen schließlich zu entzündlichen Veränderungen in Zellen und Gewebe (96). Haddad et al. konstatieren diesbezüglich, dass ROS unabhängig von Aromastoffen, sondern vielmehr in Abhängigkeit vom VG- und PG-Anteil im Liquid emittiert werden. Beeinflusst wird die Emission von ROS zusätzlich durch die Leistung der E-Zigarette (97).

Ein Vergleich der gesamten Emission von E-Zigaretten und konventionellen Zigaretten lässt erstmals ein geringeres Gesundheitsrisiko vermuten. Obwohl die Emission der E-Zigaretten vergleichsweise pro Zug um 92 – 99 % geringer ist als bei Tabakzigaretten (98), können sich die im Aerosol vorhandenen Nanopartikel zum einen mehr in den Bronchialwegen verteilen als die Verbrennungsprodukte des Rauches (99), zum anderen weisen sie ein breites Spektrum an Karzinogenen und einen höheren (z. B. Nickel) oder vergleichsweise hohen Anteil (z. B. Formaldehyd, Blei, Chrom) an giftigen Metallen, ausgenommen Cadmium, auf (10, 99, 100). Somit ist die Konzentration von Nickel in Aerosolen einer E-Zigarette zwei bis hundert Mal höher als in einer Tabakzigarette (30, 88). Die detaillierten Auswirkungen der Nanopartikel sind jedoch nicht genau erforscht. Abhängig von der Liquidzusammensetzung, sind weitere respiratorische Nebenwirkungen in der Literatur erläutert. Diese sind in Kapitel 2.1.5. zu finden.

Immunologische Nebenwirkungen

Entzündliche Reaktionen können nicht nur lokal, sondern auch systemisch festgestellt werden. Dies hat in vielerlei Hinsichten eine Einschränkung des Immunsystems zur Folge und manifestiert sich in Mäusen beispielsweise in einer höheren Infektionsbereitschaft (8, 75, 93). Deutlich macht sich dies in den Versuchstieren durch eine schlechtere antimikrobielle Clearance in der Lunge, welches durch eine reduzierte Funktion der Alveolarmakrophagen zustande kommt. Die exponierten Tiere zeigen nach Aussetzung mit dem Influenza-A-Virus eine höhere Viruslast und Sterberate (8). Lerner et al. resümieren zudem eine durch E-Zigaretten hervorgerufene Veränderung der Entzündungsmediatoren sowie die Entstehung von oxidativem Stress (93). Des Weiteren können, laut Golli et al., Nephrotoxizitäten an Ratten detektiert werden, welche ebenfalls durch eine Veränderung des antioxidativen Abwehrsystems ausgelöst werden (77).

Neurologische Nebenwirkungen

Das nervale System ist, unter anderem bedingt durch die Abhängigkeit an das Genussmittel, ebenfalls mitbetroffen (101-104) und kann sich im schlimmsten Fall degenerativ verändern (38). Mitunter werden neurochemische, physiologische und soziale Veränderungen der Versuchstiere sowie dosisabhängige Suchterscheinungen registriert. Letztere prägen sich beispielsweise in Form von Angstzuständen und zwanghaftem Verhalten aus (104).

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Die kardiovaskulären Auswirkungen entfalten sich, analog wie bei den Zigaretten, als arteriosklerotische Veränderungen und Abweichungen in Puls und Blutdruck (75). Dies beruht vermutlich auf der Zunahme von endothelialen Vorläuferzellen und der daraus entstehenden Verdickung der Gefäßwände (105). Hinzu kommt, dass eine Elevation des Blutzuckerwertes Hämoglobin A1c (HbA1c) nicht nur bei Diabetikern, sondern auch bei gesunden Patienten durch den Einfluss von E-Zigaretten-Dampf beobachtet wird (78, 79). Dieser kann die Endothelstrukturen manipulieren und kardiovaskuläre Pathologien hervorrufen. Dauerhaft gestiegene HbA1c-Werte können zudem in renale Folgeerkrankungen münden (106).

2.2. Tabakzigarette

2.2.1. Historie

Im 15. Jahrhundert verschiffte Columbus die Tabakpflanze nach Europa (107). Jahrhunderte verstrichen bis schließlich Joseph Huppmann 1862 die erste Zigarettenfabrik in Deutschland formierte (108). Die Verbraucherzahl blieb zunächst limitiert. Ein Konsumanstieg zeichnete sich aber vor allem während des zweiten Weltkrieges ab, da die deutschen Soldaten unentgeltlich mit Zigaretten versorgt wurden (109). Eine Pressemitteilung von 2020 pointiert, dass mittlerweile 28 % der Deutschen Raucher sind (110). Somit ist allein in Deutschland ein Nettoumsatz der Tabakindustrie von ca. 22 Milliarden Euro zu vermerken (111). Zunehmend rückt allerdings der Wunsch einer Risikoreduzierung im Sinne einer *Tobacco Harm Reduction* sowie der Wunsch nach einer Nikotinabstinenz fördernden Alternative in das Bewusstsein der Gesellschaft (22).

2.2.2. Aufbau der Zigarette

Die konventionelle Zigarette ist in Abbildung 5 dargestellt und lässt sich gliedern in Filter bzw. Mundstück (a) und Zigarettenpapier (b). Das Zigarettenpapier umhüllt die fermentierten und getrockneten Tabakblätter (c), welche das Suchtmittel Nikotin enthalten.

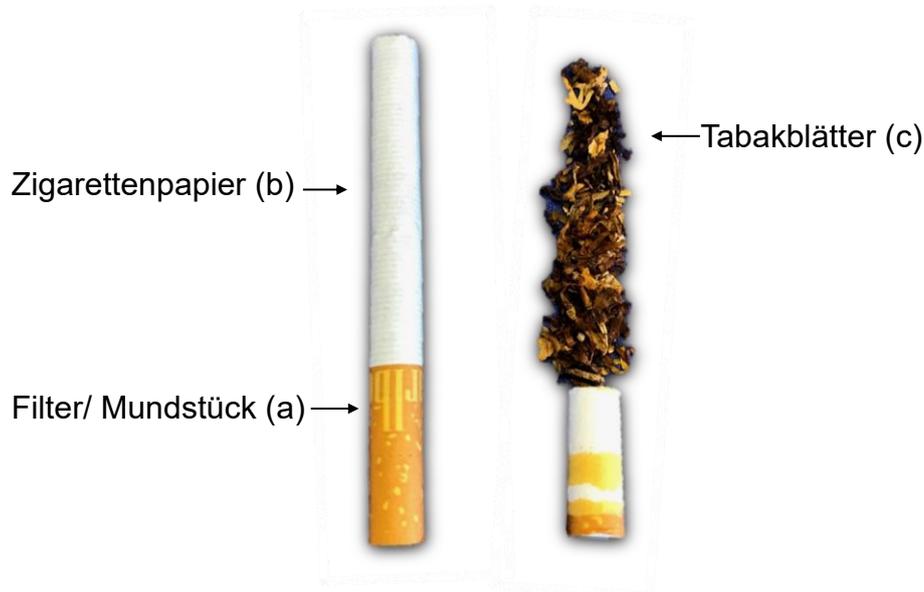


Abbildung 5: Aufbau der Zigarette

2.2.3. Funktionsweise der Zigarette

Das Ende der Zigarette wird angezündet und der Rauch durch das Mundstück inhaliert. Der Zigarettenrauch kann dabei in Hauptrauch und Nebenrauch eingeteilt werden. Der Hauptrauch umfasst den Anteil, der vom Konsumenten aktiv eingeatmet wird (112). Dagegen bezeichnet der Nebenrauch den aufsteigenden Anteil des Aerosols am Ende der Zigarette (113). Dieser ist mit einer höheren toxischen Wirkung zu bewerten (114). Diese Toxizität wird als Begründung für die Gefahr des Passivrauchens herangezogen (114). Eine weitere Unterteilung des Hauptrauches differenziert in Partikel- und Gasphase (113-115). Die Partikelphase oder Teerphase nimmt einen 8%igen Anteil ein, wird teilweise durch den Zigarettenfilter zurückgehalten und enthält $>10^{17}$ freie Radikale mit einer Halbwertszeit (HWZ) von Stunden bis Monaten. Die Gasphase mit 92%igem Anteil passiert den Filter uneingeschränkt und enthält pro Zug $>10^{15}$ Radikale mit sekundlicher Halbwertszeit (114, 115) (Abbildung 6).

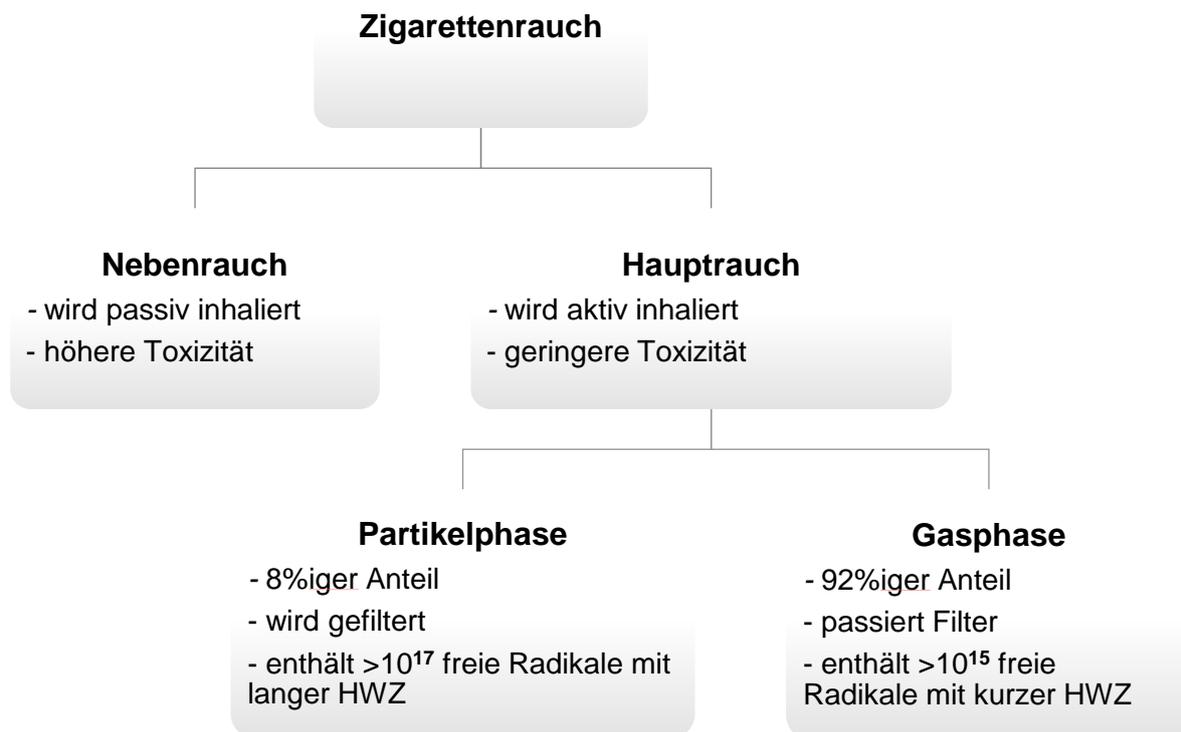


Abbildung 6: Einteilung von Zigarettenrauch

2.2.4. Inhaltsstoffe der Zigarette und deren Auswirkungen

Jährlich werden neue kanzerogene und toxische Substanzen des Tabakrauchs durch die Weltgesundheitsorganisation entdeckt und aufgelistet (116). Unter anderem gehören dazu: Gase, Metalle, Nitrosamine, Aldehyde, Kohlenwasserstoffverbindungen und radioaktive Stoffe. Teilweise sind die Stoffe auch in den E-Zigaretten zu finden.

Eine Auswahl der toxischen Substanzen und derer Auswirkungen ist hier aufgelistet:

Nikotin

Nikotin ist der Wirkstoff, welcher für die Abhängigkeit verantwortlich gemacht wird. Es beeinflusst das vegetative Nervensystem, indem es den Blutdruck und die Herzfrequenz sympathomimetisch erhöht, die Magen-Darm-Peristaltik fördert und andere Wirkungen wie Sättigungsgefühl oder Wachheit hervorruft. Die orale Aufnahme von 40 - 60 mg kann für einen 70 kg schweren Erwachsenen letale Folgen haben (57). Die Inhalation des Alkaloids ermöglicht es, Eingang in das Respirationssystem zu

finden. Durch die Absorption, also die Aufnahme in den Alveolen, gelangt das Suchtmittel in die Blutbahn von wo es das zentrale Nervensystem, mitunter das Gehirn, erreicht. Das Nikotin, welches chemisch aus Pyridin- und Pyrrolidin-Ringen besteht, bindet zur Entfaltung seiner Wirkung an präsynaptische Rezeptoren. Es dockt mit seiner Ringstruktur agonistisch an die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) und bewirkt infolgedessen die Freisetzung von Neurotransmittern, wodurch die oben genannten Symptome zu erklären sind. Ein wiederholter Konsum führt dazu, dass die Rezeptoren gewisse Toleranzerscheinungen entwickeln, indem sie sich desensibilisiert gegenüber dem Nikotin äußern. Ein chronischer Konsum resultiert in einer Auslastung der Bindestellen der nAChR und erweckt kompensatorisch eine Vermehrung der Rezeptoren an der Synapse, bildungssprachlich auch *Up-Regulation* genannt. Bezeichnet wird dieser Vorgang physiologisch als Neuroadaption. Im Falle einer Nikotinabstinenz werden beim Konsumenten Entzugerscheinungen wie Unruhe körperhaft, ausgelöst durch eine pathologische Erregung des cholinergen Systems (117, 118).

Kohlenmonoxide

Unter Kohlenmonoxide (CO) werden farblose Gase definiert, welche als Produkt eines unvollständigen Verbrennungsprozesses verstanden werden. Im Gegensatz zur vollständigen Verbrennung impliziert eine unvollständige Verbrennung einen höheren Feuchtigkeitsgehalt, welcher bedingt ist durch den Einsatz von Feuchthaltemitteln und dem Fermentations- und Trocknungsprozess des Tabaks. Damit an der Zigarette keine Flamme, sondern eine Glut entsteht, ist zudem eine mangelnde Sauerstoffzufuhr notwendig, die durch die Kompaktheit des Tabaks und Papiers erlangt wird (119). Die eingeatmeten Kohlenmonoxide können sich daraufhin negativ auf die Sauerstoffversorgung im Gewebe (Gewebshypoxie) auswirken, indem sie kompetitiv die Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin hemmen. Kohlenmonoxide erweisen eine höhere Affinität zur Bindestelle von Hämoglobin und verringern durch das formierte Carboxyhämoglobin folglich den Sauerstoffgehalt im Blut (7, 120, 121). Literaturverweise deuten auf ein höheres Risiko für Atherosklerosen, *Angina pectoris* und Myokardinfarkte (122) sowie Intoxikationen mit möglichen letalen Folgen hin (121, 123).

Glyzerin

Glyzerin kommt im Zigarettenpapier und im Tabak als Feuchthaltemittel zum Einsatz und repräsentiert einen bis zu 4,5%igen Anteil am gesamten Gewicht des verwendeten Tabaks (124). Infolgedessen stellt es den prominentesten Zusatzstoff in der Tabakindustrie dar. Seine Wirkung ist in Kapitel 2.1.5. erläutert.

Teer

Teer ist ein flüssiges Abbauprodukt, welches bei der Verbrennung organischer Substanzen entsteht (125) und sich aus Kohlenstoffverbindungen zusammensetzt (126). Die Kanzerogenität der Zigarette wird unter anderem dem Teer zugeschrieben (126). Die intratracheale und subkutane Injektion von Teer zeigt in Tierversuchen eine dosisabhängige Malignomentstehung (127). Außerdem verklebt es sämtliche Flimmerhärchen (Zilien) der Alveolen, welche für den Abtransport von Schadstoffen verantwortlich sind, und kann insbesondere Atemwegserkrankungen hervorrufen (126, 128).

2.2.5. Gesundheitliche Risiken des Zigarettenkonsums

200 Jahre lang galt die Tabakpflanze als Allheilmittel (107). Mittlerweile ist es offenkundig, dass Raucher statistisch betrachtet eine höhere Mortalität besitzen (2) und laut dem deutschen Krebsforschungszentrum rund zehn Jahre weniger leben als Nichtraucher (107). Aufgrund der Diversität an Inhaltsstoffen hat der Tabakrauch eine Vielzahl von Angriffsstellen im Körper. Zu beachten ist dabei, dass nicht nur die einzelnen Wirkstoffe sich nachteilig auf die Gesundheit auswirken, sondern bei Verbrennung auch wechselwirken und so neue chemische und toxische Verbindungen entstehen.

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, basierend auf ihren Angriffspunkten, dargelegt:

Respiratorische Nebenwirkungen

Das Erkrankungsrisiko bei Rauchern für akute und chronische Schäden des Respirationssystems ist intensiviert (129, 130). Die Inhalation des Rauches führt primär zur Induktion von oxidativem Stress. Dies geht folglich mit unzähligen molekularen und zellulären Veränderungen einher, wie einem Anstieg der Proteaseaktivität und der Transkription inflammatorischer Gene (131, 132). Hinzu kommt eine Vergrößerung (Hypertrophie) der glatten Muskulatur, die Zerstörung der Alveolen und eine Metaplasie der Becherzellen, welches in einer verstärkten Produktion und Akkumulation von Schleim endet (129, 131-134). Klinisch weisen Raucher chronischen Husten, zunehmendes Sputum und Lungenfunktionsstörungen auf (129, 130). Ein klassisches Krankheitsbild inkludiert die genannten Symptome und wird als chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, fachsprachlich *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) zusammengefasst (129, 130, 134). COPD ist einer der prominentesten Erkrankungen in Deutschland mit einem Anteil von ca. zehn bis fünfzehn Prozent (129, 135). Sie repräsentiert die sechsthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik und kündigt sich im Endstadium durch starke Atemnoterscheinungen an (129, 136). Die häufigste Ursache dafür ist das Rauchen mit einem 90%igem Anteil. (129, 137). Abgesehen von der COPD, präsentieren Raucher ein höheres Risiko für Grippe, Bronchitiden, Corona-Infektionen, Tuberkulose, Lungenentzündungen und schweren Verläufen von Asthma und anderen Lungen- und Atemwegserkrankungen (129, 130, 138, 139). Mit zu der wohl schwerwiegendsten Konsequenz des Rauchens zählt die Tumorentstehung. Abhängig von der Literatur sind ca. 80 - 85 % der Lungenkrebsfälle mit dem Rauchen assoziiert (129, 130). Die Kanzerogenese beruht pauschal auf dem Zusammentreffen von externen Noxen und Gendefekten bzw. -mutationen. Die genetisch determinierte individuelle Empfindlichkeit, die biologische Suszeptibilität, spielt dabei eine ganz wesentliche Rolle. Sie sagt die molekulare Reaktion eines Patienten auf Schadstoffe voraus und lässt auf die Effektivität der Noxen rückschließen (134).

Immunologische Nebenwirkungen

Eine Veränderung des Immunsystems kann durch die toxische und mutagene Einwirkung von Rauch nicht ausgeschlossen werden (134, 140). Es findet dabei ein Angriff sowohl auf das angeborene als auch auf das erworbene Immunsystem statt

(134, 141). Qiu et al. charakterisieren den Einfluss von Zigarettenrauch als zweischneidiges Schwert, welches auf der einen Seite pathologische Immunreaktionen stimuliert und auf der anderen Seite die Immunabwehr schwächt. Sie erarbeiten einen paradoxen Zusammenhang des Aerosols, indem sie auf die geschwächte Immunabwehr und gleichermaßen auf die Förderung der Autoimmunität durch Rauch aufmerksam machen. Die Mechanismen hierzu sind weitestgehend unklar (142). Sicher ist, dass Raucher und Nichtraucher ein differenziertes Blutbild illustrieren. Dahingehend ist die Zahl der Leukozyten im Blut bei Rauchern um 30 % erhöht (134, 143-146). Literaturverweise belegen weiterhin eine Abnahme aller Immunglobuline ausgenommen der Immunglobuline E (IgE) (134, 147-151). Diese Befunde sind für die Frage nach einer höheren Infektionsbereitschaft bei Rauchern in Erwägung zu ziehen und liefern die Annahme einer höheren Prävalenz von Erkrankungen viralen Ursprunges bei COPD-Patienten (134).

Neurologische Nebenwirkungen

In der Literatur werden neurologische Differenzen zwischen Rauchern und Nichtrauchern fortlaufend diskutiert. Studien belegen anhand von Befragungen, dass Tabakrauch eine Limitation der Wahrnehmungsbereitschaft hervorrufen kann (134, 152, 153). Bewiesen werden können außerdem eine Komorbidität zwischen Depression und Tabakkonsum (154) und Rauchen als Risikofaktor für *Morbus Alzheimer* (134, 155). Die Beeinflussung kognitiver Leistungen bleibt weiterhin strittig, zumal die Rolle des Nikotins hierbei nicht unwesentlich ist. Konsumenten können laut Studien eine schlechtere Verarbeitung kognitiver Reize (156) und eine verzögerte Reaktionszeit (157) an den Tag legen, wobei einige Studien wiederum *in vivo* auf eine anxiolytische (158) und aufmerksamkeitsfördernde (159) Wirkung hindeuten. Letztere werden zum Teil dadurch expliziert, dass das Rauchen eine positive und selektive Ablenkung symbolisiert (160). Die Recherche macht deutlich, dass die Frage nach den Auswirkungen auf die kognitive Leistung starke Diskrepanzen entstehen lässt (134).

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Das Rauchen hat neben den bekannten Risikofaktoren wie Adipositas erwiesenermaßen auch einen großen Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Das

Risiko von Herz-Kreislaufkrankungen erhöht sich auf mehr als das Doppelte, für Schlaganfälle auf bis zu 50 % (130). Die kardiovaskulären Nebenwirkungen enthüllen sich als die häufigste Todesursache bei Rauchern (161). Erstmals beschrieben wurde die Korrelation von Ischämien bzw. Schlaganfällen und dem Tabakrauchen durch eine britische Studie und die Framingham-Studie (134, 162, 163). Die schlechten Entgiftungseigenschaften und die sensitive Beschaffenheit des kardiovaskulären Gewebes erfordern keine hohen Expositionsmengen mit Xenobiotika zur Auslösung von Symptomen (164). Ein primärer Effekt des Rauchens ist ein nikotinbedingter Anstieg des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz, welche schon nach kurzweiliger Exposition festzustellen sind (165-167). Nierenfunktionsstörungen in Form einer Albuminurie stellen als Folge eines Bluthochdruckes keine Seltenheit dar (167, 168). Als weitere Problematik erweist sich eine Dysbalance des Lipid- und Lipoproteinhaushaltes durch den Einfluss von Rauch, welches in einem Anstieg von Triglyzeriden, Cholesterol und Low-density Lipoproteinen (LDL) resultiert (167, 169, 170). Zur Entstehung von Arteriosklerosen tragen *ergo* endotheliale Cholesterineinlagerungen bei. Die Umwandlung angeregter Immunzellen in Schaumzellen sowie die Ansammlung von Bindegewebe führen dann zur Ablagerung von Plaques, welche die Blutversorgung limitieren. Bleibt die Arteriosklerose unerkannt, können sich periarterielle Verschlusskrankheiten, Herzinfarkte und Apoplexe anbahnen (171).

2.3. Orale Gesundheit

2.3.1. Definition

Zur Definition der oralen Gesundheit trägt im September 2016 in erster Linie die *World Dental Federation* (FDI) mit rund 200 Mitgliedern aus 130 Ländern bei (172, 173). Die Vision der FDI ist es hierbei, durch die offiziell anerkannte Definition der oralen Gesundheit die Integration dieser in die weltweite Politik zu bewirken. Darüber hinaus soll die Mundgesundheit als fundamentales Zivilrecht betrachtet werden (172, 173):

„Oral health is an essential component of good health, and good oral health is a fundamental human right.“ (President, FDI, World Health Organization (WHO) Expert)

Die orale Gesundheit hat für das menschliche Leben einen hohen Stellenwert und beeinflusst viele Bereiche wie etwa die Nahrungsaufnahme, die Artikulation, den Gesichtsausdruck und den Geschmack. Unbehagen, Schmerzen oder kraniofaziale

Erkrankungen behindern den Menschen in seinem Alltag, führen zu einer Verschlechterung des Wohlbefindens und mindern seine biopsychosoziale Lebensqualität (174, 175). Die orale Gesundheit gliedert sich in drei Aspekte. Die da wären der physische, psychische und soziale Aspekt, welche eng miteinander verknüpft sind.

Im Folgenden werden die einzelnen Aspekte und deren Relevanz in Hinblick auf die Lebensqualität des Patienten geschildert:

Physische Aspekte

Viele Publikationen thematisieren die kausale Beziehung der oralen und systemischen Gesundheit. Aufgrund dessen, dass der Mund, unter anderem durch sein feucht-warmes Milieu, eine optimale Eintrittspforte und ein idealer Nährboden für Keime darstellt und mit bis zu 700 Bakterienspezies (176) besiedelt ist, ist seine gründliche Pflege und Vorsorge unentbehrlich. Eine chronische Entzündung in der Mundhöhle akzeleriert eine bakterielle Penetration in den systemischen Kreislauf und wirkt sich so als Risikofaktor für viele Pathologien aus. Begünstigt wird die bakterielle Streuung - im Fachjargon Bakteriämie - durch die intensive Vaskularisierung im Kopf- und Halsbereich.

Eine persistierende Inflammation, wie es bei einer unbehandelten Parodontitis der Fall ist, kann in unterschiedlichen, teils systemischen Krankheitsbildern resultieren. In einem weiteren Unterpunkt soll dem Leser an dieser Stelle die Parodontitis, als Krankheitsbild mit systemischen Folgen, nähergebracht werden.

Physische Aspekte - Parodontitis

In Abbildung 7 ist ein Querschnitt des Zahnes in seinem Alveolenfach mit Benennung der relevanten Strukturen verdeutlicht. Das Parodontium bezeichnet *per definitionem* den Zahnhalteapparat und schließt vier wichtige Strukturen ein: das Wurzelzement (a), die Wurzelhaut (Desmodont) mit Faserapparat (b), den eigentlichen Alveolarknochen (c), das Zahnfleisch (d). Es ermöglicht durch seine Kollagen-Fasern, den Sharpey-Fasern, die Aufhängung des Zahnes im Zahnfach.

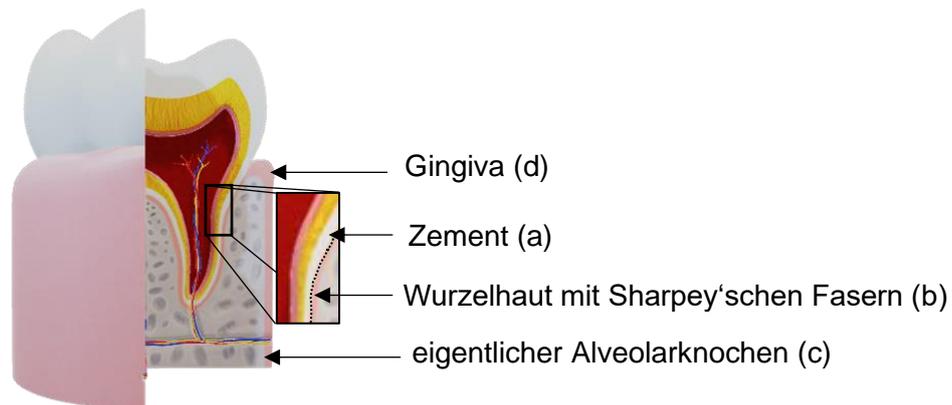


Abbildung 7: Querschnitt eines Zahnes mit Darstellung des Parodontiums

Kommt es zu einer Entzündung des Zahnbettes, definiert sich diese als Parodontitis. Von einer Parodontitis ist demnach die Rede, wenn es zu einem Homöostasezusammenbruch, also einem Ungleichgewicht, der Mikrobiota kommt (177). Eine Veränderung des Keimspektrums, dominiert von gram-negativen und überwiegend anaeroben Pathobionten, ist dabei zu vermerken (178). Der Krankheitsablauf gliedert sich in vier Stadien.

Das Initialstadium kündigt sich durch eine Gingivitis an. Diese wird durch die Bildung eines supragingivalen Biofilms getriggert und enthält eine Vielzahl an Bakterien. Die Stoffwechselprodukte dieser Pathobionten führen zu einer Freisetzung von Botenstoffen wie dem Interleukin 8 im Saumepithel. Das Saumepithel stellt sich als eine Art Barriere zwischen Mundhöhle und Parodontium dar. Durch Chemotaxis schaffen es die Immunzellen in dieser Phase, vordergründig neutrophile Granulozyten, aus dem Venolenkomplex in das Saumepithel.

Die zweite Phase inkludiert die frühe Läsion. Hierbei ist eine Zunahme der Gefäßpermeabilität sowie die Rekrutierung weiterer Immunzellen und ein Anstieg der Entzündungsmediatoren festzumachen. In dieser Phase kommt es zu einer sulkulären Auflockerung und einer Vermehrung der basalen Zellen in lateraler Anordnung.

Das dritte Stadium wird als etablierte Läsion aufgefasst. Die Proliferation der basalen Zellen wird in diesem Stadium prominenter, sodass es konsekutiv zu einem intraepithelialen Riss kommen kann. Dieser manifestiert sich klinisch als sondierbare Zahnfleischtasche und ist für die Untersuchung des *Bleeding on Probing* relevant. Eine Streuung der Bakterien in das subgingivale Milieu ist hierbei die Folge.

Vorherrschende Immunzellen in dieser Phase sind *bone marrow* (B)- und Thymus (T)-Lymphozyten, mononukleäre Zellen und Plasmazellen.

Das letzte Stadium markiert die eigentliche Parodontitis. Die fortgeschrittene Läsion zeichnet sich durch einen epithelialen Umbau aus. Auffällig ist die Ausbildung eines Taschenepithels und eines Attachment-Verlustes. Eine hohe Konzentration an Zytokinen leiten eine Osteolyse ein (179-181). Erfolgt keine Therapie der Parodontalerkrankung, kann es *a posteriori* zu horizontalen und vertikalen Knochenverlusten und zu einer Bakteriämie kommen. Die systemischen Folgen einer Parodontitis beinhalten beispielsweise eine Entgleisung des Blutzuckerspiegels (182-187). Die damit assoziierten Spätfolgen wie Niereninsuffizienz und Wundheilungsstörungen können zum Vorschein kommen. Parodontitispatienten haben zudem ein vielfaches Risiko für artherosklerotische Vaskulopathien (188), kardiale Erkrankungen (188, 189), Schlaganfälle (190), Adipositas (191) und Frühgeburtlichkeit (192). Weitere klinische Zusammenhänge werden gegenwärtig untersucht. Die Ätiologie der Parodontitis geht auf ein Zusammenspiel aus genetischen Anlagen (25 – 30 %) und Umweltfaktoren zurück (193, 194). Zu den exogenen Faktoren zählen beispielsweise systemische Erkrankungen wie Diabetes (195-202), Störungen der Immunregulation (203), Stress (204), Rauchergewohnheiten (205) und mikrobielle Faktoren (177).

Psychische Aspekte

Die Mundgesundheit hat einen hohen Stellenwert *in puncto* psychischem Wohlbefinden des Patienten. Abhängig vom Alter des Patienten fallen dabei zwei wesentliche Faktoren ins Gewicht: Ästhetik und körperliche Integrität. Ein nicht ästhetisches Lächeln oder dentofaziales Profil stellt insbesondere für die jüngeren Generationen einen hohen emotionalen Leidensdruck dar (206-208). Laut einer „forsa“-Umfrage ist fast jeder fünfte Deutsche (19 %) nicht zufrieden mit seinem Lächeln. Gründe dafür sind größtenteils Schiefstände der Zähne oder Zahnfrakturen (209). Für das ältere Klientel ist die körperliche Integrität von Bedeutsamkeit. Dabei wird der Verlust der eigenen Zähne und das Tragen von Prothesen als emotionale Beeinträchtigung gesehen. Inhalt der psychischen Komponente und relevant für die orale Gesundheit sind aber auch die psychosomatischen Syndrombilder (206, 208). Psychologische Stressbelastungen und zahnmedizinische Symptome können eng

miteinander verknüpft sein und sich in klinischen Krankheitsbildern verkörpern, wie es beispielsweise beim *Bruxismus nocturnus*, dem nächtlichen Zähneknirschen, der Fall ist (210).

Soziale Aspekte

Ein ästhetisches und gepflegtes Lächeln trägt zur sozialen Anerkennung und persönlichem Wertausdruck bei (206). Dies spiegelt sich auch in der bereits erwähnten „forsa“-Umfrage wider. Demnach achten 34 % der Deutschen bei einem ersten Treffen auf schöne Zähne (209). Ist die Person beim Essen, Kauen oder Sprechen eingeschränkt, kann dies seinen sozialen Rückzug erzwingen und auf die Geselligkeit einer Person Einfluss nehmen (207, 208). Nicht nur die funktionellen und ästhetischen Aspekte der Mundgesundheit bestimmen die soziale Integrität des Patienten. Hinzu kommen auch andere Faktoren, die das soziale Leben eines Menschen erschweren können (206, 207). Die deutsche Gesellschaft für Parodontologie belegt beispielsweise, dass 25 von 100 Menschen unter sozial inakzeptablem Mundgeruch (Halitosis) leiden (211).

Biopsychosoziales Gesundheitsmodell nach David Locker

Für das Krankheitsverständnis und die Einschätzung der Lebensqualität des Patienten ist die Analyse der drei genannten Aspekte essenziell (206). Um die Engmaschigkeit dieser drei Aspekte nachvollziehen zu können, etablierte Locker 1988 das biopsychosoziale Gesundheitsmodell, welches die psychosoziale Störung als Konsequenz eines Strukturverlustes visualisiert (206, 212) (Abbildung 8).

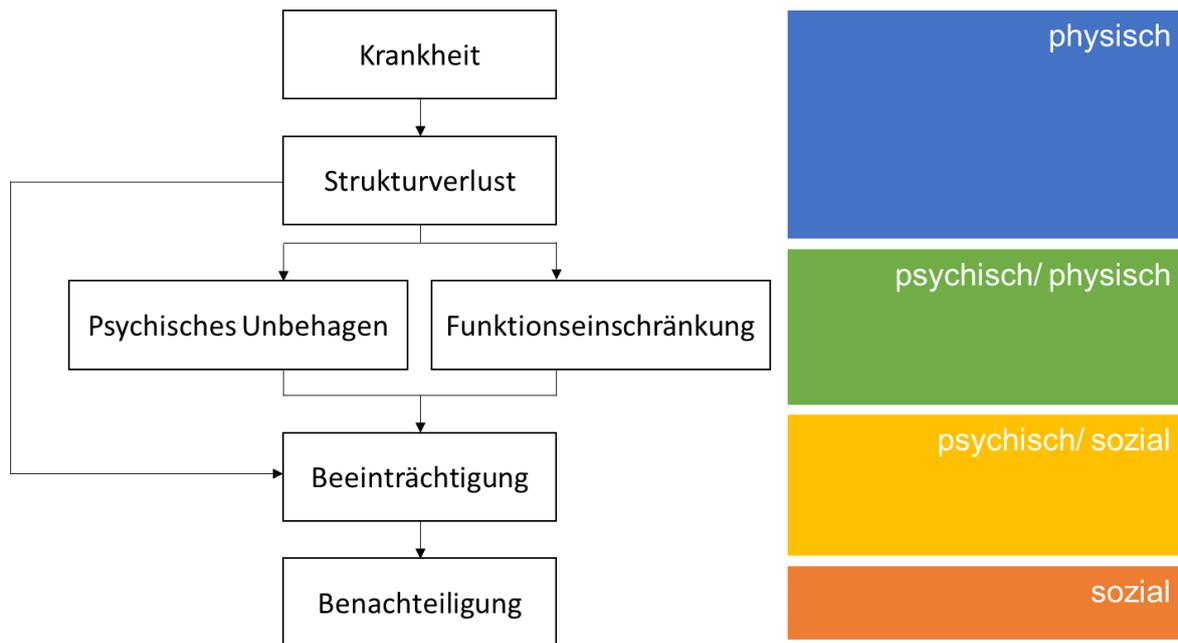


Abbildung 8: Störungsaspekte bei Mundkrankheiten modifiziert nach David Locker (206, 212)

2.3.2. Auswirkungen der Zigaretten auf die orale Gesundheit

Parodontitis

Am häufigsten leiden Raucher unter Gingivitis und Parodontitis. Je nach Konsumhäufigkeit haben Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein zwei- bis fünffach erhöhtes Risiko für chronisch destruktive Parodontalerkrankungen (107). Symptomatisch stellen sich Furkationsdefekte, Attachment-Verlust (213), Knochen- und Bindegewebsabbau (214, 215), Zahnlockerung, Gingivarezessionen und die Bildung von Zahnfleischtaschen (107, 216) dar. Hervorgerufen wird die Parodontitis vor allem durch eine Erhöhung des oxidativen Stresses und einer Abwehrschwäche, welche beide in einer inflammatorischen Reaktion des Zahnhalteapparates enden (217-220). Diese Entzündungsreaktion kann anhand der Interleukine, welche Botenstoffe sind und immunregulatorische Reaktionen steuern (221), und der Immunglobuline, welche auch als Antikörper betitelt werden und als Reaktion körpereigener Zellen auf bestimmte Substanzen (Antigenen) entstehen (222), gemessen werden. Labordiagnostisch lässt sich beim Tabakkonsum ein Anstieg der Entzündungsmediatoren, beispielsweise Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8), eine Reduktion des anti-inflammatorischen Zytokins IL-4 (223) und eine Konzentrationssenkung der Immunglobuline G (IgG) (224) und literaturabhängig

auch A (IgA) im Speichel bestimmen (221, 222, 225). Außerdem sind bei Rauchern noch eine Erhöhung des Tumornekrosefaktors- α (TNF- α), des Hormons Prostaglandin E2 (PGE2) und der Matrix-Metalloproteinasen (MMP) vorstellig (226). Sie sind an vielen biologischen Prozessen und pleiotropen Effekten beteiligt, wie dem Gewebsumbau und der Signaltransduktion (227) oder fungieren als Modulator für den Gefäßtonus und die Immunzellaktivität (228-230). Darüber hinaus wird bei Rauchern eine abgeschwächte Immunabwehr durch eine Beeinträchtigung der Leukozyten angenommen. Beispielhaft und relevant für die Antigenerkennung sind die *cluster of differentiation* 4-positive T-Zellen (CD4-positive T-Zellen) und CD8-positiven T-Lymphozyten (226). Des Weiteren kontrastiert zusätzlich die reduzierte Phagozytosefähigkeit der Granulozyten. Die Folge ist eine höhere bakterielle Besiedlung und Plaqueakkumulation (231-233). Das *journal of clinical periodontology* befasste sich im Jahr 2001 mit der Differenzierung der oralen Mikrobiota bei Rauchern und Nichtrauchern. *De facto* ergab sich ein Unterschied der Keimspektren sowie eine ausgeprägte bakterielle Kolonisation in den Zahnfleischtaschen (> 4 mm) bei Rauchern (234). Nachweislich mit dem Rauchen assoziiert und Konsequenz der bakteriellen Besiedlung ist die Entstehung einer akuten ulzerösen Gingivitis (235, 236). Neben der gingivalen Inflammation, trägt die marginale Knochenatrophie bei Parodontitispatienten entscheidend zum Zahnverlust bei. Die Progression des Knochenverlustes kann durch Nikotin beschleunigt werden, besonders weil das Suchtmittel *in vitro* der Proliferation von Osteoblasten entgegenwirkt (237, 238). Auch andere Zellarten wie Fibroblasten oder periodontale Ligamentzellen werden durch den Einfluss von Rauch benachteiligt. PDL-Zellen präsentieren experimentell eine verminderte Adhäsion an Wurzelflächen und folglich eine schlechtere Regenerationsfähigkeit (239). Weitere Resultate legen nahe, dass gingivale Fibroblasten eine Reduktion der Zellzahl sowie vermehrt Sauerstoffradikale und metabolische Aktivität vorzuweisen haben (18, 134). Die Kollagensynthese nimmt durch die Veränderung der Fibroblasten ab (240).

Abschließend lässt sich sagen, dass die Literaturverweise auf ein immunologisch komplexes Geschehen deuten, das in einer mehr oder weniger schwerwiegenden Degeneration des Parodontiums resultiert.

Gingivale Durchblutung

Die Gingivitis wirkt prädiktiv für Parodontitiden. Immer wieder stellt sich die Frage nach der gingivalen Durchblutungsänderung durch den Einfluss von Rauch bzw. Nikotin. Einerseits wird hypothetisiert, dass Rauchen eine Vasokonstriktion induziert. Andererseits widerlegen eine Reihe von Publikationen diese Annahme. Mavropoulos et al. entdecken eine wenn auch geringfügige, nikotininduzierte Hyperämie in der Gingiva (241). Der hyperämische Effekt des Alkaloids findet in weiteren Untersuchungen Zuspruch. Messungen zufolge kann ein leichter Anstieg des gingivalen Blutflusses nach dem Rauchen festgestellt werden (242). Weitere Ergebnisse unterstreichen wiederum, dass kein signifikanter Unterschied zu Nichtrauchern ermittelt werden kann (243, 244). Gleichermaßen bestreiten Studien einen hyperämischen Effekt durch das Suchtmittel (233, 245). Dietrich et al. stellen eine Abnahme des BOPs mit Zunahme des Tabakkonsums heraus. Das BOP ist bei Rauchern signifikant geringer ausgeprägt als bei Nichtrauchern (Odds Ratio (OR): 0,56; 95 % Konfidenzintervall (KI): 0,45 - 0,70 vs. OR: 5,7; 95 % KI: 4,3 - 7,6) (134, 245). Der langfristige Einfluss von Nikotin auf die Durchblutung lässt Raum für Spekulation. Es wird vermutet, dass auf lange Sicht mit endothelialen Funktionsstörungen zu rechnen ist (241). Die retardierte und komplikationsbehaftete Wundheilung nach operativen Eingriffen, meist in Form einer *Alveolitis sicca post extractionem* (246) oder Periimplantitis (247), wird in diesem Zusammenhang vor allem auf die vasokonstriktorische Wirkung des Nikotins zurückgeführt (248). Ein reduzierter Blutfluss bedeutet nämlich, dass das gingivale Gewebe weniger mit Blutbestandteilen wie Sauerstoff und Immunzellen versorgt wird. Dies geht einher mit einer geschwächten Abwehrreaktion (243). Hinzu kommen die Reduktion der Kollagenasen und Einbußen in der Kollagensynthese (226, 240).

Physiologisch gesehen, triggert das Nikotin die Freisetzung von Katecholaminen im zentralen Nervensystem, wie Adrenalin oder Noradrenalin. Daraufhin binden diese an α 1-Adrenorezeptoren, welche im kardiovaskulären System wiederzufinden sind (249). Es wird eine Signalkaskade in Gang gesetzt, welche abhängig von der Anzahl der Rezeptoren den Blutfluss im Kopf- und Halsbereich stimuliert und in den Extremitäten verringert (242, 243, 250). Im Regelfall wird diese Vasokonstriktion durch lokale Regulationsmechanismen reguliert und kompensiert. Dafür werden die Vasodilatoren, Prostazyklin und Stickstoffmonoxid (NO), reflektorisch ausgeschüttet (243, 249-251). Die Problematik hierbei ist allerdings, dass Raucher eine reduzierte

Bioverfügbarkeit von NO besitzen, wodurch die NO-vermittelte Vasodilatation inhibiert ist. Die dadurch entstehende endotheliale Dysfunktion bei Tabakkonsumenten wird durch die Einwirkung von oxidativem Stress expliziert (114, 252-258).

Schleimhautveränderungen

Nicht nur die Zähne und das Parodontium, sondern auch die Mundschleimhaut und die Zunge werden durch den Rauch in Mitleidenschaft gezogen. Raucher unterliegen häufiger Candidabesiedlungen (259), Pigmentierungen wie Rauchermelanosen (260), Leukoplakien, Zungenbeläge, Schleimhautläsionen und Prothesenstomatitiden (3). Möglicherweise sind Melanosen auf eine Aktivierung der Melaninproduktion durch Melanozyten angelegt, ausgelöst durch Nikotin, Benzopyrene und polyzyklische Kohlenwasserstoffe (261). Andererseits ist auch eine mangelnde Mundhygiene für Schleimhautveränderungen in Betracht zu ziehen (262).

Über 4000 Inhaltsstoffe der Zigarette sind bereits identifiziert, davon eine Vielzahl solcher mit krebserzeugender Wirkung. Eine alleinige Substanz als Auslöser für die Tumorgenese existiert nicht, vielmehr ist der Tabakrauch als komplexes Aerosol zu betrachten (127). Die regelmäßige chemische und thermische Irritation des oralen Epithels führt empirisch zu Zellentartungen, welche eine Präkanzerosenentstehung zur Folge haben können (3, 7, 107). DNS-schädigende Wirkungen des Aerosols und die eingeschränkte Reparaturfähigkeit dieser Schäden sind bei Rauchern objektiviert. (107, 263-265). Auch ein Alkoholkonsum kann sich dahingehend synergistisch auf die orale Tumorentstehung auswirken (127). Drings berichtet, dass etwa 33,3 % aller Karzinome auf das Rauchen zurückzuführen sind. Bei 90 % der durch Karzinome befallenen Organe handelt es sich um direkt dem Rauch exponierte Bereiche, wie die Mundhöhle, der Kehlkopf und die Lunge. Vorrangig in der Mundhöhle ist das Plattenepithelkarzinom zu nennen (127). Im Jahr 2018 wurden statistisch 2900 raucherbedingte Krebsneuerkrankungen bei Männern und 785 bei Frauen an Lippe, Rachen und Mundhöhle in Deutschland verzeichnet (266).

Andere Symptomatiken

Andere Auswirkungen des Rauchens auf die Mundhöhle sind pathologische Halitosis (267), Verschlechterung von Geschmacks- und Geruchssinn (268), Verfärbung der

Zähne (269) und zahnärztlicher Restaurationen (270) und Mundtrockenheit (Xerostomie), welches der Kariesentstehung (271) zugutekommt. Bis auf die Verfärbungen können die meisten dieser Symptome auf eine reduzierte Speichelfließrate bezogen werden (226, 272, 273). Rad et al. beweisen, dass Raucher eine signifikant geringere Speichelfließrate vorzuweisen haben als Nichtraucher ($p = 0,0001$). 55 % der Raucher weisen sogar eine Halitosis vor ($p = 0,0001$). Ebenso signifikant in der Studie sind die Unterschiede hinsichtlich des Zahnsteinbefalls ($p = 0,002$) und zervikalem Kariesauftreten ($p = 0,0001$) (273). Nicht unwesentlich bei der Begutachtung der Speichelfließrate ist die Berücksichtigung zweier Faktoren: das Alter der Probanden und die Dauer des Tabakkonsums. Ein langjähriger Konsum kann die Entstehung einer Hyposalivation antreiben und die Qualität des Speichels verändern. Die Noxen der Zigarette wirken sich mutmaßlich gesundheitsschädigend auf die Ohrspeicheldrüse aus, welches mit der höheren Mukosität des Speichels bei Rauchern korreliert (274). Ursächlich für Folgeerscheinung wie zum Beispiel Karies und Geschmacksverlust sind demnach die Zerstörung protektiver Makromoleküle, Enzyme und Proteine im Speichel. Die durchschnittlich schlechtere Mundhygiene der Raucher muss auch hierbei mitberücksichtigt werden (274). Fakt ist außerdem, dass das Nikotin die Biofilmbildung durch *Streptococcus mutans* zusätzlich fördert und folglich die Kariogenität steigert (88, 275). Durch den Einfluss des Rauches verliert der Speichel seine protektive Funktion und kann sogar die Tumorentwicklung im oralen Raum begünstigen (134, 274, 276-278).

2.3.3. Auswirkungen der elektronischen Zigarette auf die orale Gesundheit

Parodontitis

Die Literatur zur Untersuchung des Parodontiums bei E-Zigaretten-Konsumenten ist rar und umstritten. Inspiziert sind bisher die dominierenden Zellen des parodontalen Gewebes: die Fibroblasten und epithelialen Zellen. Willershausen et al. benetzen Fibroblasten (*human periodontal ligament fibroblasts*) mit Liquids und prüfen die Zellen nach Inkubation. Eine Abnahme der Zellviabilität sowie des ATPs geht aus dieser Studie hervor, wenn auch nicht immer statistisch signifikant. Abhängig vom E-Liquid kann außerdem eine Schwächung des Migrationsverhaltens entdeckt werden. Die Studie lässt den Schluss ziehen, dass ein gewisses zytotoxisches Potenzial von den E-Zigaretten ausgeht. Jedoch ist das Ausmaß immer in Korrelation mit den

Inhaltsstoffen der Liquids zu sehen (71). Eine Analyse gingivaler Fibroblasten dokumentiert zudem eine Zunahme der metabolischen Aktivität durch das Aerosol (18). Sancilio et al. nehmen ebenfalls Untersuchungen an gingivalen Fibroblasten vor und testen die Zytotoxizität, das apoptotische Verhalten und die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale (ROS). Auch diese Versuchsreihe bestätigt die Schädlichkeit des Inhalationproduktes. Die Nikotinkonzentration erweist sich dabei als weitestgehend bedeutungslos (279, 280). Genauer betrachtet ist die Bildung von ROS als Trigger für Entzündungsreaktionen und immunologische Veränderungen zu sehen (281). Durch die Oxidationsvorgänge resultiert die Entstehung von sogenannten Carbonylproteinen, welche wiederum zu einer Zunahme von Prostaglandin E₂, MMP, TNF- α und proinflammatorischen Zytokinen wie dem IL-8 sowohl *in vivo* als auch *in vitro* an Fibroblasten (*human periodontal ligament fibroblasts*) und Epithelzellen (*human gingival epithelium progenitors*) führen (280, 282-284). Ferner zeigen Studien, dass die Carbonylproteine die Bildung von Autoantikörpern auslösen mit resultierender Destruktion der Matrix und des Knochens im Rahmen einer Parodontitis (280, 283, 284). Zum Nachweis oxidativer DNS-Schäden kommen experimentell zusätzlich Biomarker z.B. Cyclooxygenase 2 (COX-2) oder Transmembranrezeptoren (*receptor for advanced glycation endproducts*) zum Einsatz. Bekannt ist, dass durch E-Zigaretten Zellalterungsprozesse in Erscheinung treten und insbesondere der Transmembranrezeptor (RAGE) in diesem Geschehen mit involviert ist. Die genauen Abläufe sind noch ungeklärt (12, 285, 286). Gleiches zeigt sich auch in dreidimensionalen gingivalen Gewebsmodellen. Folglich werden die Regenerationsfähigkeit der Zellen, wie auch die Reparaturmechanismen negativ beeinflusst (12). Die Untersuchung epithelialer Zellen weist außerdem eine Zunahme der Lactatdehydrogenase (LDH) und vermehrt Apoptose über den Caspase 3-Weg sowie eine Morphologieveränderung auf (287). Eine Erhöhung der Zytotoxizität oraler Keratinozyten ist darüber hinaus induziert (281).

Durchblutungsänderung

Die Auswirkungen von Dampf auf die gingivale Durchblutung sind konkret noch ungewiss. Der Einfluss von E-Zigaretten zeichnet einen signifikant positiven Effekt ($p = 0,008$) auf die bukkale Durchblutung auf (288). Klinisch ist das *Bleeding on*

Probing in diversen Publikationen diskutiert und wird zum späteren Zeitpunkt in dieser Dissertation evaluiert.

Schleimhautveränderungen

Neben dem Zahnhalteapparat wird auch die orale Mukosa von E-Zigaretten affektiert. Eine Bandbreite an Läsionen wie Leukoplakien, Candidiasis (289), Melanosen, Stomatitiden, Haarzungen, oraler Lichen oder Karzinome sind bei E-Zigaretten-Konsumenten repräsentativ (290).

Tommasi et al. konstatieren, dass E-Zigaretten die Genregulation und molekularen Stoffwechselwege in oralen Epithelzellen verändern. Vor allem aber nehmen sie Einfluss auf die regulatorische, nicht-codierende Ribonukleinsäure (RNS). Auch wenn ihre Funktion nicht darin besteht, spezifische Proteine zu codieren, bestimmen diese RNS-Abschnitte, welche codierenden Anteile innerhalb der Proteinbiosynthese, genauer der Transkription, abgelesen werden (291). Somit leisten sie einen erheblichen Beitrag zur Expression proteinkodierender Gensequenzen. Einfacher gesagt, bestimmen sie, welche Gensequenzen abgelesen und in Proteine überführt werden (291-293). Entscheidender Punkt ist allerdings, dass sie sich durch diese Regulation auch auf die Lebensfähigkeit und Motilität kanzerogener Zellen auswirken und letztlich die Tumorgenese provozieren können. Dies kann an Kopf- und Halstumoren nachgewiesen werden (291, 294, 295). Ein weiterer Aspekt ist die Veränderung des Wnt/ Ca-Signalweges durch E-Zigaretten. Dieser Signalweg wird durch einen Tumorsuppressor, dem WNT5A, und einen Rezeptor, den FDZ7, aktiviert. Kommt es zu einer malignen Transformation im Körper, werden Tumorsuppressor und Rezeptor heruntergefahren (296). Gleiches lässt sich auch durch den Einfluss von E-Zigaretten beobachten, weshalb eine kanzerogene Wirkung durch das Inhalationsprodukt angenommen wird (291). Ein weiterer gestörter Signalweg durch E-Zigaretten sind die Rho-GTPasen-Signalwege. Das *Rho* steht für *Ras homologue* und definiert ein Proto-Onkogen. Es kodiert die Guaninnukleotid-bindenden Proteine (G-Proteine, GTPasen) und ist in zahlreichen molekularen Prozessen, wie der Tumorgenese, involviert (291, 297). Zusätzlich stellt sich eine *Down-Regulation* weiterer Tumorsuppressorgene heraus: NOTCH1, HERC2 (291). Sie sind am Zellwachstum (298) und der Mitose (299) beteiligt. Das BAG3-Gen und das Hitzeschockprotein A1B (HSPA1B) bleiben ebenfalls vom Aerosol nicht verschont und

können auch an einer Krebsentstehung teilhaben. Ersteres hat zusätzlich eine Schlüsselrolle in diversen Prozessen wie Apoptosen und Autophagien (291, 300), zweiteres reguliert Phosphorylierungen (291). Die Zytotoxizität und Genotoxizität des Aerosols (301) implizieren das Potenzial zur Auslösung von Strangbrüchen im Erbgut, wie sich an Zelllinien von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich bemerkbar macht (302). Eine Studie von Franco et al. weist in diesem Zusammenhang auf eine Prävalenz von Mikrokernen (Marker für Geno- und Zytotoxizität) bei E-Zigaretten Nutzern hin. Diese Mikrokerne bzw. kleinen Chromosomenfragmente treten in Folge einer Noxe in Erscheinung und entstehen durch die Zellteilung (303).

Andere Symptomaten

Analog zu den Zigaretten können auch bei E-Zigaretten-Konsumenten weitere Symptome wie schlechtere Mundhygiene (280), periimplantärer Knochenabbau (282), Zahnfrakturen, Schmerzsymptomatik (88) und Beeinträchtigungen der Wundheilung (304) festgestellt werden. Orale Myofibroblasten sind zuständig für Wundkontraktionen und leiten die Heilung ein. Die Differenzierung dieser Zellen wird, auf Beobachtungen beruhend, durch das Kondensat der E-Zigarette inhibiert, indem die mitochondriale Atmungskette durch ROS beeinträchtigt wird (304). In der Literatur wird außerdem hypothetisiert, dass E-Zigaretten einen möglichen Einfluss auf die Progression und den Schweregrad einer oralen submukösen Fibrose haben (280). Zahnfrakturen können mutmaßlich durch Xerostomie, welches einen reduzierten Widerstand des Dentins verursacht (88, 305, 306), oder durch Nikotin, welches die Mineralisation pulpaler Zellen hemmt, hervortreten (88, 307-309). Bukkale und linguale Schmerzen können auf das Zugverhalten sowie den höheren Sog zurückgeführt werden (88-90). Ebenso können sie durch ein Auslaufen des Liquids im Mund entstehen (88, 310).

2.3.4. Erfassung des *Bleeding on Probing*-Status

Für die klinische Inspektion des Parodontiums können unterschiedliche Indizes am Patienten erhoben werden. Einer der wichtigsten prognostischen Indikatoren sind der Plaque-Index zur Ermittlung des Zahnsteinbefalls, die Sondierungstiefe zur Ermittlung gingivaler Taschen bzw. des Attachment-Verlustes und die Blutung auf Sondierung

(*Bleeding on Probing* (BOP)) zur Ermittlung gingivaler Inflammation. Sie deuten alle auf einen persistierenden Zerfall des parodontalen Bindegewebes hin.

Der Blutungsindex ist ein weit verbreitetes etabliertes, diagnostisches Verfahren (311) und signalisiert klinische (312-319), histopathologische (320-324) und bakterielle (325-328) Veränderungen des Zahnfleisches (329). In der Literatur wird der BOP als objektive und simple Methode präsentiert, welche im Gegensatz zur rein visuellen Diagnostik, zur praktischen dichotomen Früherkennung einer Gingivitis Anwendung findet (329). Sie wird *lege artis* mit einer Sonde und einem Sondierungsdruck von ca. 0,25 Newton (330) durchgeführt, indem die Gingiva positiv oder negativ (nach 10 -15 Sekunden) auf Blutung bei Sondierung untersucht wird (Abbildung 9) (331).

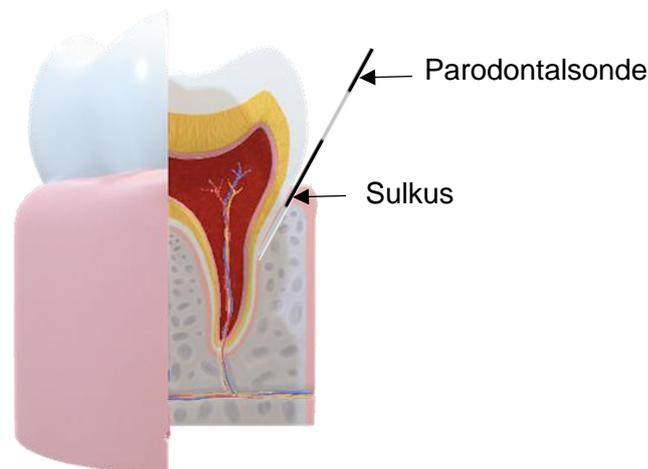


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Sondierung

Schlussendlich wird ein individueller, prozentualer BOP-Index kalkuliert (332). Dieser ergibt sich aus der Division der Anzahl positiv gemessener Stellen durch die Anzahl an gesamten Messpunkten, multipliziert mit dem Faktor 100 für die prozentuale Darstellung:

$$\frac{\text{Anzahl positiv gemessener Stellen}}{\text{Anzahl gesamter Messpunkte}} \times 100.$$

Das Ergebnis dient zusammen mit anderen Parametern der Zuordnung einer parodontalen Risikogruppe. Im Gegensatz zu anderen Blutungsindizes wie dem Sulkus-Blutungs-Index (SBI) oder dem (modifizierten) Papillen-Blutungs-Index ((m) PBI), zeichnet der BOP eine tiefe, sulkuläre Blutung auf. Die Sonde wird dabei in den Sulkus eingeführt und nicht wie beim SBI oberflächlich entlang des Sulkus oder wie beim PBI entlang der Papille gestrichen. Letztere dienen lediglich zu Beurteilung der Mundhygiene und nicht zur Aufzeichnung des Parodontalstatus.

Demmer et al. entdecken diesbezüglich eine Korrelation zwischen der Prävalenz bestimmter Bakterienkolonien bzw. -spezies und dem BOP. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, welche auch als Keimmarker für Parodontitis gelten, erhöhen die Blutung auf Sondierung um 45 % ($p < 0,0001$) (333).

2.4. Ziel der Arbeit

Die Parodontitis stellt als chronische Erkrankung ein globales Problem dar (334) und wird durch den Konsum von Tabak in seiner Progression verstärkt (335, 336). Die Weiterentwicklung von Inhalationsprodukten hat einen erheblichen Einfluss auf die orale Gesundheit und sollte, aufgrund des hohen Konsumbestands, für eine adäquate Patientenbehandlung Beachtung finden. Insbesondere die E-Zigarette, als beliebteste Methode zum Rauchstopp, vertritt das Image einer schadstoffärmeren Alternative und ist geprägt von einem stetigen Paradigmenwechsel. Die steigende Anzahl an Publikationen in der Meta-Datenbank *PubMed* hebt die Relevanz und Aktualität dieser Thematik hervor (Abbildung 10).

Die Schwierigkeit in der parodontalen Diagnostik, welche durch den Konsum von nikotinhaltigen Inhalationsprodukten ausgelöst wird, ist eine nikotinassoziierte Maskierung gingivaler Blutungen und somit einer manifesten Gingivitis bzw. Parodontitis. Dies resultiert in einer diagnostischen und therapeutischen Beeinträchtigung im klinischen Alltag. Ob E-Zigaretten diesbezüglich eine Vergleichbarkeit zu konventionellen Zigaretten aufweisen und zu einer Verschleierung initialer Symptome führen, soll anhand dieser Dissertation erarbeitet werden.

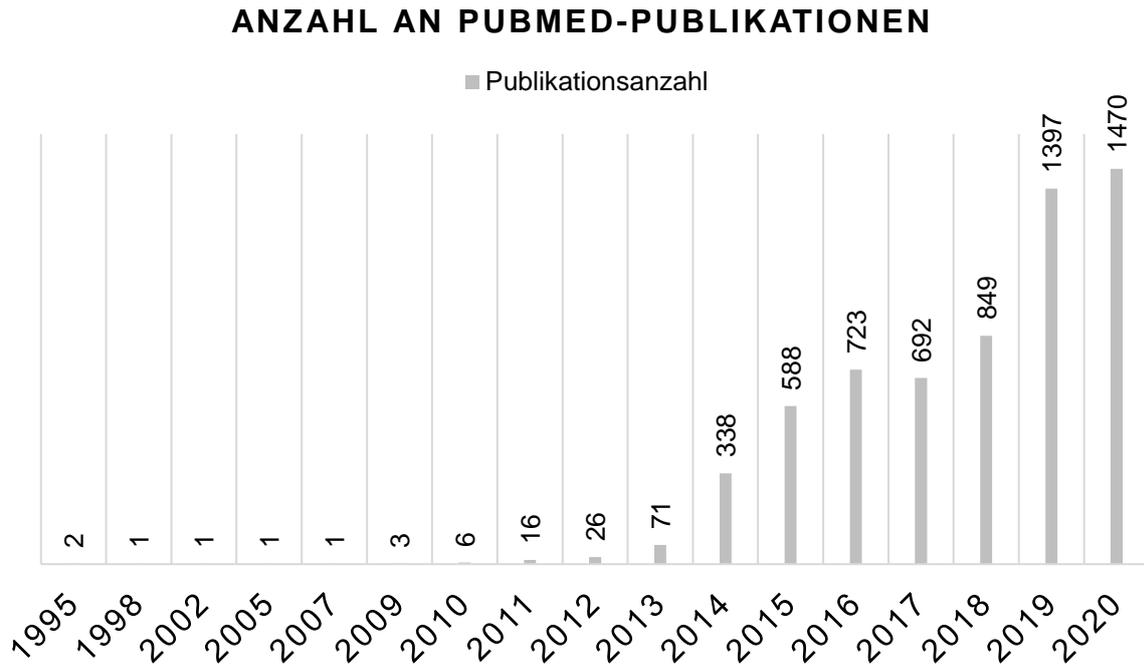


Abbildung 10: Publikationszahl zum Stichwort *e-cigarette* von 1995-2019 auf *PubMed*

Das Ziel dieser Arbeit besteht in der Evaluation der oralen Gesundheit bei E-Zigaretten-Konsumenten im Vergleich zu Tabakrauchern am Beispiel parodontaler Indikatoren. Im Vordergrund steht dabei die Blutung bei Sondierung (*Bleeding on Probing* (BOP)). Aus der Analyse klinischer Studien soll schlussendlich eine Aussage über die orale Gesundheit bei E-Zigaretten-Konsumenten getroffen werden, welches die Therapieentscheidung und die Risikostratifizierung in der Praxis beeinflusst. Ob E-Zigaretten als schadstoffärmere Alternative betrachtet werden können, soll in dieser Dissertation eruiert werden. Die Intention dieser systematischen Literaturübersicht ist, dem Leser eine wissenschaftlich fundierte Übersicht über den Zusammenhang von E-Zigaretten und Mundgesundheit auf Grundlage aktueller Forschungsergebnisse zu bieten und somit einen Transfer des Wissenstandes in die Klinik zu ermöglichen. Der Behandler kann demnach Patienten genauestens über die Effekte E-Zigaretten informieren, patientenorientiert beraten und eine individuelle Risikoeinschätzung durchführen.

3. Material und Methoden

3.1. Methodik für die Durchführung des systematischen Reviews und der Metaanalyse

Die vorliegende Dissertation ist eine systematische Literaturübersicht mit abschließender Metaanalyse. Dreh- und Angelpunkt einer Metaanalyse ist die Replikation von Versuchsergebnissen bzw. die Frage nach der Vereinigung und Vergleichbarkeit dieser (337), wobei Effektgrößen unterschiedlicher Publikationen zu gepoolten Effektgrößen resümiert werden (338). Dazu ist es wesentlich, studienimmanente Subjektivitäten zu eliminieren und eine sogenannte Heterogenitätsanalyse zu vollziehen. Die Heterogenität definiert sich durch die Variabilität der Studien und wird differenziert in ein Modell mit festen und zufälligen Effekten. Ersteres geht davon aus, dass die inkludierten Studien alle dieselbe, wahre Effektgröße messen (338). Bei einem Modell mit festen Effekten beträgt die Heterogenität 0. Das Modell mit zufälligem Effekt hat zur Annahme, dass der Behandlungseffekt über die Studien inkonstant ist. Die Effektgröße erschließt sich somit aus der additiven Zusammensetzung des Gesamtmittelwertes, aus der Abweichung des Gesamtmittelwertes und der Abweichung von dem wahren Effekt (338). Eine Heterogenitätsanalyse gibt Aufschluss darüber, welches Modell in Frage kommt. Diese wird mithilfe des Tau-Tests (τ^2), Q- und I-Quadrat-Tests (I^2) errechnet. Beim Q-Test wird die Nullhypothese, dass alle Studien dieselbe Effektgröße haben, mittels Signifikanztest validiert. Eine signifikante Heterogenität kann durch ein signifikantes Resultat nachgewiesen werden. Durchgeführt wird die statistische Analyse mit der Software „R“ [R Core Team (2013). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL: <http://www.R-project.org/>].

Für die vorliegende Übersichtsarbeit wird das *Cochrane Reviewers' Handbook* (339) als Hilfsmittel genutzt. *Cochrane* ist ein international anerkanntes und unabhängiges Netzwerk, welches die Beantwortung klinischer Fragestellungen beruhend auf evidenzbasierter Wissenschaft ermöglicht und somit eine informierte Entscheidungsfindung in der Praxis realisiert. Arbeiten, welche dem Prinzip von *Cochrane* unterliegen, gelten als Goldstandard und wissenschaftlich erprobt (340).

Die evidenzbasierte Medizin (EbM) und *Cochrane* sind, laut Quellenangaben, „[...] eng miteinander verwoben.“ (341). Das Prinzip der EbM basiert auf der patientenorientierten Entscheidungsfindung im klinischen Alltag, welche sich auf empirisch nachgewiesene Kenntnisse bzw. Wirksamkeiten stützt. Die Verfassung eines systematischen Reviews obliegt den fünf grundlegenden Schritten der EbM (342, 343):

- a. Formulierung einer klinischen Fragestellung
- b. Umfassende Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Publikationen
- c. Bearbeitung und kritische Bewertung der Literatur anhand von Ausschlusskriterien
- d. Analyse und klinische Anwendbarkeit der Evidenz
- e. Evaluation und Interpretation

3.2. Formulierung einer klinischen Fragestellung

Die Formulierung einer klinischen Reviewfrage ist für eine adäquate Literaturrecherche wesentlich. Dabei sollten dem Reviewer die vier Bausteine „PICO“ (*population, intervention, comparison, outcome*) vor der Literaturrecherche im Klaren sein.

Frage: Inwiefern unterscheidet sich die orale Gesundheit bei E-Zigaretten-Nutzern und Rauchern bzw. Nichtrauchern?

- „*Population*“: orale Gesundheit von Rauchern, E-Zigaretten-Konsumenten, Nichtrauchern
- „*Intervention*“: klinische (orale) Inspektion, radiologische Bildgebung, histologische Untersuchung
- „*Comparison*“: Raucher, E-Zigaretten-Konsumenten, Nichtraucher
- „*Outcome*“: *Bleeding on Probing*, Taschentiefe bzw. Attachment-Verlust, marginale Knochenatrophie, Anzahl verlorener Zähne, Plaque-Index

3.3. Literaturrecherche

Die Herausforderung der Literaturrecherche offenbart sich bei der Suche solcher Studien, welche explizit den Vergleich von E-Zigaretten und Tabakzigaretten im

Hinblick auf die orale Gesundheit inkludieren. Studien, die sich nur auf eine der beiden Inhalationsprodukte limitieren und keine Kontrollgruppen anwenden, finden in dieser Arbeit keine Verwendung.

Die Problematik bei der Suche ist *a priori* die begrenzte Anzahl an Studiendaten. Grund dafür ist, dass die E-Zigarette noch nicht lange und nicht häufig Bestandteil der Forschung ist. Die Heterogenität der Datenlage ist außerdem eine Erschwernis bei der Durchführung und später auch bei der Auswertung der Publikationen. Hinzu kommt, dass die unterschiedlichen Modelle und Eigennamen der E-Zigaretten die Suche komplizieren. Aufgrund des Bestehens vieler Synonyme kommt eine breitflächig angelegte Begriffswahl bei der Recherche zur Anwendung. Ein Problem, welches sich aber bei umfangreichen Suchen herauskristallisiert, ist meist die Entstehung von „Bias“ (systematischen Fehlern). Wichtig ist es, diese zu vermeiden, da sie sonst zu einer Verzerrung des Gesamtergebnisses führen und demzufolge die empirische Wirksamkeit verfälschen.

Damit eine hohe Wertigkeit des systematischen Reviews erreicht wird, ist es von Relevanz, dass zwei Reviewer (Univ.-Prof. Dr. Dr. Peer W. Kämmerer und Raha Rejaey) unabhängig voneinander die Publikationen auswählen und ihre Qualität beurteilen. Diskrepanzen in der Publikationswahl werden von beiden Reviewern kritisch diskutiert.

3.3.1. Suchstrategie

Um relevante Studien zu identifizieren, werden die Suchbegriffe nach der für MEDLINE (OVID) entwickelten Muster angepasst: *“oral health AND (electronic cigarette OR electronic nicotine delivery system OR vaporizer)”* (Tabelle 2).

SUCHBEGRIFFE

Oral health
Electronic cigarette
Electronic nicotine delivery system
Vaporizer

Tabelle 2: Suchbegriffe

Mehrere Synonyme werden in die Literatursuche eingebunden, um möglichst alle Publikationen einzubeziehen. Das Studienregister der *Cochrane Oral Health Group* (bis 12/2019), *PubMed* (2006 - 12/2019), *CENTRAL (The Cochrane Library, 2019)*, *MEDLINE (OVID)* (2006 - 12/2019), *EMBASE (OVID)* (2006 - 12/2019), *ClinicalTrials.gov* und die *WHO International Clinical Trials Registry Platform* werden auf Englisch und Deutsch systematisch durchsucht (Tabelle 3).

Bei Unschlüssigkeit bezüglich der Literatur, werden vollständige Versionen der Publikationen untersucht. Ergänzt wird die Recherche noch durch eine Literaturanhangssuche sowie der Nutzung der Suchmaschine „Google“ und Archivsuche der Zeitschrift „Zahnärztliche Mitteilung“.

SUCHPLATTFORMEN

Archivsuche der zahnärztlichen Mitteilung
Central (the Cochrane library)
Clinicaltrials.gov
Embase
Google
Literaturanhangssuche
Medline
Pubmed
Who international clinical trials registry platform

Tabelle 3: Alphabetische Liste der genutzten Suchplattformen

3.3.2. Systematische Fehler

Die Erfassung einer systematischen Literaturübersicht birgt die Gefahr der Einbindung von Bias. Sie können in jeder Phase einer Forschungsarbeit (Datensammlung, Analyse, Interpretation) entstehen und wirken sich auf die Validität und Reliabilität einer Studie aus (344). Bias führen zu Missinterpretationen von Daten und können falsche Schlussfolgerungen und Zusammenhänge (z. B. Über- und Unterschätzung) vermitteln (339). Dies hat für den Arzt Konsequenzen in Anwendung und Praxis (344). Um Bias zu minimieren und die Präzision bzw. Signifikanz der Studie zu maximieren,

sollte immer eine kritische Evaluation unabhängig von beiden Reviewern gemäß Kapitel 8 des *Cochrane* Handbuches erfolgen (339).

Für die Klassifizierung von Bias gibt es in der Literatur verschiedene Konzepte (345) (Kleinbaum et al. (346), Maclure & Schneeweis (347), Steineck & Ahlbom (348), Sackett (349) etc.). Das simple Prinzip nach Kleinbaum et al. unterscheidet z. B. drei Hauptgruppen: *Selection Bias*, *Information Bias*, *Confounding* (345). *Selection Bias* (Selektionsverzerrungen) beschäftigen sich mit der Auswahl und Selektion der Probanden (339, 350). Informationsbias sind Fehlklassifizierungsverzerrungen, die während der Datensammlung entstehen können. Sie beziehen sich auf eine Exposition oder eine Krankheitsbewertung, sodass erkrankte oder exponierte Probanden nicht als solche erkannt werden und umgekehrt (351). Ein *Confounder*, auch Konfundierungseffekt, entsteht durch das Schaffen eines Zusammenhangs zwischen einem Risikofaktor und einer Exposition, welche jedoch nicht zusammen in Beziehung stehen (345).

Bias, welche in dieser Arbeit respektiert werden, sind weiterhin unter anderem *Search Bias*. Dieser bezieht sich auf die Verzerrungen innerhalb der Literaturdurchforstung. Um möglichst viele relevante Studien zu finden, muss vom Autor für eine angemessene Literaturrecherche ein Kompromiss zwischen Sensivität und Spezifität eingegangen werden. Zu dem *Search Bias* zählt auch der *Language Bias*. *Language Bias* sind aufgrund der mangelnden Fremdsprachkenntnisse der Reviewer leider schwer zu vermeiden. In dieser Arbeit führt die Sprachbarriere zu einer Begrenzung der Studiena Auswahl auf die Sprachen Englisch und Deutsch.

Basierend auf der Tatsache, dass Publikationen mit relativ hohen Effektstärken mit einer größeren Wahrscheinlichkeit publiziert werden als Studien mit niedrigeren Effektstärken und erstere eher in der Metaanalyse respektiert werden, ist es zu berücksichtigen, dass sich jede Verzerrung als sogenannte *Publication Bias* in der Literatur und ebenfalls in der Metaanalyse artikulieren kann (338). *Publication Bias* können dabei beispielsweise erzeugt werden durch Über-Veröffentlichung von Studien (338). Zur Erkennung von *Publication Bias* wird ein Funnel-Plot etabliert (338). Die Studien sollen sich hierbei symmetrisch im Plot anordnen, damit *Publication Bias* ausgeschlossen werden können.

3.3.3. Trim-and-Fill-Methode

Die Trim-and-Fill-Analyse ist ein iterativer Vorgang, bei welchem die Anzahl an fehlenden Publikationen verifiziert wird, welche für ein symmetrisches Bild im Funnel-Plot notwendig sind. Der Algorithmus wird beendet, sobald eine Symmetrie vorliegt und es erschließt sich eine „korrigierte“ Effektgröße (338, 352).

3.3.4. Meta-Regression

Die Meta-Regression lässt eine Betrachtung des Einflusses der sogenannten Moderatorvariablen bzw. Einflussgrößen auf die Effektgröße zu (338, 352). Diese Variablen müssen allerdings analog zur Effektgröße auf Studienebene bestehen (338). Ähnlich wie bei der Metaanalyse wird auch hier ein Modell mit festen oder zufälligen Effekten gewählt, um so die Heterogenität zu untersuchen (338). Die Ursache für eine mögliche substantielle Heterogenität sollte im weiteren Verlauf identifiziert werden (353). Aufgrund dessen, dass Metaanalysen meist nur mit einer geringen Anzahl an Publikationen realisiert werden, besteht die Gefahr eines sogenannten *Overfittings*, sodass nur wenige Variablen für die Explikation der Heterogenität angewendet werden sollten (353).

3.4. Bearbeitung der Literatur

3.4.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien der gefundenen Studien

Einschluss von Studien

Die eingeschlossenen Studien begrenzen sich auf die englische und deutsche Sprache. Alle relevanten Studien innerhalb des Zeitraumes zwischen 2006 und 2019 werden inkludiert. Es werden alle Publikationen extrahiert, welche den klinischen Effekt von E-Zigaretten im Vergleich zu Tabakzigaretten auf die Mundgesundheit thematisieren. Den primären Untersuchungsparameter stellt dabei die Blutung auf Sondierung (BOP) dar. Sekundäre Parameter beinhalten andere Einflussfaktoren wie beispielsweise die Sondierungstiefe, der Attachment-Verlust oder Plaque-Index. Es findet keine Selektion von Untersuchungsmethoden (klinisch, histologisch, röntgenologisch) statt.

Bei der Probandenwahl spielen Alter, Geschlecht oder soziale Herkunft keine Rolle.

Ausschluss von Studien

Publikationen, die nicht den Vergleich der beiden Inhalationsprodukte diskutieren, werden ausgeschlossen. Außerdem soll mindestens eine weitere Kontrollgruppe (vor allem gesunde Nichtraucher bzw. Nicht-E-Zigaretten-Konsumenten) in der Publikation enthalten sein.

3.4.2. Datenselektion

Nach Sichtung der Abstracts werden alle unabhängig voneinander gefundenen Artikel von beiden Reviewern verglichen. Diskrepanzen werden diskutiert und durch eine dritte Person nochmals überprüft.

3.4.3. Qualitätsbewertung

Im Gegensatz zum einfachen Review ist eine systematische Übersichtsarbeit keine narrative Wiedergabe bisher veröffentlichter Publikationen. Es wird hierbei vielmehr der Fokus auf eine bestimmte Fragestellung gelegt. Aufgrund der wachsenden Anzahl an Studien, ist es wichtig, Publikationen einer bestimmten Thematik nicht nur zu resümieren, sondern auch kritisch zu bewerten und eine auf Wissenschaft basierte Empfehlung für den klinischen Alltag zu konzipieren (354).

Um die Validität der Übersichtsarbeit zu garantieren, werden bei der Literatursuche zur Exklusion irrelevanter Datenlagen bestimmte Ausschlusskriterien etabliert. Die Studien werden einzeln zusammengefasst und es wird für jede ein Effektmaß ermittelt. Das Effektmaß einzelner Studien wird dann auf Reviewebene als Gesamteffekt für die Intervention formuliert (339).

Für das Zusammenführen unterschiedlicher Skalen bzw. Rangordnungen werden die in den Einzelstudien errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen verwendet. Die standardisierte Mittelwertdifferenz wäre als Effektgröße möglich, wird jedoch in diesem Review in das Odds Ratio konvertiert. Für die Umwandlung sei dabei auf Borenstein et al. verwiesen (338). Das Odds Ratio definiert das Chancenverhältnis und beschreibt, inwiefern zwei Effektgrößen miteinander zusammenhängen (355-357). Der Wert liegt dabei immer zwischen 0 und ∞ , wobei 1 ein gleiches Chancenverhältnis repräsentiert (357). Ein Wert > 1 bedeutet, dass die relative Chance in der Kontrollgruppe höher ist. Umgekehrt deutet ein Wert < 1 auf eine höhere relative

Chance in der Versuchsgruppe hin. Das Konfidenzintervall bezeichnet den Bereich, in dem das Odds Ratio sich mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit befindet (355). Werte nahe ∞ oder 0 weisen eine große Differenz der relativen Chance auf.

Wichtig ist, dass wie bereits erwähnt, *Confounder* berücksichtigt werden sollen, denn durch das Odds Ratio kann nicht bedingungslos auf eine Kausalität geschlossen werden. So könnten eine dritte Variable bzw. ein dritter Faktor das Odds Ratio beeinflussen (356, 357).

Die Evidenzgradeinteilung nach *GRADE* (358), welches sich auf die Bewertung des Studiendesigns konzentriert, und die Güteklassifikation zur Validitätskontrolle der Studien werden in dieser Dissertation zur Qualitätsbewertung der gefundenen Studien verwendet. Da es sich bei den gefundenen Studien um nicht-randomisierte handelt, wird die Qualität der Arbeiten zusätzlich durch die Newcastle-Ottawa Skala (359) begutachtet.

Es folgt ein Resümee der Studien, um identische Untersuchungsparameter der einzelnen Publikationen herauszuarbeiten.

4. Ergebnisse

4.1. Publikationen, die in das Review inkludiert wurden

Initial wurden 916 Publikationen gefunden, wobei 885 Studien nach Sichtung der Abstracts ausgeschlossen werden konnten. Die übrig gebliebenen 31 Artikel wurden auf die Einschlusskriterien hin untersucht. Vier weitere Publikationen konnten durch Literaturanhangssuche und eigenständiger Durchforstung von Suchmaschinen inkludiert werden. Weitere 22 Artikel wurden ausgeschlossen. Gründe für den Ausschluss sind meist das Fehlen des Vergleiches zwischen E-Zigaretten und herkömmlichen Zigaretten sowie das Fehlen von Kontrollgruppen. Da es in dem systematischen Review, um die Untersuchung eines klinischen Zusammenhangs geht, wurden rein experimentelle Studien exkludiert, sodass 13 Studien übrigblieben. Für das Review wurden weitere vier Studien exkludiert. Diese werden im Folgenden trotzdem näher erläutert und bewertet. Es verbleiben acht Studien, welche die interessierenden Parameter beinhalten und die in das Review inkludiert werden können. Eine Metaanalyse wird im Anschluss nur vollzogen, wenn eine ausreichende Anzahl an Publikationen mit homogenen Untersuchungsparametern und Resultaten vorhanden ist. Eine Übersicht bezüglich des Such- und Auswahlprozesses ist in Abbildung 11 präsentiert.

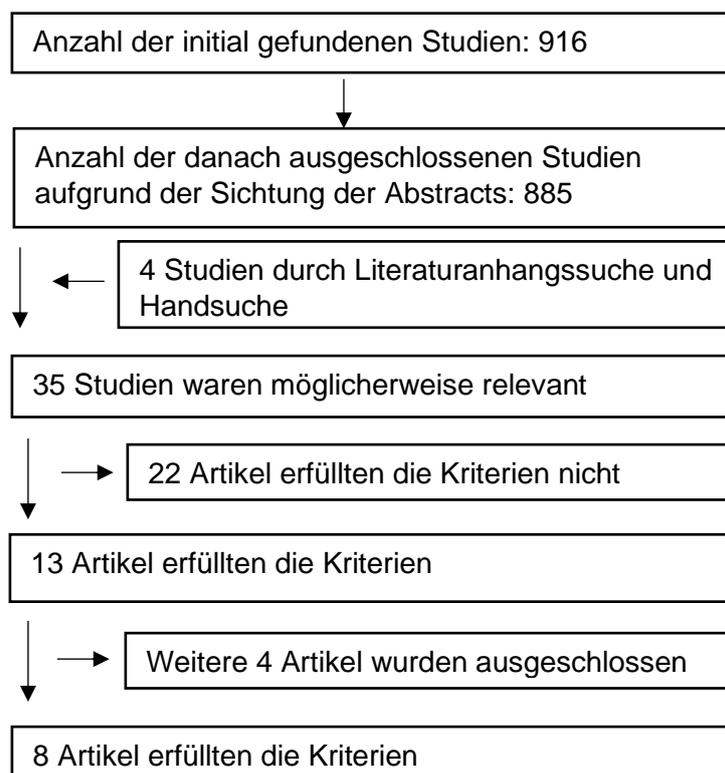


Abbildung 11: Flow Chart beinhaltet Such- und Auswahlprozess

4.2. Zusammenfassung der einbezogenen Studien

4.2.1. Eingeschlossene Studien mit Evidenzgrad

In der folgenden Tabelle sind alle Publikationen aufgeführt, welche die Einschlusskriterien erfüllen (Tabelle 4). Die Evidenzgradeinteilung nach *GRADE* (358) wird zur Beurteilung des Studienkonzepts bzw. -designs gebraucht (Tabelle 5). Da es sich bei allen Studien um nicht-randomisierte handelt, können diese nur die Evidenzgrade III oder IIa erlangen.

NUMMER	AUTOREN	TITEL	EVIDENZ-GRAD
1	Cho 2017	The association between electronic-cigarette use and self-reported oral symptoms including cracked or broken teeth and tongue and/or inside-cheek pain among adolescents: A cross-sectional study.	III
2	Bardellini et al. 2018	Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers.	III
3	Javed et al. 2017	Comparison of Periodontal Parameters and Self-Perceived Oral Symptoms among Cigarette-Smokers, Individuals Vaping Electronic Cigarettes and Never-Smokers: A Pilot Study	IIa
4	Mokeem et al. 2018	Oral Candida carriage among cigarette- and waterpipe- smokers, and electronic cigarette users	IIa
5	Huilgol et al. 2018	Association of e-cigarette use with oral health: a population based cross-sectional questionnaire study?	III
6	Franco et al. 2016	Electronic Cigarette: Role in the Primary Prevention of Oral Cavity Cancer	IIa
7	Mokeem et al. 2018	Clinical and radiographic periodontal status and whole salivary cotinine, IL1 β and IL-6 levels in cigarette- and waterpipe-smokers and E-cig users	IIa
8	BinShabaib et al. 2019	Clinical periodontal status and gingival crevicular fluid cytokine profile among cigarette-smokers, electronic-cigarette users and never-smokers	IIa

9	Tommasi et al. 2019	Deregulation of Biologically Significant Genes and Associated Molecular Pathways in the Oral Epithelium of Electronic Cigarette Users	Ila
10	ALHarthi et al. 2018	Impact of cigarette smoking and vaping on the outcome of full-mouth ultrasonic scaling among patients with gingival inflammation: a prospective study	Ila
11	Atuegwu et al. 2019	Association between Regular Electronic Nicotine Product Use and Self-Reported Periodontal Disease Status: Population Assessment of Tobacco and Health Survey	III
12	Ghazali et al. 2018	Oral Health of Smokers and E-Cigarette Users: A Case-Control Study	Ila
13	ArRejaie et al. 2018	Proinflammatory cytokine levels and peri-implant parameters among cigarette smokers, individuals vaping electronic cigarettes and non-smokers	Ilb

Tabelle 4: Inkludierte Studien aufgelistet nach Evidenzgrad und Veröffentlichungsjahr

EVIDENZGRAD	ART DER STUDIE
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien in systematischen Übersichtsarbeiten
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
Ila	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
Ilb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller Kohortenstudien
IV	Expertenmeinungen

Tabelle 5: Evidenzgradeinteilung nach *GRADE* (nach der AH-CPR-Publikation 1992, 92-0032: 100-107) (360)

4.2.2. Eingeschlossene Studien mit Gütebestimmung

Im folgenden Abschnitt sind die Studien zur Validitätskontrolle nach ihrer Güteklassifikation aufgelistet. Dabei werden zu Beginn bestimmte Kriterien mit unterschiedlicher Priorisierung festgelegt, nach denen die Artikel bewertet werden. Die Gewichtung der Kriterien beruht auf der Wahrscheinlichkeit und Größe möglicher Verzerrungen. Da die Biasquellen bei der methodischen Anwendung einer Studie (Randomisierung, Untersuchung aufgestellter Hypothesen) größer sind, werden diesbezügliche Kriterien zweifach gewertet (Tabelle 6).

SYMBOL	BEDEUTUNG
+	Erfüllung des Kriteriums, einfache Wertung
++	Erfüllung des Kriteriums, zweifache Wertung
-	Keine Erfüllung des Kriteriums

Tabelle 6: Erläuterung der Punktevergabe der Güteklassifikation

Die Gruppierungen basieren allgemein auf der Bewertung der Methodik und der zahnmedizinischen und fachlichen Umsetzung (Hilfsmittel zur Messung, Patientenkollektiv, Ergebnisse). Die Maßstäbe werden so gewählt, dass die Studien auf Objektivität, Reliabilität und Validität untersucht werden können und eine Allgemeingültigkeit der Kriterien zum möglichen Vergleich der Artikel vorliegt. Außerdem wird zur Qualitätsbeurteilung der Studien der Publikationsort mit in die Bewertung einbezogen. Das Peer-Review-Verfahren stützt sich dabei auf eine Bewertung der Studien von unabhängigen Wissenschaftlern in renommierten Zeitschriften und wirkt sich positiv auf die Punktevergabe aus. Die Explikationen der einzelnen Rubriken befinden sich in Tabelle 7.

MAßSTAB	KRITERIUM	ERKLÄRUNG DES KRITERIUMS	WERTUNG
Publikationsort	Peer Review	höhere Validität der Studien durch Sichtung von Gutachtern garantiert	EINFACH
Studiendesign	Randomisierung	Zuordnung der Probanden nach Zufallsprinzip	ZWEIFACH
	Untersuchung aufgestellter Hypothesen	Werden Hypothesen aufgestellt und beantwortet?	ZWEIFACH
Hilfsmittel zur Messung	Adäquate Messgeräte	Sind die Messungen <i>lege artis</i> oder handelt es sich um Selbsteinschätzungen?	EINFACH
Patientenkollektiv	Objektiver Vergleich der Inhalationsprodukte	Ist eine Vergleichbarkeit der Probandengruppen möglich?	EINFACH
	Anzahl	Ist die Patientenzahl suffizient? (> 35)	EINFACH
Ergebnisse	Angemessenes Maß an aggregierten Werten	Werden Resultate entsprechend zusammengetragen?	EINFACH
	Behandler	Ist die Anzahl der Behandler erwähnt? Wie viele?	EINFACH

Tabelle 7: Erläuterung der Güteklassifikation modifiziert nach Shabazfar (355)

Die Rubrik „objektiver Vergleich der Inhalationsprodukte“ bezieht sich auf homogene Voraussetzungen des Probandenkollektivs. So werden beispielsweise Patienten, die sechs Monate E-Zigaretten konsumieren, mit solchen verglichen, welche ein Jahr Tabakzigaretten rauchen.

Am Ende der Bewertung werden alle Punkte summiert, sodass eine Ordinalskala der verschiedenen Studien entsteht. Die Bewertung erfolgt autonom durch zwei Reviewer und wird im Anschluss verglichen (Tabelle 8).

STUDIE	PUBLIKATIONS- ORT	STUDIEN- DESIGN		HILFSMITTEL ZUR MESSUNG	PATIENTEN		ERGEBNIS		GÜTE
		Randomisierung	Untersuchung aufgestellter Hypothesen		adäquate Messgeräte/ <i>lege artis</i>	Geeignet/ objektiver Vergleich bzgl. Rauchen	Anzahl (ab 35 Probanden pro Gruppe)	angemessenes Maß an aggregierten Werten	
Cho 2017	+	-	-	†*	+	+	+	-	4
Bardellini et al. 2018	+	-	-	+	+	+	+	†‡	6
Javed et al. 2017	+	-	++	+	+	-	+	+	7
Mokeem, Abduljabbar et al. 2018	+	-	++	+	-	-	+	+	6
Huilgol et al. 2018	+	-	++	†*	+	+	+	-	6
Franco et al. 2016	+	-	-	+	+	-	+	†‡	5
Mokeem et al. 2018	+	-	++	+	+	+	+	+	8
Binshabaib et al. 2019	+	-	-	+	+	+	+	+	6
Tommasi et al. 2019	+	-	-	+	-	-	+		3
ArRejaie et al. 2018	+	-	++	+	+	-	+	+	7
ALHarthi et al. 2018	+	-	++	+	+	-	+	+	7
Atuegwu et al. 2019	+	-	++	*	+	+	+		6
Ghazali et al. 2018	+	-	-	**	+	+	+	+	5

Güteklassifikation erfolgt aufgrund Summation der erhaltenen „+“.

*: Patientenumfrage

** : nur ein Zahn pro Sextant untersucht

†: zwei Behandler

Tabelle 8: Güteklassifikation der eingeschlossenen Studien anhand objektiver und vergleichbarer Kriterien

4.2.3. Eingeschlossene Studien nach der Newcastle-Ottawa Skala

Wie schon in der obigen Tabelle ersichtlich, sind die inkludierten Studien nicht randomisiert. Eine qualitative Bewertung der klinischen Arbeiten erscheint deshalb mit der dafür ausgelegten Newcastle-Ottawa Skala sinnvoll. Sie wurde von der Universität in Ottawa in Kooperation mit der Universität in Newcastle zur Bewertung des Studiendesigns, des Inhalts und der Benutzerfreundlichkeit entwickelt (359). Laut Beschreibung bezieht sich die Skala allerdings auf Kohorten- und Fallkontrollstudien. Trotzdem werden andere Beobachtungsstudien wie Querschnittsstudien den beiden Subgruppen zugeordnet und mitbewertet. Bei dieser Art von Bewertung werden drei Hauptgruppen differenziert: *Selection*, *Comparability*, *Exposure/ Outcome*. Jede Kategorie enthält ca. drei bis vier Fragen, die der Reviewer für jede Studie separat beantworten und evaluieren muss. Ausschließlich in der Rubrik *Comparability* dürfen zwei Sterne verliehen werden. Die Addition der Sterne führt zu einer Rangordnung (Ordinalskala; Tabelle 9 & Tabelle 10).

STUDIEN	SELECTION				COMPARABILITY	EXPOSURE			Σ
	Fragen				Frage	Fragen			
	1)	2)	3)	4)	1)	1)	2)	3)	
Bardellini et al. 2018	*				*	*		*	4
Ghazali et al. 2018	*				*	*	*	*	5
Huilgol et al. 2018			*		*	*	*		4
Javed et al. 2017		*	*	*	*	*	*		6
ALHarthi et al. 2018		*	*	*	*	*	*	*	7
ArRejaie et al. 2018		*	*	*	*	*	*		6

Tabelle 9: Bewertung der Fallkontrollstudien anhand der Newcastle-Ottawa Skala

STUDIEN	SELECTION				COMPARABILITY	OUTCOME			Σ
	Fragen				Frage	Fragen			
	1)	2)	3)	4)	1)	1)	2)	3)	
Mokeem, Abduljabbar et al. 2018		*	*	*	*	*	*		6
Atuegwu et al. 2019		*	*	*	*		*		5
Cho 2017		*	*	*	*				4
Mokeem et al. 2018		*	*	*	*	*	*		6
Franco et al. 2016			*	*	*	*	*		5
BinShabaib et al. 2019		*	*	*	*	*	*		6
Tommasi et al. 2019		*	*	*	*	*	*		6

Tabelle 10: Bewertung der Kohortenstudien anhand der Newcastle-Ottawa Skala

4.2.4. Deskriptive Präsentation der einzelnen Studien

In diesem Unterkapitel werden die einzelnen Artikel bündig vorgestellt. Dabei wird ein kurzer Einblick auf die Eckdaten der Publikationen sowie auch Fragestellungen, Material und Methodiken und Studienergebnisse gewährt:

Titel: *The association between electronic-cigarette use and self-reported oral symptoms including cracked or broken teeth and tongue and/or inside-cheek pain among adolescents: A cross-sectional study (88)*

Autoren: Cho, J.H.

Zeitschrift: *PLOS One*

Erscheinungsjahr: 2017

Studiendesign: Querschnittsstudie

Fragestellung: Der Zusammenhang zwischen dem Konsum von E-Zigaretten und der oralen Gesundheit wird anhand einer Befragung von Probanden auf unter anderem

Zahnfleischblutung und -schmerzen, Zungen- und Wangenschmerzen sowie Zahnfrakturen ermittelt.

Probanden: 65 528 süd-koreanische Schüler der Mittel- und Oberstufe bilden das Kollektiv.

Material und Methoden: Ein Vergleich von oralen Symptomen bei E-Zigaretten-, Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern wird anhand einer Befragung mittels Fragebogen durchgeführt. Im Vordergrund stehen die drei oben genannten Symptome. Die Antworten basieren auf Selbsteinschätzung der Schüler.

Ergebnisse: Zahnfrakturen werden häufiger von E-Zigaretten-Nutzern als von Nichtrauchern berichtet. Dabei liegt das Odds Ratio bei täglichen E-Zigaretten-Konsumenten im Vergleich zu den Probanden, welche niemals E-Zigaretten konsumieren, im Bereich 1,65 (95 % KI: 1,19 - 2,27), bei gelegentlichen Nutzern im Bereich 1,26 (95 % KI: 1,06 - 1,51) und bei ehemaligen E-Zigaretten-Konsumenten im Bereich 1,16 (95 % KI: 1,04 - 1,30). Analog verhält es sich mit der Deskription von Zungen- und Wangenleiden, wobei sich bei täglichen E-Zigaretten-Konsumenten verglichen mit den Patienten, welche nie E-Zigaretten konsumieren, ein Chancenverhältnis von 1,54 (1,05 - 2,26) errechnet. Dementsprechend resultiert eine höhere Wahrscheinlichkeit beider Symptome bei regelmäßigem Konsum. Bezüglich der Zahnfleischblutungen und -schmerzen kann keine Assoziation zwischen der Symptomatik und einem E-Zigarettenkonsum festgestellt werden. Gelegentliche Raucher präsentieren ein Odds Ratio von 1,10 (95 % KI: 1,02 - 1,19) ($p < 0,05$).

Titel: *Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers* (290)

Autoren: Bardellini, E., Amadori, F., Conti, G., Majorana, A.

Zeitschrift: *Acta Odontologica Scandinavica*

Erscheinungsjahr: 2018

Studiendesign: Fallkontrollstudie

Fragestellung: Die Prävalenz und Charakteristika oraler Schleimhautläsionen werden bei E-Zigaretten-Konsumenten und Rauchern untersucht.

Probanden: 90 Patienten werden in einem zweijährigen Zeitraum von der Universitätsmedizin Brescia rekrutiert. Die Autoren unterteilen in ehemalige Raucher (täglich, gelegentlich), und derzeitige E-Zigaretten-Nutzer (Konsumzeit mindestens: 6 Monate). Die Probanden sind volljährig und es werden folgende Kriterien berücksichtigt: keine zahnärztlichen Eingriffe in den letzten 6 Monaten, kein Alkoholabusus, keine Exposition an Karzinogenen, keine maligne Vorerkrankungen.

Material und Methoden: Zwei Ärzte untersuchen Schleimhautläsionen nach den Kriterien der WHO. Es werden gegebenenfalls Biopsien entnommen.

Ergebnisse: 65,4 % der Läsionen sind den E-Zigaretten-Nutzern zuzuordnen. Folgende Symptome können bei ihnen signifikant häufiger nachgewiesen werden: *Stomatitis nicotina* mit einem OR von 6,77 (95 % KI) ($p = 0,04$), haarige Zunge mit einem OR von 8,11 (95 % KI) ($p = 0,02$) und hyperplastische Candidiasis bzw. *Cheilitis angularis* mit einem OR von 4,65 (95 % KI) ($p = 0,04$).

Titel: *Comparison of periodontal parameters and self-perceived oral symptoms among cigarette smokers, individuals vaping electronic cigarettes, and never-smokers* (361)

Autoren: Javed F., Abduljabbar T., Vohra F., Malmstrom H., Rahman I., Romanos G. E.

Zeitschrift: *Journal of Periodontology*

Erscheinungsjahr: 2017

Studiendesign: Fallkontrollstudie

Fragestellung: Parodontale Parameter und selbsteingeschätzte orale Symptome zwischen Rauchern, E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern werden gegenübergestellt.

Probanden: Probanden werden von der Zahnklinik der King Saud Universität wie folgt unterteilt: Gruppe 1 sind tägliche Raucher seit 12 Monaten, Gruppe 2 sind tägliche E-Zigaretten-Konsumenten seit einem Jahr, Gruppe 3 sind Nichtraucher.

Material und Methoden: Ein Vergleich der parodontalen Erscheinungen bei E-Zigaretten-Konsumenten, Rauchern und Nichtrauchern wird mithilfe von Fragebögen und klinischer Untersuchung durchgeführt. Fragen zum Rauchverhalten und

selbstbeurteilte orale Symptome wie Zahnfleischblutungen und -schmerzen werden aufgezeichnet. Klinische Untersuchungen in Form von Messungen des Zahnfleischblutens, des Plaque-Indexes, des Attachment-Verlustes, der Sondierungstiefe, der Anzahl verlorener Zähne und der Zahnfrakturen werden etabliert. Die Inspektion am Patientenstuhl erfolgt durch eine 6-Punkt-Messung. Der marginale Knochenabbau wird mithilfe von Bissflügelaufnahmen eruiert.

Ergebnisse: Plaque-Index ($p < 0,01$) und Sondierungstiefen ($p < 0,01$) sind in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 3 und 2. Zahnfleischblutungen sowie Zahnfleischschmerzen sind in der dritten Gruppe signifikant häufiger anzutreffen als in der ersten (OR: 1,8 (1,4 - 1,9) ($p < 0,01$)) und zweiten (OR: 3,1 (2,7 - 3,3)) ($p < 0,01$) Gruppe. Die klinische Untersuchung der Blutung auf Sondierung ergibt, dass Gruppe 3 signifikant höhere Werte aufweist als Gruppe 2 ($p < 0,01$) und 1 ($p < 0,01$). Die Anzahl verlorener Zähne, der Knochenabbau und Attachment-Verlust unterscheidet sich in den drei Gruppen nicht.

Titel: *Oral Candida carriage among cigarette- and waterpipe-smokers, and electronic cigarette users* (289)

Autoren: Mokeem S. A., Abduljabbar T., Al-Kheraif A. A., Alasqah M. N., Michelogiannakis D., Samaranayake L. P., Javed F.

Zeitschrift: *Oral Diseases*

Erscheinungsjahr: 2019

Studiendesign: Querschnittsstudie

Fragestellung: Ein Vergleich der Besiedlung durch oraler Candidiasis bei Rauchern, Nichtraucher, Wasserpfeifen- und E-Zigaretten-Konsumenten findet statt.

Probanden: Gruppe 1 setzt sich aus 34 Rauchern, Gruppe 2 aus 33 Wasserpfeifen-Nutzern, Gruppe 3 aus 10 E-Zigaretten-Nutzern und Gruppe 4 aus Nichtrauchern zusammen. Alle Probanden sind männlich.

Material und Methoden: Das Vorhandensein oraler Candidiasis wird bei Rauchern, Nichtrauchern, E-Zigaretten-Konsumenten und Wasserpfeifen-Nutzern verglichen. Dazu dienen Fragebögen für die Sammlung demographischer Daten und patientenbezogene Informationen. Zusätzlich werden klinische Untersuchungen

(Anzahl verlorener Zähne, unstimulierter Speichelfluss) bzw. Probensammlungen durchgeführt. Candidaspezies werden mittels Polymerasekettenreaktion spezifiziert.

Ergebnisse: *Candida albicans* (50,3 %, 95 % KI) ist am häufigsten diagnostiziert und ist signifikant ($p < 0,05$) häufiger in den Gruppen 1 (64,7 %), 2 (54,6 %) und 3 (50 %) vertreten als 4. Andere Parameter und Candidaspezies unterscheiden sich in den Gruppen nicht.

Titel: *Association of e-cigarette use with oral health: A population based cross-sectional questionnaire study?* (362)

Autoren: Huilgol P., Bhatt S. P., Biligowda N., Wright N. C., Wells J. M.

Zeitschrift: *Journal of Public Health (Oxford Academic)*

Erscheinungsjahr: 2019

Studiendesign: Querschnittsstudie

Fragestellung: Der Einfluss des E-Zigarettenkonsums auf die orale Gesundheit wird erörtert.

Probanden: 456 343 Erwachsene bzw. Anwohner in den Vereinigten Staaten formieren das Patientenkollektiv.

Material und Methoden: Die Probanden werden telefonisch vom *Center for Disease Control and Prevention* befragt. Demnach basieren die Antworten auf Eigenberichte der Patienten. Eine gute und schlechte Mundgesundheit wird bei Rauchern und Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten anhand der Anzahl atraumatisch verlorener Zähne ermittelt.

Ergebnisse: Ein Zusammenhang zwischen täglichem E-Zigarettenkonsum und schlechter Mundgesundheit kann festgestellt werden (OR: 1,78; 95 % KI: 1,39 - 2,30; $p < 0,001$).

Titel: *Electronic cigarette: Role in the primary prevention of oral cavity cancer* (303)

Autoren: Franco T., Trapasso S., Puzzo L., Allegra E.

Zeitschrift: *Clinical Medicine Insights: Ear, Nose and Throat*

Erscheinungsjahr: 2016

Studiendesign: Kohortenstudie

Fragestellung: Die Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob E-Zigaretten eine gesündere Alternative sind und ob sie aus diesem Grund ein geringeres Risiko für die Entstehung von Mundhöhlenkrebs aufweisen.

Probanden: Gruppe A besteht aus 23 Rauchern, Gruppe B aus 22 E-Zigaretten-Konsumenten und Gruppe C aus 20 Nichtrauchern.

Material und Methoden: Nach Ausspülen mit isotonischer Kochsalzlösung werden mithilfe von Kürretten die Wangenschleimhäute abgestrichen und anschließend fixiert. 1000 Epithelzellen werden aus dem zytologischen Abstrich analysiert, nach der May-Grünwald-Technik gefärbt und dem Mikrokerntest (gemäß Tolbertkriterien) unterzogen.

Ergebnisse: Die Zahl der Mikrokerne ($0,028 \pm 0,024$) sowie auch der mikrokernhaltigen Zellen ($0,0182 \pm 0,0064$) ist in Gruppe B signifikant ($p = 0,004$, $p = 0,001$) niedriger als in Gruppe A.

Titel: *Clinical and radiographic periodontal status and whole salivary cotinine, IL1 β and IL-6 levels in cigarette- and waterpipe-smokers and E-cig users (363)*

Autoren: Mokeem S. A., Alasqah M. N., Michelogiannakis D., Al-Kheraif A. A., Romanos G. E., Javed F.

Zeitschrift: *Environmental Toxicology and Pharmacology*

Erscheinungsjahr: 2018

Studiendesign: Querschnittsstudie

Fragestellung: Klinische und röntgenologische parodontale Parameter sowie Speichelproben werden bei Rauchern, E-Zigaretten-Konsumenten, Wasserpfeifen-Nutzern und Nichtrauchern verglichen.

Probanden: Die männlichen Probanden setzen sich zusammen aus 39 Rauchern, 40 Wasserpfeifen-Nutzern, 37 E-Zigaretten-Konsumenten und 38 Nichtrauchern.

Material und Methoden: Ein Fragebogen zur Sammlung patientenbezogener Daten und klinische, röntgenologische und labordiagnostische Untersuchungen werden zum Vergleich von parodontalen und labordiagnostischen speichelbezogenen Parametern bei Rauchern, Wasserpfeifen-Nutzern, E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern angewendet. Genauer gesagt, findet eine Sammlung von unstimuliertem Speichel und eine anschließende Laboruntersuchung auf Kotinin-, IL6- und IL1 β -Gehalt mit dem *Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) statt. Marginaler Knochenabbau wird mittels intraoraler Tubusaufnahmen analysiert und die klinische Untersuchung, einschließlich Plaque-Index mit Erythrosin-Färbung, klinischer Attachment-Verlust, Zahnfleischblutung und Sondierungstiefe, wird durchgeführt.

Die klinische Untersuchung stellt sich in Form einer 6-Punkt-Messung dar.

Ergebnisse: Der Kotinin-Gehalt ist bei Rauchern ($p < 0,001$), E-Zigaretten-Konsumenten ($p < 0,001$) und Wasserpfeifen-Nutzern ($p < 0,001$) signifikant höher als in Nichtrauchern. Zwischen den Inhalationsprodukten kann kein signifikanter Unterschied in der Kotininkonzentration festgemacht werden. Die IL-Konzentrationen sind in Rauchern und Wasserpfeifen-Nutzern signifikant ($p < 0,01$) höher als in den anderen beiden Gruppen. Der Plaque-Index ist ebenso in beiden Gruppen signifikant höher als bei E-Zigaretten-Konsumenten ($p < 0,05$) und Nichtrauchern ($p < 0,05$). Die Blutung auf Sondierung ist bei Nichtrauchern signifikant am höchsten ($p < 0,05$) verglichen mit den anderen Gruppen. Sondierungstiefe, Attachment-Verlust, Knochenabbau und die IL-Konzentrationen sind in E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern ähnlich.

Titel: *Clinical periodontal status and gingival crevicular fluid cytokine profile among cigarette-smokers, electronic-cigarette users and never-smokers* (364)

Autoren: BinShabaib M., ALHarthi SS, Akram Z., Khan J., Rahman I., Romanos G. E., Javed F.

Zeitschrift: *Archives of Oral Biology*

Erscheinungsjahr: 2019

Studiendesign: Querschnittsstudie

Fragestellung: Die Untersuchung des Gehaltes an entzündlichen Zytokinen in der Sulkusflüssigkeit sowie klinische und röntgenologische parodontale Untersuchungen bei Rauchern, Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten werden zur Beurteilung des Risikos von Inhalationsprodukten umgesetzt.

Probanden: Die Probanden werden subgruppiert in 46 Raucher in Gruppe 1, 44 E-Zigaretten-Konsumenten in Gruppe 2 und 45 Nichtraucher in Gruppe 3.

Material und Methoden: Parodontale Parameter und der Zytokingehalt werden bei Rauchern, Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten verglichen. Patientenbezogene Daten via Fragebogen und proinflammatorische Zytokinanteile in der gingivalen Sulkusflüssigkeit werden bestimmt. Für die Sulkusprobe wird nach Isolierung und Trockenlegung eine Papierspitze eine halbe Minute lang in die tiefste Tasche gehalten. Blutende Taschen werden von der Sammlung ausgeschlossen. IL-1 β , IL-6, TNF- α , Interferon-gamma [IFN- γ] und MMP-8 werden mit Biomarkern ermittelt.

Plaque-Index, Zahnfleischblutung, Sondierungstiefe, klinischer Attachment-Verlust und die Anzahl verlorener Zähne werden durch eine klinische Untersuchung (6-Punkt-Messung) ergänzt. Röntgenbilder werden in Form von intraoralen Tubusaufnahmen angefertigt.

Ergebnisse: Der Plaque-Index ($p < 0,05$), die Sondierungstiefe ($p < 0,05$), die marginale Knochenatrophie ($p < 0,01$) und der Attachment-Verlust ($p < 0,05$) sind in Gruppe 1 signifikant schlechter als bei Nichtrauchern. Letztere haben dafür ein signifikant ($p < 0,05$) höheres *Bleeding on Probing*. Zwischen den beiden Inhalationsprodukten kann keine signifikante Differenz in Bezug auf Plaque-Index, Sondierungstiefe, Attachment-Verlust, der Knochenatrophie und dem Zahnverlust diagnostiziert werden. Das Volumen der Sulkusflüssigkeit sowie auch die Konzentration der Entzündungsmediatoren ist bei Rauchern entscheidend höher ($p < 0,05$) verglichen mit den anderen beiden Gruppen. Gruppe 2 und 3 weisen diesbezüglich keine signifikante Differenz auf.

Titel: *Deregulation of biologically significant genes and associated molecular pathways in the oral epithelium of electronic cigarette users (291)*

Autoren: Tommasi S., Caliri A. W., Caceres A., Moreno D. E., Li M., Chen Y., Siegmund K. D., Besaratinia A.

Zeitschrift: *International Journal of Molecular Sciences*

Erscheinungsjahr: 2019

Studiendesign: Kohortenstudie

Fragestellung: Die Regulation von Genen und deren molekulare Stoffwechselwege in Rauchern, E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern wird untersucht.

Probanden: Gruppe 1 besteht aus 42 E-Zigaretten-Konsumenten, Gruppe 2 aus 24 Rauchern und Gruppe 3 aus 27 Nichtrauchern.

Material und Methoden: Nach intensiver Reinigung der Wangenschleimhäute und Spülung werden Epithelzellen abgeschabt und steril aufbewahrt. Zusätzlich wird dem Patienten Blut entnommen. Genregulation und Stoffwechselwege werden bei Rauchern, E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern durch die gewonnenen Proben inspiziert. Folgende Tests finden Anwendung: Kotiningehaltsanalyse im Blut, RNS-Sequenzierungsanalyse, *Gene Ontology* (zeigt wie viele Gene in einem Stoffwechselweg beteiligt sind und sich in ihrer Expression unterscheiden), *canonical pathways* (Stoffwechselwege, die sich mit β -Catenin beschäftigen), *RT-qPCR* (real-time quantitative Polymerasekettenreaktion), Kohlenstoffmonoxidgehalt im Atem und Carboxyhämoglobingehalt im Blut.

Ergebnisse: Die Sequenzierungsanalyse verdeutlicht, dass Raucher und E-Zigaretten-Konsumenten von den Nichtrauchern abweichende Transkriptome besitzen, wobei Raucher von stärkeren Abweichungen geprägt sind (1726 versus 1152). Die abweichenden Transkripte der Raucher sind vor allem der Protein-kodierenden-Gene zugehörig, während die der E-Zigaretten-Konsumenten vor allem regulatorische nicht-kodierende RNS verändert haben. Die Stoffwechselweganalysen verraten, dass die dysregulierten Gene zu den häufigsten Ursachen für eine Karzinogenese gehören. Vor allem der Wnt/Ca⁺-Signalweg bei E-Zigaretten-Konsumenten und der Signalübermittlungsweg des Integrins bei Rauchern sind am meisten von Veränderungen betroffen. Der Rho-GTPase-Signalweg manifestiert den größten Teil an Störungen und überwiegt bei Rauchern.

Titel: *Proinflammatory cytokine levels and peri-implant parameters among cigarette smokers, individuals vaping electronic cigarettes and non-smokers (365)*

Autoren: ArRejaie A. S., Al-Aali K. A., Alrabiah M., Vohra F., Mokeem S. A., Basunbul G., Alrahlah A., Abduljabbar T.

Zeitschrift: *Journal of Periodontology*

Erscheinungsjahr: 2019

Studiendesign: Fallkontrollstudie

Fragestellung: Die Fragestellung lautet, inwiefern periimplantäre Parameter bei Rauchern, E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern voneinander abweichen.

Probanden: Gruppe 1 besteht aus 32 Rauchern (> 1 Jahr), Gruppe 2 aus 31 E-Zigaretten-Konsumenten (> 1 Jahr) und Gruppe 3 aus 32 Nichtrauchern. Alle Patienten sind männlich.

Material und Methoden: Periimplantäre Parameter werden bei Rauchern, Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten gegenübergestellt. Erfahrene Behandler führen die Untersuchungen und Befragungen durch. Es wird nach dem Prinzip der 6-Punkt-Messung während der klinischen Untersuchung (Zahnfleischblutung, Sondierungstiefe, Plaque-Index) gearbeitet. Bissflügelaufnahmen werden zur Erfassung des marginalen Knochenabbaus angefordert. Die Sulkusflüssigkeit wird zur Bestimmung von MMP-9 und IL-1 β nach Entfernung von Plaqueresten mittels Papierspitze analysiert. Blutige Proben werden verworfen und eine erneute Entnahme wird angestrebt. Zur Quantifizierung der immunologischen Parameter wird der ELISA angewendet.

Ergebnisse: Die Zahnfleischblutung ist in Gruppe 3 signifikant ($p < 0,01$) höher als in den anderen beiden Gruppen. Dafür belegen diese einen höheren Plaque-Index ($p < 0,01$), eine höhere Knochenatrophie ($p < 0,01$) und eine höhere Sondierungstiefe ($p < 0,01$) im Vergleich zu Gruppe 3. Gruppen 1 und 2 zeigen innerhalb der Plaqueakkumulation und Knochenatrophie signifikante Unterschiede ($p < 0,01$). Die Konzentration des MMP-9 und IL-1 β ist in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2 ($p < 0,01$) und 3 ($p < 0,001$). Das MMP-9 ($p < 0,01$) und IL-1 β ($p < 0,001$) ist in Gruppe 2 signifikant höher als in Gruppe 3. Die marginale Knochenatrophie ist bei den Rauchern am stärksten zu beobachten. Eine Korrelation der Laborparameter (MMP-9

($p = 0,0198$) und IL-1 β ($p = 0.0047$)) und des Knochenabbaus ist in dieser Gruppe am prominentesten. Die E-Zigaretten-Konsumenten zeigen lediglich eine Korrelation von MMP-9 und IL-1 β ($p = 0,0031$). Eine negative Korrelation zwischen der Sondierungsblutung und dem MMP-9 ($p = 0,0461$) und IL-1 β ($p = 0,0295$) kann in der ersten Gruppe und zwischen den ersten beiden Parametern ($p = 0,0215$) der zweiten Gruppe begutachtet werden.

Titel: *Impact of cigarette smoking and vaping on the outcome of full-mouth ultrasonic scaling among patients with gingival inflammation: a prospective study (366)*

Autoren: A. LHarthi SS, BinShabaib M., Akram Z., Rahman I., Romanos G. E., Javed F.

Zeitschrift: *Clinical Oral Investigations*

Erscheinungsjahr: 2019

Studiendesign: Fallkontrollstudie

Fragestellung: Das parodontale Gewebe wird nach einer Parodontitistherapie überprüft.

Probanden: 89 männliche Probanden werden rekrutiert und aufgeteilt: Gruppe 1 mit 30 Rauchern, Gruppe 2 mit 28 E-Zigaretten-Konsumenten und Gruppe 3 mit 31 Nichtrauchern.

Material und Methoden: Parodontale Parameter bei Rauchern, Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten werden nach einer Scaling-Therapie kontrolliert. Eine initiale, EMS (*electro medical systems*) betriebene Scaling-Therapie (ohne Wurzelglättung) der selektierten Probanden und eine klinische Untersuchung nach drei Monaten und sechs Monaten an jeweils sechs Stellen der Zähne (6-Punkt-Messung) finden durch einen kalibrierten Behandler statt. Folgende Parameter werden dabei durchleuchtet: Sondierungstiefe, Zahnfleischblutung, Anzahl verlorener Zähne, Plaque-Index (mit Erythrosin), Attachment-Verlust.

Ergebnisse: Der Vergleich von Gruppe 1 und 2 bezeugt vor dem *Follow-Up* keinen signifikanten Unterschied in Plaque-Index, BOP und Sondierungstiefe. Nach 6 Monaten sind Plaque-Index ($p < 0,05$) und Sondierungstiefe ($p < 0,05$) in Gruppe 1 signifikant höher als in der zweiten Gruppe. Der BOP weist keine signifikante Differenz

auf. Die Gegenüberstellung von Gruppe 1 und 3 belegt keine bedeutsamen Unterschiede in Plaque-Index und Sondierungstiefe vor dem *Follow-Up*. Beide Parameter sind nach dem *Follow-Up* in Gruppe 1 signifikant höher ($p < 0,05$) als in Gruppe 3. Der Blutungsindex präsentiert vor der Nachsorge signifikant höhere Werte in Gruppe 3 im Vergleich zur Gruppe 1 ($p < 0,01$). Zwischen Gruppe 2 und 3 sind keine signifikanten Unterschiede in Plaqueakkumulation und Sondierungstiefe festzustellen. Die Sondierungsblutung ist auch hier in der dritten Gruppe höher ($p < 0,01$). Nach dem *Follow-Up* können keine signifikanten Unterschiede herausgearbeitet werden.

Titel: *Association between regular electronic nicotine product use and self-reported periodontal disease status: Population assessment of tobacco and health survey (367)*

Autoren: Atuegwu N. C., Perez M. F., Oncken C., Thacker S., Mead E. L., Mortensen E. M.

Zeitschrift: *International Journal of Environmental Research and Public Health*

Erscheinungsjahr: 2019

Studiendesign: Kohortenstudie

Fragestellung: Die Klärung des Zusammenhangs zwischen der Nutzung von E-Zigaretten und selbstempfundene parodontale Erkrankungen wird angestrebt.

Probanden: Die Probanden werden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten befragt. Eine weitere Befragung findet nur statt, wenn der Proband alle Fragen beantwortet hat. 32 320 Personen werden im ersten Durchlauf befragt (W1). 28 362 Probanden kommen in die nächste Runde (W2). 23 670 Erwachsene werden in der dritten Runde interviewt (W3).

Material und Methoden: Die Nutzung von E-Zigaretten und Zigaretten wird im Zusammenhang mit oralen Neuerkrankungen durch eine computergesteuerte Befragung ausfindig gemacht. Vordergründig sind Erscheinungen wie parodontale Erkrankungen, Zahnfleischbeschwerden und Knochenatrophien Bestandteil der Befragung.

Ergebnisse: Bei E-Zigaretten-Konsumenten treten im Vergleich zu Nichtrauchern höhere Tendenzen an Zahnfleischneuerkrankungen ((OR: 1,76; 95 % KI: 1,12 - 2,76) und marginalem Knochenabbau ((OR: 1,67; 95 % KI: 1,06 - 2,63) in Erscheinung.

Titel: *Oral health of smokers and e-Cigarette users: A case-control study* (368)

Autoren: Ghazali A. F., Ismail A. F., Faisal G. G., Halil M. H. M., Daud A.

Zeitschrift: *Journal of International Dental and Medical Research*

Erscheinungsjahr: 2018

Studiendesign: Fallkontrollstudie

Fragestellung: Die orale Gesundheit wird bei Rauchern, E-Zigaretten-Nutzern und Nichtrauchern anhand unterschiedlicher Untersuchungen gemessen.

Probanden: Jede Gruppe setzt sich aus 40 Probanden zusammen.

Material und Methoden: Die Kariesprävalenz und der parodontale Status werden zwischen den Gruppen verglichen. Ein kalibrierter Behandler führt die Untersuchungen (Plaque-Index, Sondierungstiefe, Zahnfleischblutung, Gingival-Index nach Löe und Silness, *Decayed-Missing-Filled-Teeth Index (DMFT)*) durch, wobei das Gebiss in Sextanten unterteilt und jeweils ein Zahn des Sextanten untersucht wird.

Ergebnisse: Es kristallisiert sich heraus, dass der Gingival-Index bei Rauchern signifikant am schlechtesten ausfällt im Vergleich zu Nichtrauchern ($p = 0,001$) und E-Zigaretten-Konsumenten ($p = 0,000$). Der Blutungsindex ist bei E-Zigaretten-Konsumenten signifikant höher als bei Nichtrauchern ($p = 0,001$). Der Plaque-Index ist bei Rauchern verglichen zu den Nichtrauchern signifikant höher ($p = 0,016$). An anderen Parameter können keine oder keine signifikanten Differenzen beobachtet werden.

4.2.5. Deskriptive Darstellung der Studien mit gleichen Untersuchungsparametern

Nach Sichtung der Volltexte und Begutachtung der Studien können einige Studien letzten Endes in die engere Auswahl eingeschlossen werden (88, 361, 363-368). Keine der Publikationen verfolgt, wie schon erwähnt, ein randomisiert kontrolliertes Studiendesign. In der vorliegenden Tabelle (Tabelle 11) ist eine deskriptive Zusammenfassung der Studien und derer Untersuchungsparameter dargestellt. Inkludiert sind nur die Studien, welche das Zahnfleischbluten in ihren Untersuchungen involviert haben.

STUDIE	STUDIENDESIGN	ANZAHL DER PROBANDEN (Z) DURCHSCHNITTLICHES ALTER ± STANDARDABWEICHUNG) GESCHLECHTSANTEIL (%)	SYSTEMISCHE ERKRANKUNGEN	GRUPPENEINTEILUNG DER PROBANDEN (Z)	KONSUMDEFINITION TÄGLICHE HÄUFIGKEIT DAUER JEDER SESSION (IN MINUTEN) DAUER DER KONSUMGEWOHNHEIT (IN JAHREN)	PARODONTALE PARAMETER
CHO	Q	65 528 14,99 ± 1,74 ♂: 51,6 ♀: 48,4	keine Informationen	NS: 55126 CS: 4998 [gl.: 3662 1 - 29 Tage.: 925 täglich: 411] EC: 891 [gl.: 655 1 - 29 Tage: 196 täglich: 40]	.	Zahnfleischschmerzen oder -blutung: CS: 0,98 (0,81 - 1,18) [Odds Ratio] EC: 1,00 (0,72 - 1,41) Linguale oder bukkale Schmerzen: CS: 0,80 (0,62 - 1,02) EC: 1,54 (1,05 - 2,26) Rissige oder frakturierte Zähne: CS: 1,33 (1,08 - 1,63) EC: 1,65 (1,19 - 2,27)
<p>RESULTAT:</p> <p>Zahnfrakturen und Zungen- und Wangenleiden werden häufiger bei E-Zigaretten-Konsumenten als bei Nichtrauchern berichtet. Somit resultiert eine höhere Wahrscheinlichkeit beider Symptome bei regelmäßigem Konsum. Werden Zahnfleischblutungen und -schmerzen betrachtet, fällt auf, dass ehemalige und gelegentliche Raucher eher betroffen sind, als Nichtraucher und E-Zigaretten-Konsumenten.</p>						

JAVED ET AL.

F

94
 CS: $41,3 \pm 2,8$
 EC: $37,6 \pm 2,1$
 NS: $40,7 \pm 1,6$
 ♂: 100

exkludiert

NS: 30
 CS: 33
 EC: 31

CS:
 ≥ 5 Zig täglich
 seit 1 Jahr
 $13,3 \pm 2,6$
 -
 $5,4 \pm 1,6$
 EC:
 ≥ 1 täglich seit
 1 Jahr
 $6,8 \pm 0,8$
 -
 $2,2 \pm 0,2$

Anzahl vermisster Zähne (z):
 CS: $5,1 \pm 0,4$
 EC: $3,8 \pm 0,6$
 NS: $3,3 \pm 0,4$
Plaque-Index (%):
 CS: $52,1 \pm 6,6$
 EC: $23,3 \pm 3,4$
 NS: $21,4 \pm 2,8$
Bleeding on probing (%):
 CS: $5,8 \pm 0,8$
 EC: $4,6 \pm 2,9$
 NS: $27,5 \pm 3,2$
**Sondierungstiefe (≥ 4 mm)
 (%):**
 CS: $29,3 \pm 1,7$
 EC: $5,1 \pm 1,2$
 NS: $5,6 \pm 0,8$
**KI Attachment-Verlust (in
 mm):**
 CS: $2,1 \pm 0,2$
 EC: $1,1 \pm 0,2$
 NS: $0,8 \pm 0,1$
**Marginaler Knochenverlust
 (in mm):**
 Mesial:
 CS: $2,6 \pm 0,8$
 EC: $2 \pm 0,6$
 NS: $2,1 \pm 0,5$
 Distal:
 CS: $2,5 \pm 0,3$
 EC: $2,2 \pm 0,4$
 NS: $2,4 \pm 0,3$

RESULTAT:

Plaque-Index und Sondierungstiefen sind bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten. Zahnfleischblutungen sowie Zahnfleischschmerzen sind bei Nichtrauchern vergleichsweise häufiger zu beobachten. Die Anzahl verlorener Zähne, der Knochenabbau und Attachment-Verlust unterscheiden sich in den drei Gruppen geringfügig.

BIN SHABAIB ET AL.	Q	135 CS: 44,2 ± 3,5 EC: 36,5 ± 1,7 NS: 40,6 ± 3,3 ♂: 93,5 % ♀: 6,5 %	exkludiert	CS: 46 NS: 45 EC: 44	CS: ≥ 5 Zig täglich seit 1 Jahr - 5,2 ± 0,6 14,2 ± 0,6 (py) EC: ≥ 1 täglich - 20,3 ± 3,5 9,4 ± 2,6	Plaque-Index (%): CS: 42,1 (40,3 - 46,3) EC: 33,4 (29,6 - 39,7) NS: 18,2 (23,5 - 34,3) BOP (%): CS: 10,6 (15,5 / 22,4) EC: 12,2 (14,4 - 20,5) NS: 28,4 (26,3 - 33,4) Sondierungstiefe (mm): CS: 5,3 (4,4 - 6,3) EC: 2,5 (2,2 - 3,4) NS: 1,6 (1,2 - 2,2) KI Attachment-Verlust (mm): CS: 2,8 (1,8 - 3,1) EC: 1,7 (0,5 - 1,4) NS: 0,6 (0,5 - 1,2) Anzahl verlorener Zähne (z): CS: 4,4 (3 - 5) EC: 3,6 (3 - 5) NS: 2,8 (0 - 4) Marginaler Knochenverlust bei Seitenzähnen (mm): Mesial: CS: 3,1 (2,7 - 3,6) EC: 1,3 (0,8 - 2,2) NS: 0,6 (0,4 - 1,3) Distal: CS: 3,3 (2,5 - 3,6) EC: 1,4 (0,7 - 2) NS: 0,6 (0,3 - 1,2) Total: CS: 3,2 (3 - 4) EC: 1,4 (0,7 - 2,2) NS: 0,6 (0,3 - 1,3) Sulkusflüssigkeit (µl): CS: 1,3 ± 0,3 EC: 0,6 ± 0,2 NS: 0,4 ± 0,1 IL-1β (pg/ml): CS: 139,2 ± 25,7 EC: 69,5 ± 14,5 NS: 33,3 ± 11,4 IL-6 (pg/ml): CS: 26,6 ± 8,2 EC: 7,4 ± 3,6 NS: 3,5 ± 1,3 IFN-γ (pg/ml): CS: 5,2 ± 2,5 EC: 1,4 ± 0,8 NS: 0,9 ± 0,2 TNF-α (pg/ml): CS: 108,8 ± 26,4 EC: 38,2 ± 14,2 NS: 10,6 ± 9,2 MMP-8 (pg/ml): EC: 2053,6 ± 247,1 CS: 967,4 ± 108,7 NS: 767,4 ± 113,2
		RESULTAT: Bis auf den BOP weisen Raucher schlechtere parodontale Werte und erhöhte entzündliche Zytokinanteile auf.				

MOKEEM ET AL.	Q	154	exkludiert	CS: 39	CS:	Plaque-Index (%):
		CS: 42,4 ± 5,6		WS: 40	≥ 5 Zig	
		EC: 28,3 ± 3,5		EC: 37	täglich seit 1	EC: 28
		NS: 40,6 ± 4,5		NS: 38	Jahr	NS: 23
		♂: 100 %			16,2 ± 2,5	BOP (%):
					4,8 ± 0,3	CS: 20
					17,2 ± 2,5	EC: 16
						NS: 36
					EC:	Sondierungstiefe (mm):
					≥1 täglich	CS: 4,6
					seit 1 Jahr	EC: 1,9
					9,2 ± 1,4	NS: 1,5
					8,1 ± 1,3	KI Attachment-Verlust (mm):
					3,1 ± 0,4	CS: 3,1
						EC: 1,5
						NS: 0,2
						Marginale Knochenatrophie (mm):
						Mesial:
						CS: 4,2
						EC: 2,4
						NS: 1,3
						Distal:
						CS: 4,4
						EC: 2,5
						NS: 1
						IL-1β (ng/ml):
						CS: 108
						EC: 20
						NS: 15
						IL-6 (ng/ml):
						CS: 102
						EC: 18
						NS: 15
						Kotinin-Gehalt (ng/ml):
						CS: 247,6 [227,6 - 263,4]
						EC: 221,6 [2,9,4 - 252,4]
						NS: 2,3 [1,7 - 3,2]
						Speichelrate (ml/min):
						CS: 0,53 [0,48 - 0,55]
						EC: 0,53 [0,5 - 0,55]
						NS: 0,52 [0,46 - 0,55]

RESULTAT:

Der Kotinin-Gehalt ist bei Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten signifikant höher als bei Nichtrauchern. Die IL-Anteile sind bei Rauchern signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen. Sondierungstiefe, Attachment-Verlust, Knochenabbau sowie die IL-Gehalte sind in E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern ähnlich.

ARREJAIE ET AL.	F	95	exkludiert	CS: 32	CS:	Nach Implantation:
		CS: 40,4 ± 3,5		EC: 31	≥ 1 Jahr	
		EC: 35,8 ± 6,2		NS: 32	11,3 ± 2,5	CS: 56,4 ± 12,3
		NS: 42,6 ± 2,7			10,4 ± 2,1	EC: 43,5 ± 8,1
		♂: 100 %			13,7 ± 7,2	NS: 29,7 ± 5,2
					EC:	Bleeding on probing (%):
					≥ 1 Jahr	CS: 18,4 ± 4,8
					6,5 ± 0,9	EC: 14,7 ± 5,3
					37,7 ± 11,3	NS: 39,8 ± 18,1
					4,4 ± 1,8	Sondierungstiefe ≥ 4mm (%):
						CS: 23,8 ± 2,7
						EC: 15,9 ± 1,4
						NS: 4,5 ± 0,7
						Marginale Knochenatrophie (mm):
						Mesial:
						CS: 2,1 ± 1,1
						EC: 1,2 ± 0,7
						NS: 0,8 ± 0,2
						Distal:
						CS: 2,4 ± 1,6
						EC: 1,6 ± 1,0
						NS: 1,1 ± 0,5
						Total:
						CS: 2,3 ± 1,2
						EC: 1,4 ± 0,9
						NS: 0,9 ± 0,3
						Volumen periimplantärer Sulkusflüssigkeit (µl):
						CS: 3,31 ± 0,4
						EC: 3,16 ± 0,6
						NS: 1,52 ± 0,5
						MMP-9 (ng/ml):
						CS: 113,59 ± 29,6
						EC: 88,34 ± 32,4
						NS: 1,52 ± 0,5
						MMP-9 (ng/ml):
						CS: 113,59 ± 29,6
						EC: 88,34 ± 32,4
						NS: 27,72 ± 18,3
						IL-1β (pg/ml):
						CS: 246,53 ± 115,2
						EC: 196,23 ± 90,8
						NS: 36,91 ± 22,3

RESULTAT:

Die Zahnfleischblutung ist bei Nichtrauchern höher als in den anderen beiden Gruppen. Dagegen überragt die Konzentration der MMP-9 bei Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten. Die marginale Knochenatrophie ist bei Rauchern am stärksten zu beobachten. Eine Korrelation der Laborparameter und des Knochenabbaus ist bei Rauchern am prominentesten. E-Zigaretten-Konsumenten belegen lediglich eine Korrelation von MMP-9 und IL-1β.

ALHARTHI ET AL.	F	89	CS: 30	CS:	Nach Scaling-Therapie:
		CS: 36,4 ± 2,8	EC: 28	≥ 5 Zig	Plaque-Index (%):
		EC: 32,5 ± 4,8	NS: 31	täglich seit 1	Baseline:
		NS: 32,6 ± 3,5		Jahr	6 Monate:
		♂: 100 %		9,3 ± 4,6	CS: 49,4 ± 7,3
				-	EC: 43,5 ± 5,6
				10,4 ± 1,8	NS: 46,3 ± 5,2
					3 Monate:
					CS: 34,5 ± 4,6
					EC: 21,4 ± 2,8
					NS: 18,2 ± 1,6
					BOP (%):
					Baseline:
					6 Monate:
					CS: 17,2 ± 3,3
					EC: 11,6 ± 4,5
					NS: 38,2 ± 6,5
					3 Monate:
					CS: 11,4 ± 2,4
					EC: 9,8 ± 0,3
					NS: 8,5 ± 0,4
					Sondierungstiefe (%):
					Baseline:
					6 Monate:
					CS: 5,2 ± 0,4
					EC: 4,6 ± 0,2
					NS: 4,2 ± 0,3
					3 Monate:
					CS: 4,4 ± 0,4
					EC: 3,1 ± 0,2
					NS: 2,7 ± 0,1
					Anzahl der Taschentiefen ≥ 4 mm (%):
					Baseline:
					6 Monate:
					CS: 14,2 ± 1,5
					EC: 10,6 ± 1,2
					NS: 12,6 ± 2,2
					3 Monate:
					CS: 7,1 ± 0,6
					EC: 0
					NS: 0
					KI Attachment-Verlust (%):
					Baseline:
					6 Monate:
					CS: 0
					EC: 0
					NS: 0
					3 Monate:
					CS: 0
					EC: 0
					NS: 0
					Anzahl verlorener Zähne (z):
					Baseline:
					6 Monate:
					CS: 5,2 ± 0,6
					EC: 4,5 ± 0,2
					NS: 4,8 ± 0,3
					3 Monate:
					CS: 5,2 ± 0,6
					EC: 4,5 ± 0,2
					NS: 4,8 ± 0,3

RESULTAT:

Bei Rauchern unterscheiden sich die Sondierungstiefe und der Plaque-Index nicht. Bei E-Zigaretten-Nutzern und Nichtrauchern sind nach drei und sechs Monaten keine Unterschiede in Blutung, Sondierungstiefe, Zahnverlust und Plaque-Index sichtbar. Die Taschentiefen überschreiten 4 mm nicht. Der Attachment-Verlust bleibt bei allen Patienten konstant. Insgesamt sind die Parameter bei Rauchern schlechter ausgefallen.

ATUEGWU ET AL.	K	32 320	inkludiert	CS: täglich: 414 gl.: 1975 EC: täglich: 329 gl.: 8298 NS: (7243) unklar	-	Zahnfleischerkrankungen: NS: 5,1 (4,5 - 5,6) EC: 9,8 (6,4 - 13,3) 6,2 (5,6 - 6,7) (gl.) Knochenatrophie: NS: 8,4 (7,6 - 9,2) EC: 11,2 (7,6 - 14,8) 7,3 (6,6 - 8,1) (gl.) Parodontale Erkrankungen: NS: 11,7 (10,8 - 12,6) EC: 16,7 (12,2 - 21,2) 11,4 (10,6 - 12,2) (gl.)
		RESULTAT: Die E-Zigaretten-Nutzer präsentieren im Vergleich zu Nichtrauchern höhere Tendenzen an Zahnfleischneuerkrankungen (95 % KI: 1.12 - 2.76) und marginalem Knochenabbau (95 % KI: 1.06 - 2.63).				

GHAZALI ET AL.	F	120	keine Informationen	NS: 40	-	Gingival-Index (%) (Abweichung): CS: 60,19 (31,80) EC: 32,20 (26,62) NS: 34,45 (32,20) Plaque-Index (%): CS: 44,42 (30,88) EC: 30,00 (25,16) NS: 27,07 (25,80) Blutungsindex (%): CS: 20,52 (22,70) EC: 30,10 (18,86) NS: 13,17 (17,76) Calculus-Index (%): CS: 20,51 (18,41) EC: 19,50 (19,70) NS: 19,44 (14,80) DMFT-Index (%): CS: 3,23 (3,92) EC: 3,05 (1,66) NS: 3,65 (3,76)
		CS: 30,28 ± 8,3 EC: 22,92 ± 2,9 NS: 29,78 ± 9,7 ♂: 74,2 % ♀: 25,8 %		CS: 40 EC: 40		

RESULTAT:

Es zeigt sich, dass der Gingival-Index bei Rauchern am schlechtesten ausfällt. Der Blutungsindex unterscheidet sich nur bei Nichtrauchern und E-Zigaretten-Nutzern signifikant ($p = 0.001$). Beim Plaque-Index kann zwischen Rauchern und den Nichtrauchern ein Unterschied festgemacht werden ($p = 0.016$). An anderen Parameter können keine oder keine signifikanten Differenzen beobachtet werden.

Q: Querschnittsstudie; K: Kohortenstudie; F: Fallkontrollstudie; NS: Nicht-Raucher; CS: Raucher; EC: E-Zigaretten-Konsumenten; gl.: gelegentlich; py: pack years; IL: Interleukin; IFN- γ : Interferon-gamma, TNF: Tumornekrosefaktor, MMP: Matrix-Metalloproteinase, DMFT: *decayed-missing-filled-teeth*

Tabelle 11: Allgemeine Übersicht der inkludierten Studien

4.2.6. Deskriptiver Vergleich der Studien

Aus Tabelle 11 geht hervor, dass verschiedene parodontale Parameter zum Vergleich von E-Zigaretten-, Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern herangezogen werden. Die Ergebnisse der Studien werden allerdings auf unterschiedliche Art und Weise gewonnen. Einige Werte beruhen dabei auf den subjektiven Beobachtungen der Studienteilnehmer (88, 367) und andere wiederum auf praktische

Untersuchungen durch Behandler (361, 363-366, 368). Die Resultate der Studien von Cho et al. (88) und Atuegwu et al. (367) kommen einzig durch Umfragen zustande und stützen sich demzufolge auf die Aussagen der Probanden. Dementsprechend zeichnet sich in Bezug auf gingivale Symptomaten bei beiden Studien ein differenziertes Bild ab. Cho et al. zeigen, dass sowohl Nichtraucher als auch E-Zigaretten-Konsumenten ein gleiches oder ähnliches Chancenverhältnis hinsichtlich Zahnfleischschmerzen und -blutungen haben (88), wohingegen Atuegwu et al. deutlich machen, dass E-Zigaretten-Nutzer eine höhere Tendenz zu gingivalen Erkrankungen vorweisen (OR: 1,76; 95 % KI: 1,12 - 2,76) (367). Ein äquivalentes Ergebnis beleuchtet die Studie von Ghazali et al, in welcher ein sogenannter *Gingival Bleeding Index* Verwendung findet. Dieser ist in der E-Zigaretten-Gruppe am höchsten, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen der genannten Gruppe und der Nichtraucher-Gruppe festgemacht werden kann ($p = 0,001$) (368). Der Gingival-Index nach Loe und Silness kommt in der Studie ebenfalls zum Einsatz. Hier stellt sich folgende Reihenfolge mit absteigendem Schweregrad ein: Raucher, Nichtraucher und E-Zigaretten-Konsumenten. Die Raucher präsentieren einen signifikanten Unterschied zu den Nichtrauchern ($p = 0,001$) und zu den E-Zigaretten-Nutzern ($p = 0,000$) (368).

Fünf Studien analysieren die Blutung auf Sondierung in Form des BOPs (361, 363-366), wobei in allen Artikeln die Nichtraucher im Vergleich zu den anderen Gruppen eine signifikant höhere sulkuläre Blutung aufweisen. Der p-Wert – zur Beurteilung der Signifikanz eines Studienergebnisses - liegt ungefähr bei $p < 0,05$ (363, 364) oder $p < 0,01$ (361, 365, 366). In vier Publikationen sind die Raucher mit dem zweithöchsten BOP erwähnt, dicht gefolgt von den E-Zigaretten-Konsumenten (361, 363, 365, 366). Die fünfte Studie ermittelt kontradiktorisch einen höheren BOP-Index bei E-Zigaretten-Konsumenten als bei Rauchern (364). Alle fünf Studien betonen eine geringe Abweichung zwischen der E-Zigaretten- und Zigaretten-Gruppe und präliminieren demzufolge keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Erzeugnissen.

Die Sondierungstiefe wird in fünf der oben aufgelisteten Studien thematisiert (361, 363-366). Hierbei zeichnet sich ein deutliches Ranking ab. Die Sondierungstiefe ist bei Rauchern in allen Studien verglichen mit den beiden anderen Gruppen mit p-Werten von $< 0,05$ (363, 364) oder $< 0,01$ (361, 365) signifikant höher. E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtraucher zeigen diesbezüglich keine signifikante Differenz. Nur

die Publikation von ALHarthi et al. stellt kurz nach der Parodontitistherapie keine signifikanten Unterschiede aller Gruppen heraus (366).

Der klinische Attachment-Verlust kontrastiert in den Studien. Teils erweist sich eine signifikante Differenz bei Rauchern im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen ($p < 0,05$) (363, 364). Teils sind keine signifikanten Unterschiede aller Gruppen festzustellen (361, 366).

Ein weiterer parodontaler Parameter ist der Plaque-Index. In allen sechs untersuchten Artikeln haben Raucher verglichen zu den anderen beiden Gruppen den höchsten prozentualen Plaque-Index (361, 363-366, 368), welcher bis auf die Studie von ALHarthi et. al (366) auch signifikant ist ($p < 0,05$ (363, 364) $p < 0,01$ (361, 365, 368)). Letztere konstatiert allerdings im drei- und sechsmonatigem *Follow-Up* der Parodontitistherapie einen signifikant höheren Wert seitens der Raucher im Vergleich zu den restlichen Gruppen ($p < 0,05$). E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtraucher beweisen im *Follow-Up* keinen signifikanten Unterschied. Unmittelbar nach der Scaling-Therapie ist in allen drei Gruppen keine signifikante Differenz festzustellen (366). Nur eine Studie weist signifikant höhere Plaque-Indizes der E-Zigaretten-Konsumenten im Vergleich zu Nichtrauchern nach ($p < 0,01$) (365). Die restlichen Arbeitsgruppen können keinen bedeutsamen Unterschied zwischen E-Zigaretten-Nutzern und Nichtrauchern ausfindig machen (361, 364, 368).

Drei Artikel beschäftigen sich zudem mit der Anzahl verlorener Zähne (361, 364, 366). Es imponieren hierbei die Raucher mit dem größten Risiko an Zahnverlust, gefolgt von der E-Zigaretten-Gruppe (361, 364) bzw. den Nichtrauchern (366). Die Diskrepanzen belegen jedoch keinerlei Signifikanz.

Ein weiterer Punkt, welcher in einigen Studien zur Sprache kommt, ist die (marginale) Knochenatrophie (361, 363-365, 367). Die Ergebnisse deuten auf ein bedingt einheitliches Resultat: Die Raucher weisen verglichen mit den Nichtrauchern einen signifikant höheren mesialen sowie distalen Knochenverlust auf ($p < 0,01$ (364, 365); $p < 0,05$ (363)). In einer Studie stehen diesbezüglich zwischen allen Gruppen signifikante Unterschiede aus (361). Die E-Zigaretten-Gruppe präsentiert meist keinerlei Art von signifikanter Differenz zu Nichtrauchern (363, 364). In zwei Artikeln wiederum wird jedoch beschrieben, dass E-Zigaretten-Konsumenten im Vergleich zu Nichtrauchern signifikant stärkere Atrophieanzeichen aufweisen (OR: 1,67; 95 % KI: 1,06 - 2,63 (367) $p < 0,01$ (365)).

Vereinzelt aufgeführte Parameter in den Studien sind beispielsweise noch die Konzentration der Interleukine. Dabei ist festzustellen, dass das IL-1 β in allen Studien bei Rauchern mit statistischer Aussagekraft am höchsten ist im Vergleich zu Nichtrauchern ($p < 0,05$ (364); $p < 0,001$ (365); $p < 0,01$ (363)) und E-Zigaretten-Konsumenten ($p < 0,01$ (363, 365); $p < 0,05$ (364)). ArRejaie et al. entdecken zusätzlich, dass E-Zigaretten-Nutzer signifikant höhere IL-1 β -Konzentrationen als Nichtraucher ($p < 0,001$) haben (365). Raucher äußern gegenüber Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten signifikant höhere IL-6-Konzentrationen ($p < 0,01$ (363); $p < 0,05$ (364)). Des Weiteren haben Raucher gegenüber Nichtrauchern signifikant höhere Konzentrationen an INF- γ , TNF- α und MMP-8 ($p < 0,05$ (364)) und MMP-9 ($p < 0,001$ (365)). Gleiches lässt sich über die Konzentration der MMP-9 zwischen Raucher und E-Zigaretten-Konsumenten ($p < 0,01$) sowie zwischen E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtraucher ($p < 0,01$) sagen (365).

Die Speichelfließrate der Probanden ist bei allen Probanden nahezu gleich. So ist auch der Kotinin-Gehalt in den Konsumgruppen ohne signifikanten Unterschied (363). ArRejaie et al. messen in diesem Zusammenhang das Volumen der periimplantären Sulkusflüssigkeit. Raucher und E-Zigaretten-Konsumenten erhalten auch hier ähnlich hohe Werte mit jeweils signifikantem Unterschied zu den Nichtrauchern ($p < 0,01$) (365). Außerdem untersuchen Ghazali et al. den DMFT-Index an Patienten, wobei die Werte der Nichtraucher imponieren, gefolgt von Rauchern und anschließend den E-Zigaretten-Konsumenten. Eine Signifikanz liegt nicht vor. Der DMFT-Index definiert die Anzahl an zerstörten, fehlenden und gefüllten Zähnen. Der Calculus-Index ist eine Methodik zur Messung des Zahnsteinbefalls der Zahnoberflächen und lässt somit Rückschlüsse auf die orale Hygiene ziehen. Dieser fällt bei Rauchern zwar schlechter aus, jedoch ohne statistisch signifikante Aussagekraft. In der Studie von Cho et al. wird außerdem beschrieben, dass E-Zigaretten-Konsumenten gegenüber Nichtrauchern häufiger von Schmerzsymptomatik sowie von Infrakturen betroffen sind (88).

4.2.7. Subgruppenanalyse der Studien mit gleichen Untersuchungsparametern

Das Balkendiagramm (Abbildung 12) demonstriert ein Ranking der parodontalen Parameter, welche am häufigsten untersucht sind.

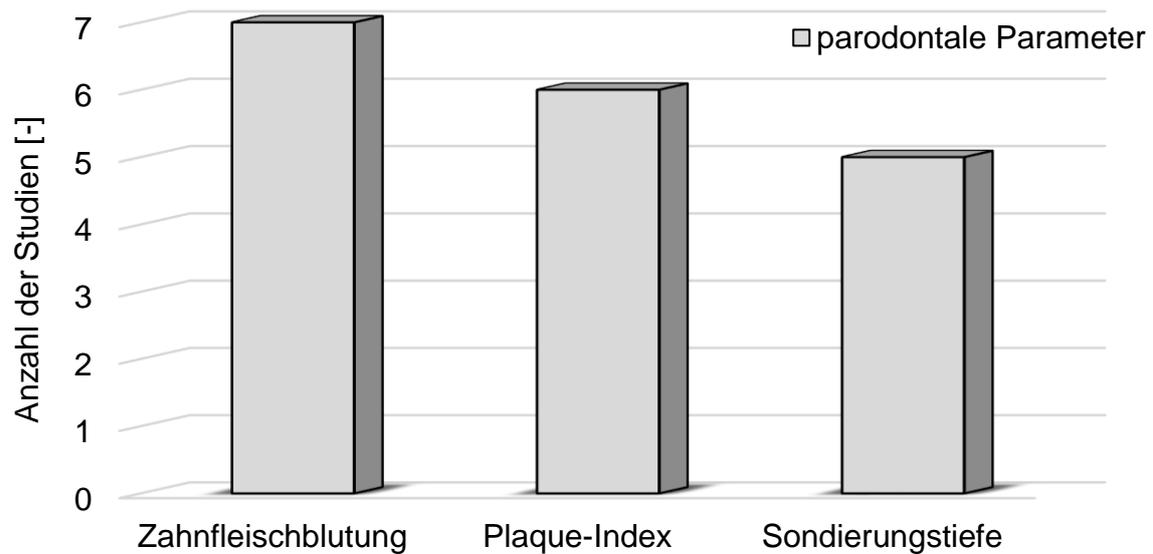


Abbildung 12: Anzahl der untersuchten parodontalen Parameter in den Studien

Dem Balkendiagramm zufolge sind in den meisten Studien die Zahnfleischblutungen evaluiert. Allerdings sind diese nicht immer in Form eines *Bleeding on Probing*s untersucht, sondern in einigen Studien als rein subjektives Symptom „Zahnfleischblutung“ (88) oder aber durch anderweitige klinische Blutungsindizes beschrieben (368). Damit eine Vergleichbarkeit der Studien in der Metaanalyse gegeben ist, muss sichergestellt werden, dass der interessierende Parameter in der gleichen Art und Weise, das heißt methodisch gleich, an Probanden ermittelt wird. In dieser Dissertation wird die Blutung auf Sondierung (BOP) als etablierteste Methodik zur Messung von Zahnfleischblutungen festgelegt, sodass Publikationen, welche nicht spezifisch den BOP ermitteln, für die Metaanalyse ausgeschlossen werden. Die in den Publikationen erfassten BOP-Werte sind, wie in Kapitel 2.3.4. erläutert, nach dichotomer Messung prozentual formuliert. Studien, in denen Blutungserscheinungen, beispielsweise nach einer Intervention wie Scaling-Therapien, verglichen werden, sind nur vor einem *Follow-Up* berücksichtigt. In einem weiteren Schritt werden nur die Studien akzeptiert, in denen die Mittelwerte und Standardabweichungen zu identifizieren sind. Als Effektgröße ist die standardisierte Mittelwertdifferenz möglich, wobei jene jedoch für die Metaanalyse in das Odds Ratio umgeschrieben wird (338).

Summa summarum können vier Arbeiten in die Metaanalyse integriert werden, wovon drei Studien den Evidenzgrad IIa und eine Studie den Evidenzgrad IIb besitzen. Die Dissertation strebt zwei Metaanalysen an, welche zum einen den Vergleich von

Tabakzigaretten- und E-Zigaretten-Konsumenten und zum anderen den Vergleich von E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern analysieren.

4.2.8. Diskussion der Qualität inkludierter Studien und ihrer Auswirkung auf die Studienergebnisse und Metaanalyse

Die Publikationen, welche letztlich inkludiert werden können, erringen in den Qualitätsbewertungen unter anderem die höchsten Punktwerte. Ein Resümee dieser befindet sich in Tabelle 12. Im Anschluss folgt die Diskussion der einzelnen Artikel.

STUDIE	EVIDENZGRADEINTEILUNG	GÜTEKLASSIFIKATION	NEWCASTLE-OTTAWA SKALA
Javed et al.	Ila	7	6
Mokeem et al.	Ila	8	6
ArRejaie et al.	IIb	7	6
ALHarthi et al.	Ila	7	7

Tabelle 12: Resümee der Qualitätsbewertungen der inkludierten Studien

Javed et. al (361) Comparison of Periodontal Parameters and Self-Perceived Oral Symptoms among Cigarette-Smokers, Individuals Vaping Electronic Cigarettes and Never-Smokers: A Pilot Study

Material/ Methode: In dieser nicht randomisierten Studie sind die Messungen standardisiert von einem Behandler durchgeführt.

Patienten: Eine größere Auswahl an Patienten bzw. eine Randomisierung wäre wünschenswert gewesen. Es sind lediglich junge männliche Probanden berücksichtigt. Jegliche Art von Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus sind exkludiert in der Probandenwahl. Patienten mit einem Zahnengstand (*Crowding*) und einer vorausgegangenen Parodontitistherapie in den letzten sechs Monaten, aber auch die Einnahme von Antibiotika in den letzten drei Monaten führen zu einem Ausschluss. Nur E-Zigarette-Nutzer, die ausschließlich E-Zigarette konsumieren und diese

mindestens ein Jahr, mindestens einmal täglich verwenden, sind eingeschlossen. Äquivalent hierzu sind nur Raucher inkludiert, welche die letzten zwölf Monate ausschließlich Tabakzigaretten verwenden und täglich mindestens fünf Zigaretten konsumieren. Trotzdem werden einige Unterschiede *in puncto* Konsumverhalten deutlich. Die tägliche Häufigkeit des Konsums der Raucher ist nämlich ungefähr doppelt so hoch wie die der E-Zigaretten-Konsumenten. Auch die Konsumhistorie, gemessen in Jahren, ist bei den Rauchern um einige Jahre höher. Angaben zu den Liquidzusammensetzungen können der Studie nicht entnommen werden.

Untersuchung aufgestellter Hypothesen: Die Hypothesen besagen, dass die parodontalen Parameter (Plaque-Index, Sondierungstiefe, Knochenatrophie, Attachment-Verlust, BOP), ebenso wie die von den Patienten beschriebenen Symptomatiken, sich bei E-Zigaretten-Konsumenten und Rauchern signifikant zu denen von Nichtrauchern unterscheiden. In einigen Punkten sind die Hypothesen bestätigt.

Ergebnisse: Der BOP-Index ist bei Nichtrauchern signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen. Den geringsten Index weisen die E-Zigaretten-Konsumenten auf.

→ Die Hypothese ist vage formuliert. Die schlechte Reproduzierbarkeit birgt die Gefahr interner Bias.

Mokeem et. al (363) Clinical and radiographic periodontal status and whole salivary cotinine, IL1 β and IL-6 levels in cigarette- and waterpipe-smokers and E-cig users

Material/ Methode: In dieser Studie sind die Messungen standardisiert von einem Behandler durchgeführt.

Patienten: Eine Randomisierung und ein größeres Patientenkollektiv wären vorteilhaft. Die Tatsache, dass nur junge männliche Probanden Eingang in die Studie finden, wirkt sich negativ auf die Transparenz dieser aus. Probanden mit jeglicher Art von Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus sind exkludiert. Die Einnahme von Antibiotika in den letzten drei Monaten führt außerdem zu einer Exklusion. Es sind solche Probanden berücksichtigt, welche ausschließlich E-Zigaretten nutzen und diese mindestens ein Jahr, mindestens einmal täglich, verwenden. Es sind nur Raucher

eingeschlossen, welche die letzten zwölf Monate ausschließlich Tabakzigaretten und täglich mindestens fünf Zigaretten konsumieren. Die tägliche Frequenz, die Konsumhistorie und die Dauer der Züge bzw. „Sitzungen“ unterscheidet sich bei den Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten, sodass auch hier ein objektiver Vergleich sich schwierig gestaltet. Mit letzterem ist die Zeitspanne gemeint, in der der Proband sein Inhalationsprodukt konsumiert. Eine Umrechnung auf die tägliche Nikotinexposition gibt aber, laut der Studie, darüber Aufschluss, dass ein relativ ähnlicher Tageskonsum gemessen werden kann. Informationen zu den verwendeten Liquids können der Studie nicht entnommen werden.

Untersuchung aufgestellter Hypothesen: Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die klinischen, labordiagnostischen und röntgenologischen Zeichen einer parodontalen Inflammation bei Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten schlechter ausfallen als bei Nichtrauchern. Die Hypothese kann zwar nicht in allen Punkten bestätigt werden, trotzdem ist auf gesundheitliche Risiken verwiesen.

Ergebnisse: Das *Bleeding on Probing* ist bei den Nichtrauchern signifikant am höchsten. E-Zigaretten-Konsumenten und Raucher weisen keine signifikante Differenz auf.

- ➔ Die Hypothese ist unpräzise formuliert. Diese Studie birgt die Gefahr interner Bias aufgrund schlechter Reproduzierbarkeit.

ArRejaie et. al (365) Proinflammatory cytokine levels and peri-implant parameters among cigarette smokers, individuals vaping electronic cigarettes and non-smokers

Material/ Methode: In dieser Studie sind die Messungen standardisiert von einem Behandler durchgeführt. Die Studie beschäftigt sich mit periimplantären Werten.

Patienten: Eine größere Auswahl an Patienten bzw. eine Randomisierung bleibt aus. Nur junge männliche Probanden nehmen an der Studie teil. Die Studie exkludiert Probanden mit Vorerkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus. Die Studienteilnehmer mit vorausgegangener Parodontitistherapie in den letzten sechs Monaten und vorausgegangener antibiotischer Abschirmung in den letzten drei

Monaten sind ausgeschlossen. Beide Inhalationsprodukte, Zigarette und E-Zigarette, sollen von den Patienten jeweils mindestens ein Jahr alleinig in Gebrauch sein. In diesem Artikel lässt sich ein Konsumunterschied in Parametern wie Frequenz, Anzahl an Konsumjahren sowie der Dauer der „Sitzungen“ verzeichnen. Eine Umrechnung zeigt hierbei, dass Raucher einen täglichen Konsum von ca. 117,5 Minuten und E-Zigaretten-Konsumenten einen von 245,05 Minuten aufweisen. Nichtsdestotrotz ist die Konsumhistorie, gemeint ist die Anzahl der Jahre, die ein Proband schon raucht bzw. dampft, bei den Rauchern deutlich ausgeprägter. Grund könnte dafür sein, dass die E-Zigarette noch ein neuwertiges Produkt in der Gesellschaft repräsentiert.

Untersuchung aufgestellter Hypothesen: Die Studie hat zur Annahme, dass die klinischen, radiologischen und labordiagnostischen Parameter sich in Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten schlechter exprimieren als in der Kontrollgruppe. Teilweise stehen die Resultate in Einklang mit der zuvor aufgestellten Hypothese.

Ergebnisse: Die Autoren akzentuieren signifikante und prozentual höhere BOP-Werte seitens der Nichtraucher. Die E-Zigaretten-Konsumenten weisen prozentual den niedrigsten BOP auf, aber ohne signifikante Differenz zu Rauchern.

➔ Die mangelhafte Reproduzierbarkeit birgt die Studie die Gefahr interner Bias.

ALHarthi et. al (366) Impact of cigarette smoking and vaping on the outcome of full-mouth ultrasonic scaling among patients with gingival inflammation: a prospective study.

Material/Method: In dieser Studie sind die klinischen Messungen standardisiert von einem Behandler durchgeführt. Die Werte sind unmittelbar nach Scaling-Therapie sowie drei Monate und halbjährig danach aufgezeichnet.

Patienten: Eine größere Auswahl an Patienten bzw. eine Randomisierung bleibt aus. Die Studienteilnehmer setzen sich ausschließlich aus jungen Männern zusammen. Die Verfasser der Studie zeigen ähnliche Kriterien wie die zuvor genannten Publikationen auf. Zum Ausschluss führen: Diabetes mellitus, vorausgegangene Parodontitistherapie in den letzten sechs Monaten, Konsum von Antibiotika in den letzten drei Monaten. E-Zigarette und konventionelle Zigarette sollen mindestens ein Jahr in Gebrauch sein, dabei ist den Rauchern ein Konsum von mindestens fünf

Zigaretten vorgeschrieben. Hervorzuheben ist die Inklusion von Patienten mit einem obligatorischen BOP von mindestens 30 %.

Untersuchung aufgestellter Hypothesen: Es ist die Hypothese aufgestellt, dass das Ergebnis der Scaling-Therapie bei Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten schlechter ausfallen würde als bei Nichtrauchern.

Ergebnis: Die Nichtraucher signalisieren anfangs signifikant die höchsten Blutungserscheinungen. In der Verlaufskontrolle der Parodontitistherapie aber verblasen die Differenzen.

→ Die prospektive Studie geht zwar genau auf die Hypothese ein, bemängelt aber selbst die Reproduzierbarkeit. Auch diese Studie ist anfällig für interne Bias.

4.3. Auswertung *Bleeding on Probing*

4.3.1. Elektronische Zigarette versus Zigarette

Das vorliegende Forest-Plot illustriert den Vergleich zwischen E-Zigarette und Zigarette. Es offenbart sich bei der Metaanalyse eine nicht signifikante Heterogenität zwischen den Studien ($Q(3) = 5,12$, $p = 0,163$). Weiterhin ergibt sich ein $I^2 = 41\%$ und ein $\tau^2 = 0,16$. Auf Grund der schwachen und nicht signifikanten Heterogenität wird das Modell mit festen Effekten verwendet. Dabei ergibt sich mittels des Modells mit festen Effekten ein gepooltes Odds Ratio von 0,22. Demzufolge ist die Chance auf eine Blutung bei E-Zigaretten-Konsumenten um das 0,22-fache geringer als bei Rauchern (Abbildung 13).

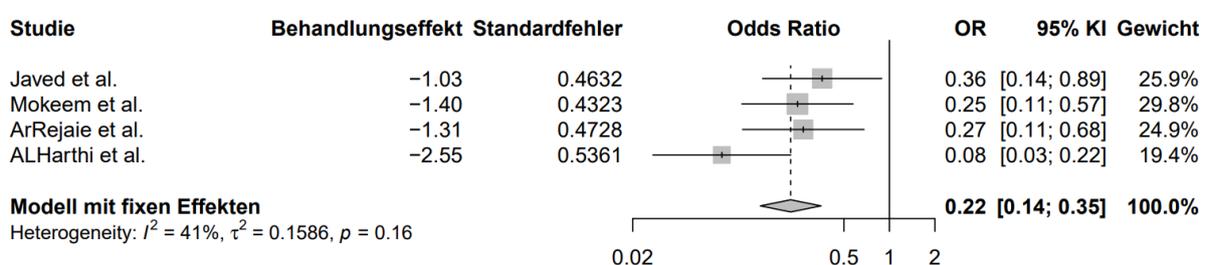


Abbildung 13: Forest-Plot vergleicht BOP bei E-Zigaretten-Konsumenten und Rauchern

Im Weiteren wird untersucht, ob *Publication Bias* vorliegen könnten. Die folgende Grafik visualisiert den Funnel-Plot zur Prüfung auf *Publication Bias* (Abbildung 14).

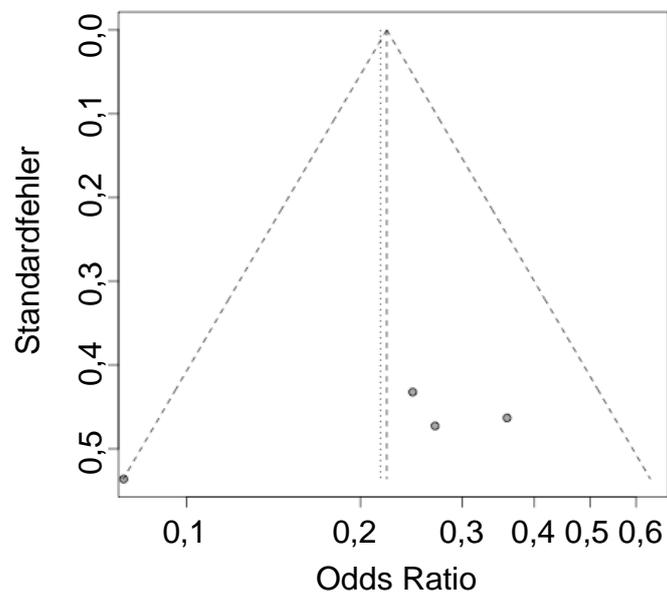


Abbildung 14: Funnel-Plot zur Untersuchung von *Publication Bias* in der ersten Metaanalyse

Eine eindeutige Asymmetrie ist an dieser Stelle visuell nicht zu erkennen. Aus diesem Grunde wird mit dem Trim-and-Fill-Algorithmus geprüft, ob das Ergänzen von fiktiven Studien sinnvoll ist. Hierbei werden durch den Algorithmus keinerlei Studien ergänzt, weswegen *Publication Bias* ausgeschlossen werden können.

Weitergehend ist ermittelt, wie sich etwaige Einflussgrößen auf das gepoolte Odds Ratio auswirken. Hierbei sind jeweils einfache Meta-Regressionen durchgeführt. Folgende Variablen sind in die Regressionsanalyse miteinbezogen: Dauer und Häufigkeit des Rauchens, Alter der Konsumenten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

	MODELL 1		MODELL 2		MODELL 3		MODELL 4		MODELL 5		MODELL 6	
	β	p										
MODERATOR												
ACHSENABSCHNITT	10,37	0,021	-3,1	0,145	-1,36	0,041	-1,25	0,203	-3,12	0,011	0,38	0,687
ALTER DER ZIGARETTENRAUCHER	0,22	0,048										
ALTER DER E-ZIGARETTENRAUCHER			0,05	0,451								
DAUER DES KONSUMS VON ZIGARETTEN					-0,01	0,812						
DAUER DES KONSUMS VON E-ZIGARETTEN							-0,08	0,79				
TÄGLICHER ZIGARETTENKONSUM									0,13	0,178		
TÄGLICHER E-ZIGARETTENKONSUM											-0,22	0,037
Q_{HETEROGENITÄT}	1,24	0,539	4,55	0,103	5,06	0,08	5,05	0,081	3,31	0,191	0,78	0,678
Q_{MODERATOR}	3,88	0,048	0,57	0,451	0,06	0,812	0,07	0,79	1,81	0,178	4,34	0,037
I²	0,00		0,56		0,61		0,60		0,40		0,00	
τ^2	0,00		0,00		0,00		0,00		0,00		0,00	
R²	-		-		-		-		-		-	

Tabelle 13: Meta-Regression zur Untersuchung der Einflussgrößen auf das Odds Ratio zwischen Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten

Die Metaregression zeigt, dass das Alter der Zigarettenraucher einen positiven und signifikanten Einfluss auf die gepoolte Effektgröße ausübt ($\beta = 0,22$; $p = 0,048$). Ein höheres Alter führt dementsprechend zur Erhöhung des Odds Ratios, welches schlussfolgernd bedeutet, dass mit steigendem Alter die Chance auf eine Blutung bei den E-Zigaretten-Nutzern größer wird im Vergleich zu konventionellen Rauchern bzw. die Chance dieser auf eine Blutung kleiner wird. Gleichbedeutend kann gesagt werden, dass die Chance der E-Zigaretten-Konsumenten und Raucher sich angleicht. Weiterhin wirkt sich der tägliche E-Zigarettenkonsum signifikant negativ auf die gepoolte Effektgröße aus ($\beta = -0,22$ $p = 0,037$). Die Chance auf eine Blutung, im Sinne eines BOPs, reduziert sich im Vergleich zu Rauchern, im Falle einer Konsumerhöhung (Tabelle 13). Die übrigen Einflussgrößen und Moderatorvariablen sind nicht signifikant.

Das Blasendiagramm (Abbildung 15) demonstriert erneut den Zusammenhang zwischen der gepoolten Effektgröße bzw. dem Odds Ratio, hier auf logarithmierter

Skala, und dem Alter der Raucher. Das Diagramm visualisiert, wie bereits erklärt, dass die gepoolte Effektgröße mit steigendem Alter der Raucher ansteigt.

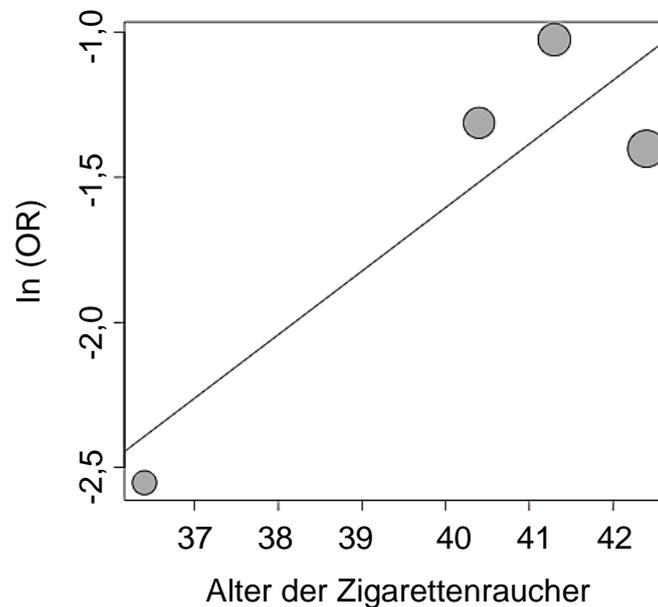


Abbildung 15: Blasendiagramm zur Untersuchung der Effektgröße und dem Alter der Raucher

Das weitere Blasendiagramm (Abbildung 16) zeigt den Zusammenhang zwischen dem täglichen Konsum an E-Zigaretten und der gepoolten Effektgröße. Es ist zu erkennen, dass mit einem steigenden täglichen Konsum an E-Zigaretten die Effektgröße (errechnetes OR) kleiner wird.

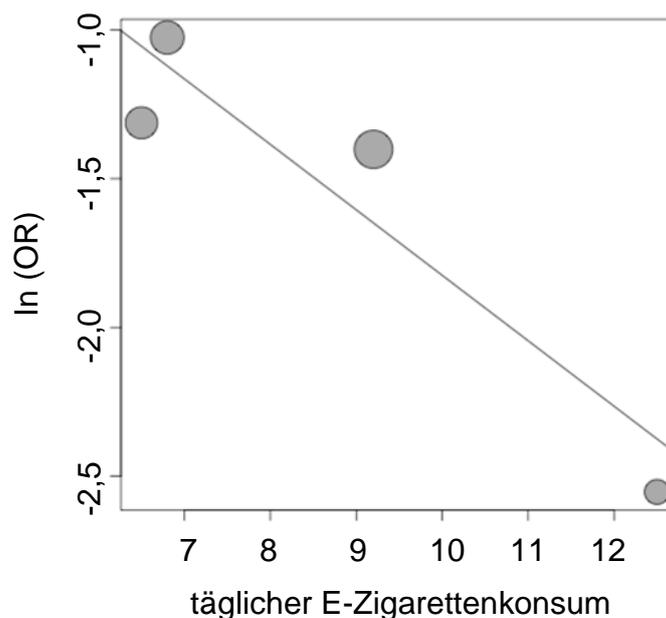


Abbildung 16: Blasendiagramm zur Untersuchung der Effektgröße und dem täglichen Konsum von E-Zigaretten

4.3.2. Elektronische Zigarette versus Kontrollgruppe

Das folgende Walddiagramm zeigt den Vergleich zwischen E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern. Es kann eine signifikante Heterogenität ($Q(3) = 60,1$; $p = 0,000$) beobachtet werden. Infolgedessen findet das Modell mit zufälligen Effekten Anwendung. Weiterhin ergibt sich ein $I^2 = 95\%$ und $\tau^2 = 11,42$. Die gepoolte Effektgröße beträgt hier 0,00 (Abbildung 17), was bedeutet, dass das *Bleeding on Probing* der E-Zigaretten-Gruppe mit hoher Differenz bzw. signifikant geringer ist als bei Nichtrauchern.

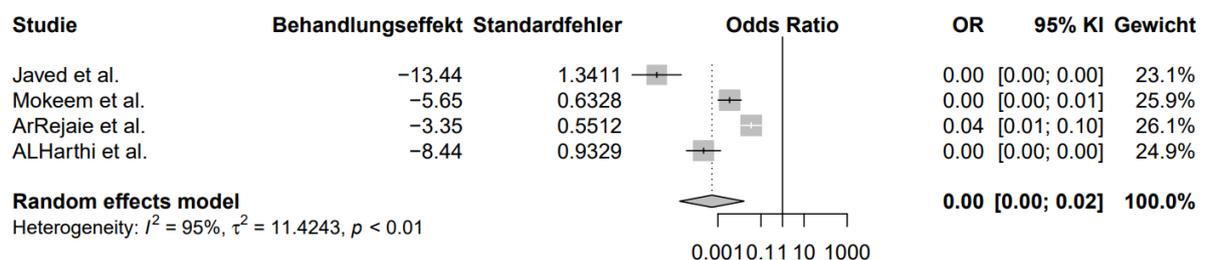


Abbildung 17: Forest-Plot vergleicht *Bleeding on Probing* bei E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern

Eine anschließende Untersuchung auf *Publication Bias* demonstriert, dass sich die Effektgrößen im Funnel-Plot asymmetrisch verteilen (Abbildung 18). Es scheinen demzufolge *Publication Bias* vorzuliegen.

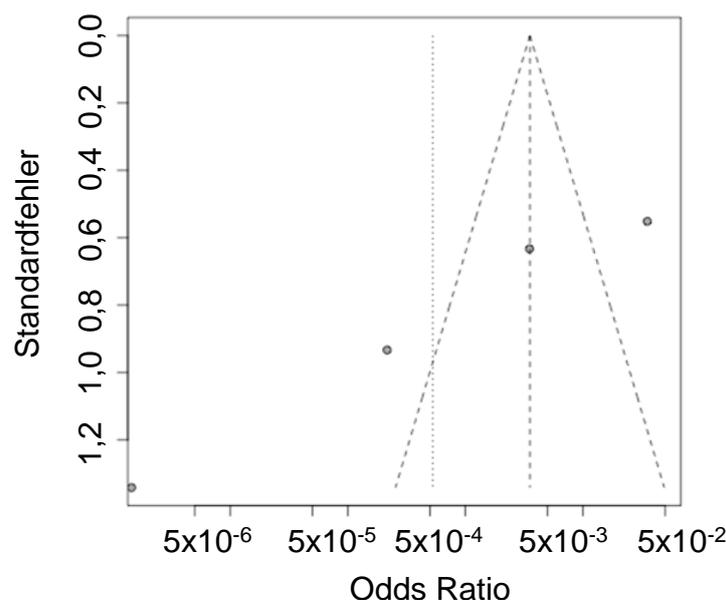


Abbildung 18: Funnel-Plot zur Untersuchung von *Publication Bias* in der zweiten Metaanalyse

Auf Grund der Tatsache, dass *Publication Bias* vorliegen, wird die Trim-and-Fill-Methode angewandt, welche die Anzahl an weiteren Studien schätzt, um den Effekt der Verzerrung zu minimieren bzw. eine symmetrische Verteilung zu erzielen. Im folgenden Forest-Plot sind nach der oben genannten Methodik Studien ergänzt. Resultierend tritt eine signifikante Heterogenität auf, $Q(5) = 138,1$; $p = 0,000$. Weiterhin betragen $I^2 = 96\%$ und $\tau^2 = 19,05$. Das Modell mit zufälligen Effekten ergibt eine gepoolte Effektgröße von 0,01. Somit ist die Chance auf eine Blutung bei den E-Zigaretten-Konsumenten um das 0,01-fache geringer als bei Nichtrauchern (Abbildung 19).

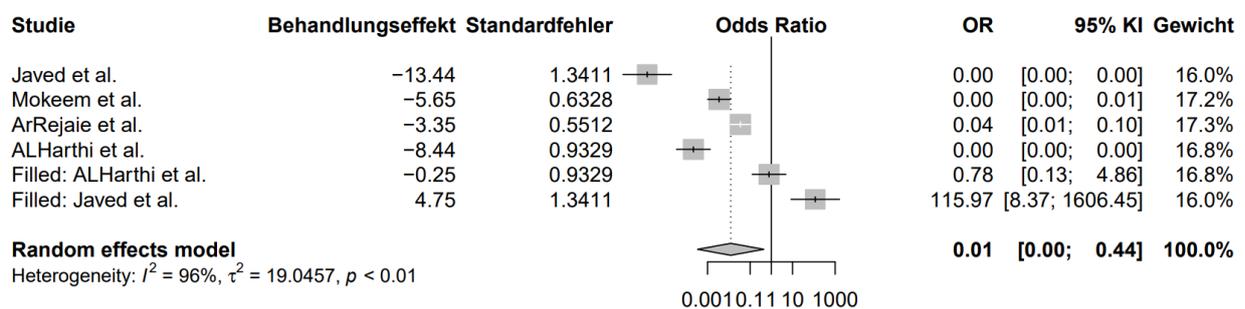


Abbildung 19: Forest-Plot vergleicht BOP bei E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern nach der Trim-and-Fill-Methode

In der zweiten Metaanalyse wird ebenfalls eine Meta-Regression durchgeführt (Tabelle 14). Es verdeutlicht, dass einzig die Dauer des Konsums von E-Zigaretten einen Einfluss auf das gepoolte Odds Ratio ausübt. Dabei wirkt sich dies positiv auf die gepoolte Effektgröße aus, sprich das Chancenverhältnis wird größer. Dies ist gleichbedeutend damit, dass sich die Chance der Blutung bei beiden Gruppen angleicht.

MODERATOR	MODELL 1		MODELL 2		MODELL 3		MODELL 4	
	β	p	β	p	β	p	β	p
ACHSENABSCHNITT	-17,62	0,325	7,4	0,750	7,04	0,345	-21,24	0,000
ALTER DER ZIGARETTENRAUCHER	0,26	0,572						
ALTER DER E-ZIGARETTENRAUCHER			-0,45	0,515				
TÄGLICHER ZIGARETTENKONSUM					-0,06	0,940		
TÄGLICHER E-ZIGARETTENKONSUM							4,25	0,004
$Q_{\text{HETEROGENITÄT}}$	41,13	0,000	60,01	0,000	47,69	0,080	14,22	0,001
$Q_{\text{MODERATOR}}$	0,32	0,572	0,42	0,515	0,01	0,940	8,29	0,004
I^2	0,95		0,97		0,96		0,86	
τ^2	11,52		22,97		14,74		4,50	
R^2	0,00		0,00		0,00		0,61	

Tabelle 14: Meta-Regression zur Untersuchung der Einflussgrößen auf das Odds Ratio zwischen Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten

Die kommende Grafik (Abbildung 20) veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der Dauer des E-Zigarettenkonsums und dem logarithmierten Odds Ratio und lässt erkennen, dass mit steigender Dauer das Chancenverhältnis größer wird.

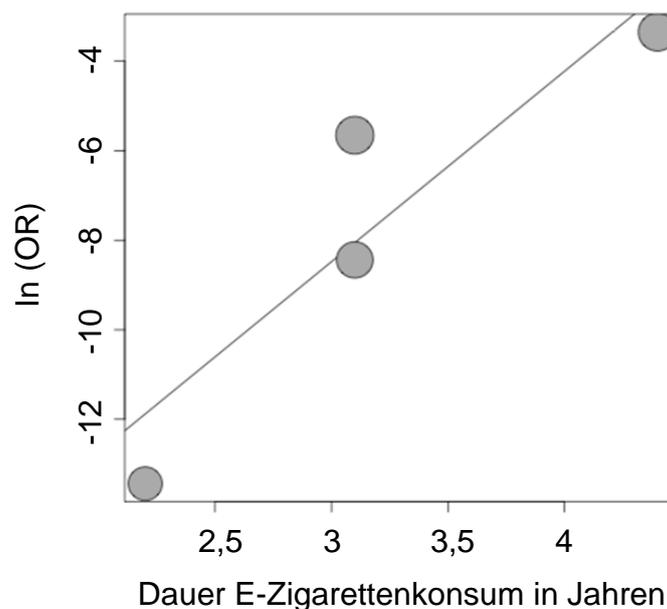


Abbildung 20: Blasendiagramm zur Untersuchung der Effektgröße und der Dauer des E-Zigarettenkonsums in Jahren

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Ergebnisse

In diesem Teil der Arbeit werden die gefundenen Literaturergebnisse diskutiert. Eine Erörterung der einzelnen Parameter verdeutlicht nun, inwiefern E-Zigaretten als gesündere Alternative betrachtet werden können. Die limitierte Datenlage zu diesem Themenbereich sollte allerdings nicht außer Acht gelassen werden.

5.1.1. Plaque-Index

Für die Evaluation des Plaque-Index werden die Zähne der Studienteilnehmer zunächst in allen inkludierten Publikationen angefärbt. Abschließend wird das Auftreten von Plaque an spezifischen dentalen Messpunkten untersucht und, ähnlich wie beim BOP, in einen prozentualen Befall umgerechnet.

Die Resultate der analysierten Studien demonstrieren, dass Raucher im Vergleich zu E-Zigaretten-Konsumenten und den Nichtrauchern, eine höhere Tendenz zur Bildung von Biofilmen besitzen (361, 363-366, 368, 369). Der Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern wird in der Vergangenheit bereits von diversen Autoren thematisiert. Rad et al. können diesbezüglich maßgebliche Unterschiede feststellen und legen einen signifikant höheren Zahnsteinbefall ($p = 0,002$) der Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern dar (273). Weitere Autoren untermauern einen signifikant höheren Plaque-Index der Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern (370-372). Als Begründung wird zunächst angenommen, dass der Mineralgehalt des Speichels sich durch das Rauchen verändert (373). Ein höherer Calciumgehalt im Speichel könnte demnach eine Plaqueakkumulation fördern. Eine Studie widerlegt dies allerdings durch emissionsspektrometrische Analysen. Obwohl Raucher einen signifikant höheren Plaque-Index aufzeigen, können anhand der Messungen keine Differenz des salivären Gehalts an Kalium, Natrium, Calcium, Phosphat und Magnesium festgemacht werden (374). Stattdessen kann bei Rauchern eine höhere Mukosität, vermutlich durch eine rauch-assoziierte Veränderung der Ohrspeicheldrüse, diagnostiziert werden (274). Auch die sublinguale und submandibuläre Speicheldrüse können vom Rauch affiziert werden und somit überwiegend mukösen Speichel produzieren. Eine Veränderung der Zusammensetzung, einschließlich der Enzyme und Immunglobuline, führen zum Verlust der Abwehrfunktionen und können auch hier die Plaquebildung begünstigen

(274, 375, 376). Abzuwägen ist aber auch die Rolle der Speichelfließrate, welche sich jedoch in der Studie von Mokeem et al. in allen Gruppen nahezu gleich verhält (363). Entgegengesetzt dazu, beschreiben einige Wissenschaftler in der Literatur jedoch eine signifikante Reduktion der Speichelfließrate bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern oder sprechen gar von einer Halitosis (226, 272, 273). Bachtiar et al. können zwar keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen konstatieren, ziehen jedoch die Schlussfolgerung, dass zwei wesentliche Gründe für eine geringere Speichelfließrate bei Rauchern in Betracht gezogen werden können. Einerseits wirkt sich der Zigarettenrauch chemisch und thermisch schädlich auf das Stickstoffmonoxid aus, welches ein körpereigener Regulator für die Speichelsekretion ist. Andererseits wird durch das vasokonstriktorisches Nikotin die Durchblutung der Speicheldrüsen herunterreguliert (377-379). Eine geringere Durchblutung der Speicheldrüsen kann folglich eine Reduktion der Speichelflüssigkeit zum Vorschein bringen. Tatullo et al. sprechen außerdem über eine Assoziation zwischen der gingivalen Sulkusflüssigkeit und der Plaqueakkumulation (6). Die Sulkusflüssigkeit ist ein entzündliches Exsudat, welches aus dem Zahnfleischsaum entweicht und sich unter anderem aus Serum, Antikörpern und Entzündungsmediatoren zusammensetzt. Die Immunzellen in der Sulkusflüssigkeit wirken der bakteriellen Plaque entgegen (376). Eine niedrigere Fließrate der Sulkusflüssigkeit (6, 380) verursacht durch eine nikotinassoziierte Vasokonstriktion wird ursächlich für eine Biofilmanlagerung diskutiert (6, 381). Die Resultate aus der Studie von BinShabaib et al. würden dem jedoch widersprechen, da Raucher signifikant höhere periimplantäre Sulkusflüssigkeiten aufzeigen als Nichtraucher und E-Zigaretten-Konsumenten (364). Expliziert wird dies dadurch, dass die vasokonstriktorisches Eigenschaften des Nikotins sich gingival weniger bemerkbar machen als dermal und sogar zu einer Erhöhung des arteriellen Perfusionsdruckes führten (364, 382). Die genaue Rolle des Nikotins wurde zu Beginn der Dissertation schon erarbeitet. Wieso allerdings ein signifikanter Unterschied der Sulkusflüssigkeit zwischen Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten besteht, ist zu hinterfragen, da beide Inhalationsprodukte nikotinhalzig sind. Der unterschiedliche Nikotingehalt und das differenzierte Konsumverhalten könnten für die Unterschiede in Betracht gezogen werden.

Gleiches ist auch in Bezug auf den Vergleich der Plaque-Indizes in Frage zu stellen. Wie bereits erwähnt, haben Raucher einen signifikant höheren Plaque-Index als E-Zigaretten-Konsumenten. Womöglich begründet sich dieser durch eine höhere

tägliche Konsumhäufigkeit bzw. Frequenz seitens der Raucher. Während beispielsweise die Raucher eine tägliche Häufigkeit bzw. Frequenz von ca. 13-mal belegen, benutzen E-Zigaretten-Konsumenten ihre Verdampfer ungefähr 7-mal am Tag (361). Nicht selten ist in der Tat bei E-Zigaretten-Konsumenten eine kürzere Konsumgewohnheit in Jahren gegenüber Tabakrauchern zu messen (361, 363, 365, 366, 369). Mokeem et al. stellen unter den rauchenden Patienten einen durchschnittlichen Konsum von 17 Jahren fest, während E-Zigaretten-Nutzer lediglich einen Konsum von durchschnittlich drei Jahren aufweisen (363). Ein weiterer Aspekt, welcher außerdem für eine höhere Plaquebildung bei Rauchern Beachtung finden sollte, ist eine unzureichende Mundhygiene (383), welche sich zum Beispiel durch kürzere Putzzeiten äußert (381, 384, 385). Die Motivation und orale Hygiene der E-Zigaretten-Konsumenten (365) und auch Nichtraucher (377, 386, 387) ist dabei meistens besser zu bewerten als die der Raucher. Es ist zudem bekannt, dass sowohl eine schlechte Mundhygiene als auch der Einfluss von Nikotin die Vermehrung von Streptokokken antreiben und so die Plaquebildung fördern (88, 275).

Der Vergleich zwischen E-Zigaretten-Konsumenten und den Nichtrauchern erweist sich als heterogen. Die Autoren, welche Similaritäten zwischen den beiden Gruppen konstatieren, begründen diese durch einen verhältnismäßig geringen Konsum von E-Zigaretten. Auf der anderen Seite gibt es Publikationen, welche einen höheren Plaque-Index bei E-Zigaretten-Konsumenten darlegen bzw. ähnlich hohe Werte verglichen mit denen der Raucher. Dies könnte mit zeitlich längeren „Sitzungen“ (364, 365) bzw. mutmaßlich längerem Zugverhalten seitens E-Zigaretten-Konsumenten argumentiert werden.

Aus den Resultaten der Diskussion kann spekuliert werden, dass ein längerer und häufigerer Konsum von E-Zigaretten mit einer höheren Biofilmanlagerung einhergehen könnte.

5.1.2. Sondierungstiefe

Die Sondierungstiefe ist ein wichtiges Indiz für parodontale Problematiken. Dabei wird in der Regel eine Parodontalsonde in den Sulkus eingeführt und der Abstand zwischen der Schmelz-Zementgrenze und dem Sulkusboden in Millimetern gemessen. Je tiefer eine Sonde einzuführen ist, desto größer ist die Sondierungstiefe und gravierender der parodontale Abbau. Wie schon in früheren Kapiteln erklärt, ist die epitheliale

Auflockerung und Umwandlung in ein Taschenepithel ursächlich für die Entstehung einer Sondierungstiefe.

Ähnlich wie beim Plaque-Index demonstrieren die Studien zunächst einmal einen signifikanten Unterschied der Sondierungstiefen zwischen den Rauchern und Nichtrauchern. Bei Rauchern zeichnet sich in allen genannten Studien die höchste Sondierungstiefe ab (361, 363-366). Diese Beobachtungen werden auch in der Literatur bestätigt (216, 369, 388-390). Expliziert werden die Sondierungstiefen durch den Einfluss von Nikotin, welches die Reduktion der antioxidativen Abwehrfähigkeit hervorruft (3). Autoren sprechen auch von einer Proportionalität zwischen parodontalem Abbau und der Nikotinkonzentration (391). Dieses bewirkt Zellmembranschäden, Gewebsdegenerationen, Schäden der Endothelzellen und Veränderungen der Gefäßmuskulatur (3, 392). Selbst nach einer Parodontitistherapie manifestieren sich hohe Werte seitens der Raucher (366). Der Misserfolg der Parodontitistherapie ist also dem Konsumverhalten zuzuschreiben.

Die Gegenüberstellung von Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten offenbart, dass erstere signifikant höhere Sondierungstiefen vorzuweisen haben (361, 363). Gleiches lässt sich nach erfolgter Parodontitistherapie sagen (364). Auch hier stellt sich dem Leser wieder die Frage, wieso sich ein Unterschied beider Gruppen abzeichnet, wenn doch beide Gruppen Nikotin konsumieren. Als Grund dafür ist in Betracht zu ziehen, dass die E-Zigaretten-Konsumenten meistens weniger Konsumjahre (361, 363, 364, 366, 369) und einen relevanten Altersunterschied verglichen zu den Rauchern belegen (363). Werden die Altersgruppen in der Studie von Mokeem et al. miteinander verglichen, so sind die E-Zigaretten-Konsumenten durchschnittlich 28 Jahre alt und die Raucher durchschnittlich 42 Jahre alt. Das Regenerationspotenzial des Gewebes ist bei jüngeren Patienten nachweislich besser zu bemessen als das der älteren Patienten. Verschiedene Autoren argumentieren dies mit verzögerten Epithelisierungen, Kollagensynthesen, Angiogenesen und verminderter Funktion von Immunzellen im höheren Alter (393-397). Der Altersunterschied der Gruppen kann signifikant zu Verzerrungen der Ergebnisse führen und sollte bei Interpretation dieser beachtet werden. Lediglich eine Studie kommt zu dem Entschluss, dass E-Zigaretten-Konsumenten keinen signifikanten Unterschied zu den Rauchern vorweisen. Als Erklärung können längere „Sitzungen“, wie auch ein längeres Zugverhalten der E-Zigaretten-Konsumenten geltend gemacht werden (365).

Die gleiche Studie weist signifikant höhere Sondierungstiefen der E-Zigaretten-Konsumenten gegenüber den Nichtrauchern nach. Dies kann vermutlich ebenfalls durch eine längere Inhalation der E-Zigaretten-Konsumenten begründet werden (365). Es kann gemutmaßt werden, dass ein stärkerer Konsum von Verdampfern, die Wahrscheinlichkeit eines parodontalen Abbaus erhöht und sich klinisch durch eine Angleichung der Werte der E-Zigaretten-Nutzer, an die der Raucher bemerkbar macht. Die restlichen Studien belegen keinen signifikanten Unterschied von E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtrauchern. (363, 364, 366). Dies spiegelt sich in einer weiteren Quelle gleichermaßen wieder (369) und könnte auch hier mit dem Alter der Konsumenten und der geringeren Verdampfungszeit begründet werden.

Ein disputabler Punkt bei der Evaluation der Ergebnisse ist zudem der Sondierungsdruck des Behandlers. Da jeder Behandler während der Durchführung der Messungen einen exakten und reproduzierbaren Sondierungsdruck von 0,25 Newton anwendet, würde eine Vergleichbarkeit der Studien unterstützt. Dies ist allerdings kaum umsetzbar und muss deshalb bei der Diskussion und Gegenüberstellung der Publikationen Beachtung finden.

5.1.3. Klinischer Attachment-Verlust

Der klinische Attachment-Verlust setzt sich aus der Addition der Sondierungstiefe und dem Gingivaverlauf zusammen und wird mittels Parodontalsonde in Millimetern gemessen. Der Gingivaverlauf definiert dabei den Abstand von der Schmelz-Zementgrenze zum marginalen Gingivaum. Der Attachment-Verlust wird in vier inkludierten Veröffentlichungen eruiert (361, 363, 364, 366).

Die Auswertung der Literatur ergibt, dass zwei Studien einen signifikant höheren Attachment-Verlust der Raucher im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen präsentieren (363, 364). Der Zusammenhang von parodontaler Degeneration und Zigarettenkonsum in Form von Attachment-Verlust, Taschenbildungen und Knochenatrophien ist bereits in vielen Publikationen behandelt (280, 398-400). Die oben genannten Gründe können auch hier zur Erklärung der Resultate herangezogen werden.

Weitere Untersuchungen ergeben, dass Nichtraucher und E-Zigaretten-Konsumenten keinen statistisch relevanten Unterschied aufweisen (361, 363, 364, 366). Möglicher

Hintergrund dafür ist, dass es sich bei den E-Zigaretten-Konsumenten um ein junges Patientenkollektiv mit geringerem Konsum handelt (363, 364). Interessanterweise dokumentieren einige Publikationen keinen signifikanten Unterschied aller Gruppen, obwohl Unterschiede in den Sondierungstiefen, wie oben bereits erwähnt, vermerkt werden (361, 366, 369). Dies kann möglicherweise ebenfalls mit dem jungen Patientenkollektiv und der Rauchzeit in Zusammenhang stehen. Ein weiteres wichtiges Argument, welches die Ergebnisse des Attachment-Verlustes maßgeblich beeinflusst, wäre das Auftreten von sogenannten Pseudotaschen. Bei einer Pseudotasche befindet sich der marginale Gingivasaum oberhalb der Schmelz-Zementgrenze, sodass der Gingivaverlauf als positive Zahl angegeben wird (z.B. +2). Haben diese Patienten gleichzeitig tiefe Sondierungswerte, welche mit negativen Zahlen angegeben werden (z.B. -2), dann errechnet sich der Attachment-Verlust aus der Addition von negativen und positiven Zahlen. Fälschlicherweise kann sich der Attachment-Verlust dann rechnerisch aufheben (Abbildung 21). Pseudotaschen selbst können durch starke Gingivitiden sowie Hyperplasien entstehen. Meist ist durch visuelle Diagnostik bereits auf eine parodontale Problematik zu schließen. Informationen über die Berücksichtigung von Pseudotaschen während der klinischen Untersuchungen können den Studien nicht entnommen werden. Demzufolge ist eine Verzerrung der Resultate in Erwägung zu ziehen.

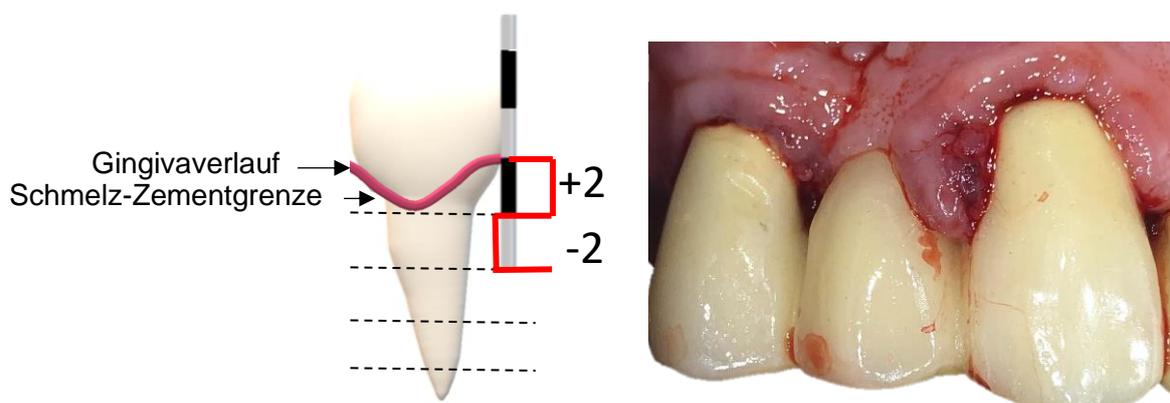


Abbildung 21: Klinischer Attachment-Verlust am Beispiel einer Pseudotasche (schematische Darstellung links und klinische Darstellung rechts)

5.1.4. Marginale Knochenatrophie

Die marginale Knochenatrophie wird in allen Studien röntgenologisch bestimmt. Dabei wird die Distanz von 2 mm unterhalb der Schmelz-Zement-Grenze (361, 363, 364)

bzw. der Implantatplattform bis zum krestalen Alveolarknochen abgemessen (365). Der Knochenverlust wird dann in Millimetern angegeben. Die κ -Werte zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität liegen dabei zwischen 0,8 und 0,9, was als gute Übereinstimmung einzuordnen ist. Die Werte repräsentieren die Reproduzierbarkeit einer Einschätzung oder Bewertung durch unterschiedliche Bewerter (401).

In allen eingeschlossenen Studien ist von einer stärkeren Atrophie bei Rauchern mit signifikanter Differenz zu Nichtrauchern die Rede (363-365). Zwar wird das Nikotin nachweislich für die Hemmung der Osteoblastenproliferation verantwortlich gemacht (237), dennoch sind verschiedene Noxen wie Benzole (402, 403) und Cadmium (404, 405) in der Zigarette enthalten, welche sich nachteilig auf Chemokine knochenbildender Prozesse auswirken (406). Bereits 1996 wurde ein Verlust der Knochendichte als Konsequenz eines starken Tabakkonsums gesehen. Mitverantwortlich ist eine durch Zigaretten verursachte schlechte Absorption von Kalzium (407). Neben einer Erhöhung des Osteoporoserisikos (408), gilt der Konsum auch als Prädiktor für ein Frakturrisiko (409). In einer Publikation heißt es, dass Rauchen eines der größten Risiken für Osteoporose und Parodontitis symbolisiert. Beide Pathologien können sich gegenseitig beeinflussen bzw. bidirektional wirken (410), weshalb eine synergistische Therapie, Bestandteil des Managements sein sollte. Nachteilige Auswirkungen des Rauchens zeigen sich auch in Bezug auf die Vitalstoffe des Körpers, welche für den Knochenmetabolismus bzw. für regenerative Prozesse im Sinne der Wundheilung wichtig sind. Aktives Rauchen kann beispielsweise den Vitamin-C-Gehalt des Körpers bis zu 50 % reduzieren. Demzufolge benötigen Raucher eine höhere Vitaminzufuhr als Nichtraucher (411, 412), denn als Antioxidant kann ein Mangel an Vitamin C die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen (413, 414) und Diabetes (415, 416) bevorteilen (184, 187, 195, 196, 200, 417, 418). Das Vitamin D ist ein essenzieller Bestandteil des Kalziumhaushaltes und deshalb für die Begutachtung einer ossären Erkrankung relevant. Die Vitamin-D-Defizienz ist ein globales Problem, welches nicht nur mit mangelnder Sonnenexposition, sondern auch mit nutritiven Mängeln zustande kommt. Einer Metaanalyse zufolge ist ein weltweiter Vitamin-D-Mangel bei Erwachsenen zu erfassen. Rund 4,10 % der Bevölkerung weltweit leiden unter einem Vitamin-D-Mangel und 26,07 % bis zu 78,5 % unter einer manifesten Insuffizienz (419).

Das Rauchen wird als signifikante Determinante für niedrige Vitamin-D-Konzentrationen im Serum belegt. Kassi et al. vergleichen diesbezüglich den Vitamin-D-Gehalt von gleichaltrigen Rauchern und Nichtrauchern und beweisen, dass Raucher mit 58%ig höherer Wahrscheinlichkeit an einem Vitamin-D-Mangel leiden verglichen mit Nichtrauchern ($p = 0,041$) (420). Es stehen zudem Assoziationen zwischen Tabakkonsum und Polymorphismen des Vitamin-D-Rezeptors zur Diskussion, welche das Risiko einer Parodontitis anheben (421, 422). Schlussfolgernd kann das Rauchen sich nun entweder direkt auf den Knochen auswirken, indem es unter anderem zelluläre Prozesse behindert. Es kann aber auch indirekt den Knochen schädigen, indem beispielsweise Reserven vermindert oder regenerative Prozesse geschwächt werden.

Interessant wäre nun zu wissen, inwiefern sich der Vitamin-D-Mangel in unseren Studienteilnehmern widerspiegelt und ob unter den Nichtrauchern auch eine Vitamin-D-Defizienz zu vernehmen ist. Falls keine Unterschiede des Vitamingehaltes protokolliert werden können, ist mit einer besseren Vergleichbarkeit und einer geringeren Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

Aus der Gegenüberstellung von Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten lässt sich in den inkludierten Studien ein gleichwertiges Resultat wie oben ablesen. Bei Rauchern sind verglichen zu den E-Zigaretten-Konsumenten signifikant höhere Knochenverluste zu melden (363-365). Neben den diskutierten Gründen wäre die Untersuchung der Inhalationsprodukte auf das Periost ein interessanter Forschungsansatz. Der Knochen ist von einer dünnen Knochenhaut, dem Periost, umgeben, welche durch seine Vaskularisierung und Innervation ernährende und regenerative Aufgaben übernimmt (423). Da Nikotin eine vasokonstriktorische Wirkung ausübt, könnte sich spekulativ eine Veränderung des Periosts und demnach eine Verminderung des Regenerationspotenzials des Knochens erkenntlich machen.

Der Vergleich von Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten dagegen stellt sich in den Publikationen ambivalent dar. Auf der einen Seite sind keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen aus möglicherweise den bereits diskutierten Ursachen festzustellen (363, 364). Auf der anderen Seite sticht die Studie ArRejaie et. al mit signifikant hohen Werten der E-Zigaretten-Konsumenten heraus, wie es auch die Untersuchungen von Plaque-Index und Sondierungstiefe verdeutlicht haben (365). Weitere Quellen weisen jedoch, wie Javed et. al auch, trotz klarem Ranking auf keine

signifikanten Differenzen zwischen Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten hin (361, 369). Gründe wurden in vorherigen Unterkapiteln diskutiert.

5.1.5. Anzahl verlorener Zähne

Der Verlust von Zähnen ist die Konsequenz einer progredienten Parodontitis (424, 425). Das Rauchen akzeleriert diesen inflammatorischen Prozess und erhöht so die Gefahr eines Zahnverlustes (426, 427).

Die Ergebnisse der inkludierten Studien stellen sich diesbezüglich kontrovers dar. Trotz einer nachvollziehbaren Rangfolge kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (361, 364, 366). Die Resultate von Vohra et. al. unterstreichen diese Bilanz (369).

Gründe, welche in der Literatur für die Unterschiede aufgeführt werden, sind auch hier unter anderem die Probandenauswahl und das Alter (361, 364, 366). Ein höheres Alter der Patienten birgt tendenziell ein höheres Risiko für parodontale Erkrankungen (366, 428). Dies könnte mit altersspezifischen Problematiken zusammenhängen. Die da wären Komorbiditäten wie Diabetes, welche mit einem höheren Risiko für Parodontitis behaftet sind, den körperlichen und geistigen Beeinträchtigungen in der Mundhygiene (429) und der bereits angesprochenen reduzierten Regeneration im höherem Alter.

Einige Quellen befassen sich zusätzlich mit der Korrelation von Sexualdimorphismus und Parodontitis. Eine epidemiologische Studie resümiert, dass das männliche Geschlecht - stark repräsentiert in den inkludierten Studien - mit einer höheren Prävalenz für Parodontitis einhergeht (430, 431). Es lässt sich, laut Valerio et al., eine stärkere Entzündungsreaktion als bei Frauen und eine differenzierte Expression der Chemokine beobachten. Dies resultiert in einer höheren oralen Keimbelastung und ausgeprägteren osteoklasteninduzierten Knochenatrophie (432). Allgemein wird ein schwächeres angeborenes Immunsystem der Männer und somit eine reduziertere Abwehr gegen Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten untersucht. Objektiviert wird dabei die Rolle des X-Chromosoms als Träger wichtiger Gene für Immunantworten und die der Sexualhormone (433).

Schlussendlich kann die männliche Probandenwahl zu erheblichen Verzerrungen der Resultate führen.

5.1.6. Mediatoren

Zur Bestimmung der Mediatoren kommen bioanalytische Methoden zum Einsatz. Dafür werden dem Patienten entweder Sulkusflüssigkeiten (364, 365) oder Speichelproben (363) entnommen. Immunassays decken dann den Gehalt an Interleukinen, Interferonen, Matrix-Metalloproteinasen und Tumornekrosefaktoren auf.

Die eingeschlossenen Publikationen weisen dabei auf signifikant höhere Werte an IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α , MMP-8 und MMP-9 bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern hin (363-365). Als Trigger für die hohe Konzentration an Zytokinen wird ein spezifischer Metabolit des Nikotins verstanden: das Nornikotin. Autoren hypothetisieren, dass das Alkaloid zu einer höheren Expression von spezifischen Rezeptoren in der Gingiva führt. Bei diesen Rezeptoren handelt es sich um sogenannte *Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE)* (434-436). Sie binden Proteine oder Lipide, welche nach Exposition mit Zucker glykolisiert werden, die *Advanced Glycation Endproducts (AGEs)*. Diese kommen bei degenerativen Prozessen in hohen Konzentrationen zum Vorschein und gelten dahingehend als Biomarker für solche Erkrankungen (437, 438). Die AGEs docken an ihre gingivalen Rezeptoren und setzen Reaktionskaskaden in Gang, welche die Freisetzung von ROS und Zytokinen zur Folge haben (434, 439). Durch die hohe Konzentration an Radikalen und Mediatoren wird der Körper in Alarmbereitschaft versetzt und es kommt folglich zu einer Immunantwort. Aus einer immunologischen Überreaktion resultiert zuletzt eine parodontale Degeneration im Sinne eines Bindegewebesverlustes, einer Formation der Osteoklasten und einem progredienten Knochenabbau (434).

Die Gegenüberstellung von Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten legte in der Vergangenheit bereits dar, dass die Reaktivität der Sauerstoffradikale sich bei beiden Gruppen ähnlich präsentiert (31, 440). Ein Blick in die eingeschlossenen Studien offenbart allerdings, dass Raucher signifikant höhere Konzentrationen an Zytokinen belegen als E-Zigaretten-Konsumenten (363-365). Das Ergebnis wirft nun die Frage auf, ob durch die Verdampfung möglicherweise die Bildung von Nornikotin umgangen wird. Bustamante et al. weisen allerdings ein Umwandlungsprodukt des Nornikotins, das N'-Nitrosornikotin (NNN), im Urin von E-Zigaretten-Konsumenten nach. Die Konzentration des NNNs im Urin der Raucher ist jedoch höher, was sich mit den Resultaten der gefundenen Studien decken könnte (441). Durch die Verdampfung wird also die Entstehung des Nornikotins nicht umgangen, vielmehr liegt die Vermutung nahe, dass ein Unterschied in der Nikotinkonzentration eventuell für das differenzierte

Bild beider Konsumgruppen verantwortlich sein könnte. Den Publikationen können diesbezüglich keine Informationen entnommen werden.

Werden die Mediatoren der E-Zigaretten-Konsumenten und Nichtraucher miteinander verglichen, sind in zwei Fällen keine signifikanten Dissimilaritäten festzumachen (363, 364). Kontradiktorisch illustrieren ArRejaie et al. sowie weitere Autoren signifikant höhere IL-1 β - (365, 442) und TNF- α -Werte (442) der E-Zigaretten-Konsumenten im Vergleich zu Nichtrauchern. Als Begründung kann außer dem Nornikotin noch eine nikotinabhängige und wahrscheinlich auch dosisabhängige Reduktion der antioxidativen Abwehr herangezogen werden mit konsekutiven DNS-Schäden bei E-Zigaretten-Konsumenten (302, 443). Zu den Publikationen, welche keine Unterschiede der beiden Gruppen herauskristallisieren, sind oben bereits einige Erklärungsansätze diskutiert.

Interessant ist außerdem, dass zwischen einigen Mediatoren und der marginalen Knochenatrophie positive Korrelationen festgemacht werden können. So kann eine Korrelation zwischen dem MMP-9 und IL-1 β sowie der Knochenatrophie bei Rauchern bzw. dem IL-1 β und dem Knochenverlust bei E-Zigaretten-Konsumenten registriert werden ($p < 0,05$) (365). Aus den Ergebnissen lässt sich demnach ein Zusammenhang zwischen IL-1 β und MMP-9 und der Knochenatrophie erschließen. Zur Rolle des IL-1 β ist zu sagen, dass es unterschiedliche Aufgaben im Immunsystem erfüllt. In dieser Dissertation sind aber die Aktivierung der Osteoklasten und die Osteolyse hervorzuheben (444). In einer experimentellen Untersuchung werden humane mononukleäre Zellen mit einem aus Tabak gewonnenen Glykoprotein versetzt. Das Glykoprotein induziert Lymphozyten zur Freisetzung von IL-1 β (445). Der Zigarettenkonsum provoziert die Freisetzung von IL-1 β und kann somit eine Resorption des Knochens stimulieren. Das MMP-9 ist ein proteolytisches Enzym, welches von Osteoklasten stark exprimiert und für die Knochenresorption sezerniert wird (446-451). Der Einfluss von Nikotin auf Osteoklasten und der höheren Sekretion dieser Enzyme wird wiederholt beobachtet (452, 453). Vor allem aber werden die Sauerstoffradikale letzten Endes für die Aktivierung der MMPs verantwortlich gemacht (454). Klar ist, dass beiden Mediatoren in Bezug auf die Knochendegradation eine Schlüsselrolle zukommt, welche durch das Nikotin verstärkt wird. Die Beobachtungen in der Literatur stehen demnach mit den Werten der Publikationen in Einklang. Raucher demonstrieren sowohl die höchste Knochenatrophie als auch die signifikant

höchsten Werte an MMP-9 und IL-1 β verglichen zu den anderen beiden Gruppen. Außerdem vernehmen ArRejaie et al., dass Raucher verglichen zu Nichtrauchern und E-Zigaretten-Konsumenten signifikant höhere Konzentrationen beider Mediatoren in Sulkusflüssigkeiten beweisen. E-Zigaretten-Konsumenten haben im Vergleich zu Nichtrauchern ebenfalls signifikant höhere Konzentrationen an IL-1 β und MMP-9 in der periimplantären Sulkusflüssigkeit (365). Fraglich ist jedoch, wieso E-Zigaretten-Konsumenten keine signifikante Korrelation zwischen Knochenatrophie und dem MMP-9 aufzeigen, da doch eine ähnliche Reaktivität der Sauerstoffradikale belegt werden kann (31, 440). Vermehren et al. registrieren in einer experimentellen Versuchsreihe, dass E-Zigaretten zu einer geringeren Bildung von ROS führen als Zigaretten (18). Die unterschiedliche Menge an ROS zwischen Zigaretten und Verdampfern lässt daher Raum für Spekulationen.

5.1.7. Bleeding on Probing

Der Blutungsindex BOP ist der primäre Untersuchungsparameter in dieser Arbeit. Die Messung und Berechnung des BOPs wurden im zweiten Kapitel detailliert behandelt. Das BOP gilt im klinischen Alltag als früher Marker für Gingivitiden und Parodontitiden (455). Lang et al. analysieren den BOP bei Nichtrauchern und schlussfolgern diesbezüglich: „Während eine diagnostische Empfindlichkeit (*sensitivity*) von nur 29 % für häufig vorkommendes Bluten beim Sondieren (BOP) berechnet wurde, betrug die Spezifität (*specificity*) 88 %. Die Tatsache, dass der positive Voraussagewert (*predictive value*) für die Progression der Läsion nur 6 %, der negative Voraussagewert (*predictive value*) dagegen 98 % betrug, bedeutet, dass die andauernde Abwesenheit von ‚Bluten beim Sondieren‘ ein zuverlässiger Prädiktor für die Erhaltung der parodontalen Gesundheit ist (331).“ Sobald aber die Probanden regelmäßig Zigaretten, E-Zigaretten oder ähnliche Inhalationsprodukte konsumieren, ist die Spezifität sowie der Voraussagewert des BOPs zu hinterfragen. Der BOP wird in vier Studien untersucht.

Die Analyse der Studien ergibt, dass das BOP bei Nichtrauchern im Vergleich zu den Rauchern signifikant höher ist (363-366, 428). Begründet wird die geringere Blutung bei Rauchern mit den vasokonstriktorisches Effekten des Nikotins (214, 456). Dennoch herrscht in Bezug auf die gefäßverengenden Auswirkungen Uneinigkeit bei den Autoren, denn experimentelle Studien weisen - gegensätzlich zum angenommenen

Effekt - auf eine kurzweilige Zunahme des Blutflusses durch den Einsatz von Nikotin hin (242-244, 457, 458). Entscheidend für die Blutungsstimulation ist die Konzentration des Alkaloids (245). Trotzdem lässt ein langfristiger und starker Tabakkonsum eine Reduktion der Blutungserscheinung präliminieren (455). Bekräftigt wird dies durch eine niedrigere gingivale Sauerstoffsättigung und einer schlechteren Mikrozirkulation bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (459). Ein wichtiger Aspekt zur Beurteilung der Sättigung und Mikrozirkulation ist die Gefäßverteilung im Gewebe. Eine Abnahme der Gefäßdichte würde beispielsweise die gestörte Mikrozirkulation erklären. Rifai et al. stellen jedoch keine Veränderung der Gefäßzahl, sondern nur eine kapilläre Umverteilung im Gewebe bei Rauchern fest (460). Dieses Resultat steht in Einklang mit den Ergebnissen weiterer Studien (461, 462). Wenn keine Veränderung der Gefäßdichte zu vernehmen ist, dann liegt die Ursache eines geringeren Blutflusses wahrscheinlich in einer strukturellen und funktionellen Veränderung der Gefäße. Die Untersuchung größerer Gefäße zeigte in früheren Studien bereits eine konsumassoziierte Veränderung der Gefäßpermeabilität und endothelialen Struktur (249). Letztlich birgt Rauchen die Gefahr einer endothelialen Dysfunktion, so heißt es in einer Veröffentlichung von Mavropoulos et al. (241). Möglicherweise ist dies auch auf periphere bzw. kapilläre Gefäße zu beziehen. Spekulativ können durch die Dysfunktion auch weniger Immunzellen zum Entzündungsort rekrutiert werden, sodass eine Immunabwehr reduziert wird oder gar ausbleibt. Kurz zusammengefasst, kann das Nikotin eine konzentrationsabhängige kurzweilige Hyperämie verursachen. Starker Tabakkonsum führt allerdings, basierend auf einer schlechteren Mikrozirkulation, zu einer Reduktion der Blutung und Sauerstoffsättigung im Gewebe. Dabei ist vermutlich die Umverteilung der Gefäße sowie das endotheliale Remodeling als Begründung dafür zu sehen. Für das Screening ist entscheidend, dass ein niedrigeres Blutungsverhalten nicht sofort mit einem gesünderen Parodontium gleichzusetzen ist, da das Nikotin das *Bleeding on Probing* maskieren könnte (369, 457). Die Blutung hat in diesem Fall eine Indikatorfunktion für das Fachpersonal. Wenn diese Anzeichen für den Patienten und das zahnärztliche Personal ausbleiben, ist mit einer Beeinträchtigung in Diagnostik und Therapie in der Klinik zu rechnen.

Der Vergleich von E-Zigaretten-Nutzern und Rauchern hebt in den Studien keine signifikanten Unterschiede hervor (363-366, 428). In der Metaanalyse ist zwar die Chance auf eine Blutung bei E-Zigaretten-Konsumenten 0,22fach geringer als bei Rauchern, dennoch ist keine signifikante Differenz wahrzunehmen ($p = 0,16$).

Angelehnt an frühere Literatur, ist auch hier mutmaßlich von einer nikotinimmanenten Hypoämie auszugehen, zumindest in Bezug auf die Rauchergruppe (6, 245, 442, 457, 463). Die Nikotinkonzentrationen und Inhaltsstoffe der E-Liquids sind in den Veröffentlichungen, bis auf dieser von BinShabaib et al., nicht angegeben. Ebenfalls sind den Studien keine Informationen über die Modelle der E-Zigaretten zu entnehmen. Die Metaregression pointiert des Weiteren zwei wichtige Parameter, welche sich signifikant auf das errechnete OR auswirken. Einerseits kann das Alter der Raucher eine positive Auswirkung auf das OR ausüben ($p = 0,047$). Die Wahrscheinlichkeit einer Blutung bei Rauchern sinkt und führt somit zu einer Angleichung von Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten. Dies hebt nochmals hervor, dass im höheren Alter die Mikrozirkulation und Regeneration beeinträchtigt wird (393-397). Die Raucher haben in den meisten Publikationen das höchste Alter (361, 363, 364, 366). Andererseits hat ein täglicher Konsum von Verdampfern einen negativen Einfluss auf das OR ($p = 0,037$). Die Wahrscheinlichkeit einer Blutung bei E-Zigaretten-Konsumenten nimmt ab. Dies verdeutlicht, dass ein zunehmender Konsum von E-Zigaretten, den gingivalen Blutfluss reduziert und zunehmend die Frühdiagnostik einer möglichen Inflammation inhibiert. Das Problem jedoch, welches für eine Vergleichbarkeit der Gruppen, als auch der Probanden untereinander entsteht, ist das weder gleiche Liquids noch gleiche E-Zigarettenmodelle verwendet werden. Wie in früheren Kapiteln beschrieben, herrscht keine Produktstandardisierung in der Produktion der E-Zigaretten, weshalb sowohl Diskrepanzen zwischen verschiedenen Modellen und Liquids als auch innerhalb der gleichen Charge zu erwarten sind (57, 58, 71). Weitere Parameter können sich außerdem entscheidend auf die Resultate auswirken und zu Verzerrungen führen: Einstellungsparameter (83), Zugtopografie (84-87) und Nikotinabgaben (37).

Die inkludierten Studien, wie auch die Metaanalyse ($p = 0,000$) betonen, dass Nichtraucher ein signifikant höheres BOP manifestieren als E-Zigaretten-Konsumenten (OR: 0,00) (363-366, 428). Außer dem Nikotin, können zur Explikation der Resultate noch weitere Faktoren herangezogen werden. Die da wären beispielsweise probandenbezogene Faktoren, welche sich entscheidend auf das Blutungsverhalten auswirken und zum anderen behandlerbezogene Faktoren, welche die Messung des BOPs beeinflussen. Bezüglich der patientenbezogenen Faktoren ist zu beachten, dass E-Zigaretten-Nutzer meist eine bessere Mundhygiene belegen als Nichtraucher. Die E-Zigaretten-Konsumenten dominieren in der Studie von ArRejaie

et al. mit der höchsten Putzfrequenz (365). Ein differenziertes Putzverhalten kann sich entscheidend auf das Risiko einer Blutung und einer parodontalen Problematik auswirken und folglich die Vergleichbarkeit beider Gruppen in Frage stellen. Diesbezüglich wäre es auch interessant zu wissen, ob ein Zusammenhang zwischen sozioökonomischen Faktoren und dem Putzverhalten der Studienteilnehmer persistiert. Den Studien können keine Informationen entnommen werden. Es kann aber spekuliert werden, dass Probanden aus sozial schwächeren Verhältnissen oder mit geringer Bildung tendenziell weniger auf ihre orale Gesundheit Acht geben. Probanden aus sozial defavorisierten Verhältnissen hätten spekulativ ein höheres BOP. Ein weiterer Aspekt, welcher schon mehrfach genannt wird, ist das Alter der Probanden. Bei jüngeren Patienten kann in der Regel eine bessere Immunabwehr konstatiert werden wie bei älteren Patienten. So sind in nahezu allen Studien die E-Zigaretten-Konsumenten die jüngsten Probanden. Der Sexualdimorphismus kann, wie bereits oben angesprochen, ebenfalls mutmaßlich zu Differenzen führen. Hierbei werden in den eingeschlossenen Studien überwiegend Männer untersucht. Lediglich BinShabaib et al. haben einen geringen Anteil an Frauen inkludiert: Unter den Nichtrauchern sind 13 % Frauen und 87 % Männer und unter den E-Zigaretten-Konsumenten sind 5 % Frauen und 95 % Männer. Der weibliche Anteil ist jedoch so gering, dass auf keine Kausalität geschlossen werden kann (364). Zu den behandlerbezogenen Faktoren zählt der Sondierungsdruck des Behandlers während der Messungen, welcher sowohl in falsch positiven als auch in falsch negativen Werten resultieren kann. Ein falsch positives BOP ist meist Ergebnis eines mechanischen Traumas und entsteht in Folge eines hohen Sondierungsdruckes ($> 0,25$ Newton) (464). Es herrscht nachweislich eine lineare Korrelation zwischen der Sondierungskraft und dem BOP (464). Ein falsch negatives BOP kann insbesondere an tiefen Taschen entstehen, wo die sulkuläre Blutung schwerer an die Oberfläche dringt (331). Ein Problem, welches sich bei der Anwendung des BOPs abzeichnet, ist, dass die Diagnostik des BOP visuell erfolgt. Somit kann eine punktuelle und sehr leichte Blutung vom Behandler missachtet werden und auch hier zu falsch negativen Resultaten führen.

Die Anwendung des Funnel Plots macht in dieser Metaanalyse deutlich, dass beim Vergleich beider Gruppen *Publication Bias* vorliegen und zu einer Verzerrung des Ergebnisses verleiten können. Doch nach Anwendung der Trim-and-Fill-Methode wird trotzdem ein signifikanter Unterschied ($p = 0,000$) beider Gruppen (OR: 0,01)

ersichtlich. Die Metaregression legt des Weiteren nahe, dass einzig die Dauer des E-Zigarettenkonsums sich signifikant positiv auf das OR auswirkt ($p = 0,004$). Dies würde bedeuten, dass die Chance auf eine Blutung bei E-Zigaretten-Konsumenten höher wird. Das Ergebnis ist allerdings nicht rational und möglicherweise durch die *Publication Bias* oder möglichen Fehlerquellen zu begründen.

Aus den Ergebnissen dieser Dissertation lässt sich schlussfolgern, dass die E-Zigarette nicht als gesündere Alternative zum Rauchen betrachtet werden kann. Die Metaanalyse ergibt keinen signifikanten Unterschied beider Inhalationsprodukte, obwohl sich ein klarer Unterschied hinsichtlich der Konsumjahre der Probanden abzeichnet. Ein Mangel an Informationen sowie die Tatsache, dass es sich bei den inkludierten Studien um nicht-randomisierte Publikationen handelt, lässt eine Interpretation der Resultate nur begrenzt zu. So fehlen Angaben zu den Liquids, Modellen und Nikotinkonzentrationen der E-Zigarette. Zusätzlich ist die Gleichstellung von Zähnen (361, 363, 366) und Implantaten (365) in dieser Dissertation nicht ganz zulässig. Weitere Parameter, welche sich auf die Objektivität der Studien auswirken, sind die Zuverlässigkeit der Patientenangaben bezüglich ihres Konsumverhaltens, der Sondierungsdruck (331, 464) und die visuelle Diagnostik der Behandler. Hinzu kommen Faktoren wie die Compliance der Patienten, die Mundhygiene (381, 383-385), sozioökonomische Faktoren und der Sexualdimorphismus (431-433). Aus der Dissertation erschließt sich auch, dass nicht nur das Nikotin, sondern auch andere Inhaltsstoffe der E-Zigarette wesentlich zur Gefährdung der oralen Gesundheit beitragen können. Insgesamt ist die Zuverlässigkeit des BOPs als diagnostisches Mittel zu hinterfragen, da es durch Nikotin zu Maskierungen der Blutungserscheinungen kommen kann. Daraus resultiert, dass das BOP nicht als alleiniger Indikator zur adäquaten Beurteilung des parodontalen Status des Patienten herangezogen werden darf.

6. Zusammenfassung

Hintergrund Den Trend eines gesünderen Lebensstils, welchen vor allem junge Menschen heutzutage verfolgen, macht sich die Industrie zu Nutze und präsentiert eine gesunde Alternative zur Rauchentwöhnung: elektronische (E-) Zigaretten. Aufgrund dessen, dass besonders pulmonale und orale Risiken mit einem Rauchverhalten einhergehen, wird in dieser Dissertation die orale Gesundheit bei E-Zigaretten-Konsumenten untersucht. Eine simultane Betrachtung von Rauchern und E-Zigaretten-Konsumenten ermöglicht eine Aussage darüber, ob E-Zigaretten sich weniger schädlich auf die orale Gesundheit auswirken. Am Beispiel des *Bleeding on Probing* (Blutung bei Sondierung), einem Indikator für parodontale Degeneration, wird die orale Gesundheit beider Konsumentengruppen verglichen.

Material und Methoden Eine systematische MEDLINE Recherche wurde durchgeführt, um klinische Studien auf deutscher und englischer Sprache im Zeitraum von 2006 bis 2019 zu finden, welche den Vergleich von E-Zigaretten-Konsumenten, Nichtrauchern und Rauchern in Bezug auf die orale Gesundheit untersuchten. Ergänzt wurde die Recherche durch Literaturanhangssuche und Handsuche. Obligatorische Einschlusskriterien waren die Untersuchung der drei genannten Gruppen (Raucher, E-Zigaretten-Konsumenten, Nichtraucher) und deren klinischer Vergleich hinsichtlich ihrer oralen Gesundheit, insbesondere des BOPs. Die Qualität der Studien wurde dann mittels Evidenzgradeinteilungen, Güteklassifikationen und der Newcastle-Ottawa Skala bewertet. Inkludierte Studien wurden einer Heterogenitätsanalyse unterzogen und es wurde unter Berücksichtigung von Bias eine Metaanalyse mit anschließender Meta-Regression durchgeführt.

Ergebnisse Nach Sichtung der Abstracts konnten aus 916 Publikationen, initial 13 Studien gefunden werden. Nach weiterer Selektion konnten acht Studien (mit 98 535 Probanden) mit Berücksichtigung der Einschlusskriterien für die systematische Literaturübersicht inkludiert werden, wovon vier Studien mit 432 Probanden Eingang in die Metaanalyse fanden. Die vier nicht-randomisierten Studien erhielten nur die Evidenzgrade IIa (n = 3) und IIb (n = 1). Die E-Zigaretten-Nutzer zeigten im Vergleich zu Tabakkonsumenten ein nicht-signifikantes Risiko an *Bleeding on Probing* (p = 0,16). Für den Vergleich von Tabak- und E-Zigaretten konnte durch den Trim-and-Fill-Algorithmus ein *Publication Bias* ausgeschlossen werden. Die Metaregression

dokumentierte einen signifikant positiven Effekt des Alters der Raucher auf die gepoolte Effektgröße ($p = 0,048$). Dies würde bedeuten, dass das steigende Alter der Raucher die Wahrscheinlichkeit einer Blutung sinken lässt. Ein täglicher Dampfkonsument offenbarte einen signifikant negativen Effekt auf die gepoolte Effektgröße, was mit einem niedrigeren *Bleeding on Probing* bei stärkerem E-Zigarettenkonsum einhergeht ($p = 0,037$). Im Vergleich zu den Nichtrauchern, zeichnete sich bei E-Zigaretten-Konsumenten ein signifikant niedrigeres Risiko einer Blutung ab ($p < 0,00$). Der Vergleich beider Gruppen wies *Publication Bias* auf. Doch trotz Anwendung der Trim-and-Fill-Methode belegten die E-Zigaretten-Konsumenten ein signifikant niedrigeres Blutungsverhalten ($p < 0,01$). Die Dauer des Konsums wirkte sich positiv auf die Effektgröße aus ($p = 0,004$). Die Wahrscheinlichkeit einer Blutung würde demnach steigen. Dies ist allerdings bisher nicht wissenschaftlich zu erklären.

Schlussfolgerung Die E-Zigarette zeigt bezüglich der oralen Gesundheit keine signifikante Differenz zur konventionellen Zigarette und kann deshalb in diesem Kontext nicht als gesündere Alternative eingestuft werden. Für die gesundheitlichen Risiken ist potenziell nicht nur das Nikotin, sondern auch andere Inhaltsstoffe des Liquids verantwortlich.

7. Literaturverzeichnis

1. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):e50-103.
2. Rendu F, Peoc'h K, Berlin I, Thomas D, Launay JM. Smoking related diseases: the central role of monoamine oxidase. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(1):136-47.
3. Walter C, Saxer UP, Bornstein MM, Klingler K, Ramseier CA. [Impact of tobacco use on the periodontium--an update (I)--Part 1: Epidemiologic und pathogenetic aspects of tobacco-related periodontal diseases]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2007;117(1):45-60.
4. Musk AW, de Klerk NH. History of tobacco and health. *Respirology.* 2003;8(3):286-90.
5. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidro E, Preshaw PM, Walter C, et al. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J.* 2010;60(1):7-30.
6. Tatullo M, Gentile S, Paduano F, Santacroce L, Marrelli M. Crosstalk between oral and general health status in e-smokers. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(49):e5589.
7. Schenk M, Schaller K, Pötschke-Langer M. Tabakrauch- ein Giftgemisch. *Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (Hrsg).* 2008:2.
8. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, Ma J, Kim JH, Sudini K, et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116861.
9. Schwendicke F, Dorfer CE, Meier T. Global smoking-attributable burden of periodontal disease in 186 countries in the year 2015. *J Clin Periodontol.* 2018;45(1):2-14.
10. In: Eaton DL, Kwan LY, Stratton K, editors. *Public Health Consequences of E-Cigarettes.* Washington (DC)2018.
11. Physicians RCo. Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction. 28. April 2106.
12. Sundar IK, Javed F, Romanos GE, Rahman I. E-cigarettes and flavorings induce inflammatory and pro-senescence responses in oral epithelial cells and periodontal fibroblasts. *Oncotarget.* 2016;7(47):77196-204.
13. Bergström J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. 1989.
14. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol.* 1995;66(1):23-9.
15. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994;65(3):260-7.
16. Chiquet M, Katsaros C, Klefsas D. Multiple functions of gingival and mucoperiosteal fibroblasts in oral wound healing and repair. *Periodontol* 2000. 2015;68(1):21-40.
17. Semlali A, Chakir J, Rouabhia M. Effects of whole cigarette smoke on human gingival fibroblast adhesion, growth, and migration. *J Toxicol Environ Health A.* 2011;74(13):848-62.

18. Vermehren MF, Wiesmann N, Deschner J, Brieger J, Al-Nawas B, Kammerer PW. Comparative analysis of the impact of e-cigarette vapor and cigarette smoke on human gingival fibroblasts. *Toxicol In Vitro*. 2020;69:105005.
19. Gilbert HA. Smokeless non-tobacco cigarette. Google Patents; 1965.
20. Boseley S. Hon Lik invented the e-cigarette to quit smoking—But now he’s a dual user. *The Guardian*. 2015;19.
21. Dutra LM, Grana R, Glantz SA. Philip Morris research on precursors to the modern e-cigarette since 1990. *Tob Control*. 2017;26(e2):e97-e105.
22. (VdeH) VdeeV. Fakten zur E-Zigarette VdeH; 2020 [Available from: <https://vdeh.de/wp-content/uploads/2020/05/VdeH-Faktenreport-E-Zigarette-2020.pdf>].
23. E-Zigarettenmarkt: Kontinuierliches Wachstum auf hohem Niveau: Bündnis für tabakfreien Genuss e.V.; 2018 [Available from: <https://www.tabakfreiergenuss.org/e-zigarettenmarkt-kontinuierliches-wachstum-auf-hohem-niveau/>].
24. Prevention CfDCa. Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products 2020 [Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html].
25. Verdampfer wechseln – wie, wann und wie oft Verdampferkopf austauschen? [Available from: <https://www.innocigs.com/blog/verdampfer-und-verdampferkopf-wechseln-anleitung/>].
26. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, Matthay MA, Gotts JE. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(2):L193-L206.
27. Gaur S, Agnihotri R. Health Effects of Trace Metals in Electronic Cigarette Aerosols-a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res*. 2019;188(2):295-315.
28. Williams M, Bozhilov K, Ghai S, Talbot P. Elements including metals in the atomizer and aerosol of disposable electronic cigarettes and electronic hookahs. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175430.
29. Williams M, To A, Bozhilov K, Talbot P. Strategies to Reduce Tin and Other Metals in Electronic Cigarette Aerosol. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138933.
30. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One*. 2013;8(3):e57987.
31. Lerner CA, Sundar IK, Watson RM, Elder A, Jones R, Done D, et al. Environmental health hazards of e-cigarettes and their components: Oxidants and copper in e-cigarette aerosols. *Environ Pollut*. 2015;198:100-7.
32. Palazzolo DL, Crow AP, Nelson JM, Johnson RA. Trace Metals Derived from Electronic Cigarette (ECIG) Generated Aerosol: Potential Problem of ECIG Devices That Contain Nickel. *Front Physiol*. 2016;7:663.
33. Bundestag & Bundesrat. Gesetz zur Umsetzung der Richtlinie über Tabakerzeugnisse und verwandte Erzeugnisse. *Bundesgesetzblatt Teil I Nr 15*. 2016:569–84.
34. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft & Bundesministerium für Wirtschaft und Energie. Verordnung zur Umsetzung der Richtlinie über Tabakerzeugnisse und verwandte Erzeugnisse. *Bundesgesetzblatt Teil I Nr 20*. 2016:980-93.
35. Schaller K, Kahnert S, Mons U. E-Zigaretten. Fakten zum Rauchen. *Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg) 2018:3*.
36. Williams M, Talbot P. Design Features in Multiple Generations of Electronic Cigarette Atomizers. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16).
37. Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K. Protocol proposal for, and evaluation of, consistency in nicotine delivery from the liquid to the aerosol of

- electronic cigarettes atomizers: regulatory implications. *Addiction*. 2016;111(6):1069-76.
38. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation*. 2014;129(19):1972-86.
39. Hess CA, Olmedo P, Navas-Acien A, Goessler W, Cohen JE, Rule AM. E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals. *Environ Res*. 2017;152:221-5.
40. Olmedo P, Goessler W, Tanda S, Grau-Perez M, Jarmul S, Aherrera A, et al. Metal Concentrations in e-Cigarette Liquid and Aerosol Samples: The Contribution of Metallic Coils. *Environ Health Perspect*. 2018;126(2):027010.
41. Cooke A, Fergeson J, Bulkhi A, Casale TB. The Electronic Cigarette: The Good, the Bad, and the Ugly. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(4):498-505.
42. Clapp PW, Jaspers I. Electronic Cigarettes: Their Constituents and Potential Links to Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(11):79.
43. Omaiye EE, McWhirter KJ, Luo W, Pankow JF, Talbot P. High-Nicotine Electronic Cigarette Products: Toxicity of JUUL Fluids and Aerosols Correlates Strongly with Nicotine and Some Flavor Chemical Concentrations. *Chem Res Toxicol*. 2019;32(6):1058-69.
44. Kavuluru R, Han S, Hahn EJ. On the popularity of the USB flash drive-shaped electronic cigarette Juul. *Tob Control*. 2019;28(1):110-2.
45. Brown CJ, Cheng JM. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control*. 2014;23 Suppl 2:ii4-10.
46. Lide R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 86. Auflage. Taylor & Francis, Boca Raton. 2004;2005:14-7.
47. Friedrich W, Beckmann H-W. *Friedrich Tabellenbuch Elektrotechnik, Elektronik: mathematische und physikalische Grundlagen; Steuerungs-, Regelung-, Messtechnik; Signalverarbeitung und Computertechnik; Installations- und Lichttechnik; Leistungselektronik; Technisches Zeichnen, Technische Kommunikation; Arbeits- und Umweltschutz, Schutzbestimmungen und Prüfungen*: Bildungsverl. EINS; 2007.
48. Kosmider L, Sobczak A, Fik M, Knysak J, Zaciera M, Kurek J, et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res*. 2014;16(10):1319-26.
49. Sleiman M, Logue JM, Montesinos VN, Russell ML, Litter MI, Gundel LA, et al. Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting the Release of Harmful Chemicals. *Environ Sci Technol*. 2016;50(17):9644-51.
50. Wang P, Chen W, Liao J, Matsuo T, Ito K, Fowles J, et al. A Device-Independent Evaluation of Carbonyl Emissions from Heated Electronic Cigarette Solvents. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169811.
51. Geiss O, Bianchi I, Barrero-Moreno J. Correlation of volatile carbonyl yields emitted by e-cigarettes with the temperature of the heating coil and the perceived sensorial quality of the generated vapours. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(3):268-77.
52. Goniewicz ML, Knysak J, Kosmider L, Zaciera M, Kurek J, Sobczak A, et al. Assessment of electronic cigarettes as a source of exposure to acrolein. 2013.
53. Stevens JF, Maier CS. Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(1):7-25.
54. Goverman J, Schulz JT. Thigh burns from exploding E-cigarette. *Burns*. 2016;42(7):1618.

55. Nicoll KJ, Rose AM, Khan MA, Quaba O, Lowrie AG. Thigh burns from exploding e-cigarette lithium ion batteries: First case series. *Burns*. 2016;42(4):e42-6.
56. Etter JF. A longitudinal study of cotinine in long-term daily users of e-cigarettes. *Drug Alcohol Depend*. 2016;160:218-21.
57. Bundesinstitut für Risikobewertung. Liquids von E-Zigaretten können die Gesundheit beeinträchtigen. Stellungnahme Nr 016/2012. 2013 11.
58. Williams M, Talbot P. Variability among electronic cigarettes in the pressure drop, airflow rate, and aerosol production. *Nicotine Tob Res*. 2011;13(12):1276-83.
59. Lebensmittelsicherheit BfV. E-Zigaretten und E-Liquids [Available from: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/03_Verbraucherprodukte/02_Verbraucher/05_Tabakerzeugnisse/04_EZigaretten_ELiquids/bgs_EZigaretten_ELiquids_Tabakerzeugnisse_node.html].
60. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Zulassung von Zusatzstoffen zu Lebensmitteln zu technologischen Zwecken (Zusatzstoff- Zulassungsverordnung - ZZuV). 1998.
61. LaKind JS, McKenna EA, Hubner RP, Tardiff RG. A review of the comparative mammalian toxicity of ethylene glycol and propylene glycol. *Crit Rev Toxicol*. 1999;29(4):331-65.
62. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. Seventeenth report of the joint FAO/WHO expert committee of food additives. 1974:42.
63. Schaller K, Ruppert L, Kahnert S, Bethke C, Nair U, Pötschke-Langer M. Elektrische Zigaretten – ein Überblick Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg) 2013.
64. Schmidt RF, Thews G, Lang F. *Physiologie des Menschen*, 28. Aufl. Springer-Verlag Berlin/Heidelberg/New York; 2000.
65. Werley MS, McDonald P, Lilly P, Kirkpatrick D, Wallery J, Byron P, et al. Non-clinical safety and pharmacokinetic evaluations of propylene glycol aerosol in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. *Toxicology*. 2011;287(1-3):76-90.
66. Wieslander G, Norback D, Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med*. 2001;58(10):649-55.
67. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest*. 2012;141(6):1400-6.
68. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest*. 2012;141(4):1110-3.
69. Zhu SH, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control*. 2014;23 Suppl 3:iii3-9.
70. Ramoa CP, Eissenberg T, Sahingur SE. Increasing popularity of waterpipe tobacco smoking and electronic cigarette use: Implications for oral healthcare. *J Periodontal Res*. 2017;52(5):813-23.
71. Willershausen I, Wolf T, Weyer V, Sader R, Ghanaati S, Willershausen B. Influence of E-smoking liquids on human periodontal ligament fibroblasts. *Head Face Med*. 2014;10:39.
72. Behar RZ, Davis B, Wang Y, Bahl V, Lin S, Talbot P. Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids. *Toxicol In Vitro*. 2014;28(2):198-208.

73. Romagna G, Alliffranchini E, Bocchietto E, Todeschi S, Esposito M, Farsalinos KE. Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhal Toxicol.* 2013;25(6):354-61.
74. Kosmider L, Sobczak A, Prokopowicz A, Kurek J, Zacierka M, Knysak J, et al. Cherry-flavoured electronic cigarettes expose users to the inhalation irritant, benzaldehyde. *Thorax.* 2016;71(4):376-7.
75. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of Electronic Cigarettes on the Cardiovascular System. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9).
76. Suter MA, Mastrobattista J, Sachs M, Aagaard K. Is there evidence for potential harm of electronic cigarette use in pregnancy? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(3):186-95.
77. Golli NE, Jrad-Lamine A, Neffati H, Dkhili H, Rahali D, Dallagi Y, et al. Impact of e-cigarette refill liquid exposure on rat kidney. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;77:109-16.
78. Kaiser MA, Villalba H, Prasad S, Liles T, Sifat AE, Sajja RK, et al. Offsetting the impact of smoking and e-cigarette vaping on the cerebrovascular system and stroke injury: Is Metformin a viable countermeasure? *Redox Biol.* 2017;13:353-62.
79. Clair C, Bitton A, Meigs JB, Rigotti NA. Relationships of cotinine and self-reported cigarette smoking with hemoglobin A1c in the U.S.: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2250-5.
80. Cho JH, Paik SY. Association between Electronic Cigarette Use and Asthma among High School Students in South Korea. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151022.
81. Chaffee BW. Electronic Cigarettes: Trends, Health Effects and Advising Patients Amid Uncertainty. *J Calif Dent Assoc.* 2019;47(2):85-92.
82. Main JH, Lecavalier DR. Smokeless tobacco and oral disease. A review. *J Can Dent Assoc.* 1988;54(8):586-91.
83. Gillman IG, Kistler KA, Stewart EW, Paolantonio AR. Effect of variable power levels on the yield of total aerosol mass and formation of aldehydes in e-cigarette aerosols. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;75:58-65.
84. Behar RZ, Hua M, Talbot P. Puffing topography and nicotine intake of electronic cigarette users. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117222.
85. Talih S, Balhas Z, Eissenberg T, Salman R, Karaoghlanian N, El Hellani A, et al. Effects of user puff topography, device voltage, and liquid nicotine concentration on electronic cigarette nicotine yield: measurements and model predictions. *Nicotine Tob Res.* 2015;17(2):150-7.
86. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control.* 2014;23 Suppl 2:ii36-40.
87. DeVito EE, Krishnan-Sarin S. E-cigarettes: Impact of E-Liquid Components and Device Characteristics on Nicotine Exposure. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(4):438-59.
88. Cho JH. The association between electronic-cigarette use and self-reported oral symptoms including cracked or broken teeth and tongue and/or inside-cheek pain among adolescents: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180506.
89. Norton KJ, June KM, O'Connor RJ. Initial puffing behaviors and subjective responses differ between an electronic nicotine delivery system and traditional cigarettes. *Tob Induc Dis.* 2014;12(1):17.
90. Trtchounian A, Williams M, Talbot P. Conventional and electronic cigarettes (e-cigarettes) have different smoking characteristics. *Nicotine Tob Res.* 2010;12(9):905-12.

91. Batra A, Kiefer F, Andreas S, Gohlke H, Klein M, Kotz D, et al. S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“. Sucht. 2021.
92. Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O, Forster C, Branscheid D, Aufderheide M. Evaluation of E-cigarette liquid vapor and mainstream cigarette smoke after direct exposure of primary human bronchial epithelial cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(4):3915-25.
93. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116732.
94. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*: Springer Berlin Heidelberg; 2007.
95. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism*. 2000;49(2):3-8.
96. Henricks PA, Nijkamp FP. Reactive oxygen species as mediators in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14(6):409-20.
97. Haddad C, Salman R, El-Hellani A, Talih S, Shihadeh A, Saliba NA. Reactive Oxygen Species Emissions from Supra- and Sub-Ohm Electronic Cigarettes. *J Anal Toxicol*. 2019;43(1):45-50.
98. Margham J, McAdam K, Forster M, Liu C, Wright C, Mariner D, et al. Chemical Composition of Aerosol from an E-Cigarette: A Quantitative Comparison with Cigarette Smoke. *Chem Res Toxicol*. 2016;29(10):1662-78.
99. Mikheev VB, Brinkman MC, Granville CA, Gordon SM, Clark PI. Real-Time Measurement of Electronic Cigarette Aerosol Size Distribution and Metals Content Analysis. *Nicotine Tob Res*. 2016;18(9):1895-902.
100. Pisinger C, Dossing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med*. 2014;69:248-60.
101. Yamada H, Bishnoi M, Keijzers KF, van Tuijl IA, Small E, Shah HP, et al. Preadolescent tobacco smoke exposure leads to acute nicotine dependence but does not affect the rewarding effects of nicotine or nicotine withdrawal in adulthood in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;95(4):401-9.
102. Dutra LM, Glantz SA. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among U.S. adolescents: a cross-sectional study. *JAMA Pediatr*. 2014;168(7):610-7.
103. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(2):67-86.
104. Ponzoni L, Moretti M, Sala M, Fasoli F, Mucchiello V, Lucini V, et al. Different physiological and behavioural effects of e-cigarette vapour and cigarette smoke in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(10):1775-86.
105. Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, Abdel-Halim SM, Kiessling A, Mobarrez F, et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis*. 2016;255:179-85.
106. Teng J, Dwyer KM, Hill P, See E, Ekinici EI, Jerums G, et al. Spectrum of renal disease in diabetes. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(9):528-36.
107. Schaller K, Pötschke-Langer M, Geisel C, Reichart PA, Reichert TE, Oesterreich D, et al. *Rauchen und Mundgesundheit*. Bundeszahnärztekammer
108. Hausteil K-O. Fritz Lickint (1898-1960)–Ein Leben als Aufklärer über die Gefahren des Tabaks. *Suchtmed*. 2004;6(3):249-55.
109. Mons U, Pust S, Pötschke-Langer M. *Frauen und Rauchen in Deutschland*. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg). 2008.

110. Gesundheitswissen S. Rauchen in Deutschland - Zahlen und Fakten 2020 [Available from: <https://www.stiftung-gesundheitswissen.de/presse/rauchen-deutschland-zahlen-und-fakten#:~:text=bis%2017.,etwa%2028%20Prozent%20der%20Bev%C3%B6lkerung>.
111. Zigarettverband D. Kennzahlen der Zigarettindustrie 2020 [updated 19.06.2020. Available from: <https://www.zigarettverband.de/themen/zahlen-und-fakten/kennzahlen>.
112. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005;57(1):79-115.
113. Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2001;158(2):257-67.
114. Mehlhorn S. Endotheliale Dysfunktion bei inhalativem Rauchen: Beeinflussbarkeit durch Nikotinkarenz und Gabe von Antioxidantien. 2013.
115. Raupach T, Schäfer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J.* 2006;27(4):386-92.
116. Nair U, Thielmann HW, Pötschke-Langer M. Kanzerogene im Tabakrauch. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg). 2009:2.
117. Nicotine and health. *Drug Ther Bull.* 2014;52(7):78-81.
118. Landgraf C. Die Auswirkungen von Nikotin und eines Nikotinentzugs auf polysomnographische und polysomnographische und polysomnographische und neuroendokrine Parameter endokrine Parameter endokrine Parameter.
119. Fischer S. Warum ist Kohlenmonoxid in Zigaretten? [Available from: <https://kohlenmonoxidmelder.net/warum-ist-kohlenmonoxid-in-zigaretten/>.
120. Zackstark. Kohlenmonoxid-Test (CO-Test) [Available from: https://ag.zackstark.ch/Media/Zackstark_Aargau/Dokumente/CO-Test_zackstark.pdf.
121. Sen S, Peltz C, Beard J, Zeno B. Recurrent carbon monoxide poisoning from cigarette smoking. *Am J Med Sci.* 2010;340(5):427-8.
122. Aronow WS. Cigarette smoking, carbon monoxide, nicotine, and coronary disease. *Prev Med.* 1975;4(2):95-9.
123. Neilsen BK, Aloï J, Sharma A. Acute Carbon Monoxide Poisoning Secondary to Cigarette Smoking in a 40-Year-Old Man: A Case Report. *Am J Addict.* 2019;28(5):413-5.
124. (RIVM) NiföGuU. Erhöhtes Gesundheitsrisiko durch Tabakzusatzstoffe: Glycerin. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg). 2012:2.
125. Neumüller O-A. Römpps Chemie-Lexikon; Franckh'sche Verlagshandlung W. Keller & Co, Stuttgart. 1988.
126. Miedaner T. Tabak—der heilige Rauch. Genusspflanzen: Springer; 2018. p. 217-39.
127. Drings P. Rauchen und Krebs. *Der Onkologe.* 2004;10(2):156-65.
128. Große-Ruyken F-J. Tabakrauch—Ursachen, Wirkungen, Auswege. Krankheitsverhütung und Früherkennung: Springer; 1993. p. 295-315.
129. Siemon G, Loddenkemper R, Raupach T, Schaller K, Pötschke-Langer M. Durch Rauchen und Passivrauchen verursachte Atemwegs- und Lungenerkrankungen. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg). 2008.
130. Pötschke-Langer M, Kahnert S, Schaller K, Viarisio V, Heidt C, Schunk S, et al. Tabakatlas Deutschland 2015. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg). 2015:91.
131. Bowler RP, Barnes PJ, Crapo JD. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2004;1(2):255-77.

132. Donohue JF. Still looking for answers in COPD. *Lancet*. 2005;365(9470):1518-20.
133. Robbins AS, Abbey DE, Lebowitz MD. Passive smoking and chronic respiratory disease symptoms in non-smoking adults. *Int J Epidemiol*. 1993;22(5):809-17.
134. Hausteil K-O, Groneberg D. *Tabakabhängigkeit: Gesundheitliche Schäden durch das Rauchen*: Springer-Verlag; 2008.
135. Bundesärztekammer AdWMF, (Hrsg.) KB. Nationale Versorgungsleitlinie COPD, Langfassung Version 1.3 2006 [updated 26.02.2007. Available from: <http://www.copd.versorgungsleitlinien.de/>
136. Bundesamt S. Todesursachen in Deutschland. Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen, 2006. 2007;Fachserie 12 Reihe 4.
137. Parmet S, Lynn C, Glass RM. Chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2003;290(17):2362-.
138. Raupach T, Nowak D, Hering T, Batra A, Andreas S. Rauchen und pneumologische Erkrankungen, positive Effekte der Tabakentwöhnung. *Pneumologie*. 2007;61(01):11-4.
139. Ahmed N, Maqsood A, Abduljabbar T, Vohra F. Tobacco Smoking a Potential Risk Factor in Transmission of COVID-19 Infection. *Pakistan journal of medical sciences*. 2020;36(Covid19-s4):S104-s7.
140. Holt PG, Keast D. Environmentally induced changes in immunological function: acute and chronic effects of inhalation of tobacco smoke and other atmospheric contaminants in man and experimental animals. *Bacteriol Rev*. 1977;41(1):205.
141. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2(5):372-7.
142. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 2017;8(1):268-84.
143. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Mann DL, Pankiw-Trost LK, et al. The effects of cigarette smoking on T cell subsets. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(6):1446-51.
144. Corre F, Lellouch J, Schwartz D. Smoking and leucocyte-counts: results of an epidemiological survey. *The Lancet*. 1971;298(7725):632-4.
145. Mili F, Flanders WD, Boring JR, Annett JL, Destefano F. The associations of race, cigarette smoking, and smoking cessation to measures of the immune system in middle-aged men. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991;59(2):187-200.
146. Yeung MC, Buncio AD. Leukocyte count, smoking, and lung function. *The American journal of medicine*. 1984;76(1):31-7.
147. McSharry C, Banham S, Lynch P, Boyd G. Antibody measurement in extrinsic allergic alveolitis. *Eur J Respir Dis*. 1984;65(4):259-65.
148. Andersen P, Pedersen O, Bach B, Bonde G. Serum antibodies and immunoglobulins in smokers and nonsmokers. *Clin Exp Immunol*. 1982;47(2):467.
149. Andersen P, Schønheyder H. Antibodies to hen and duck antigens in poultry workers. *Clin Exp Allergy*. 1984;14(5):421-8.
150. Sherrill DL, Halonen M, Burrows B. Relationships between total serum IgE, atopy, and smoking: a twenty-year follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(6):954-62.

151. Sherrill DL, Lebowitz MD, Halonen M, Barbee RA, Burrows B. Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(1):98-102.
152. Cervilla J, Prince M, Mann A. Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(5):622-6.
153. Woodward M. Is compulsory restriction of tar yield of cigarettes a worthwhile public health policy? *Am J Prev Med.* 2001;21(4):284-90.
154. Brook JS, Schuster E, Zhang C. Cigarette smoking and depressive symptoms: a longitudinal study of adolescents and young adults. *Psychol Rep.* 2004;95(1):159-66.
155. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement.* 2014;10(3 Suppl):S122-45.
156. Hill RD, Nilsson L-G, Nyberg L, Bäckman L. Cigarette smoking and cognitive performance in healthy Swedish adults. *Age Ageing.* 2003;32(5):548-50.
157. Marzilli TS, Hutcherson AB. Nicotine deprivation effects on the dissociated components of simple reaction time. *Percept Mot Skills.* 2002;94(3):985-95.
158. Dursun S, Kutcher S. Smoking, nicotine and psychiatric disorders: evidence for therapeutic role, controversies and implications for future research. *Med Hypotheses.* 1999;52(2):101-9.
159. Mancuso G, Warburton DM, Mélen M, Sherwood N, Tirelli E. Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;146(2):199-204.
160. Kassel JD, Unrod M. Smoking, anxiety, and attention: support for the role of nicotine in attentionally mediated anxiolysis. *J Abnorm Psychol.* 2000;109(1):161.
161. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet.* 2003;362(9387):847-52.
162. Hammond EC, Garfinkel L. Coronary heart disease, stroke, and aortic aneurysm: factors in the etiology. *Archives of Environmental Health: An International Journal.* 1969;19(2):167-82.
163. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 1994;309(6959):901-11.
164. Bhatnagar A. Cardiovascular pathophysiology of environmental pollutants. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286(2):H479-85.
165. Benowitz NL, Jacob P, 3rd, Jones RT, Rosenberg J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982;221(2):368-72.
166. Rhee MY, Na SH, Kim YK, Lee MM, Kim HY. Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20(6):637-41.
167. Conklin DJ, Schick S, Blaha MJ, Carll A, DeFilippis A, Ganz P, et al. Cardiovascular injury induced by tobacco products: assessment of risk factors and biomarkers of harm. A Tobacco Centers of Regulatory Science compilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(4):H801-H27.
168. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):585-91.

169. Campbell SC, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation—the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis*. 2008;201(2):225-35.
170. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J*. 1989;298(6676):784-8.
171. Krönig B, Raupach T, Schaller K, Pötschke-Langer M. Durch Rauchen und Passivrauchen verursachte Erkrankungen des Herzkreislaufsystems. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg). 2008.
172. Glick M, Williams DM, Kleinman DV, Vujcic M, Watt RG, Weyant RJ. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. *Int Dent J*. 2016;66(6):322-4.
173. Glick M, Williams DM, Kleinman DV, Vujcic M, Watt RG, Weyant RJ. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2017;151(2):229-31.
174. Baiju RM, Peter E, Varghese NO, Sivaram R. Oral Health and Quality of Life: Current Concepts. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2017;11(6):ZE21-ZE6.
175. Hescot P. The New Definition of Oral Health and Relationship between Oral Health and Quality of Life. *Chin J Dent Res*. 2017;20(4):189-92.
176. Arweiler NB, Netuschil L. The Oral Microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:45-60.
177. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol*. 2014;35(1):3-11.
178. Hasan A, Palmer RM. A clinical guide to periodontology: pathology of periodontal disease. *Br Dent J*. 2014;216(8):457-61.
179. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34(3):235-49.
180. Plagmann H-C. *Lehrbuch der Parodontologie*: Hanser; 1998.
181. Weber T. *Memorix Zahnmedizin*. Stuttgart: Thieme; 2009. 616 p.
182. Chen L, Wei B, Li J, Liu F, Xuan D, Xie B, et al. Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2010;81(3):364-71.
183. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR, Jr., Wallaschofski H, Nauck M, et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*. 2010;33(5):1037-43.
184. Demmer RT, Jacobs DR, Jr., Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1373-9.
185. Hayashida H, Kawasaki K, Yoshimura A, Kitamura M, Furugen R, Nakazato M, et al. Relationship between periodontal status and HbA1c in nondiabetics. *J Public Health Dent*. 2009;69(3):204-6.
186. Jansson H, Lindholm E, Lindh C, Groop L, Bratthall G. Type 2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. *J Clin Periodontol*. 2006;33(6):408-14.
187. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res*. 2004;83(6):485-90.

188. Beck JD, Offenbacher S. Orale Gesundheit und systemische Erkrankungen: Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen. SCHWEIZERISCHE MONATSSCHRIFT FÜR ZAHNHEILKUNDE. 2000;110(5):56-68.
189. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008;23(12):2079-86.
190. Lafon A, Pereira B, Dufour T, Rigouby V, Giroud M, Bejot Y, et al. Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol.* 2014;21(9):1155-61, e66-7.
191. Nascimento GG, Leite FR, Do LG, Peres KG, Correa MB, Demarco FF, et al. Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(6):495-505.
192. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):135 e1-7.
193. Loos BG, Papantonopoulos G, Jepsen S, Laine ML. What is the Contribution of Genetics to Periodontal Risk? *Dent Clin North Am.* 2015;59(4):761-80.
194. Vieira AR, Albandar JM. Role of genetic factors in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2014;65(1):92-106.
195. Chavarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7(2):107-27.
196. Chapple IL, Genco R, working group 2 of the joint EFPAAPw. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S106-12.
197. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991;62(2):123-31.
198. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2006;20(1):59-68.
199. Kowall B, Holtfreter B, Völzke H, Schipf S, Mundt T, Rathmann W, et al. Pre-diabetes and well-controlled diabetes are not associated with periodontal disease: the SHIP Trend Study. *J Clin Periodontol.* 2015;42(5):422-30.
200. Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, et al. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol.* 2007;34(4):294-8.
201. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30(3):182-92.
202. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):30-9.
203. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol.* 2005;32(7):708-13.
204. Sheiham A, Nicolau B. Evaluation of social and psychological factors in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2005;39:118-31.
205. Nociti FH, Jr., Casati MZ, Duarte PM. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2015;67(1):187-210.
206. John M, Micheelis W. Lebensqualitätsforschung in der Zahnmedizin: Konzepte, Erfahrungen und Perspektiven. Ein Überblick zur Forschungslandschaft IDZ-Information. 2000;4.

207. Pine CM, Harris R. Community oral health: Wright Oxford; 1997.
208. Girardi MR, Micheelis W. Zur subjektiven Bedeutung der Mundgesundheit. Materialien aus einer Intensivbefragung. Köln: IDZ; 1988.
209. Aktuelle Umfrage: So steht es um die Zahngesundheit der Deutschen [press release]. 2019.
210. Birner U. Fortschritte der interdisziplinären Streißforschung bei Funktionsstörungen des Kausystems. Köln: IDZ [Institut der Deutschen Zahnärzte]; 1994 20.06.1994.
211. Jervøe-Storm P-M, Eickholz P, Deinzer R. Halitosis Ursachen und Behandlung von Mundgeruch. Deutsche Gesellschaft für Parodontologie eV.
212. Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework. Community Dent Health. 1988;5:3-18.
213. Kerdvongbundit V, Wikesjö UM. Effect of smoking on periodontal health in molar teeth. J Periodontol. 2000;71(3):433-7.
214. Bergstrom J, Floderus-Myrhed B. Co-twin control study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors. Community Dent Oral Epidemiol. 1983;11(2):113-6.
215. Haber J. Cigarette smoking: a major risk factor for periodontitis. Compendium. 1994;15(8):1002, 4-8 passim; quiz 14.
216. Bergstrom J, Eliasson S. Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. J Periodontal Res. 1987;22(6):513-7.
217. Foronjy R, D'Armiento J. The Effect of Cigarette Smoke-derived Oxidants on the Inflammatory Response of the Lung. Clin Appl Immunol Rev. 2006;6(1):53-72.
218. Aziz AS, Kalekar MG, Suryakar AN, Benjamin T, Prakashan MJ, Ahmed BM, et al. Assessment of some biochemical oxidative stress markers in male smokers with chronic periodontitis. Indian J Clin Biochem. 2013;28(4):374-80.
219. Pasupathi P, Saravanan G, Farook J. Oxidative stress bio markers and antioxidant status in cigarette smokers compared to nonsmokers. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2009;1(3):55.
220. Mohan TA, Theagarayan P. Evaluation of total antioxidant levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. SRM Journal of Research in Dental Sciences. 2011;2(1):9.
221. Mizel SB. The interleukins 1. The FASEB journal. 1989;3(12):2379-88.
222. Roitt IM. Immunglobuline. Leitfaden der Immunologie: Springer; 1984. p. 19-41.
223. Kamma JJ, Giannopoulou C, Vasdekis VG, Mombelli A. Cytokine profile in gingival crevicular fluid of aggressive periodontitis: influence of smoking and stress. J Clin Periodontol. 2004;31(10):894-902.
224. Tarbiah N, Todd I, Tighe PJ, Fairclough LC. Cigarette smoking differentially affects immunoglobulin class levels in serum and saliva: An investigation and review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019;125(5):474-83.
225. De Stefani E, Oreggia F, Rivero S, Fierro L. Hand-rolled cigarette smoking and risk of cancer of the mouth, pharynx, and larynx. Cancer. 1992;70(3):679-82.
226. Sham A, Cheung L, Jin L, Corbet E. The effects of tobacco use on oral health. Hong Kong Medical Journal. 2003.
227. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. Mol Aspects Med. 2008;29(5):290-308.
228. Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. The Journal of Immunology. 2012;188(1):21-8.

229. Williams T. Prostaglandin E2, prostaglandin I2 and the vascular changes of inflammation. *Br J Pharmacol.* 1979;65(3):517-24.
230. Goetz FW, Planas JV, MacKenzie S. Tumor necrosis factors. *Dev Comp Immunol.* 2004;28(5):487-97.
231. Kenney E, Kraal J, Saxe S, Jones J. The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res.* 1977;12(4):227-34.
232. Periodontology AAo. Tobacco use and the periodontal patient. *J Periodontol.* 1996;67.
233. Clarke N, Shephard B, Hirsch R. The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;52(6):577-82.
234. Haffajee A, Socransky S. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 2001;28(5):377-88.
235. Johnson GK, Slach NA. Impact of tobacco use on periodontal status. *J Dent Educ.* 2001;65(4):313-21.
236. Johnson BD, Engel D. Acute necrotizing ulcerative gingivitis: a review of diagnosis, etiology and treatment. *J Periodontol.* 1986;57(3):141-50.
237. Fang M, Frost P, Iida-Klein A, Hahn T. Effects of nicotine on cellular function in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Bone.* 1991;12(4):283-6.
238. Ahlqwist M, Bengtsson C, Hollender L, Lapidus L, Österberg T. Smoking habits and tooth loss in Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1989;17(3):144-7.
239. Gamal AY, Bayomy MM. Effect of cigarette smoking on human PDL fibroblasts attachment to periodontally involved root surfaces in vitro. *J Clin Periodontol.* 2002;29(8):763-70.
240. Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol.* 1995;66(12):1056-64.
241. Mavropoulos A, Aars H, Brodin P. Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva. *J Clin Periodontol.* 2003;30(3):214-21.
242. Baab DA, Oberg PA. The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans. *J Clin Periodontol.* 1987;14(7):418-24.
243. Palmer RM, Scott DA, Meekin TN, Poston RN, Odell EW, Wilson RF. Potential mechanisms of susceptibility to periodontitis in tobacco smokers. *J Periodontal Res.* 1999;34(7):363-9.
244. Meekin TN, Wilson RF, Scott DA, Ide M, Palmer RM. Laser Doppler flowmeter measurement of relative gingival and forehead skin blood flow in light and heavy smokers during and after smoking. *J Clin Periodontol.* 2000;27(4):236-42.
245. Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. *J Periodontol.* 2004;75(1):16-22.
246. Meechan JG, Macgregor ID, Rogers SN, Hobson RS, Bate JP, Dennison M. The effect of smoking on immediate post-extraction socket filling with blood and on the incidence of painful socket. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1988;26(5):402-9.
247. Haas R, Haimbock W, Mailath G, Watzek G. The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study. *J Prosthet Dent.* 1996;76(6):592-6.
248. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med.* 1992;93(1A):22S-4S.
249. Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med.* 1998;3(1):21-8.
250. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: Addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996;36:597-613.

251. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, Nanas J, Kontoyannis D, Stamatelopoulos S, et al. Effect of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals. *Am J Cardiol.* 1997;79(4):529-31.
252. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Rönnemaa T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation.* 2004;110(18):2918-23.
253. Kallio K, Jokinen E, Raitakari OT, Hämmäläinen M, Siltala M, Volanen I, et al. CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation.* 2007;115(25):3205-12.
254. Kaufmann PA, Gnecci-Ruscione T, Di Terlizzi M, Schäfers KP, Lüscher TF, Camici PG. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation.* 2000;102(11):1233-8.
255. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds L-J. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation.* 2003;107(18):2342-7.
256. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993;88(5):2149-55.
257. van der Vaart H, Postma DS, Timens W, Ten Hacken NH. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax.* 2004;59(8):713-21.
258. Kondo T, Hayashi M, Takeshita K, Numaguchi Y, Kobayashi K, Iino S, et al. Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(8):1442-7.
259. Holmstrup P, Bessermann M. Clinical, therapeutic, and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;56(4):388-95.
260. Hedin CA. Smokers' melanosis. Occurrence and localization in the attached gingiva. *Arch Dermatol.* 1977;113(11):1533-8.
261. AXEIX T, HEDIN CA. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *Eur J Oral Sci.* 1982;90(6):434-42.
262. Campisi G, Margiotta V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in an Italian study population. *J Oral Pathol Med.* 2001;30(1):22-8.
263. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1999;91(14):1194-210.
264. Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbeck's archives of surgery.* 2006;391(6):603-13.
265. Smoke T, Smoking I. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC, Lyon. 2004:1-1452.
266. Radtke R. Anzahl durch Rauchen bedingte Krebsneuerkrankungen in Deutschland nach Lokalisation und Geschlecht im Jahr 2018 2018 [updated 18.10.2018 Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/915850/umfrage/durch-rauchen-bedingte-krebsneuerkrankungen-nach-lokalisierung-und-geschlecht/>.
267. Filippi A, Muller N. [Real and psychological halitosis--findings, diagnoses and outcomes of a halitosis clinic]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2006;116(2):129-35.

268. Pasquali B. Menstrual phase, history of smoking, and taste discrimination in young women. *Percept Mot Skills*. 1997;84(3 Pt 2):1243-6.
269. Eriksen HM, Nordbo H. Extrinsic discoloration of teeth. *J Clin Periodontol*. 1978;5(4):229-36.
270. Asmussen E, Hansen EK. Surface discoloration of restorative resins in relation to surface softening and oral hygiene. *Scand J Dent Res*. 1986;94(2):174-7.
271. Reibel J. Tobacco and oral diseases. Update on the evidence, with recommendations. *Med Princ Pract*. 2003;12 Suppl 1:22-32.
272. Filippi A. Halitosis—Aktueller Stand und Perspektiven. *Zahnmedizin up2date*. 2008;2(04):351-66.
273. Rad M, Kakoie S, Niliye Brojeni F, Pourdamghan N. Effect of Long-term Smoking on Whole-mouth Salivary Flow Rate and Oral Health. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*. 2010;4(4):110-4.
274. Petrušić N, Posavac M, Sabol I, Mravak-Stipetić M. The Effect of Tobacco Smoking on Salivation. *Acta Stomatol Croat*. 2015;49(4):309-15.
275. Huang R, Li M, Gregory RL. Effect of nicotine on growth and metabolism of *Streptococcus mutans*. *Eur J Oral Sci*. 2012;120(4):319-25.
276. Almadori G, Bussu F, Galli J, Limongelli A, Persichilli S, Zappacosta B, et al. Salivary glutathione and uric acid levels in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2007;29(7):648-54.
277. Nagler R, Dayan D. The dual role of saliva in oral carcinogenesis. *Oncology*. 2006;71(1-2):10-7.
278. Reznick A, Hershkovich O, Nagler R. Saliva—a pivotal player in the pathogenesis of oropharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(1):111-8.
279. Sancilio S, Gallorini M, Cataldi A, di Giacomo V. Cytotoxicity and apoptosis induction by e-cigarette fluids in human gingival fibroblasts. *Clin Oral Investig*. 2016;20(3):477-83.
280. Javed F, Kellesarian SV, Sundar IK, Romanos GE, Rahman I. Recent updates on electronic cigarette aerosol and inhaled nicotine effects on periodontal and pulmonary tissues. *Oral Dis*. 2017;23(8):1052-7.
281. Ji EH, Sun B, Zhao T, Shu S, Chang CH, Messadi D, et al. Characterization of electronic cigarette aerosol and its induction of oxidative stress response in oral keratinocytes. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154447.
282. Al-Aali KA, Alrabiah M, ArRejaie AS, Abduljabbar T, Vohra F, Akram Z. Peri-implant parameters, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta levels in vaping individuals. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;20(3):410-5.
283. Pradeep AR, Ramchandraprasad M, Bajaj P, Rao NS, Agarwal E. Protein carbonyl: An oxidative stress marker in gingival crevicular fluid in healthy, gingivitis, and chronic periodontitis subjects. *Contemp Clin Dent*. 2013;4(1):27.
284. Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, Değer O, Karabulut E. Protein carbonyl levels in serum and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2008;53(8):716-22.
285. Liu J, Huang K, Cai G-Y, Chen X-M, Yang J-R, Lin L-R, et al. Receptor for advanced glycation end-products promotes premature senescence of proximal tubular epithelial cells via activation of endoplasmic reticulum stress-dependent p21 signaling. *Cell Signal*. 2014;26(1):110-21.
286. Fang M, Wang J, Li S, Guo Y. Advanced glycation end-products accelerate the cardiac aging process through the receptor for advanced glycation end-products/transforming growth factor- β -Smad signaling pathway in cardiac fibroblasts. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16(4):522-7.

287. Rouabhia M, Park HJ, Semlali A, Zakrzewski A, Chmielewski W, Chakir J. E-Cigarette Vapor Induces an Apoptotic Response in Human Gingival Epithelial Cells Through the Caspase-3 Pathway. *J Cell Physiol.* 2017;232(6):1539-47.
288. Reuther WJ, Hale B, Matharu J, Blythe JN, Brennan PA. Do you mind if I vape? Immediate effects of electronic cigarettes on perfusion in buccal mucosal tissue--a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(3):338-41.
289. Mokeem SA, Abduljabbar T, Al-Kheraif AA, Alasqah MN, Michelogiannakis D, Samaranayake LP, et al. Oral Candida carriage among cigarette- and waterpipe-smokers, and electronic cigarette users. *Oral Dis.* 2019;25(1):319-26.
290. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontol Scand.* 2018;76(3):226-8.
291. Tommasi S, Caliri AW, Caceres A, Moreno DE, Li M, Chen Y, et al. Dereglulation of Biologically Significant Genes and Associated Molecular Pathways in the Oral Epithelium of Electronic Cigarette Users. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3).
292. Huang B, Zhang R. Regulatory non-coding RNAs: revolutionizing the RNA world. *Mol Biol Rep.* 2014;41(6):3915-23.
293. Maute RL, Dalla-Favera R, Basso K. RNAs with multiple personalities. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA.* 2014;5(1):1-13.
294. Song W, Sun Y, Lin J, Bi X. Current research on head and neck cancer-associated long noncoding RNAs. *Oncotarget.* 2018;9(1):1403.
295. Zou AE, Ku J, Honda TK, Yu V, Kuo SZ, Zheng H, et al. Transcriptome sequencing uncovers novel long noncoding and small nucleolar RNAs dysregulated in head and neck squamous cell carcinoma. *RNA.* 2015;21(6):1122-34.
296. De A. Wnt/Ca²⁺ signaling pathway: a brief overview. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2011;43(10):745-56.
297. Fritz G, Henninger C. Rho GTPases: novel players in the regulation of the DNA damage response? *Biomolecules.* 2015;5(4):2417-34.
298. Sánchez-Tena S, Cubillos-Rojas M, Schneider T, Rosa JL. Functional and pathological relevance of HERC family proteins: a decade later. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(10):1955-68.
299. Sakamoto K. Notch signaling in oral squamous neoplasia. *Pathol Int.* 2016;66(11):609-17.
300. Stürner E, Behl C. The role of the multifunctional BAG3 protein in cellular protein quality control and in disease. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:177.
301. Holliday R, Kist R, Bauld L. E-cigarette vapour is not inert and exposure can lead to cell damage. *Evidence-based dentistry.* 2016;17(1):2-3.
302. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, Xuan Y, Zou AE, Krishnan AR, et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol.* 2016;52:58-65.
303. Franco T, Trapasso S, Puzzo L, Allegra E. Electronic Cigarette: Role in the Primary Prevention of Oral Cavity Cancer. *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2016;9:7-12.
304. Lei W, Lerner C, Sundar IK, Rahman I. Myofibroblast differentiation and its functional properties are inhibited by nicotine and e-cigarette via mitochondrial OXPHOS complex III. *Sci Rep.* 2017;7:43213.
305. Yahyazadehfard M, Ivancik J, Majd H, An B, Zhang D, Arola D. On the mechanics of fatigue and fracture in teeth. *Applied mechanics reviews.* 2014;66(3).
306. Kahler B, Swain MV, Moule A. Fracture-toughening mechanisms responsible for differences in work to fracture of hydrated and dehydrated dentine. *J Biomech.* 2003;36(2):229-37.

307. Yanagita M, Kashiwagi Y, Kobayashi R, Tomoeda M, Shimabukuro Y, Murakami S. Nicotine inhibits mineralization of human dental pulp cells. *J Endod.* 2008;34(9):1061-5.
308. Cuadra GA, Smith MT, Nelson JM, Loh EK, Palazzolo DL. A Comparison of Flavorless Electronic Cigarette-Generated Aerosol and Conventional Cigarette Smoke on the Survival and Growth of Common Oral Commensal Streptococci. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(10).
309. Stewart CJ, Auchtung TA, Ajami NJ, Velasquez K, Smith DP, De La Garza R, 2nd, et al. Effects of tobacco smoke and electronic cigarette vapor exposure on the oral and gut microbiota in humans: a pilot study. *PeerJ.* 2018;6:e4693.
310. Etter J-F. Electronic cigarettes: a survey of users. *BMC Public Health.* 2010;10(1):1-7.
311. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol.* 1986;13(6):590-6.
312. Muhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta.* 1971;15(2):107-13.
313. Meitner SW, Zander HA, Iker HP, Polson AM. Identification of inflamed gingival surfaces. *J Clin Periodontol.* 1979;6(2):93-7.
314. Nowicki D, Vogel RI, Melcer S, Deasy MJ. The gingival bleeding time index. *J Periodontol.* 1981;52(5):260-2.
315. Hirsch RS, Clarke NG, Townsend GC. The effect of locally released oxygen on the development of plaque and gingivitis in man. *J Clin Periodontol.* 1981;8(1):21-8.
316. Rudin HJ, Overdiek HF, Rateitschak KH. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta.* 1970;14(1):21-6.
317. Oliver RC, Holm-Pedersen P, Loe H. The correlation between clinical scoring exudate measurements and microscopic evaluation of inflammation in the gingiva. *J Periodontal Res.* 1969;4(2):160.
318. Hancock EB, Cray RJ, O'Leary TJ. The relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation. A clinical and histologic study. *J Periodontol.* 1979;50(1):13-9.
319. Shapiro L, Goldman H, Bloom A. Sulcular exudate flow in gingival inflammation. *J Periodontol.* 1979;50(6):301-4.
320. Greenstein G, Caton J, Polson AM. Histologic characteristics associated with bleeding after probing and visual signs of inflammation. *J Periodontol.* 1981;52(8):420-5.
321. Davenport RH, Jr., Simpson DM, Hassell TM. Histometric comparison of active and inactive lesions of advanced periodontitis. *J Periodontol.* 1982;53(5):285-95.
322. Engelberger T, Hefti A, Kallenberger A, Rateitschak KH. Correlations among Papilla Bleeding Index, other clinical indices and histologically determined inflammation of gingival papilla. *J Clin Periodontol.* 1983;10(6):579-89.
323. Polson AM, Greenstein G, Caton J. Relationships between epithelium and connective tissue in inflamed gingiva. *J Periodontol.* 1981;52(12):743-6.
324. Greenstein G. Histologie characteristics associated with periodontal diagnostic criteria. Rochester, NY: University of Rochester; 1981.
325. Armitage GC, Dickinson WR, Jenderseck RS, Levine SM, Chambers DW. Relationship between the percentage of subgingival spirochetes and the severity of periodontal disease. *J Periodontol.* 1982;53(9):550-6.
326. Tanner ACR, S. SS. Microbial composition of periodontal pockets at gingival and apical sites. *J Dent Res.* 1983;62:208.

327. Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol.* 1979;50(10):495-509.
328. Perez-Febles JM, Minah GE, Nauman RK. An evaluation of techniques for the diagnosis of periodontal disease. *Dent Res.* 1981;60:339.
329. Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. *J Periodontol.* 1984;55(12):684-8.
330. Sellmann H. Einfache Diagnostik in der Zahnarztpraxis 2011 [Available from: <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/prophylaxe/diagnostik/einfache-diagnostik-der-zahnarztpraxis>].
331. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol.* 1990;17(10):714-21.
332. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-35.
333. Demmer RT, Papapanou PN, Jacobs DR, Jr., Desvarieux M. Bleeding on probing differentially relates to bacterial profiles: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. *J Clin Periodontol.* 2008;35(6):479-86.
334. Deschner J, Haak T, Jepsen S, Kocher T, Mehnert H, Meyle J, et al. Diabetes mellitus und Parodontitis. *Internist (Berl).* 2011;52(4):466-77.
335. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):88-101.
336. Schulze H, Dommisch H. Parodontitis. wissen kompakt. 2013;7(1):3-11.
337. Hedges L, Olkin I. *Statistical Methods in Meta-Analysis.* 201985.
338. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis: John Wiley & Sons; 2011.*
339. Higgins JPT. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Higgins JPT, Green S, editors: The Cochrane Collaboration; 2011.
340. Deutschland C. Über uns - Wer ist Cochrane? 2019 [Available from: <http://www.cochrane.de/de/ueber-uns>].
341. Deutschland C. *Evidenzbasierte Medizin 2019* [Available from: <http://www.cochrane.de/de/ebm>].
342. Köbberling J. Der Zweifel als Triebkraft des Erkenntnisgewinns in der Medizin. *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis Köln: Deutscher Ärzteverlag.* 2007:3-14.
343. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ.* 1995;310(6987):1122-6.
344. Smith J, Noble H. Bias in research. *Evid Based Nurs.* 2014;17(4):100-1.
345. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(8):635-41.
346. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research: principles and quantitative methods: John Wiley & Sons; 1982.*
347. Maclure M, Schneeweiss S. Causation of bias: the episcope. *Epidemiology.* 2001;12(1):114-22.
348. Steineck G, Ahlbom A. A definition of bias founded on the concept of the study base. *Epidemiology.* 1992;3(6):477-82.
349. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis.* 1979;32(1-2):51-63.
350. Kleinbaum DG, Morgenstern H, Kupper LL. Selection bias in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 1981;113(4):452-63.
351. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(2):c94-9.

352. Rößler P. Gewicht und Suizidalität; systematischer Review und Meta-Analysen: uniwiien; 2014.
353. BK HJKGS. Statistical Meta-Analysis with Applications Hoboken. NJ J Wiley; 2008.
354. McNamara ER, Scales CD, Jr. Role of systematic reviews and meta-analysis in evidence-based clinical practice. *Indian J Urol.* 2011;27(4):520-4.
355. Shabazfar N. Die intraligamentäre Anästhesie als Alternative zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior: ein systematisches Review der Literatur 1979-2009 2011.
356. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19(3):227-9.
357. Held U, editor Was ist eine «Odds Ratio» und wann wird sie verwendet? *Swiss Medical Forum*; 2010: EMH Media.
358. Platz T, Quintern J. Methodik der Leitlinien-Entwicklung der Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR). *Neurol Rehabil.* 2009;15(2):75-80.
359. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Skala (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses Ottawa [Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
360. Moran K. Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. *Clinical Practice Guideline.* LWW; 1993.
361. Javed F, Abduljabbar T, Vohra F, Malmstrom H, Rahman I, Romanos GE. Comparison of Periodontal Parameters and Self-Perceived Oral Symptoms Among Cigarette Smokers, Individuals Vaping Electronic Cigarettes, and Never-Smokers. *J Periodontol.* 2017;88(10):1059-65.
362. Huilgol P, Bhatt SP, Biligowda N, Wright NC, Wells JM. Association of e-cigarette use with oral health: a population-based cross-sectional questionnaire study. *J Public Health (Oxf).* 2019;41(2):354-61.
363. Mokeem SA, Alasqah MN, Michelogiannakis D, Al-Kheraif AA, Romanos GE, Javed F. Clinical and radiographic periodontal status and whole salivary cotinine, IL-1beta and IL-6 levels in cigarette- and waterpipe-smokers and E-cig users. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2018;61:38-43.
364. BinShabaib M, SS AL, Akram Z, Khan J, Rahman I, Romanos GE, et al. Clinical periodontal status and gingival crevicular fluid cytokine profile among cigarette-smokers, electronic-cigarette users and never-smokers. *Arch Oral Biol.* 2019;102:212-7.
365. ArRejaie AS, Al-Aali KA, Alrabiah M, Vohra F, Mokeem SA, Basunbul G, et al. Proinflammatory cytokine levels and peri-implant parameters among cigarette smokers, individuals vaping electronic cigarettes, and non-smokers. *J Periodontol.* 2019;90(4):367-74.
366. ALHarthi SS, BinShabaib M, Akram Z, Rahman I, Romanos GE, Javed F. Impact of cigarette smoking and vaping on the outcome of full-mouth ultrasonic scaling among patients with gingival inflammation: a prospective study. *Clin Oral Investig.* 2019;23(6):2751-8.
367. Atuegwu NC, Perez MF, Oncken C, Thacker S, Mead EL, Mortensen EM. Association between Regular Electronic Nicotine Product Use and Self-reported Periodontal Disease Status: Population Assessment of Tobacco and Health Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(7).

368. Ghazali AF, Ismail AF, Faisal GG, Halil MHM, Daud A. Oral Health of Smokers and E-Cigarette Users A Case-Control Study *Journal of International Dental and Medical Research* 2018.
369. Vohra F, Bukhari IA, Sheikh SA, Albaijan R, Naseem M. Comparison of self-rated oral symptoms and periodontal status among cigarette smokers and individuals using electronic nicotine delivery systems. *J Am Coll Health*. 2020;68(7):788-93.
370. Müller HP, Stadermann S, Heinecke A. Longitudinal association between plaque and gingival bleeding in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol*. 2002;29(4):287-94.
371. Erdemir EO, Nalcaci R, Caglayan O. Evaluation of systemic markers related to anemia of chronic disease in the peripheral blood of smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *Eur J Dent*. 2008;2(2):102-9.
372. Erdemir EO, Bergstrom J. Relationship between smoking and folic acid, vitamin B12 and some haematological variables in patients with chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2006;33(12):878-84.
373. Khan GJ, Mehmood R, Salah ud D, Marwat FM, Ihtesham ul H, Jamil ur R. Secretion of calcium in the saliva of long-term tobacco users. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005;17(4):60-2.
374. Erdemir EO, Erdemir A. The detection of salivary minerals in smokers and non-smokers with chronic periodontitis by the inductively coupled plasma-atomic emission spectrophotometry technique. *J Periodontol*. 2006;77(6):990-5.
375. Alfianur N, Suryana B. Pengaruh viskositas saliva terhadap pembentukan plak gigi pada mahasiswa poltekkes kemenkes Pontianak. *Informasi Ilmiah Dental Vokasional*. 2014;1(1):1-5.
376. Subbarao KC, Nattuthurai GS, Sundararajan SK, Sujith I, Joseph J, Syedshah YP. Gingival Crevicular Fluid: An Overview. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(Suppl 2):S135-S9.
377. Bachtiar EW, Putri AC, Bachtiar BM. Salivary nitric oxide, Simplified Oral Hygiene Index, and salivary flow rate in smokers and non-smokers: a cross-sectional study. *F1000Res*. 2019;8:1744.
378. Singh M, Ingle NA, Kaur N, Yadav P, Ingle E. Effect of long-term smoking on salivary flow rate and salivary pH. *Journal of Indian Association of Public Health Dentistry*. 2015;13(1):11.
379. Chakrabarty S, Patil S, Bandalore S, Kempegowda R, Shivu, Pewa S. A comparative study of long-term effect of tobacco on resting whole mouth salivary flow rate and pH. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*. 2015;27:549.
380. Karaaslan F, Dikilitas A, Yigit U. The effects of vaping electronic cigarettes on periodontitis. *Aust Dent J*. 2020;65(2):143-9.
381. Pejčić A, Obradović R, Kesić L, Kojović D. Smoking and periodontal disease: a review. *Med Biol*. 2007;14(2):53-9.
382. Ustun K, Alptekin NO. The effect of tobacco smoking on gingival crevicular fluid volume. *Eur J Dent*. 2007;1(4):236-9.
383. Ralho A, Coelho A, Ribeiro M, Paula A, Amaro I, Sousa J, et al. Effects of Electronic Cigarettes on Oral Cavity: A Systematic Review. *J Evid Based Dent Pract*. 2019;19(4):101318.
384. Macgregor IDM. Toothbrushing efficiency in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol*. 1984;11(5):313-20.
385. Preber H, Kant T, Bergstrom J. Cigarette smoking, oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts. *J Clin Periodontol*. 1980;7(2):106-13.
386. Pereira AdFV, Castro ACS, de Lima Ramos Q, Alves CMC, Pereira ALA. Effects of cigarette smoking on oral hygiene status. *Revista Odonto Ciência*. 2013;28(1):04-7.

387. İhtiyacı T. Oral hygiene status and periodontal treatment needs of Nigerian male smokers. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2010;9(2):107-12.
388. Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol*. 2000;71(8):1338-47.
389. Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL. Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *J Periodontol*. 1983;54(8):481-7.
390. Saxer UP, Walter C, Bornstein MM, Klingler K, Ramseier CA, Zürich P. Einfluss des Tabakkonsums auf das Parodont-ein Update (II). *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2007;117(2):153.
391. Nociti Jr FH, Nogueira-Filho GR, Primo MT, Machado MA, Tramontina VA, Barros SP, et al. The influence of nicotine on the bone loss rate in ligature-induced periodontitis. A histometric study in rats. *J Periodontol*. 2000;71(9):1460-4.
392. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, et al. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2005;40(5):378-84.
393. Swift ME, Kleinman HK, DiPietro LA. Impaired wound repair and delayed angiogenesis in aged mice. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1999;79(12):1479-87.
394. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg*. 2004;28(3):321-6.
395. Keylock KT, Vieira VJ, Wallig MA, DiPietro LA, Schrementi M, Woods JA. Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008;294(1):R179-R84.
396. Swift ME, Burns AL, Gray KL, DiPietro LA. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol*. 2001;117(5):1027-35.
397. Guo Sa, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219-29.
398. Giorgetti AP, Cesar Neto JB, Casati MZ, Sallum EA, Nociti Junior FH. Cigarette smoke inhalation influences bone healing of post-extraction tooth socket: a histometric study in rats. *Braz Dent J*. 2012;23(3):228-34.
399. Correa MG, Campos ML, Benatti BB, Marques MR, Casati MZ, Nociti FH, Jr., et al. The impact of cigarette smoke inhalation on the outcome of enamel matrix derivative treatment in rats: histometric analysis. *J Periodontol*. 2010;81(12):1820-8.
400. Cesar-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH, Jr. The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *J Periodontal Res*. 2006;41(2):118-23.
401. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*. 2012;22(3):276-82.
402. Vermeulen R, Lan Q, Zhang L, Gunn L, McCarthy D, Woodbury RL, et al. Decreased levels of CXC-chemokines in serum of benzene-exposed workers identified by array-based proteomics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(47):17041-6.
403. Minciullo PL, Navarra M, Calapai G, Gangemi S. Cytokine network involvement in subjects exposed to benzene. *Journal of immunology research*. 2014;2014.
404. Olsson I-M, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A. Cadmium in blood and urine--impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking--association of renal effects. *Environ Health Perspect*. 2002;110(12):1185-90.

405. McElroy J, Shafer M, Trentham-Dietz A, Hampton J, Newcomb P. Urinary cadmium levels and tobacco smoke exposure in women age 20–69 years in the United States. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2007;70(20):1779-82.
406. Smith JT, Schneider AD, Katchko KM, Yun C, Hsu EL. Environmental Factors Impacting Bone-Relevant Chemokines. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:22-.
407. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res*. 1999;14(2):215-20.
408. Ortego-Centeno N, Muñoz-Torres M, Jódar E, Hernández-Quero J, Jurado-Duce A, de la Higuera Torres-Puchol J. Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. *Calcif Tissue Int*. 1997;60(6):496-500.
409. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Johansson H, De Laet C, Eisman J, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(2):155-62.
410. Wang C-WJ, McCauley LK. Osteoporosis and Periodontitis. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(6):284-91.
411. Lykkesfeldt J. Smoking depletes vitamin C: should smokers be recommended to take supplements? *Cigarette smoke and oxidative stress*: Springer; 2006. p. 237-60.
412. Lykkesfeldt J, Prieme H, Loft S, Poulsen HE. Effect of smoking cessation on plasma ascorbic acid concentration. *BMJ: British Medical Journal*. 1996;313(7049):91.
413. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *The FASEB journal*. 1999;13(9):1007-24.
414. Tousoulis D, Antoniadou C, Tountas C, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Toutouzias P, et al. Vitamin C affects thrombosis/fibrinolysis system and reactive hyperemia in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2749-53.
415. Song Y, Xu Q, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Chen H. Multivitamins, individual vitamin and mineral supplements, and risk of diabetes among older US adults. *Diabetes Care*. 2011;34(1):108-14.
416. Mason SA, Rasmussen B, van Loon LJ, Salmon J, Wadley GD. Ascorbic acid supplementation improves postprandial glycaemic control and blood pressure in individuals with type 2 diabetes: Findings of a randomized cross-over trial. *Diabetes, obesity and metabolism*. 2019;21(3):674-82.
417. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients*. 2019;11(10):2412.
418. Schindler TH, Lewandowski E, Olschewski M, Hasler K, Solzbach U, Just H. Wirkung von Vitamin C auf die Thrombozytenaggregation bei Rauchern und Nichtrauchern. *Med Klin*. 2002;97(5):263-9.
419. Ben-Shoshan M. Vitamin D deficiency/insufficiency and challenges in developing global vitamin D fortification and supplementation policy in adults. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(4):237-59.
420. Kassi EN, Stavropoulos S, Kokkoris P, Galanos A, Moutsatsou P, Dimas C, et al. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones (Athens, Greece)*. 2015;14(2):245-50.
421. Chantarangsu S, Sura T, Mongkornkarn S, Donsakul K, Torrungruang K. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Smoking in the Risk of Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2016;87(11):1343-51.
422. Khammissa RAG, Ballyram R, Jadwat Y, Fourie J, Lemmer J, Feller L. Vitamin D Deficiency as It Relates to Oral Immunity and Chronic Periodontitis. *Int J Dent*. 2018;2018:7315797-.

423. Duchamp de Lageneste O, Julien A, Abou-Khalil R, Frangi G, Carvalho C, Cagnard N, et al. Periosteum contains skeletal stem cells with high bone regenerative potential controlled by Periostin. *Nature communications*. 2018;9(1):773.
424. Chrysanthakopoulos NA. Reasons for extraction of permanent teeth in Greece: a five-year follow-up study. *Int Dent J*. 2011;61(1):19-24.
425. Angelillo IF, Nobile CG, Pavia M. Survey of reasons for extraction of permanent teeth in Italy. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1996;24(5):336-40.
426. Dietrich T, Walter C, Oluwagbemigun K, Bergmann M, Pischon T, Pischon N, et al. Smoking, Smoking Cessation, and Risk of Tooth Loss: The EPIC-Potsdam Study. *J Dent Res*. 2015;94(10):1369-75.
427. Carson SJ, Burns J. Impact of smoking on tooth loss in adults. *Evid Based Dent*. 2016;17(3):73-4.
428. Javed F, Nasstrom K, Benchimol D, Altamash M, Klinge B, Engstrom PE. Comparison of periodontal and socioeconomic status between subjects with type 2 diabetes mellitus and non-diabetic controls. *J Periodontol*. 2007;78(11):2112-9.
429. Ziebolz D, Fresmann S. Zahnärztliche Prävention und Parodontologie im Alter 2013 [Available from: <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/parodontologie/prophylaxe/zahnaerztliche-praevention-und-parodontologie-im-alter>.
430. Shiau HJ. Periodontal disease in women and men. *Current Oral Health Reports*. 2018;5(4):250-4.
431. Shiau HJ, Reynolds MA. Sex Differences in Destructive Periodontal Disease: A Systematic Review. *J Periodontol*. 2010;81(10):1379-89.
432. Valerio MS, Basilakos DS, Kirkpatrick JE, Chavez M, Hathaway-Schrader J, Herbert BA, et al. Sex-based differential regulation of bacterial-induced bone resorption. *J Periodontol Res*. 2017;52(3):377-87.
433. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(3):308-21.
434. Katz J, Caudle RM, Bhattacharyya I, Stewart CM, Cohen DM. Receptor for advanced glycation end product (RAGE) upregulation in human gingival fibroblasts incubated with nornicotine. *J Periodontol*. 2005;76(7):1171-4.
435. Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, Uno K, Shibayama Y, Ienaga K, et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1991;40(6):1007-12.
436. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2003;74(3):391-401.
437. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605.
438. Simm A, Wagner J, Gursinsky T, Nass N, Friedrich I, Schinzel R, et al. Advanced glycation endproducts: A biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? *Exp Gerontol*. 2007;42(7):668-75.
439. Tan AL, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2007;27(2):130-43.
440. Lerner CA, Rutagarama P, Ahmad T, Sundar IK, Elder A, Rahman I. Electronic cigarette aerosols and copper nanoparticles induce mitochondrial stress and promote DNA fragmentation in lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;477(4):620-5.
441. Bustamante G, Ma B, Yakovlev G, Yershova K, Le C, Jensen J, et al. Presence of the Carcinogen N'-Nitrosonornicotine in Saliva of E-cigarette Users. *Chem Res Toxicol*. 2018;31(8):731-8.

442. Alqahtani S, Cooper B, Spears CA, Wright C, Shannahan J. Electronic nicotine delivery system-induced alterations in oral health via saliva assessment. *Exp Biol Med* (Maywood). 2020;245(15):1319-25.
443. Ganapathy V, Manyanga J, Brame L, McGuire D, Sadhasivam B, Floyd E, et al. Electronic cigarette aerosols suppress cellular antioxidant defenses and induce significant oxidative DNA damage. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177780.
444. Nakamura I, Jimi E. Regulation of osteoclast differentiation and function by interleukin-1. *Vitam Horm*. 2006;74:357-70.
445. Francus T, Manzo G, Canki M, Thompson LC, Szabo P. Two peaks of interleukin 1 expression in human leukocytes cultured with tobacco glycoprotein. *The Journal of experimental medicine*. 1989;170(1):327-32.
446. Ishibashi O, Niwa S, Kadoyama K, Inui T. MMP-9 antisense oligodeoxynucleotide exerts an inhibitory effect on osteoclastic bone resorption by suppressing cell migration. *Life Sci*. 2006;79(17):1657-60.
447. Tezuka K-i, Nemoto K, Tezuka Y, Sato T, Ikeda Y, Kobori M, et al. Identification of matrix metalloproteinase 9 in rabbit osteoclasts. *J Biol Chem*. 1994;269(21):15006-9.
448. Wucherpfennig AL, Li YP, Stetler-Stevenson WG, Rosenberg AE, Stashenko P. Expression of 92 kD type IV collagenase/gelatinase B in human osteoclasts. *J Bone Miner Res*. 1994;9(4):549-56.
449. Reponen P, Sahlberg C, Munaut C, Thesleff I, Tryggvason K. High expression of 92-kDa type IV collagenase (gelatinase) in the osteoclast lineage during mouse development. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;732(1):472-5.
450. Okada Y. Localization of matrix metalloproteinase 9 in osteoclasts: implications for bone resorption. *Lab Invest*. 1995;72:311-22.
451. Inui T, Ishibashi O, Origane Y, Fujimori K, Kokubo T, Nakajima M. Matrix metalloproteinases and lysosomal cysteine proteases in osteoclasts contribute to bone resorption through distinct modes of action. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;258(1):173-8.
452. Tanaka H, Tanabe N, Kawato T, Nakai K, Kariya T, Matsumoto S, et al. Nicotine affects bone resorption and suppresses the expression of cathepsin K, MMP-9 and vacuolar-type H(+)-ATPase d2 and actin organization in osteoclasts. *PLoS One*. 2013;8(3):e59402-e.
453. Denlinger LC, Fisetle PL, Garis KA, Kwon G, Vazquez-Torres A, Simon AD, et al. Regulation of inducible nitric oxide synthase expression by macrophage purinoreceptors and calcium. *J Biol Chem*. 1996;271(1):337-42.
454. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med*. 1989;320(6):365-76.
455. Mullally BH. The influence of tobacco smoking on the onset of periodontitis in young persons. *Tob Induc Dis*. 2004;2(2):53-65.
456. Preber H, Bergström J. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Acta Odontol Scand*. 1985;43(5):315-20.
457. Clarke NG, Shephard BC. The effects of epinephrine and nicotine on gingival blood flow in the rabbit. *Arch Oral Biol*. 1984;29(10):789-93.
458. Johnson GK, Todd GL, Johnson WT, Fung YK, Dubois LM. Effects of topical and systemic nicotine on gingival blood flow in dogs. *J Dent Res*. 1991;70(5):906-9.
459. Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Takaya K, Matsumori Y, Shizukuishi S. Oxygen sufficiency in the gingiva of smokers and non-smokers with periodontal disease. *J Periodontol*. 2000;71(12):1846-51.

460. Rifai M, Aoun G, Majzoub Z. Evaluation of the Papillary Gingival Vasculature in Smokers and Nonsmokers with Chronic Periodontitis: A Clinical In Vivo Study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2020;10(3):368-75.
461. Mirbod SM, Ahing SI, Pruthi VK. Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessel density and internal circumference in smokers and non-smokers. *J Periodontol.* 2001;72(10):1318-23.
462. Sönmez S, Canda T, Ozkara E, Ak D. Quantitative evaluation of the vasculature and fibronectin localization in gingival connective tissue of smokers and non-smokers. *J Periodontol.* 2003;74(6):822-30.
463. Turnbull B. Smoking and periodontal disease. A review. *J N Z Soc Periodontol.* 1995(79):10-5.
464. Lang NP, Nyman S, Senn C, Joss A. Bleeding on probing as it relates to probing pressure and gingival health. *J Clin Periodontol.* 1991;18(4):257-61.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich unterstützt haben.
Besonderer Dank kommt meiner Familie zu.

9. Lebenslauf