

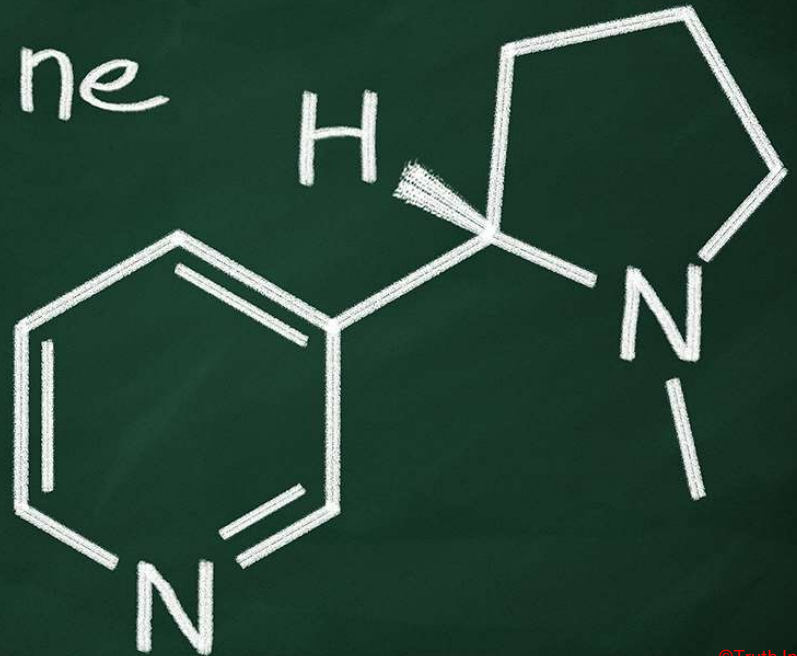


Arbeitsgemeinschaft
Tabakprävention Schweiz

Association suisse pour
la prévention du tabagisme

Associazione svizzera per
la prevenzione del tabagismo

Nicotine



©Truth Initiative

Nikotin

Infoblatt

Nikotin ist eine stark süchtig machende psychoaktive Substanz. Es ist traditionell in fein gemahlene Tabakblättern (Zigaretten, Zigarren und Snus) und neuerdings auch in flüssiger Form in E-Zigaretten enthalten. Die regelmässige Einnahme von Nikotin führt zu Veränderungen im Gehirn, die zu Nikotinentzugerscheinungen führen, sobald die Nikotinzufuhr abnimmt.

Nikotin: Die wichtigsten Fakten

- Nikotin, das vor allem in Tabakpflanzen vorkommt, wirkt sich auf das periphere und zentrale Nervensystem aus. Eine akute Exposition kann zu schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen führen. Bereits Dosen von 10-60 mg können tödlich sein.
- Nikotin, das die Dopaminausschüttung stimuliert, besitzt ein ähnliches Suchtpotenzial wie Kokain. Längerer Konsum führt zu einer erhöhten Toleranz, die das Verlangen nach Nikotin und die Abhängigkeit verstärkt.
- E-Zigaretten bergen ein erhebliches Suchtpotenzial, insbesondere für Jugendliche, und können höhere Nikotindosen als herkömmliche Zigaretten abgeben. Ein beachtlicher Prozentsatz der Jugendlichen in der Schweiz bevorzugt E-Zigaretten, was die Bedeutung von Sensibilisierung und adäquater Gesetzgebung unterstreicht.

Was ist Nikotin?

Nikotin ist ein natürliches Alkaloid, das in verschiedenen Pflanzen der Familie der Nachtschattengewächse (Solanaceae) vorkommt, vor allem aber in kommerziell angebauten Tabakpflanzen. Diese Pflanzen nutzen Nikotin als natürliches Abwehrmittel gegen Insekten. Es war lange Zeit als kommerzielles Insektizid im Einsatz, bevor es in den USA und Europa vor allem wegen seiner negativen Auswirkungen auf Bienenpopulationen und andere Wildtiere verboten wurde.^{1,2}

Nikotin ist ein Pestizid, das hoch toxisch ist und schnell wirkt. Beim Menschen wirkt es vor allem auf das periphere und zentrale Nervensystem. Schwere Vergiftungen äussern sich durch Zittern und Krämpfe. Sie können zu Kollaps, Koma und sogar zum Tod führen. Ursache ist meist eine Lähmung der Atemmuskulatur oder ein zentrales Atemversagen. Die tödliche Dosis für Erwachsene liegt bei etwa 30 bis 60 mg Nikotin, für Kinder können bereits 10 mg – wie sie häufig in Zigaretten oder E-Liquids enthalten sind – tödlich sein.²⁻⁴



Abbildung oben: Werbung für Nikotin-Insektizide von ca. 1902

Nikotin – eine stark süchtig machende Droge

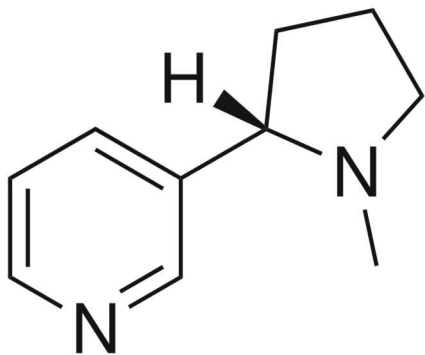


Abbildung oben: Chemische Struktur des Nikotins

$C_{10}H_{14}N_2$

Obwohl Nikotin als Stimulans klassifiziert ist, kann es ironischerweise sowohl stimulierende als auch entspannende Empfindungen hervorrufen. Die psychologische Wirkung von Nikotin wird durch die psychische und physische Verfassung des Rauchers sowie durch den Kontext, in dem geraucht wird, beeinflusst. Die süchtig machende Wirkung von Nikotin beruht auf seiner Fähigkeit, die Ausschüttung von Dopamin zu fördern, einem Neurotransmitter im Gehirn, der mit Glücksgefühlen in Verbindung gebracht wird.⁵ Eine anhaltende Einnahme von Nikotin führt zu einer Toleranzentwicklung, die sich in verstärktem Verlangen,

Entzugserscheinungen und Abhängigkeit äussert.³ Interessanterweise berichten Personen, die nie geraucht haben, in der Regel nicht von den stimmungsaufhellenden Effekten, die von Rauchenden beschrieben werden. Dies deutet darauf hin, dass die mit dem Rauchen verbundenen Glücksgefühle zu einem grossen Teil auf die Befriedigung der Nikotinsucht nach der Abstinenz zurückzuführen sind.²

Nikotin ist hinsichtlich seines Abhängigkeitspotenzials mit Kokain und Heroin vergleichbar.

Forschungsergebnisse deuten sogar darauf hin, dass die Veranlagung zur Nikotinabhängigkeit bis zu einem gewissen Grad erblich ist und möglicherweise über die mütterliche und grossmütterliche Linie weitergegeben wird.⁵⁻⁷ Zigaretten und elektronische Nikotinabgabesysteme (Electronic Nicotine Delivery Systems, ENDS) sind besonders wirksame Nikotinträger. Die Daten zeigen, dass sich bei den Konsumentinnen und Konsumenten schnell eine Abhängigkeit entwickelt. Das inhalierte Nikotin erreicht innerhalb von Sekunden das Gehirn und löst unter anderem die Ausschüttung von Dopamin aus. Die ständige Zufuhr von Nikotin stumpft die Sensitivität des Gehirns allmählich ab, was zu einer verminderten Dopaminausschüttung führt. Dieses Muster verstärkt nicht nur die Abhängigkeit, sondern erschwert auch erfolgreiche Entwöhnungsversuche.^{2 8} Junge Menschen sind besonders gefährdet, nikotinabhängig zu werden, da sich ihr Gehirn noch in der Entwicklung befindet.⁹

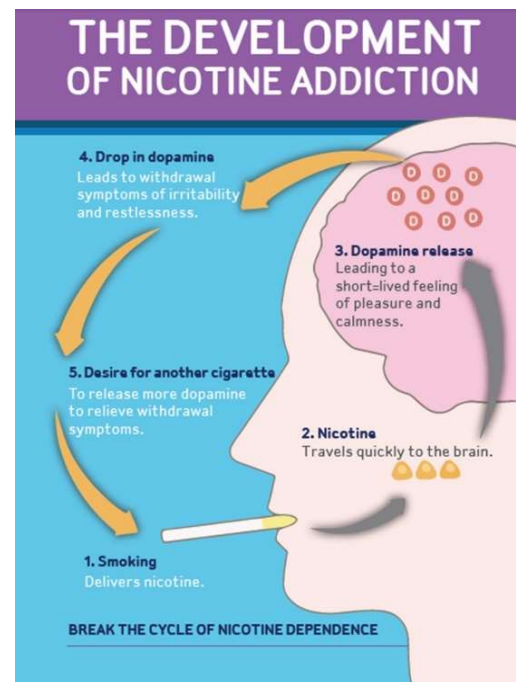


Abbildung von kick-it.org.uk: Die Entwicklung der Nikotinabhängigkeit

Symptome des Nikotinentzugs

Ein wichtiger Indikator für eine Nikotinabhängigkeit ist das Auftreten von Entzugsserscheinungen nach dem Rauchstopp. Zu den häufigen körperlichen Symptomen, die nach einer Reduktion oder Aufgabe des Rauchens beobachtet werden, gehören Heißhunger, Reizbarkeit, Angstgefühle, Konzentrationsschwierigkeiten, Unruhe, Schlafstörungen, verminderte Herzfrequenz und gesteigerter Appetit oder Gewichtszunahme. Diese Symptome können einige Tage bis Wochen nach dem Rauchstopp anhalten.⁸

Nikotinersatztherapie (NET)

Die Nikotinaufnahme hängt von der Art der Verabreichung und der Zusammensetzung ab. Traditionell wird Nikotin über getrocknete Tabakblätter in Zigaretten, Zigarren und Pfeifen sowie über Wasserpfeifen, Kautabak und Schnupftabak konsumiert. In jüngster Zeit hat der Nikotinkonsum durch das Inhalieren von Aerosolen aus E-Zigaretten an Popularität gewonnen.³ Zur Unterstützung der Raucherentwöhnung empfehlen Gesundheitsfachkräfte häufig Nikotinersatzprodukte wie Pflaster und Kaugummis. Diese als Nikotinersatztherapie (NET) bekannte Methode führt dem Körper über einen längeren Zeitraum eine kontrolliert abnehmende Nikotindosis zu, bis das Rauchverlangen verschwindet. Die Verweildauer von Nikotin im Körper ist je nach Verabreichungsweg unterschiedlich und hängt davon ab, ob es über den Mund, den Darm, die Lunge oder die Haut aufgenommen wird. Ein Zug aus einer Tabakzigarette oder einer E-Zigarette führt dem Gehirn schnell, oft innerhalb von 10 bis 20 Sekunden, hohe Nikotinmengen zu, die dann schnell wieder abgebaut werden. Diese Inhalation führt zu einer fast sofortigen und vollständigen Sättigung des Gehirns mit Nikotin, schneller als eine intravenöse Verabreichung.¹⁰ Nach dieser schnellen Sättigung lässt die Wirkung des Nikotins schnell wieder nach. Im Gegensatz dazu wird Nikotin, das oral oder über die Haut aufgenommen wird, allmählich absorbiert und verstoffwechselt, so dass über einen längeren Zeitraum konstante, niedrigere Konzentrationen aufrechterhalten werden.^{3 8} Nikotinersatzprodukte wie Pflaster und Kaugummis, die Nikotin langsam freisetzen, werden daher von Expertinnen und Experten als wirksame NET-Medikamente angesehen. Diese Produkte tragen dazu bei, das Verlangen nach Nikotin und die Entzugssymptome zu verringern, da sie kontinuierlich

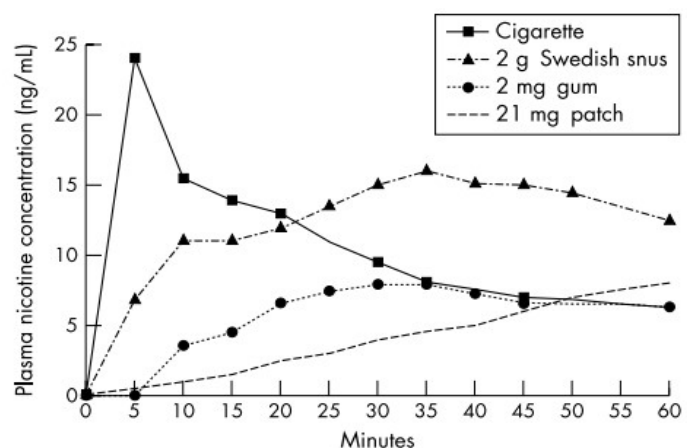


Abbildung oben: Venöse Blutkonzentrationen in Nanogramm Nikotin pro Milliliter (ng/ml) Plasma über die Zeit für verschiedene Nikotinabgabesysteme (Foulds et al., 2003)

Nikotin freisetzen und so das Rückfallrisiko minimieren.¹¹ Andere Nikotinersatzprodukte wie Nasensprays oder Inhalatoren wirken dem unmittelbaren, starken Verlangen entgegen. Die Eignung der einzelnen Produkte ist individuell unterschiedlich. Weitere Informationen unter www.stopsmoking.ch.

Der Einsatz von ENDS in der Nikotinersatztherapie ist sehr umstritten. Obwohl Tabakpräventionsfachleute in erster Linie einen vollständigen Rauchstopp empfehlen, räumen einige Experten ein, dass es Menschen gibt, die nicht mit dem Rauchen aufhören können oder wollen. Wenn frühere Versuche der Nikotinersatztherapie und Beratung erfolglos waren, könnte die regulierte Verwendung von E-Zigaretten den Ausstieg erleichtern. Dies schliesst jedoch erhitzte Tabakprodukte aus und beschränkt sich auf spezielle nachfüllbare E-Zigaretten mit stufenweise reduzierter Nikotindosierung. Derzeit gibt es keine Studien, die die Wirksamkeit von ENDS in der Entwöhnungstherapie schlüssig belegen.

Nikotin in E-Zigaretten und Jugendschutz

ENDS, gemeinhin als E-Zigaretten oder Vapes bezeichnet, imitieren oft das Aussehen und die Haptik herkömmlicher Zigaretten, Kugelschreiber oder Modeaccessoires (siehe [Infoblatt ENDS](#)). Eine dringende Sorge im Zusammenhang mit E-Zigaretten ist ihr Suchtpotenzial, insbesondere bei Jugendlichen. Diese Besorgnis ergibt sich aus der Eigenschaft der Geräte, eine aussergewöhnlich schnelle und hoch konzentrierte Dosis Nikotin abzugeben. So wurde bei E-Zigaretten, die Nikotinsalze enthalten, eine höhere Nikotinabgabe festgestellt als bei herkömmlichen Tabakzigaretten.¹²⁻¹⁴ In der Schweiz ist die Attraktivität von ENDS bei Jugendlichen alarmierend hoch. Untersuchungen des Kantons Zürich haben gezeigt, dass bereits Kinder im Alter von sechs bis zwölf Jahren mit dem Rauchen experimentieren. Bei den 16- bis 17-Jährigen gaben 70 % der Mädchen und 60 % der Jungen an, gelegentlich oder regelmässig zu rauchen. Darüber hinaus gibt jeder fünfte Jugendliche zu, mehrmals pro Woche oder sogar täglich zu rauchen. Erstaunliche 73 % geben sogar an, dass ENDS ihre bevorzugte Methode des Rauchens ist.¹⁵ Die HBSC-Studie (Health Behaviour in School-aged-Children) aus dem Jahr 2022 zeigt, dass ein Drittel der 15-jährigen Schweizerinnen und Schweizer



© 2021 ZampleBox

im letzten Monat vor der Befragung irgendeine Form von Tabak- oder Nikotinprodukten konsumiert hat, am häufigsten E-Zigaretten.¹⁶ Diese Ergebnisse unterstreichen die beunruhigende Tatsache, dass ENDS unzählige Kinder dem Risiko einer Nikotinabhängigkeit aussetzen. Einige Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass ENDS den Weg zum herkömmlichen Zigarettenrauchen ebnet.¹⁷⁻²⁴

Gefährdung der fötalen Entwicklung



Abbildung des CDC

Zigarettenrauchen während der Schwangerschaft ist mit zahlreichen Komplikationen für den Fötus und seine Entwicklung verbunden und erhöht das Risiko negativer gesundheitlicher Folgen im Erwachsenenalter.²⁵ Tierversuche haben gezeigt, dass Nikotin den sich entwickelnden Fötus schwer schädigt, insbesondere wenn Nikotin über einen längeren Zeitraum konsumiert wird. Detaillierte wissenschaftliche Untersuchungen unterstreichen die schwerwiegenden Folgen des Nikotinkonsums während der Schwangerschaft: Er wird mit verschiedenen fötalen Störungen und einer Beeinträchtigung der Entwicklung wichtiger

Nervenbahnen im Gehirn des Fötus in Verbindung gebracht.^{6 26} Im Tiermodell wurden weitere Gesundheitsrisiken nachgewiesen, wie die Beeinträchtigung der Fortpflanzungs-, Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktionen durch eine verminderte Nährstoff- und Sauerstoffversorgung des Fötus.²⁷

Humanstudien unterstreichen die Nachteile des Zigarettenrauchens während der Schwangerschaft und seine Folgerisiken selbst während der Stillzeit. Diese umfassen ein breites Spektrum von Komplikationen bei der Geburt sowie fötale, genetische und entwicklungsbedingte Komplikationen.²⁸⁻³¹ Die Langzeitfolgen im Kindes- und Erwachsenenalter zeigen sich in schlechten schulischen Leistungen, erheblichen Verhaltensstörungen, aggressiven Tendenzen und einer erhöhten Neigung zum Drogenmissbrauch.^{32 33} Es besteht daher ein eindeutiger Konsens, von jeglichem Nikotinkonsum während der Schwangerschaft abzuraten.²⁵ Im Bereich der Pharmakotherapie wurde jedoch die Nikotinersatztherapie als vergleichsweise sichere Alternative für werdende Mütter, die mit dem Rauchen aufhören wollen, propagiert. Obwohl derzeit nur wenige umfassende Daten über die langfristigen Auswirkungen der pränatalen Nikotinexposition bei Frauen vorliegen, ist klar, dass die Nikotinexposition des Fötus verschiedenste Entwicklungsstadien negativ beeinflusst.^{25 34}

Gesundheitliche Folgen von Nikotin

Neben den tiefgreifenden Auswirkungen auf die Entwicklung des Fötus und den bekannten suchterzeugenden Eigenschaften wird Nikotin mit einer Reihe schwerwiegender gesundheitlicher Folgen in Verbindung gebracht. Umfassende Übersichtsarbeiten von Studien aus Medline und PubMed weisen darauf hin, dass die biologischen Wirkungen von Nikotin alle Körpersysteme betreffen, einschliesslich Herz-Kreislauf-, Atmungs-, Nieren- und Fortpflanzungsfunktionen. Darüber hinaus schwächt Nikotin das Immunsystem, indem es zentrale Immunfunktionen beeinträchtigt.³⁵ Insbesondere die Inhalation von Nikotin über erhitzte Aerosole erhöht die Empfindlichkeit der Lunge und verschlimmert Lungenentzündungen und -verletzungen. Diese Ergebnisse unterstreichen die schädlichen Auswirkungen von Nikotin auf die Gesundheit der Atemwege und weisen auf eine erhöhte Anfälligkeit für bakterielle und virale Infektionen hin, unabhängig davon, ob Nikotin über herkömmliche Zigaretten oder über ENDS aufgenommen wird.^{2,36} Eine Studie aus dem Jahr 2017 hat gezeigt, dass inhaliertes Nikotin bei Ratten sowohl systemische als auch pulmonale Entzündungen auslöst und zu Lungenödemem führt – einem Zustand, bei dem sich zu viel Flüssigkeit in der Lunge ansammelt.^{37,38}



Darstellung des CDC

Das Potenzial von Nikotin, Prozesse der Krebsentstehung auszulösen, wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen. So ist Nikotin an der Entstehung von Lungen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs beteiligt und erhöht das Risiko für Brust- und Dickdarmtumore.^{35,39-44} Laboruntersuchungen haben beispielsweise gezeigt, dass Nikotin die Neoplasie (Neubildung von Körpergewebe) und Angiogenese (Bildung neuer Blutgefässe aus bestehenden Blutgefässen) fördert und die Apoptose von Zellen (eine Form des programmierten Zelltods) verringert – alles Eigenschaften, die für die Entstehung von Krebs charakteristisch sind.⁴² Obwohl einige Studien auf einen Zusammenhang zwischen Nikotin und Krebsrisiko hinweisen, sind diese nicht uneingeschränkt aussagekräftig, da umfassende Analysen, die sich ausschliesslich auf den Nikotinkonsum konzentrieren, nur begrenzt möglich sind.^{41,45}



Darstellung des CDC

Die schädlichen Auswirkungen von Nikotin beschränken sich jedoch nicht auf seine potenziell krebserregende Wirkung. Sein Einfluss auf die kognitiven Funktionen und das Verhalten ist gravierend. So haben Untersuchungen an heranwachsenden Ratten gezeigt, dass Nikotin irreversible Veränderungen im Gehirn hervorrufen kann, die zu einer Abhängigkeit führen. Auffallend ist, dass diese Hirnveränderungen bei heranwachsenden Ratten stärker ausgeprägt sind als bei erwachsenen Tieren. Darüber hinaus erhöhte die Nikotinexposition bei jungen Ratten deren Neigung, auch im Erwachsenenalter Nikotin zu

konsumieren. Dies unterstützt die Theorie, dass eine frühe Nikotinexposition den Schweregrad der Abhängigkeit im späteren Leben erhöht.⁸ In der Fachliteratur wird auch auf die Fähigkeit von Nikotin hingewiesen, freie Radikale zu erzeugen, die antioxidative Abwehr zu beeinträchtigen und die Marker für oxidativen Stress in den Nervenzellen zu erhöhen – Faktoren, die die neurologische Entwicklung von Jugendlichen besonders gefährden. Zusammen mit den Auswirkungen auf Reizbarkeit, Angst, Impulsivität und dem Potenzial, die normale Entwicklung des Gehirns zu stören, sind die Auswirkungen von Nikotin auf die neurologische Entwicklung von Jugendlichen äusserst besorgniserregend.^{45 46 47 48} Ein wichtiger Aspekt der chronischen Nikotinexposition bei Jugendlichen sind die lang anhaltenden neurochemischen und Verhaltensveränderungen, die sich deutlich von denen im Erwachsenenalter unterscheiden und negative Auswirkungen wie Aufmerksamkeitsdefizite, verstärkte Unruhe und Angst sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung psychiatrischer Störungen und kognitiver Beeinträchtigungen haben können. Nikotinhaltige Substanzen haben daher potenziell schwerwiegende Auswirkungen auf das Suchtverhalten, auf die Wahrnehmungs- und Erkennungsprozesse und auf emotionsregulierende Eigenschaften bei Jugendlichen.^{49 50}

Nikotin wirkt sich auch auf das Schlafmuster aus.⁵¹ Es beeinflusst die Freisetzung verschiedener Neurotransmitter, was in erster Linie zu Schlafstörungen wie verminderter Schlaffeffizienz und erhöhter Lethargie führt. Zahlreiche Studien weisen auch auf die hemmende Wirkung von Nikotin auf den REM-Schlaf hin, der für das Lernen und die Entwicklung des Gehirns von entscheidender Bedeutung ist, und bringen das Rauchen mit einer erhöhten Prävalenz schlafbezogener Atemstörungen in Verbindung.⁵²

Zudem weist die Genforschung darauf hin, dass die gesundheitsschädigende Wirkung von Nikotin transgenerational, d. h. sich bei den Nachkommen von Personen, die Nikotin ausgesetzt waren,

auftreten könnte. Daher ist bei allen nikotinhaltigen Produkten Vorsicht geboten.⁵³ Darüber hinaus nehmen viele Beschäftigte im Tabakanbau bei der Verarbeitung der grünen Tabakblätter Nikotin über die Haut auf. Diese häufige Exposition führt häufig zu akuter Nikotintoxizität, die die Gesundheit dieser Arbeitnehmenden, darunter viele Kinder, gefährdet.⁵⁴⁻⁵⁶

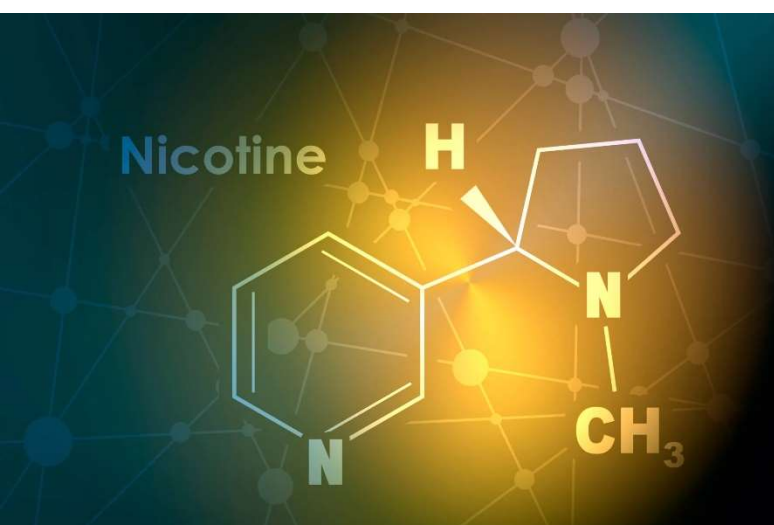


Nikotinsalze und Synthetisches Nikotin

Bekannte Marken von Einweg-E-Zigaretten wie Puffbar und Elfbar verwenden Nikotinsalze. Die wachsende Beliebtheit dieser Produkte bei Jugendlichen und die Marketingstrategien, die auf eine Vielzahl attraktiver Frucht-, Beeren- und Süßigkeitenaromen setzen, geben Anlass zur Sorge (siehe Infoblatt [Puffbar](#)). Der zunehmende Konsum dieser Produkte mit Nikotinsalzen unter Jugendlichen, in Verbindung mit der zweifelhaften Natur des Nikotinsalzes hat die Aufmerksamkeit der Gesundheitsbehörden und der Forschung auf sich gezogen.⁵⁷ Pauwels et al. (2023) beschreiben, dass Nikotinsalze (protoniertes Nikotin) milder und weniger bitter zu inhalieren sind. Diese Eigenschaft ermöglicht es den Konsumentinnen und Konsumenten, grössere Mengen Nikotin bequemer zu inhalieren.⁵⁸

Jordt (2021) wies auf das Auftreten von synthetischem Nikotin in einigen Produkten hin. Synthetisches Nikotin besteht aus zwei Verbindungen, S-Nikotin und R-Nikotin, die ähnlichen Eigenschaften haben. Während Tabakblätter überwiegend S-Nikotin (>99 %) enthalten, weisen E-

Zigaretten-Liquids mit synthetischem Nikotin häufig ein ausgeglichenes Verhältnis beider Verbindungen auf. Dieses Ergebnis wird auch von Hellinghausen et al. (2017) bestätigt, die über Diskrepanzen bei der Kennzeichnung des Nikotingehalts einiger Produkte berichteten. Ihre Analyse ergab, dass ein Produkt einen doppelt so hohen Gesamtnikotingehalt (bestehend aus R- und S-Nikotin) aufwies wie auf dem Etikett angegeben, auf dem nur der S-Nikotingehalt enthalten war. Bei anderen Produkten war zwar der



Gesamtnikotingehalt angegeben, aber nur die Hälfte der als S-Nikotin deklarierten Menge. Angesichts der unterschiedlichen Stoffwechselprozesse von R-Nikotin und S-Nikotin im menschlichen Körper und der unklaren Auswirkungen von R-Nikotin auf die menschliche Gesundheit wird befürchtet, dass eine nicht standardisierte Kennzeichnung dazu führen könnte, dass Konsumentinnen und Konsumenten versehentlich höhere Mengen an R-Nikotin einnehmen.^{57 59-63} Weitere Informationen zu nikotinhaltigen E-Liquids finden Sie unter www.stopsmoking.ch.

Da synthetisches Nikotin im Labor hergestellt wird, unterliegt es nicht den für Tabak geltenden Vorschriften. Für Einweg-E-Zigaretten gelten daher keine Zulassungsvorschriften, sie müssen keine Warnhinweise tragen und es gibt keine Auflagen für gesundheitsbezogene Angaben. Die unkontrollierte Verbreitung dieser mit synthetischem und Nikotinsalz versetzten E-Zigaretten auf dem Markt und ihre wachsende Beliebtheit erfordern ein sofortiges regulatorisches Handeln.⁶⁴

Referenzen

- 1 Michalski B, Herrmann M, Solecki R. Wie wird ein Pflanzenschutzmittelrückstand zur Kontaminante? *Bundesgesundheitsbl* 2017;60: 768–73.
- 2 Mishra A, Chaturvedi P, Datta S, Sinukumar S, Joshi P, Garg A. Harmful effects of nicotine. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology : Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology* 2015;36: 24–31.
- 3 Drug and Therapeutics Bulletin. Nicotine and health. *DTB* 2014;52: 78–81.
- 4 Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives of toxicology* 2014;88: 5–7.
- 5 Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2009;49: 57–71.
- 6 Leslie FM. Multigenerational epigenetic effects of nicotine on lung function. *BMC Medicine* 2013;11: 27.
- 7 Mackillop J, Obasi E, Amlung MT, McGeary JE, Knopik VS. The Role of Genetics in Nicotine Dependence: Mapping the Pathways from Genome to Syndrome. *Current cardiovascular risk reports* 2010;4: 446–53.
- 8 Benowitz NL. Nicotine addiction. *The New England journal of medicine* 2010;362: 2295–303.
- 9 FDA, Center for Tobacco Products. Vaping and E-Cigarettes: A Toolkit for Working With Youth - Tobacco Education Resource Library Print Materials & Downloads, 2021. https://digitalmedia.hhs.gov/tobacco/print_materials/CTP-218?utm_source=CTPTwitter&utm_medium=social&utm_campaign=ctp-terl (accessed 16 Aug 2022).
- 10 Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handbook of experimental pharmacology* 2009: 29–60.
- 11 Foulds J, Ramstrom L, Burke M, Fagerström K. Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tob Control* 2003;12: 349–59.
- 12 Duell AK, Pankow JF, Peyton DH. Nicotine in tobacco product aerosols: 'It's déjà vu all over again'. *Tob Control* 2019.
- 13 Gholap VV, Kosmider L, Golshahi L, Halquist MS. Nicotine forms: why and how do they matter in nicotine delivery from electronic cigarettes? *Expert opinion on drug delivery* 2020;17: 1727–36.
- 14 Jackson A, Grobman B, Krishnan-Sarin S. Recent findings in the pharmacology of inhaled nicotine: Preclinical and clinical in vivo studies. *Neuropharmacology* 2020;176: 108218.

- 15 Mozun R, Ardura-Garcia C, Jong CCM de, Goutaki M, Usemann J, Singer F, et al. Cigarette, shisha, and electronic smoking and respiratory symptoms in Swiss children: The LUIS study. *Pediatric pulmonology* 2020.
- 16 AT Schweiz. Ein Nikotintsunami überrollt unsere Schulplätze, A tsunami of nicotine is flooding our schools, 2023. <https://www.at-schweiz.ch/news-medien/news?id=183&Ein-Nikotintsunami-berrollt-unsere-Schulpltze> (zuletzt besucht: 4. Mai 2023).
- 17 Westling E, Rusby JC, Crowley R, Light JM. A Longitudinal Study of E-Cigarette, Cigarette, and Marijuana Use Sequence in Youth. *Tob Use Insights* 2022;15: 1179173X221101813.
- 18 Sun R, Mendez D, Warner KE. Use of Electronic Cigarettes Among Cannabis-Naive Adolescents and Its Association With Future Cannabis Use. *JAMA Netw Open* 2022;5: e2223277.
- 19 Seidel A-K, Morgenstern M, Galimov A, Pedersen A, Isensee B, Goecke M, et al. Use of electronic cigarettes as a predictor of cannabis experimentation: A longitudinal study among German youth. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2021.
- 20 Voos N, Goniewicz ML, Eissenberg T. What is the nicotine delivery profile of electronic cigarettes? *Expert opinion on drug delivery* 2019;16: 1193–203.
- 21 SDA. In Zürich rauchen über 60 Prozent der 16- bis 17-Jährigen: Eine Untersuchung zeigt: Bereits 6- bis 12-Jährige rauchen. Und E-Zigaretten sind bei Schulkindern von allen Raucherwaren am beliebtesten. *Tages Anzeiger* 14.10.;2020.
- 22 Pierce JP, Chen R, Leas EC, White MM, Kealey S, Stone MD, et al. Use of E-cigarettes and Other Tobacco Products and Progression to Daily Cigarette Smoking. *Pediatrics* 2021: e2020025122.
- 23 Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environmental health perspectives* 2016;124: 733–9.
- 24 Meng Y-Y, Yu Y, Ponce NA. Cigarette, electronic cigarette, and marijuana use among young adults under policy changes in California. *Addictive behaviors reports* 2022;16: 100459.
- 25 Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2010;116: 364–74.
- 26 Slotkin TA, Seidler FJ, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure in rhesus monkeys compromises development of brainstem and cardiac monoamine pathways involved in perinatal adaptation

- and sudden infant death syndrome: amelioration by vitamin C. *Neurotoxicology and Teratology* 2011;33: 431–4.
- 27 Lee SY, Sirieix CM, Nattie E, Li A. Pre- and early postnatal nicotine exposure exacerbates autoresuscitation failure in serotonin-deficient rat neonates. *J Physiol* 2018;596: 5977–91.
- 28 Simons E, To T, Moineddin R, Stieb D, Dell SD. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2014;2: 201–7.
- 29 Cooper S, Taggar J, Lewis S, Marlow N, Dickinson A, Whitemore R, et al. Effect of nicotine patches in pregnancy on infant and maternal outcomes at 2 years: follow-up from the randomised, double-blind, placebo-controlled SNAP trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2: 728–37.
- 30 Wickström R. Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. *Current Neuropharmacology* 2007;5: 213–22.
- 31 European Institute of Women’s Health (EIWH). Pregnancy and Smoking in the EU, 2017. <https://eurohealth.ie/>.
- 32 Holbrook BD. The effects of nicotine on human fetal development. *Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews* 2016;108: 181–92.
- 33 Bruin JE, Kellenberger LD, Gerstein HC, Morrison KM, Holloway AC. Fetal and neonatal nicotine exposure and postnatal glucose homeostasis: identifying critical windows of exposure. *The Journal of endocrinology* 2007;194: 171–8.
- 34 Castro EM, Lotfipour S, Leslie FM. Nicotine on the developing brain. *Pharmacological research* 2023;190: 106716.
- 35 Mahmoudzadeh L, Abtahi Froushani SM, Ajami M, Mahmoudzadeh M. Effect of Nicotine on Immune System Function. *Advanced pharmaceutical bulletin* 2023;13: 69–78.
- 36 Sopori ML, Kozak W, Savage SM, Geng Y, Soszynski D, Kluger MJ, et al. Effect of nicotine on the immune system: Possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23: 189–204.
- 37 Ahmad S, Zafar I, Mariappan N, Husain M, Wei C-C, Vetal N, et al. Acute pulmonary effects of aerosolized nicotine. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 2019;316: L94-L104.
- 38 Centner AM, Bhide PG, Salazar G. Nicotine in Senescence and Atherosclerosis. *Cells* 2020;9.
- 39 Bavarva JH, Tae H, Settlage RE, Garner HR. Characterizing the Genetic Basis for Nicotine Induced Cancer Development: A Transcriptome Sequencing Study. *PLOS ONE* 2013;8: e67252.

- 40 Al-Wadei HAN, Plummer HK, Schuller HM. Nicotine stimulates pancreatic cancer xenografts by systemic increase in stress neurotransmitters and suppression of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid. *Carcinogenesis* 2009;30: 506–11.
- 41 C. W. Ogle, B. Qiu, C. Cho. Nicotine and gastric ulcers in stress. *Journal of physiology, Paris* 1993.
- 42 Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nature Medicine* 2001;7: 833–9.
- 43 Wong HPS, Le Yu, Lam EKY, Tai EKK, Wu WKK, Cho C-H. Nicotine promotes colon tumor growth and angiogenesis through beta-adrenergic activation. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2007;97: 279–87.
- 44 T. Natori, M. Sata, M. Washida, Y. Hirata, R. Nagai, M. Maku-uchi. Nicotine enhances neovascularization and promotes tumor growth. *Molecules and cells* 2003.
- 45 Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev* 2007;17: 259–73.
- 46 Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res* 2007;9: 315–27.
- 47 Kutlu MG, Gould TJ. Nicotine modulation of fear memories and anxiety: Implications for learning and anxiety disorders. *Biochemical pharmacology* 2015;97: 498–511.
- 48 Froeliger B, Modlin LA, Kozink RV, Wang L, Garland EL, Addicott MA, et al. Frontoparietal attentional network activation differs between smokers and nonsmokers during affective cognition. *Psychiatry research* 2013;211: 57–63.
- 49 Goriounova NA, Mansvelder HD. Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2012;2: a012120.
- 50 Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. *The Journal of physiology* 2015;593: 3397–412.
- 51 Truong MK, Berger M, Haba-Rubio J, Siclari F, Marques-Vidal P, Heinzer R. Impact of smoking on sleep macro- and microstructure. *Sleep Medicine* 2021;84: 86–92.
- 52 Jaehne A, Loessl B, Bárkai Z, Riemann D, Hornyak M. Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. *Sleep Medicine Reviews* 2009;13: 363–77.
- 53 Petzold AM, Balciunas D, Sivasubbu S, Clark KJ, Bedell VM, Westcot SE, et al. Nicotine response genetics in the zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009;106: 18662–7.

- 54 McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L, Robson D. *Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018: A report commissioned by Public Health England*. London, 2018.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf.
- 55 Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, Brown J, McNeill A, Alwis KU, et al. Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users: A Cross-sectional Study. *Annals of internal medicine* 2017;166: 390–400.
- 56 Parikh JR, Gokani VN, Doctor PB, Kulkarni PK, Shah AR, Saiyed HN. Acute and chronic health effects due to green tobacco exposure in agricultural workers. *American journal of industrial medicine* 2005;47: 494–9.
- 57 Jordt S-E. Synthetic nicotine has arrived. *Tob Control* 2021: tobaccocontrol-2021-056626.
- 58 Pauwels CGGM, Visser WF, Pennings JLA, Baloe EP, Hartendorp APT, van Tiel L, et al. Sensory appeal and puffing intensity of e-cigarette use: Influence of nicotine salts versus free-base nicotine in e-liquids. *Drug and alcohol dependence* 2023;248: 109914.
- 59 Hellinghausen G, Lee JT, Weatherly CA, Lopez DA, Armstrong DW. Evaluation of nicotine in tobacco-free-nicotine commercial products. *Drug Testing and Analysis* 2017;9: 944–8.
- 60 Yang J, Chen Y, Liu Z, Yang L, Tang J, Miao M, et al. Differences between the binding modes of enantiomers S / R -nicotine to acetylcholinesterase. *RSC Adv.* 2019;9: 1428–40.
- 61 Gorrod JW, Jacob P, eds. *Analytical determination of nicotine and related compounds and their metabolites*. Amsterdam, New York: Elsevier, 1999.
<http://www.sciencedirect.com/science/book/97804444500953>.
- 62 Omaiye EE, Luo W, McWhirter KJ, Pankow JF, Talbot P. Disposable Puff Bar Electronic Cigarettes: Chemical Composition and Toxicity of E-liquids and a Synthetic Coolant. *Chem. Res. Toxicol.* 2022;35: 1344–58.
- 63 Duell AK, Kerber PJ, Luo W, Peyton DH. Determination of (R)-(+)- and (S)-(-)-Nicotine Chirality in Puff Bar E-Liquids by ¹H NMR Spectroscopy, Polarimetry, and Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Chem. Res. Toxicol.* 2021;34: 1718–20.
- 64 Zettler PJ, Hemmerich N, Berman ML. Closing the Regulatory Gap for Synthetic Nicotine Products. *Boston College law review. Boston College. Law School* 2018;59: 1933–82.