






E-CIGARETTES, E-LIQUIDS AND DRUG VAPING – FORENSIC PERSPECTIVES ON ELECTRONIC NICOTINE DELIVERY SYSTEMS

Maciej KYCLER , Szymon RZEPCZYK , Jacob VAN DER VEER , Paweł ŚWIDERSKI ,
Czesław ŻABA 

Department of Forensic Medicine, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Abstract

Electronic cigarettes are devices that produce an aerosol by heating e-liquid. Their history can be traced back to the 20th century but their popularity exponentially increased in the 21st century. Multiple generations and types of e-cigarettes are available on the market with an astounding choice of e-liquids. They gained popularity in almost all countries and among all age groups. The regulation concerning them varies drastically across the world. The health impact is still not fully understood. Although e-cigarettes contain less toxic substances compared to regular cigarettes their use is still not harmless. Some studies suggest a correlation between e-cigarettes and cardiovascular diseases and a potential cancer risk. However, the most noticeable is the effect on the respiratory system. There have been reported cases of fatal respiratory failure caused by e-cigarette use. There has been an increased interest in using e-cigarettes for recreational drug use, notably cannabinoids. E-liquids have been used in suicide attempts. They are usually ingested causing potentially lethal poisoning. Furthermore, lung biopsy and extensive medical history analysis should be the cornerstone of forensic examination of deaths involving e-cigarettes.

Keyword

E-cigarette; Vaping; EVALI; Nicotine; Abuse; E-liquid.

Received 8 August 2023; accepted 10 October 2023

Introduction

Electronic cigarettes are devices that create an aerosol by heating a fluid called e-liquid. The concept can be traced back to the early 20th century with the archetype being Herbert A. Gilbert's invention. He created a device that he called “smokeless” and filed a patent in 1963. It worked by creating a nicotine-free vapour. His alternative to traditional cigarettes highly resembles modern-day e-cigarettes however, the product failed to gain popularity (Gilbert, 1965). With time new patents were filed until in 2003 a Chinese pharmacist introduced his version of the e-cigarette which achieved commercial success. He called it “Ru-yan”

meaning “like smoke”. The invention reached the USA and Europe in 2006 (Hon, 2006). Electronic cigarettes went through a couple of iterations since their market debut. Currently, we distinguish 4 main generations. A wide variety of devices is available based on size, battery capacity, type of heating element (also called the atomizer), activation mechanism (a button or an airflow sensor in the mouthpiece), and adjustably of power, voltage, and temperature of the heating element. E-liquids present an even larger myriad of options. New research estimates that about 14 thousand different kinds are available (Ma et al., 2022). It is composed of, in different proportions, propylene glycol and glycerine as well as aromas, sweeteners, and

most commonly nicotine or other psychoactive substances. Available e-liquids range from nicotine-free or containing nicotine in a concentration of 3 mg/ml to up to, in extreme cases, close to 100 mg/ml. A recent innovation is the use of nicotine salts which, compared to monoprotonated or unprotonated (free base) nicotine, irritate the throat to a lesser degree and more rapidly increase the serum nicotine concentration (Gholap, Kosmider, Golshahi, Halquist, 2020). Some products contain CBD, THC, or caffeine. The atomizer consists of a resistance wire coil that heats the e-liquid and a wick that draws it out of the cartridge into the heating chamber. The wires' thickness determines the resistance which influences the properties of the aerosol. The coil is usually made out of an alloy containing chromium, nickel, selenium, or aluminium (Gordon et al., 2022). Depending on the type of e-liquid and the intensity of use the heating element must be replaced more frequently. Because e-cigarettes are relatively new devices and their health effects are not well documented some have raised doubts if they should be regulated by law. The regulatory approach varies by country. In the United States e-cigarettes are subject to Food and Drug Administration (FDA) regulation. It limited the sale to people under 21, mandated product registration and certification, and introduced labelling and marketing guidelines (Bhalerao, Sivandzade, Archie, Cucullo, 2019; Zeller, 2020). In Europe, multiple approaches were taken. In Great Britain, e-cigarettes marketed as part of nicotine replacement therapy (NRT) are treated as medical products. Poland however introduced legislation in 2016 defining clearly what e-cigarettes are and subjecting them to the same regulation as regular cigarettes (*Ustawa z dnia 22 lipca 2016 r. o zmianie ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych*, n.d.). Australia limited the sale to pharmacies and requires a prescription e.g. for use as part of NRT. In Asia the approaches are not consistent either, Japan introduced laws similar to traditional cigarettes while New Zealand banned the sale of e-cigarettes to minors under 18. Singapore however, outright outlawed the sale and ownership of such devices.

Epidemiology

Initial attempts at creating an alternative to regular cigarettes weren't met with much enthusiasm and it took over a century for them to become a commercial success. According to surveys carried out in the United States, consumer awareness of such products doubled between 2009 and 2010. Back then the most

significant interest increase was among smokers and adults between the ages of 35 and 44. The number of people who have tried e-cigarettes at least once quadrupled in a single year (Regan, Promoff, Dube, Arrazola, 2013). Surveys carried out in Great Britain in 2010 and 2012 corroborated findings from the US. In that period the number of people using e-cigarettes doubled. (Dockrell, Morrison, Bauld, McNeill, 2013). In the following years the trends varied among countries and age groups. In the US the reported use of e-cigarettes among adolescents increased from 1.5% in 2011 to 20.8% in 2018. A significant factor in this increase in popularity was the development of e-cigarettes in new, interesting, and discreet shapes as well a varied range of flavours (Fadus, Smith, Squeglia, 2019). In 2018–2019 in Canada, the prevalence of e-cigarettes among adolescents doubled compared to 2016–2017 (Government of Canada. Summary of Results for the Canadian Student Tobacco, Alcohol and Drugs Survey 2018–19, 2018). Such an upwards trend is also present in the European Union although to varying degrees across member states. In 2014, only 5.7% of the general public in Portugal used e-cigarettes while in France – 21.3%. Additionally, there are differences between the rate at which people converted to chronic use after trying e-cigarettes: in Slovenia, it was 1.7% while in Portugal 28.9% (Filippidis, Lavery, Gerasvasili, Vardavas, 2017).

Impact on health

Unquestionably e-cigarettes contain fewer tobacco-specific toxicants compared to regular cigarettes. Due to this, they are believed to be a healthy alternative that can be used as part of damage mitigation strategies for chronic smokers unable or unwilling to quit. Some studies confirmed the lower harmfulness of e-cigarettes compared to other tobacco products (Benowitz, Fraiman, 2017; Goniewicz et al., 2014; Hajek, Etter, Benowitz, Eissenberg, McRobbie, 2014; Nutt et al., 2014). However, numerous other studies show the negative impact of e-cigarettes on both active and passive smokers, disproving claims that they're entirely harmless. Nicotine addicts smoke e-cigarettes mostly as a means to fulfil that need. Nicotine stimulates nicotine receptors in the central and peripheral nervous system and the neuromuscular junction. Activating those receptors causes the release of various neurotransmitters - mostly dopamine which takes part in the brain's reward system. This causes arousal, pleasure, lowers stress, and increases concentration, but studies

show that prolonged exposure to the aerosol produced by e-cigarettes lowers both short and long-term memory (Alzoubi et al., 2021). Nicotine addiction is a well-known and studied phenomenon however new symptoms associated with its aerosol form have been noted, e.g. attachment to the e-cigarette (Soule et al., 2020). Nicotine causes epigenetic changes that increase the effect of other drugs possibly predisposing to addictions (Yuan, Cross, Loughlin, Leslie, 2015). On the other hand, it has a neuroprotective effect in some neurodegenerative disorders, and is also an antidepressant (Brown, Ramlochansingh, Manaye, Tizabi, 2013; Dineley, Pandya, Yakel, 2015; Hurley, Tizabi, 2013; Tizabi, 2016). Nicotine is a sympathomimetic, therefore, it increases heart rate, cardiac output and blood pressure while constricting coronary vessels. Moreover, it can reportedly damage the endothelium and lower insulin sensitivity. It has also been found to increase the risk of cardiovascular events (Benowitz, 2009). Nicotine is an ingredient in most e-liquids. Therefore, it can be inferred that e-cigarettes are harmful to cardiovascular health. Unfortunately, there aren't many studies focusing on the effect of nicotine taken using e-cigarettes specifically. Studies examining the increase of nicotine plasma level after smoking an e-cigarette confirmed an elevation of blood pressure and heart rate (Czogała, Cholewiński, Kutek, Zielińska-Danch, 2012; Yan, D'Ruiz, 2015). Some studies suggest that e-cigarettes increase aortic stiffness (Vlachopoulos et al., 2016). However, when compared to regular cigarettes, others found that they did not affect that parameter (Szołtysek-Bołdys et al., 2014). Studies have proved that some e-liquids, both containing nicotine and not, are cytotoxic to vascular endothelial cells. As a result, it is important to remember that e-cigarettes' harmfulness is not limited to the effect of nicotine. Thermal decomposition of glycol and glycerol produces carbonyls (including formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein). Studies conducted on animal models show these substances activate the sympathetic nervous system causing an increase in blood pressure and heart rate. An increase in oxidative stress can lead to myocardial damage (Tani, Horiguchi, 1990). The aerosol also contains particle pollution from fine particulates (PM_{2.5}) which easily pass through the respiratory system into the circulatory system. PM_{2.5} are known to increase the risk of cardiovascular diseases, e.g. hypertension, arteriosclerosis, cardiac arrhythmia, and myocardial infarction (Nelin, Joseph, Gorr, Wold, 2012; Peters, Dockery, Muller, Mittleman, 2001; Puett et al., 2009; Sullivan et al., 2005; Wang et al., 2012). Another system affected by e-cigarettes is the respiratory system. Propylene

glycol and glycerol as well as the products of their thermal decomposition are respiratory irritants. They are hygroscopic therefore chronic exposure leads to mucous membrane dryness. People using e-cigarettes often complain of dry mouth and a nonproductive cough. Other oral complications include periodontal disease, caries and fractured teeth (Rouabhia, 2020). A study examining samples taken from noses of e-cigarette users showed a decreased expression of genes associated with immune response, which could lead to lower immunity and a higher risk of bacterial and viral infections (Martin et al., 2016). As a consequence of the increased popularity of e-cigarettes and the associated with it rise in reported sequelae a new disease entity has been established EVALI meaning electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury. Most cases are associated with vitamin E acetate which is used as a thickening agent in e-liquids containing THC. The mechanism is not fully understood yet but it is thought to accumulate on the surface of epithelial cells impeding mucociliary clearance and disrupting surfactant function. EVALI's clinical representation usually includes shortness of breath, chest pain, cough, hemoptysis, and fever. A third of the patients also suffered from severe respiratory failure requiring mechanical ventilation. It can also present with gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting and abdominal pain (Lee, 2020; Matsumoto et al., 2022; Winnicka, Shenoy, 2020). On account of e-cigarettes causing chronic respiratory inflammation it is suspected, they are also associated with chronic gastrointestinal diseases. Studies suggest that e-cigarettes are associated with increased incidence, risk of flare-ups and more severe flare-ups of asthma and COPD (Gordon et al., 2022; Kotoulas et al., 2021; Li et al., 2022). The inclusion of both known and suspected carcinogens in the aerosol, created by thermal degradation of e-liquid components, allows speculation that e-cigarettes increase cancer risk. Unfortunately due to their novelty especially when compared to traditional cigarettes, there are few studies investigating their effect on oncogenesis (Bracken-Clarke et al., 2021). Studies carried out on mice suggest a link between e-cigarette use and lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia (Tang et al., 2019). The presence of flavourings also causes wariness as to the effect on users. Firstly, it increases their appeal to the user leading to a higher risk of addiction. Secondly the products of thermolysis of those compounds and the addition of benzaldehyde and diacetyl in some e-liquids. Benzaldehyde irritates the airways while diacetyl inhibits the expression of genes responsible for cilia cell function (Salam, Saliba, Shihadeh, Eissenberg,

El-Hellani, 2020; Winnicka, Shenoy, 2020). E-cigarettes can also be a source of metals. They can either be present in the e-liquid, e.g. an extract from a plant grown in a contaminated environment, or released from the atomiser inside the e-cigarette. Users with metal allergies should exercise extra caution (Gordon et al., 2022). Due to the short time e-cigarettes have been in use any attempt to evaluate the long-term effects they have on the human body is impossible.

Drug abuse

As e-cigarettes grew in popularity a group of users started using them to take psychoactive substances, most of which are illegal in many countries. One method involves using an atomiser based on a vapouriser or a tobacco heater (heat-not-burn devices) which is compatible with a plethora of devices (mostly so-called “vape pen” and “mod box”) (Hazekamp, Ruhaak, Zuurman, Van Gerven, Verpoorte, 2006). It is installed by replacing the e-liquid atomiser with an atomiser designed to heat dried herbs. It is a simple device with a heating element that lets the user place the dried plant directly on it. The most commonly used herb is cannabis containing THC or CBD, but some also use plants like sage or hops. It can also heat a concentrate extracted with solvents (e.g. butane). Concentrates have a consistency of viscous oil. Other methods involve dissolving the psychoactive compound in the e-liquid. Since such substances are illegal in most countries there are not readily available however they can be found, among others, on illegal substance marketplaces on the darknet. Concentrates are more expensive than unrefined dried plants. Due to these tutorials on how to make such e-liquids at home are available. Making an e-liquid containing cannabis extract is possible at home using kitchen tools but it requires specialised knowledge. Cannabis extracts are viscous and creating a homogenous e-liquid solution after mixing with other ingredients is difficult. Using synthetic cannabinoids like JWH-018 simplifies this process (Giroud et al., 2015; Varlet, 2016). Studies show students the United States use e-liquids with THC (Morean, Kong, Camenga, Cavallo, Krishnan-Sarin, 2015). There’s little data about other psychoactive substances being used with e-cigarettes. Articles and forum threads found on the internet suggest it is possible to make e-liquids containing DMT, methamphetamine and multiple other substances classified as “new psychoactive substances”. Moreover, case reports describe e-cigarettes used for other drug groups like

opium, crack, ecstasy or LSD (Varlet, 2016). Some even use them to abuse prescription drugs including painkillers, muscle relaxants or benzodiazepines (Varlet, 2016).

Poisoning and overdose

There have been reports of poisoning including fatal caused by e-cigarette liquids (Bartschat, Mercer-Chalmers-Bender, Beike, Rothschild, Jübner, 2015; Cervellin, Luci, Bellini, Lippi, 2013; Hughes, Hendrickson, 2019; Scarpino et al., 2020). Generally, accidental overdoses happen to children while adults it is a suicide attempt (Hua, Talbot, 2016; Maessen et al., 2020; Seo, Kim, Yu, Kang, 2016; Vakkalanka, Hardison, Holstege, 2014). Studies have linked e-cigarette usage with psychiatric disorders and self-harm behaviours (Lin, Percifield, Hommer, Demijohn, Janney, 2022; Striley, Nutley, Hoefflich, 2022). The effects and complications of the e-liquid are wholly based on its composition (Varlet, 2016). When poisoned with commercially available e-liquids with high nicotine concentration the clinical presentation, typical of nicotine poisoning, is dose-dependent (Lin et al., 2022). Oral poisoning is usually less severe compared to intravenous delivery, which is extremely rare (Hagiya, Mizutani, Yasuda, Kawano, 2010; Maessen et al., 2020; Sommerfeld et al., 2016; Thornton, Oller, Sawyer, 2014). This is due to the limited absorption after ingestion compounded by vomiting and rapid metabolism (Scarpino et al., 2020). There have even been reports of toxicity caused transdermally (Becam et al., 2023). Nicotine toxicity, as a sympathomimetic, presents with headaches, nausea, seizures, and agitation (Becam et al., 2023). Cardiovascular effects are dose-dependent and come in phases (Maessen et al., 2020; Sommerfeld et al., 2016). With higher doses and time, patients go from tachycardia and hypertension to bradycardia and hypotension (Scarpino et al., 2020). Patients usually die of cardiac arrest (Chen, Bright, Trivedi, Valento, 2015). However, reports show some patients die of fatal brain injury due to hypoxia caused by hypoperfusion and direct neutron toxicity (Scarpino et al., 2020). Of note is also suppression of respiratory muscles (Scarpino et al., 2020). The lethal serum concentration of nicotine is still not unequivocally determined (Maessen et al., 2020; Mayer, 2014; Sommerfeld et al., 2016). This is in part caused by patients surviving doses multiple times larger than previously thought to be fatal (Maessen et al., 2020). Poisoning diagnostic involve measuring serum levels of nicotine

as well as serum and urine levels of metabolites (You, Rhee, Park, Park, 2016). Cotinine proves to be a useful marker in diagnosing overdose due to having a longer and more stable half-life than nicotine (You et al., 2016). As previously mentioned, solvents used in e-liquids are usually propylene glycol and vegetable glycerine which have low toxicity when ingested and rarely cause any complications (Maessen et al., 2020). However, injected intravenously they can predispose to embolisms (Maessen et al., 2020). Suicide attempts by inhaling psychoactive substances using e-cigarettes have been reported (Van Rafelghem et al., 2021).

Injuries, fatalities and post-mortem diagnostics

Post-mortem diagnostics of fatalities related to e-cigarette usage can pose significant diagnostic difficulties (Blagev, Lanspa, 2020; Priemer, Gravenmier, Batouli, Hooper, 2020). Key components of examining such cadavers are careful lung assessment and past medical history, ruling out other possible diseases, e.g. infectious that could cause the death (Priemer et al., 2020). Victims are usually young males excessively using e-cigarettes. Death is usually caused by respiratory failure that develops within weeks after the first symptoms emerge (Reagan-Steiner et al., 2020). It could also exacerbate the underlying disease, e.g. asthma. The use of e-liquids containing cannabinoids and their synthetic derivatives has been identified as a significant risk factor which could be explained by a different production process (Reagan-Steiner et al., 2020). Macroscopic evaluation of the lung usually reveals it to be heavy although some report a mass within norm (Marsden, Michalicek, Christensen, 2019; Priemer et al., 2020; Youmans, Harwood, 2020). Additionally, depending on the progression of the disease, other non-specific symptoms are reported. Those include subpleural haemorrhages, diffuse parenchymal consolidations with decreased aeration, and pleural thickening (Youmans, Harwood, 2020). Bronchopulmonary lymph nodes and the bronchi usually show no pathologies (Youmans, Harwood, 2020). Histological changes depend on the course and phase of the disease. Nonetheless, examination of lung tissue samples often shows nonspecific changes resembling acute lung injury and organising pneumonia with fibroblastic proliferation (Butt et al., 2019; Khan et al., 2018; Reagan-Steiner et al., 2020; Youmans, Harwood, 2020). It is often accompanied by Masson bodies and type 2 pneumocyte hyperplasia (Mukhopadhyay et al., 2019; Youmans, Harwood, 2020).

Other observed pathologies include diffuse alveolar damage (DAD) accompanied by hyaline membranes and parenchymal haemorrhages (Layden et al., 2020; Youmans, Harwood, 2020). The tissue usually presents immune cell infiltration, predominantly lymphocytes and macrophages (Youmans, Harwood, 2020). The macrophages fill the intra-alveolar spaces and are referred to as “foamy macrophages” because of the lipid droplets present in their cytoplasm (Priemer et al., 2020; Youmans, Harwood, 2020). Its hypothesised foam cells develop as a consequence of endocytosis and vacuolation of deposits of oily substances, present in the e-liquid that are inhaled when using e-cigarettes (Youmans, Harwood, 2020). Such cells suggest lipoid pneumonia, however, due to not fulfilling all the necessary diagnostic criteria, using that term to describe damage caused by vapour from e-cigarettes is contentious (Boland, Aesif, 2019; McCauley, Markin, Hosmer, 2012; Modi, Sangani, Alhajhusain, 2015; Mukhopadhyay et al., 2019; Viswam, Trotter, Burge, Walters, 2018). Macrophages containing hemosiderin are also reported (Reagan-Steiner et al., 2020). None of these are disease-specific changes and are found both in other lung disorders as well as a result of substance toxicity (Mukhopadhyay et al., 2019). The inflammation could either be caused by irritation, caused by substances present in the e-liquid, e.g. as aromas, or by the temperature of the heated vapour created by the e-cigarette (Mukhopadhyay et al., 2019). Of note is vitamin E acetate as a major irritant present in some e-liquids (Blount et al., 2019, 2020). Substances present in e-liquids can also cause allergic reactions (Boland, Aesif, 2019). Moreover, the high temperature created by the heating element can cause thermal decomposition of compounds creating harmful byproducts like formaldehyde (Crotty Alexander et al., 2020; Varlet, 2016). This is especially important in the case of homemade and illegally sourced e-liquids.

From a medico-legal point of view important to note are also injuries sustained from e-cigarettes exploding (Rose, Nicoll, Quaba, Lowrie, 2016; Treitl, Solomon, Davare, Sanchez, Kiffin, 2017; Walsh, Sheikh, Johal, Khwaja, 2016). The cause is usually overheating and malfunction of the lithium-ion battery (Bohr, Almarzouqi, Pallua, 2016; Walsh et al., 2016). It is also possible for the heating element to short and ignite, especially if it has been improperly maintained, replaced with incompatible parts, or modified. Most commonly injured are young men as they are the major part of the userbase (Dekhou et al., 2021; Seitz, Kabir, 2018). If the explosion occurs during use or activation the damage entails burns and injuries around the lips, tongue and soft tissue of the oral cavity and pharynx

(Dekhou et al., 2021; Patterson et al., 2017). Studies also show damage to the facial skeleton and teeth (Dekhou et al., 2021; Kite et al., 2016; Meernik, Williams, Cairns, Grant, Goldstein, 2016). In rare cases, the nose, eyes, and ears as well as the oesophagus and larynx can also be injured (Andresen, Lee, Kowalski, Bayon, 2018; Dekhou et al., 2021; Khairudin, Mohd Zahidin, Bastion, 2016; Paley et al., 2016). Moreover, complications such as hearing loss, facial paralysis, and anxiety disorders have been reported (Dekhou et al., 2021). The damaged battery releases toxic gases that can cause chemical burns notably in the respiratory system (Dekhou et al., 2021). Wounds and burns are also present on the hand that held the device (Kite et al., 2016; Satteson, Walker, Tuohy, Molnar, 2018). If the explosion happened when the device was not in use i.e. inside a pocket the burns are usually located near the thighs and genitals and can cover over 20% of the body's surface (Harshman, Vojvodic, Rogers, 2018; Maraqa et al., 2018; Nicoll, Rose, Khan, Quaba, Lowrie, 2016; Seitz, Kabir, 2018; Shastry, Langdorf, 2016). It is also possible for the injuries to be located on other parts of the body due to the explosion creating heated shrapnel (Gibson, Eshraghi, Kemalyan, Mueller, 2019). Extensive burns can also be the result of the e-cigarette igniting the clothing the victim was wearing (Dekhou et al., 2021; Jiwani et al., 2017).

Conclusion

The increasing popularity of e-cigarettes over recent years compels its analysis through a clinical and forensic lens. Owing to the changing trends and modifications to the available devices and their user base, studies investigating the health impact should be carried out. Additionally, the accessibility of such devices and their use in recreational drug abuse poses new challenges for toxicology and law enforcement tasked with drug related crimes. An investigation into deaths involving e-cigarettes should be carried out and a standardised post-mortem examination protocol for such cases should be established. Aside from determining the changes in the lungs, other organs should also be studied to find other potential pathologies caused by e-smoking. In light of reports of self-ignitions and explosions that pose a significant risk of injury, modifications and safe use education that prioritise safety for the consumer should be implemented for e-cigarettes.

References

1. Alzoubi, K. H., Batran, R. M., Al-Sawalha, N. A., Khaour, O. F., Karaoghlanian, N., Shihadeh, A., Eissenberg, T. (2021). The effect of electronic cigarettes exposure on learning and memory functions: behavioral and molecular analysis. *Inhalation Toxicology*, 33(6–8), 234–243. <https://doi.org/10.1080/08958378.2021.1954732>
2. Andresen, N. S., Lee, D. J., Kowalski, C. E., Bayon, R. (2018). Fall with e-cigarette in mouth resulting in pharyngeal and esophageal burns. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 144(4), 385. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.3265>
3. Bartschat, S., Mercer-Chalmers-Bender, K., Beike, J., Rothschild, M. A., Jübner, M. (2015). Not only smoking is deadly: fatal ingestion of e-juice – a case report. *International Journal of Legal Medicine*, 129(3), 481–486. <https://doi.org/10.1007/s00414-014-1086-x>
4. Becam, J., Martin, E., Pouradier, G., Doudka, N., Solas, C., Guilhaumou, R., Fabresse, N. (2023). Transdermal nicotine poisoning: a rare case report of occupational exposure. *Toxics*, 11(5), 464. <https://doi.org/10.3390/toxics11050464>
5. Benowitz, N. L. (2009). Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 49(1), 57–71. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742>
6. Benowitz, N. L., Fraiman, J. B. (2017). Cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Nature Reviews Cardiology*, 14(8), 447–456. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.36>
7. Bhalerao, A., Sivandzade, F., Archie, S. R., Cucullo, L. (2019). Public health policies on e-cigarettes. *Current Cardiology Reports*, 21(10), 111. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1204-y>
8. Blagev, D. P., Lanspa, M. J. (2020). Autopsy insights from the EVALI epidemic. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(12), 1165–1166. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30327-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30327-1)
9. Blount, B. C., Karwowski, M. P., Morel-Espinosa, M., Rees, J., Sosnoff, C., Cowan, E., Gardner, M., Wang, L., Valentin-Blasini, L., Silva, L. (2019). Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid from patients in an outbreak of e-cigarette, or vaping, product use–associated lung injury – 10 states, August – October 2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(45), 1040.

10. Blount, B. C., Karwowski, M. P., Shields, P. G., Morel-Espinosa, M., Valentin-Blasini, L., Gardner, M., Braselton, M., Brosius, C. R., Caron, K. T., Chambers, D., Corstvet, J., Cowan, E., De Jesús, V. R., Espinosa, P., Fernandez, C., Holder, C., Kuklenyik, Z., Kusovschi, J. D., Newman, C., ... Pirkle, J. L. (Lung Injury Response Laboratory Working Group) (2020). Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 697–705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916433>
11. Bohr, S., Almarzouqi, F., Pallua, N. (2016). Extensive burn injury caused by fundamental electronic cigarette design flaw. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 29(3), 231–233.
12. Boland, J. M., Aesif, S. W. (2019). Vaping-associated lung injury. *American Journal of Clinical Pathology*, aqz191. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz191>
13. Bracken-Clarke, D., Kapoor, D., Baird, A. M., Buchanan, P. J., Gately, K., Cuffe, S., Finn, S. P. (2021). Vaping and lung cancer – a review of current data and recommendations. *Lung Cancer*, 153, 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.12.030>
14. Brown, D., Ramlochansingh, C., Manaye, K. F., Tizabi, Y. (2013). Nicotine promotes survival of cells expressing amyloid precursor protein and presenilin: Implication for Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 535, 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.12.046>
15. Butt, Y. M., Smith, M. L., Tazelaar, H. D., Vaszar, L. T., Swanson, K. L., Cecchini, M. J., Boland, J. M., Bois, M. C., Boyum, J. H., Froemming, A. T., Khor, A., Mira-Avendano, I., Patel, A., Larsen, B. T. (2019). Pathology of vaping-associated lung injury. *New England Journal of Medicine*, 381(18), 1780–1781. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1913069>
16. Cervellin, G., Luci, M., Bellini, C., Lippi, G. (2013). Bad news about an old poison. A case of nicotine poisoning due to both ingestion and injection of the content of an electronic cigarette refill. *Emergency Care Journal*, 9(2), 18. <https://doi.org/10.4081/ecj.2013.e18>
17. Chen, B. C., Bright, S. B., Trivedi, A. R., Valento, M. (2015). Death following intentional ingestion of e-liquid. *Clinical Toxicology*, 53(9), 914–916. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1090579>
18. Crotty Alexander, L. E., Ware, L. B., Calfee, C. S., Callahan, S. J., Eissenberg, T., Farver, C., Goniewicz, M. L., Jaspers, I., Kheradmand, F., King, T. E., Meyer, N. J., Mikheev, V. B., Shields, P. G., Shihadeh, A., Strongin, R., Tarran, R. (2020). E-cigarette or vaping product use-associated lung injury: developing a research agenda. An NIH Workshop Report. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(6), 795–802. <https://doi.org/10.1164/rccm.201912-2332WS>
19. Czogała, J., Cholewiński, M., Kutek, A., Zielińska-Danch, W. (2012). Ocena zmian wybranych parametrów hemodynamicznych po użyciu elektronicznych inhalatorów nikotyny wśród regularnych palaczy papierosów. *Przegląd Lekarski*, 69(10), 841–845.
20. Dekhou, A., Oska, N., Partiali, B., Johnson, J., Chung, M. T., Folbe, A. (2021). E-cigarette burns and explosions: what are the patterns of oromaxillofacial injury? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 79(8), 1723–1730. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.03.008>
21. Dineley, K. T., Pandya, A. A., Yakel, J. L. (2015). Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(2), 96–108. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.12.002>
22. Dockrell, M., Morrison, R., Bauld, L., McNeill, A. (2013). E-Cigarettes: prevalence and attitudes in Great Britain. *Nicotine & Tobacco Research*, 15(10), 1737–1744. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntt057>
23. Fadus, M. C., Smith, T. T., Squeglia, L. M. (2019). The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. *Drug and Alcohol Dependence*, 201, 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.04.011>
24. Filippidis, F. T., Lavery, A. A., Gerovasili, V., Vardavas, C. I. (2017). Two-year trends and predictors of e-cigarette use in 27 European Union member states. *Tobacco Control*, 26(1), 98–104. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2015-052771>
25. Gholap, V. V., Kosmider, L., Golshahi, L., Halquist, M. S. (2020). Nicotine forms: Why and how do they matter in nicotine delivery from electronic cigarettes? *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17(12), 1727–1736. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1814736>
26. Gibson, C. J., Eshraghi, N., Kemalyan, N. A., Mueller, C. (2019). Electronic cigarette burns: a case series. *Trauma*, 21(2), 103–106. <https://doi.org/10.1177/1460408617738812>
27. Gilbert, H. A. (1965). *Smokeless non-tobacco cigarette* (Patent US3200819A).
28. Giroud, C., De Cesare, M., Berthet, A., Varlet, V., Concha-Lozano, N., Favrat, B. (2015). E-cigarettes: a review of new trends in cannabis use. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(8), 9988–10008. <https://doi.org/10.3390/ijerph120809988>
29. Goniewicz, M. L., Knysak, J., Gawron, M., Kosmider, L., Sobczak, A., Kurek, J., Prokopowicz, A., Jablonska-Czapla, M., Rosik-Dulewska, C., Havel, C., Jacob, P., Benowitz, N. (2014). Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tobacco Control*, 23(2), 133–139. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050859>
30. Gordon, T., Karey, E., Rebuli, M. E., Escobar, Y.-N. H., Jaspers, I., Chen, L. C. (2022). E-cigarette toxicology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 62(1), 301–322. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-042921-084202>

31. Government of Canada. Summary of results for the Canadian Student Tobacco, Alcohol and Drugs Survey 2018–19 (2018). <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-student-tobacco-alcohol-drugs-survey/2018-2019-summary.html>
32. Hagiya, K., Mizutani, T., Yasuda, S., Kawano, S. (2010). Nicotine poisoning due to intravenous injection of cigarette soakage. *Human & Experimental Toxicology*, 29(5), 427–429. <https://doi.org/10.1177/0960327109359640>
33. Hajek, P., Etter, J.-F., Benowitz, N., Eissenberg, T., McRobbie, H. (2014). Electronic cigarettes: Review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit: Electronic cigarettes: a review. *Addiction*, 109(11), 1801–1810. <https://doi.org/10.1111/add.12659>
34. Harshman, J., Vojvodic, M., Rogers, A. D. (2018). Burns associated with e-cigarette batteries: a case series and literature review. *CJEM*, 20(S2), S20–S28. <https://doi.org/10.1017/cem.2017.32>
35. Hazekamp, A., Ruhaak, R., Zuurman, L., Van Gerven, J., Verpoorte, R. (2006). Evaluation of a vaporizing device (Volcano®) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95(6), 1308–1317. <https://doi.org/10.1002/jps.20574>
36. Hon, L. (2006). *Flameless electronic atomizing cigarette* (Patent US20060196518A1).
37. Hua, M., Talbot, P. (2016). Potential health effects of electronic cigarettes: a systematic review of case reports. *Preventive Medicine Reports*, 4, 169–178. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.06.002>
38. Hughes, A., Hendrickson, R. G. (2019). An epidemiologic and clinical description of e-cigarette toxicity. *Clinical Toxicology*, 57(4), 287–293. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1510503>
39. Hurley, L. L., Tizabi, Y. (2013). Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. *Neurotoxicity Research*, 23(2), 131–144. <https://doi.org/10.1007/s12640-012-9348-1>
40. Jiwani, A. Z., Williams, J. F., Rizzo, J. A., Chung, K. K., King, B. T., Cancio, L. C. (2017). Thermal injury patterns associated with electronic cigarettes. *International Journal of Burns and Trauma*, 7(1), 1–5.
41. Khairudin, M. N., Mohd Zahidin, A. Z., Bastion, M.-L. C. (2016). Front to back ocular injury from a vaping-related explosion. *BMJ Case Reports*, bcr2016214964. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214964>
42. Khan, M. S., Khateeb, F., Akhtar, J., Khan, Z., Lal, A., Kholodovych, V., Hammersley, J. (2018). Organizing pneumonia related to electronic cigarette use: a case report and review of literature. *The Clinical Respiratory Journal*, 12(3), 1295–1299. <https://doi.org/10.1111/crj.12775>
43. Kite, A. C., Le, B. Q., Cumpston, K. L., Hieger, M. A., Feldman, M. J., Pozez, A. L. (2016). Blast injuries caused by vape devices: 2 case reports. *Annals of Plastic Surgery*, 77(6), 620–622. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000875>
44. Kotoulas, S.-C., Katsaounou, P., Riha, R., Grigoriou, I., Papakosta, D., Spyros, D., Porpodis, K., Domvri, K., Pataka, A. (2021). Electronic cigarettes and asthma: what do we know so far? *Journal of Personalized Medicine*, 11(8), 723. <https://doi.org/10.3390/jpm11080723>
45. Layden, J. E., Ghinai, I., Pray, I., Kimball, A., Layer, M., Tenforde, M. W., Navon, L., Hoots, B., Salvatore, P. P., Elderbrook, M., Haupt, T., Kanne, J., Patel, M. T., Saathoff-Huber, L., King, B. A., Schier, J. G., Mikosz, C. A., Meiman, J. (2020). Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin – final report. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 903–916. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911614>
46. Lee, H. (2020). Vitamin E acetate as linactant in the pathophysiology of EVALI. *Medical Hypotheses*, 144, 110182. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110182>
47. Li, X., Zhang, Y., Zhang, R., Chen, F., Shao, L., Zhang, L. (2022). Association between e-cigarettes and asthma in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 62(6), 953–960. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.01.015>
48. Lin, S. K., Percifield, C., Hommer, Z., Demijohn, B., Janney, C. A. (2022). Suicidality and psychosis following vaping related lung injury. *Archives of Clinical and Medical Case Reports*, 6(4), 537–540.
49. Ma, S., Qiu, Z., Yang, Q., Bridges, J. F. P., Chen, J., Shang, C. (2022). Expanding the e-liquid flavor wheel: classification of emerging e-liquid flavors in online vape shops. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), 13953. <https://doi.org/10.3390/ijerph192113953>
50. Maessen, G. C., Wijnhoven, A. M., Neijzen, R. L., Paulus, M. C., Van Heel, D. A. M., Bomers, B. H. A., Boersma, L. E., Konya, B., Van Der Heyden, M. A. G. (2020). Nicotine intoxication by e-cigarette liquids: a study of case reports and pathophysiology. *Clinical Toxicology*, 58(1), 1–8. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1636994>
51. Maraqa, T., Mohamed, M. A. T., Salib, M., Morris, S., Mercer, L., Sachwani-Daswani, G. R. (2018). Too hot for your pocket! burns from e-cigarette lithium battery explosions: a case series. *Journal of Burn Care & Research*, 39(6), 1043–1047. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irx015>
52. Marsden, L., Michalicek, Z. D., Christensen, E. D. (2019). More on the pathology of vaping-associated lung injury. *New England Journal of Medicine*.

53. Martin, E. M., Clapp, P. W., Rebuli, M. E., Pawlak, E. A., Glista-Baker, E., Benowitz, N. L., Fry, R. C., Jaspers, I. (2016). E-cigarette use results in suppression of immune and inflammatory-response genes in nasal epithelial cells similar to cigarette smoke. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 311(1), L135–L144. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00170.2016>
54. Matsumoto, S., Traber, M. G., Leonard, S. W., Choi, J., Fang, X., Maishan, M., Wick, K. D., Jones, K. D., Calfee, C. S., Gotts, J. E., Matthay, M. A. (2022). Aerosolized vitamin E acetate causes oxidative injury in mice and in alveolar macrophages. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 322(6), L771–L783. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00482.2021>
55. Mayer, B. (2014). How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives of Toxicology*, 88(1), 5–7. <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1127-0>
56. McCauley, L., Markin, C., Hosmer, D. (2012). An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest*, 141(4), 1110–1113. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1334>
57. Meernik, C., Williams, F. N., Cairns, B. A., Grant, E. J., Goldstein, A. O. (2016). Burns from e-cigarettes and other electronic nicotine delivery systems. *BMJ*, i5024. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5024>
58. Modi, S., Sangani, R., Alhajhusain, A. (2015). Acute lipid pneumonia secondary to e-cigarettes use: an unlikely replacement for cigarettes. *Chest*, 148(4), 382A.
59. Morean, M. E., Kong, G., Camenga, D. R., Cavallo, D. A., Krishnan-Sarin, S. (2015). High school students' use of electronic cigarettes to vaporize cannabis. *Pediatrics*, 136(4), 611–616. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1727>
60. Mukhopadhyay, S., Mehrad, M., Dammert, P., Arrossi, A. V., Sarda, R., Brenner, D. S., Maldonado, F., Choi, H., Ghobrial, M. (2019). Lung biopsy findings in severe pulmonary illness associated with e-cigarette use (vaping). *American Journal of Clinical Pathology*, aqz182. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz182>
61. Nelin, T. D., Joseph, A. M., Gorr, M. W., Wold, L. E. (2012). Direct and indirect effects of particulate matter on the cardiovascular system. *Toxicology Letters*, 208(3), 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.11.008>
62. Nicoll, K. J., Rose, A. M., Khan, M. A. A., Quaba, O., Lowrie, A. G. (2016). Thigh burns from exploding e-cigarette lithium ion batteries: first case series. *Burns*, 42(4), e42–e46. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.03.027>
63. 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., Sweanor, D. (2014). Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. *European Addiction Research*, 20(5), 218–225. <https://doi.org/10.1159/000360220>
64. Paley, G. L., Echaliier, E., Eck, T. W., Hong, A. R., Farooq, A. V., Gregory, D. G., Lubniewski, A. J. (2016). Corneal scleral laceration and ocular burns caused by electronic cigarette explosions. *Cornea*, 35(7), 1015–1018. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000881>
65. Patterson, S. B., Beckett, A. R., Lintner, A., Leahey, C., Greer, A., Brevard, S. B., Simmons, J. D., Kahn, S. A. (2017). A novel classification system for injuries after electronic cigarette explosions. *Journal of Burn Care & Research*, 38(1), e95–e100. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000471>
66. Peters, A., Dockery, D. W., Muller, J. E., Mittleman, M. A. (2001). Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*, 103(23), 2810–2815. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.23.2810>
67. Priemer, D. S., Gravenmier, C., Batouli, A., Hooper, J. E. (2020). Overview of pathologic findings of vaping in the context of an autopsy patient with chronic injury. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 144(11), 1408–1413. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0637-RA>
68. Puett, R. C., Hart, J. E., Yanosky, J. D., Paciorek, C., Schwartz, J., Suh, H., Speizer, F. E., Laden, F. (2009). Chronic fine and coarse particulate exposure, mortality, and coronary heart disease in the nurses' health study. *Environmental Health Perspectives*, 117(11), 1697–1701. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900572>
69. Reagan-Steiner, S., Gary, J., Matkovic, E., Ritter, J. M., Shieh, W.-J., Martines, R. B., Werner, A. K., Lynfield, R., Holzbauer, S., Bullock, H., Denison, A. M., Bhatnagar, J., Bollweg, B. C., Patel, M., Evans, M. E., King, B. A., Rose, D. A., Baldwin, G. T., Jones, C. M., ... Fields, C. A. (2020). Pathological findings in suspected cases of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI): a case series. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(12), 1219–1232. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30321-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30321-0)
70. Regan, A. K., Promoff, G., Dube, S. R., Arrazola, R. (2013). Electronic nicotine delivery systems: Adult use and awareness of the 'e-cigarette' in the USA. *Tobacco Control*, 22(1), 19–23. <https://doi.org/10.1136/tobacco-control-2011-050044>
71. Rose, A. M., Nicoll, K. J., Quaba, O., Lowrie, A. G. (2016). E-cigarettes – beware of the rocket in your pocket. *BMJ*, i2712. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2712>
72. Rouabhia, M. (2020). Impact of electronic cigarettes on oral health: a review. *Journal of the Canadian Dental Association*, 86, k7.
73. Salam, S., Saliba, N. A., Shihadeh, A., Eissenberg, T., El-Hellani, A. (2020). Flavor-toxicant correlation in e-cigarettes: a meta-analysis. *Chemical Research in Toxicology*, 33(12), 2932–2938. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00247>
74. Satteson, E. S., Walker, N. J., Tuohy, C. J., Molnar, J. A. (2018). Extensive hand thermal and blast injury from electronic cigarette explosion: a case report. *HAND*, 13(3), NP1–NP5. <https://doi.org/10.1177/1558944717744333>

75. Scarpino, M., Bonizzoli, M., Lanzi, C., Lanzo, G., Lazzeri, C., Cianchi, G., Gambassi, F., Lolli, F., Grippo, A. (2020). Brain death following ingestion of e-cigarette liquid nicotine refill solution. *Brain and Behavior*, *10*(9). <https://doi.org/10.1002/brb3.1744>
76. Seitz, C. M. S., Kabir, Z. (2018). Burn injuries caused by e-cigarette explosions: a systematic review of published cases. *Tobacco Prevention & Cessation*, *4*(September). <https://doi.org/10.18332/tpc/94664>
77. Seo, A. D., Kim, D. C., Yu, H. J., Kang, M. J. (2016). Accidental ingestion of e-cigarette liquid nicotine in a 15-month-old child: an infant mortality case of nicotine intoxication. *Korean Journal of Pediatrics*, *59*(12), 490. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.12.490>
78. Shastry, S., Langdorf, M. (2016). Electronic vapor cigarette battery explosion causing shotgun-like superficial wounds and contusion. *Western Journal of Emergency Medicine*, *17*(2), 177–180. <https://doi.org/10.5811/westjem.2016.1.29410>
79. Sommerfeld, K., Łukasik-Głębocka, M., Kulza, M., Drużdż, A., Panieński, P., Florek, E., Zielińska-Psujka, B. (2016). Intravenous and oral suicidal e-liquid poisonings with confirmed nicotine and cotinine concentrations. *Forensic Science International*, *262*, e15–e20. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.03.005>
80. Soule, E. K., Lee, J. G. L., Egan, K. L., Bode, K. M., Desrosiers, A. C., Guy, M. C., Breland, A., Fagan, P. (2020). “I cannot live without my vape”: electronic cigarette user-identified indicators of vaping dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *209*, 107886. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107886>
81. Striley, C. W., Nutley, S. K., Hoefflich, C. C. (2022). E-cigarettes and non-suicidal self-injury: prevalence of risk behavior and variation by substance inhaled. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 911136. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.911136>
82. Sullivan, J., Sheppard, L., Schreuder, A., Ishikawa, N., Siscovick, D., Kaufman, J. (2005). Relation between short-term fine-particulate matter exposure and onset of myocardial infarction. *Epidemiology*, *16*(1), 41–48. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000147116.34813.56>
83. Szoltysek-Boldys, I., Sobczak, A., Zielińska-Danch, W., Bartoń, A., Koszowski, B., Kośmider, L. (2014). Zmiana sztywności tętnic w zależności od źródła inhalowanej nikotyny. *Przegląd Lekarski*, *71*(11), 572–575.
84. Tang, M., Wu, X.-R., Lee, H.-W., Xia, Y., Deng, F.-M., Moreira, A. L., Chen, L.-C., Huang, W. C., Lopor, H. (2019). Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(43), 21727–21731. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911321116>
85. Tani, T., Horiguchi, Y. (1990). Effects of formaldehyde on cardiac function. *Japanese Journal of Pharmacology*, *52*(4), 563–572. [https://doi.org/10.1016/S0021-5198\(19\)40016-4](https://doi.org/10.1016/S0021-5198(19)40016-4)
86. Thornton, S. L., Oller, L., Sawyer, T. (2014). Fatal intravenous injection of electronic nicotine delivery system refilling solution. *Journal of Medical Toxicology*, *10*(2), 202–204. <https://doi.org/10.1007/s13181-014-0380-9>
87. Tizabi, Y. (2016). Duality of antidepressants and neuroprotectants. *Neurotoxicity Research*, *30*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9577-1>
88. Treitl, D., Solomon, R., Davare, D. L., Sanchez, R., Kiffin, C. (2017). Full and partial thickness burns from spontaneous combustion of e-cigarette lithium-ion batteries with review of literature. *The Journal of Emergency Medicine*, *53*(1), 121–125. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.03.031>
89. Ustawa z dnia 22 lipca 2016 r. O zmianie Ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych, Dz.U. z 2016 r. poz. 1331.
90. Vakkalanka, J. P., Hardison, L. S., Holstege, C. P. (2014). Epidemiological trends in electronic cigarette exposures reported to U.S. poison centers. *Clinical Toxicology*, *52*(5), 542–548. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.913176>
91. Van Rafelghem, B., Covaci, A., Anseeuw, K., Van Nuijs, A. L. N., Neels, H., Mahieu, B., Jacobs, W. (2021). Suicide by vaping the synthetic cannabinoid 4F-MDMB-BINACA: cannabinoid receptors and fluoride at the crossroads of toxicity? *Forensic Science, Medicine and Pathology*, *17*(4), 684–688. <https://doi.org/10.1007/s12024-021-00424-7>
92. Varlet, V. (2016). Drug vaping: from the dangers of misuse to new therapeutic devices. *Toxics*, *4*(4), 29. <https://doi.org/10.3390/toxics4040029>
93. Viswam, D., Trotter, S., Burge, P. S., Walters, G. I. (2018). Respiratory failure caused by lipid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Reports*, bcr-2018-224350. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224350>
94. Vlachopoulos, C., Ioakeimidis, N., Abdelrasoul, M., Terentes-Printzios, D., Georgakopoulos, C., Pietri, P., Stefanadis, C., Tousoulis, D. (2016). Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. *Journal of the American College of Cardiology*, *67*(23), 2802–2803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.569>
95. Walsh, K., Sheikh, Z., Johal, K., Khwaja, N. (2016). Rare case of accidental fire and burns caused by e-cigarette batteries. *BMJ Case Reports*, bcr2015212868. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212868>
96. Wang, T., Lang, G. D., Moreno-Vinasco, L., Huang, Y., Goonewardena, S. N., Peng, Y., Svensson, E. C., Nataraajan, V., Lang, R. M., Linares, J. D., Breyse, P. N., Geyh, A. S., Samet, J. M., Lussier, Y. A., Dudley, S., Prabhakar, N. R., Garcia, J. G. N. (2012). Particulate matter induces cardiac arrhythmias via dysregulation of carotid body sensitivity and cardiac sodium channels. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *46*(4), 524–531. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0213OC>

97. Winnicka, L., Shenoy, M. A. (2020). EVALI and the Pulmonary toxicity of electronic cigarettes: a review. *Journal of General Internal Medicine*, 35(7), 2130–2135. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05813-2>
98. Yan, X. S., D’Ruiz, C. (2015). Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 71(1), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.11.004>
99. You, G., Rhee, J., Park, Y., Park, S. (2016). Determination of nicotine, cotinine and trans-3'-hydroxycotinine using LC/MS/MS in forensic samples of a nicotine fatal case by oral ingestion of e-cigarette liquid. *Journal of Forensic Sciences*, 61(4), 1149–1154. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13083>
100. Youmans, A. J., Harwood, J. (2020). Gross and histopathological findings in the first reported vaping-induced lung injury death in the United States. *American Journal of Forensic Medicine & Pathology*, 41(1), 1–4. <https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000533>
101. Yuan, M., Cross, S. J., Loughlin, S. E., Leslie, F. M. (2015). Nicotine and the adolescent brain. *The Journal of Physiology*, 593(16), 3397–3412. <https://doi.org/10.1113/JP270492>
102. Zeller, M. (2020). Youth e-cigarette use and the food and drug administration’s multifaceted approach. *American Journal of Public Health*, 110(6), 772–773. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305680>

ORCIDMaciej Kycler  0000-0002-4923-7637Szymon Rzepczyk  0000-0001-6330-1511Paweł Świdorski  0000-0002-8518-8625Czesław Żaba  0000-0001-7522-4568

Corresponding author

Maciej Kycler

Department of Forensic Medicine, Poznań University
of Medical Sciences

ul. Rokietnicka 10

PL 60-806 Poznań

e-mail: maciejkycler@gmail.com

E-PAPIEROSY, E-LIQUIDY I WAPORYZACJA NARKOTYKÓW – PERSPEKTYWY MEDYCZYNY SĄDOWEJ DOTYCZĄCE ELEKTRONICZNYCH SYSTEMÓW DOSTARCZANIA NIKOTYNY

Wstęp

Elektroniczne papierosy to urządzenia, które wytwarzają aerozol poprzez podgrzewanie płynu zwanego e-liquidem. Początki koncepcji sięgają początków XX wieku, a ich pierwowzorem był wynalazek Herberta A. Gilberta. Stworzył on urządzenie, które nazwał „Bezdyminy” i opatentował w 1963 roku. Jego działanie polegało na wytwarzaniu aerozolu, który nie zawierał nikotyny, a jako alternatywa dla tradycyjnych papierosów bardzo przypominało współczesne e-papierosy, jednak produkt ten nie zyskał popularności (Gilbert, 1965). Z czasem zgłaszano nowe patenty, aż w 2003 roku chiński farmaceuta wprowadził swoją wersję e-papierosa, która odniosła komercyjny sukces. Nazwał go „Ru-yan”, co oznacza „Jak dym”. Wynalazek dotarł do USA i Europy w 2006 roku (Hon, 2006). Od czasu debiutu na rynku papierosy elektroniczne przeszły kilka modyfikacji. Obecnie wyróżniamy 4 główne generacje. Dostępna jest szeroka gama urządzeń w zależności od rozmiaru, pojemności baterii, rodzaju elementu grzewczego (zwanego również atomizerem), mechanizmu aktywacji (przycisk lub czujnik przepływu powietrza w ustniku) oraz możliwości regulacji mocy, napięcia i temperatury elementu grzewczego. E-liquidy oferują jeszcze większą możliwość wyboru. Nowe badania szacują, że dostępnych jest około 14 tysięcy różnych ich rodzajów (Ma i in., 2022). W skład e-papierosa wchodzi, w różnych proporcjach, glikol propylenowy i gliceryna, a także aromaty, substancje słodzące i najczęściej nikotyna lub inne substancje psychoaktywne. Dostępne są e-liquidy niezawierające nikotynę lub zawierające nikotynę w stężeniu od 3 mg/ml aż do nawet 100 mg/ml. Nowością jest zastosowanie soli nikotyny, które w porównaniu z nikotyną monoprotionowaną lub nieprotonowaną (wolną zasadą) w mniejszym stopniu podrażniają gardło i szybciej zwiększają stężenie nikotyny w surowicy (Gholap, Kosmider, Golshahi, Halquist, 2020). Niektóre produkty zawierają CBD, THC lub kofeinę. Atomizer składa się z grzałki z drutu oporowego, która podgrzewa e-liquid, oraz waty, która zamoczona jest we wkładzie zawierającym e-liquid. Grubość drutu warunkuje opór, który wpływa na właściwości aerozolu. Cewka jest zwykle wykonana ze stopu zawierającego chrom, nikiel, selen lub aluminium (Gordon i in., 2022). W zależności od rodzaju e-liquidu i intensywności użytkowania element grzewczy należy wymieniać z odpowiednią częstotliwością. Ponieważ e-papierosy są stosunkowo nowymi urządzeniami, a ich skutki zdrowotne

nie są dobrze udokumentowane, niektórzy badacze wyrażają wątpliwości co do tego, czy powinny one podlegać specjalnym regulacjom prawnym. Podejście legislacyjne różni się w zależności od kraju. W Stanach Zjednoczonych e-papierosy podlegają przepisom Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), która ograniczyła ich sprzedaż osobom poniżej 21 roku życia, nałożyła obowiązek rejestracji i certyfikacji produktów oraz wprowadziła wytyczne dotyczące ich etykietowania i marketingu (Bhalerao, Sivandzade, Archie, Cucullo, 2019; Zeller, 2020). W Europie stanowisko w tej sprawie jest zróżnicowane. W Wielkiej Brytanii e-papierosy są sprzedawane w ramach nikotynowej terapii zastępczej (NRT) i traktowane są jako wyroby medyczne. Polska wprowadziła w 2016 r. przepisy określające jasno, czym są e-papierosy, poddając je tym samym przepisom co zwykle papierosy. (Ustawa z dnia 22 lipca 2016 r. o zmianie ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych, b.d.). Australia ograniczyła sprzedaż tylko do aptek, w których wymagane są recepty uzasadniające ich stosowanie m.in. jako część nikotynowej terapii zastępczej. W Azji podejścia również nie są spójne – Japonia wprowadziła przepisy podobne do tych stosowanych wobec tradycyjnych papierosów, podczas gdy Nowa Zelandia zakazała sprzedaży e-papierosów nieletnim poniżej 18 roku życia. Singapur całkowicie zakazał sprzedaży i posiadania takich urządzeń.

Epidemiologia

Początkowe próby stworzenia alternatywy dla zwykłych papierosów nie spotkały się z dużym entuzjazmem i potrzeba było ponad stu lat, by odniosły komercyjny sukces. Według badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych w latach 2009–2010 podwoiła się świadomość konsumentów na temat tego typu produktów. Największy wzrost zainteresowania odnotowano wówczas wśród palaczy oraz osób dorosłych w wieku od 35 do 44 lat. Liczba osób, które spróbowały elektronicznych papierosów przynajmniej raz, wzrosła czterokrotnie w ciągu jednego roku (Regan, Promoff, Dube, Arrazola, 2013). Badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w latach 2010 i 2012 potwierdziły ustalenia z USA i w tym okresie podwoiła się liczba osób używających e-papierosów. (Dockrell Morrison, Bauld, McNeill, 2013). W kolejnych latach tendencje były zróżnicowane w zależności od kraju i grupy wiekowej. W USA

deklarowane użycie e-papierosów wśród nastolatków wzrosło z 1,5% w 2011 r. do 20,8% w 2018 r. Istotnym czynnikiem wzrostu popularności był rozwój e-papierosów o nowych, ciekawych i dyskretnych kształtach oraz zróżnicowana gama smaków (Fadus, Smith, Squeglia, 2019). W latach 2018–2019 w Kanadzie rozpowszechnienie e-papierosów wśród nastolatków podwoiło się w porównaniu z latami 2016–2017 (*Government of Canada. Summary of Results for the Canadian Student Tobacco, Alcohol and Drugs Survey 2018–19*, 2018). Taka tendencja wzrostowa występuje także w Unii Europejskiej, choć w różnym stopniu w poszczególnych państwach członkowskich. W 2014 roku w Portugalii e-papierosów używało zaledwie 5,7% ogółu społeczeństwa, podczas gdy we Francji – 21,3%. Ponadto istnieją różnice w tempie, w jakim ludzie, po ich wypróbowaniu, rozpoczęli ustawiczne ich używanie: w Słowenii było to 1,7%, podczas gdy w Portugalii 28,9%. (Filippidis, Laverty, Gerovasili, Vardavas, 2017).

Wpływ na zdrowie

Bez wątplenia e-papierosy zawierają mniej substancji toksycznych kojarzonych z tytoniem w porównaniu do zwykłych papierosów. Z tego powodu uważa się, że są one zdrowszą alternatywą, którą można stosować jako część strategii łagodzenia szkód w przypadku nałogowych palaczy, którzy nie mogą lub nie chcą rzucić palenia. Niektóre badania potwierdziły mniejszą szkodliwość elektronicznych papierosów w porównaniu do innych wyrobów tytoniowych (Benowitz, Fraiman, 2017; Goniewicz i in., 2014; Hajek, Etter, Benowitz, Eissenberg, McRobbie, 2014; Nutt i in., 2014). Jednak wiele innych badań pokazuje negatywny wpływ e-papierosów zarówno na aktywnych, jak i biernych palaczy, obalając twierdzenia, że są one całkowicie nieszkodliwe. Osoby uzależnione od nikotyny palą e-papierosy głównie w celu zaspokojenia tzw. głodu nikotynowego. Nikotyna pobudza receptory nikotynowe w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym oraz w połączeniach nerwo-mięśniowych. Aktywacja tych receptorów powoduje uwolnienie różnych neuroprzekaźników – głównie dopaminy, której wyrzut odpowiada za aktywizację w mózgu tzw. układu nagrody. Powoduje to pobudzenie, odczucie przyjemności, obniża stres i zwiększa koncentrację, ale badania pokazują, że długotrwałe narażenie na aerozol wytwarzany przez e-papierosy pogarsza zarówno pamięć krótkotrwałą, jak i długoterminową (Alzoubi i in., 2021). Uzależnienie od nikotyny jest zjawiskiem bardzo dobrze przebadanym, natomiast odnotowano nowe objawy powiązane konkretnie z nikotyną dostarczaną do organizmu za pośrednictwem e-papierosa (Soule i in., 2020). Nikotyna powoduje zmiany epigenetyczne, które nasilają działanie innych narkotyków, co może predysponować

do uzależnień (Yuan, Cross, Loughlin, Leslie, 2015). Z drugiej strony działa neuroprotekcynie w niektórych schorzeniach neurodegeneracyjnych, a także jest lekiem przeciwdepresyjnym (Brown, (Brown, Ramlochan Singh, Manaye, Tizabi, 2013; Dineley, Pandya, Yakel, 2015; Hurley, Tizabi, 2013; Tizabi, 2016). Nikotyna jest sympatykomimetykiem, dlatego zwiększa częstość akcji serca, pojemność minutową serca i ciśnienie krwi, jednocześnie zwężając naczynia wieńcowe. Ponadto według doniesień może uszkadzać śródbłonek i zmniejszać wrażliwość na insulinę. Stwierdzono, że zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (Benowitz, 2009). Nikotyna jest składnikiem większości e-liquidów. Można zatem wnioskować, że e-papierosy są szkodliwe dla układu sercowo-naczyniowego. Niestety, nie ma wielu badań skupiających się na wpływie nikotyny zażywanej konkretnie przy użyciu e-papierosów. Badania oceniające wzrost poziomu nikotyny w osoczu po wypaleniu e-papierosa potwierdziły podwyższenie ciśnienia krwi i tętna (Czogała, Cholewiński, Kutek, Zielińska-Danch, 2012; Yan, D’Ruiz, 2015). Niektóre badania sugerują, że e-papierosy zwiększają sztywność aorty (Vlachopoulos i in., 2016), jednak badania porównujące je z tradycyjnymi papierosami wykluczyły ich wpływ na ten parametr (Szołtysek-Bołdys i in., 2014). Badania wykazały, że niektóre e-liquidy, zarówno zawierające nikotynę, jak i jej niezawierające, są cytotoksyczne dla komórek śródbłonna naczyń. W związku z tym należy pamiętać, że analiza szkodliwości e-papierosów nie ogranicza się tylko do działania nikotyny. Rozkład termiczny glikolu i gliceryny powoduje powstawanie karbonylków (w tym formaldehydu, aldehydu octowego i akroleiny). Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że substancje te aktywują współczulny układ nerwowy, powodując wzrost ciśnienia krwi i tętna. Wzrost stresu oksydacyjnego może prowadzić do uszkodzenia mięśnia sercowego (Tani, Horiguchi, 1990). Aerozol zawiera również drobne cząstki stałe (PM_{2,5}), które z łatwością przedostają się przez układ oddechowy do krążenia. Wiadomo, że PM_{2,5} zwiększają ryzyko chorób układu krążenia, m.in. nadciśnienia, miażdżycy, zaburzeń rytmu serca i zawału mięśnia sercowego (Nelin, Joseph, Gorr, Wold, 2012; Peters, Dockery, Muller, Mittleman, 2001; Puett i in., 2009; Sullivan i in., 2005; Wang i in., 2012). Kolejnym układem, na który wpływają e-papierosy, jest układ oddechowy. Glikol propylenowy i glicerol oraz produkty ich rozkładu termicznego działają drażniąco na drogi oddechowe. Są higroskopijne, dlatego przewlekłe narażenie prowadzi do wysuszenia błony śluzowej. Osoby używające e-papierosów często skarżą się na suchość w ustach i nieproduktywny kaszel. Inne powikłania jamy ustnej obejmują choroby przyzębia, próchnicę i złamania zębów (Rouabhia, 2020). Badanie, w którym analizowano próbki pobrane z nosa użytkowników e-papierosów, wykazało zmniejszoną ekspresję genów związanych

z odpowiedzią immunologiczną, co może prowadzić do obniżenia odporności i większego ryzyka infekcji bakteryjnych i wirusowych (Martin i in., 2016). W wyniku zwiększonej popularności e-papierosów i związanego z nim wzrostu zgłoszonych działań niepożądanych została wyodrębniona nowa jednostka chorobowa – EVALI, czyli uszkodzenie płuc powiązane z używaniem elektronicznych papierosów. Większość przypadków wiąże się z obecnością octanu witaminy E, który jest stosowany jako środek zagęszczający w e-liquidach zawierających THC. Mechanizm nie jest jeszcze w pełni poznany, ale uważa się, że octan witaminy E gromadzi się na powierzchni komórek nabłonkowych, utrudniając usuwanie śluzu i zaburzając działanie środka powierzchniowo czynnego. EVALI zwykle objawia się dusznością, bólem w klatce piersiowej, kaszlem, krwiopluciem i gorączką. Jedna trzecia pacjentów cierpiała również na ciężką niewydolność oddechową wymagającą wentylacji mechanicznej. Mogą jej także towarzyszyć objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty i ból brzucha (Lee, 2020; Matsumoto i in., 2022; Winnicka, Shenoy, 2020). Używanie elektronicznych papierosów powoduje przewlekłe zapalenie i z tego powodu może ono być powiązane z chorobami układu oddechowego – astmą i POCHP (Gordon i in., 2022; Kotoulas i in., 2021; Li i in., 2022). Występowanie w aerozolu zarówno znanych, jak i podejrzewanych substancji rakotwórczych, powstających w wyniku termicznego rozkładu składników e-liquidów, pozwala spekulować, że e-papierosy zwiększają ryzyko raka. Niestety ze względu na ich nowość, szczególnie w porównaniu z tradycyjnymi papierosami, niewiele jest badań oceniających ich wpływ na onkogenezę (Bracken-Clarke i in., 2021). Badania przeprowadzone na myszach sugerują związek między używaniem e-papierosów a gruczolakorakiem płuc i rozrostem nabłonka pęcherza moczowego (Tang i in., 2019). Obecność środków aromatyzujących wzbudza kolejne wątpliwości co do wpływu na zdrowie. Po pierwsze – zwiększa ich atrakcyjność dla użytkownika, co zwiększa ryzyko uzależnienia. Po drugie – aerozol zawiera produkty termolizy aromatów, a niektóre e-liquidy zawierają benzaldehyd i diacetyl. Benzaldehyd podrażnia drogi oddechowe, a diacetyl hamuje ekspresję genów odpowiedzialnych za funkcjonowanie rzęsek budujących nabłonek migawkowy (Salam, Saliba, Shihadeh, Eissenberg, El-Hellani, 2020; Winnicka, Shenoy, 2020). Stosowanie elektronicznych papierosów wiąże się także z ryzykiem ekspozycji na metale. Mogą one znaleźć się w e-liquidzie w wyniku dodania ekstraktu z rośliny uprawianej w skażonym środowisku lub uwalniane z atomizera znajdującego się wewnątrz e-papierosa. Użytkownicy z alergią na metale powinni zachować szczególną ostrożność (Gordon i in., 2022). Ze względu na krótki czas stosowania e-papierosów jakkolwiek próba oceny

długoterminowego wpływu, jaki wywierają one na organizm ludzki, jest niemożliwa.

Zażywanie narkotyków

Wraz ze wzrostem popularności e-papierosów grupa użytkowników zaczęła za ich pomocą zażywać substancje psychoaktywne, z których większość jest nielegalna. Jedną z metod polega na zastosowaniu atomizera bazującego na waporyzatorze lub podgrzewaczu tytoniu (urządzenia typu *heat-not-burn*), który jest kompatybilny z szeroką gamą urządzeń (głównie tzw. *vape pen* i *mod box*) (Hazekamp, Ruhaak, Zuurman, Van Gerven, Verpoorte, 2006). Instaluje się go poprzez wymianę atomizera e-liquidu na atomizer przeznaczony do podgrzewania suszonych ziół. Jest to proste urządzenie zawierające grzałkę, na której można bezpośrednio położyć susz roślinny. Najczęściej stosowanym ziołem są konopie indyjskie zawierające THC i/lub CBD, ale używa się również roślin takich jak szaflwia lub chmiel. Można również podgrzewać koncentrat ekstrahowany rozpuszczalnikami (np. butanem). Koncentraty mają konsystencję lepkiego oleju. Inne metody polegają na rozpuszczeniu związku psychoaktywnego w e-liquidzie. Ponieważ takie substancje są nielegalne w większości krajów, nie są łatwo dostępne. Można je jednak znaleźć między innymi na rynkach nielegalnych substancji w sieci „Dark Net”. Koncentraty są droższe niż susze roślinne. Wykonanie e-liquidu zawierającego ekstrakt z konopi indyjskich jest możliwe w domowych warunkach przy użyciu narzędzi kuchennych, ale wymaga specjalistycznej wiedzy. Ekstrakty z konopi indyjskich są lepkie i stworzenie jednorodnego roztworu e-liquidu po zmieszaniu z innymi składnikami jest trudne. W Internecie istnieją szczegółowe poradniki na ten temat. Stosowanie syntetycznych kannabinoidów, takich jak JWH-018, upraszcza ten proces (Giroud i in., 2015; Varlet, 2016). Badania pokazują, że studenci w Stanach Zjednoczonych używają e-płynów zawierających THC (Morean, Kong, Camenga, Cavallo, Krishnan-Sarin, 2015). Niewiele jest danych na temat innych substancji psychoaktywnych stosowanych w e-papierosach. Z artykułów i wątków na forach internetowych wynika, że możliwe jest wyprodukowanie e-liquidów zawierających DMT, metamfetaminę i wiele innych substancji zaliczanych do kategorii „nowych substancji psychoaktywnych”. Opisano także używanie e-papierosów w przypadku przyjmowania innych grup narkotyków, takich jak opium, crack, ecstasy czy LSD (Varlet, 2016). Niektórzy wykorzystują je nawet do nadużywania leków przepisanych na receptę, w tym środków przeciwbólowych, zwiotczających mięśnie lub benzodiazepin (Varlet, 2016).

Zatrucia i przedawkowanie

Istnieją doniesienia o zatruciach, w tym śmiertelnych, spowodowanych płynami do e-papierosów (Bartschat, Mercer-Chalmers-Bender, Beike, Rothschild, Jübner, 2015; Cervellin, Luci, Bellini, Lippi, 2013; Hughes, Hendrickson, 2019; Scarpino i in., 2020). Przypadkowe przedawkowanie zdarza się głównie wśród dzieci, natomiast u dorosłych jest to najczęściej próba samobójcza (Hua, Talbot, 2016; Maessen i in., 2020; Seo, Kim, Yu, Kang, 2016; Vakkalanka, Hardison, Holstege, 2014). Badania powiązały użycie e-papierosów z zaburzeniami psychicznymi i zachowaniami prowadzącymi do samookaleczenia (Lin, Percifield, Hommer, Demijohn, Janney, 2022; Striley, Nutley, Hoeflich, 2022). Efekty i komplikacje związane ze stosowaniem e-liquidu zależą od jego składu (Varlet, 2016). Po zatruciu dostępnymi na rynku e-liquidami o wysokim stężeniu nikotyny objawy są typowe dla zatrucia nikotyną i są zależne od dawki (Lin i in., 2022). Zatrucie doustne jest zwykle mniej poważne w porównaniu z podawaniem dożylnym, ale jest ono niezwykle rzadkie (Hagiya, Mizutani, Yasuda, Kawano, 2010; Maessen i in., 2020; Sommerfeld i in., 2016; Thornton, Oller, Sawyer, 2014). Jest to spowodowane ograniczonym wchłanianiem po spożyciu, któremu towarzyszą wymioty i szybki metabolizm (Scarpino i in., 2020). Istnieją nawet doniesienia o toksyczności wywołanej przezskórną (Becam i in., 2023). Zatrucie nikotyną jako sympatykomimetykiem objawia się bólami głowy, nudnościami, drgawkami i pobudzeniem (Becam i in., 2023). Wpływ na układ sercowo-naczyniowy zależy od dawki i występuje etapowo (Maessen i in., 2020; Sommerfeld i in., 2016). W przypadku większych dawek i dłuższego czasu spożywania u pacjentów następuje przejście od tachykardii i nadciśnienia do bradykardii i niedociśnienia (Scarpino i in., 2020). Zwykle umierają oni z powodu zatrzymania krążenia (Chen, Bright, Trivedi, Valento, 2015). Jednak badania pokazują, że niektórzy z nich umierają także z powodu śmiertelnego uszkodzenia mózgu w wyniku niedotlenienia spowodowanego hipoperfuzją i bezpośrednią toksycznością neutronów (Scarpino i in., 2020). Warte uwagi jest również działanie supresyjne na mięśnie oddechowe (Scarpino i in., 2020). Śmiertelne stężenie nikotyny w surowicy nadal nie zostało jednoznacznie określone (Maessen i in., 2020; Mayer, 2014; Sommerfeld i in., 2016). Jest to częściowo spowodowane tym, że pacjenci przeżywali dawki wielokrotnie większe niż te, o których wcześniej sądzono, że są śmiertelne (Maessen i in., 2020). Diagnostyka zatruc polega na pomiarze poziomu nikotyny w surowicy oraz stężenia metabolitów w surowicy i moczu (You, Rhee, Park, Park, 2016). W diagnozowaniu przedawkowania kotynina okazuje się przydatnym markerem ze względu na dłuższy i stabilniejszy okres półtrwania niż ma to miejsce w przypadku nikotyny (You i in., 2016). Jak wspomniano

wcześniej, rozpuszczalniki stosowane w e-liquidach to zazwyczaj glikol propylenowy i gliceryna roślinna, które mają niską toksyczność po spożyciu i rzadko powodują jakiegokolwiek komplikacje (Maessen i in., 2020). Jednakże podane dożylnie mogą zwiększać ryzyko zatorowości (Maessen i in., 2020). Odnotowano próby samobójcze poprzez wdychanie substancji psychoaktywnych za pomocą e-papierosów (Van Rafelghem i in., 2021).

Urazy, zgony i diagnostyka pośmiertna

Diagnostyka pośmiertna zgonów związanych z używaniem e-papierosów może nastęrczać znacznych trudności (Blagev, Lanspa, 2020; Priemer, Gravenmier, Bataouli, Hooper, 2020). Kluczowymi elementami badania zwłok jest w takich przypadkach dokładna ocena płuc i wywiad lekarski wykluczający inne możliwe choroby, np. zakaźne, które mogły spowodować śmierć (Priemer i in., 2020). Ofiarami są zazwyczaj młodzi mężczyźni nadmiernie używający e-papierosów. Zgon jest zwykle spowodowany niewydolnością oddechową, która rozwija się w ciągu kilku tygodni od pojawienia się pierwszych objawów (Reagan-Steiner i in., 2020). Może również dojść do zaostżenia choroby podstawowej, np. astmy. Stosowanie e-liquidów zawierających kannabinoidy i ich syntetyczne pochodne uznano za istotny czynnik ryzyka, który może mieć swoje źródło w innym procesie produkcji (Reagan-Steiner i in., 2020). Ocena makroskopowa płuc zwykle ujawnia, że są one ciężkie, chociaż niektórzy zgłaszają masę w granicach normy (Marsden, Michalick, Christensen, 2019; Priemer i in., 2020; Youmans, Harwood, 2020). Dodatkowo, w zależności od stopnia zaawansowania choroby, zgłaszane są inne, niespecyficzne objawy. Należą do nich krwotoki podopłucnowe, rozsiane zągęszczenia mięszu ze zmniejszonym opowietrzeniem i pogrubienie opłucnej (Youmans, Harwood, 2020). W węzłach chłonnych oskrzelowo-płucnych i oskrzeli zwykle nie stwierdza się patologii (Youmans, Harwood, 2020). Zmiany histologiczne zależą od przebiegu i fazy choroby, niemniej jednak badanie próbek tkanki płuc często wykazuje niespecyficzne zmiany przypominające ostre uszkodzenie płuc i organizujące się ich zapalenie z proliferacją fibroblastów (Butt i in., 2019; Khan i in., 2018; Reagan-Steiner i in., 2020; Youmans, Harwood, 2020). Zmianom zapalnym często towarzyszą ciała Massona i przerost pneumocytów typu 2 (Mukhopadhyay i in., 2019; Youmans, Harwood, 2020). Inne obserwowane patologie obejmują rozsiane uszkodzenie pęcherzyków płucnych (DAD), któremu towarzyszą błony szkliste i krwotoki mięszowe (Layden i in., 2020; Youmans, Harwood, 2020). W tkance zwykle występuje nacieki komórek odpornościowych, głównie limfocytów i makrofagów (Youmans, Harwood, 2020). Makrofagi wypełniają przestrzenie wewnątrzpęcherzykowe

i nazywane są „makrofagami piankowymi” ze względu na obecność kropelek lipidów w ich cytoplazmie (Priemer i in., 2020; Youmans, Harwood, 2020). Przypuszcza się, że komórki piankowe powstają w wyniku endocytozy i wakuolizacji osadów substancji oleistych obecnych w e-liquidzie wdychanym podczas używania e-papierosów (Youmans, Harwood, 2020). Komórki takie sugerują lipidowe zapalenie płuc, jednak ze względu na niespełnienie wszystkich niezbędnych kryteriów diagnostycznych używanie tego terminu do opisu uszkodzeń spowodowanych przez e-papierosy jest dyskusyjne (Boland, Aesif, 2019; McCauley, Markin, Hosmer, 2012; Modi, Sangani, Alhajhusain, 2015; Mukhopadhyay i in., 2019; Viswam, Trotter, Burge, Walters, 2018). Istnieją również doniesienia o makrofagach zawierających hemosyderynę (Reagan-Steiner i in., 2020). Opisane zmiany nie są specyficzne i występują również w przypadku innych chorób płuc (Mukhopadhyay i in., 2019). Zapalenie może być skutkiem podrażnienia spowodowanego substancjami obecnymi w e-liquidzie, np. aromatami, lub temperaturą aerozolu utworzonego przez e-papierosa (Mukhopadhyay i in., 2019). Warto zauważyć, że octan witaminy E jest główną substancją drażniącą występującą w niektórych e-liquidach (Blount i in., 2019, 2020). Substancje obecne w e-liquidach również mogą powodować reakcje alergiczne (Boland, Aesif, 2019). Co więcej, wysoka temperatura wytwarzana przez element grzewczy może powodować rozkład termiczny związków, tworząc szkodliwe produkty uboczne, takie jak formaldehyd (Crotty Alexander i in., 2020; Varlet, 2016). Jest to szczególnie ważne w przypadku e-liquidów wytwarzanych samodzielnie lub pochodzących z nielegalnego źródła. Z medyczno-prawnego punktu widzenia ważne są także obrażenia odniesione w wyniku eksplozji e-papierosów (Rose, Nicoll, Quaba, Lowrie, 2016; Treitl, Solomon, Davare, Sanchez, Kiffin, 2017; Walsh, Sheikh, Johal, Khwaja, 2016). Przyczyną jest zwykle przegrzanie i nieprawidłowe działanie akumulatora litowo-jonowego (Bohr, Almarzouqi, Pallua, 2016; Walsh i in., 2016). Możliwe jest również zwarcie i zapalenie elementu grzejnego, szczególnie jeśli był on niewłaściwie konserwowany, wymieniany na niekompatybilne części lub modyfikowany. Najczęściej rannymi stają się młodzi mężczyźni, ponieważ stanowią oni większą część użytkowników (Dekhou i in., 2021; Seitz, Kabir, 2018). Jeżeli eksplozja następuje podczas użytkowania, może dochodzić do oparzenia wokół warg, języka i tkanek miękkich jamy ustnej i gardła (Dekhou i in., 2021; Patterson i in., 2017). Badania wykazują również uszkodzenia kości twarzoczaszki i zębów (Dekhou i in., 2021; Kite i in., 2016; Meernik, Williams, Cairns, Grant, Goldstein, 2016). W rzadkich przypadkach może zostać zraniony nos, oczy i uszy, a także przełyk i krtań (Andresen, Lee, Kowalski, Bayon, 2018; Dekhou i in., 2021; Khairudin, Mohd Zahidin, Bastion, 2016; Paley i in., 2016). Ponadto

zgłaszano powikłania, takie jak utrata słuchu, porażenie twarzy i zaburzenia lękowe (Dekhou i in., 2021). Uszkodzony akumulator wydziela toksyczne gazy, które mogą powodować oparzenia chemiczne, zwłaszcza układu oddechowego (Dekhou i in., 2021). Rany i oparzenia występują również na dłoni, w której użytkownik trzymał urządzenie (Kite i in., 2016; Satteson, Walker, Tuohy, Molnar, 2018). Jeżeli do eksplozji doszło, gdy urządzenie nie było używane, czyli w kieszeni, oparzenia najczęściej lokalizują się w okolicach ud oraz narządów płciowych. Mogą zająć ponad 20% powierzchni ciała (Harshman, Vojvodic, Rogers, 2018; Maraga i in., 2018; Nicoll, Rose, Khan, Quaba, Lowrie, 2016; Seitz, Kabir, 2018; Shastry, Langdorf, 2016). Możliwe jest również umiejscowienie obrażeń na innych częściach ciała w wyniku eksplozji i zranienia gorącymi odłamkami (Gibson, Eshraghi, Kemalyan, Mueller, 2019). Rozległe oparzenia mogą być również skutkiem zapalenia się przez e-papierosa ubrania ofiary (Dekhou i in., 2021; Jiwani i in., 2017).

Wnioski

Rosnąca popularność e-papierosów w ostatnich latach wymusza analizę z perspektywy klinicznej i kryminalistycznej. Ze względu na zmieniające się trendy i modyfikacje dostępnych urządzeń oraz bazy ich użytkowników należy przeprowadzić badania skupiające się na ich wpływie na zdrowie. Dostępność takich urządzeń i ich zastosowanie w rekreacyjnym nadużywaniu narkotyków stwarza nowe wyzwania dla toksykologii i organów ścisgania zajmujących się przestępstwami narkotykowymi. Należy przeprowadzić dochodzenie w sprawie zgonów spowodowanych e-papierosami i opracować ustandaryzowany protokół sekcji zwłok dla takich przypadków. Oprócz określenia zmian w płucach należy również zbadać inne narządy, aby znaleźć inne potencjalne patologie spowodowane e-paleniem. W świetle doniesień o samozapłonach i eksplozjach stwarzających znaczne ryzyko obrażeń w przypadku e-papierosów należy wprowadzić modyfikacje i edukację w zakresie bezpiecznego użytkowania, w której priorytetem jest bezpieczeństwo konsumenta.