



Richtwerte für Methanol in der Innenraumluft

Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR)

Stoffidentifikation

- Systematischer Name: Methanol
- Synonyme: Methylalkohol, Hydroxymethan
- CLP-Index-Nr.: 603-001-00-X
- EC-Nr.: 200-659-6
- CAS-Nr.: 67-56-1
- Summenformel: CH_4O
- Strukturformel: $\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$

Physikalische und chemische Eigenschaften

Methanol ist eine farblose, flüchtige und entzündbare Flüssigkeit mit einem leicht alkoholischen Geruch. Sie ist vollständig mit Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln mischbar [1].

- Molekulargewicht: 32,04 g/mol
- Schmelzpunkt: $-97,8^\circ\text{C}$
- Siedepunkt: $64,7^\circ\text{C}$
- Dichte: $0,79\text{ g/cm}^3$ (bei 20°C)
- Dampfdruck: 128 hPa (bei 20°C)
- Wasserlöslichkeit: Vollständig mischbar
- Log $P_{\text{Octanol/Wasser}}$: $-0,824$ (bei 19°C)
- Umrechnung (bei 20°C): $1\text{ ml/m}^3 = 1,33\text{ mg/m}^3$,
- $1\text{ mg/m}^3 = 0,75\text{ ml/m}^3$

Vorkommen und Anwendung

Methanol wird in der industriellen Produktion als Ausgangsstoff vieler wichtiger organischer Verbindungen verwendet, wie Formaldehyd, Essigsäure, Methyltertiärbutylether (MTBE), Glykoldimethylether, Methylamin, Methylhalogenide und Methylmethacrylat. Darüber hinaus ist Methanol Bestandteil einer großen

Anzahl von kommerziell erhältlichen Lösungsmitteln und Verbrauchsgütern, einschließlich Farben, Lacken, Verdünnern, Reinigungslösungen, Frostschutzmitteln, Scheibenwaschflüssigkeiten für Autos, Denaturierungsmitteln für Ethanol und Hobby-Klebstoffen. Methanol wird auch direkt als Kraftstoff verwendet, es dient als Ersatz für Benzin in Benzin- und Dieselmischungen. Zudem ist es Bestandteil von Zigarettenrauch, und es kommt natürlicherweise in diversen Lebensmitteln vor [1, 2].

Exposition

Innenraumluft

Menschen atmen ständig geringe Mengen Methanol aus körpereigenen Stoffwechselprozessen ab. Quantitative Angaben aus Deutschland zu den Methanolkonzentrationen in der Raumluft liegen nicht vor. In den Wohn- und Schlafbereichen eines neu errichteten Hauses in Melbourne (Australien) wurden zwei Tage nach der Fertigstellung Methanol-Konzentrationen von $550\text{--}860\text{ }\mu\text{g/m}^3$ in der Innenraumluft gemessen. 246 Tage nach Bauende wurden Methanol-Konzentrationen von $130\text{--}220\text{ }\mu\text{g/m}^3$ gemessen. Die entsprechenden Außenluftwerte betrugen $<5\text{ }\mu\text{g/m}^3$ [3]. In einem Wohnhaus mit Garage in New Jersey (USA) führte die Verwendung von Methanol als Kraftstoff zu einer Konzentration von $1,7\text{ mg/m}^3$ in der Garage, $0,31\text{ mg/m}^3$ in einem angrenzenden Raum und $0,15\text{ mg/m}^3$ im restlichen Haus. Weitere Expositionen können von methanolhaltigen Produkten wie Lacken, Klebstoffen und Waschflüssigkeiten

für Windschutzscheiben herrühren [1, 2, 4]. Früher wurde Methanol auch in Kopierflüssigkeiten verwendet [5]. Zigarettenrauch enthält etwa $180\text{ }\mu\text{g}$ Methanol pro Zigarette [1]. Rauchen kann daher zu einer zusätzlichen Methanol-Belastung in der Innenraumluft führen.

Außenluft

Expositionen gegenüber Methanol aus der Umwelt erfolgen hauptsächlich durch die Umgebungsluft mit Konzentrationen im Bereich von wenigen $\mu\text{g/m}^3$ in ländlichen Gebieten und bis zu $130\text{ }\mu\text{g/m}^3$ in städtischen Gebieten [2].

Nahrungsmittel

Methanol ist in zahlreichen Nahrungsmitteln enthalten, beispielsweise in Obst und Fruchtsäften ($12\text{--}640\text{ mg/l}$, durchschnittlich 140 mg/l), Bier und Wein ($96\text{--}321\text{ mg/l}$), Spirituosen (bis zu 1500 mg/l) und Gemüse ($1,5\text{--}7,9\text{ mg/kg}$). Eine Methanolexposition resultiert auch durch Verwendung des künstlichen Süßstoffs Aspartam und des „Kaltentkeimungsmittels“ Dimethyldicarbonat (DMDC) für Fruchtsäfte. Diese Stoffe setzen Methanol metabolisch im Organismus frei [1, 2, 4].

Toxikokinetik

Etwa 60–85 % des inhalierten Methanols werden über die Lunge des Menschen absorbiert. Orale Exposition führt zu einer schnellen, annähernd vollständigen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt. Studien mit Freiwilligen ergaben eine dermale Absorptionsrate von reinem Metha-

nol von 8,1–11,5 mg/cm²/Stunde. Methanol wird rasch in Organen und Geweben in direktem Verhältnis zu ihrem Wassergehalt verteilt. Die höchsten Konzentrationen wurden im Blut sowie anderen wässrigen Kompartimenten, in der Galle, Urin, Niere, Leber und im Gastrointestinaltrakt gefunden. Geringere Konzentrationen an Methanol wurden im Knochenmark, Fettgewebe, Gehirn und Muskelgewebe nachgewiesen.

Die Metabolisierung von Methanol führt im ersten Schritt zur Bildung von Formaldehyd, das weiter zu Ameisensäure (Formiat) und schließlich zu Wasser und Kohlenstoffdioxid abgebaut wird. Die Oxidation von Formiat ist abhängig von der Anwesenheit von Folsäure als Cofaktor. Es bestehen spezifische Unterschiede zwischen Nagern und Primaten hinsichtlich der Metabolisierung von Methanol. Bei Nagern erfolgt der erste Schritt durch Katalasen-Peroxidasen und die Geschwindigkeit dieses Schritts ist bestimmend für den gesamten Methanolabbau. Hohe Dosen an Methanol führen bei Nagern daher zu einer Anreicherung von Methanol im Blut bzw. im gesamten Körper. Bei Primaten erfolgt der erste Metabolisierungsschritt hingegen durch Alkoholdehydrogenase. Bestimmend für die Geschwindigkeit des Methanolabbaus ist hier nicht der erste Schritt, sondern der letzte zur Umwandlung von Ameisensäure in Kohlendioxid. Bei hohen Methanoldosen kommt es bei Menschen und Affen daher nicht zur Anreicherung von Methanol, sondern von Formiat. Bei Primaten kann bei sehr hohen Methanolbelastungen die Bildung des Formiats die folat-abhängige Oxidation übertreffen, womit eine Akkumulation prinzipiell möglich ist. Die Eliminationshalbwertszeiten bei Primaten und Nagern nach Inhalation oder oraler Exposition liegen im Bereich von ca. 2 bis 3,5 h. Vergleichende toxikokinetische Studien an Affen und Ratten zeigten, dass eine Dosis von 1000 mg/kg innerhalb von 24 h in 75–80 % zu CO₂ metabolisiert wurde. 10–18 % der applizierten Dosis wurden abgeatmet und 6–11 % als Methanol oder Ameisensäure in den Harn ausgeschieden. Methanol wurde auch in der Muttermilch nachgewiesen. Quantitative Angaben liegen hierzu aber nicht vor [1, 6]. Es wird vermutet, dass Methanol endo-

gen durch die Aktivitäten der Darmflora oder durch andere enzymatische Prozesse gebildet wird. Die endogene Produktion beträgt normalerweise 300 bis 600 mg/Tag und führt zu einer Hintergrundbelastung von etwa 0,5 mg/kg KG, welche auch in der Ausatemluft (0,5–500 µg/m³) sowie im Blut (0,25–5,2 mg/l) nachgewiesen werden kann. Auch im Urin wird Methanol mit Hintergrundwerten bis zu 10 mg/l ausgeschieden. Die interne Konzentration von Methanol im menschlichen Körper steigt an, wenn die exogenen Expositionen ausreichend hoch sind, um den Abbau von Methanol zu sättigen [2, 7, 8].

Gesundheitliche Wirkungen

Irritation

Nach inhalativer Exposition von Freiwilligen gegen bis zu 1000 ppm (1330 mg/m³) Methanol wurden keine reizenden Wirkungen berichtet. Wiederholter oder längerer Hautkontakt mit flüssigem Methanol oder Dämpfen führte zu trockener, rauer oder rissiger Haut [1, 6]. Mann et al. (2002) untersuchten lokale Effekte einer Methanolexposition auf das Atemepithel des Menschen an 12 gesunden männlichen Probanden nach 4-stündiger Exposition gegenüber 20 oder 200 ppm (26,6 bzw. 266 mg/m³). Die niedrigere Exposition diente als interne Kontrolle. Exposition gegen 266 mg Methanol/m³ bewirkte gegenüber 26,6 mg/m³ leichte, aber statistisch signifikante Anstiege von Interleukin-1 β und Interleukin-8. Andere immunologische Parameter sowie die Häufigkeit subjektiver Reizsymptome waren unverändert. Die Autoren werteten die Ergebnisse als subklinische Reizreaktion [9].

Tests zur sensorischen Reizung an Mäusen ergaben RD50-Werte (50 % respiratory rate decrease-Konzentration, die zu einer 50 %igen Verminderung der Atemfrequenz führt) im Bereich von 33.649 bis 55.214 mg/m³, was auf eine sehr schwache sensorische Reizwirkung hindeutet. Eine gesättigte Methanolatmosphäre (letale Konzentration von > 150.000 mg/m³, Expositionsdauer nicht angegeben) verursachte bei Ratten eine starke Reizung der Schleimhäute und Hornhauttrübung. Die okklusive dermale Exposition von Kanin-

chen mit reinem Methanol bewirkte bei Expositionen bis zu 20 h in einer Studie keine Hautreizung. Eine mäßige Reizwirkung in einer anderen Studie nach 24-stündiger Exposition wurde dem generell entfettenden Effekt von Alkoholen zugeschrieben [2, 6, 10].

Sensibilisierung

In Epikutantests mit Methanol gab es vereinzelte Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung, die durch eine Kreuzreaktion mit Ethanol begründet wurde. In einigen Fällen wurden Hautreaktionen nach dem Konsum alkoholischer Getränke berichtet. Insgesamt wird der Sensibilisierung durch Methanol ein geringer Stellenwert zugeschrieben [1, 6].

Wirkungen bei wiederholter Exposition

In einer älteren, eingeschränkt verlässlichen Industriestudie wurden bei 19 Arbeitern nach einer 9-monatigen bis 2-jährigen Exposition gegenüber 22–25 ppm (29–33 mg/m³) Methanol und 40–45 ppm (96–108 mg/m³) Aceton keine Symptome auf das zentrale Nervensystem oder visuelle Anomalien festgestellt [2]. In anderen älteren Studien wurde von Kopfschmerzen nach Exposition gegenüber bis zu 375 ppm (499 mg/m³) Methanol beim Bedienen von Kopierern berichtet. Sehstörungen oder andere Effekte wurden nicht geschildert. Informationen zur Anzahl der untersuchten Personen und Dauer der Exposition liegen nicht vor [11].

Frederick et al. (1984) untersuchten 66 Lehrhilfskräfte, die wiederholt gegenüber einer Kopierflüssigkeit (99 % Methanol) exponiert waren. Als Kontrollgruppe diente eine Gruppe von 297 Lehrkräften mit keiner oder nur geringer Methanolexposition, von denen 66 als altersangepasste Kontrollen ausgewählt wurden. 15-minütige Luftmessungen im direkten Umfeld von 21 Kopierern ergaben bei Arbeitsplätzen ohne Belüftung mittlere Konzentrationen von 1060 ppm (1409 mg/m³) und zeigten, dass in 15 Fällen die Methanolkonzentrationen über 800 ppm (1064 mg/m³) und der Maximalwert bei 3080 ppm (4096 mg/m³) lagen. Eine zusätzliche dermale Exposition gegenüber mit Methanol

angefeuchtetem Kopierpapier wurde nicht ausgeschlossen. Die Inzidenz von Symptomen, die möglicherweise mit Methanol in Zusammenhang stehen, war bei den Lehrhilfskräften signifikant erhöht. Die Symptome umfassten verschwommenes Sehen (22,7 gegenüber 1,5 % in den Kontrollen), Kopfschmerzen (34,8 gegenüber 18,1 %), Schwindel (30,3 gegenüber 1,5 %) und Übelkeit (18 gegenüber 6 %). Symptome, die normalerweise nicht mit Methanolexposition assoziiert sind, wie z. B. schmerzhaftes Wasserlassen, Durchfall, Appetitlosigkeit und Gelbsucht unterschieden sich bei den Lehrhilfskräften und der Kontrollgruppe nicht [5].

In einer Pilotstudie von Cook et al. (1991) wurden 12 gesunde junge Männer 75 min gegenüber unbelasteter Luft (als interne Kontrolle) oder 250 mg Methanol/m³ exponiert und auf neurophysiologische und verhaltenstoxikologische Endpunkte getestet. Die Mehrzahl der Tests, inkl. physiologischer, psychologischer und klinischer Veränderungen war negativ. Geringe, aber statistisch signifikante Abweichungen ergaben sich für die Ergebnisse der P-200- und N1-P2-Komponente (evozierte Potenziale der Gehirnwellenmuster nach Lichtblitzen und Geräuschen), der Sternberg-Reaktionszeit und der subjektiven Bewertungen von Konzentrationsfähigkeit und Ermüdung [12].

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden 26 gesunde Probanden nach vierstündiger Exposition gegenüber 200 ppm (266 mg/m³) Methanol oder Wasserdampf (als interne Kontrolle) exponiert und die verhaltenstoxikologische, neurophysiologische und visuelle Leistungsfähigkeit untersucht [13]. Die Mehrzahl der Testergebnisse war negativ (visuelle, neurophysiologische oder neurologische Verhaltenstests). Ein geringer, aber statistisch signifikanter Effekt zeigte sich auf die P300 Amplitude (Gehirnwellen nach sensorischer Stimulation) und im Symbol DigitTest (Verarbeitung von Informationen, psychomotorischen Fähigkeiten). Die Autoren merkten an, dass diese Endpunkte auch durch weitere, unbekannte Faktoren beeinflusst werden könnten. Diese minimalen Effekte werden nicht als toxikologisch relevante Effekte gewertet. Von Muttray et al. (2001) wurden zwölf gesunde männliche Probanden für 4 h ge-

Bundesgesundheitsbl 2022 · 65:128–136 <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03461-3>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature ####

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für Methanol in der Innenraumluft

Zusammenfassung

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR) setzt Richtwerte für die Innenraumluft fest, um Konzentrationen von Schadstoffen in der Innenraumluft hinsichtlich gesundheitlicher Risiken für die Allgemeinbevölkerung zu beurteilen. Für eine gesundheitliche Bewertung von Methanol liegen akute Inhalationsstudien am Menschen sowie Studien an Versuchstieren zur Entwicklungstoxizität vor. Da für den Endpunkt der Entwicklungstoxizität davon ausgegangen werden kann, dass Menschen deutlich sensibler als Versuchstiere sind, werden die akuten Effekte am Menschen vom AIR als bewertungsrelevante Endpunkte eingestuft. Aus einer akuten Inhalationsstudie an freiwilligen Probanden wird nach

mehrständiger Expositionsdauer eine NOAEC von 266 mg/m³ ermittelt. Als Defaultwert zur Abschätzung einer LAEC aus der NOAEC wird gemäß Basisschema des AIR ein Wert von 3 verwendet. Auf Basis dieser Daten ergibt sich mit einem Faktor von 20 (10 für interindividuelle Variabilität und 2 für die besondere Empfindlichkeit von Kindern) ein Kurzzeitrichtwert II (60 min) von 40 mg/m³ und ein Kurzzeitrichtwert I (60 min) von 13 mg/m³ für Methanol in der Innenraumluft.

Schlüsselwörter

Methanol · Innenraumluft · Inhalation · Akute Effekte am Menschen · Richtwert

Indoor air guide values for methanol

Abstract

The German Committee on Indoor Air Guide Values (AIR) derives indoor air guide values to evaluate concentrations of substances in indoor air with regard to public health risks. For the health evaluation of methanol, acute inhalation studies on humans and studies on laboratory animals on developmental toxicity are available. As it can be assumed for the endpoint of developmental toxicity that humans are significantly more sensitive than test animals, the acute effects on humans are evaluated by the AIR as relevant endpoints to the assessment. From an acute inhalation study on volunteers, a NOAEC of 266 mg/m³

was determined after exposure for several hours. According to the AIR basic scheme, a value of 3 is used as the default value for estimating a LAEC from the NOAEC. Based on these data, a factor of 20 (10 for interindividual variability and 2 for the particular sensitivity of children) results in a short-term guide value II (60 min) of 40 mg/m³ and a short-term guide value I (60 min) of 13 mg/m³ for methanol in indoor air.

Keywords

Methanol · Indoor air · Inhalation · Acute effects on humans · Guide value

genüber 200 ppm (266 mg/m³) und eine Woche später ebenfalls für 4 h gegenüber 20 ppm (26,6 mg/m³) Methanol exponiert. Ein EEG wurde vor der Untersuchung (Referenz) und am Ende der Untersuchung sowie während eines Farberkennungs-Reaktions-Stresstestes (color word stress test) geschrieben. Zwischen den beiden Expositionsgruppen ergab sich kein Unterschied bezogen auf akute Symptome wie Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel, Wahrnehmung eines schlechten Geruchs, Wahrnehmung eines unangenehmen Geschmacks, Schwäche- oder Schwindelgefühl, Schwierigkeiten beim Atmen sowie Reizeffekte an Haut und Schleimhäuten. Nur im EEG waren die spektralen Leis-

tungen im Θ -Band und einiger Ableitungen des δ -Bandes bei Exposition gegenüber 200 ppm signifikant reduziert [14]. Hartwig (2019) wertet diese Ergebnisse hinsichtlich ihrer Aussagekraft als sehr begrenzt und weist darauf hin, dass keine Schlüsse auf Verhaltensauffälligkeiten der Probanden zu ziehen sind [15].

In der Gesamtschau der genannten vorliegenden Probandenstudien schlussfolgert Hartwig (2019), dass es sich bei den in kleinen Stichproben bei jungen, gesunden Probanden ermittelten Untersuchungsergebnissen bei Exposition gegenüber 200 ppm (266 mg/m³) Methanol um eine NOAEC für akute neurotoxische Wirkungen handelt [15].

Viele Fallberichte beschreiben Effekte nach versehentlicher oder absichtlicher einmaliger oder wiederholter oraler Exposition. Die Symptome umfassten verschwommenes Sehen und unilaterale oder bilaterale Erblindung, Krämpfe, Zittern, Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwindel, Bauchschmerzen, verschlechterte motorische Fähigkeiten, metabolische Azidose, Dyspnoe, Verhaltensstörungen und/oder emotionale Defizite sowie Sprachstörungen. In schweren Fällen sind auch Koma und Tod berichtet worden. Personen, die an schwereren Symptomen litten, hatten meist eine metabolische Azidose (d.h. Blut pH < 7,0). Die niedrigsten berichteten Letaldosen liegen bei 300–1000 mg/kg KG, allerdings wurde die Exposition in den Fallberichten häufig nicht bestimmt. Humane Blut-Methanolspiegel von > 200 mg/l waren mit ersten ZNS-Effekten assoziiert, > 500 mg/l mit Sehstörungen und 1500–2000 mg/l mit Mortalität [2, 8]. Eine Längsschnittstudie an Patienten mit Methanolvergiftung zeigte, dass methanol-induzierte Sehstörungen länger als 3–8 Monate anhalten können [16].

In tierexperimentellen Studien wurden Sprague-Dawley-Ratten (5 pro Geschlecht und Gruppe) und Javaneraffen (*Macaca fascicularis*, 3 pro Geschlecht und Gruppe) 4 Wochen lang an 6 h/Tag und an 5 Tagen/Woche gegenüber 0, 500, 2000 oder 5000 ppm (0, 665, 2660 oder 6650 mg/m³) Methanol exponiert. Affen zeigten keine klinischen Symptome. An den Ratten wurden leichte Augen- und Nasenreizungen beobachtet. Bei Ratten und Affen wurden keine substanzbedingten makroskopischen oder mikroskopischen Organveränderungen beobachtet, ebenso war die Ophthalmoskopie unauffällig. Die marginalen Reizeffekte wurden von den Autoren nicht als biologisch relevant angesehen [17]. Aus dieser Studie kann sowohl für Ratten als auch für Affen eine NOAEC von 6650 mg/m³ abgeleitet werden.

Von Hartwig (2019) wurden im Zuge der Neubewertung des MAK-Wertes von Methanol die Ergebnisse einer 1987 von NEDO publizierten Studie berichtet [15]. Diese Studie wurde auch von Greim et al. (1999) zitiert, jedoch aufgrund fehlender Informationen zur Studie nicht weiter be-

rücksichtigt [6]. In der Zwischenzeit wurde der MAK-Kommission der vollständig übersetzte Originalbericht zur Verfügung gestellt [15]. Demnach wurden F-344-Ratten und B6C3F1-Mäuse (jeweils 52–53 Tiere pro Geschlecht und Gruppe) gegenüber 0, 10, 100 oder 1000 ppm (0, 13,3, 133 oder 1330 mg/m³) Methanol für 19–19,5 h/Tag an 7 Tagen/Woche für 104 bzw. 78 Wochen exponiert. Ab 100 ppm Methanol war bei weiblichen Ratten ein Anstieg an Bilirubin im Urin zu verzeichnen. Weitere Effekte wurden ab 1000 ppm (1330 mg/m³) beschrieben. Berichtet wurde bei weiblichen Ratten eine Absenkung des pH-Wertes im Urin und bei den männlichen Tieren ein Rückgang des Futterverbrauchs sowie ein Anstieg des Glukosegehaltes im Urin. Ab 1000 ppm Methanol waren bei den männlichen Mäusen die Testesgewichte erniedrigt. Bei den weiblichen Mäusen wurde in dieser Dosisstufe ein Rückgang des Futterverbrauchs und ein Anstieg der absoluten Nierengewichte beobachtet [15].

Mutagenität und Kanzerogenität

Methanol war in den meisten Tests an Bakterien und Hefen mit oder ohne metabolische Aktivierung nicht mutagen. Ein schwach positives Ergebnis wurde in *E. coli* WP67 und CM871 ohne metabolische Aktivierung erhalten (mit S9-Mix: negativ), wobei die Autoren der Studie spekulierten, dass die Reaktion eventuell durch Verunreinigungen der Testsubstanz hervorgerufen sein könnte. Methanol war auch in einem Vorwärtsmutationstest in *E. coli* SA500 ohne metabolische Aktivierung positiv, jedoch nur bei zytotoxischen Konzentrationen (Überlebensrate < 40 %). Ein positives Ergebnis wurde weiterhin bei *Aspergillus nidulans* berichtet, wo Methanol bei bereits zytotoxischen Konzentrationen zu einer Chromosomenfehlverteilung führte. Im L5178Y-Mauslymphomatest zeigte sich eine mutagene Reaktion bei zytotoxischen Konzentrationen mit metabolischer Aktivierung, jedoch nur, wenn S9-Mix in ungewöhnlich hohen Konzentrationen zugegeben wurde. Ohne S9-Mix und mit S9-Standardkonzentration ergab sich ein negatives Ergebnis. In vitro wurden in Ovar- und Lungenzellen des chinesischen Hams-

ters weder Schwesterchromatidaustausch (SCE) noch Chromosomenaberrationen induziert [1, 2, 4, 6].

In Blut- und Lungenzellen sowie Spermatozyten von Mäusen, die 5 Tage lang 6 h/Tag gegenüber bis zu 5200 mg Methanol/m³ exponiert waren, trat keine Induktion von Schwesterchromatidaustausch, Chromosomenaberrationen oder Mikronuklei auf. In Mäusen wurden nach einmaliger intraperitonealer (i.p.) Exposition bis zu 4480 mg/kg KG keine Mikronuklei induziert. In weiteren Studien konnten keine gentoxischen Wirkungen in vivo beobachtet werden: i.p. Exposition von Mäusen bis zu 2500 mg/(kg KG × Tag) an vier aufeinanderfolgenden Tagen, oder einmalige orale Dosen von bis zu 8410 mg/kg KG oder zwei tägliche orale Dosen von 2500 mg/kg KG, d.h. mit 5000 mg/(kg KG × Tag) an den Trächtigkeitstagen 6–10 induzierten keine Mikronuklei in Erythrozyten von Mäusen [1, 2, 4, 6]. Lu et al. (2012) untersuchten die DNA-Adduktbildung in verschiedenen Geweben und Lymphozyten von Ratten, die 5-mal mit oralen Dosen von 500 oder 2000 mg/(kg KG × Tag) mit radioaktiv markiertem Methanol behandelt wurden. In Leber, Lunge, Milz, Thymus, Knochenmark, Niere und Lymphozyten zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg an Hydroxymethyl-DNA-Addukten. Allerdings entsprachen diese exogenen, expositionsverursachten Addukt Mengen weniger als 10 % der endogenen Addukte [18]. Auf der Grundlage der vorliegenden Daten zur Gentoxizität gelangten u.a. Greim (1999), HCN (2010) und Wells et al. (2013) zu dem Schluss, dass Methanol wahrscheinlich kein relevantes gentoxisches Potenzial aufweist [2, 6, 19]. Auch Hartwig (2019) kommt zum Ergebnis, dass sich Methanol in nicht-zytotoxischen Konzentrationen als nicht mutagen erweist [15].

In einer Fall-Kontroll-Studie wurden 790 Fälle von akuter lymphatischer Leukämie im Kindesalter im Vergleich zu gesunden, nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollen untersucht. Die berufliche und häusliche Exposition gegenüber Lösungsmitteln vor und während der Schwangerschaft wurde nur geschätzt. Die Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen akuter lymphatischer Leukämie

im Kindesalter und Methanolexposition der Mutter innerhalb von zwei Jahren vor der Schwangerschaft bis zur Geburt oder Exposition während der Schwangerschaft feststellen [2].

Von NEDO (1987) wurden Ratten und Mäuse (52–53 Tiere pro Geschlecht und Gruppe) 24 bzw. 18 Monate lang für 19–19,5 h/Tag an 7 Tagen/Woche gegenüber 0, 10, 100 oder 1000 ppm (0, 13,3, 133 oder 1330 mg/m³) Methanol exponiert [20]. Die Ergebnisse aus dem Untersuchungsbericht von NEDO wurden von Hartwig (2019) bewertet. Demnach war trotz der vergleichsweise langen Expositions-dauer (ca. 20 h/Tag) auch bei der höchsten Dosisgruppe von 1000 ppm bei den Ratten kein statistisch signifikanter Anstieg der Tumorzinidenzen zu beobachten. Bei den Mäusen traten auch in der höchsten Dosisstufe keine neoplastischen Wirkungen auf [15].

Reproduktionstoxizität

Eine multizentrische europäische Fall-Kontrollstudie mit 851 Frau/Kind-Paaren zeigte eine nicht signifikant erhöhte Korrelation zwischen der maternalen Exposition gegenüber Methanol und der Ausbildung von Gaumenspalten sowie der Spaltlippe. Dieses Ergebnis beruhte jedoch auf einer sehr kleinen Fallzahl (2 Fälle mit Gaumenspalte, 4 mit Spaltlippe) [21].

Spermatotoxische Wirkungen waren in Ratten nach 6-stündiger inhalativer Exposition gegenüber bis zu 5000 ppm (6650 mg/m³) oder nach 7-tägiger Exposition gegenüber 200 ppm (266 mg/m³) Methanol nicht nachzuweisen. Die letztgenannte Inhalationskonzentration führte auch nach 13-wöchiger Exposition nicht zu veränderten Testesgewichten. Methanolkonzentrationen von 800 ppm (1064 mg/m³) verursachten keine histopathologischen Effekte in den Hoden. B6C3F1-Mäuse, die an aufeinanderfolgenden Tagen 5-mal 1000 mg/(kg KG × Tag) Methanol oral verabreicht bekamen, zeigten einen leichten, nicht statistisch signifikanten Anstieg der Spermienabnormalitäten [4, 22].

Es liegen mehrere Teratogenitätsstudien an Labortieren vor, die Entwicklungseffekte einschließlich Fehlbildungen nach

Inhalation und oraler Exposition zeigten [23, 24]. Für eine vollständige Übersicht siehe z. B. [2, 15, 19]. Rogers et al. (1993) exponierten trächtige CD-1-Mäuse (30–79 Tiere in den Expositionsgruppen, 114 in der Kontrollgruppe) gegenüber 0, 1000, 2000, 5000, 7500, 10.000 oder 15.000 ppm (0, 1330, 2660, 6650, 9975, 13.300 oder 19.950 mg/m³) Methanol an den Trächtigkeitstagen 6–15 für 7 h/Tag. Die Tiere wurden am Trächtigkeitstag 17 untersucht. Plasma-Methanol-Konzentrationen in 3 trächtigen Mäusen pro Gruppe wurden an den Trächtigkeitstagen 6, 10 und 15 bestimmt. Die mittleren Plasmakonzentrationen waren ca. 1,6, 97, 537, 1650, 3178, 4204 und 7330 mg/l bei Exposition gegenüber 0, 1330, 2660, 6650, 9975, 13.300 bzw. 19.950 mg/m³. Die Methanolplasmaspiegel waren im Verlauf der Trächtigkeit nicht beeinflusst. Maternal traten weder verringerte Gewichtszunahme noch offensichtliche Anzeichen von Toxizität auf. Bei Methanolkonzentrationen ≥ 13.300 mg/m³ waren die Fetusgewichte signifikant verringert. Die Anzahl der lebenden Jungtiere pro Wurf nahm ab 9975 mg/m³ signifikant ab, und in den beiden höchsten Konzentrationsgruppen wurde eine erhöhte Anzahl von Würfen vollständig resorbiert. Konzentrationen von ≥ 6650 mg/m³ erhöhten das Auftreten von Gaumenspalten pro Wurf und das Auftreten von Exenzephalie pro Wurf signifikant. Bei Konzentrationen von ≥ 2660 mg/m³ wurde ein statistisch signifikanter und dosisabhängiger Anstieg der Anomalien zervikaler Rippen pro Wurf beobachtet, und bei ≥ 6650 mg/m³ wurde ein Anstieg an Brustbeinde-fekten beobachtet (die Expositionsgruppen 9975 und 13.300 mg/m³ wurden bezüglich Fehlbildungen nicht untersucht). Die Autoren bestimmten eine NOAEC und eine LOAEC für Entwicklungstoxizität von 1000 bzw. 2000 ppm (1330 bzw. 2660 mg/m³). Die Nagerdaten können jedoch nicht für die Beurteilung des humanen Risikos der Entwicklungstoxizität herangezogen werden: So betrug zum Beispiel die maternale Methanolkonzentration im Blut von Mäusen nach inhalativer Exposition gegenüber 1000 ppm (1330 mg/m³) für 7 h/Tag an den Trächtigkeitstagen 6–15 im Mittel 97 mg/l. Bei 2000 ppm (2660 mg/m³) lag sie bereits bei

537 mg/l [24]. Methanolblutspiegel beim Menschen im Bereich von 500 mg/l werden aber bereits mit metabolischer Azidose, ZNS-Wirkungen und Augentoxizität assoziiert [2, 8], d. h. der Mensch reagiert im Vergleich zum Nager in dieser Hinsicht wesentlich sensibler bei vergleichbarer innerer Belastung. Aus Sicht von Hartwig (2019) sind die tierexperimentellen Daten zur Entwicklungstoxizität wegen der Metabolismusunterschiede zwischen Mensch und Nager nicht geeignet, um arbeitsplatzbezogene Werte für Menschen abzuleiten [15].

Burbacher et al. (1999) exponierten 12 Affen pro Gruppe an 2,5 h/Tag an 7 Tagen/Woche gegenüber 0, 200, 600 oder 1800 ppm (0, 266, 798 oder 2394 mg/m³) Methanol (a) vor und während der Paarung (insgesamt 180 Tage) oder (b) während der gesamten Trächtigkeitsdauer (insgesamt 168 Tage). Die Studie untersuchte die Reproduktionsleistung sowie Wachstum, Zustand und Verhalten der Nachkommen. Bei den Muttertieren wurden bei Blutspiegeln bis zu 35 mg/l keine Auswirkungen auf Körpergewicht und keine klinischen Symptome festgestellt. Menstruationszyklen, Konzeptionsrate und Lebendgeburtsindex waren ebenfalls nicht beeinflusst. In allen Behandlungsgruppen gab es eine statistisch signifikante Abnahme der Trächtigkeitsdauer (160, 162, 162 Tage bei jeweils 266, 798 oder 2394 mg/m³, verglichen mit 168 Tagen bei der Kontrolle), aber alle Werte lagen innerhalb eines normalen Variationsbereichs und eine Dosis-Wirkungsbeziehung war nicht erkennbar. In 2 von 9 neurologischen Verhaltenstests der Nachkommen traten nicht klar dosisabhängige Effekte auf (insbesondere verzögerte sensorimotorische Entwicklung) [23]. HCN (2010) kam zu dem Schluss, dass die Ergebnisse dieser Studie nicht schlüssig seien [2]. Im selben Sinne wertete die EPA (2013) die vorliegenden Nagerdaten als valider [8]. Auch Hartwig (2019) sieht die Studie von Burbacher et al. (1999) als nicht geeignet an, um die entwicklungs(neuro)toxischen Wirkungen von Methanol zu bewerten [15].

Geruchswahrnehmung

Ein Geruchsschwellenwert für Methanol in Höhe von 33 ppm (44 mg/m³) von Nagata (2003) wurde mittels der Triangle Bag-Methode erhoben, bei der jeweils 6 Freiwillige nacheinander den Inhalt von 3 Luftsäcken geruchlich bewerteten, von denen zwei Luft und einer die Testsubstanz enthielten. Dies wurde in 3 Replikaten für jeweils verschiedene Substanzverdünnungen durchgeführt. Diese Methode gilt als verlässlich zur Bestimmung von Geruchsschwellen [25]. Es liegen weitere Geruchsschwellen anderer Autoren vor, welche aber wegen methodischer Mängel und/oder ungenügender Datenpräsentation nicht als verlässlich angesehen werden.

AIHA (1997) berichtet eine mittlere Wahrnehmungsschwelle von 160 ppm (212,8 mg/m³), mit einer Spanne „akzeptabler Werte“ von 4,2–5960 ppm (5,6–7927 mg/m³). Die mittlere Erkennungsschwelle wird mit 690 ppm (917,7 mg/m³) und einer Spanne „akzeptabler Werte“ von 53–8940 ppm (70,5–11.890 mg/m³) angegeben [26]. Amoores und Hautala (1983) berichten eine Geruchsschwelle von 100 ± 2,0 ppm (133 ± 2,66 mg/m³), Ruth (1986) entsprechend eine Spanne von 13,1–26.840 mg/m³ [27, 28].

Bewertung

Bestehende Regelungen und Bewertungen

Methanol ist nach EG-Verordnung 1272/2008 (CLP-VO) als giftig beim Verschlucken, bei Hautkontakt und Einatmen klassifiziert (Acute Tox. 3: H301, H311, H331). Weiterhin ist Methanol als Verursacher von Organschäden (Nervus opticus, Zentralnervensystem) bei einmaliger Exposition (STOT SE 1, H370) klassifiziert.

Die Arbeitsplatzgrenzwerte für Methanol liegen in den meisten europäischen und außereuropäischen Ländern bei 200 ppm (260–270 mg/m³). Ausnahmen sind Deutschland (AGW und MAK-Wert: 100 ppm, 130 mg/m³), die Niederlande (133 mg/m³) und Polen (100 mg/m³) [29].

Rogers et al. (1993) berechneten aus den Dosis-Wirkungsdaten ihrer Studie zur Entwicklungstoxizität bei Mäusen

Benchmarkdosen für ein Risikoniveau von 5 und 1 % auf Basis der mittleren Wahrscheinlichkeit (maximum likelihood Schätzung, BMD₀₅ und BMD₀₁) und des unteren 95 %-Konfidenzintervalls (BMDL₀₅ und BMDL₀₁). Der empfindlichste Endpunkt waren zervikale Rippenanomalien. Die entsprechenden Werte (berechnet von den Autoren der Studie für die 7 h/Tag Exposition) betrugen 824 ppm (1096 mg/m³) für die BMD₀₅ und 305 ppm (406 mg/m³) für die BMDL₀₅ [24].

Das OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) der kalifornischen Umweltschutzbehörde leitete einen chronischen Referenz-Expositionswert (chREL) für Methanol ab. Dieser basiert auf der Benchmark-Konzentration (BMDL₀₅) aus der Studie von Rogers et al. (1993) für Fehlbildungen zervikaler Rippen von 305 ppm (406 mg/m³). Nach Korrektur der Konzentration von 7 h/Tag auf kontinuierliche Exposition ergab sich ein Wert von 89 ppm (118 mg/m³). Als Extrapolationsfaktoren wurden 3 für interspeziesunterschiede und 10 für intraspeziesvarianz (insgesamt 30) verwendet, es resultiert eine chREL von 3 ppm entsprechend 4 mg/m³ [24, 30].

US EPA (2013) verwendete ebenfalls die Daten der Studie von Rogers et al. (1993) zur Entwicklungstoxizität an Mäusen sowie die Ein-Generationenstudie von NEDO (1987) an Ratten zur Ableitung von Referenzdosen. Die methodische Vorgehensweise war dabei mit Ableitung einer Benchmarkdosis auf Basis der Modellierung der internen Belastung prinzipiell gleich. Auf Basis der BMDL₀₅ der jeweiligen Studien von Rogers et al. (1993) und NEDO (1987) und eines Gesamt-Unsicherheitsfaktors von gerundet 100 (3 für interspeziesunterschiede, 10 für intraspeziesvarianz, 3 für weitere Datenunsicherheiten hinsichtlich der möglichen Empfindlichkeitsunterschiede bezüglich der internen Belastung (Blutmethanolgehalt) zwischen Nagern und Primaten) ergaben sich Referenzkonzentrationen für Methanol von jeweils 20 mg/m³ [8, 20, 24].

Ableitung der Richtwerte in der Innenraumluft

Nach Basisschema des AIR sollte zur Ableitung von Richtwerten vorrangig von Humanstudien ausgegangen werden. Im Falle von Methanol wird dieses Vorgehen zusätzlich dadurch gestützt, dass für den Endpunkt der Entwicklungstoxizität davon ausgegangen werden kann, dass Menschen deutlich sensibler als Versuchstiere sind. Die beim Tier beobachteten NO-AECs für diesen Endpunkt bewegen sich in einem Bereich, für den beim Menschen bereits entwicklungstoxische Effekte angenommen werden können. Somit sind toxikologisch relevante Effekte nach Akutexposition des Menschen als kritischer bewertungsrelevanter Endpunkt anzusehen, und nicht der aus Tierstudien ermittelte empfindlichste Endpunkt der Entwicklungstoxizität.

Richtwert II

In akuten Inhalationsversuchen mit Freiwilligen erwiesen sich Konzentrationen von 200 ppm (266 mg/m³) bei mehrstündiger Expositionszeit in mehreren Studien als NOAEC oder allenfalls marginale Effekte für geringfügige neurophysiologische und immunologische Veränderungen [9, 12–14]. Die aufgetretenen Effekte wurden aber nicht als advers eingeschätzt (LOEC). In älteren Studien wurde von Kopfschmerzen nach Exposition gegenüber bis zu 375 ppm (499 mg/m³) Methanol beim Bedienen von Kopierern berichtet, Sehstörungen oder andere Effekte wurden nicht beobachtet. Informationen zur Anzahl der untersuchten Personen und Dauer der Exposition liegen hierzu nicht vor [11]. Insofern kann diese Angabe nicht als verlässliche LOAEC angesehen werden. Als Defaultwert zur Abschätzung einer LAEC aus der NOAEC wird gemäß Basisschema des AIR [31] ein Wert von 3 verwendet. Auf Basis dieser Daten ergibt sich mit einem Faktor von 20 (Standardfaktoren: 10 für interindividuelle Variabilität und 2 für die besondere Empfindlichkeit von Kindern) ein Kurzzeitrichtwert II (60 min) von 266 mg/m³ × 3/20 = 39,9 mg/m³, gerundet 40 mg/m³. Da Geruchsschwelle und Richtwert II relativ dicht beieinanderliegen, sind bei Raumluft-Konzentrationen im Bereich

des Richtwertes II geruchliche Auffälligkeiten nicht auszuschließen.

Für Methanol wird ein Kurzzeit-Richtwert II (60 min) von 40 mg/m³ festgelegt.

Richtwert I

Zur Ableitung des Richtwertes I geht der AIR ebenfalls von den in akuten Inhalationsversuchen an Freiwilligen getesteten Konzentrationen von 200 ppm (266 mg/m³) bei mehrstündiger Expositionsdauer als NOAEC aus [9, 12–14]. Angesichts kurzer Eliminationshalbwertszeiten erübrigt sich ebenfalls eine Zeitkorrektur (siehe Richtwert II). Es ergibt sich unter Berücksichtigung eines Gesamtfaktors von 20 (10 für interindividuelle Variabilität und 2 für die besondere Empfindlichkeit von Kindern) gemäß Basisschema ein Kurzzeitrichtwert I (60 min) von 266 mg/m³/20 = 13,3 mg/m³, gerundet 13 mg/m³.

Für Methanol wird ein Kurzzeit-Richtwert I (60 min) von 13 mg/m³ festgelegt.

Der Richtwert I liegt deutlich unterhalb der als verlässlich angesehenen Geruchsschwelle von 44 mg/m³ von Nagata et al. (2003) [25], d.h. eine Geruchsempfindung dürfte bei Einhaltung des Richtwertes I keine Rolle spielen.

Zum Umgang mit Richtwertüberschreitungen wird auf das Kapitel 4.3 der Handreichung des AIR zur „Beurteilung von Innenraumluftkontaminationen mittels Referenz- und Richtwerten“ verwiesen [32].

Anmerkungen

Der Entwurf dieser Mitteilung wurde auf Grundlage eines Gutachtens von Jens Uwe Voss im Auftrag des Umweltbundesamtes (FKZ 3716 62 205 4) mit Beiträgen von Kerstin Schlufte, Martin Kraft, Madlen David, Malgorzata Debiak und Katrin Schröder erstellt.

Korrespondenzadresse

Madlen David
Umweltbundesamt
Berlin, Deutschland
Madlen.David@uba.de

Anhang

Derivation of indoor air guide values ^a : key data			
Substance	Methanol		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
General Information			
CLP INDEX No	603-001-00-X		
EC No	200-659-6		
CAS No	67-56-1		
CLP CMR Classification			
Indoor Air Guide value status			
Guide value II (RW II – Health hazard value)	40	mg/m ³	
Guide value I (RW I –Precautionary value)	13	mg/m ³	
Conversion factor: 1 ml/m ³ =	1.33	mg/m ³	
Year	2021		
Database			
Key study/Author(s) (Year)	Cook et al. (1991), Chuwers et al. (1995), Mann et al. (2002), Muttray et al. (2001)		
Species	Human		occupational
Route/type of study	Inhalation		
Study length	acute		
Inhalative exposure duration	4 h		
Critical endpoint	Deficits in Neurobehavioural tests		
POD	NOAEC		
POD Value	266	mg/m ³	
Assessment factors			
Dose-response assessment factor	n.a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	n.a.		
Adjusted study length factor	n.a.		
Route-to-route extrapolation factor	n.a.		
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n.a.		
Interspecies factor	n.a.		
Intraspecies factor	10		General population
Sensitive population factor	2		Children
Other adjustment factors	–		
Quality of whole database			
Result			
Total assessment factor (TAF)	20 (6.66)		
POD/TAF	39.9	mg/m ³	Guide value II: 40 mg/m ³
LAEC/NOAEC	3	mg/m ³	Guide value I: 13 mg/m ³

^areferring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values. Bundesgesundheitsbl 2012;55:279–90;
n. a. = not applied

Literatur

- WHO, World Health Organization (1997) Environmental Health Criteria 196, Methanol. IPCS International Programme on Chemical Safety; World Health Organization Geneva
- HCN, Health Council of the Netherlands (2010) Health-Based Recommended Occupational Exposure Limit for Methanol. No. 2010/01OSH. Health Council of the Netherlands, The Hague. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2010/01/21/methanol-health-based-recommended-occupational-exposure-limit>. Zugriffen: 27. Sept. 2021
- NLM, U.S. National Library of Medicine (2018) Hazardous Substances Data Bank (HSD). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Zugriffen: 21. Okt. 2021
- NTP, National Toxicology Program (2003) NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Methanol. NIH 03-4478. Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, Research Triangle Park, NC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/methanol/methanol_monograph.pdf. Zugriffen: 27. Sept. 2021
- Frederick LJ, Schulte PA, Apol A (1984) Investigation and control of occupational hazards associated with the use of spirit duplicators. *Am Ind Hyg Assoc J* 45:51–55
- Greim H (1999) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Loseblattsammlung, Bd. 29. Lfg. DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag, Weinheim
- Drexler H, Greim H (2004) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen Bd. 12. Lfg. DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH, Weinheim
- US EPA, Environmental Protection Agency (2013) Toxicological Review of Methanol (Noncancer) (CAS No. 67-56-1). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), September 2013. EPA/635/R-11/001Fa. www.epa.gov/iris. Zugriffen: 27. Sept. 2021
- Mann WJ, Muttray A, Schaefer D, Klimek L, Faas M, Konietzko J (2002) Exposure to 200 ppm of methanol increases the concentrations of interleukin-1beta and interleukin-8 in nasal secretions of healthy volunteers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111:633–638
- Dissemination ECHA (2021) Information on Chemicals—Registered Substances. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15569>. Zugriffen: 27. Sept. 2021
- Kavet R, Nauss KM (1990) The toxicity of inhaled methanol vapors. *CRC Crit Rev Toxicol* 21:21–50
- Cook MR, Bergman FJ, Cohen HD et al (1991) Effects of Methanol Vapor on Human Neurobehavioral Measures. Midwest Research Institute. MO, Kansas City
- Chuwiers P, Osterloh J, Kelly T, d'Alessandro A, Quinlan P, Becker C (1995) Neurobehavioral effects of low-level methanol vapor exposure in healthy human volunteers. *Environ Res* 71:141–150
- Muttray A, Kürten R, Jung D, Schicketanz KH, Konietzko J (2001) Acute effects on the human EEG after an external exposure to 200 ppm methanol. *Int Arch Occup Environ Health* 74:43–48
- Hartwig (2019) Methanol, MAK value documentation in German language. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb6756d0067>. Zugriffen: 27. Sept. 2021
- Zakharov S, Pelclova D, Diblik P et al (2015) Long-term visual damage after acute methanol poisonings: Longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clin Toxicol* 53:884–892
- Andrews LS, Clary JJ, Terrell JB, Bolte HF (1987) Sub-chronic inhalation toxicity of methanol. *J Toxicol Environ Health* 20:117–124
- Lu K, Gul H, Upton PB, Moeller BC, Swenberg JA (2012) Formation of hydroxymethyl DNA adducts in rats orally exposed to stable isotope labeled methanol. *Toxicol Sci* 126:28–38
- Wells PG, McCallum GP, Miller L, Siu MK, Sweeting JN (2013) Oxidative Stress and Species Differences in the Metabolism, Developmental Toxicity, and Carcinogenic Potential of Methanol and Ethanol. In: Clary JJ (Hrsg) *The Toxicology of Methanol*, Bd. 7. John Wiley & Sons, Inc, S 169–253 <https://doi.org/10.1002/9781118353110.ch7>
- NEDO, New Energy Development Organization (1987) Toxicological Research of Methanol as a Fuel for Power Station. Summary Report on Tests with Monkeys, Rats and Mice. New Energy Development Organization Tokyo Japan
- Lorente C, Cordier S, Bergeret A et al (2000) Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scand J Work Environ Health* 26:137–145
- Ward KM, Blumenthal GM, Welsch F, Pollack GM (1997) Development of a physiologically based pharmacokinetic model to describe the disposition of methanol in pregnant rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 145:311–322
- Burbacher T, Shen D, Grant K et al (1999) Reproductive and Offspring Developmental Effects Following Maternal Inhalation Exposure to Methanol in Nonhuman Primates. Research Report No. 89. Health Effects Institute, Boston, MA. <https://www.healtheffects.org/publication/reproductive-and-offspring-developmental-effects-following-maternal-inhalation-exposure>. Zugriffen: 27. Sept. 2021
- Rogers JM, Mole ML, Chernoff N et al (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
- Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. In: *Odor Measurement Review*. Office of Odor, Noise and Vibration. Environmental Management Bureau. Ministry of the Environment, Government of Japan, S 118–127. www.env.go.jp/en/air/odor/olfactory_mm/04ref_2.pdf. Zugriffen: 28. Sept. 2021
- AIHA, American Industrial Hygiene Association (1997) Odor Thresholds for Chemicals with Established Occupational Health Standards. American Industrial Hygiene Association, Fairfax VA USA
- Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3:272–290
- Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Industrial Hygiene Association J* 47:A142–A151
- IFA (2021) GESTIS International Limit Values. <https://limitvalue.ifa.dguv.de/>. Zugriffen: 21. Okt. 2021
- OEHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2008) Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D3. California Environmental Protection Agency, State of California. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/cmr/appendixd3final.pdf>. Zugriffen: 27. Sept. 2021
- Ad-hoc-AG (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden. Bundesgesundheitsblatt 55:279–290
- Ad-hoc-AG (2007) Beurteilung von Innenraumluftkontaminationen mittels Referenz- und Richtwerten. Handreichung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden. Bundesgesundheitsblatt 50:990–1005