



Arbeitsgemeinschaft
Tabakprävention Schweiz

Association suisse pour
la prévention du tabagisme

Associazione svizzera per
la prevenzione del tabagismo

Nicotine



©Truth Initiative

Nicotina

Nota informativa

La nicotina è una sostanza psicoattiva che provoca una forte dipendenza. È tradizionalmente contenuta nelle foglie di tabacco finemente macinate (sigarette, sigari e snus) e più recentemente nelle soluzioni liquide utilizzate nelle sigarette elettroniche. Dosi regolari di nicotina portano a cambiamenti a livello cerebrale, che poi causano sintomi di astinenza da nicotina quando l'apporto di quest'ultima diminuisce.

Nicotina: Fatti Salienti

- La nicotina, contenuta principalmente nelle piante di tabacco, ha un impatto sul sistema nervoso periferico e centrale dell'uomo. L'esposizione acuta può portare a gravi problemi di salute, compresi potenziali decessi a dosi di 10-60 mg.
- La nicotina, che stimola il rilascio di dopamina, ha un potenziale di dipendenza simile a quello di droghe come la cocaina. L'uso prolungato provoca una maggiore tolleranza, intensificando il desiderio e la dipendenza.
- Le sigarette elettroniche presentano rischi significativi di dipendenza, soprattutto per i giovani, e possono fornire dosi di nicotina più elevate rispetto alle sigarette tradizionali. Una notevole percentuale di giovani in Svizzera preferisce le sigarette elettroniche, sottolineando l'importanza della consapevolezza e di un'adeguata regolamentazione.

Cos'è la nicotina?

La nicotina è un alcaloide naturale presente in varie piante della famiglia delle Solanacee, ma principalmente nelle varietà di tabacco coltivate a fini commerciali. Queste piante utilizzano la nicotina come repellente naturale per gli insetti. Questo potente composto è stato a lungo utilizzato come insetticida commerciale prima della sua messa al bando negli Stati Uniti e in Europa, principalmente a causa dei suoi effetti negativi sulle popolazioni di api e di altri animali selvatici.¹²

Tra i pesticidi, la nicotina si distingue per la sua elevata tossicità e per la rapidità d'azione. Negli esseri umani colpisce principalmente sia il sistema nervoso periferico che quello centrale. L'avvelenamento grave può manifestarsi sotto forma di tremori e convulsioni, che possono degenerare fino al collasso, al coma e persino alla morte. Ciò può derivare dalla paralisi dei muscoli respiratori o da un'insufficienza respiratoria centrale. Una dose letale per gli adulti è compresa tra i 30 e i 60 mg di nicotina, mentre nei bambini appena 10 mg, spesso presenti nelle sigarette o negli e-liquid, possono essere fatali.²⁻⁴



Figura sopra: Pubblicità della nicotina come insetticida (ca.1902)

Nicotina come droga che crea forte dipendenza

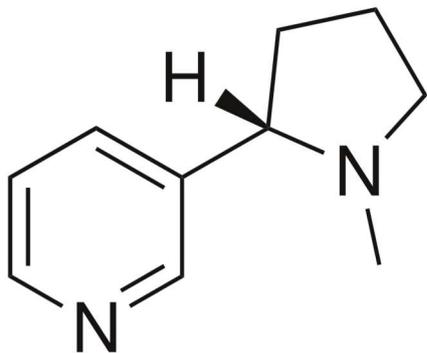


Figura sopra: struttura chimica della nicotina
 $C_{10}H_{14}N_2$

Paradossalmente, sebbene la nicotina sia classificata come stimolante, può evocare sensazioni sia di stimolazione che di rilassamento. Gli stati mentali e fisici del fumatore, insieme al contesto del fumo, possono influenzare gli effetti psicologici della nicotina. La natura di dipendenza della droga deriva dalla sua capacità di stimolare il rilascio di dopamina, un neurotrasmettitore cerebrale legato al piacere.⁵ Con la continua esposizione alla nicotina, la tolleranza aumenta, portando ad un aumento del desiderio per la sostanza stessa, a sintomi di astinenza e ad un aumento della dipendenza.³ In particolare, gli individui che non hanno mai fumato in genere non riportano gli effetti di miglioramento dell'umore descritti dai

fumatori. Ciò implica che il piacere associato al fumo deriva in gran parte dall'abbassare il desiderio di nicotina generato dall'astinenza.²

La nicotina, in termini di potenziale di dipendenza, si colloca accanto alla cocaina e all'eroina. La ricerca suggerisce addirittura che la predisposizione alla dipendenza dalla nicotina può essere, in una certa misura, ereditaria, forse passando attraverso la linea materna e dei nonni.⁵⁻⁷ Le sigarette e le sigarette elettroniche (ENDS, Electronic Nicotine Delivery Systems) sono vettori di nicotina particolarmente potenti, con dati che mostrano una rapida insorgenza della dipendenza in coloro che le utilizzano. La nicotina inalata raggiunge il cervello in pochi secondi, innescando, tra le altre risposte, il rilascio di dopamina. L'esposizione continua alla nicotina alla fine attenua la sensibilità del cervello, portando, con un uso costante, ad una diminuzione del rilascio di dopamina. Questo modello non solo rafforza la dipendenza, ma ostacola anche i tentativi di cessazione riusciti.^{2,8} I giovani sono coloro più a rischio di dipendenza dalla nicotina perché il loro cervello è ancora in via di sviluppo.⁹



Immagine adattata da kick-it.org.uk

Sintomi da astinenza da nicotina

Un indicatore chiave della dipendenza dalla nicotina è la manifestazione dei sintomi di astinenza dopo la sospensione dell'uso. I sintomi fisici comuni osservati dopo aver ridotto o smesso di fumare includono desiderio della sostanza, irritabilità, ansia, difficoltà di concentrazione, irrequietezza, disturbi del sonno,

riduzione della frequenza cardiaca e aumento dell'appetito o aumento di peso. Questi sintomi possono persistere da diversi giorni a poche settimane dopo la sospensione.⁸

Terapia nicotinic sostitutiva (TNS)

L'assorbimento della nicotina varia in base al metodo di somministrazione e alla formulazione. Tradizionalmente, la nicotina viene consumata attraverso le foglie essiccate di tabacco contenute nelle sigarette, nei sigari e nelle pipe, nonché attraverso pipe ad acqua, tabacco da masticare e tabacco da fiuto. Recentemente, il consumo di nicotina attraverso l'inalazione degli aerosol delle sigarette elettroniche è diventato sempre più popolare.³ Per supportare la cessazione del fumo, i medici spesso raccomandano i sostituti della nicotina, come cerotti e gomme da masticare. Questo approccio, noto come terapia nicotinic sostitutiva della nicotina (TNS), fornisce una dose regolata e decrescente di nicotina per un periodo prolungato.

La durata della presenza di nicotina nel corpo varia a seconda dei metodi di somministrazione, influenzata dall'assorbimento attraverso l'assunzione orale, l'intestino, i polmoni o la pelle. Un tiro da una sigaretta di tabacco o da una sigaretta elettronica introduce rapidamente nel cervello elevati livelli di nicotina, spesso entro 10-20 secondi, che poi si dissipano rapidamente. Questa inalazione provoca una saturazione di nicotina quasi immediata e completa nel cervello, più velocemente anche di quanto lo sarebbe la somministrazione endovenosa.¹⁰ Dopo questa rapida saturazione, anche la nicotina svanisce rapidamente. Al contrario, la nicotina ingerita per via orale o somministrata per via cutanea viene assorbita e metabolizzata più gradualmente, mantenendo concentrazioni costanti e inferiori per periodi prolungati.^{3 8} I sostituti della nicotina a lento rilascio, come cerotti e gomme da masticare, sono quindi considerati dagli esperti come farmaci TNS validi. Questi prodotti aiutano a ridurre il desiderio di nicotina e i sintomi di astinenza grazie al loro rilascio costante di nicotina, riducendo al minimo i rischi di ricaduta.¹¹ Altri prodotti TNS, come spray nasali o inalatori, affrontano il desiderio di nicotina immediato e intenso. L'idoneità di prodotti specifici varia da individuo a individuo. Per ulteriori informazioni, fare riferimento a www.stopsmoking.ch.

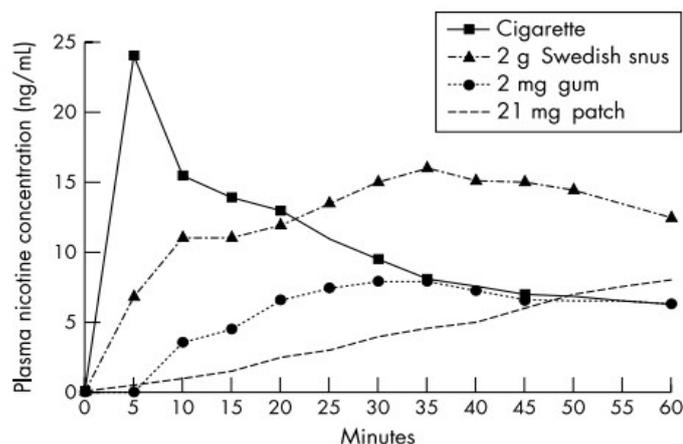


Figura sopra: concentrazioni nel sangue venoso di nicotina in nanogrammi per millilitro (ng/ml) di plasma, in funzione del tempo, per le varie modalità di somministrazione di nicotina (Foulds et al., 2003)

L'incorporazione delle ENDS (Electronic Nicotine Delivery Systems) all'interno della TNS è molto dibattuta. Sebbene la raccomandazione principale dei professionisti della prevenzione del

tabagismo sia la completa cessazione del fumo, alcuni esperti riconoscono che alcuni individui non possono o non vogliono interrompere l'assunzione di nicotina. Per loro, se i precedenti tentativi con TNS e la consulenza si rivelassero infruttuosi, l'uso regolamentato delle sigarette elettroniche potrebbe facilitare la cessazione. Tuttavia, ciò esclude i prodotti a base di tabacco riscaldato ed è limitato a specifiche sigarette elettroniche ricaricabili con dosaggi di nicotina progressivamente ridotti. Attualmente, nessuna ricerca convalida in modo conclusivo l'efficacia delle ENDS nella terapia di cessazione dal fumo.

La nicotina attraverso le sigarette elettroniche e la preoccupazione per i giovani

Le ENDS, comunemente note come sigarette elettroniche o vapes, spesso imitano l'aspetto e la sensazione delle tradizionali sigarette, di penne o persino di accessori di moda (vedi [ENDS Brief](#)). Una preoccupazione urgente riguardo alle ENDS è il loro potenziale di favorire la dipendenza, soprattutto tra i giovani. Questa preoccupazione deriva dalla capacità del dispositivo di erogare una dose di nicotina eccezionalmente rapida e altamente concentrata. Ad esempio, le ENDS contenenti sali di nicotina hanno dimostrato un maggiore rilascio di nicotina rispetto alle sigarette di tabacco convenzionali.¹²⁻¹⁴ In Svizzera l'attrattiva delle ENDS tra i giovani è allarmante. Da una ricerca condotta nel Canton Zurigo è emerso che bambini di età compresa tra i sei e i dodici anni hanno sperimentato il fumo. Tra i giovani di età compresa tra 16 e 17 anni, il 70% delle ragazze e il 60% dei ragazzi hanno riferito di fumare occasionalmente o regolarmente. Inoltre, un giovane su cinque ha ammesso di utilizzare le ENDS più volte alla settimana, se non quotidianamente. In effetti, uno sconcertante 73% preferisce le ENDS come metodo principale per fumare.¹⁵ L'indagine HBSC (Health Behavior in School-aged-Children) del 2022 ha indicato che un terzo dei quindicenni svizzeri aveva consumato qualche tipo di prodotto a base di tabacco o di nicotina nel mese precedente allo studio, prevalentemente attraverso le sigarette elettroniche.¹⁶ Questi risultati sottolineano una realtà inquietante: le ENDS stanno esponendo innumerevoli bambini al rischio di dipendenza dalla nicotina. Alcune ricerche suggeriscono che le ENDS fungono da precursore del fumo di sigaretta tradizionale.¹⁷⁻²⁴



© 2021 ZampleBox

Danno allo sviluppo fetale



Immagine da CDC

Il fumo di sigaretta durante la gravidanza è correlato a numerose complicazioni fetali e dello sviluppo e aumenta il rischio di conseguenze negative per la salute in età adulta.²⁵ Tuttavia, gli studi sugli animali hanno svelato il profondo danno che la nicotina infligge al feto in via di sviluppo, soprattutto con l'uso prolungato. Una ricerca approfondita sottolinea le gravi ripercussioni dell'assunzione di nicotina durante la gravidanza, collegandola a vari disturbi fetali e implicandola nello sviluppo compromesso di percorsi neurali essenziali nel cervello fetale.^{6 26} I modelli animali hanno ulteriormente chiarito i rischi per la salute, come la funzionalità compromessa dei sistemi riproduttivo, respiratorio e cardiovascolare, attribuita

al ridotto apporto di nutrienti e di ossigeno al feto.²⁷

Gli studi sull'uomo sottolineano gli effetti negativi del fumo di sigaretta durante la gravidanza e i rischi che ne conseguono anche durante l'allattamento. Questi comprendono una vasta gamma di complicanze ostetriche, fetali, genetiche e dello sviluppo.²⁸⁻³¹ Le conseguenze a lungo termine nella prole adulta si manifestano come scarso rendimento scolastico, disturbi comportamentali significativi, tendenze aggressive e una maggiore predisposizione all'abuso di sostanze negli anni successivi.^{32 33} Di conseguenza, il consenso prevalente sconsiglia vivamente qualsiasi forma di consumo di nicotina durante la gravidanza.²⁵ Tuttavia, nell'ambito della farmacoterapia, la TNS è stata considerata un'alternativa relativamente più sicura per le future mamme che desiderano smettere di fumare. Attualmente, mentre i dati completi sugli effetti a lungo termine dell'esposizione prenatale alla nicotina negli esseri umani rimangono limitati, è inequivocabile che l'esposizione fetale alla nicotina abbia un impatto dannoso su diversi stadi dello sviluppo.^{25 34}

Conseguenze sulla salute provocate dalla nicotina

Al di là delle sue profonde implicazioni per lo sviluppo fetale e le sue note caratteristiche di dipendenza, la nicotina è stata implicata in una serie di gravi effetti avversi sulla salute. Revisioni esaustive di studi reperiti su Medline e PubMed indicano che l'impatto biologico della nicotina permea tutti i sistemi corporei, comprendendo le funzioni cardiovascolari, respiratorie, renali e riproduttive. Inoltre, la nicotina diminuisce l'efficacia del sistema immunitario interrompendo le funzioni immunitarie fondamentali.³⁵ In particolare, l'inalazione di nicotina tramite aerosol riscaldati aumenta la sensibilità polmonare, esacerbando l'infiammazione e le lesioni polmonari.



Immagine da CDC

Tali prove sottolineano le preoccupazioni sugli effetti dannosi della nicotina sulla salute respiratoria, suggerendo una maggiore suscettibilità alle infezioni batteriche e virali indipendentemente dal suo consumo attraverso sigarette tradizionali o le ENDS.^{2 36} Uno studio del 2017 ha sottolineato che la nicotina inalata ha accelerato l'infiammazione sia sistemica che polmonare nei ratti, oltre a causare edema polmonare - una condizione caratterizzata da un eccessivo accumulo di liquidi nei polmoni.^{37 38}

Il potenziale della nicotina di avviare processi cancerogeni è stato messo in luce in vari studi, suggerendo il suo coinvolgimento nell'insorgenza di tumori ai polmoni, al pancreas e nell'aumento del rischio di tumori al seno e al colon.^{35 39-44} La ricerca di laboratorio, ad esempio, mostra che la nicotina stimola le neoplasie e l'angiogenesi e riduce l'apoptosi cellulare, tutte proprietà distintive dello sviluppo del cancro.⁴² Sebbene alcuni studi inferiscano un nesso tra nicotina e rischio di cancro, essi non sono esenti da limiti, poiché le analisi complete focalizzate esclusivamente sul consumo di nicotina sono limitate.^{41 45}

Anche così, gli effetti deleteri della nicotina non si limitano alla sua potenziale cancerogenicità. Le sue ripercussioni sulle funzioni cognitivo-comportamentali sono gravi. Ad esempio, gli studi sui ratti adolescenti sottolineano la capacità della nicotina di catalizzare alterazioni irreversibili del cervello, predisponendolo alla dipendenza. Sorprendentemente, questi cambiamenti cerebrali erano più pronunciati nel cervello dei ratti adolescenti rispetto a quello degli adulti. Inoltre, l'esposizione alla nicotina nei ratti più giovani ha amplificato la loro propensione al consumo di nicotina in età adulta - a testimonianza della teoria secondo cui l'esposizione precoce alla nicotina peggiora la gravità della dipendenza nelle fasi successive della vita.⁸ Ulteriore letteratura evidenzia la capacità della nicotina di generare radicali liberi, di compromettere le difese antiossidanti e di accentuare i marcatori di stress ossidativo nelle cellule neurali - fattori che mettono a repentaglio in particolare lo sviluppo neurologico dei giovani. Insieme alle sue



Immagine da CDC

implicazioni su irritabilità, ansia, impulsività e al suo potenziale di interrompere una normale maturazione cerebrale, l'effetto della nicotina sulla neurologia giovanile è profondamente preoccupante.^{45 46 47 48} Un aspetto chiave dell'esposizione cronica alla nicotina negli adolescenti sono i cambiamenti neurochimici e comportamentali di lunga durata che differiscono notevolmente da quelli dell'età adulta e possono includere effetti avversi come deficit di attenzione, aumento dell'ansia e della paura, oltre ad un aumento del rischio di sviluppare disturbi psichiatrici e deterioramento cognitivo. Pertanto, i prodotti contenenti nicotina hanno conseguenze potenzialmente gravi sulla dipendenza, sulla cognizione e sulla regolazione emotiva degli adolescenti.^{49 50}

La portata della nicotina si estende anche ai ritmi del sonno.⁵¹ Essa modula il rilascio di diversi neurotrasmettitori, portando prevalentemente a sintomi di insonnia come ridotta efficienza del sonno e aumento della letargia diurna. Numerosi studi suggeriscono anche gli effetti inibitori della nicotina sul sonno REM, una fase cruciale per l'apprendimento e per lo sviluppo del cervello, associando il fumo ad una maggiore prevalenza di disturbi respiratori legati al sonno.⁵²

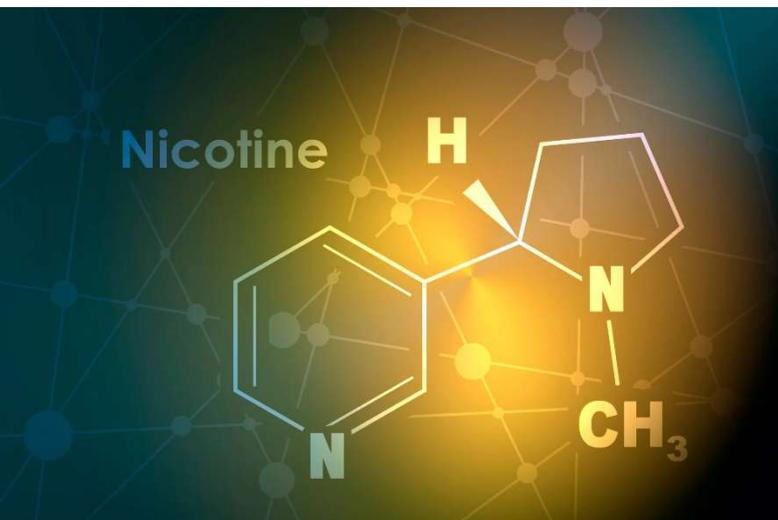
Inoltre, la ricerca genetica suggerisce che gli effetti dannosi della nicotina potrebbero essere transgenerazionali, nel senso che potrebbero manifestarsi nella prole di individui esposti alla nicotina. Di conseguenza, qualsiasi prodotto che contenga nicotina merita un'attenta considerazione.⁵³ Infine, per molti individui impegnati nella coltivazione del tabacco, l'assorbimento cutaneo della nicotina avviene durante la manipolazione delle foglie di tabacco verde. Questa frequente esposizione porta spesso a una tossicità acuta da nicotina, compromettendo in modo allarmante la salute di questi lavoratori, molti dei quali sono bambini.⁵⁴⁻⁵⁶



Sali di nicotina e nicotina sintetica

Marchi importanti di sigarette elettroniche monouso, come Puffbar ed Elfbar, utilizzano sali di nicotina. Il trend crescente di questi prodotti tra i giovani consumatori e le loro strategie di marketing caratterizzate da una miriade di gusti alla frutta, bacche e caramelle, hanno suscitato preoccupazione (vedi [Puff Bar Brief](#)). Sebbene i prodotti a base di sali di nicotina non siano una novità, il loro crescente utilizzo tra i giovani, unito alla natura ambigua di questo tipo di nicotina, ha attirato l'attenzione di esperti e di ricercatori della sanità pubblica.⁵⁷ Pauwels et al. (2023) parlano dei sali di nicotina (nicotina

protonata) come più delicati e meno amari da inalare rispetto. Questa proprietà consente agli utilizzatori di inalare maggiori quantità di nicotina in modo più piacevole.⁵⁸



Jordt (2021) ha messo in evidenza l'apparizione recente di nicotina sintetica in certi prodotti. La nicotina sintetica comprende due composti, S-nicotina e R-nicotina, che condividono proprietà simili. Mentre le foglie di tabacco contengono prevalentemente S-nicotina (>99%), i liquidi per sigarette elettroniche con nicotina sintetica spesso mostrano un rapporto equilibrato tra i due composti. Questa scoperta è ulteriormente confermata da Hellinghausen et al. (2017) che hanno segnalato discrepanze nell'etichettatura del

contenuto di nicotina di alcuni prodotti. La loro analisi ha rivelato un prodotto contenente il doppio del contenuto totale di nicotina (comprendente sia la forma R che la forma S) rispetto a quanto indicato sull'etichetta, che menzionava solo il contenuto di nicotina S. Altri prodotti, pur mostrando il contenuto totale di nicotina, mostravano solo la metà della quantità dichiarata come S-nicotina. Considerando il diverso processo metabolico della R-nicotina nel corpo umano rispetto alla S-nicotina e gli effetti poco chiari della R-nicotina sulla salute umana, ci sono preoccupazioni circa l'etichettatura non standardizzata che potrebbe portare gli utenti a consumare inavvertitamente livelli più elevati di R-nicotina.^{57 59-63} Per maggiori informazioni relative agli e-liquids con nicotina, visita www.stopsmoking.ch.

A causa della sua natura originata in laboratorio, la nicotina sintetica non rientra nelle normative relative al tabacco. Di conseguenza, le attuali sigarette elettroniche usa e getta sfuggono alle approvazioni, agli avvertimenti o alle restrizioni pre-commercializzazione sulle indicazioni sulla salute. La proliferazione incontrollata di queste sigarette elettroniche sintetiche contenenti nicotina sul mercato e la loro crescente popolarità richiedono un'azione normativa immediata.⁶⁴

Bibliografia

- 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-Schulplztze> (accessed 4 May 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.