

## Stellungnahme 003/2026

[doi <https://doi.org/10.17590/20260123-140309-0>](https://doi.org/10.17590/20260123-140309-0)

23. Januar 2026

# E-Zigaretten: Kühlstoffe können gesundheitliche Risiken bergen

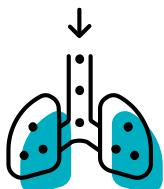
## BfR hat neun weitere „Cooling Agents“ bewertet

### In Kürze

- Kühlstoffe werden den Liquids von E-Zigaretten beigemischt, um ein kühlendes und erfrischendes Mund- und Rachen Gefühl und damit ein angenehmes Dampfempfinden zu erzeugen.
- Obwohl kaum Daten zur gesundheitlichen Wirkung von Kühlstoffen in E-Zigaretten und Nachfüllflüssigkeiten öffentlich vorliegen, werden diverse chemische Substanzen eingesetzt. Viele Kühlstoffe sind geruchlos und geschmacksneutral. Andere wie Menthol oder Eukalyptol werden mit einem charakteristischen Geruch und Geschmack verbunden.
- Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat weitere neun Kühlstoffe, u. a. Menthol, Menthylacetat und Eucalyptol, auf ihre gesundheitliche Auswirkung bewertet. Damit setzt das BfR seine Bewertung von Kühlstoffen in E-Zigaretten fort.
- Bei mittlerem und hohem E-Zigarettenkonsum ist bei den meisten vom BfR bewerteten Kühlstoffen unter Heranziehung von oralen Studiendaten ein langfristiges Gesundheitsrisiko möglich – allen gemein ist, dass sie u.a. die Leber und Nieren nachhaltig schädigen können. Das BfR rät von der Verwendung dieser Kühlstoffe in E-Liquids ab, da die toxikologischen Sicherheitsabstände (Margin of Exposure, MOE) bei den meisten Stoffen bereits bei mittleren Konsum unterschritten werden.
- Da kaum Daten zur gesundheitlichen Wirkungen der Substanzen bei Aufnahme über die Atmung vorliegen, nutzt das BfR Daten aus veröffentlichten Studien zur oralen Aufnahme der Stoffe an Tieren (z. B. Ratten oder Mäusen). Für einige Kühlstoffe, für die keine Daten verfügbar waren, wurden Studiendaten von strukturähnlichen Stoffen verwendet. Dabei wurden Daten ähnlicher Substanzen herangezogen.

- Inwieweit hierdurch das Risiko der Aufnahme von Kühlstoffen über E-Zigaretten möglicherweise unter- oder überschätzt wurde, ist nicht zu sagen. Das BfR sieht daher dringenden Forschungsbedarf, wenn Kühlstoffe weiterhin genutzt werden.

#### Wie gelangen Kühlstoffe aus E-Zigaretten in den Körper?



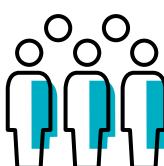
Die Aufnahme von Kühlstoffen erfolgt bei der Nutzung von E-Zigaretten inhalativ über die Lunge.

#### Gibt es einen gesundheitlichen Richtwert?



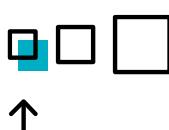
Nein. Ein gesundheitsbezogener Richtwert beschreibt eine Stoffmenge, bei deren Aufnahme nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand keine gesundheitlichen Risiken zu erwarten sind. Für die betrachteten Kühlstoffe gibt es keinen Richtwert. Das BfR hat daher aus den vorhandenen Daten einen anderen Wert herangezogen, den NOAEL-Wert (No observed adverse effect level), der als Ausgangspunkt für die Risikobewertung (Point of Departure, PoD) verwendet werden kann. Er gibt die höchste getestete Dosis eines Stoffes an, bei der in Versuchen keine gesundheitlichen Schäden feststellbar waren. Der Wert wurde als Grundlage für die Berechnung weiterer Kennwerte wie dem Margin of Exposure (MOE) herangezogen, mit denen sich mögliche Gesundheitsrisiken abschätzen lassen. Der MOE gibt die mindestens erforderlich gehaltene Sicherheitsmarge an. Wird diese unterschritten, deutet dies auf ein mögliches Gesundheitsrisiko hin.

#### Besteht ein gesundheitliches Risiko?



Die Wahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen für die **Allgemeinbevölkerung** ist beim Dampfen von E-Zigaretten mit kühlenden Substanzen gegeben, im Besonderen bei mittlerem und starkem Konsum. In Tierversuchen wurden vor allem Schädigungen der Leber und Niere beobachtet. Die Bewertung oraler Studiendaten für die Kühlstoffe ergab, dass die jeweilige für mindestens erforderlich gehaltene Sicherheitsmarge für die Exposition (Margin of Exposure, MOE) unterschritten wurde. Eine Unterschreitung des MOE deutet auf ein mögliches Gesundheitsrisiko für Verbraucherinnen und Verbraucher bei der Nutzung entsprechender Produkte hin.

#### Wie ist die Datenlage?



Die Qualität der Daten ist **niedrig**. Es fehlen vor allem Daten dazu, wie die Stoffe wirken, wenn sie eingeatmet werden. Im Besonderen zur Wirkung auf die Lunge ist derzeit keine Aussage möglich. Das BfR stützt sich daher bei seiner Risikobewertung auf Daten zur oralen Aufnahme.

## Wie kann das Gesundheitsrisiko durch Kühlstoffe in E-Zigaretten verringert werden?



**Der Staat** kann die Verwendung der Kühlstoffe in E-Zigaretten regulieren.



**Produzenten** können auf die Beimischung von Kühlstoffen in E-Zigaretten verzichten oder die Konzentration reduzieren.



**Verbraucherinnen und Verbraucher** können auf E-Zigaretten bzw. auf Liquids mit Kühlstoffen verzichten.



Es sollte zur Toxizität von Kühlstoffen bei Aufnahme über die Lunge geforscht werden, so dass gesundheitlich unkritische Substanzen und Gehalte ggf. ermittelt werden können.

## 1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die gesundheitlichen Risiken weiterer Stoffe in E-Zigaretten bzw. Nachfüllflüssigkeiten (E-Liquids) bewertet, die ein Kälteempfinden erzeugen (sogenannte Cooling Agents, nachfolgend als Kühlstoffe bezeichnet).

Eine Vielzahl von Kühlstoffen ist in verschiedensten Produkten auf dem Markt zu finden. Mit Blick auf ihr Vorkommen in E-Zigaretten und Nachfüllflüssigkeiten wurde eine Bewertung der relevantesten Verbindungen vorgenommen. In seiner Stellungnahme Nr. 045/2015 vom 30. Juli 2015 hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) die gesundheitlichen Risiken von Zusatzstoffen in Tabakerzeugnissen und E-Zigaretten bewertet, darunter verschiedene Kühlstoffe.

In der genannten Stellungnahme empfiehlt das BfR eine umfassende Risikobewertung inhalierter Kühlstoffe, insbesondere solcher mit kühlenden und lokalanästhetischen Eigenschaften. In der Stellungnahme 010/2025 vom 11.04.2025 hat das BfR eine Risikobewertung auf Basis oraler Studien für die in E-Zigaretten häufig eingesetzten Kühlstoffe

WS-23, WS-3 und WS-5 vorgenommen (BfR, 2025). Darin wurde festgestellt, dass keine Inhalationsstudien vorliegen, welche für eine Risikobewertung der inhalativen Aufnahme beim Konsum von E-Zigaretten herangezogen werden können. Die Bewertung oraler Studiendaten für die Kühlstoffe ergab, dass in allen betrachteten Expositionsszenarien die jeweilige für mindestens erforderlich gehaltene Sicherheitsmarge für die Exposition (Margin of Exposure, MOE) unterschritten wurde (Stellungnahme 010/2025). Eine Unterschreitung des MOE deutet auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für Verbraucherinnen und Verbraucher bei der Nutzung entsprechender Produkte hin. Eine Bewertung der lokalen Inhalationstoxizität auf die Atemwege konnte aufgrund fehlender Studien nicht erfolgen.

Für die hier vorgelegte toxikologische Bewertung weiterer Kühlstoffe wurden wiederum orale Toxizitätsstudien herangezogen, die jedoch keine Aussagen über spezifische, nur bei Inhalation auftretende Effekte, wie z. B. eine mögliche lokale Wirkung auf die Lunge erlauben. Für die Bewertung wurde der MOE-Ansatz herangezogen.

Im Fokus der vorliegenden Bewertung stehen die weiter unten in Tabelle 1 näher beschriebenen neun Kühlstoffe: Isopulegol / Coolact P, Menthylacetat, L-Menthyllactat, Menthol, Coolact 10, Menthon, Frescolat MGA, Eucalyptol und WS-12.

Eine wichtige Grundlage der vorliegenden Bewertung bilden Angaben zum Vorkommen und zur Konzentration von Kühlstoffen in verschiedenen Produkten aus dem einheitlichen elektronischen Portal der EU (EU-CEG). Hierdurch konnte, wie auch im Falle der zuvor bewerteten Substanzen WS-23, WS-3 und WS-5, die weite Verbreitung dieser Kühlstoffe in E-Liquids auf dem deutschen Markt belegt werden. Die EU-CEG Daten zeigen weiterhin, dass Art und Konzentration der Kühlstoffe in E-Liquids stark variieren und diese z. T. in hohen Konzentrationen auftreten. Dies ist bezüglich eines gesundheitlichen Risikos insbesondere bei höheren Anwendungskonzentrationen und langem Konsum als kritisch zu betrachten. Vor diesem Hintergrund wurde das BfR gebeten, für weitere Kühlstoffe in E-Zigaretten eine gesundheitliche Risikobewertung vorzunehmen.

Insgesamt wurden für die vorliegende Risikobewertung in einer umfassenden bibliografischen Literaturrecherche 5.144 Veröffentlichungen identifiziert, die in Bezug zur Verwendung sogenannter Cooling Agents in E-Zigaretten und Nachfüllflüssigkeiten stehen. Durch eine verfeinerte Suche wurden 63 Veröffentlichungen ausgewählt, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden. Die Suche erfolgte in verschiedenen wissenschaftlichen Datenbanken und Suchportalen, unter anderem in PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Science Direct, Wiley, CAS SciFinder, OECD eChemPortal, FDA, WHO IRIS, PubChem, Google Scholar, NTP Technical Report Library, Oper Agrar und Chemikalieninfo. Ergänzend kamen spezialisierte Werkzeuge wie die OECD QSAR Toolbox und die Chemical Hazards Database der EFSA (OpenFoodTox 2.0) zum Einsatz. Auch die öffentlich zugängliche ECHA Chemikaliendatenbank der Europäischen Chemikalienagentur mit Informationen aus allen REACH Registrierungen (ECHA CHEM; <https://chem.echa.europa.eu/>)<sup>1</sup> wurde systematisch in die Recherche einbezogen.

<sup>1</sup> Auf entsprechende Daten aus der ECHA Chemikaliendatenbank wird in dieser Stellungnahme Bezug genommen. Es ist dabei wichtig zu verstehen, dass es sich dabei um von der Industrie im Rahmen der REACH-Registrierung eingereichte Daten handelt, die die ECHA auf ihrer Webseite gem. Verordnung (EG) 1907/2006 (REACH-VO) veröffentlicht, ohne sie inhaltlich zu überprüfen oder sich die darin enthaltenen Aussagen oder Ergebnisse zu eigen zu machen.

Die vorliegende Risikobewertung beruht daher auf öffentlich verfügbaren Daten. Wo möglich, wurde auf vorhandene Bewertungen der Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) oder zu Angaben in der Chemikaliendatenbank ECHA CHEM Bezug genommen. Für die betrachteten Substanzen liegen größtenteils nur Studien mit oraler Aufnahme vor. Für alle Substanzen wurde die zur Bewertung verwendete Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) aus Studien mit oraler Verabreichung abgeleitet. Die wenigen vorhandenen Inhalationsstudien sind qualitativ nicht für eine NOAEL-Ableitung geeignet. Dies stellt eine wesentliche Schwäche dieser Risikobewertung dar.

Kühlstoffe bilden eine heterogene Gruppe chemischer Substanzen, die in E-Zigaretten und Nachfüllflüssigkeiten eingesetzt werden, um ein kühlendes, erfrischendes Mund- und Rachengefühl zu erzeugen. Anders als Menthol, das oft mit einem charakteristischen Geruch und Geschmack verbunden ist, sind viele Kühlstoffe geruchlos und geschmacksneutral. Dadurch ermöglichen sie eine sensorische Kühlung ohne Einfluss auf das Aroma des Produkts. Chemisch handelt es sich häufig um substituierte Amid-, Ester- oder Monoterpenederivate, die synthetisch oder semisynthetisch hergestellt werden. Ein wesentliches gemeinsames Merkmal dieser Stoffe ist ihre Wirkung auf den TRPM8 (Transient Receptor Potential Melastatin 8)-Ionenkanal, einen Kälterezzeptor, der in sensorischen Neuronen exprimiert wird. Durch Aktivierung dieses Rezeptors vermitteln diese Stoffe ein subjektives Kälteempfinden, unabhängig von einer tatsächlichen Temperaturveränderung.

Die Exposition gegenüber Kühlstoffen erfolgt beim Dampfen primär inhalativ über die Atemwege. Zu der Übertragungseffizienz dieser Substanzen vom E-Liquid in das Aerosol sind kaum Daten verfügbar. Jedoch wurde beispielsweise für Menthon eine Übertragung von über 99 % und für Menthol von über 86 % berichtet (Behar et al., 2018). Je nach Konzentration im Liquid, Nutzungsverhalten und Gerätetyp können Anwender diesen Stoffen wiederholt und teils hochdosiert ausgesetzt sein. Besonders bei Vielnutzern mit hoher Konsumfrequenz kann eine signifikante systemische Aufnahme nicht ausgeschlossen werden.

Obwohl die o. g. Kühlstoffe bereits in verschiedenen Produkten eingesetzt werden, ist die Datenlage zur Inhalationstoxizität dieser Substanzen, insbesondere im Kontext von E-Zigaretten, unzureichend. Bisherige toxikologische Bewertungen dieser Substanzen beruhen hauptsächlich auf Studien mit oralen oder dermalen Expositionsszenarien. Da E-Zigaretten eine direkte Inhalation von Aerosolen ermöglichen, ist die Exposition der Atemwege von besonderer Bedeutung. Es besteht daher ein dringender Bedarf an spezifischen Daten zur Inhalationstoxizität und zu möglichen gesundheitlichen Langzeitfolgen.

Einen zusätzlichen, hier nicht umfassend bewerteten Aspekt stellt die mögliche additive oder synergistische Wirkung bei Kombination mehrerer Kühlstoffe in einem Produkt dar. Eine solche Kombination kann nicht nur die sensorische Wahrnehmung verstärken, sondern möglicherweise auch die Toxizität erhöhen, insbesondere wenn reizende Effekte auf Schleimhäuten oder dem Atemwegsepithel auftreten (Rosbrook and Green, 2016; WHO, 2016; Xu et al., 2022).

In der hier vorliegenden Risikobewertung wurde erneut der MOE-Ansatz herangezogen.

Für die o. g. Substanzen wurde, wo möglich, der NOAEL mit der tatsächlichen Exposition verglichen. Die resultierenden MOE-Werte (Quotient aus NOAEL und Exposition) zeigen, ob durch die aktuelle Aufnahme der Substanz eine gesundheitliche Beeinträchtigung

wahrscheinlich ist. Ein niedriger MOE-Wert bzw. die Unterschreitung eines vorab festgelegten kritischen MOE-Wertes deutet dabei auf ein erhöhtes Gesundheitsrisiko hin.

Bei Stoffen, die weder genotoxisch noch kanzerogen sind, liegt der kritische MOE-Wert in der Regel bei 100 oder darüber. Sollte dieser Wert unterschritten werden, kann eine Gefahr für die menschliche Gesundheit nicht ausgeschlossen werden (EFSA, 2023a). Im Rahmen dieser Risikobewertung wurden unterschiedliche, für mindestens erforderlich gehaltene MOE-Werte (Minimalwerte des MOE) in Abhängigkeit von der Art der zugrundeliegenden toxikologischen Studien angewendet. Für Stoffe, deren NOAEL aus einer chronischen Studie stammt, wurde eine Sicherheitsmarge von 100 verwendet. Bei Stoffen, für die eine subchronische Studie (z. B. 90-Tage-Studie) als Grundlage diente, wurde eine Sicherheitsmarge von 200 angewendet, um zusätzlich die Unsicherheit bei der Extrapolation von sub-chronischer auf chronische Exposition zu berücksichtigen. Für Stoffe, deren NOAEL auf einer subakuten Studie (z. B. 28-Tage-Studie) basiert, wurde eine Sicherheitsmarge von 600 angewendet, um auf eine chronische Exposition zu extrapoliieren (ECHA, 2012a; EFSA, 2012a).

Der MOE ist kein gesundheitsbezogener Richtwert, d. h. es handelt sich nicht um eine Sicherheitsschwelle, unterhalb derer die tägliche Aufnahme als sicher zu betrachten ist. Der MOE wird vielmehr dann eingesetzt, wenn Hinweise auf schädliche Wirkungen existieren, die verfügbaren Informationen jedoch nicht ausreichen, um ableiten zu können, welche Menge des Stoffes täglich aufgenommen werden kann, ohne dass es zu Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit kommt.

## 2 Ergebnis

Die Datenlage zu den Kühlstoffen ist insgesamt sehr begrenzt. Insbesondere in Bezug auf die inhalative Toxizität dieser Stoffe liegen keine relevanten, validen Daten vor. Die verfügbaren Informationen zur systemischen Toxizität nach wiederholter oraler Gabe deuten jedoch auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko hin. Da keine relevanten Daten zur inhalativen Aufnahme vorliegen, wird für diese Bewertung von der gleichen systemischen Verfügbarkeit bei inhalativer und oraler Route ausgegangen. Daher wurden keine weiteren Anpassungen für die Extrapolation von oral auf inhalativ vorgenommen. Für einzelne Stoffe wie z. B. Menthol gibt es Daten, welche eine hohe Absorption bei oraler Gabe belegen (OECD, 2003). Zur Absicherung dieser Annahme wurde die gastrointestinale Absorption mithilfe des ADME-Tools SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) für alle neun Kühlstoffe vorhergesagt. Dabei ergab sich für alle Substanzen eine hohe gastrointestinale Absorption. Aus diesem Grund wurde auf einen zusätzlichen Korrekturfaktor bei der Extrapolation von oral zu inhalativ verzichtet, da eine vergleichbare systemische Verfügbarkeit über beide Aufnahmewege angenommen werden kann.

In dieser Bewertung wurden MOE-Werte für neun Stoffe berechnet, die als Kühlstoffe in E-Zigaretten zum Einsatz kommen. Dabei wurde die tägliche Aufnahme bei drei unterschiedlichen Verbrauchsniveaus (1, 5 und 40 ml pro Tag) betrachtet. Um Unterschiede in der Studiendauer der für die Kühlstoffe verfügbaren Studien angemessen zu berücksichtigen, wurden wie oben beschrieben kritische MOE-Werte (Minimalwerte des MOE) in Abhängigkeit von der Studiendauer gewählt. Damit wurde gemäß den Empfehlungen von

EFSA und ECHA sichergestellt, dass bei kürzerer Studiendauer ein höherer Unsicherheitsfaktor in die Bewertung einfließt, um mögliche Langzeitwirkungen besser zu berücksichtigen.

Die Auswertung der berechneten MOE-Werte zeigt, dass bei mittlerem (5 ml/Tag) und hohem Konsum (40 ml/Tag) für die meisten bewerteten Kühlstoffe eine Unterschreitung der jeweiligen Minimalwerte des MOE vorliegt. Das bedeutet, dass bei diesen Expositionsniveaus für sämtliche Stoffe ein gesundheitliches Risiko nicht ausgeschlossen werden kann. Für die Stoffe WS-12, Frescolat MGA und Menthyllactat liegen die berechneten MOE-Werte bereits bei dem niedrigsten Konsumniveau (1 ml/Tag) unterhalb des jeweils kritischen MOE-Wertes. Das bedeutet, dass für diese drei Stoffe bei keiner der betrachteten Konsummengen eine ausreichende Sicherheitsmarge besteht. Folglich kann ein gesundheitliches Risiko selbst bei geringem Gebrauch (1 ml/Tag) nicht ausgeschlossen werden.

Bei der vorliegenden Bewertung wurden die einzelnen Kühlstoffe jeweils separat betrachtet. In der realen Anwendung könnte die Gesamt-Exposition gegenüber Kühlstoffen jedoch höher ausfallen, da viele E-Liquids Mischungen mehrerer Kühlstoffe enthalten. Laut Angaben aus dem EU-CEG werden in zahlreichen E-Zigaretten nicht nur ein, sondern mehrere Kühlstoffe kombiniert; vereinzelt wurden sogar Produkte gemeldet, die bis zu acht verschiedene Kühlstoffe enthalten. So wird Menthol in 44 201 notifizierten Produkten verwendet, davon in 13 233 als einziger Kühlstoff. In den übrigen Fällen wird es mit bis zu sieben weiteren Kühlstoffen kombiniert. Berücksichtigt man die Gesamtheit aller Kühlstoffe in den erfassten Produkten, liegt der 95. Perzentilwert der Konzentration bei 50 mg/ml. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, in Zukunft auch Stoffkombinationen und mögliche additive und synergistische Effekte zu berücksichtigen. Hier ist allerdings die Datenlage aktuell noch deutlich begrenzter.

## 3 Begründung

### 3.1 Risikobewertung

#### 3.1.1 Überblick über die betrachteten Kühlstoffe

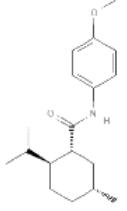
Diese Stellungnahme beschränkt sich auf die Verwendung von Kühlstoffen in E-Zigaretten bzw. E-Liquids. Eine Exposition gegenüber diesen Stoffen kann zudem über andere Produkte wie kosmetische Mittel und Lebensmittel erfolgen.

Einige Kühlstoffe wie Menthol, Isopulegol, Menthon sowie die menthanbasierten Derivate (Menthylacetat, Menthyllactat, Coolact 10, Frescolat MGA und WS-12) besitzen mehrere Stereoisomere bzw. Enantiomere, die sich teils in ihren sensorischen Eigenschaften unterscheiden können. So besitzt z. B. Menthol acht Stereoisomere. Diese bilden vier Enantiomerpaare, dazu gehören (+) und (-) bzw. D- und L-Formen von Menthol, die auch unterschiedliche Trivialnamen besitzen (Neomenthol, Isomenthol und Neoisomenthol). Isopulegol besitzt ebenfalls acht Stereoisomere mit vier Enantiomerpaaren: Isopulegol, Isoisopulegol, Neoisopulegol und Neoisoisopulegol, jeweils als (+)- und (-)-Enantiomere. Menthon hat vier Stereoisomere mit den jeweiligen Enantiomeren (-)-Menthon und (+)-Menthon, sowie (-)-Isomenthon und (+)-Isomenthon. Da nicht immer Angaben zur Stereoisomerie vorhanden sind, wird in dieser Stellungnahme nur dort auf die einzelnen Isomere im Detail eingegangen, wenn in den toxikologischen Studien spezifische Isomere explizit angegeben wurden.

Nachfolgend wird eine tabellarische Übersicht gegeben (Tabelle 1), die die in E-Zigaretten verwendeten Kühlstoffe hinsichtlich ihrer grundlegenden Stoffidentität aufführt.

**Tabelle 1. Identifizierung von in E-Zigaretten verwendeten Kühlstoffen**

Kühlstoff	Chemischer-Name	CAS-Nummer*	JECFA-Nummer	Strukturformel**
<b>Coolact P</b>	Isopulegol	89-79-2, 104870-56-6, 7786-67-6, 50373-36-9	755	
<b>Menthylacetat</b>	Menthylacetat	89-48-5, 2230-87-7, 16409-45-3, 2623-23-6	431	
<b>Frescolat ML</b>	L-Menthyllactat	59259-38-0 / 61597-98-6 / 17162-29-7	433	
<b>Menthol</b>	Menthol	89-78-1 / 15356-60-2 / 2216-51-5 / 1490-04-6	427	
<b>Coolact 10</b>	3-L-Methoxypropane-1,2-diol	87061-04-9 / 207792-35-6	1408	
<b>Menthon</b>	Menthon	89-80-5 / 14073-97-3 / 1074-95-9 / 3391-87-5	429	
<b>Frescolat MGA</b>	Menthon 1,2-glycerolketal	63187-91-7 / 577746-42-0 / 1160173-26-1	446	
<b>Eucalyptol</b>	1,8-Cineol	470-82-6	1234	

Kühlstoff	Chemischer-Name	CAS-Nummer*	JECFA-Nummer	Strukturformel**
WS-12	(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-N-(4-methoxyphenyl)-5-methylcyclohexanecarboxamid	68489-09-8	2079	

\*Teils inklusive weiterer Isomere

\*\*Bei Stereoisomeren wird exemplarisch nur die Strukturformel eines Isomers gezeigt.

### Isopulegol / Coolact P

Isopulegol ist ein p-Menthan-Monoterpenoid und ist damit Menthol strukturell sehr ähnlich. Es besitzt ebenfalls kühlende Eigenschaften und wird in verschiedenen Konsumgütern einschl. E-Zigaretten bzw. E-Liquids eingesetzt. Isopulegol besitzt verschiedene Stereoisomere (s. o.). Es aktiviert den TRPM8-Rezeptor, jedoch mit geringerer Potenz als Menthol (Leffingwell, 2014), wodurch es eine geringere Kühlwirkung erzeugt. Darüber hinaus trägt es zur Verstärkung Minz-ähnlicher Aromen bei und ist natürlicherweise in Minzölen enthalten.

### Menthylacetat

Menthylacetat ist ein Ester, der sich aus Menthol und Essigsäure ableitet, und ist damit Menthol strukturell ähnlich. Es wird in E-Zigaretten als Aroma- und Kühlstoff eingesetzt und aktiviert wie Menthol den TRPM8-Rezeptor.

### L-Menthyllactat / Frescolat ML

L-Menthyllactat (Frescolat ML), ist ein Ester, der sich aus Menthol und L-Milchsäure ableitet und zunehmend in E-Zigaretten zur sensorischen Verbesserung verwendet wird. Der Stoff ist damit Menthol strukturell ähnlich. Es zeichnet sich durch eine milde kühlende Wirkung aus. Die TRPM8-Aktivierung erfolgt im Vergleich zu Menthol langsamer, aber gleichmäßiger. L-Menthyllactat wird aufgrund seines Dufts und seiner kühlenden Wirkung auch häufig in Hautpflegeprodukten eingesetzt. Aufgrund seines erfrischenden Effekts findet es zudem Anwendung in Zahnpasta, Kaugummis und weiteren Produkten zur Mundpflege.

### Menthol

Menthol ist ein natürlich vorkommender sekundärer Pflanzenstoff und ein weit verbreiteter Inhaltsstoff in Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln sowie Tabak- und Nikotinprodukten. Es besitzt verschiedene Stereoisomere (siehe oben). L-Menthol ist die natürlich vorkommende und sensorisch wirksamste Form von Menthol. D-Menthol ist das spiegelbildliche Isomer, kommt in der Natur kaum vor und besitzt eine deutlich geringere sensorische Wirkung (Corvis et al., 2012; Leventhal et al., 2023). DL-Menthol, ein racemisches Gemisch aus L- und D-Menthol, zeichnet sich durch seine stark kühlende Wirkung aus, die auf eine selektive Aktivierung des TRPM8-Rezeptors zurückzuführen ist (Leffingwell, 2014). Diese sensorische Wirkung setzt unmittelbar ein und wird häufig zur Linderung von Reizempfindungen sowie zur Erzeugung eines Frischegefühls genutzt. In der Praxis wird Menthol aufgrund seiner Dominanz im Geschmacksprofil häufig mit milderen Kühlstoffen in E-Liquids kombiniert. Es kommt in hoher Konzentration natürlicherweise in verschiedenen Minzölen vor, insbesondere in Pfefferminzöl, wo es zusammen mit Menthon den Hauptbestandteil bildet. Zusätzlich wird es großtechnisch synthetisiert. Laut Bericht von der 51. Tagung des Gemeinsamen FAO/WHO-

Sachverständigenausschusses für Lebensmittelzusatzstoffe (JECFA) ist Menthol in zahlreichen Lebensmitteln enthalten, unter anderem in Minzölen, Himbeeren, Rum, Muskatnuss und Kakao. Die geschätzte tägliche orale Aufnahme beträgt in Europa etwa 18 000 µg und in den USA etwa 10 000 µg pro Person (JECFA, 2000). Bei topischer Anwendung vermittelt Menthol einen kühlenden Effekt, indem es zunächst Nozizeptoren stimuliert und anschließend desensibilisiert. Zudem führt Menthol zu dem subjektiven Gefühl eines verstärkten Luftstroms durch die Nase, indem es gezielt Kälterezeptoren aktiviert. Neben seiner sensorischen Wirkung besitzt Menthol auch pharmakologische Eigenschaften, darunter eine vasodilatatorische (gefäßweiternde) Wirkung. Menthol führt zu einer Beeinflussung des Nikotinstoffwechsels, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Nikotin führen kann (WHO, 2016; WHO, 2021; Wickham, 2015).

### **Coolact 10**

Coolact 10 ist ein synthetisches Menthol-Derivat, das durch Veretherung von Menthol mit einem Allylhalogenid und anschließender Dihydroxylierung synthetisiert wird. Coolact 10 besitzt eine mentholähnliche Struktur, weist jedoch veränderte physikalisch-chemische Eigenschaften auf, die zu einer milderen und länger anhaltenden Kühlwirkung führen. Zudem wird es zur Geruchsmaskierung eingesetzt. Bezuglich der TRPM8-Aktivierung zeigt Coolact 10 mit einer EC<sub>50</sub> (Konzentration mit 50 % Effekt) von  $6 \pm 2,2 \mu\text{M}$  eine etwas geringere Potenz als (–)-Menthol ( $4,1 \pm 1,3 \mu\text{M}$ ), die jedoch diejenige von (+)-Menthol ( $14,4 \pm 1,3 \mu\text{M}$ ) übersteigt. Es weist damit eine gute, aber gleichmäßige Kühlwirkung auf (Leffingwell, 2014).

### **Menthon**

Menthon ist ein monocyclisches Monoterpenketon und ist damit Menthol strukturell sehr ähnlich. Es besitzt verschiedene Stereoisomere (siehe oben). Menthon kommt natürlicherweise in verschiedenen Minzölen wie z. B. Pfefferminzöl vor und wird als Aromastoff in verschiedenen Anwendungen eingesetzt. Es aktiviert den TRPM8-Rezeptor in geringerem Maße als Menthol und wird daher häufig in Kombination mit anderen Kühlstoffen verwendet.

### **Frescolat MGA**

Frescolat MGA ist ein p-Menthan-Monoterpenoid. Es ist ein Acetal, das sich aus Menthol und Glycerin ableitet und ist damit Menthol strukturell ähnlich. Es besitzt verschiedene Stereoisomere (s. o.). Frescolat MGA aktiviert den TRPM8-Rezeptor im Vergleich zu Menthol über eine verzögerte Kinetik, was zu einem weich einsetzenden und länger anhaltenden Frischegefühl führt. Im direkten Vergleich mit Menthol zeigt Frescolat MGA eine ähnliche, aber leicht geringere Potenz hinsichtlich der Aktivierung des TRPM8-Rezeptors. Die EC<sub>50</sub> von Frescolat MGA beträgt  $4,8 \pm 1,1 \mu\text{M}$ , während (–)-Menthol eine EC<sub>50</sub> von  $4,1 \pm 1,3 \mu\text{M}$  aufweist (Leffingwell, 2014). In E-Zigaretten wird es vorrangig als Ergänzung zu stärker wirkenden Kühlmitteln genutzt, um eine ausgewogene und als angenehm empfundene Kühlwirkung zu erzeugen.

### **Eucalyptol**

Eucalyptol (1,8-Cineol), der Hauptbestandteil des Eukalyptusöls, ist ein bipyklisches Epoxymonoterpen. Es ist eine farblose Flüssigkeit mit einem charakteristischen, Minzähnlichen Geruch. Die Aufnahme kann oral, dermal und inhalativ erfolgen. Eucalyptol wird in Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln und pharmazeutischen Produkten eingesetzt (SCF,

2002). Eucalyptol besitzt eine moderate Aktivität am TRPM8-Rezeptor. In E-Zigaretten wird es primär als Aroma eingesetzt, wobei die kühlende Wirkung als Nebeneffekt wahrgenommen wird (Leffingwell, 2014; Paschke et al., 2017). Eucalyptol wird vom Menschen gut aus der Atemluft aufgenommen, wobei die maximale Plasmakonzentration nach 18 Minuten bestimmt und die Eliminationshalbwertszeit mit 104,6 Minuten angegeben wurde (Jäger et al., 1996). Die Verbindung verteilt sich nach Inhalation systemisch im Körper. Es ist beschrieben, dass Eucalyptol nach einer 90-minütigen Inhalation bei Mäusen im Gehirn und in der Leber nachweisbar war (Satou et al., 2013).

## WS-12

WS-12 gehört zur Gruppe der synthetischen Kühlstoffe, die auf substituierten Carbonsäureamiden basieren. Es ist ein potenter, selektiver TRPM8-Kanal-Agonist, der TRPM8-Kanäle aktiviert (Leffingwell, 2014). Im Gegensatz zu Menthol ist WS-12 nahezu geruchlos und geschmacklich neutral, weshalb es oft in aromatisierten E-Liquids eingesetzt wird. WS-12 wird in E-Zigaretten und verschiedenen anderen Produkten verwendet, darunter auch in Arzneimitteln.

Häufigkeit und Konzentrationen der einzelnen Kühlstoffe wurden durch eine Auswertung relevanter Einträge in einem vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) bereitgestellten Auszug aus dem einheitlichen elektronischen Portal der EU (EU-CEG) bestimmt. Hierbei wurden Konzentrationen der bewerteten Kühlstoffe in E-Liquids von 1 - 26 mg/ml (95. Perzentil) errechnet. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, konzentrierte Kühlstoffe für die eigenständige Herstellung von E-Liquids zu erwerben, was die Wahrscheinlichkeit einer hohen Exposition durch die Verwendung hoher Dosierungen und damit verbunden Gesundheitsrisiken erhöhen könnte.

### 3.1.2 Gefahrenbeschreibung

Die in dieser Bewertung berücksichtigten Kühlstoffe weisen in ihrer chemischen Struktur teilweise Gemeinsamkeiten auf. Eucalyptol stellt dabei eine strukturelle Ausnahme dar, da es ein bizyklischer Ether ist und sich von den überwiegend menthanbasierten Strukturen der anderen Verbindungen unterscheidet. Die Datenlage zur inhalativen Toxizität dieser Substanzen ist begrenzt, was die Risikobewertung insbesondere für die Nutzung von E-Zigaretten erschwert. Wie auch für die orale Aufnahme wird davon ausgegangen, dass 100 % der inhaillierten Substanz systemisch verfügbar sind. Bzgl. möglicher lokaler Effekte in der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster Daten zur Inhalationstoxizität (weder akut noch chronisch) keine Aussage getroffen werden.

### Isopulegol / Coolact P

Isopulegol wird von Unternehmen bei der im Rahmen der REACH-Registrierungen durchgeföhrten Selbsteinstufung nach Verordnung (EG) 1272/2008 (CLP-VO) als „gesundheitsschädlich beim Verschlucken“ (H302), „verursacht schwere Augenreizungen“ (H319) und „verursacht Hautreizungen“ (H315) eingestuft, vgl. Chemikaliendatenbank ECHA CHEM<sup>2</sup>. Für das Stereoisomer mit CAS-Nr. 104870-56-6 findet

<sup>2</sup> <https://chem.echa.europa.eu/100.001.764/overview?searchText=89-79-2>, abgerufen am 08.08.2025  
<https://chem.echa.europa.eu/100.154.129/overview?searchText=104870-56-6>, abgerufen am 09.08.2025  
<https://chem.echa.europa.eu/100.029.184/self-classified/263825?searchText=7786-67-6>, abgerufen am 09.08.2025  
<https://chem.echa.europa.eu/100.051.399/overview?searchText=50373-36-9>, abgerufen am 09.08.2025

sich zusätzlich die Angabe „kann die Atemwege reizen“ (H335). Auf welcher Datenbasis diese Selbsteinstufung erfolgt ist, kann anhand der vorliegenden Daten zu gegebenem Zeitpunkt nicht nachvollzogen werden. Laut Herstellerangaben besteht jedoch das Produkt Coolact P aus den Isopulegolen mit CAS Nr. 89-79-2 und 7786-67-6. Es existiert keine harmonisierte Einstufung gemäß Art. 36 CLP-VO.

#### *In-vitro-Studien*

Bezüglich der genotoxischen Eigenschaften von Isopulegol liegen umfangreiche *In-vitro*-Daten vor. In einem bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) nach OECD TG 471 wurde Isopulegol in Konzentrationen bis zu 5.000 µg/Platte an verschiedenen *Salmonella typhimurium*-Stämmen (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) sowie an *Escherichia coli* WP2 mit und ohne metabolische Aktivierung untersucht (Bhatia et al., 2008; ECHA, 2012b). Dabei zeigten sich keine mutagenen Effekte. Zwar wurde bei höheren Konzentrationen (1 250 und 5 000 µg/Platte) ein vermindertes Bakterienwachstum beobachtet, jedoch ohne Zunahme der Revertantenkolonien. Diese Ergebnisse zeigen, dass Isopulegol unter den gewählten Testbedingungen nicht mutagen ist. Ebenso ergaben sich im *In-vitro*-Mikrokerntest an Säugetierzellen keine Hinweise auf genotoxische Effekte. Die EFSA schlussfolgerte auf Basis der vorliegenden Daten, dass für (1R,2S,5R)-Isopulegol kein Hinweis auf genotoxische Eigenschaften besteht (EFSA, 2017).

#### *In-vivo-Studien*

Zur Bewertung von Isopulegol liegen keine inhalationstoxikologischen Studien vor. Jedoch existieren mehrere orale Studien mit wiederholter Gabe. Bhatia et al. (2008) berichten über eine 14-tägige Studie, in der männliche Wistar-Ratten ein mit 1 % Isopulegol versetztes Futter erhielten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur Standardfutter erhielt, zeigte sich eine Erhöhung des Lebergewichts sowie der Cholesterin-, Triacylglycerol- und Apo-A-1-Werte, was auf mögliche stoffwechselbezogene Effekte hinweist.

Eine weitere 14-tägige orale Studie mit (1R,2S,5R)-Isopulegol wurde von Mendes et al. (2012, zitiert in EFSA, 2017) durchgeführt. Obwohl angegeben wurde, dass die Studie der OECD Test Guideline 407 entspricht, wurde sie nur über 14 Tage durchgeführt, weist mit nur jeweils drei Tieren pro Geschlecht und Gruppe eine reduzierte Tierzahl auf und ist auch in Bezug auf die ausgewerteten Parameter eingeschränkt. Sprague-Dawley-Ratten erhielten (1R,2S,5R)-Isopulegol in Dosierungen von bis zu 36 000 mg/kg Futter, dies entspricht etwa 3 390 mg/kg KG/d bei männlichen Tieren. Während bei männlichen Tieren keine substanzbezogenen Effekte beobachtet wurden, zeigte sich bei weiblichen Ratten in der Hochdosisgruppe (36 000 mg/kg Futter) eine signifikant verminderte Gewichtszunahme sowie reduzierte Futterverwertung. Diese Veränderungen wurden auf eine reduzierte Futteraufnahme zurückgeführt, die sich im weiteren Studienverlauf nur teilweise kompensieren ließ. Klinische oder makroskopische Veränderungen traten nicht auf.

In einer 90-tägigen oralen Toxizitätsstudie nach OECD TG 408 und unter Einhaltung von GLP (Koetzner, 2013, zitiert in EFSA, 2017) wurden Sprague-Dawley-Ratten über das Futter mit mikroverkapseltem (1R,2S,5R)-Isopulegol (etwa 20 % Wirkstoff) in Dosierungen von bis zu 50 000 mg/kg Futter exponiert, was einer Aufnahme von ca. 3 500 mg/kg Körpergewicht (KG)/d (bzw. 700 mg Isopulegol/kg KG/d) entspricht. Die eingesetzten Futterkonzentrationen betragen ca. 3 000, 25 000 und 50 000 mg/kg, was einer durchschnittlichen täglichen Aufnahme von 190, 1 750 und 3 500 mg/kg KG/d bei männlichen Ratten entspricht. Bei

männlichen Tieren wurde eine dosisabhängige Reduktion der Eosinophilen sowie in höheren Dosierungen eine vermehrte Inzidenz chronisch-progredienter Nephropathien und hyaliner Tröpfchen in den Nierentubuli beobachtet, was möglicherweise auf eine  $\alpha$ 2u-Globulin-Nephropathie hinweist. Diese nierenspezifischen Befunde traten nur bei männlichen Tieren auf. In der Hochdosisgruppe kam es zudem bei beiden Geschlechtern zu verminderter Futteraufnahme und reduzierter Körpergewichtszunahme. Erhöhte relative Lebergewichte wurden ebenfalls festgestellt, jedoch ohne Hinweise auf Lebertoxizität. Die EFSA bewertete die nierentoxischen Veränderungen und die Lymphozytenreduktion bei männlichen Tieren als relevant für die NOAEL-Ableitung. Unter den Bedingungen der Studie wurde daher ein NOAEL von 190 mg/kg KG/Tag für das mikrokapsulierte (1R,2S,5R)-Isopulegol-haltige Testmaterial festgelegt. Da das Testmaterial zu 20 % aus (1R,2S,5R)-Isopulegol bestand, ergibt sich ein entsprechender **NOAEL von 38 mg/kg KG/Tag** für reines (1R,2S,5R)-Isopulegol (EFSA, 2017). Dieser NOAEL wird für die vorliegende Bewertung benutzt, die Bewertung der EFSA wurde jedoch nicht im Detail auf ihre Plausibilität geprüft.

### Menthylacetat

Laut den Angaben in der ECHA CHEM Datenbank sind industrieseitig (Selbsteinstufung) für die Stoffe keine gesundheitlich gefährlichen Eigenschaften gem. CLP-VO ausgewiesen<sup>3</sup>.

#### *In-vitro*-Studien

Api et al. (2024a) berichteten, dass Menthylacetat in einem BlueScreen-Assay weder mit noch ohne metabolische Aktivierung genotoxische oder zytotoxische Wirkungen zeigte. Der BlueScreen-Assay nutzt humane Zelllinien zur Bewertung potenzieller DNA-Schädigungen und zellulärer Toxizität. Ebenfalls wurde in einem weiteren Genotoxitätstest – dem HPRT-Test gemäß OECD TG 476 mit V79-Zellen des chinesischen Hamsters – keine Erhöhung der Mutationsrate durch Menthylacetat festgestellt, unabhängig von einer metabolischen Aktivierung. Die klastogene Wirkung wurde mittels eines *In-vitro*-Mikrokerntests an menschlichen peripheren Blutzymphozyten gemäß OECD TG 487 untersucht. Eine geringe, jedoch statistisch signifikante Erhöhung der Mikrokernhäufigkeit von 0,85 % wurde bei 120,8 µg/ml ohne metabolische Aktivierung beobachtet. Diese erhöhte Rate der Mikrokernbildung lag jedoch innerhalb des historischen Kontrollbereichs von 0,05 - 1,45 % und wurde daher als nicht biologisch relevant bewertet (Api et al., 2024a). Unter den geprüften Bedingungen wurde Menthylacetat von den Autoren als nicht mutagen und nicht klastogen eingestuft.

#### *In-vivo*-Studien

Zur Bewertung von Menthylacetat liegen weder inhalationstoxikologische Studien noch Daten zur Toxizität bei wiederholter Gabe vor, welche die Ableitung eines NOAEL ermöglichen würden. Die toxikologischen Eigenschaften von Menthylacetat wurden in dieser Stellungnahme überwiegend durch Read-Across-Ansätze mit Menthol bewertet. Laut ECHA Chemikaliendatenbank stellt Menthol den Hauptmetaboliten von Menthylacetat in Versuchstieren dar<sup>4</sup>. Es wird erwartet, dass Menthol rasch während und nach der Aufnahme

<sup>3</sup> <https://chem.echa.europa.eu/100.001.738/self-classified/450231?searchText=89-48-5>, abgerufen am 09.08.2025  
<https://chem.echa.europa.eu/100.017.062/overview?searchText=2230-87-7>, abgerufen am 09.08.2025

<https://chem.echa.europa.eu/100.036.765/overview?searchText=16409-45-3>, abgerufen am 09.08.2025

<https://chem.echa.europa.eu/100.018.252/self-classified/6717?searchText=2623-23-6>

<sup>4</sup> [https://chem.echa.europa.eu/100.001.738/dossier-view/c7cf52de-c4ef-4948-b5d1-af0e87fa2472/IUC5-237052b8-84c7-4db2-9aa9-5f771c26654e\\_b95fc015-73a6-4b93-b41e-9af857dbde84?searchText=89-48-5](https://chem.echa.europa.eu/100.001.738/dossier-view/c7cf52de-c4ef-4948-b5d1-af0e87fa2472/IUC5-237052b8-84c7-4db2-9aa9-5f771c26654e_b95fc015-73a6-4b93-b41e-9af857dbde84?searchText=89-48-5), abgerufen am 08.08.2025

von Menthylacetat über den Gastrointestinaltrakt gebildet wird. Die EFSA übernahm daher den NOAEL-Wert von Menthol (375 mg/kg KG/Tag), da beide Substanzen strukturell ähnlich sind, gemeinsame Stoffwechselwege aufweisen und Menthylacetat über Hydrolyse in Menthol umgewandelt werden kann (EFSA, 2023b).

Dieser NOAEL wird für die vorliegende Bewertung benutzt, die Bewertung der EFSA wurde jedoch nicht im Detail auf ihre Plausibilität geprüft.

Api et al. (2024a) führten ein Read-Across durch, auf der Grundlage von Daten für den Stoff 3,3,5-Trimethylcyclohexylacetat (CAS 67859-96-5), der strukturell ebenfalls sehr ähnlich zu Menthylacetat ist. Laut den Autoren wurde in einer gemäß OECD TG 422 durchgeföhrten und GLP-konformen kombinierten Studie mit wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizitätstestung über einen Zeitraum von sechs Wochen 3,3,5-Trimethylcyclohexylacetat per Gavage an Crl:CD(SD) SPF-Ratten verabreicht. Die Dosierungen betrugen 0 (Kontrollgruppe, Maisöl), 50, 150 und 500 mg/kg KG/d. Bei der höchsten Dosis (500 mg/kg KG/d) kam es zu behandlungsbedingten Todesfällen bei zwei weiblichen Tieren am postpartalen Tag 3 bzw. 5. Vor dem Tod zeigten die betroffenen Tiere klinische Symptome wie perineale Verschmutzung, Verfärbungen im Bereich des Mauls sowie Hämaturie. Die pathologisch-anatomischen Befunde umfassten eine Verkleinerung des Thymus und der Milz, eine Vergrößerung der Nebennieren, schwarze Herde im Vormagen, eine ausgeprägte lymphoide Atrophie im Thymus, eine milde lymphoide Atrophie in der Milz, eine milde kortikale Hypertrophie der Nebennieren sowie eine milde Erosion bzw. Ulzeration des Magens. Für andere toxikologische Endpunkte – einschließlich Körpergewicht, Futteraufnahme, sensorische Funktion, motorische Aktivität, Urin – und Blutanalysen, Organgewichte sowie makro- und mikroskopische Gewebeanalysen wurden bei keiner Dosis behandlungsbedingte Effekte beobachtet. Auch in der zweiwöchigen Erholungsphase zeigten sich keine bleibenden Schäden. Aufgrund der beobachteten Mortalität und der klinischen Symptome bei 500 mg/kg/Tag wurde der NOAEL für wiederholte Gabe mit 150 mg/kg KG/d festgelegt (Api et al., 2024a). Für die vorliegende Bewertung wird jedoch der oben erläuterte, durch die EFSA von Menthol übernommene **NOAEL-Wert von 375 mg/kg KG/d** bei der Ratte verwendet, da Menthol der Hauptmetabolit von Menthylacetat ist und dessen toxikologische Eigenschaften deutlich umfassender untersucht und dokumentiert sind. Da beide Stoffe strukturell sehr ähnlich sind und vergleichbare Stoffwechselwege aufweisen, wird davon ausgegangen, dass auch ihre toxikologischen Wirkungen weitgehend ähnlich sind.

### L-Menthyllactat / Frescolat ML

L-Menthyllactat wird im Rahmen der Selbsteinstufung als „langfristig gewässergefährdend“ (H412) gemäß CLP-VO eingestuft, vgl. ECHA CHEM Datenbank<sup>5</sup>. Es existiert jedoch keine harmonisierte Einstufung gem. Art. 36 CLP-VO.

#### In-vitro-Studien

*In-vitro*-Daten zu L-Menthyllactat liegen in Form eines BlueScreen-Assays vor (Api et al., 2024b). Die Substanz zeigte eine zytotoxische Wirkung ohne metabolische Aktivierung, jedoch

<sup>5</sup> <https://chem.echa.europa.eu/100.056.053/self-classified/460465?searchText=59259-38-0>, abgerufen am 09.08.2025  
<https://chem.echa.europa.eu/100.123.705/self-classified/339687?searchText=61597-98-6>, abgerufen am 09.08.2025  
<https://chem.echa.europa.eu/100.037.456/self-classified/128885?searchText=17162-29-7>, abgerufen am 09.08.2025

nicht mit metabolischer Aktivierung. Genotoxische Effekte wurden weder mit noch ohne metabolische Aktivierung festgestellt.

Da keine spezifischen Studien zur mutagenen oder klastogenen Aktivität von L-Menthyllactat existieren, wurde ein Read-Across zu Menthylacetat (CAS 89-48-5) vorgenommen (Api et al., 2024b). In einem HPRT-Test gemäß OECD TG 476 mit V79-Zellen mit Menthylacetat zeigten sich unter den gewählten Studienbedingungen keine statistisch signifikanten Erhöhungen der Mutantenfrequenz, weder mit, noch ohne metabolische Aktivierung. Api et al., 2024b bewerteten daher Menthylacetat als nicht mutagen.

Weiterhin wurde Menthylacetat in einem *In-vitro*-Mikrokern-Test gemäß OECD TG 487 untersucht (Api et al., 2024b). Der Stoff verursachte bei einer Konzentration von 120,8 µg/ml ohne Aktivierung durch S9-Mix, einer Mischung aus metabolisierenden Leberenzymen, einen statistisch signifikanten, aber biologisch nicht relevanten Anstieg mikronukleärer Zellen (0,85 %), der im Bereich der historischen Kontrollwerte lag (0,05-1,45 %). Insgesamt wurde Menthylacetat unter den gewählten Testbedingungen von den Autoren als nicht klastogen bewertet (Api et al., 2024b).

#### *In-vivo*-Studien

Für L-Menthyllactat liegen derzeit weder Daten zur Inhalationstoxikologie noch zur Toxizität bei wiederholter Gabe vor, die die Ableitung eines NOAEL ermöglichen würden. Api et al., 2024b schlugen eine Bezugnahme zu Daten für den strukturell ähnlichen Stoff Menthylhydroxypropylcarbonat (CAS Nr. 260781-16-6) vor. Für diesen Stoff ist in der ECHA Chemikaliendatenbank eine orale 28 Tage Toxizitätsstudie nach OECD TG 407 (1981) aufgeführt. Gruppen von je fünf männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten erhielten 15, 150 oder 1000 mg/kg KG/d, zusätzlich wurden Satellitengruppen für die Hochdosis- und die Kontrollgruppe mit einer 14-tägigen Erholungsphase mitgeführt. Es wurden klinische Symptome, Körpergewicht, Futter- und Wasseraufnahme, Hämatologie, klinische Chemie, Organgewichte sowie makro- und mikroskopische Befunde untersucht.

Bei einer Dosis von 15 mg/kg KG/d zeigten die Tiere während der Studie keine klinisch erkennbaren Auffälligkeiten. Bei der pathologischen Untersuchung zeigten bei einem männlichen und zwei weiblichen Ratten Effekte auf die Nieren in Form von fleckigen und blassen Nieren.

Bei 150 mg/kg KG/d zeigten männliche Tiere histopathologische Veränderungen in Form eosinophiler Globuli im proximalen Tubulusepithel der Niere. Diese Veränderungen waren behandlungsbedingt und geschlechtsspezifisch, sie stellten in dieser Studie den empfindlichsten Endpunkt dar. Andere Parameter wie Körpergewicht, klinische Chemie oder Hämatologie waren unbeeinträchtigt.

Bei 1000 mg/kg KG/d wurde bei beiden Geschlechtern eine signifikante Erhöhung der relativen und absoluten Lebergewichte festgestellt. Diese Veränderungen bildeten sich nach einer 14-tägigen Erholungsphase zurück. Zusätzlich wurden makroskopische und mikroskopische Veränderungen der Nieren bei männlichen Tieren beobachtet, einschließlich persistierender eosinophiler Globuli und veränderter Organgewichte. Diese Effekte weisen auf eine dosisabhängige, behandlungsbedingte Wirkung hin, insbesondere auf die Nieren bei männlichen Tieren.

Auf Basis der in der ECHA Datenbank zitierte Studie wurde von REACH Registranten ein NOAEL von 150 mg/kg KG/d auf Basis von Organgewichtsveränderungen der Leber abgeleitet. Api et al. (2024b) hingegen bestimmten einen NOAEL von 15 mg/kg KG/Tag aufgrund einer dosisabhängigen Nierentoxizität bei männlichen und weiblichen Ratten in der mittleren und hohen Dosierungsgruppe. Für die vorliegende Bewertung wird konservativ der niedrigere **NOAEL** von **15 mg/kg KG/d** herangezogen, da die beobachtete Nierentoxizität als empfindlichster Endpunkt gilt. Es ist wichtig zu erwähnen, dass sowohl die in der ECHA Datenbank zitierte Studie und deren Bewertung als auch der beschriebene Read-Across-Ansatz nicht weitergehend geprüft wurden, jedoch aufgrund der sehr begrenzten Datenlage für eine erste Einschätzung in dieser Risikobewertung berücksichtigt werden.

## Menthol

Gem. Chemikaliendatenbank ECHA CHEM wird Menthol von REACH-Registranten im Rahmen der Selbsteinstufung gem. CLP-VO in die Gefahrenklassen „Verursacht schwere Augenreizungen“ (H319), „Verursacht Hautreizungen“ (H315) eingestuft<sup>6</sup>. Für (-)-Neomenthol findet sich zusätzlich die Angabe „kann die Atemwege reizen“ (H335). Auf welcher Datenbasis diese Selbsteinstufung erfolgt ist, kann anhand der vorliegenden Daten nicht nachvollzogen werden. Es existiert keine harmonisierte Einstufung gemäß CLP-Verordnung.

### *In-vitro*-Studien

Menthol wurde in mehreren *In-vitro*-Assays auf genotoxische Effekte untersucht. Tests wie der bakterielle Rückmutationstest (Ames-Test), der Mutagenitätstest an Säugerzellen sowie der Schwesterchromatidaustauschtest zeigten durchgängig negative Ergebnisse, was darauf hinweist, dass Menthol keine mutagenen Eigenschaften besitzt. Zusätzlich wurde Menthol in Zytotoxizitätstests untersucht, wobei für einige Studien eine hohe Zytotoxizität bei Konzentrationen beschrieben wurden, die um das 30-fache niedriger lagen als die höchsten in E-Liquids gemessenen Werte (Omaiye et al., 2019). Ein Rückschluss von einer Konzentration eines Stoffes in einem Liquid auf die Konzentration welche auf Zellen einwirkt ist jedoch nicht ohne weiteres möglich.

In der Studie von Nair et al. (2020) wurde die Wirkung von Menthol auf das humane Bronchialepithel in drei verschiedenen *In-vitro*-Expositionssystemen untersucht: in submersen Zellkulturen, einem VITROCELL®-Cloud-Chamber-System zur Exposition an der Luft-Flüssigkeitsgrenze (ALI) ohne Lösungsmittel oder Erhitzung sowie dem Cultex-ALI-System, das ein Aerosol liefert, welches dem beim Dampfen inhalierten entspricht. In submersen Kulturen führte Menthol zu einem signifikanten Kalziumeinstrom und einem Anstieg mitochondrialer reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), vermittelt über den TRPM8-Rezeptor. Die Exposition im Cloud-Chamber-System bewirkte eine Erhöhung der mitochondrialen Proteinoxidation, eine gesteigerte Expression eines antioxidativen Enzyms (SOD2), die Aktivierung von NF-κB sowie eine erhöhte Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8. Nach ALI-Exposition von 3D-EpiAirway-Gewebe im Cultex-System zeigte die Proteomanalyse eine Hochregulation Nrf2-vermittelter oxidativer Stressantworten, der oxidativen Phosphorylierung und der IL-8-Signalwege. Die über alle drei Systeme hinweg

<sup>6</sup> <https://chem.echa.europa.eu/100.001.763/overview?searchText=89-78-1>, abgerufen am 09.08.2025  
<https://chem.echa.europa.eu/100.035.791/overview?searchText=15356-60-2>, abgerufen am 09.08.2025  
<https://chem.echa.europa.eu/100.016.992/overview?searchText=2216-51-5>, abgerufen am 09.08.2025  
<https://chem.echa.europa.eu/100.014.614/overview?searchText=1490-04-6>, abgerufen am 09.08.2025  
<https://chem.echa.europa.eu/100.152.949/overview?searchText=20747-49-3>, abgerufen am 09.08.2025

konsistent beobachteten Wirkungen deuten darauf hin, dass Menthol in Konzentrationen, wie sie in vielen E-Liquids und -Aerosolen vorkommen, das Bronchialepithel schädigen kann. Die Effekte umfassen schnellen Kalziumeinstrom, oxidativen Stress und entzündliche Reaktionen, die durch Hemmung des TRPM8-Rezeptors reduziert werden konnten. Die Autoren schlussfolgern, dass Menthol die Homöostase des Bronchialepithels stören, die Zellfunktion beeinträchtigen und zur Entwicklung von Atemwegserkrankungen beitragen kann (Nair et al., 2020).

Valentovic et al. (2024) zeigten in einer *In-vitro*-Studie, dass Menthol bereits nach 24 Stunden die Funktion von Tubuluszellen menschlichen Nierengewebes (HK-2-Zellen) beeinträchtigt. Mitochondriale Schädigungen traten bereits bei niedrigeren Konzentrationen auf als jene, die Membranintegrität oder Zellviabilität beeinträchtigten (Valentovic et al., 2024). Weitere *In-vitro*-Studien, etwa von Stefaniak et al., zeigten, dass mentholhaltige Liquids zytotoxischer sind als Liquids mit Tabakgeschmack (Stefaniak et al., 2021).

#### *In-vivo*-Studien

Inhalationstoxizität: In mehreren Studien wurden bei Tieren nach inhalativer Exposition mit Menthol Effekte auf das zentrale Nervensystem (z. B. Apathie, Narkose, Koordinationsstörungen), Atemwegssymptome (Bradypnoe, Atemnot, Stridor) sowie Schleimhautreizzungen festgestellt. In einer Studie mit Mäusen verursachte eine Exposition von 16 ppm über 15 Minuten leichte Reizzungen der oberen Atemwege. Eine sensorische Irritationsstudie mit Mäusen ermittelte eine RD50 (Dosis, bei der die Atemfrequenz um 50 % reduziert wird) von 45 ppm (288 mg/m<sup>3</sup>) (Schaper, 1993; Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA), 2014).

In einer 79-tägigen, nicht GLP-konformen Inhalationsstudie mit Ratten (Exposition: 0.57–1.68 mg/m<sup>3</sup>) zeigte die histopathologische Untersuchung der Tiere der höchsten Dosisgruppe Auswirkungen auf die Atemwege wie Tracheitis, Pneumonitis und Lungenödeme. Aufgrund unzureichender Messmethoden konnten jedoch keine belastbaren NOAELs oder LOAELs (Lowest Observed Adverse Effect Level, niedrigste Dosis, bei der in einer Studie ein relevanter adverser Effekt beobachtet wird) bestimmt werden (OECD, 2003).

In einer Studie von Muthumalage und Rahman (2023) wurde die toxikologische Wirkung mentholhaltiger E-Zigarettenaerosole an Mäusen untersucht. Dabei wurden männliche und weibliche Mäuse über drei Tage hinweg täglich zwei Stunden lang einem Aerosol aus zwei handelsüblichen E-Zigaretten ausgesetzt. Die Exposition mit nikotinfreien Mentholaromen führte zu einer signifikanten Suppression proinflammatorischer Zytokine wie MIP-1 $\beta$ , IL-12p40, IL-12p70 und IL-3 in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) sowie zu erhöhten Spiegeln von IL-6 und einem mit Entzündungsprozessen assoziierten Chemokin, was auf eine immunmodulierende und potenziell allergene Wirkung hinweisen kann. Zusätzlich wurden genotoxische Effekte im Lungengewebe untersucht. Es wurde festgestellt, dass Mäuse, die einem Liquid mit Mentholaroma ohne Nikotin ausgesetzt waren, eine signifikante Erhöhung von Markern für genotoxische Effekte zeigten, welche jedoch bei einem Kontrollliquid mit Nikotin nicht auftraten. Die Studie zeigt Hinweise darauf, dass unter den getesteten Bedingungen Mentholaromen in E-Zigaretten relevante immunologische und toxikologische Effekte auslösen können (Muthumalage and Rahman, 2023). Jedoch erläutern die Autoren auch, dass die untersuchten Produkte (aromatisierte E-Liquids) ein Gemisch von Chemikalien enthalten und daher keine direkten Rückschlüsse auf eine einzelne Aromasubstanz, wie hier Menthol, möglich sind.

Xu et al. (2022) untersuchten in einer 43-tägigen, nicht GLP-konformen Inhalationsstudie an Mäusen die Wirkung von Menthol in E-Zigaretten und kamen zu dem Schluss, dass mentholhaltige Aromen in nikotinhaltigen E-Zigaretten das Sozialverhalten modulieren. Die Autoren vermuteten, dass die durch Menthol verstärkte soziale Aktivität in Kombination mit der Exposition gegenüber Nikotin die stärkere Abhängigkeitsentwicklung bei Nutzern mentholhaltiger E-Zigaretten erklären könnte. Immunmetabolische Veränderungen in Hippocampus und Serum wurden beobachtet, die mit Verhaltensänderungen einhergingen. Diese Befunde weisen darauf hin, dass nicht nur Nikotin, sondern auch Aromastoffe die systemische Homöostase stören können. Die Autoren warnten, dass Aromen in E-Zigaretten in komplexer Weise mit Nikotin interagieren, und sowohl eine erhöhte Suchtgefahr als auch immunmetabolische Störungen verursachen können (Xu et al., 2022).

In einer aktuellen Inhalationsstudie mit Mäusen über 20 Expositionstage (nicht GLP-konform) wurde festgestellt, dass die Inhalation von mentholhaltigem E-Zigarettenaerosol aus einer kommerziellen E-Zigarette mit Mentholaroma unter den Testbedingungen zu einer autonomen Herz-Kreislauf-Dysbalance *in vivo* führt und den Blutdruck akut erhöht. Proteomische und phosphoproteomische Analysen von Herzgewebe nach 5- bzw. 20-tägiger Exposition zeigten molekulare Muster, die auf dilatative und arrhythmogene Kardiomyopathien hinweisen (Ramalingam et al., 2025). Jedoch beschreiben die Autoren, dass die Ergebnisse aufgrund der Unterschiede der physiologischen Eigenschaften (z. B. Herzfrequenz, Elektrophysiologie, Atemzugvolumen und Nikotinstoffwechsel) nicht auf den Menschen übertragbar sind. Weiterhin gab es keine Negativkontrolle (ohne Mentholaroma) bei den 20-tägigen Studienergebnissen.

**Subakute Toxizität:** In einer 5-tägigen oralen Toxizitätsstudie an Mäusen mit Dosierungen bis zu 5000 mg/kg wurde eine LD<sub>50</sub> von 2 600 mg/kg ermittelt (JECFA, 1999). Eine orale 28-Tage-Studie mit Wistar-Ratten (200 - 800 mg/kg KG/d) zeigte dosisunabhängige Leberveränderungen (vakuumisierte Hepatozyten, erhöhte Lebergewichte), deren Relevanz nach Ansicht der OECD aufgrund fehlender Dosis-Wirkungs-Beziehungen und unzureichender quantitativer Angaben fraglich bleibt. Dementsprechend konnte kein NOAEL abgeleitet werden (OECD, 2003).

**Subchronische Toxizität:** In einer 13-wöchigen oralen Studie mit DL-Menthol an Mäusen (bis zu 4 773 mg/kg KG/d) und Ratten (bis zu 998 mg/kg KG/d) wurden keine behandlungsbedingten pathologischen Veränderungen festgestellt. Eine reduzierte Gewichtszunahme von 5 - 10 % wurde in den höchsten Dosisgruppen beobachtet. Die NOAELs lagen bei 1 956 mg/kg KG/d (männliche Mäuse), 2 386 mg/kg/d (weibliche Mäuse) und 937 - 998 mg/kg KG/d (Ratten) (OECD, 2003).

Die OECD (2003) zitiert eine unveröffentlichte Studie, die dem JECFA vorgelegt wurde. In dieser Studie erhielten Ratten über einen Zeitraum von 5,5 Wochen ein Futter mit bis zu 200 mg/kg KG/d von entweder L-Menthol oder dem Racemat DL-Menthol, ohne dass toxikologisch relevante Effekte beobachtet wurden. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde seitens der OECD ein NOAEL von 200 mg/kg KG/d für L-Menthol und DL-Menthol identifiziert (OECD, 2003).

**Chronische Toxizität und Kanzerogenität:** In einer 103-wöchigen Langzeitstudie (NTP, 1979) wurden sowohl B6C3F1-Mäuse als auch Fischer-344-Ratten mit DL-Menthol über das Futter exponiert. Mäuse erhielten Konzentrationen von 0, 2 000 oder 4 000 ppm (etwa 334 bzw. 667 mg/kg KG/d), Ratten 0, 3 750 oder 7 500 ppm (ca. 188 bzw. 375 mg/kg KG/d). Die Studie

wurde gemäß OECD-Richtlinie 451 durchgeführt. Es wurden keine behandlungsbedingten Effekte auf das Überleben, klinische Symptome, Futteraufnahme oder makroskopische Organveränderungen beobachtet. In beiden Spezies kam es zu einer leichten Reduktion der Körpergewichtszunahme (unter 10 % in den meisten Gruppen; bei hochdosierten Rattenweibchen ca. 14 %). Bei männlichen Mäusen wurde eine geringfügig erhöhte Inzidenz von hepatzellulären Karzinomen festgestellt, die jedoch statistisch nicht signifikant war und im Bereich historischer Kontrollwerte lag. Bei männlichen Ratten wurde häufiger eine altersbedingte chronische Nierenentzündung beobachtet. Es wurden keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von DL-Menthol bei beiden Tierarten festgestellt. Aus dieser Studie leitete die EFSA einen NOAEL von 375 mg/kg KG/d bei Ratten sowie einen NOAEL von 600 mg/kg KG/d bei Mäusen ab (EFSA, 2016b). Für die vorliegende Bewertung wird ein **NOAEL von 375 mg/kg KG/d** zugrunde gelegt.

In der vorliegenden Bewertung wurden die von der EFSA publizierten Daten nicht im Detail auf ihre Plausibilität geprüft. Insgesamt wird geschlussfolgert, dass DL-Menthol unter den Bedingungen dieser Studie nicht kanzerogen für Fischer-344-Ratten oder B6C3F1-Mäuse war (NTP, 1979).

### Coolact 10

Gem. Chemikaliendatenbank ECHA CHEM wird Coolact 10 (CAS-Nr. 87061-04-9) industrie seitig im Rahmen der Selbsteinstufung gem. CLP-VO als „Verursacht schwere Augenschäden“ (H318), „Verursacht Hautreizungen“ (H315) und als umweltschädlich („Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung“ (H412) eingestuft<sup>7</sup>. Es existiert keine harmonisierte Einstufung gemäß Art. 36 CLP-VO.

#### *In-vitro*-Studien

Es sind mehrere *In-vitro*-Studien für Coolact 10 vorhanden und in keiner konnte eine mutagene Wirkung gezeigt werden. In mehreren Ames-Tests mit verschiedenen *Salmonella typhimurium*-Stämmen, durchgeführt mit Konzentrationen von bis zu 5 000 µg/Platte, wurden ausschließlich negative Ergebnisse erzielt. Ebenso zeigte die Substanz keine mutagene Aktivität im Test mit *Escherichia coli* WP2 bei Konzentrationen von ebenfalls bis zu 5 000 µg/Platte. Das JECFA zieht daraus in seiner Bewertung von 2006 den Schluss, dass Coolact 10 unter den Bedingungen dieser standardisierten *In-vitro*-Testsysteme (JECFA, 2006) nicht genotoxisch ist.

#### *In-vivo* Studien

Zur Bewertung von Coolact 10 liegen keine inhalationstoxikologischen Studien vor.

In einer 14-tägigen Toxizitätsstudie erhielten Gruppen von fünf männlichen und fünf weiblichen F344-Ratten Coolact 10 über das Futter. Die angestrebte Dosis betrug 1 000 mg/kg KG/d, was basierend auf der Futteraufnahme effektiv ca. 738 mg/kg KG/d (Männchen) bzw. 809 mg/kg KG/d (Weibchen) entspricht. Als einziger behandlungsbedingter Effekt wurde eine signifikante Zunahme des absoluten und relativen Lebergewichts festgestellt. Es wurden jedoch keine makroskopischen oder mikroskopischen Veränderungen in der Leber oder anderen Organen festgestellt. Klinisch und histopathologisch zeigten sich keine Auffälligkeiten. Die Lebergewichtszunahme trat bei der getesteten Dosis von ca. 738 - 809 mg/kg KG/d auf,

<sup>7</sup> <https://chem.echa.europa.eu/100.081.149/overview?searchText=87061-04-9>

niedrigere Dosierungen wurden in dieser Studie nicht untersucht, weshalb kein NOAEL abgeleitet werden konnte (JECFA, 2006). Das BfR hat keinen Zugang zur der vom JECFA bewerteten Studie, die unten aufgeführten Ergebnisse und daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen können daher nicht überprüft werden.

In einer 28-tägigen oralen Studie erhielten Gruppen von fünf männlichen und fünf weiblichen Sprague-Dawley-Ratten Coolact 10 in Dosierungen von 0, 250, 500, 1 000, 2 000 oder 5 000 mg/kg KG/d. Bei der höchsten Dosis (5 000 mg/kg KG/d) wurde eine signifikante Abnahme des Körpergewichts bei beiden Geschlechtern sowie der Futteraufnahme bei Männchen festgestellt. In männlichen Tieren zeigten sich zudem dosisabhängige, signifikante Abnahmen der Glukose- und Harnstoff-Stickstoffwerte im Serum. Bei Tieren beider Geschlechter traten ab 500 mg/kg KG/d dosisabhängige Zunahmen des absoluten und relativen Lebergewichts auf. Dies war begleitet von einer diffusen hepatzellulären Vergrößerung und eosinophilen Einschlüssen. Letztere wurden bei Männchen ab einer Dosierung von 500 mg/kg KG/d und bei Weibchen ab 2 000 mg/kg KG/d beobachtet. Herzgewichte waren bei einer Dosis von 5 000 mg/kg KG/d pro Tag signifikant reduziert. Elektronenmikroskopisch wurden bei 5 000 mg/kg Veränderungen wie Myelinoidkörper und Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums beobachtet, die als reversible Anpassung interpretiert wurden (JECFA, 2006).

In einer 91-tägigen Studie wurde Coolact 10 in Dosierungen von 0, 30, 200 und 1 000 mg/kg KG/d über das Futter an Gruppen von 20 männlichen und 20 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten verabreicht. Bei der höchsten Dosis (1000 mg/kg KG/d) traten bei beiden Geschlechtern ein gekrümmter Rücken sowie bei Weibchen eine signifikante Abnahme von Körpergewicht und Gewichtszunahme auf, begleitet von leicht verminderter Futteraufnahme. Bei männlichen Tieren wurde bei 1000 mg/kg eine signifikante Erhöhung der γ-Glutamyltransferase-Aktivität beobachtet. Lebergewichte (absolut und relativ) stiegen dosisabhängig bei beiden Geschlechtern ab 200 mg/kg an, bei Weibchen bereits bei 30 mg/kg (relativ). Histologisch zeigten Männchen bei 1000 mg/kg diffuse hepatzelluläre Vergrößerungen und eosinophile Einschlüsse (bei 10 Tieren), bei 200 mg/kg bei 2 Tieren. Weibchen zeigten bei 1000 mg/kg ebenfalls zonale hepatzelluläre Vergrößerungen. Auch die Nierengewichte (absolut/relativ) waren bei 1000 mg/kg bei Männchen und ab 200 mg/kg bei Weibchen signifikant erhöht. In den Nieren männlicher Tiere bei 1000 mg/kg traten Granulierte Zylinder auf, jedoch ohne Hinweise auf Hyalintropfen. Auf Basis der Histopathologie wurde ein NOEL von 30 mg/kg KG/d für Männchen und 200 mg/kg KG/d für Weibchen abgeleitet (JECFA, 2006).

Der vom JECFA (2006) berichtete NOEL von **30 mg/kg KG/d** für männliche Ratten aus der 91-Tage-Studie mit Coolact 10 kann als **NOAEL** verwendet werden, da bei dieser Dosis keine behandlungsbedingten Effekte beobachtet wurden. In der Studie wurden umfassende toxikologische Kriterien wie klinische Beobachtungen, Hämatologie, klinische Chemie und histopathologische Untersuchungen berücksichtigt. Da der NOEL in diesem Fall dem höchsten getesteten Dosisniveau ohne nachteilige Wirkungen entspricht, kann er als NOAEL betrachtet und somit für die Risikobewertung verwendet werden. Die Verwendung dieses Wertes zur Berechnung des MOE ist gerechtfertigt, da er eine konservative und schutzorientierte Abschätzung der gesundheitlichen Risiken ermöglicht.

## Menthon

Gem. Chemikaliendatenbank ECHA CHEM wird Menthon (CAS-Nr. 89-80-5) durch die Mehrzahl der REACH-Registranten im Rahmen der Selbsteinstufung nach CLP-VO als

„hautsensibilisierend“ (H317), „langfristig gewässergefährdend“ (H412), „gesundheitsschädlich beim Verschlucken“ (H302) eingestuft. Für CAS-Nr. 14073-97-3 findet sich industrieseitig die Einstufung mit Skin Sens 1B (H317) sowie Skin Irrit. 2 (H315)<sup>8</sup>. Es existieren keine harmonisierten Einstufungen gem. Art. 36 CLP-VO.

#### *In-vitro-Studien*

Menthon war in Standard-Ames-Tests mit *Salmonella typhimurium* in den Stämmen TA98, TA100 und TA1535 nicht mutagen, wenn es in Konzentrationen von bis zu 800 µg/Platte mit oder ohne metabolische Aktivierung getestet wurde. Es induzierte jedoch eine Rückwärtsmutation in *S. typhimurium* TA97 bei Konzentrationen von bis zu 160 µg/Platte nach metabolischer Aktivierung sowie bei Konzentrationen von bis zu 800 µg/Platte ohne Aktivierung. Zudem war es im Stamm TA1537 bei Konzentrationen von 32 und 6,4 µg/Platte mutagen (Andersen and Jensen, 1984). Die Aussagekraft dieser Studie ist jedoch eingeschränkt, da sie nicht allen Anforderungen der aktuellen OECD Test Guideline 471 entspricht (z. B. fehlende Angaben zu Positivkontrollen, keine historischen Kontrolldaten, unvollständige Ergebnisdarstellung). Eine neuere Bewertung durch Api et al. (2023) kommt zu dem Schluss, dass basierend auf den verfügbaren Daten kein genotoxisches Potential für L-Menthon besteht und diese Einschätzung auch auf Menthon-Isomere übertragbar sei. Grundlage dieser Bewertung sind ein nach OECD TG 471 und GLP durchgeföhrter negativer bakterieller Mutagenitätstest sowie ein ebenfalls negativer *In-vivo* Mikrokerntest am Knochenmark von Mäusen nach OECD TG 474. Die beiden betreffenden in Api et al. (2023) zitierten unveröffentlichten Studienberichte liegen dem BfR nicht vor.

#### *In-vivo-Studien*

Zur Bewertung von Menthon liegen keine inhalationstoxikologischen Studien vor.

*Subakute orale Exposition:* In einer 28-tägigen Studie mit Wistar-Ratten (je 10 Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe) wurde Menthon in Dosierungen von 0, 200, 400 und 800 mg/kg KG/d per Gavage verabreicht (Madsen et al., 1986). Bei den weiblichen Tieren der höchsten Dosisgruppe wurde die Dosis nach 19 Tagen auf 400 mg/kg KG/d reduziert, da Anzeichen toxischer Effekte auftraten, wie blasses Schleimhäute, Schmerzreaktionen, verringerte Futteraufnahme und verminderte Gewichtszunahme. Blutanalysen zeigten eine dosisabhängige Abnahme der Kreatininkonzentration sowie eine Zunahme der alkalischen Phosphatase-Aktivität und des Bilirubingehalts. Zudem wurde eine signifikante dosisabhängige Erhöhung der relativen Organgewichte von Leber, Milz, Nieren und Gehirn bei weiblichen sowie von Leber, Milz und Gehirn bei männlichen Tieren festgestellt. Histopathologisch traten in den zwei höchsten Dosisgruppen zystenartige Veränderungen in der weißen Substanz des Kleinhirns auf. Der NOEL lag in dieser 28-Tage-Studie unter 200 mg/kg KG/d (Madsen et al., 1986). Api et al. (2023) übernahmen diesen NOEL als NOAEL und wendeten zur Extrapolation dieses NOAEL auf eine längerfristige Exposition einen standardmäßigen Unsicherheitsfaktor von 3 an, was zu einem Wert von 66,7 mg/kg KG/d führte (Api et al., 2023). Die EFSA legte einen NOAEL von 187 mg/kg KG/d fest, indem sie den ursprünglichen NOAEL von 375 mg/kg KG/d für Menthol aufgrund von Unsicherheiten im Rahmen des Read-Across-Verfahrens halbierte.

<sup>8</sup> <https://chem.echa.europa.eu/100.001.765/overview?searchText=89-80-5>, abgerufen am 09.08.2025

<https://chem.echa.europa.eu/100.034.464/self-classified/264372?searchText=14073-97-3>, abgerufen am 09.08.2025

In der vorliegenden Bewertung wurde der von der EFSA angewandte **NOAEL** von **187 mg/kg KG/d** verwendet. Es ist jedoch zu beachten, dass die Bewertung der EFSA nicht im Detail auf ihre Plausibilität geprüft wurde.

**Mutagenität und Genotoxizität:** Im Dossier zu Menthon in der ECHA Chemikaliendatenbank wird eine *In-vivo*-Studie mit *Drosophila melanogaster* beschrieben, die nach dem SMART-Testprotokoll (Somatic Mutation and Recombination Test) durchgeführt wurde. Dabei zeigte Menthon in trans-heterozygoten (mwh/flr3) Fliegen eine mutagene, jedoch keine rekombinogene Wirkung. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass der Drosophila-SMART-Test nicht zu den von EFSA, ECHA und der WHO für regulatorische Zwecke empfohlenen Testverfahren zählt.

#### Frescolat MGA

Gem. Chemikaliendatenbank ECHA CHEM (C&I Inventory) wird Frescolat MGA gemäß CLP-VO harmonisiert als „verursacht Hautreizungen“ (H315), „Verursacht schwere Augenschäden“ (H318), sowie „Langfristig gewässergefährdend“ (H412, Kategorie Chronisch 3) eingestuft<sup>9</sup>.

#### *In-vitro*-Studien

Zur Genotoxizität von Frescolat MGA liegen mehrere *In-vitro*-Untersuchungen vor, die in der ECHA Chemikaliendatenbank zusammengefasst sind. Zwei Ames-Tests zur Bestimmung der genotoxischen Wirkung in Bakterien wurden jeweils gemäß OECD-Richtlinien und unter GLP durchgeführt. In beiden Studien wurde die Verbindung in verschiedenen Konzentrationen mit und ohne metabolische Aktivierung durch S9-Mix getestet, unter Verwendung der *Salmonella typhimurium*-Stämme TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 und TA 100. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen konnte in keinem der beiden Tests eine mutagene Wirkung festgestellt werden. Der Stoff induzierte keine Punktmutationen weder durch Basenpaaraustausch noch durch Rasterverschiebungen, sodass Frescolat MGA von den Autoren als nicht mutagen in diesem Testsystem bewertet wurde.

Darüber hinaus ist in der ECHA Chemikaliendatenbank eine OECD-konforme *In-vitro*-Studie zur Genmutation in Säugetierzellen unter Verwendung der Mauslymphomzelllinie L5178Y aufgeführt. Die Untersuchung erfolgte ebenfalls mit und ohne metabolische Aktivierung in zwei unabhängigen Hauptversuchen. Auch in diesem Test zeigte sich kein signifikanter oder reproduzierbarer dosisabhängiger Anstieg der Mutantenfrequenz. Die Testergebnisse deuten daher ebenfalls darauf hin, dass Frescolat MGA unter den geprüften Bedingungen keine mutagene Wirkung in Säugetierzellen besitzt.

#### *In-vivo*-Studien

Zur Bewertung von Frescolat MGA liegen keine inhalationstoxikologischen Studien vor. Es existiert jedoch eine OECD 407-konforme, unter GLP-Bedingungen durchgeführte 28-Tage-Studie mit wiederholter oraler Gabe an SPF-Wistar-Ratten, die von Api et al. (2024c) als unveröffentlichter Bericht zitiert wird. In dieser Studie wurden Gruppen von fünf Ratten pro Geschlecht und Dosis über einen Zeitraum von 28 Tagen per Gavage mit 0, 50, 200 oder 800 mg/kg KG/d behandelt. In keiner der Behandlungsgruppen trat eine behandlungsbedingte Mortalität auf. In der Hochdosisgruppe (800 mg/kg KG/d) kam es bei weiblichen Tieren zu

<sup>9</sup> <https://chem.echa.europa.eu/100.100.962/overview?searchText=63187-91-7>, abgerufen am 09.08.2025

signifikanten Abnahmen der Erythrozytenanzahl, des Hämoglobinwertes sowie des Hämatokrits. Darüber hinaus wurde bei diesen Tieren ein signifikanter Anstieg des Gesamtbilirubins beobachtet, während bei männlichen Tieren derselben Dosisgruppe eine Reduktion des Blutzuckerspiegels auftrat. Eine signifikante Zunahme des relativen Nierengewichts wurde bei männlichen Tieren der Hochdosisgruppe festgestellt. Zudem kam es bei männlichen Tieren bereits ab der mittleren Dosis (200 mg/kg KG/d) zu einer dosisabhängigen Erhöhung des Lebergewichts, während bei weiblichen Tieren nur in der Hochdosisgruppe eine vergleichbare Veränderung beobachtet wurde. Histopathologische Untersuchungen zeigten bei männlichen Tieren der mittleren und hohen Dosisgruppen sowie bei weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe eine periportale Hepatozytenhypertrophie mit feiner zytoplasmatischer Vakuolisierung. Diese Veränderungen wurden als adaptive Leberreaktion und mögliche Folge einer Stressantwort auf die Substanzexposition interpretiert. Auffällig ist, dass trotz dieser strukturellen Leberveränderungen keine Erhöhungen der Leberenzyme festgestellt wurden. Ausgehend von den hämatologischen Veränderungen in der Hochdosisgruppe wurde ein NOAEL von 200 mg/kg KG/d berichtet (Api et al., 2024c). Unabhängig davon berichtete der JECFA über eine separate 28-Tage-Studie mit vergleichbarem Studiendesign, in der bei den beiden höchsten Dosierungen bei männlichen Tieren eine Abnahme der Serum-Glukosekonzentrationen sowie ein Anstieg des Nierengewichts festgestellt wurden. Der NOEL wurde mit 50 mg/kg KG/d angegeben (JECFA, 2000). Api et al. (2024c) leiteten in ihrer Bewertung von Frescolat MGA aus den Studienergebnissen einen NOAEL von 200 mg/kg KG/d ab, da die beobachteten Effekte bei dieser Dosis nur bei männlichen Ratten auftraten und unter Berücksichtigung der Dosis-Wirkungs-Beziehung, historischer Kontrolldaten und Literatur zu histopathologischen Befunden nicht als toxikologisch relevant eingestuft wurden.

In der hier vorliegenden Bewertung wurde daher der NOEL der JECFA Bewertung als ein **NOAEL von 50 mg/kg KG/d** verwendet. Die Bewertung der JECFA wurde nicht auf Plausibilität geprüft.

### Eucalyptol

Gem. Chemikaliendatenbank ECHA CHEM wird Eucalyptol durch die Mehrzahl der REACH-Registranten im Rahmen der Selbsteinstufung nach der CLP-VO in die Gesundheitsgefährtenklasse „hautsensibilisierend“ (H317) eingestuft<sup>10</sup>. Es existiert keine harmonisierte Einstufung gem. Art. 36 CLP-VO.

Zur Bewertung von Eucalyptol liegen keine inhalationstoxikologischen Studien vor. Die akute letale orale Dosis von Eukalyptusöl für Erwachsene beträgt etwa 30 ml (Hänsel, 1993); jedoch wurden auch Todesfälle nach Einnahme von nur 4 - 5 ml beobachtet (MacPherson, 1925). Allerdings lassen sich laut der Stellungnahme des Scientific Committee on Food zu Eucalyptol aus Berichten über versehentliche Vergiftungen mit Eukalyptusöl nur schwer allgemeine Schlussfolgerungen ziehen. In den meisten Fällen konnten die aufgenommenen Mengen nur grob geschätzt werden und Informationen zur Qualität und genauen Zusammensetzung des aufgenommenen Gemischs fehlten (SCF, 2002).

<sup>10</sup><https://chem.echa.europa.eu/100.006.757/self-classified/137263?searchText=470-82-6>

### *In-vitro*-Studien

In mehreren *In-vitro*-Tests zeigte Eucalyptol keine mutagenen Eigenschaften. In verschiedenen *Salmonella typhimurium*-Stämmen (u. a. TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 97a und TA 102) wurde keine Mutagenität festgestellt, weder mit noch ohne metabolische Aktivierung (Gomes-Carneiro et al., 1998; Haworth et al., 1983). In CHO-Zellen rief Eucalyptol keine Chromosomenaberrationen hervor. Schwesterchromatid-Austausch (SCE) wurde nur ohne metabolische Aktivierung und bei Zellzyklusverzögerung beobachtet (Galloway et al., 1987). Zudem wurde festgestellt, dass Eucalyptol den durch Mitomycin C induzierten SCE in CHO K-1-Zellen nicht verstärkt (Sasaki et al., 1989). Untersuchungen an *Bacillus subtilis* ergaben keinen Hinweis auf eine DNA-Schädigung (JECFA, 2014).

In einem zytogenetischen Test an Säugetierzellen zeigte Eucalyptol in zwei von drei Versuchen positive Ergebnisse. Es handelte sich um einen Schwesterchromatidaustausch-Test (SCE-Test). Dieser Test hat für die Bewertung der Genotoxizität jedoch nur geringe Relevanz und dementsprechend können mit diesem Test erzielte Ergebnisse allenfalls nur als ergänzende Information verwendet werden. Ohne metabolische Aktivierung war das Ergebnis in einem Experiment schwach positiv und in einem zweiten Experiment positiv, während es mit metabolischer Aktivierung durch Lebermikrosomen (S9) negativ war. Laut NTP deutet dies darauf hin, dass Eucalyptol genetische Veränderungen hervorrufen kann (NTP, 1982). Die Aussagekraft von SCE-Tests für die Bewertung der Genotoxizität ist jedoch begrenzt, da sie keine direkte Aussage über mutagene oder klastogene Wirkungen erlauben.

### *In-vivo*-Studien

Zur oralen Toxizität von Eucalyptol bei wiederholter Gabe liegen mehrere subakute Studien vor. In einer mit OECD-Richtlinie 407 konformen 28-Tage-Studie mit Mäusen, die Eucalyptol über die Nahrung in Konzentrationen von 0, 3 750, 7 500, 15 000 und 30 000 mg/kg Futter erhielten (entsprechend ca. 0, 562, 1 125, 2 250 und 4 500 mg/kg KG/d), wurden keine Effekte auf Mortalität, Futter- und Wasseraufnahme, Körpergewicht, Organgewichte sowie keine makro- und mikroskopischen Organveränderungen beobachtet (NTP, 1987). Jedoch zeigte sich eine dosisabhängige, minimale Hypertrophie der zentrilobulären Hepatozyten bei männlichen Mäusen ab 1 125 mg/kg KG/d und bei weiblichen Mäusen ab 2 250 mg/kg KG/d. Das relative Lebergewicht der männlichen Mäuse war bei den drei höchsten Dosierungen signifikant erhöht. EFSA berichtete aus dieser Studie, auf die das BfR keinen Zugriff besitzt, einen NOAEL von 562,5 mg/kg KG/d (EFSA, 2012b).

In einer weiteren 28-Tage-Studie erhielten Gruppen von Fischer-344-Ratten Eucalyptol oral entweder über Futter (verkapselt) oder per Gavage in Dosierungen von 150 - 1 200 mg/kg KG/d bzw. 3 750 - 30 000 mg/kg Futter. Dabei traten bei männlichen Ratten ab 600 mg/kg KG/d dosisabhängig verminderte Körpergewichtszunahmen sowie ein Verlust der hepatischen zentrilobulären Vakuolisierung auf. Zusätzlich zeigten sich dosisabhängig Läsionen in Leber, Niere und Ohrspeicheldrüse bei allen mit Eucalyptol behandelten Gruppen der mit verkapseltem Eucalyptol behandelten männlichen Tiere (Wolff, 1987).

Kristiansen und Madsen (1995) untersuchten Eucalyptol an Wistar-Ratten (10 Tiere pro Gruppe, männlich) mit täglichen Gavage-Dosierungen von 0, 500 und 1 000 mg/kg KG/d über 28 Tage. Es wurden signifikante Abnahmen des Körpergewichts und Erhöhungen der relativen Leber- und Nierengewichte beobachtet. Histopathologisch zeigte sich eine dosisabhängige Akkumulation eosinophiler Proteintröpfchen (möglicherweise  $\alpha$ 2u-Globulin) in den

proximalen Tubuli der Nieren. In Leber und Gehirn wurden keine relevanten Veränderungen festgestellt (Kristiansen and Madsen, 1995).

Api et al. (2024d) verwendeten einen NOAEL von 600 mg/kg aus einer GLP-konformen Studie nach OECD 407, in der Gruppen von je fünf Wistar-Han-Ratten pro Geschlecht 0, 30, 300 oder 600 mg/kg/Tag Eucalyptol über einen Zeitraum von 28 Tagen per Gavage verabreicht bekamen. Bei männlichen Ratten wurden bei mittleren und hohen Dosierungen eine Zunahme des Nierengewichts sowie Anzeichen von Nierenveränderungen festgestellt. Das Lebergewicht war bei beiden Geschlechtern in den höheren Dosierungen erhöht, jedoch ohne Anzeichen einer Schädigung; diese Veränderungen wurden im Bericht als adaptiv bewertet. Die meisten Effekte ließen nach einer Erholungsphase nach. Die Autoren setzten den NOAEL für Eucalyptol bei wiederholter Verabreichung mit 600 mg/kg KG/d an, da bis zur höchsten getesteten Dosis keine behandlungsbedingten schädlichen Wirkungen beobachtet wurden (Api et al., 2024d). Zusätzlich wendeten sie einen Standardsicherheitsfaktor von 3 zur Extrapolation dieses NOAEL auf einen NOAEL bei längerfristiger Exposition an (600 mg/kg KG/d : 3 = 200 mg/kg KG/d).

Caldas et al. (2016) führten eine 50-tägige Toxizitätsstudie mit wiederholter Dosierung an Wistar-Ratten durch, mit Konzentrationen von 100, 500 und 1 000 mg/kg. Die Autoren wiesen darauf hin, dass 1,8-Cineol weder Anzeichen von Toxizität auslöste noch zu Todesfällen führte. Jedoch beeinflusste der Stoff in der ersten Behandlungswoche die Gewichtszunahme. Die hämatologischen und biochemischen Profile zeigten signifikante Unterschiede in Form eines Anstiegs des mittleren korpuskulären Volumens, der Thrombozyten- und Harnstoffwerte sowie einer Abnahme der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration, des mittleren Thrombozytenvolumens und alkalischer Phosphatase. Die histopathologische Analyse zeigte in der genannten Studie schwache Veränderungen in Lunge, Leber, Nieren und Uterus. Aufgrund der Tatsache, dass bereits die niedrigste Dosis von 1,8-Cineol (100 mg/kg) eine Verringerung der Wasseraufnahme, des mittleren Thrombozytenvolumens und der alkalischen Phosphataseaktivität verursachte, kann für diese Studie kein NOAEL festgelegt werden (Caldas et al., 2016).

Eine chronische Toxizitätsstudie mit Eucalyptol wurde an männlichen Mäusen durchgeführt. Über 80 Wochen erhielten die Tiere per Gavage 0, 8 oder 32 mg Eucalyptol/kg KG/d in pastöser Form. Es wurden keine behandlungsbedingten Effekte auf Körpergewicht, Futteraufnahme, Überlebensrate, Organgewichte, Histologie (Gehirn, Lunge, Leber, Niere) oder Tumorinzidenz festgestellt (Roe et al., 1979). Der JECFA leitete daraus einen NOEL von > 32 mg/kg KG/d ab, wobei aufgrund der niedrigen Dosierungen keine toxikologisch relevanten Effekte festgestellt wurden.

Laut der ECHA Chemikaliendatenbank wurde Eucalyptol in einer weiteren OECD 407-konformen Studie getestet. Für weibliche Ratten wurde ein NOAEL von 600 mg/kg KG/d ermittelt. Für männliche Tiere lag der NOAEL bei 30 mg/kg KG/d, wobei die beobachteten Nierenveränderungen als spezifisch für männliche Ratten und nicht relevant für den Menschen eingestuft wurden. Unter Ausschluss dieser Effekte wurde ein NOAEL von 600 mg/kg KG/d als toxikologisch relevante Bewertungsgrundlage vorgeschlagen.

Für die vorliegende Bewertung wird der von der EFSA abgeleitete **NOAEL von 562,5 mg/kg KG/d** verwendet. Diese Bewertung der EFSA wurde nicht im Detail auf ihre Plausibilität geprüft.

## WS-12

In der Chemikaliendatenbank ECHA CHEM liegen für WS-12 keine Einträge zu Einstufungen in Gefahrenklassen vor<sup>11</sup>.

### *In-vitro*-Studien

Für WS-12 liegen mehrere valide *In-vitro*-Studien zur Genotoxizität vor, in denen keine Hinweise auf genotoxische Effekte gefunden wurden. Bakterielle Mutagenitätstests (Ames-Test) wurden mit *Salmonella typhimurium* Stämmen TA98, TA100, TA102, TA1535 und TA1537 sowohl mit, als auch ohne metabolische Aktivierung durchgeführt. Getestet wurde bis zu einer Konzentration von 5 000 µg/Platte. In allen Fällen fiel das Ergebnis negativ aus (EFSA, 2014; JECFA, 2012). Auch laut EFSA (2014) liegen keine Hinweise auf eine genotoxische Aktivität von WS-12 oder strukturell verwandten Substanzen vor. Insgesamt weisen die verfügbaren *In-vitro*-Daten somit nicht auf ein genotoxisches Potenzial hin.

### *In-vivo*-Studien

Für WS-12 liegen derzeit weder Daten zur Inhalationstoxikologie noch zur oralen Toxizität bei wiederholter Gabe vor, die die Identifizierung eines NOAEL ermöglichen würden. Jedoch hat die EFSA im Rahmen einer Bewertung der Verwendung von Aromastoffen in Lebensmitteln eine strukturell verwandte Substanz, N-p-Benzylacetonitrilmethan carbonsäureamid (FL 16.117, CAS 1187627-98-0), für die Bewertung herangezogen, zu der eine subchronische orale Toxizitätsstudie an Ratten gemäß OECD Test Guideline 408 vorliegt (EFSA, 2014). In dieser 90-Tage-Studie erhielten männliche und weibliche Ratten die Prüfsubstanz über das Futter in Dosierungen von 0, 100, 300 und 1 000 mg/kg KG/d. Bei den höheren Dosierungen (300 und 1 000 mg/kg) wurden dosisabhängige Veränderungen im klinisch-chemischen Profil beobachtet, darunter erhöhte Cholesterin- und Kaliumwerte bei männlichen Tieren sowie ein leichter Anstieg des Methämoglobins bei weiblichen Tieren bei 1 000 mg/kg. Diese Veränderungen waren nach einer Erholungsphase vollständig reversibel. Zusätzlich zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine signifikante Erhöhung des relativen Lebergewichts bei 300 und 1 000 mg/kg KG/d, wobei jedoch keine histopathologischen Veränderungen in der Leber oder anderen Organen festgestellt wurden. Beobachtete Enzymveränderungen bei weiblichen Tieren, wie eine Verminderung der Alanin- und Aspartat-Transaminasen, wurden als nicht toxikologisch relevant eingestuft. Insgesamt wurde auf Grundlage dieser Ergebnisse ein **NOAEL von 100 mg/kg KG/d** abgeleitet (EFSA, 2014). Dieser Wert wurde von der EFSA (2014) als geeigneter Referenzpunkt für die Bewertung des Aromastoffs FL-No. 16.123 (WS-12) im Rahmen eines Read-Across herangezogen.

Der von der EFSA abgeleitete NOAEL wurde im vorliegenden Bewertungsrahmen nicht im Detail auf seine Plausibilität geprüft. Auf die Originalstudie besitzt das BfR keinen Zugriff.

Zur besseren Übersicht fasst Anhang 1 dieser Stellungnahme (siehe unten) die Kühlstoffe einschließlich der zur Ableitung der jeweiligen NOAEL herangezogenen Studien zusammen.

### **3.1.3 Expositionsschätzung und -bewertung**

Zur Abschätzung der Exposition gegenüber Kühlstoffen in E-Zigaretten wurden die im EU-CEG hinterlegten Konzentrationsangaben systematisch ausgewertet. Grundlage der Analyse

<sup>11</sup> <https://chem.echa.europa.eu/100.148.889/dossier-list/reach/dossiers/active?searchText=68489-09-8> abgerufen am 09.08.2025

bildete eine umfassende Recherche des BVL, bei der die relevanten Einträge zu Kühlstoffen identifiziert und hinsichtlich ihrer Häufigkeit und Konzentrationen ausgewertet wurden. Dabei wurden insgesamt 144 884 Produkte erfasst, die mindestens einen oder eine Mischung von Kühlstoffen enthalten. Für die verschiedenen Kühlstoffe wurde die Anzahl der Produkte in unterschiedlichen Konzentrationsbereichen (in mg/ml) bestimmt. Zusätzlich wurden der Minimalwert, Maximalwert, Mittelwert, Median sowie die Standardabweichung der deklarierten Konzentrationen ermittelt.

Bei der Auswertung der Einzelstoffe wurden fehlerhafte Datensätze, bei denen die gemeldeten Konzentrationen 100 mg/ml überschritten, als Eingabefehler gewertet und ausgeschlossen. Diese Werte wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Für die Berechnung der Exposition wurde jeweils das 95. Perzentil herangezogen. Die Berechnung der entsprechenden Konzentrationen erfolgte dabei unter Annahme einer Normalverteilung, wobei das 95. Perzentil über die Formel

$$95.\text{ Perzentil} = \text{Mittelwert} + (1,645 \times \text{Standardabweichung})$$

berechnet wurde. Es wurde das 95. Perzentil der Konzentrationsverteilung herangezogen, um konservative, aber realistische Einsatzmengen der Kühlstoffe abzubilden, ohne sich auf extreme Ausreißer zu stützen.

Für die Expositionsabschätzung wurden drei unterschiedliche Konsummengen an E-Liquids berücksichtigt, um die Bandbreite des Nutzerverhaltens abzudecken:

- 1 ml/d (geringe Konsummenge)
- 5 ml/d (moderate Konsummenge)
- 40 ml/d (hohe Konsummenge)

Diese Auswahl basiert auf verschiedenen Studien, die in den USA und Europa – darunter auch in Deutschland – durchgeführt wurden (BfR, 2025). In einer US-amerikanischen Studie mit 91 Teilnehmenden lag der durchschnittliche E-Liquid-Konsum bei 6,3 ml/d (Tillery et al., 2023). Eine griechische Studie mit 309 Personen ergab einen Durchschnittskonsum von 5,1 ml/d (Diamantopoulou et al., 2019). Eine weitere Untersuchung aus Maryland zeigte bei ausschließlichen E-Zigarettennutzern einen mittleren Tageskonsum von 7,6 ml, mit Extremwerten von bis zu 240 ml pro Woche (Aherrera et al., 2020). In einer in Deutschland durchgeföhrten Studie wurde bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen ein durchschnittlicher Tageskonsum von 2,1 ml bei Einwegprodukten und 4,6 ml bei wiederaufladbaren Geräten festgestellt; der maximale Tagesverbrauch betrug dabei bis zu 40 ml (Gali et al., 2022). Diese Daten rechtfertigen die o. g. Annahme für Szenarien mit niedrigem, mittlerem und hohem Konsum.

Die tägliche Exposition (mg/d) wurde für jeden Stoff auf Grundlage seines 95. Perzentils (bezüglich der Konzentrationsverteilung in den Liquids) und der jeweiligen Konsummenge berechnet (s. Tabelle 2).

**Tabelle 2: Geschätzte tägliche inhalative Aufnahme (mg/m<sup>3</sup> Atemluft/d) bei verschiedenen E-Liquid-Konsummengen**

Stoff	95. Perzentil (mg/ml)	Aufnahme bei 1 ml/Tag Konsum (mg/m <sup>3</sup> pro Tag)	Aufnahme bei 5 ml/Tag Konsum (mg/m <sup>3</sup> pro Tag)	Aufnahme bei 40 ml/Tag Konsum (mg/m <sup>3</sup> pro Tag)
Isopulegol / Coolact P	2.63	0.13	0.66	5.27
Menthylacetat	7.92	0.40	1.98	15.84
L-Menthyllactat / Frescolat ML	12.58	0.63	3.14	25.15
Menthol	26.26	1.31	6.56	52.51
Coolact 10	1.01	0.05	0.25	2.02
Menthon	14.02	0.70	3.51	28.04
Frescolat MGA	3.86	0.19	0.96	7.71
Eucalyptol	4.76	0.238	1.19	9.51
WS-12	12.50	0.63	3.13	25.00

Die Umrechnung zur inhalativen Dosis basiert auf einem Atemvolumen von 20 m<sup>3</sup>/Person für 24 h.

Dabei wurde jeder Stoff einzeln bewertet, nicht als Bestandteil eines Gemisches. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass viele Produkte mehrere Kühlstoffe kombiniert enthalten, was zu einer kumulativen Erhöhung der Gesamtexposition führen kann. Beispielsweise wurden in der EU-CEG-Datenbank einige Produkte gemeldet, die Kombinationen von bis zu 8 dieser Kühlstoffe enthalten. So wird z. B. Menthol in über 44 201 der gemeldeten E-Zigaretten verwendet. In 13 233 Fällen wurde Menthol allein eingesetzt, während es in den restlichen Fällen mit weiteren Kühlstoffen kombiniert vorkam. In 18 884 Produkten wird Menthol zusammen mit einem weiteren Kühlstoff eingesetzt. In 7 225 Produkten sind zwei weitere Kühlstoffe enthalten (insgesamt also drei Kühlstoffe einschließlich Menthol). In 3 176 Produkten wird Menthol mit drei weiteren Kühlstoffen kombiniert. In 1 059 Produkten sind vier zusätzliche Kühlstoffe enthalten, in 553 Produkten fünf, in 68 Produkten sechs und in 3 Produkten sogar sieben weitere Kühlstoffe. Allerdings wird hier die Exposition auf der Grundlage der einzelnen Verbindungen und nicht auf der Grundlage möglicher Mischungen berechnet.

### 3.1.4 Risikocharakterisierung

In dieser Risikobewertung werden unterschiedliche für mindestens erforderlich gehaltene MOE-Werte (Minimalwerte des MOE) in Abhängigkeit von der Dauer der zugrundeliegenden toxikologischen Studien berücksichtigt, um Unsicherheiten bei der Extrapolation auf eine chronische Exposition angemessen abzudecken (ECHA, 2012a; EFSA, 2012a). So wurde beispielsweise für den Stoff L-Menthyllactat (Frescolat ML) ein kritischer MOE von 600 verwendet, um den Unsicherheitsfaktor von 6 für die Übertragung von Ergebnissen einer 28-tägigen subakuten Studie auf eine chronische Exposition zu berücksichtigen und mögliche Langzeitwirkungen angemessen abzudecken (ECHA, 2012a). Auch für Frescolat MGA, L-Menthyllactat / Frescolat ML und Eucalyptol, deren Bewertung auf subakuten Studien beruht, wurde entsprechend ein kritischer MOE von 600 angesetzt. Für Stoffe mit subchronischer Studiendauer (z. B. WS-12, Isopulegol, Coolact 10) wurde ein kritischer MOE von 200 gewählt, entsprechend einem Unsicherheitsfaktor von 2 für die Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition. Für Menthol existiert eine chronische Studie über 103 Wochen, die für Menthon und Menthylacetat im Rahmen eines Read-Across Ansatzes verwendet wurde. Da es sich um eine chronische Studie handelt, wurde sowohl für Menthol als auch für Menthon und Menthylacetat ein kritischer MOE von 100 angewendet, wie er typischerweise für die Bewertung einer lebenslangen Exposition herangezogen wird (s. Tabelle 3).

**Tabelle 3. MOE bei unterschiedlichen Konsummengen (1, 5 und 40 ml/Tag) für verschiedene Kühlstoffe**

Stoff	NOAEL (mg/kg KG/d)	NOAEC (mg/m <sup>3</sup> /d)	MOE bei 1 ml /d	MOE bei 5 ml/d	MOE bei 40 ml /d	Kritischer MOE
Isopulegol / Coolact P	38	33.04	254	50	6	200
Menthylacetat	375	326.09	815	165	21	100
L-Menthyllactat / Frescolat ML	15	13.04	21	4	0.5	600
Menthol	375	326.09	249	50	6	100
Coolact 10	30	26.09	522	104	13	200
Menthon	187	162.61	233	46	6	100
Frescolat MGA	50	43.48	229	45	6	600
Eucalyptol	562.5	489.13	2055	411	51	600
WS-12	100	86.96	138	28	3	200

Die extrapolierte NOAEC (in mg/m<sup>3</sup>/d) wurde aus dem NOAEL (in mg/kg KG/d) unter Annahme einer Atemvolumenrate der Ratte von 1,15 m<sup>3</sup>/kg KG/d berechnet (ECHA, 2012). Der verwendete MOE richtet sich nach der Studiendauer: 100 für chronische, 200 für sub-chronische und 600 für sub-akute Studien. **Fett und farblich unterlegt** dargestellte MOE-Werte liegen unterhalb des jeweiligen kritischen MOE-Wertes und weisen auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko hin.

Um den MOE für die inhalative Exposition zu berechnen, wird der in der oralen Studie ermittelte NOAEL zunächst in eine inhalative NOAEC (No Observed Adverse Effect Concentration) umgerechnet (s. Tabelle 3). Hierbei wurde eine Atemvolumenrate der Ratte von 1,15 m<sup>3</sup>/kg KG/d für eine 24-stündige Exposition angesetzt (ECHA, 2012a). Es wurde davon ausgegangen, dass – wie auch nach oraler Anwendung angenommen – 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar sind.

Bezüglich möglicher schädlicher Effekte der hier bewerteten Kühlstoffe auf die Lunge nach inhalativer Aufnahme können aufgrund fehlender inhalativer Toxizitätsdaten derzeit keine Aussagen getroffen werden.

### Isopulegol / Coolact P

Für die Bewertung des Stoffes Isopulegol zeigt die Risikocharakterisierung mittels MOE, dass bei mittlerer (5 ml/Tag) und hoher Konsummenge (40 ml/Tag) von E-Zigaretten ein mögliches gesundheitliches Risiko, insbesondere im Hinblick auf systemische Effekte auf Leber und Stoffwechsel, besteht. Bei den angenommenen E-Liquid-Konsummengen von 1, 5 und 40 ml/d liegen die berechneten MOE-Werte bei 254, 50 und 6 und damit bei den beiden höheren Konsumniveaus unterhalb der sicherheitsrelevanten Schwelle von 200 (s. Tabelle 3). Die Unterschreitung des MOE deutet darauf hin, dass eine gesundheitliche Gefährdung – insbesondere im Hinblick auf das Immunsystem sowie Leber- und Niereneffekte – nicht ausgeschlossen werden kann, einschließlich potenzieller chronischer Auswirkungen.

## **Methylacetat**

Für die Bewertung von Methylacetat zeigt die Risikocharakterisierung mittels MOE, dass bei hohem Gebrauch von E-Liquids ein gesundheitliches Risiko nicht ausgeschlossen werden kann. Die berechneten MOE-Werte bei einem angenommenen Konsum von 1, 5 und 40 ml E-Liquid pro Tag betragen 815, 165 und 21 (s. Tabelle 3). Damit liegt insbesondere der Wert bei hohem Konsum deutlich unterhalb der sicherheitsrelevanten Schwelle von 100. Die Unterschreitung des MOE deutet darauf hin, dass eine gesundheitliche Gefährdung, insbesondere im Hinblick auf mögliche Effekte auf die Nebennieren sowie Magen und Milz, nicht ausgeschlossen werden kann, einschließlich potenzieller chronischer Effekte.

## **L-Menthyllactat / Frescolat ML**

Da für L-Menthyllactat keine *In-vivo*-Daten vorliegen, wurde zur toxikologischen Bewertung in der vorliegenden Stellungnahme auf einen Read-Across-Ansatz zu einer strukturell verwandten Verbindung zurückgegriffen. Für die Bewertung von L-Menthyllactat zeigt die Risikocharakterisierung mittels MOE, dass bei allen betrachteten Konsumniveaus von E-Liquids ein mögliches gesundheitliches Risiko besteht. Die berechneten MOE-Werte liegen bei einem angenommenen E-Liquid-Verbrauch von 1, 5 und 40 ml pro Tag bei 21, 4 und 0,5 und damit deutlich unterhalb des Sicherheitsmarge von 600 (s. Tabelle 3). Die Unterschreitung des MOE deutet darauf hin, dass eine gesundheitliche Gefährdung, insbesondere in Bezug auf Effekte auf Leber und Niere, bereits bei niedriger Exposition nicht ausgeschlossen werden kann, einschließlich möglicher chronischer Wirkungen.

## **Menthol**

Für die Bewertung von Menthol zeigt die Risikocharakterisierung mittels MOE, dass bei mittlerem und hohem Gebrauch von E-Liquids ein gesundheitliches Risiko nicht ausgeschlossen werden kann. Die berechneten MOE-Werte bei einem täglichen Konsum von 1, 5 und 40 ml E-Liquid liegen bei 249, 50 bzw. 6. Der MOE von 100 wird somit nur beim niedrigsten Konsumniveau überschritten. Eine Gesundheitsgefahr durch Reizwirkungen auf die Atemwege (z. B. Tracheitis, Pneumonitis), zentralnervöse Effekte (wie Apathie und Koordinationsstörungen) sowie mögliche Leberveränderungen (z. B. erhöhte Lebergewichte) und immunmodulatorische Effekte lässt sich nicht ausschließen.

## **Coolact 10**

Für die Bewertung von Coolact 10 zeigt die Risikocharakterisierung mittels MOE, dass bei mittlerem und hohem Gebrauch von E-Liquids ein gesundheitliches Risiko nicht ausgeschlossen werden kann. Die berechneten MOE bei einem täglichen Konsum von 1, 5 und 40 ml E-Liquid bei 522, 104 bzw. 13. Der MOE von 200 wird somit nur beim niedrigsten Konsumniveau überschritten. Ab einem Konsum von 5 ml/Tag deutet der MOE auf ein potenzielles gesundheitliches Risiko, insbesondere im Hinblick auf Effekte an Leber und Niere, hin.

## **Menthon**

Für die Bewertung von Menthon zeigt die Risikocharakterisierung mittels MOE, dass bei mittlerem und hohem Gebrauch von E-Liquids ein gesundheitliches Risiko besteht. Die berechneten MOE bei einem täglichen Konsum von 1, 5 und 40 ml E-Liquid liegen bei 233, 46 bzw. 6. Der MOE von 100 wird somit nur beim niedrigsten Konsumniveau überschritten. Ab einem Konsum von 5 ml/Tag deutet der MOE auf ein potenzielles gesundheitliches Risiko hin.

Eine Gesundheitsgefahr kann, insbesondere im Hinblick auf Effekte an Leber, Nieren, Milz und Gehirn, beim Unterschreiten des MOE-Referenzwertes (Tabelle 3) nicht ausgeschlossen werden.

### **Frescolat MGA**

Für die Bewertung von Frescolat MGA zeigt die Risikocharakterisierung mittels MOE, dass schon bei geringem Gebrauch von E-Liquids ein gesundheitliches Risiko nicht ausgeschlossen werden kann. Es ergeben sich bei einem täglichen Konsum von 1, 5 und 40 ml E-Liquid MOE-Werte von 229, 45 bzw. 6. Der kritische MOE-Wert von 600 wird somit bereits bei einem täglichen Konsum von 1 ml/Tag unterschritten. Ab dieser Menge weist der MOE auf ein potenzielles gesundheitliches Risiko hin. Eine Gesundheitsgefahr kann, insbesondere im Hinblick auf Effekte an Leber und Niere, nicht ausgeschlossen werden.

### **Eucalyptol**

Für die Bewertung von Eucalyptol (1,8-Cineol) zeigt die Risikocharakterisierung mittels MOE, dass bei mittlerem und hohem Gebrauch von E-Liquids ein gesundheitliches Risiko nicht ausgeschlossen werden kann. Es ergeben sich bei einem täglichen Konsum von 1, 5 und 40 ml E-Liquid MOE-Werte von 2 055, 411 bzw. 51. Für diesen Stoff wird ein MOE von 600 herangezogen. Nur bei einer Verbrauchsmenge von 1 ml/d wird dieser MOE von 600 überschritten. Ab einem Konsum von 5 ml/d deutet der MOE auf ein potenzielles gesundheitliches Risiko hin. Eine Gesundheitsgefahr kann, insbesondere im Hinblick auf Effekte an Leber und Niere, nicht ausgeschlossen werden.

### **WS-12**

Da für WS-12 keine *In-vivo*-Daten vorliegen, wurde zur toxikologischen Bewertung in der vorliegenden Stellungnahme auf einen Read-Across-Ansatz der EFSA zu einer strukturell verwandten Verbindung zurückgegriffen. Für die Bewertung von WS-12 zeigt die Risikocharakterisierung mittels MOE, dass bei allen betrachteten Konsumniveaus von E-Liquids ein mögliches gesundheitliches Risiko besteht. Es ergeben sich bei einem täglichen Konsum von 1, 5 und 40 ml E-Liquid MOE-Werte von 138, 28 bzw. 3. Für diesen Stoff wird ein MOE-Referenzwert von 200 herangezogen. Ab einer Verbrauchsmenge von 1 ml/d wird dieser MOE von 200 unterschritten. Bereits ab einem Konsum von 1 ml/d deutet der MOE-Ansatz auf ein potenzielles gesundheitliches Risiko hin. Eine Gesundheitsgefahr kann, insbesondere im Hinblick auf Auswirkungen auf den Leberstoffwechsel und das Blutbild, nicht ausgeschlossen werden.

## **3.2 Handlungsrahmen, Empfehlung von Maßnahmen**

Die vorliegenden Ergebnisse der Risikobewertung deuten auf gesundheitliche Bedenken bei der Verwendung von Kühlstoffen in E-Zigaretten hin, insbesondere bei regelmäßiger oder erhöhtem Konsum.

Die ersatzweise Verwendung von Studien mit oraler Aufnahme erlaubt gegenwärtig keine Aussagen über spezifische, nur bei Inhalation auftretende Effekte, wie z. B. mögliche lokale Wirkung auf die Lunge.

Im Hinblick auf die hier bewerteten toxikologische Auswirkungen ergibt sich folgendes Bild:

Für die bewerteten Stoffe, mit Ausnahme von Menthylacetat, ergibt sich bereits ab einem durchschnittlichen Konsum von 5 ml E-Liquid pro Tag (mittlere Verbrauchergruppe) gemäß dem MOE-Ansatz ein potenzielles Gesundheitsrisiko. Für Frescolat MGA, L-Menthyllactat und WS-12 ist das bereits ab dem niedrigsten Konsumniveau der Fall.

### 3.2.1 Unsicherheitsbetrachtung

Es ist darauf hinzuweisen, dass die vorliegende Stellungnahme von teils erheblichen Unsicherheiten geprägt ist:

- Es wurde eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt, der vorgegebene Zeitrahmen erlaubte jedoch keine vollständige Analyse im Sinne eines „Systematic Review“. Auch wenn dies für unwahrscheinlich anzusehen ist, besteht daher theoretisch die Möglichkeit, dass für einzelne Stoffe noch weitere Studien mit niedrigeren NOAELs existieren, die bei der Recherche nicht miterfasst wurden.
- Die Ergebnisse wurden auf der Grundlage oraler Studien ermittelt, weil i. d. R. keine Studien mit inhalativer Aufnahme zur Verfügung standen. Es ist nicht möglich zu sagen, inwieweit hierdurch das Risiko der Aufnahme von Kühlstoffen über E-Zigaretten möglicherweise unter- oder überschätzt wurde.
- Für die orale und die inhalative Absorption wurde aufgrund fehlender Daten eine vergleichbare Absorption (je 100 %) angenommen, ECHA empfiehlt für eine konservative Extrapolation von oralen Studien auf die inhalative Route bei unbekannter Absorption bei beiden Routen die Anwendung eines Bewertungsfaktors von 2, das entspricht der konservativen Annahme einer 50%igen oralen und einer 100%igen inhalativen Absorption. Da jedoch laut SwissADME für alle bewerteten Kühlstoffe eine hohe gastrointestinale Absorption vorhergesagt wurde, erscheint die Annahme einer vergleichbaren systemischen Verfügbarkeit sachlich gerechtfertigt. Bei Anwendung des Sicherheitsfaktors würden sich die abgeleiteten MOE reduzieren.
- Als Ausgangspunkt für die Risikobewertung (Point of Departure, PoD) wurden in der Regel NOAEL-Werte verwendet, die nicht die ganze Dosis-Wirkungs-Information einer Studie widerspiegeln und somit mit größerer (und intransparenter) Unsicherheit behaftet sind als beispielsweise eine sog. Benchmarkdosis (BMD) bzw. deren unterstes Konfidenzlimit (BMDL).
- Das BfR hat keine eigene Auswertung aller dieser Stellungnahme zugrundeliegenden Studien vorgenommen, da dies bei der Anzahl der Studien nicht möglich war. Es wurde zumeist auf Auswertungen Dritter (wie z. B. der EFSA) zurückgegriffen, ohne dass diese im Detail überprüft werden konnten. Für den Effekt der α 2u-Globulinnephropathie in männlichen Ratten gilt insbesondere, dass dieser oft als nicht humanrelevant angesehen wird, sofern dieser Mechanismus als Ursache für die entsprechenden Beobachtungen in der Histopathologie aktiv bestätigt wurde (vgl. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582120/table/ch1.tab10/>). Da dies im vorliegenden Fall nicht klar dokumentiert wurde, wurden die entsprechenden Nierenschäden hier mit herangezogen, was aber zu einer Überschätzung des Risikos geführt haben könnte.
- Der verwendete Risikobewertungsansatz nimmt eine kontinuierliche Verteilung der Tagesdosis über den gesamten Tag an, während die Aufnahme über E-Zigaretten ungleichmäßig über die Wachphase des Tages erfolgt. Dies könnte für Effekte, deren Stärke durch die maximal erreichte Blutkonzentration bestimmt wird ( $C_{max}$ -abhängige Effekte), zu einer Unterschätzung des Risikos geführt haben.

- Der Vergleich mit einem kritischen MOE-Wert stellt ein etabliertes Konzept der Risikobewertung im Bereich der Lebensmittel- und Bedarfsgegenständesicherheit dar. Bei einer Unterschreitung lässt sich aber nicht mit Sicherheit sagen, ob und in welchem Ausmaß wirklich ein relevantes Risiko besteht. Insofern sollten die hier vorgelegten Ergebnisse eher als Indikator für einen möglichen weiteren Handlungsbedarf angesehen werden.
- Da Kühlstoffe in E-Zigaretten nicht isoliert, sondern in Kombination miteinander sowie mit weiteren Aromastoffen und Inhaltsstoffen inhaliert werden, sind potenzielle additive oder synergistische Effekte nicht auszuschließen. Obwohl die in dieser Stellungnahme bewerteten Stoffe einzeln anhand ihrer spezifischen NOAEL-Werte beurteilt wurden, kann bei einer Gesamtbetrachtung der ermittelten Konzentration aller Kühlstoffe im Gemisch (50 mg/ml im 95. Perzentil) in Verbindung mit den drei betrachteten Konsummengen (1, 5 bzw. 40 ml/Tag) ein gesundheitliches Risiko nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass einige dieser Stoffe zusätzlich über Lebensmittel oder andere Verbraucherprodukte aufgenommen werden können, was die Gesamtexposition weiter erhöht. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, in zukünftigen Bewertungen konservative Annahmen für Gemische zu berücksichtigen und die derzeit noch limitierte Datenlage zu additiven und synergistischen Effekten weiter zu verbessern.

### **3.2.2 Festlegung von Expositionsgrenzwerten und Mengenbeschränkungen:**

Angesichts der festgestellten möglichen gesundheitlichen Risiken, vor allem bezüglich der systemischen Toxizität (Schädigung der Leber und Nieren), die von den Stoffen ausgehen können, jedoch insbesondere hinsichtlich der Unterschreitung der MOEs bereits für den mittleren Konsum, rät das BfR von der Verwendung dieser Kühlstoffe in E-Liquids ab. Weitere mögliche Expositionsquellen, etwa aus dem Lebensmittel- und Kosmetikbereich, wurden bei dieser Risikobewertung nicht berücksichtigt, diese könnten die berechneten MOE allerdings weiter verringern.

#### Weitere Aspekte

**Attraktivität:** Die aktuelle Forschung liefert klare Hinweise darauf, dass der Einsatz von Kühlstoffen in E-Zigaretten das Konsumverhalten und die Attraktivität dieser Produkte erheblich beeinflussen kann (Leventhal et al., 2023; Tackett et al., 2025). Studien und Marktanalysen deuten darauf hin, dass vor allem Jugendliche und junge Erwachsene gezielt Produkte mit intensiven Kühlwirkungen bevorzugen, was eine gezielte Ansprache dieser Zielgruppe durch die Hersteller vermuten lässt. Dies kann einen Risikofaktor für den Einstieg in den Nikotinkonsum darstellen und ist daher als besonders kritisch zu betrachten.

**Weitere potenzielle Kühlstoffe:** Zusätzlich zu den hier bewerteten Kühlstoffen existieren weitere Stoffe mit kühler Wirkung, die potenziell in E-Zigaretten verwendet werden könnten oder bereits experimentell eingesetzt werden. Diese wurden in der vorliegenden Bewertung jedoch nicht berücksichtigt, da entweder keine belastbaren Expositionsdaten oder keine ausreichenden toxikologischen Informationen verfügbar sind. Ein Beispiel ist Iciliin (CAS-Nr. 36945-98-9), ein synthetischer, hochpotenter TRPM8-Agonist. Iciliin erzeugt eine ausgeprägte und langanhaltende Kälteempfindung, die die Wirkung von Menthol deutlich übertreffen kann. Chemisch gehört Iciliin zu den Flavon-Derivaten und unterscheidet sich strukturell erheblich von Menthol-basierten Verbindungen. Derzeit sind keine verlässlichen toxikologischen Studien oder Expositionsdaten für Iciliin in E-Zigaretten verfügbar. Ein

weiteres Beispiel ist WS-27 (N-Ethyl-2,2-diisopropylbutanamid, CAS 51115-70-9), ein synthetisches Amidderivat mit ausgeprägten kühlenden Eigenschaften, das in E-Liquids als geruchloser Kältereizverstärker eingesetzt wird. Die vorliegenden toxikologische Daten sind begrenzt. Laut Daten aus dem EU-CEG-System wird WS-27 bereits in mindestens 167 verschiedenen E-Zigarettenprodukten verwendet. Monomenthylsuccinat / Physcool (CAS 77341-67-4) oder p-Menthan-3,8-diol / PMD-38 / Coolact 38D (CAS 42822-86-6) sind weitere Kühlstoffe, die in E-Liquids vorkommen. Auch diese Substanzen können aufgrund fehlender Daten derzeit nicht toxikologisch bewertet werden.

Carvon (CAS Nr. 6485-40-1) und Krauseminzöl (CAS Nr. 8008-79-5) sowie ihre Isomere können in E-Zigaretten verwendet werden, stehen jedoch laut ECHA als zukünftige Einträge in Anhang VI der CLP-Verordnung zur Diskussion. Die Einstufungs- und Kennzeichnungsvorschläge zu beiden Stoffen befinden sich z. Zt. in der Konsultationsphase. Beide Stoffe wurden von Registranten als hautsensibilisierend (H317), reproduktionstoxisch Kategorie 2 (H361d), aspirationsgefährlich (H304) und umweltschädlich eingestuft (Carvon als Aquatic Chronic 3 (H412) und Krauseminzöl als Aquatic Chronic 2 (H411)).

#### Weitere Informationen zu E-Zigarette auf der BfR-Webseite

Gesundheitliche Bewertung von E-Zigaretten

Überblickseite

E-Zigarette – Alles andere als harmlos

Fragen und Antworten des BfR

E-Zigarette: Chemikalien-Dampf mit ungeklärten Langzeitfolgen

Zum BfR-Podcast

BfR-Wissenscomic „Was sagt die Wissenschaft?“

Zum Comic E-Zigarette

## 4 Referenzen

Aherrera A., Aravindakshan A., Jarmul S., Olmedo P., Chen R., Cohen J.E., Navas-Acien A., and Rule A.M. (2020): E cigarette use behaviors and device characteristics of daily exclusive e cigarette users in Maryland: Implications for product toxicity. *Tobacco Induced Diseases* 18. DOI: 10.18332/tid/128319

Andersen P.H. and Jensen N.J. (1984): Mutagenic investigation of peppermint oil in the Salmonella/mammalian-microsome test. Mutation Research 138 (1), 17-20. DOI: 10.1016/0165-1218(84)90080-6

Api, Belsito D., Botelho D., Bruze M., Burton G.A., Jr., Cancellieri M.A., Chon H., Dagli M.L., Dekant W., Deodhar C., Fryer A.D., Jones L., Joshi K., Kumar M., Lapczynski A., Lavelle M., Lee I., Liebler D.C., Moustakas H., Muldoon J., Penning T.M., Ritacco G., Romine J., Sadekar N., Schultz T.W., Selechnik D., Siddiqi F., Sipes I.G., Sullivan G., Thakkar Y., and Tokura Y. (2024a): Update to RIFM fragrance ingredient safety assessment, mentyl acetate (isomer unspecified), CAS registry number 16409-45-3. Food and Chemical Toxicology 189 Suppl 1, 114553. DOI: 10.1016/j.fct.2024.114553

Api A., Bartlett A., Belsito D., Botelho D., Bruze M., Bryant-Freidrich A., Burton G.A., Jr., Cancellieri M.A., Chon H., Dagli M.L., Dekant W., Deodhar C., Farrell K., Fryer A.D., Jones L., Joshi K., Lapczynski A., Lavelle M., Lee I., Moustakas H., Muldoon J., Penning T.M., Ritacco G., Sadekar N., Sember I., Schultz T.W., Siddiqi F., Sipes I.G., Sullivan G., Thakkar Y., and Tokura Y. (2024b): Update to RIFM fragrance ingredient safety assessment, l-mentyl D-lactate, CAS registry number 59259-38-0. Food and Chemical Toxicology 192 (Suppl.\_1), 114770. DOI: 10.1016/j.fct.2024.114770

Api A.M., Bartlett A., Belsito D., Botelho D., Bruze M., Bryant-Freidrich A., Burton G.A., Cancellieri M.A., Chon H., Dagli M.L., Dekant W., Deodhar C., Farrell K., Fryer A.D., Jones L., Joshi K., Lapczynski A., Lavelle M., Lee I., Moustakas H., Muldoon J., Penning T.M., Ritacco G., Sadekar N., Sember I., Schultz T.W., Siddiqi F., Sipes I.G., Sullivan G., Thakkar Y., and Tokura Y. (2024c): RIFM fragrance ingredient safety assessment, d,l-menthone 1,2-glycerol ketal, CAS Registry Number 63187-91-7. Food and Chemical Toxicology 189. DOI: 10.1016/j.fct.2024.114758

Api A.M., Bartlett A., Belsito D., Botelho D., Bruze M., Bryant-Freidrich A., Burton G.A., Cancellieri M.A., Chon H., Dagli M.L., Dekant W., Deodhar C., Farrell K., Fryer A.D., Jones L., Joshi K., Lapczynski A., Lavelle M., Lee I., Moustakas H., Muldoon J., Penning T.M., Ritacco G., Sadekar N., Sember I., Schultz T.W., Siddiqi F., Sipes I.G., Sullivan G., Thakkar Y., and Tokura Y. (2024d): Update to RIFM fragrance ingredient safety assessment, eucalyptol, CAS Registry Number 470-82-6. Food and Chemical Toxicology 183. DOI: 10.1016/j.fct.2024.114439

Api A.M., Belsito D., Botelho D., Bruze M., Burton G., Cancellieri M.A., Chon H., Dagli M.L., Dekant W., Deodhar C., Fryer A.D., Jones L., Joshi K., Kumar M., Lapczynski A., Lavelle M., Lee I., Liebler D.C., Moustakas H., Na M., Penning T.M., Ritacco G., Romine J., Sadekar N., Schultz T.W., Selechnik D., Siddiqi F., Sipes I.G., Sullivan G., Thakkar Y., and Tokura Y. (2023): RIFM fragrance ingredient safety assessment, menthone, CAS Registry Number 10458-14-7. Food and Chemical Toxicology 182. DOI: 10.1016/j.fct.2023.114046

Behar R.Z., Luo W., McWhirter K.J., Pankow J.F., and Talbot P. (2018): Analytical and toxicological evaluation of flavor chemicals in electronic cigarette refill fluids. Scientific Reports 8 (1), 8288. DOI: 10.1038/s41598-018-25575-6

BfR (2025): Kühlstoffe in E-Zigaretten sind schlecht erforscht – Gesundheitsschäden möglich, date: 11. April 2025. BfR, Berlin. DOI: 10.17590/20250326-134203-0

Bhatia S.P., McGinty D., Letizia C.S., and Api A.M. (2008): Fragrance material review on isopulegol. Food and Chemical Toxicology 46 (11), S185-S189. DOI: 10.1016/j.fct.2008.06.053

Caldas G.F.R., Limeira M.M.F., Araújo A.V., Albuquerque G.S., Silva-Neto J.D.C., Silva T.G.D., Costa-Silva J.H., Menezes I.R.A.D., Costa J.G.M.D., and Wanderley A.G. (2016): Repeated-doses and reproductive toxicity studies of the monoterpene 1,8-cineole (eucalyptol) in Wistar rats. Food and Chemical Toxicology 97, 297-306. DOI: 10.1016/j.fct.2016.09.020

Corvis Y., Négrier P., Massip S., Leger J.M., and Espeau P. (2012): Insights into the crystal structure, polymorphism and thermal behavior of menthol optical isomers and racemates. Crystengcomm 14 (20), 7055-7064. DOI: 10.1039/c2ce26025e

Diamantopoulou E., Barbouni A., Merakou K., Lagiou A., and Farsalinos K. (2019): Patterns of e-cigarette use, biochemically verified smoking status and self-reported changes in health status of a random sample of vapeshops customers in Greece. Internal and Emergency Medicine 14 (6), 843-851. DOI: 10.1007/s11739-018-02011-1

ECHA (2012a): Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, date: November 2012 ECHA.  
[https://www.echa.europa.eu/documents/10162/17224/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258](https://www.echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258) (last accessed 2025-07-24)

ECHA (2012b): Isopulegol, CAS 89-79-2. ECHA CHEM.  
[https://chem.echa.europa.eu/100.001.764/dossier-view/2c28ad44-c725-41c3-a4bb-6e1bc6732824/IUC5-1de88996-905d-48db-9679-47c7811330ce\\_822ce345-475c-4841-b1af-cfbc617aa18c?searchText=89-79-2](https://chem.echa.europa.eu/100.001.764/dossier-view/2c28ad44-c725-41c3-a4bb-6e1bc6732824/IUC5-1de88996-905d-48db-9679-47c7811330ce_822ce345-475c-4841-b1af-cfbc617aa18c?searchText=89-79-2) (last accessed 2025-07-07)

EFSA (2012a): Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. Efsa Journal 10 (3). DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2579

EFSA (2012b): Scientific Opinion on the safety and efficacy of aliphatic and alicyclic ethers (chemical group 16) when used as flavourings for all animal species. Efsa Journal 10 (11). DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2967

EFSA (2014): Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 304, Revision 1 (FGE.304Rev1): Four carboxamides from Chemical Groups 30. EFSA. Journal E. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3769

EFSA (2016a): Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. Efsa Journal. DOI: 10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006

EFSA (2016b): Safety and efficacy of secondary alicyclic saturated and unsaturated alcohols, ketones, ketals and esters with ketals containing alicyclic alcohols or ketones and esters containing secondary alicyclic alcohols from chemical group 8 when used as flavourings for all animal species. Efsa Journal 14 (6). DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4475

EFSA (2017): Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 57, Revision 1 (FGE.57Rev1): consideration of isopulegone and three flavouring substances evaluated by JECFA (55th meeting). Efsa Journal 15 (3), e04727. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4727

EFSA (2023a): Margin of Exposure. EFSA.

<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/margin-exposure> (last accessed 2025-07-24)

EFSA (2023b): Safety and efficacy of a feed additive consisting of an essential oil from the herbaceous parts of L'Her. (geranium rose oil) for all animal species (FEFANA asbl). Efsa Journal 21 (7). DOI: 10.2903/j.efsa.2023.8161

Gali K., Kastaun S., Pischke C.R., and Kotz D. (2022): Trends and consumption patterns in the use of e-cigarettes among adolescents and young adults in Germany (the DEBRA study). Addictive Behaviors 133. DOI: 10.1016/j.addbeh.2022.107375

Galloway S.M., Armstrong M.J., Reuben C., Colman S., Brown B., Cannon C., Bloom A.D., Nakamura F., Ahmed M., Duk S., Rimpo J., Margolin B.H., Resnick M.A., Anderson B., and Zeiger E. (1987): Chromosome-Aberrations and Sister Chromatid Exchanges in Chinese-Hamster Ovary Cells - Evaluations of 108 Chemicals. Environmental and Molecular Mutagenesis 10, 1-175. DOI: 10.1002/em.2850100502

Gomes-Carneiro M.R., Felzenswalb I., and Paumgartten F.J.R. (1998): Mutagenicity testing of ( $\pm$ )-camphor, 1,8-cineole, citral, citronellal, (-)-menthol and terpineol with the Salmonella/microsome assay. Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 416 (1-2), 129-136. DOI: 10.1016/S1383-5718(98)00077-1

Hänsel R., Keller, K., Rimpler, H., Schneider, G. (1993): Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Bd. 5. Drogen E-O, 5. Auflage. Springer Verlag Berlin Heidelberg

Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K., Speck W., and Zeiger E. (1983): Salmonella Mutagenicity Test-Results for 250 Chemicals. Environmental Mutagenesis 5, 3-&. DOI: 10.1002/em.2860050703

Jäger W., Nasel B., Nasel C., Binder R., Stimpfl T., Vycudilik W., and Buchbauer G. (1996): Pharmacokinetic studies of the fragrance compound 1,8-cineol in humans during inhalation. Chemical Senses 21 (4), 477-480. DOI: 10.1093/chemse/21.4.477

JECFA (1999): Safety evaluation of certain food additives: Prepared by the Fifty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). FAO/WHO,, Geneva. <https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je04.htm>

JECFA (2000): Fifty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. FAO/WHO,, Geneva. <https://www.who.int/publications/i/item/9241208910>

JECFA (2006): Safety evaluation of certain food additives: Prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). FAO/WHO,, Organization W.H. <https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>

JECFA (2012): Safety evaluation of certain food additives FAO/WHO,. Organization W.H., Geneva. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44788/WHO\\_TRS\\_966\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44788/WHO_TRS_966_eng.pdf)

JECFA (2014): Aliphatic and aromatic ethers. FAO/WHO,. (WHO) F.a.A.O.o.t.U.N.F.W.H.O. <https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je16.htm#ref> (last accessed July 7, 2025)

Kristiansen E. and Madsen C. (1995): Induction of protein droplet (alpha<sub>2</sub>μ-globulin) nephropathy in male rats after short-term dosage with 1,8-cineole and l-limonene. Toxicology Letters 80 (1-3), 147-152. DOI: 10.1016/0378-4274(95)03390-7

Leffingwell J.R., D. (2014): Wilkinson Sword Cooling Compounds: From the Beginning to Now. Perfumer & Flavorist 39.

[https://img.perfumerflavorist.com/files/base/allured/all/document/2014/02/pf.PF\\_39\\_03\\_034\\_10.pdf](https://img.perfumerflavorist.com/files/base/allured/all/document/2014/02/pf.PF_39_03_034_10.pdf) (last accessed 2025-07-24)

Leventhal A.M., Tackett A.P., Whitted L., Jordt S.E., and Jabba S. (2023): Ice flavours and non-menthol synthetic cooling agents in e-cigarette products: a review. Tobacco Control 32 (6), 769-777. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2021-057073

MacPherson J. (1925): The toxicology of eucalyptus oil. The Medical Journal of Australia 2, 108-110

Madsen C., Wurtzen G., and Carstensen J. (1986): Short-term toxicity study in rats dosed with menthone. Toxicology Letters 32 (1-2), 147-152. DOI: 10.1016/0378-4274(86)90061-5

Muthumalage T. and Rahman I. (2023): Pulmonary immune response regulation, genotoxicity, and metabolic reprogramming by menthol- and tobacco-flavored e-cigarette exposures in mice. Toxicological Sciences 193 (2), 146-165. DOI: 10.1093/toxsci/kfad033

Nair V., Tran M., Behar R.Z., Zhai S., Cui X., Phandthong R., Wang Y., Pan S., Luo W., Pankow J.F., Volz D.C., and Talbot P. (2020): Menthol in electronic cigarettes: A contributor to respiratory disease? Toxicol Appl Pharmacol 407, 115238. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115238

NTP (1987): Twenty-eight day gavage and encapsulated feed study on 1,8-cineole in B6C3F1 hybrid mice. NTP Chem. no. 15-NTP study nos. 5014-03 and 5014-07. NCTR study nos. 389 and 440NTP (1979): Bioassay of dl-menthol for possible carcinogenicity - CAS No. 89-78-1. NCI-CG-TR-98. National Cancer Institute, National Institutes of Health.

<https://ntp.niehs.nih.gov/publications/reports/tr/tr098> (last accessed 2025-07-24)

NTP (1982): Cytogenetic study of 1,8-cineol in Chinese hamster ovary cell sister chromatid exchange test <https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/genetox/002-01102-0001-0000-7/> (last accessed 2025-07-24)

OECD (2003): Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Report: Menthol. Publications U. <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=463ce644-e5c8-42e8-962d-3a917f32ab90> (last accessed 2025-06-23)

Omaiye E.E., McWhirter K.J., Luo W.T., Tierney P.A., Pankow J.F., and Talbot P. (2019): High concentrations of flavor chemicals are present in electronic cigarette refill fluids. Scientific Reports 9. DOI: 10.1038/s41598-019-39550-2

Paschke M., Tkachenko A., Ackermann K., Hutzler C., Henkler F., and Luch A. (2017): Activation of the cold-receptor TRPM8 by low levels of menthol in tobacco products. Toxicology Letters 271, 50-57. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.02.020

Ramalingam A.R., Kucera C., Srivastava S., Paily R., Stephens D., Lorkiewicz P., Wilkey D.W., Merchant M., Bhatnagar A., and Carll A.P. (2025): Acute and Persistent Cardiovascular Effects of Menthol E-Cigarettes in Mice. Journal of the American Heart Association, e037420. DOI: 10.1161/jaha.124.037420

Roe F.J., Palmer A.K., Worden A.N., and Van Abbe N.J. (1979): Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology* 2 (3), 799-819. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/422936> (last accessed 2025-07-24)

Rosbrook K. and Green B.G. (2016): Sensory effects of Menthol and Nicotine in an E-cigarette. *Nicotine and Tobacco Research* 18 (7), 1588-1595. DOI: 10.1093/ntr/ntw019

Sasaki Y.F., Imanishi H., Ohta T., and Shirasu Y. (1989): Modifying Effects of Components of Plant Essence on the Induction of Sister-Chromatid Exchanges in Cultured Chinese-Hamster Ovary Cells. *Mutation Research* 226 (2), 103-110. DOI: 10.1016/0165-7992(89)90051-1

Satou T., Takahashi M., Kasuya H., Murakami S., Hayashi S., Sadamoto K., and Koike K. (2013): Organ accumulation in mice after inhalation of single or mixed essential oil compounds. *Phytotherapy Research* 27 (2), 306-311. DOI: 10.1002/ptr.4723

SCF (2002): Opinion of the Scientific Committee on Food on eucalyptol, date: 23 April 2002 European Commission, Brussels. [https://food.ec.europa.eu/document/download/200cdc5df58f-444a-b3bd-51feb66ce326\\_en?filename=fs\\_food-improvement-agents\\_flavourings-out126.pdf](https://food.ec.europa.eu/document/download/200cdc5df58f-444a-b3bd-51feb66ce326_en?filename=fs_food-improvement-agents_flavourings-out126.pdf) (last accessed 2025-07-24)

Schaper M. (1993): Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Journal of the American Industrial Hygiene Association* 54 (9), 488-544. DOI: 10.1080/15298669391355017

Stefaniak A.B., LeBouf R.F., Ranpara A.C., and Leonard S.S. (2021): Toxicology of flavoring- and cannabis-containing e-liquids used in electronic delivery systems. *Pharmacology & Therapeutics* 224. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107838

Tackett A.P., Han D.H., Peraza N., Whaley R.C., Mason T., Cahn R., Hong K.R., Pang R.A., Monterosso J., Page M.K., Goniewicz M.L., and Leventhal A.M. (2025): Effects of 'Ice' flavoured e-cigarettes with synthetic cooling agent WS-23 or menthol on user-reported appeal and sensory attributes. *Tobacco Control* 34 (2), 175-182. DOI: 10.1136/tc-2023-058125

Tillery A., Aherrera A., Chen R., Lin J.J.Y., Tehrani M., Moustafa D., Mihalic J., Navas-Acien A., and Rule A.M. (2023): Characterization of e-cigarette users according to device type, use behaviors, and self-reported health outcomes: Findings from the EMIT study. *Tobacco Induced Diseases* 21. DOI: 10.18332/tid/174710

Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) (2014): Workplace Environmental Exposure Level (WEEL) Chemical Assessment for Menthol, Cincinnati, OH, USA. <https://www.tera.org/OARS/Menthol%20WEEL%20FINAL.pdf> (last accessed 2025-07-24)

Valentovic M., Brown K.C., and McGuffey E. (2024): Renal Cytotoxicity of the E-Vaping Flavoring Agent Menthol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 389, 414. DOI: 10.1124/jpet.414.129161

WHO (2016): Advisory note: banning menthol in tobacco products: WHO study group on Tobacco Product Regulation (TobReg). World Health Organization, Geneva. ISBN: 9789241510332. <https://iris.who.int/handle/10665/205928> (last accessed 2025-07-24)

WHO (2021): WHO study group on tobacco product regulation: report on the scientific basis of tobacco product regulation: eighth report of a WHO study group. World Health Organization,, Geneva. ISBN: 9789240022720 (electronic version), 9789240022737 (print version). <https://iris.who.int/handle/10665/341113> (last accessed 2025-07-24)

Wickham R. (2015): How Menthol Alters Tobacco-Smoking Behavior: A Biological Perspective. Yale Journal of Biology and Medicine 88 (3), 279-287.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339211/> (last accessed 2025-07-24)

Wolff G.L. (1987): Twenty-eight day gavage and encapsulated feed study on 1,8-cineole in Fischer 344 rats. NTP chemical no. 15 – NTP experiment nos: 5014-02 (encapsulated) and 5014-06 (gavage). Final report.

Xu Z., Tian Y., Li A.X., Tang J., Jing X.Y., Deng C., Mo Z., Wang J., Lai J., Liu X., Guo X., Li T., Li S., Wang L., Lu Z., Chen Z., and Liu X.A. (2022): Menthol Flavor in E-Cigarette Vapor Modulates Social Behavior Correlated With Central and Peripheral Changes of Immunometabolic Signalings. Frontiers in Molecular Neuroscience 15. DOI: 10.3389/fnmol.2022.800406

**Anhang 1: Übersicht zu Kühlstoffen in E-Zigaretten (bewertete und nicht bewertete) einschließlich der zur Ableitung der jeweiligen NOAELs herangezogenen Studien**

Stoffname	Tiermodell	Studiendauer	In vivo / Read-Across	NOAEL [mg/kg KG/d]	Ableitung NOAEL (Quelle)	Haupteffekte / Bemerkung
Isopulegol / Coolact P	Ratte	90 Tage oral (Futter), OECD TG 408, GLP	In vivo	38	(EFSA, 2017), basierend auf 90-Tage-Studie mit mikrokapsuliertem Isopulegol (20 % Wirkstoff); NOAEL für Testmaterial: 190 mg/kg, entsprechend 38 mg/kg für reines Isopulegol	Nierenschäden ( $\alpha$ 2u-Globulin-Nephropathie) bei männlichen Ratten, verringerte Futteraufnahme, reduzierte Gewichtszunahme, erhöhte Lebergewichte ohne Lebertoxizität
Menthylacetat	Ratte (über Read-Across)	103 Wochen chronisch, oral (Read-across: Menthol), OECD TG 451	Read-Across	375	(EFSA, 2023): NOAEL von Menthol übernommen (375 mg/kg), da Menthylacetat rasch zu Menthol metabolisiert wird (EFSA, 2023). Api et al. (2024a) zeigt ergänzend NOAEL von 150 mg/kg für strukturell verwandte Substanz, wird aber hier nicht verwendet	Keine spezifischen Daten zu Menthylacetat selbst; Read-across begründet durch schnelle Metabolisierung zu Menthol
L-Menthyllactat / Frescolat ML	Ratte (über Read-Across)	28 Tage oral (Read-across auf Menthylhydroxypropylcarbonat), OECD TG 407	Read-Across	15	(Api et al., 2024); <a href="#">ECHA</a>	Histopathologische Nierenschäden (eosinophile Globuli im Tubulusepithel); Lebergewichtszunahmen bei hoher Dosis (reversibel); empfindlichster Endpunkt: Niere (über Read-across)
Menthol	Maus, Ratte	103 Wochen, chronisch, oral (Futter), OECD TG 451	In vivo	375	(EFSA, 2016), basierend auf 103-wöchiger Fütterungsstudie mit Ratten	Leichte Reduktion der Gewichtszunahme; keine behandlungsbedingte Karzinogenität
Coolact 10	Ratte	91 Tage oral (Futter)	In vivo	30	(JECFA, 2006), basierend auf 91-Tage-Fütterungsstudie mit umfassender Toxikologie	Dosisabhängige Leber- und Nierengewichtsveränderungen; hepatozelluläre Veränderungen und eosinophile Einschlüsse ab 200 mg/kg; reduzierte

vorliegende Bewertung

Stoffname	Tiermodell	Studiendauer	In vivo / Read-Across	NOAEL [mg/kg KG/d]	Ableitung NOAEL (Quelle)	Haupteffekte / Bemerkung
						Gewichtszunahme bei hohen Dosen
Menthon	Ratte (über Read-Across)	103 Wochen chronisch, oral (Read-across: Menthol), OECD TG 451	Read-Across	187	(EFSA, 2023): Halbierung des Menthol-NOAELs (375 mg/kg) im Read-Across-Verfahren	Keine spezifischen Daten zu Menthon selbst; Read-across über Menthol
Frescolat MGA	Ratte	28 Tage oral (Gavage), OECD TG 407, GLP	In vivo	50	(JECFA, 2000)	Leber- und Nierengewichtsveränderungen
Eucalyptol	Maus	28 Tage oral, OECD 407, GLP	In vivo	562,5	(EFSA, 2012) (NTP*-Studie, 1987)	Leberhypertrophie; reduzierte Gewichtszunahme; NOAEL basiert auf niedrigster Dosis ohne Effekte in NTP*-Studie
WS-12	Ratte (über Read-Across)	90 Tage oral (Read-Across: N-p-Benzyl-acetonitrilmethan-carbonsäureamid), OECD TG 408	Read-Across	100	(EFSA, 2014), basierend auf subchronischer 90-Tage-Studie mit strukturell verwandtem Stoff	Reversible klinisch-chemische Veränderungen (Cholesterin, Kalium, Methämoglobin); erhöhte Lebergewichte; keine histologischen Leberveränderungen (Read-across)
Bewertet (BfR-Stellungnahme 010/2025)	WS-23	Ratte	14 Wochen oral	In vivo	5	(Bolognesi et al., 2015)
	WS-3	Ratte	28 Tage oral	In vivo	8	(Miyata, 1995)
	WS-5	Ratte	90 Tage oral, OECD TG 408	In vivo	75	(Sundh et al., 2012)
	Ni  Icilin	-	-	-	Keine toxikologischen Informationen verfügbar	Sehr hohe TRPM8-Aktivität, keine Expositionssdaten.

Stoffname	Tiermodell	Studiendauer	In vivo / Read-Across	NOAEL [mg/kg KG/d]	Ableitung NOAEL (Quelle)	Haupteffekte / Bemerkung
WS-27	–	–	–	–	Keine toxikologischen Informationen verfügbar	In E-Zigaretten nachgewiesen (23 mg/mL, 95. Perzentil)
Monomethylsuccinat / Physcool	–	–	–	–	Keine toxikologischen Informationen verfügbar	In E-Zigaretten nachgewiesen (11 mg/mL, 95. Perzentil)
PMD-38 / Coolact 38D	Ratte	28 Tage oral, OECD 407	In-vivo	200	(Api et al., 2016): die Autoren setzten einen NOAEL von 200 mg/kg KG/d als Ausgangspunkt auf Basis einer 28-Tage-Studie fest (unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 3). Der daraus abgeleitete NOAEL für die Bewertung der wiederholten Exposition beträgt 67 mg/kg KG/d.	erhöhter Lebergewichte sowie hämatologischer und klinisch-chemischer Veränderungen. keine Expositionsdaten

\*National Toxicology Program

## Referenzen

- Api A., Bartlett A., Belsito D., Botelho D., Bruze M., Bryant-Freidrich A., Burton G.A., Jr., Cancellieri M.A., Chon H., Dagli M.L., Dekant W., Deodhar C., Farrell K., Fryer A.D., Jones L., Joshi K., Lapczynski A., Lavelle M., Lee I., Moustakas H., Muldoon J., Penning T.M., Ritacco G., Sadekar N., Schember I., Schultz T.W., Siddiqi F., Sipes I.G., Sullivan G., Thakkar Y., and Tokura Y. (2024): Update to RIFM fragrance ingredient safety assessment, l-menthyl D-lactate, CAS registry number 59259-38-0. Food Chem. Toxicol. 192 (Suppl.\_1), 114770. DOI: 10.1016/j.fct.2024.114770
- Api A.M., Belsito D., Bhatia S., Bruze M., Burton G.A., Buschmann J., Calow P., Dagli M.L., Dekant W., Fryer A.D., Kromidas L., La Cava S., Lapczynski A., Liebler D.C., O'Brien D., Parakhia R., Penning T.M., Politano V.T., Ritacco G., Salvito D., Schultz T.W., Shen J., Sipes I.G., Wall B., and Wilcox D.K. (2016): RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-Hydroxy- $\alpha,\alpha,4$ -trimethylcyclohexanemethanol, CAS Registry Number 42822-86-6. Food and Chemical Toxicology 97, S209-S215. DOI: 10.1016/j.fct.2016.10.009
- Bolognesi C., Castle L., Cravedi J.P., Engel K.H., Fowler P., Franz R., Grob K., Gürtler R., Husoy T., Mennes W., Milana M.R., Penninks A., Silano V., Smith A., Poças M.D.T., Tlustos C., Toldra F., Wölflé D., Zorn H., and Materials E.P.F.C. (2015): Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE. 86Rev2): Consideration of aliphatic and arylalkyl amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting). Efsa Journal 13 (1). DOI: 10.2903/j.efsa.2015.3998
- EFSA (2012): Scientific Opinion on the safety and efficacy of aliphatic and alicyclic ethers (chemical group 16) when used as flavourings for all animal species. Efsa Journal 10 (11). DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2967

EFSA (2014): Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 304, Revision 1 (FGE.304Rev1): Four carboxamides from Chemical Groups 30. EFSA. Journal E. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3769

EFSA (2016): Safety and efficacy of secondary alicyclic saturated and unsaturated alcohols, ketones, ketals and esters with ketals containing alicyclic alcohols or ketones and esters containing secondary alicyclic alcohols from chemical group 8 when used as flavourings for all animal species. Efsa Journal 14 (6). DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4475

EFSA (2017): Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 57, Revision 1 (FGE.57Rev1): consideration of isopulegone and three flavouring substances evaluated by JECFA (55th meeting). Efsa Journal 15 (3), e04727. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4727

EFSA (2023): Safety and efficacy of a feed additive consisting of an essential oil from the herbaceous parts of L'Her. (geranium rose oil) for all animal species (FEFANA asbl). Efsa Journal 21 (7). DOI: 10.2903/j.efsa.2023.8161

JECFA (2000): Fifty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO, Geneva. <https://www.who.int/publications/i/item/9241208910>

JECFA (2006): Safety evaluation of certain food additives: Prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Organization W.H. <https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>

Miyata K. (1995): Summary of 28-day repeated dose oral toxicity study of WS-3. Unpublished report to the Flavor Manufacturers Association. Submitted to WHO by the Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States, Washington DC, USA.

Sundh U.B., Binderup M.L., Brimer L., Castle L., Engel K.H., Franz R., Gontard N., Gürtler R., Husoy T., Jany K.D., Leclercq C., Lhuquenot J.C., Marzin D., Mennes W., Milana M.R., Pratt I., Svensson K., Pocas M.D.T., Toldra F., Wölflé D., and Mat E.P.F.C. (2012): Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 94, Revision 1 (FGE. 94Rev1): Consideration of aliphatic amines and amides evaluated in an addendum to the group of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by the JECFA (68th meeting). Efsa Journal 10 (6). DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2747

## Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat (BMELH). Es schützt die Gesundheit der Menschen präventiv in den Tätigkeitsbereichen des Public Health und des Veterinary Public Health. Das BfR berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebens- und Futtermittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.

## Impressum

Herausgeber:

**Bundesinstitut für Risikobewertung**

Max-Dohrn-Straße 8-10  
10589 Berlin  
T +49 30 18412-0  
F +49 30 18412-99099  
[bfr@bfr.bund.de](mailto:bfr@bfr.bund.de)  
[bfr.bund.de](http://bfr.bund.de)

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h. c. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat

USt-IdNr: DE 165 893 448  
V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

**BfR | Risiken erkennen –  
Gesundheit schützen**