

# Pharmakologie und Toxikologie

## Verkauf nikotinhaltiger Liquids: Konsequenzen für die öffentliche Gesundheit

Auftraggeber: InSmoke AG, Stefan Meile, Wittenwilerstraße 31A, CH-8355 Aadorf

Herr Stefan Meile hat mich gebeten, die Konsequenzen des Verkaufs nikotinhaltiger Liquids für die öffentliche Gesundheit aus pharmakologisch/toxikologischer Sicht zu beurteilen. In der Vergangenheit habe ich als Experte sowohl für Pharmafirmen als auch für Hersteller bzw. Händler von E-Zigaretten in Deutschland und Österreich Fachgutachten erstellt. Da ich von den Auftraggebern finanziell und ideell unabhängig bin, besteht kein Interessenskonflikt.

### 1. Pharmakologische Wirkungen von Nikotin

Nikotin stimuliert einen Subtyp von Acetylcholin-Rezeptoren (Nikotinrezeptoren) in den Ganglien des autonomen Nervensystems und in spezifischen Regionen des Gehirns [1]. Nikotinrezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle. Stimulierung durch Acetylcholin (oder Agonisten wie Nikotin) führt zum Einstrom von  $\text{Na}^+$ -Ionen und in der Folge zur Depolarisation der Nervenzellen. In den Ganglien des Sympathikus bewirkt die Stimulierung von Nikotinrezeptoren kurzfristig eine leichte Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck. Ähnlich wie bei Koffein, sind diese Effekte milde ausgeprägt und für gesunde Personen unbedenklich, könnten aber bei Vorschädigung des Herzkreislauf-Systems (Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit) schädlich sein. Eine kürzlich veröffentlichte große Metaanalyse erbrachte allerdings keinen Hinweis auf ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für schwere Herzkreislauf-Erkrankungen durch Nikotinpräparate [2]. Die schädlichen Effekte von Tabakrauch (erhöhtes Krebsrisiko, Herzinfarkt,

Schlaganfall, Durchblutungsstörungen u.v.a.) werden nicht durch Nikotin sondern durch toxische Verbrennungsprodukte des Tabaks verursacht.

Die Effekte von Nikotin im Gehirn sind komplex und nicht vollständig aufgeklärt. Aufgrund der Evidenz für Verbesserung kognitiver Leistungen, Aufmerksamkeit und Gedächtnis [3] werden Nikotinrezeptor-Agonisten zur Therapie kognitiver Störungen und M. Alzheimer entwickelt [4]. Durch Freisetzung von Dopamin im *Nucleus accumbens*, einer Anhäufung von Nervenzellen im Belohnungszentrum des Gehirns, kann Nikotinkonsum in Anwesenheit anderer Inhaltsstoffe des Tabakrauchs zu Abhängigkeit führen (siehe 4.).

## 2. Toxikologie von Nikotin

Grundsätzlich muss bei allen Überlegungen zur Toxizität von Nikotin berücksichtigt werden, dass die Substanz im Blut relativ rasch zu inaktiven Metaboliten (vorwiegend Cotinin) verstoffwechselt wird und sich außerdem schnell aus dem Blutkreislauf in andere Gewebe verteilt. Daher tritt nennenswerte Toxizität nur bei einmaliger Gabe ("Bolus") einer entsprechend hohen Dosis auf.

In der populärwissenschaftlichen Literatur und in den Medien wird Nikotin häufig als hochtoxisches Nervengift beschrieben. Eine Beeinträchtigung der Funktion von Nervenzellen, also neurotoxische Wirkung, wird erst bei massiver Überdosierung beobachtet, die auf Inaktivierung von spannungsabhängigen  $\text{Na}^+$ -Kanälen beruht. Aufgrund der raschen Metabolisierung und Verteilung von Nikotin ist es unmöglich, durch Inhalation derartig hohe Blutspiegel zu erzielen. Die neurotoxische Wirkung von Nikotin ist daher nur bei intravenöser Applikation oder mutwilligem Verschlucken eines entsprechend großen Volumens einer nikotinhaltigen Lösung relevant.

Bei leichter Überdosierung verursacht Nikotin Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit, worauf der Konsum umgehend beendet wird ("Selbsttitration der Nikotinaufnahme") [5]. Bei oraler Aufnahme beträgt die letale Dosis laut vorsichtiger Schätzung 0,5 bis 1 g [6], entsprechend 50 bis 100 ml eines typischen kommerziell erhältlichen Liquids mit einem Nikotingehalt von 9 mg/ml. Bei massiver Überdosierung wird die systemisch wirksame Menge von Nikotin durch schweres Erbrechen und Durchfall vermindert, sodass letale Nikotinvergiftungen extrem selten und Suizidversuche erfolglos sind. In einem dokumentierten Fall hat ein Mann 4 g reines Nikotin (4.000 mg entsprechend knapp 0,5 Liter eines Liquids mit 9 mg/ml) geschluckt und überlebt [7]. Für weitere Informationen zu dokumentierten Fällen fataler und nicht-fataler Nikotinvergiftungen sei auf meinen Artikel über die letale Nikotindosis und die dort zitierte Literatur verwiesen [6].

Bei der Handhabung nikotinhaltiger Liquids, so z.B. bei der Befüllung von Tankverdampfern, ist auch die Resorption von Nikotin über die Haut zu berücksichtigen, bei der die Leberpassage entfällt, sodass die Bioverfügbarkeit etwa 5-fach höher und die letale Dosis entsprechend niedriger wäre als bei oraler Aufnahme. Allerdings wird Nikotin über die Haut nur sehr langsam aufgenommen [8, 9]. An einem Modell mit menschlicher Haut wurde mit einer 20 %-igen Nikotininlösung (200 mg/ml) eine Resorptionsgeschwindigkeit von 0.082 mg pro cm<sup>2</sup> und Stunde gemessen [9], entsprechend der Aufnahme von 0.1 mg Nikotin beim Aufbringen der Lösung auf 10 cm<sup>2</sup> Haut. Demnach besteht für Konsumenten beim Kontakt mit handelsüblichen nikotinhaltigen Liquids kein Gesundheitsrisiko.

### **3. Regulierung nikotinhaltiger Liquids als Tabakprodukte oder Lebensmittel?**

In den USA und einigen anderen Ländern sind nikotinhaltige Produkte, die keine Arzneimittel sind, als Tabakprodukte eingestuft, weil Nikotin aus der Tabakpflanze (*Nicotiana tabacum*) isoliert wird. Meines Erachtens ist es aber unsinnig, ein Endprodukt nach der Herkunft eines Bestandteils zu klassifizieren. Mit der selben Logik könnte man Liquids mit Orangenaroma als Citrusfruchtprodukte oder (wegen des Gehalts an Propylenglykol) als Erdölprodukte klassifizieren. Nikotin lässt sich auch synthetisch herstellen, und die Blätter aller Nachtschattengewächse enthalten erhebliche Mengen an Nikotin. Würde man Nikotin aus Kartoffelpflanzen isolieren, wären Liquids dementsprechend Gemüseprodukte. Nikotinhaltige Liquids enthalten keinen Tabak und sind daher keine Tabakprodukte. Das wurde kürzlich auch vom Suchtexperten Dr. Heino Stöver unmissverständlich klargestellt [10].

Am sinnvollsten wäre die Klassifizierung nikotinhaltiger Liquids als Genussmittel mit Standardisierung und Qualitätskontrollen entsprechend dem Lebensmittelrecht.

### **4. Gefahren für die öffentliche Gesundheit**

Gegner von E-Zigaretten und der freien Verfügbarkeit von Nikotin als Genussmittel argumentieren mit folgenden Gefahren für die öffentliche Gesundheit: (i) ernsthafte Vergiftungen, (ii) Renormalisierung des Rauchens, (iii) Erhöhung der Prävalenz von Nikotinabhängigkeit und (iv) E-Zigaretten als Einstiegsdrogen für Kinder und Jugendliche.

#### (i) Vergiftungen

Wie bereits in Sektion 2. ausgeführt, besteht bei normalem Gebrauch nikotinhaltiger Liquids und auch bei versehentlichem Hautkontakt durch Verschütten keine Gefahr für die Gesundheit der Konsumenten. Bei Überdosierung führen Schwindel und Kopfschmerzen

sofort zu einer Unterbrechung der Zufuhr. Der Missbrauch nikotinhaltiger Liquids (mutwilliges Verschlucken konzentrierter Lösungen, intravenöse Verabreichung) kann ernsthafte Gesundheitsschäden zur Folge haben. Das gilt allerdings für viele Produkte des täglichen Lebens (Reinigungsmittel, Kosmetika, alkoholische Getränke, Scheren, Küchenmesser usw.) und begründet kein gesetzliches Verbot des Verkaufs.

#### (ii) Renormalisierung des Rauchens

Laut Plan der WHO ("endgame strategy") soll die Prävalenz des Rauchens bis zum Jahr 2040 weltweit auf unter 5 % gesenkt werden [11]. Neben verschiedenen Maßnahmen wie Erhöhung der Tabaksteuer und umfassende Rauchverbote ist die "Denormalisierung" des Rauchens, also die Stigmatisierung von Rauchern als "nicht normal", ein wesentlicher Teil dieser Strategie. Da der Gebrauch von E-Zigaretten dem Rauchverhalten ähnelt, befürchtet die WHO, dass die zunehmende Verbreitung von E-Zigaretten die Erreichung dieses Ziels gefährden und eine Renormalisierung des Rauchens zur Folge haben könnte. Nachdem für den erfolgreichen Umstieg von Rauchern auf E-Zigaretten nikotinhaltige Liquids zwingend erforderlich sind, würde deren Verbot die Verbreitung von E-Zigaretten und damit auch die angebliche Renormalisierung des Rauchens verhindern.

Die Warnung vor der Renormalisierung des Rauchens durch E-Zigaretten entbehrt allerdings jeder sachlichen Grundlage. Der Konsum von E-Zigaretten mag so aussehen wie Rauchen ist es aber nicht, weil die Konsumenten nicht rauchen. Der Unterschied zwischen Rauchen und Dampfen ist für jedes Kind ersichtlich. Würden weltweit alle Raucher auf E-Zigaretten umsteigen, wäre das Rauchen vollständig "denormalisiert" und damit das "Endgame-Ziel" der WHO nicht nur erreicht sondern überschritten.

#### (iii) Nikotinabhängigkeit

Die Einstufung von Nikotin als Suchtgift wird durch die aktuelle Fachliteratur nicht unterstützt [12]. Den neuen Erkenntnissen Rechnung tragend hat Karl Fagerström seinen berühmten *Fagerströmtest für Nikotinabhängigkeit* vor einigen Jahren in *Fagerströmtest für Zigarettenabhängigkeit* unbenannt [13]. Die Abhängigkeit von Rauchern ist ein komplexes Phänomen, zu dem neben substanzspezifischen Effekten auch Verhaltensaspekte ("Rauchritual") und der sogenannte *throat hit*, also die Reizung von Hals und Bronchien durch Nikotin, eine entscheidende Rolle spielen [14, 15].

Die substanzspezifische Abhängigkeit von Rauchern beruht auf der Wirkung von Nikotin in Kombination mit anderen Inhaltsstoffen der Tabakpflanze und des Tabakrauchs, v.a. antidepressiv wirkenden Monoaminoxidase-Inhibitoren [16-18]. Es gibt keine Evidenz für Auslösung von Sucht durch "reines" Nikotin in Nikotin-naiven Personen. Im Gegenteil, zwei Studien, in denen Nichtraucher für bis zu 6 Monate mit Nikotinpräparaten behandelt

wurden, erbrachten keinen Hinweis auf Abhängigkeit der Probanden nach Beendigung der Studien [19, 20]. Einschränkend ist anzumerken, dass diese Studien mit Nikotinersatzpräparaten durchgeführt wurden, Ergebnisse mit inhalativem Nikotin aber nicht vorliegen. Da nach Auffassung mancher Fachleute das Suchtpotential von Drogen mit der Geschwindigkeit deren Aufnahme korreliert, ist es denkbar, dass die mit Nikotinersatzpräparaten gewonnenen Ergebnisse nicht auf den inhalativen Konsum von Nikotin mittels E-Zigaretten übertragbar sind. Allerdings ist die "Geschwindigkeits-hypothese" der Nikotinabhängigkeit kontrovers und empirisch nicht belegt [21].

Die Entstehung von Sucht und Abhängigkeit ist strikt von deren Aufrechterhaltung zu unterscheiden. Nachdem der Umstieg vom Rauchen auf E-Zigaretten zumeist nur mit nikotinhaltigen Liquids gelingt und die meisten Konsumenten langfristig Nikotin inhalieren, ist davon auszugehen, dass Nikotin die Abhängigkeit von Rauchern aufrecht erhält. Allerdings berichten Konsumenten über wesentlich geringeren Suchtdruck und schrittweise Reduktion der Nikotinkonzentration in den Liquids. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wird das Suchtpotential von E-Zigaretten ähnlich oder sogar geringer als jenes von Nikotinkaugummis eingestuft [22]. Außerdem belegen Umfragen und publizierte Studien, dass nahezu alle Konsumenten von E-Zigaretten (>98 %) Raucher oder ehemalige Raucher sind [23-25]. Es ist daher auszuschließen, dass durch den Verkauf nikotinhaltiger Liquids die Prävalenz der Nikotinabhängigkeit in der Bevölkerung nennenswert erhöht wird.

#### (iv) Sind E-Zigaretten Einstiegsdrogen für Kinder und Jugendliche?

Ein häufig gegen E-Zigaretten und die Vermarktung nikotinhaltiger Liquids vorgebrachtes Argument ist die sogenannte "Gateway-Hypothese", wonach Kinder und Jugendliche durch Experimente mit E-Zigaretten zum Rauchen verleitet werden. Selbst wenn das der Fall wäre, kann die mögliche Gefährdung Minderjähriger nicht ein Verbot des Verkaufs an Erwachsene begründen. Wie bei anderen Produkten für Erwachsene (Tabak, Alkohol, Pornographie) muss das über den Jugendschutz geregelt werden.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die (hochgradig unplausible) Gateway-Hypothese zutreffen könnte. Zu deren Unterstützung werden epidemiologische Studien zitiert, wonach Minderjährige, die E-Zigaretten ausprobiert haben, auch verstärkt Tabakzigaretten ausprobiert haben [26, 27]. Die Ergebnisse bestätigen allerdings nur den aus der Soziologie gut bekannten Befund, wonach experimentierfreudige, risikosuchende Jugendliche u.a. auch verstärkt zum Rauchen tendieren [28]. Vermutlich würde man ähnliche Assoziationen finden, wenn man nach Alkoholkonsum, Mopedunfällen oder negativen Schulnoten gefragt hätte. Es sollte eigentlich jedem Studenten nach einem Semester Statistik geläufig sein, dass statistisch signifikante Assoziationen keinen

kausalen Zusammenhang implizieren. Eine besonders illustrative Sammlung derartiger Scheinkorrelationen zeigt Vigen Tyler auf seiner Internetseite [29].

Die Gateway-Hypothese ist nicht klar definiert [30] und schwierig zu bestätigen oder zu widerlegen [31]. Im Internet verfügbare epidemiologische Daten der Centers of Disease Control (CDC) in den USA (ausgewertet von Brad Rodu, [32]) und der Action on Smoking and Health (ASH) in UK [33] zeigen, dass die Zunahme des Gebrauchs von E-Zigaretten durch Minderjährige seit 2011 mit einer Abnahme der Prävalenz des Rauchens korreliert. Für den schlüssigen Nachweis eines kausalen Zusammenhangs sind E-Zigaretten noch zu wenig verbreitet und zu kurz am Markt. Dass ein solcher Zusammenhang bestehen könnte, zeigen aber epidemiologische Ergebnisse mit Snus, rauchlosem Lutschtabak, der in Schweden seit langem verfügbar und als Alternative zum Rauchen weit verbreitet ist. Der Konsum von Snus erleichtert es Rauchern aufzuhören und reduziert das Risiko von Nichtraucherern mit dem Rauchen zu beginnen [34]. Insgesamt unterstützen die vorliegenden soziologischen und epidemiologischen Daten die wesentlich plausiblere Hypothese, dass E-Zigaretten ebenso wie andere nikotinhaltige Produkte mit reduzierter Schädlichkeit Rauchern den langfristigen Ausstieg aus dem Tabakkonsum ermöglichen.

## **5. Vorteile für die öffentliche Gesundheit**

Aufgrund des gut dokumentierten Zusammenhangs zwischen Rauchen und tödlichen Erkrankungen (Krebs, COPD, Lungenemphysem, Herzinfarkt, Schlaganfall u.a.) ist der Umstieg auf E-Zigaretten potentiell lebensrettend [24, 35]. Durch Wegfall des Verbrennungsvorgangs entfällt die Belastung der Konsumenten mit einer Vielzahl schädlicher, z.T. krebserregender Stoffe. Es gibt mittlerweile zahlreiche publizierte Belege für die gesundheitlichen Vorteile von E-Zigaretten im Vergleich zu Tabakzigaretten [35].

Ein wesentlicher Schadstoff im Rauch ist Kohlenmonoxid (CO), das im Zuge der Verbrennung entsteht und die Funktion von Blutgefäßen massiv beeinträchtigt. Da in E-Zigaretten keine Verbrennung stattfindet, ist es wenig überraschend, dass weder Emission von CO [36, 37] noch CO-Belastung von Konsumenten oder passiv exponierten Personen [36, 38] nachweisbar sind. Es wurden auch signifikante Verbesserungen verschiedener Funktionen des Herzkreislauf-Systems [39, 40], der Lungenfunktion [41, 42] sowie des Blutbilds beobachtet [43]. Die subjektiv erlebten gesundheitlichen Vorteile des Umstiegs sind durch die Ergebnisse einer weltweiten Internet-Umfrage unter 19,000 Konsumenten dokumentiert [25].

Eine Expertengruppe hat kürzlich das Risiko von E-Zigaretten mit etwa 5 % des Risikos von Tabakzigaretten beziffert [44]. Diese Risikoabschätzung war auch die Grundlage für

den positiven Bericht von *Public Health England*, der weltweit großes Aufsehen erregt hat und wohl zu einem Umdenken in der Gesundheitspolitik führen wird [45].

Aufgrund der Vorteile von E-Zigaretten für die öffentliche Gesundheit sollten Gesetzgeber strategische Maßnahmen treffen, um Raucher zum Umstieg zu motivieren und die Produkte so attraktiv wie möglich zu machen [46]. Neben weit verbreiteter Werbung und finanziellen Anreizen ist dafür die freie Verfügbarkeit nikotinhaltiger Liquids entscheidend. Laut diversen Umfrageergebnissen in einschlägigen Internetforen in Deutschland, USA und Australien gelingt der langfristige Umstieg nur mit nikotinhaltigen Liquids, und zu rasche Reduktion der Nikotinkonzentration ist ein häufiger Grund für den Rückfall zum Rauchen.

E-Zigaretten bieten Rauchern die Möglichkeit des Nikotinkonsums ohne schädliche Verbrennungsprodukte. Das Verbot nikotinhaltiger Liquids würde die Vermarktung eines harmlosen Produkts verhindern und damit indirekt den Konsum nachweislich gesundheitsschädlicher, potentiell tödlicher Tabakprodukte fördern. Eine derartige Politik würde allenfalls die Tabakindustrie und den Schwarzmarkt fördern, aber keinesfalls die Gesundheit der Bürgerinnen und Bürger.

### **Zusammenfassung**

E-Zigaretten sind um Größenordnungen weniger schädlich als Tabakzigaretten und werden nahezu ausschließlich von Rauchern als alternative Nikotinquelle benutzt.

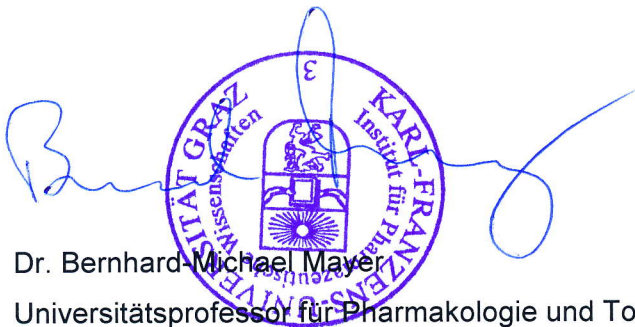
Es gibt keinen Hinweis auf Erhöhung der Prävalenz des Rauchens unter Erwachsenen oder Minderjährigen seit der Markteinführung von E-Zigaretten. Das Suchtpotential von Nikotin ist in Abwesenheit von Tabak sehr gering, wodurch - wenn gewünscht - auch der Totalausstieg erleichtert wird.

Die Verfügbarkeit nikotinhaltiger Liquids ist entscheidend für den nachhaltigen Umstieg vom Rauchen auf E-Zigaretten. Ein Verbot würde die öffentliche Gesundheit schädigen und allenfalls illegale Wege der Vermarktung schaffen.

Nikotinhaltige Liquids sind bei inhalativer Aufnahme oder unbeabsichtigtem Hautkontakt unbedenklich, können aber bei Missbrauch, z.B. beim mutwilligen Verschlucken größerer Mengen oder intravenöser Verabreichung in suizidaler Absicht schwerwiegende Gesundheitsschäden verursachen.

Die Gefährdung von Kindern ist zu vermeiden. Nachdem kindersichere Verschlüsse keinen ausreichenden Schutz bieten, müssen nikotinhaltige Liquids wie andere potentiell gefährliche Produkte (z.B. Reinigungsmittel, alkoholische Getränke, Arzneimittel und Zigaretten) für Kinder unerreichbar aufbewahrt werden.

Aufgrund unzureichender Daten ist Personen mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, überstandener Herzinfarkt, Schlaganfall) oder bösartigen Tumoren sowie schwangeren Frauen vom Nikotinkonsum abzuraten. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die Inhalation nikotinhaltiger Liquids mittels E-Zigaretten in allen Fällen weniger schädlich ist als das Rauchen. Nikotinhaltige Liquids dürfen nicht an Minderjährige verkauft werden. Jugendlichen, die bereits rauchen, sollten diese aber mit Zustimmung der Eltern als Alternative angeboten werden.



Dr. Bernhard-Michael Mayer

Universitätsprofessor für Pharmakologie und Toxikologie

Institut für Pharmazeutische Wissenschaften

Karl-Franzens Universität Graz, Österreich

Graz, 6. Oktober 2015



## Literatur

1. Papke, R.L. (2014) Merging old and new perspectives on nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem. Pharmacol.* **89**, 1-11.
2. Mills, E.J., Thorlund, K., Eapen, S., Wu, P., and Prochaska, J.J. (2014) Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: A network meta-analysis. *Circulation* **129**, 28-41.
3. Heishman, S.J., Kleykamp, B.A., and Singleton, E.G. (2010) Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology* **210**, 453-469.
4. Burda, K., Czubak, A., Nowakowska, E., Kus, K., Metelska, J., and Nowakowska, A. (2010) Interactions of nicotine and drugs used in the treatment of mental illnesses with respect to cognitive functions. *Arzneimittelforschung* **60**, 527-543.
5. Ashton, H., Stepney, R., and Thompson, J.W. (1979) Self-titration by cigarette smokers. *Brit. Med. J.* **2**, 357-360.
6. Mayer, B. (2014) How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch. Toxicol.* **88**, 5-7.
7. Schmidt, M. (1931) Nikotinvergiftung (Selbstmordversuch). *Arch. Toxicol.* **2**, 15-16.
8. Benowitz, N.L., Lake, T., Keller, K.H., and Lee, B.L. (1987) Prolonged absorption with development of tolerance to toxic effects after cutaneous exposure to nicotine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **42**, 119-120.
9. Zorin, S., Kuylentierna, F., and Thulin, H. (1999) In vitro test of nicotine's permeability through human skin. Risk evaluation and safety aspects. *Ann. Occup. Hyg.* **43**, 405-413.
10. Stöver, H. (2015) <http://alternativer-drogenbericht.de/wp-content/uploads/2015/05/Alternativer-Drogen-und-Suchtbericht-2015.pdf>.
11. Beaglehole, R., Bonita, R., Yach, D., Mackay, J., and Reddy, K.S. (2015) A tobacco-free world: A call to action to phase out the sale of tobacco products by 2040. *Lancet* **385**, 1011-1018.
12. Frenk, H. and Dar, R. (2011) If the data contradict the theory, throw out the data: Nicotine addiction in the 2010 report of the Surgeon General. *Harm Reduct. J.* **8**, 1477-7517-8-12.
13. Fagerstrøm, K. (2012) Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrøm test for cigarette dependence. *Nicotine Tob. Res.* **14**, 75-78.
14. Naqvi, N.H. and Bechara, A. (2005) The airway sensory impact of nicotine contributes to the conditioned reinforcing effects of individual puffs from cigarettes. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **81**, 821-829.
15. Lee, L.Y., Burki, N.K., Gerhardstein, D.C., Gu, Q., Kou, Y.R., and Xu, J. (2007) Airway irritation and cough evoked by inhaled cigarette smoke: Role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **20**, 355-364.
16. Villégier, A.S., Salomon, L., Granon, S., Changeux, J.P., Belluzzi, J.D., Leslie, F.M., and Tassin, J.P. (2006) Monoamine oxidase inhibitors allow locomotor and rewarding responses to nicotine. *Neuropsychopharmacology* **31**, 1704-1713.

17. Lanteri, C., Vallejo, S.J.H., Salomon, L., Doucet, E.L., Godeheu, G., Torrens, Y., Houades, V., and Tassin, J.P. (2009) Inhibition of monoamine oxidases desensitizes 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors and allows nicotine to induce a neurochemical and behavioral sensitization. *J. Neurosci.* **29**, 987-997.
18. Kapelewski, C.H., Vandenberg, D.J., and Klein, L.C. (2011) Effect of monoamine oxidase inhibition on rewarding effects of nicotine in rodents. *Curr. Drug Abuse Rev.* **4**, 110-121.
19. Pullan, R.D., Rhodes, J., Ganesh, S., Mani, V., Morris, J.S., Williams, G.T., Newcombe, R.G., Russell, M.A.H., Feyerabend, C., Thomas, G.A.O., and Sawe, U. (1994) Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *New Engl. J. Med.* **330**, 811-815.
20. Newhouse, P., Kellar, K., Aisen, P., White, H., Wesnes, K., Coderre, E., Pfaff, A., Wilkins, H., Howard, D., and Levin, E.D. (2012) Nicotine treatment of mild cognitive impairment: A 6-month double-blind pilot clinical trial. *Neurology* **78**, 91-101.
21. Dar, R. and Frenk, H. (2007) Reevaluating the nicotine delivery kinetics hypothesis. *Psychopharmacology* **192**, 1-7.
22. Etter, J.F. and Eissenberg, T. (2015) Dependence levels in users of electronic cigarettes, nicotine gums and tobacco cigarettes. *Drug Alcohol Depend.* **147**, 68-75.
23. Dockrell, M., Morrison, R., Bauld, L., and McNeill, A. (2013) E-cigarettes: Prevalence and attitudes in great britain. *Nicotine Tob. Res.* **15**, 1737-1744.
24. Hajek, P., Etter, J.F., Benowitz, N., Eissenberg, T., and McRobbie, H. (2014) Electronic cigarettes: Review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction* **109**, 1801-1810.
25. Farsalinos, K.E., Romagna, G., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., and Voudris, V. (2014) Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: A worldwide survey of more than 19,000 consumers. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, 4356-4373.
26. Dutra, L.M. and Glantz, S.A. (2014) High international electronic cigarette use among never smoker adolescents. *J. Adolesc. Health* **55**, 595-597.
27. Leventhal, A.M., Strong, D.R., Kirkpatrick, M.G., Unger, J.B., Sussman, S., Riggs, N.R., Stone, M.D., Khoddam, R., Samet, J.M., and Audrain-McGovern, J. (2015) Association of electronic cigarette use with initiation of combustible tobacco product smoking in early adolescence. *JAMA* **314**, 700-707.
28. Burt, R.D., Dinh, K.T., Peterson Jr, A.V., and Sarason, I.G. (2000) Predicting adolescent smoking: A prospective study of personality variables. *Prev. Med.* **30**, 115-125.
29. Tyler, V. (2015) <http://tylervigen.com/spurious-correlations>
30. Bell, K. and Keane, H. (2014) All gates lead to smoking: The 'gateway theory', e-cigarettes and the remaking of nicotine. *Soc. Sci. Med.* **119**, 45-52.
31. Phillips, C.V. (2015) Gateway effects: Why the cited evidence does not support their existence for low-risk tobacco products (and what evidence would). *Int. J. Environ. Res. Public Health* **12**, 5439-5464.
32. Rodu, B. (2015) <http://rodutobaccotruth.blogspot.co.at/2015/02/memo-to-cdc-tell-whole-truth-about-e.html>.

33. Action on Smoking and Health (UK) (2015) <http://www.ash.org.uk/media-room/press-releases/latest-data-finds-no-evidence-that-electronic-cigarettes-are-a-gateway-to-smoking-for-young-people>
34. Ramström, L.M. and Foulds, J. (2006) Role of snus in initiation and cessation of tobacco smoking in Sweden. *Tob. Control* **15**, 210-214.
35. Farsalinos, K.E. and Polosa, R. (2014) Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: A systematic review. *Ther. Adv. Drug Saf.* **5**, 67-86.
36. Czogala, J., Goniewicz, M.L., Fidelus, B., Zielinska-Danch, W., Travers, M.J., and Sobczak, A. (2014) Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob. Res.* **16**, 655-662.
37. Tayyarah, R. and Long, G.A. (2014) Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* **70**, 704-710.
38. van Staden, S.R., Groenewald, M., Engelbrecht, R., Becker, P.J., and Hazelhurst, L.T. (2013) Carboxyhaemoglobin levels, health and lifestyle perceptions in smokers converting from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. *S. Afr. Med. J.* **103**, 865-868.
39. Farsalinos, K., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., and Voudris, V. (2013) Acute and chronic effects of smoking on myocardial function in healthy heavy smokers: A study of doppler flow, doppler tissue velocity, and two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* **30**, 285-292.
40. Farsalinos, K.E., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., Savvopoulou, M., and Voudris, V. (2014) Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: Comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc. Disord.* **14**,
41. Flouris, A.D., Chorti, M.S., Poulianiti, K.P., Jamurtas, A.Z., Kostikas, K., Tzatzarakis, M.N., Wallace Hayes, A., Tsatsaki, A.M., and Koutedakis, Y. (2013) Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal. Toxicol.* **25**, 91-101.
42. Polosa, R., Morjaria, J., Caponnetto, P., Caruso, M., Strano, S., Battaglia, E., and Russo, C. (2014) Effect of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers switching to electronic cigarettes: Evidence for harm reversal. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, 4965-4977.
43. Flouris, A.D., Poulianiti, K.P., Chorti, M.S., Jamurtas, A.Z., Kouretas, D., Owolabi, E.O., Tzatzarakis, M.N., Tsatsakis, A.M., and Koutedakis, Y. (2012) Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. *Food Chem. Toxicol.* **50**, 3600-3603.
44. Nutt, D.J., Phillips, L.D., Balfour, D., Curran, H.V., Dockrell, M., Foulds, J., Fagerstrom, K., Letlape, K., Milton, A., Polosa, R., Ramsey, J., and Sweanor, D. (2014) Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. *European Addiction Research* **20**, 218-225.
45. Public Health England (2015) [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/457102/Ecigarettes\\_an\\_evidence\\_update\\_A\\_report\\_commissioned\\_by\\_Public\\_Health\\_England\\_FINAL.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457102/Ecigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf)
46. Bates, C. (2015) <http://www.clivebates.com/documents/vapebriefing.pdf>.