

Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: Methanol (Status: „interim“, Stand: 02/2005)

Methanol (auch als Holzgeist bekannt) ist eine klare, farblose, flüchtige und brennbare Flüssigkeit von süßem Geruch. Sie wird in Abbeizmitteln, Flüssigkeiten zur Windschutzscheiben-Wäsche, Fahrzeug-Kraftstoffen und Frostschutzmitteln sowie als industrielles Lösemittel und Ausgangsmaterial für die Herstellung zahlreicher kommerziell bedeutender organischer Verbindungen verwendet. Geringe Mengen Methanol werden im Zuge des normalen Metabolismus im Körper produziert und werden in der ausgeatmeten Luft gefunden.

Methanol wird nach oraler Aufnahme und nach Inhalation rasch resorbiert. Die Aufnahme durch die Haut ist auch beträchtlich. Die akute Toxizität von Methanol variiert in hohem Maße zwischen verschiedenen Spezies, insbesondere aufgrund von Unterschieden im Metabolismus. Nager entwickeln bei sehr hohen inhalierten Konzentrationen sehr viel höhere Methanolkonzentrationen im Blut als Primaten. Primaten akkumulieren größere Mengen des wichtigen toxischen Metaboliten Ameisensäure (im Plasma im Gleichgewicht mit seinem Anion Format zu finden). Primaten sind aufgrund der stärkeren Anreicherung von Format empfindlicher als Nager. Die klinische Erfahrung mit denen, die Methanol verschluckt haben (oftmals in der falschen Annahme, dass sie Ethanol konsumierten) zeigt ausgeprägte Schwankungen in der individuellen Empfindlichkeit sowie schwere, offenkundige Toxizität mit verzögertem Eintritt. Die anfängliche Rauschphase ist der nach Ethanol ähnlich, ist allerdings für gewöhnlich gelinde und vorübergehend und wird im allgemeinen von einer ereignislosen anfänglichen Erholung gefolgt. Die wichtigsten klinischen Konsequenzen entwickeln sich zwischen 6 und 30 Stunden nach der ursprünglichen Exposition.

Die breiten individuellen Schwankungen in der Reaktion sind sehr wahrscheinlich das Resultat individueller Raten der Formatproduktion aus Methanol in der Leber. Personen mit bereits bestehender Lebererkrankung (z.B. Zirrhose) erscheinen oftmals resistent gegenüber einer Methanolvergiftung, weil die Umwandlung von Methanol in Ameisensäure bei ihnen relativ ineffizient ist. Die Anreicherung von Format in Primaten führt zur Depletion der normalen Bikarbonat-Pufferkapazität des Körpers, metabolischer Azidose mit verzögertem Eintritt und Tod mit akutem Zerebralödem, ZNS-Depression und Koma. Die Schwere der Vergiftung und die Prognose des Patienten stehen direkt mit dem Ausmaß der Format- und Laktatbildung in Beziehung, die weitgehend für die metabolische Azidose verantwortlich sind. Bei Opfern, die die anfängliche Phase überleben, kann die Sehkraft stark beeinträchtigt sein und permanente bilaterale Blindheit kann auf Format-induzierte retinale Ödeme, Demyelinisierung der schläfenseitigen Retina, blutige Nekrosen in den Basalganglien und Abblassung des Nervenkopfes folgen. Pankreatitis wurde mit akuten Bauchschmerzen in Verbindung gebracht. Die berufliche Methanolexposition in beengten Bereichen oder in Arbeitsräumen mit unzureichender Lüftung wurden mit wiederkehrender Benommenheit (leichter Rausch), Kopfschmerz, Übelkeit, Schlaflosigkeit, verschwommener oder trüber Sehkraft und Konjunktivitis in Verbindung gebracht. Der verzögerte Eintritt der Symptome, die starke okuläre Degeneration und die metabolische Azidose, die in mit Methanol vergifteten Primaten beobachtet werden, sind bei Nagern nicht festzustellen. Bei letzteren kann Methanol fetotoxische und teratogene Effekte verursachen. Vorläufige Studien liefern einige Hinweise auf entwicklungsschädigende Effekte in Affen.

Die AEGL-1-Werte basieren auf einer Studie, in der Freiwillige für 8 Stunden gegenüber 800 ppm Methanol exponiert wurden (Batterman et al., 1998). Da es sich hierbei um eine pharmakokinetische Untersuchung handelte, wurden die gesundheitlichen Wirkungen nicht formal ausgewertet. In einer persönlichen Mitteilung erklärte der Co-Autor der Studie, Dr. Franzblau, dass manche Versuchspersonen hinsichtlich einzelner Symptome befragt wurden, während andere nur allgemein gefragt wurden, ob sie Symptome hätten und dass während einiger Expositionen die Versuchspersonen möglicherweise gar nicht befragt wurden. Nach Auskunft von Dr. Franzblau, berichtete keine der Versuchspersonen Symptome. NIOSH (1980) und Frederick et al.

(1984) berichteten signifikant erhöhte Häufigkeiten von Kopfschmerzen, Schwindel und verschwommenes Sehen nach beruflicher Exposition gegenüber 1060 ppm (mittlere Konzentration). NIOSH (1981) berichtete Augenreizungen in einem Arbeiter nach Exposition gegenüber 1025 ppm über 25 Minuten. Da eine Konzentration von 1000 ppm bereits als Beschwerdebereich erachtet wurde, wurde die Exposition gegenüber 800 ppm für 8 Stunden aus der Studie von Batterman et al. (1998) als Ausgangspunkt für die AEGL-Ableitung gewählt. Da die lokalen Reizwirkungen durch die Methanolkonzentration in der Luft und nicht durch die methanolkonzentration im Blut bestimmt werden, wurden die AEGL-1-Werte nicht mit Hilfe eines pharmakokinetischen Modells (wie bei AEGL-2 und -3) berechnet, basierend auf der von Batterman et al. (1998) berichteten Methanolkonzentration im Blut von 30,7 mg/l am Ende der Exposition. Vielmehr wurde die Exposition von 800 ppm über 8 Stunden als Basis für die AEGL-1-Ableitung herangezogen. Es wurde ein Faktor von 3 für die Intraspeziesvariabilität angewendet, weil individuelle Variabilität in Bezug auf leichte zentralnervöse Effekte (z.B. Kopfschmerz) vermutlich existiert (obwohl sie auf Basis verfügbarer experimenteller und epidemiologischer Studien nicht exakt quantifiziert werden kann) und weil Bevölkerungsgruppen mit sub-optimalem Folatstatus empfindlicher gegenüber den gesundheitlichen Wirkungen von Methanol sein können. Der Wert wurde für die anderen Expositionsdauern entsprechend der Dosis-Wirkungs-Regressionsgleichung $C^n \times t = k$ skaliert, wobei der Defaultwert von $n=3$ für kürzere Expositionszeiten herangezogen wurde, weil geeignete experimentelle Daten zur Ableitung des Konzentrationsexponenten fehlten. Für den 10-Minuten-AEGL-1-Wert kam der 30-Minuten-Wert zur Anwendung, da keine Studien vorlagen, die die Abwesenheit beträchtlicher Beschwerden (in Bezug auf Reizung) in der Allgemeinbevölkerung, einschließlich empfindlicher Bevölkerungsgruppen, bei 970 ppm (dies wäre der extrapolierte Wert für 10 Minuten) zeigten.

Ein „level of distinct odor awareness“ (LOA) von 8,9 ppm wurde für Methanol auf Basis des von Hellman und Small (1974) berichteten Geruchsschwellenwertes (Wahrnehmung) abgeleitet. Der LOA stellt die Konzentration dar, oberhalb derer für mehr als die Hälfte der exponierten Population die Wahrnehmung einer mindestens deutlichen Geruchsintensität und für etwa 10% der Population die Wahrnehmung einer starken Geruchsintensität vorhergesagt wird. Der LOA soll den mit Chemikalienstörfällen befassten Personen helfen, das öffentliche Bewusstsein einer Exposition aufgrund einer geruchlichen Wahrnehmung zu bewerten.

Die AEGL-2-Werte basieren auf entwicklungstoxischen Effekten. Bei Mäusen verursachte die wiederholte Exposition für 7 Stunden/Tag während der Trächtigkeitstage 6-15 einen dosisabhängigen, signifikanten Anstieg an Zervikalrippen bei 2000 ppm und darüber. Andere Fehlbildungen wie Exenzephalie und Gaumenspalten traten konzentrationsabhängig bei 5000 ppm oder höher auf (Rogers et al., 1993). Die gleiche Art der Fehlbildung wurde nach einer einmaligen Exposition gegenüber 10000 ppm über 7 Stunden festgestellt (keine anderen Konzentrationen getestet; Rogers et al., 1997). In einer weiteren, bislang noch nicht formal publizierten Studie exponierten Rogers und Mitarbeiter (Rogers et al., 1995, abstract; Rogers, 1999, persönliche Mitteilung) Mäuse am 7. Trächtigkeitstag gegenüber verschiedenen Konzentrations-Zeit-Kombinationen. Als empfindlichster Endpunkt erwies sich die Induktion von Zervikalrippen, die bei Konzentrations-Zeit-Produkten ≥ 15000 ppm x h, aber nicht darunter auftraten (d.h. keine Effekte wurden bei 2000 ppm über 5 h, 2000 ppm über 7 Stunden oder 5000 ppm über 2 Stunden beobachtet; die Autoren drückten die Daten nur als CxT-Werte aus). Während 2000 ppm über 7 Stunden somit ein LOEL in der Studie mit wiederholter Exposition war (Rogers et al., 1993), stellte es nach einmaliger Exposition einen NOEL dar. Wenngleich die Studie mit einmaliger Exposition Defizite in der Berichterstattung hatte, war sie doch sehr konsistent mit der gut dokumentierten Studie mit wiederholter Exposition. Es wurde daher als angemessen erachtet, eine Exposition gegenüber 2000 ppm für 7 Stunden als Ausgangspunkt für die AEGL-2-Ableitung zu verwenden. Bei dem NOEL von 2000 ppm bei 7-stündiger Exposition (Rogers et al., 1995, abstract; Rogers, 1999, persönliche Mitteilung) wurde am Expositionsende eine entsprechende Methanolkonzentration im Blut von 487 mg/l gemessen (Rogers et al., 1993). Es wurde ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 10 veranschlagt. Ein Faktor 1 wurde für die Interspe-

ziesvariabilität angesetzt, da für die AEGL-2-Ableitung eine sensitive Spezies getestet wurde und weil durch die Verwendung eines pharmakokinetischen Modells zur Berechnung der Expositionskonzentrationen toxikokinetische Speziesdifferenzen Berücksichtigung fanden. Ein Faktor 10 kam für die Intraspeziesvariabilität zur Anwendung, da zu entwicklungsstoxischen Effekten von Methanol beim Menschen keine Informationen vorliegen und zudem auch für andere Chemikalien die Variabilität in der Empfindlichkeit von Menschen hinsichtlich entwicklungsstoxischer Effekte nicht gut charakterisiert ist. Zudem stellen schwangere Frauen eine Bevölkerungsgruppe mit sub-optimalem Folatstatus dar und könnten daher empfindlicher gegenüber den gesundheitlichen Wirkungen von Methanol sein. Mit einem Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 10 wurde eine Methanolkonzentration im Blut von 48,7 mg/l als Basis für die Berechnung der Expositionskonzentrationen abgeleitet. Die Anwendung eines Unsicherheitsfaktors auf die Methanolkonzentration im Blut wurde vorgezogen, weil die berechneten Expositionskonzentrationen besser in dem Bereich blieben, für den das pharmakokinetische Modell validiert war und weil die Auswirkungen des Methanol-Metabolismus über längere Zeiträume angemessener Berücksichtigung fand. Im Gegensatz dazu hätte die Berechnung von Expositionskonzentrationen, die zu einer Methanolkonzentration im Blut von 487 mg/l führten, mit nachfolgender Anwendung eines Faktors von 10 auf die abgeleiteten Expositionskonzentrationen zu sehr hohen Konzentrationen im ersten Schritt geführt, bei denen eine Sättigung der Abbauewege erfolgen würde. Nach Anwendung des Unsicherheitsfaktors wären die Konzentrationen unterhalb des Sättigungsniveaus, was bedeutet hätte, dass die Methanolwerte am Ende der Exposition für die AEGL-2-Expositionskonzentration-Zeit-Kombinationen variiert hätten. Mittels des pharmakokinetischen Modells von Perkins et al. (1995a) wurden inhalative Expositionskonzentrationen für die entsprechenden Zeiträume berechnet, die zu Methanolkonzentrationen im Blut am Ende der Expositionsdauer von 48,7 mg/l führen. Die berechneten Expositionskonzentrationen wurden als AEGL-2-Werte festgesetzt.

Die AEGL-3-Werte basieren auf Vergiftungen beim Menschen nach oraler Aufnahme. Mehrere Fallberichte (Naraqi et al., 1979; Erlanson et al., 1965; Bennett et al., 1955; Gonda et al., 1978; Meyer et al., 2000) berichteten gemessene Methanolkonzentrationen im Blut sowie die Zeiträume zwischen Vergiftung und Messung. Angesichts der Zeit, die bis zu Probennahme vergangen war und während der ein Teil des Methanol metabolisiert wurde, kann geschlussfolgert werden, dass Spitzenkonzentrationen von Methanol im Blut in allen tödlich verlaufenen Fällen über 1000 mg/l lagen. Basierend auf der umfangreichen klinischen Erfahrung mit Methanolvergiftungen, publizierte die "American Academy of Clinical Toxicology" (AACT, 2002) Richtlinien für die Behandlung von Methanolvergiftungen in der klinischen Praxis. Nach diesen Richtlinien zeigen Spitzenkonzentrationen von Methanol im Blut > 500 mg/l schwere Vergiftungen an, bei denen eine Blutwäsche empfohlen wird. Basierend auf den Erfahrungen beim Menschen wurde eine Spitzenkonzentration von Methanol im Blut von 500 mg/l als Basis für die AEGL-3-Ableitung gewählt. Ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 3 wurde verwendet. Ein Unsicherheitsfaktor von 3 kam für Intraspeziesvariabilität zur Anwendung, da die klinische Erfahrung mit Methanolvergiftungen hauptsächlich auf männlichen Patienten basiert, während für Frauen, Kinder und ältere Personen weitaus weniger Daten vorliegen, und da Bevölkerungsgruppen mit einem sub-optimalem Folatstatus empfindlicher gegenüber den gesundheitlichen Wirkungen von Methanol sein können. Mit einem Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 3 wurde eine Methanolkonzentration im Blut von 167 mg/l als Basis für die Berechnung der Expositionskonzentrationen abgeleitet. Die Anwendung eines Unsicherheitsfaktors auf die Methanolkonzentration im Blut wurde vorgezogen, weil die berechneten Expositionskonzentrationen besser in dem Bereich blieben, für den das pharmakokinetische Modell validiert war und weil die Auswirkungen des Methanol-Metabolismus über längere Zeiträume angemessener Berücksichtigung fand. Im Gegensatz dazu hätte die Berechnung von Expositionskonzentrationen, die zu einer Methanolkonzentration im Blut von 500 mg/l führten, mit nachfolgender Anwendung eines Faktors von 3 auf die abgeleiteten Expositionskonzentrationen zu sehr hohen Konzentrationen im ersten Schritt geführt, bei denen eine Sättigung der Abbauewege erfolgen würde. Mittels des pharmakokinetischen Modells von Perkins et al. (1995a) wurden inhalative Expositionskonzentrationen für die

entsprechenden Zeiträume berechnet, die zu Methanolkonzentrationen im Blut am Ende der Expositionsdauer von 167 mg/l führen. Die berechneten Expositionskonzentrationen wurden als AEGL-3-Werte festgesetzt.

Die abgeleiteten AEGL-Werte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

ZUSAMMENFASSENDE TABELLE DER AEGL-WERTE FÜR METHANOL ^a						
Klassifizierung	10-Minuten	30-Minuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	670 ppm (880 mg/m ³)	670 ppm (880 mg/m ³)	530 ppm (690 mg/m ³)	340 ppm (450 mg/m ³)	270 ppm (350 mg/m ³)	Kein Kopfschmerz oder Augenreizung (Batterman et al., 1998; pers. Mitteilung Franzblau, 1999; 2000; Frederick et al., 1984; NIOSH, 1980; 1981)
AEGL-2 (Schwerwiegende, lang andauernde oder fluchtbehindernde Wirkungen)	11000 ppm ^b (14000 mg/m ³)	4000 ppm (5200 mg/m ³)	2100 ppm (2800 mg/m ³)	720 ppm (940 mg/m ³)	520 ppm (670 mg/m ³)	Keine entwicklungstoxischen Effekte in Mäusen (Rogers et al., 1993; 1995, abstract; 1997; Rogers, 1999, pers. Mitteilung)
AEGL-3 (Letale Wirkungen)	#	14000 ppm (18000 mg/m ³)	7200 ppm (9400 mg/m ³)	2400 ppm (3100 mg/m ³)	1600 ppm (2100 mg/m ³)	Letalität beim Menschen nach oraler Exposition (AACT, 2002)

^a Dermale Aufnahme kann vorkommen; der direkte Hautkontakt mit der Flüssigkeit sollte vermieden werden.

^b Der 10-Minuten AEGL-2-Wert sowie die 30-Minuten und 1-Stunden AEGL-3-Werte sind höher als ein Zehntel der unteren Explosionsgrenze von Methanol in Luft ("lower explosive limit" (LEL) = 55000; LEL/10 = 5500 ppm). Daher sind Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Explosionen erforderlich.

Der 10-Minuten AEGL-3-Wert von 40000 ppm ist höher als die Hälfte der LEL (LEL = 55000 ppm; LEL/2 = 27,500 ppm). Daher sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Explosionen erforderlich.

Literatur

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1993. Methanol toxicity. *American Family Physician* 47, 163-171.

Batterman, S.A., A. Franzblau, J.B. D'Arcy, N.E. Sargent, K.B. Gross and R.M. Schreck, 1998. Breath, urine, and blood measurements as biological exposure indices of short-term inhalation exposure to methanol. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 71, 325-335.

Becker, C.E., 1983. Methanol poisoning. *Journal of Emergency Medicine* 1, 51-58.

Bennett, I., F.H. Cary, G.L. Mitchell and M.N. Cooper, 1953. Acute methyl alcohol poisoning: a review based on experiences in an outbreak of 323 cases. *Medicine* 32, 431-463.

Erlanson, P., H. Fritz, K.-E. Hagstam, B. Liljenberg, N. Tryding and G. Voigt, 1965. Severe methanol intoxication. *Acta Medica Scandinavica* 177, 393-408.

Franzblau, A., 1999. Dr. Alfred Franzblau, University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor, Michigan, personal communication, e-mail dated 14 June 1999.

Franzblau, A., 2000. Dr. Alfred Franzblau, University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor, Michigan, personal communication, e-mail dated 3 October 2000.

Gilger, A.P. and A.M. Potts, 1955. Studies on the visual toxicity of methanol. V. The role of acidosis in experimental methanol poisonings. *American Journal of Ophthalmology* 39, 63-86.

Gonda, A., H. Gault, D. Churchill and D. Hollomby, 1978. Hemodialysis for methanol intoxication. *The American Journal of Medicine* 64, 749-758.

Meyer, R.J., M.E.J. Beard, M.W. Ardagh and S. Henderson, 2000. Methanol poisoning. *New Zealand Medical Journal* 113, 11-13.

Naraqj, S., R.F. Dethlefs, R.A. Slobodniuk, and J.S. Sairere, 1979. An outbreak of acute methyl alcohol intoxication. *Australia and New Zealand Journal of Medicine* 9, 65-68.

Perkins, R.A., K.W. Ward and G.M. Pollack, 1995. A pharmacokinetic model of inhaled methanol in humans and comparison to methanol disposition in mice and rats. *Environmental Health Perspectives* 103, 726-733.

Rogers, J.M., M.L. Mole, N. Chernoff, B.D. Barbee, C.I. Turner, T.R. Logsdon and R.J. Kavlock, 1993. The developmental toxicity of inhaled methanol in the CD-1 mouse, with quantitative dose-response modeling for estimation of benchmark doses. *Teratology* 47, 175-188.

Rogers, J.M., B.D. Barbee and M.L. Mole, 1995. Exposure concentration and time (C x T) relationships in the developmental toxicity of methanol in mice. *Toxicologist* 15, 164 (abstract).

Rogers, J.M. and M.L. Mole, 1997. Critical periods of sensitivity to the developmental toxicity of inhaled methanol in the CD-1 mouse. *Teratology* 55, 364-72.

Rogers, J.M., 1999. US-EPA, National Health and Environmental Effects Research Laboratory, Research Triangle Park, North Carolina, personal communication, letter dated 27 May 1999.