



Bündnis für Tabakfreien Genuss e.V.

z. Hd. Herrn Dustin Dahlmann

Unter den Linden 21

D-10117 Berlin

Graz, am 30. Jänner 2022

**Gutachten zur Stellungnahme Nr. 043/2021 des BfR vom 28. Dezember 2021
Menthol als Aroma von E-Zigaretten**

Sehr geehrter Herr Dahlmann!

Sie haben mich um gutachterliche Beurteilung der Ausführungen des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) zu den möglichen gesundheitlichen Risiken der Inhalation mentholhaltiger Liquids von E-Zigaretten gebeten. Im Folgenden beziehe ich mich auf die Stellungnahme 043/2021 des BfR vom 28. Dezember 2021 [1]. Relevante Punkte wurden aus dem verlinkten Dokument wortident eingefügt und sind im nachfolgenden Text hervorgehoben.

Interessenskonflikte

In den vergangenen Jahren habe ich im Rahmen meiner beruflichen Expertise als Pharmakologe und Toxikologe Fachgutachten und Stellungnahmen über die gesundheitlichen Aspekte von E-Zigaretten erstellt sowie Vorträge zum Thema *Tobacco Harm Reduction* gehalten. Manche dieser Tätigkeiten waren honorierte Dienstleistungen für Hersteller oder Händler von E-Zigaretten und Liquids. Als Beamter an einer österreichischen Universität bin ich sowohl finanziell als auch ideell unabhängig von den Auftraggebern.

Bezug nehmend auf die Stellungnahme des BfR erläutere ich im vorliegenden Fachgutachten die wissenschaftlichen Fakten zu den gesundheitlichen Aspekten der Nutzung mentholhaltiger Liquids von E-Zigaretten anhand der publizierten Fachliteratur. In manchen Fällen basiert meine Einschätzung auch auf dokumentierten Erfahrungen von KonsumentInnen. Es handelt sich dabei um ein privat erstelltes Gutachten, das ich außerhalb meiner dienstlichen Verpflichtungen und unabhängig von der Universität Graz erstellt habe.

Zusammenfassung

Menthol ist ein viel verwendetes Aroma in E-Liquids, das nicht nur als Einzelsubstanz beliebt ist, sondern in niedriger Konzentration in zahlreichen handelsüblichen Liquids enthalten ist, um deren Geschmack abzurunden. Die Grundbestandteile der Liquids, Propylenglycol und Glycerin, entwickeln natürlicherweise einen "muffigen" Geschmack. Durch die Mentholzugabe wird dieser beseitigt, ohne dabei den charakteristischen Mentholgeschmack zu erzeugen. Menthol neutralisiert nur das Geschmackserlebnis, man könnte es als das Speisesalz des Dampfens bezeichnen.

Eingeschränkte Verfügbarkeit von Menthol würde die Attraktivität von Fertigliquids vermindern und damit den nachhaltigen Umstieg von RaucherInnen auf das Dampfen erschweren.

Wie Untersuchungen der britischen Gesundheitsbehörde Public Health England nahelegen, könnten DampferInnen bei einem Verbot mentholhaltiger Liquids ihre Liquids mit ihrem Wunsch-aroma Menthol aus anderen Quellen versetzen und damit das Verbot umgehen [2,3]. Zudem würden Liquid-Hersteller Menthol vermutlich durch alternative *Cooling Agents* ersetzen, deren Wirkungen auf den Organismus vergleichsweise wenig untersucht sind [4].

Bei der Inhalation von Aerosolen aus E-Zigaretten verstärkt Menthol die atemwegsreizende Wirkung von Nikotin und erlaubt dadurch die Reduktion der für einen befriedigenden *throat hit* erforderlichen Nikotinkonzentration von Liquids. Außerdem könnte dieser Effekt auf die Atemwege den Einstieg von Jugendlichen in das Dampfen erschweren.

Menthol ist in Arzneimitteln und zahlreichen anderen Produkten enthalten, die als gesundheitsfördernd gelten und deren vielfältige Anwendungen keinen Hinweis auf Schädlichkeit erbrachten. Als nicht-toxische Substanz ist Menthol nicht in der CLP-Verordnung der EU gelistet.

Seite 2

Menthol besitzt eine lokale narkotische Wirkung.

"Narkotisch" ist als Narkose einleitend/bewirkend definiert. Menthol ist jedoch kein Narkotikum und kann daher auch nicht narkotisierend auf die Atemwege wirken.

Die Substanz erleichtert die Inhalation von Aerosolen und die Aufnahme von Nikotin.

Menthol mag die Inhalation von Tabakrauch erleichtern, hat aber keinen dokumentierten Effekt auf die Aufnahme von Nikotin (siehe Ausführungen zu Seite 7).

Es liegen Studienergebnisse vor, die darauf hindeuten, dass die Substanz bei der Entstehung von Atemwegserkrankungen eine Rolle spielt.

Ohne Referenz zu den "Studienergebnissen" ist diese Behauptung nicht falsifizierbar und damit wertlos. Wenn man Menthol aufgrund vermeintlich gesundheitsschädigender Wirkungen als Zusatzstoff in E-Zigaretten verbietet, müsste man dieser Annahme folgend neben diversen

mentholhaltigen ätherischen Ölen und anderen beliebten Erzeugnissen, wie z.B. Fisherman's Friend, auch mentholhaltige Arzneimittel verbieten, die zur inhalativen Therapie von Erkältungskrankheiten empfohlen werden (z.B. Wick Inhalierstift N [5]). Es gibt keine Evidenz für toxische oder gesundheitsschädliche Wirkungen von Menthol. Als nicht-toxische Substanz ist Menthol nicht in der CLP-Verordnung der EU gelistet und von der FDA als sicher eingestuft.

Seite 4

Drei von zehn Befragten verwenden Menthol- oder Minzgeschmack....

Auch viele nicht explizit als Menthol- oder Minzeliquids deklarierte Produkte enthalten geringe Konzentrationen an Menthol zur Abrundung des Geschmacks. Deren Mentholgehalt mag nicht unmittelbar evident sein, sodass der Anteil an KonsumentInnen, die mentholhaltige Aromen benutzen, wahrscheinlich deutlich höher als 30 % ist. Das Verbot von Menthol hätte damit massive Einschränkung der Verfügbarkeit beliebter Liquids zur Folge und würde die Attraktivität von E-Zigaretten erheblich mindern. Damit würde der erfolgreiche und nachhaltige Umstieg von RaucherInnen auf das viel weniger gesundheitsschädliche Dampfen erschwert.

Seite 5

Es gibt schwache Hinweise auf eine positive Wechselwirkung zwischen Mentholaroma und Nikotinstärke.¹¹

Es ist unklar, in welcher Form sich eine "positive Wechselwirkung zwischen Mentholaroma und Nikotinstärke" manifestieren könnte und wie ein derartiger Effekt erfasst werden könnte. In der zitierten Arbeit (Ref. #11) wurden die Effekte von Menthol auf eine kultivierte Zelllinie *in vitro* untersucht, Hinweise auf eine mysteriöse "positive Wechselwirkung zwischen Mentholaroma und Nikotinstärke" findet man in dieser Publikation jedoch nicht.

Seite 7

In der deutschen Tabakerzeugnisverordnung ist Menthol bereits verboten.

Nachdem E-Zigaretten keinen Tabak enthalten und keinen Rauch erzeugen, ist das Verbot von Menthol in Tabakzigaretten für E-Zigaretten nicht relevant. In Anbetracht der wissenschaftlichen Fakten hat der Bundesrat das von der Bundesregierung bereits 2016 angedachte Verbot von Menthol als Aromastoff in E-Liquids abgelehnt und stattdessen eine Höchstmengenregulierung vorgeschlagen [6]. An den Fakten hat sich seither nichts geändert.

Es ist bekannt, dass Menthol auch antibakteriell, betäubend und reizlindernd wirkt und ein Agonist der Opioidrezeptoren darstellt.

Sollte die antibakterielle Wirkung von Menthol *in vivo* relevant sein, was in der Fachliteratur kontrovers beurteilt wird [7], würde die Inhalation von Menthol vor bakteriellen Infektionen der Atemwege schützen und wäre somit gesundheitlich vorteilhaft.

Mit "betäubend und reizlindernd" meint das BfR vermutlich die analgetische Wirkung von Menthol und anderen TRPM8-Agonisten, die als neuartige Pharmaka zur Behandlung neuropathischer Schmerzen, v.a. der Migräne, in Betracht gezogen werden (siehe z.B. [8] und dort zitierte Literatur). Die Relevanz der zentralen analgetischen Wirkung von Menthol für dessen Nutzung in E-Liquids ist nicht ersichtlich.

Die Annahme, Menthol würde als Agonist von Opioid-Rezeptoren wirken, beruht auf einer 20 Jahre alten Publikation in *Neuroscience Letters*, in der anhand eines Mausmodells die zentrale analgetische Wirkung von intraperitoneal verabreichtem Menthol durch den Rezeptorantagonisten Naloxon blockiert wurde [9]. Die Ergebnisse wurden seither nicht reproduziert. Zudem fehlen Bindungsstudien, die für die Identifizierung eines Rezeptoragonisten unerlässlich sind. Die damaligen Ergebnisse könnten zumindest teilweise auf Modulation der Funktion und/oder Expression von TRPM8-Rezeptoren durch endogene Opiate beruhen [10]. Selbst wenn die zentrale analgetische Wirkung von Menthol durch Opioid-Rezeptoren vermittelt wäre, ist die Verallgemeinerung des in Mäusen nach intraperitonealer Verabreichung beobachteten Effekts auf die Wirkungen der Inhalation von Menthol an Menschen nicht gerechtfertigt. Nach derzeitigem Kenntnisstand beruhen diese ausnahmslos auf Aktivierung von TRPM8-Rezeptoren.

Außerdem ist der Wirkmechanismus einer Substanz kein Argument gegen deren Anwendung. Der in empfohlener Dosierung gut verträgliche und auch für Kleinkinder zugelassene Arzneistoff Paracetamol (Acetaminophen) wird nach oraler Verabreichung zum aktiven Metaboliten AM404 konjugiert. Wie das strukturähnliche endogene Cannabinoid Anandamid, wirkt AM404 durch Aktivierung von CB1- und TRPV1-Rezeptoren analgetisch [11]. Obwohl die Aktivierung von Cannabinoid-Rezeptoren an der analgetischen Wirkung beteiligt ist, wird man Paracetamol wohl kaum als Suchtstoff klassifizieren.

Es wird in Hustenmitteln eingesetzt, um das Gefühl des Luftstroms zu verstärken und den Atemfluss zu hemmen.

Die schwach ausgeprägte antitussive Wirkung von Menthol beruht auf Hemmung des Hustenreflexes durch Aktivierung von TRPM8-Rezeptoren in Trigeminus-Neuronen der Nasenschleimhaut [12-14]. In einer randomisiert-kontrollierten klinischen Studie hatte die Inhalation mentholhaltiger essentieller Öle keinen messbaren Effekt auf die Lungenfunktion [15].

Dadurch erhöht es die Lungenexposition gegenüber Nikotin und anderen Inhaltstoffen des E-Liquid-Aerosols.¹⁹

Als Beleg für diese Behauptung zitiert das BfR den SCENIHR-Report von 2016. In diesem Bericht wird erläutert, dass Menthol die Atemwegs-irritierenden Effekte von Tabakrauch maskiert und dadurch die Inhalation von Zigarettenrauch und den Einstieg Jugendlicher in das Rauchen erleichtern könnte. Das war eines der wesentlichen Argumente für das Verbot von Mentholzigaretten in der EU. E-Zigaretten erzeugen aber keinen Rauch sondern nikotinhaltigen Nebel.

Somit ist die mögliche Maskierung irritierender Effekte von Rauchbestandteilen durch Menthol für die Nutzung von E-Zigaretten irrelevant.

Für den erfolgreichen Umstieg von RaucherInnen auf E-Zigaretten ist es entscheidend, dass das Gefühl aufrecht bleibt, es würde etwas in den Atemwegen "ankommen". Dieses Gefühl wird in der Fachsprache als *throat hit*, umgangssprachlich oft auch als *Flash* bezeichnet. Der *throat hit* wird durch einen Atemwegs-reizenden Effekt von Nikotin erzeugt, der auf Aktivierung nikotinerger Acetylcholinrezeptoren auf sensorischen C-Fasern der oberen Atemwege beruht [16]. Dass dieser Effekt maßgeblich für die Akzeptanz von E-Zigaretten ist und neben Nikotin zur Befriedigung von RaucherInnen und DampferInnen beiträgt, bestätigen nicht nur öffentlich einsehbare Umfragen und Berichte von Nutzern sondern auch publizierte Studien [17-19].

Die durch Nikotin in EU-konformen Konzentrationen (maximal 20 mg/ml) ausgelöste und von KonsumentInnen zumeist erwünschte Atemwegsreizung wird durch Menthol nicht vermindert sondern verstärkt [20]. Die Verwendung von Menthol ermöglicht daher die Reduktion der erforderlichen Nikotinkonzentration von Liquids. Aufgrund eines zwar relativ schwachen, aber signifikanten reizenden Effekts auf die Atemwege in Abwesenheit von Nikotin [20,21], könnte Menthol auch den vollständigen Ausstieg aus dem Nikotinkosum erleichtern. Außerdem ist davon auszugehen, dass nicht-rauchende und nicht-dampfende Jugendliche die verstärkte sensorische Reizung der Atemwege als unangenehm empfinden, sodass Menthol den Einstieg in das Dampfen eher erschwert als erleichtert.

Menthol ist dafür bekannt, dass es die Haut oder Schleimhäute nur sehr wenig reizt; daher wird es in sehr hohen Konzentrationen verwendet. Allerdings ruft eine kontinuierliche Exposition gegenüber hohen Mentholkonzentrationen bei Mäusen schwere systemische Symptome hervor. Diese sind auf Wechselwirkungen mit TRPM8-Rezeptoren zurückzuführen. TRPM8-Rezeptoren wirken als Kalziumionenkanäle nicht nur im Riechkolben, sondern auch in anderen Organen des Körpers.^{23,34,35}

Leider liefert das BfR keine Referenz für die Behauptung, dass "eine kontinuierliche Exposition gegenüber hohen Mentholkonzentrationen von Mäusen schwere systemische Symptome" hervorrufen würde. Die Behörde führt nicht aus, welcher Zeitraum als "kontinuierlich" zu betrachten wäre (die Aerosole von E-Zigaretten werden nicht kontinuierlich inhaliert) und wie hoch die "hohen" Konzentrationen sind. In hoher Dosierung ist sogar Kochsalz tödlich.

Die Behauptung des BfR wird durch keine der zitierten Arbeiten belegt. In den Referenzen #23 und #34 kommt das Wort Menthol kein einziges Mal vor, Referenz # 35 ist ein Übersichtsartikel zur möglichen Begünstigung von *Asthma bronchiale* durch Aerosole von E-Zigaretten. Abgesehen vom Widerspruch zu klinischen Studien, die eine signifikante Verbesserung der Asthma-Symptomatik nach Umstieg auf das Dampfen demonstrieren [22,23], findet man in dem Artikel keinen Hinweis auf die erwähnten "schweren systemischen Symptome" von Mäusen.

TRPM8-Rezeptoren sind - wie alle Mitglieder der TRP-Familie - nicht-selektive Kationenkanäle, die für Na^+ -, K^+ und Ca^{2+} -Ionen permeabel sind. Die gut etablierte Funktion der TRP-Kanäle ist die Umwandlung sensorischer Reize (Licht, Temperatur, Geruch, Druck) in neuronale Aktionspotentiale, die nach Verarbeitung in den entsprechenden Arealen des Gehirns die jeweiligen Sinneseindrücke hervorrufen. TRP-Kanäle, für deren Entdeckung 2021 der Nobelpreis für Medizin oder Physiologie verliehen wurde, haben jedoch eine Vielzahl weiterer Funktionen. In *Medline* findet man dazu (Jänner 2022) etwa 6.000 Publikationen. Man wird also für fast jeden beliebigen biologischen Effekt einen Beleg für die mögliche Beteiligung von TRP-Kanälen finden.

Besonders augenscheinlich ist das bei der Rolle von TRPM8-Rezeptoren bei *Asthma bronchiale*. Einige Befunde weisen auf deren Beteiligung bei der Auslösung von Asthma-Anfällen durch Kaltluft oder Feinstaub hin [24]. Andererseits wird aber durch Aktivierung von TRPM8-Rezeptoren die Proliferation der glatten Muskulatur und damit das Remodelling der Atemwege verhindert [25], einem Prozess der wesentlich zur Pathogenese des *Asthma bronchiale* beiträgt [26]. Auch eine Studie zu den molekularen Mechanismen der anti-asthmatischen Wirkung mentholhaltiger essentieller Öle weist auf einen protektiven Effekt der Aktivierung von TRPM8-Rezeptoren hin [27].

In Blutgefäßen haben Agonisten von TRPM8-Rezeptoren einen positiven Effekt auf die Ca^{2+} -Homöostase von Mitochondrien, was in Verbesserung der Endothelfunktion, vermindertem oxidativen Stress und Hemmung pro-inflammatorischer Reaktionen resultiert [28]. Kürzlich wurde ein exzellenter Übersichtsartikel zur überaus komplexen Modulation der Gefäßfunktion durch Menthol publiziert [29].

Menthol ist bei üblicher Anwendung in E-Zigaretten nicht toxisch. Dessen Verbot würde die Attraktivität des Dampfens mindern und keinesfalls zur Reduktion der Raucherquoten beitragen.

Mit freundlichen Grüßen



The image shows a handwritten signature in black ink, which appears to be 'B. Mayer', written over a blue circular official stamp. The stamp contains the text 'KARL-FRANZENS-UNIVERSITÄT GRAZ' around the top and 'Institut für Pharmazeutische Wissenschaften' around the bottom. In the center of the stamp is a crest featuring a sun and a cross. Below the stamp, the name 'Dr. Bernhard Michael Mayer' is printed.

Dr. Bernhard Michael Mayer
 3
 Universitätsprofessor für Pharmakologie und Toxikologie
 Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
 Universität Graz, Österreich

Referenzen

1. Bundesinstitut für Risikobewertung. Gesundheitliche Risiken durch Aromen in E-Zigaretten: Es besteht Forschungsbedarf. (2021) <https://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitliche-risiken-durch-aromen-in-e-zigaretten-es-besteht-forschungsbedarf.pdf>
2. Public Health England. Vaping in England: an evidence update including mental health and pregnancy, March 2020. (2020) https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/869401/Vaping_in_England_evidence_update_March_2020.pdf
3. The Pharmaceutical Journal. Flavoured vaping liquids should not be banned, Public Health England says. (2021) <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/flavoured-vaping-liquids-should-not-be-banned-public-health-england-says>
4. Jabba, S. V., Erythropel, H. C., Torres, D. G., Delgado, L. A., Anastas, P. T., Zimmerman, J. B. & Jordt, S.-E. Synthetic cooling agents in US-marketed e-cigarette refill liquids and disposable e-cigarettes: Chemical analysis and risk assessment. *bioRxiv*, 2021.2006.2009.446946 (2021) DOI: 10.1101/2021.06.09.446946
5. WICK Inhalierstift N gegen eine verstopfte Nase. <https://wick.de/produkte/inhalierstift/wick-inhalierstift-n>
6. Bundesrat. Beschluss des Bundesrates - Zweite Verordnung zur Änderung der Tabakerzeugnisverordnung. (2017) [https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2017/0201-0300/221-17\(B\).pdf](https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2017/0201-0300/221-17(B).pdf)
7. Kamatou, G. P. P., Vermaak, I., Viljoen, A. M. & Lawrence, B. M. Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry* **96**, 15-25 (2013) DOI: 10.1016/j.phytochem.2013.08.005
8. Horne, D. B., Biswas, K., Brown, J., et al. Discovery of TRPM8 antagonist (S)-6-(((3-Fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)(3-fluoropyridin-2-yl)methyl)carbamoyl)nicotinic Acid (AMG 333), a clinical candidate for the treatment of migraine. *J. Med. Chem.* **61**, 8186-8201 (2018) DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00518
9. Galeotti, N., Di Cesare Mannelli, L., Mazzanti, G., Bartolini, A. & Ghelardini, C. Menthol: A natural analgesic compound. *Neurosci. Lett.* **322**, 145-148 (2002) DOI: 10.1016/S0304-3940(01)02527-7
10. Iftinca, M., Basso, L., Flynn, R., Kwok, C., Roland, C., Hassan, A., Defaye, M., Ramachandran, R., Trang, T. & Altier, C. Chronic morphine regulates TRPM8 channels via MOR-PKC β signaling. *Mol. Brain* **13**, 61 (2020) DOI: 10.1186/s13041-020-00599-0
11. Ohashi, N. & Kohno, T. Analgesic effect of acetaminophen: A review of known and novel mechanisms of action. *Front. Pharmacol.* **11**, 580289 (2020) DOI: 10.3389/fphar.2020.580289
12. Buday, T., Brozmanova, M., Biringerova, Z., Gavliakova, S., Poliecek, I., Calkovsky, V., Shetthalli, M. V. & Plevkova, J. Modulation of cough response by sensory inputs from the nose - role of trigeminal TRPA1 versus TRPM8 channels. *Cough* **8**, 11 (2012) DOI: 10.1186/1745-9974-8-11
13. Plevkova, J., Kollarik, M., Poliecek, I., Brozmanova, M., Surdenikova, L., Tatar, M., Mori, N. & Canning, B. J. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol. *J. Appl. Physiol.* **115**, 268-274 (2013) DOI: 10.1152/japplphysiol.01144.2012
14. Ebihara, S., Izukura, H., Miyagi, M., Okuni, I., Sekiya, H. & Ebihara, T. Chemical senses affecting cough and swallowing. *Curr. Pharm. Des.* **22**, 2285-2289 (2016) DOI: 10.2174/1381612822666160216151342

15. Köteles, F., Babulka, P., Szemerszky, R., Dömötör, Z. & Boros, S. Inhaled peppermint, rosemary and eucalyptus essential oils do not change spirometry in healthy individuals. *Physiol. Behav.* **194**, 319-323 (2018) DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.06.022
16. Lee, L. Y., Burki, N. K., Gerhardstein, D. C., Gu, Q., Kou, Y. R. & Xu, J. Airway irritation and cough evoked by inhaled cigarette smoke: Role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **20**, 355-364 (2007) DOI: 10.1016/j.pupt.2006.10.007
17. Naqvi, N. H. & Bechara, A. The airway sensory impact of nicotine contributes to the conditioned reinforcing effects of individual puffs from cigarettes. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **81**, 821-829 (2005) DOI: 10.1016/j.pbb.2005.06.005
18. Etter, J. F. Throat hit in users of the electronic cigarette: An exploratory study. *Psychol. Addict. Behav.* **30**, 93-100 (2016) DOI: 10.1037/adb0000137
19. Hajek, P., Przulj, D., Phillips-Waller, A., Anderson, R. & McRobbie, H. Initial ratings of different types of e-cigarettes and relationships between product appeal and nicotine delivery. *Psychopharmacology* **235**, 1083-1092 (2018) DOI: 10.1007/s00213-017-4826-z
20. Rosbrook, K. & Green, B. G. Sensory Effects of menthol and nicotine in an e-cigarette. *Nicotine Tob. Res.* **18**, 1588-1595 (2016) DOI: 10.1093/ntr/ntw019
21. Devito, E. E., Jensen, K. P., O'Malley, S. S., Gueorguieva, R., Krishnan-Sarin, S., Valentine, G., Jatlow, P. I. & Sofuoglu, M. Modulation of "protective" nicotine perception and use profile by flavorants: Preliminary findings in E-cigarettes. *Nicotine Tob. Res.* **22**, 771-781 (2020) DOI: 10.1093/ntr/ntz057
22. Polosa, R., Morjaria, J. B., Caponnetto, P., Caruso, M., Campagna, D., Amaradio, M. D., Ciampi, G., Russo, C. & Fisichella, A. Persisting long term benefits of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers who have switched to electronic cigarettes. *Discov. Med.* **21**, 99-108 (2016)
23. Hajat, C., Stein, E., Shantikumar, S., Niaura, R., Ferrara, P. & Polosa, R. A scoping review of studies on the health impact of electronic nicotine delivery systems. *Intern. Emerg. Med.*, [Epub ahead of print] (2021) DOI: 10.1007/s11739-021-02835-4
24. Liu, Y., Mikrani, R., He, Y., Faran Ashraf Baig, M. M., Abbas, M., Naveed, M., Tang, M., Zhang, Q., Li, C. & Zhou, X. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role. *Eur. J. Pharmacol.* **882**, 173312 (2020) DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173312
25. Zhang, L., An, X., Wang, Q. & He, M. Activation of cold-sensitive channels TRPM8 and TRPA1 inhibits the proliferative airway smooth muscle cell phenotype. *Lung* **194**, 595-603 (2016) DOI: 10.1007/s00408-016-9901-4
26. Samitas, K., Carter, A., Kariyawasam, H. H. & Xanthou, G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy* **73**, 993-1002 (2018) DOI: 10.1111/all.13373
27. Kim, M. H., Park, S. J. & Yang, W. M. Inhalation of essential oil from mentha piperita ameliorates pm10-exposed asthma by targeting IL-6/JAK2/STAT3 pathway based on a network pharmacological analysis. *Pharmaceuticals* **14**, 1-13 (2021) DOI: 10.3390/ph14010002
28. Xiong, S., Wang, B., Lin, S., Zhang, H., Li, Y., Wei, X., Cui, Y., Wei, X., Lu, Z., Gao, P., Li, L., Zhao, Z., Liu, D. & Zhu, Z. Activation of transient receptor potential melastatin subtype 8 attenuates cold-induced hypertension through ameliorating vascular mitochondrial dysfunction. *J. Am. Heart Assoc.* **6**, e005495 (2017) DOI: 10.1161/JAHA.117.005495
29. Silva, H. Current knowledge on the vascular effects of menthol. *Front. Physiol.* **11**, 602231 (2020) DOI: 10.3389/fphys.2020.00298