

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Ethanol

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: Ethanol; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; zentrales Nervensystem; Kanzerogenität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Ethanol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Apr;3(2):683-692]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb6417d0065_w

Neuveröffentlichung (Online): 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6417d0065>

Addendum abgeschlossen: 22 Mrz 2017

Erstveröffentlichung (Online): 25 Apr 2018

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Ethanol

[Ethanol]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb6417d0065

Abstract

Ethanol is produced endogenously. Uptake of greater amounts depresses the central nervous system and is carcinogenic especially for the liver. The former MAK value of 500 ml/m³ was derived from a study in exposed subjects at rest. It was calculated that at 500 ml/m³ the AUC (product of the blood ethanol concentration and time of exposure) was similar to the standard deviation of the lifetime AUC of endogenous ethanol. At 50 W physical activity, which corresponds to a respiratory volume of 10 m³ per day, the blood concentration of ethanol is about twice as high as compared with that of subjects in rest. Therefore, taking into account the increased respiratory volume at the workplace (see List of MAK- and BAT values chapters I b and I c), the MAK value is now lowered to 200 ml/m³. Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is retained. As irritation was observed at 1900 ml/m³, the excursion factor is now set to 4.

After oral uptake, ethanol causes developmental toxicity. The lowest reported concentration of ethanol in the blood in pregnant rats causing effects in the F1-generation was 300 mg/l with a NOAEC of 70 mg/l. In an inhalation study, the NOAEC for developmental neurotoxicity in rats was 10 000 ml/m³ which according to a PBPK model corresponds to a concentration of ethanol in the blood of about 65 mg/l. These NOAEC are more than 10 times as high as the ethanol concentration of 1 mg/l in humans exposed to 200 ml/m³ even considering the increased respiratory volume at the workplace. Therefore, ethanol remains assigned to Pregnancy Risk Group C.

Keywords

Ethanol; Ethylalkohol; Toxikokinetik; Metabolismus; Reproduktionstoxizität; Entwicklungstoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauererring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

*Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Ethanol

[64-17-5]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2017)	200 ml/m³ (ppm) \triangleq 380 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2001)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1998)	Kategorie 5
Fruchtschädigende Wirkung (1994)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung (2002)	Kategorie 5
BAT-Wert	–
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 1,911 mg/m³	1 mg/m³ \triangleq 0,523 ml/m³ (ppm)

Zu Ethanol liegt eine Begründung aus dem Jahr 1998, ein Nachtrag von 2001 zur Kurzzeitkategorie und ein Nachtrag von 2002 zur Keimzellmutagenität vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt für Gase und Dämpfe deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient größer als 5 ist (siehe Abschnitt 1 b und 1 c der MAK- und BAT-Werte-Liste). Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von Ethanol beträgt 1265 (Begründung 1998). Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von Ethanol aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz geändert werden müssen.

Toxikokinetik und Metabolismus

Daten zu Toxikokinetik und Metabolismus sind bereits in der Begründung aus dem Jahr 1998 ausführlich dargestellt. Ethanol wird vor allem oral und inhalativ gut resorbiert, aber auch dermal aufgenommen und verteilt sich vor allem in wässrigen Kompartimenten des Körpers. Es erfolgt eine schnelle Umsetzung zu Acetaldehyd

in der Leber. Ethanol wird auch endogen gebildet. Der MAK-Wert wurde bezogen auf den endogenen Ethanolspiegel abgeleitet (Begründung 1998).

Mensch

In einer neueren Untersuchung wurden fünf männliche und fünf weibliche Nicht-raucher im Alter von 22 bis 32 Jahren in einer 18 m³-Expositionskammer jeweils vier Stunden lang in Ruhe gegen 125, 250, 500, 750 oder 1000 ml Ethanol/m³ exponiert, sobald die Konzentration in der Kammer konstant war. Zusätzlich erfolgte eine vierstündige Exposition gegen 750 ml/m³, wobei die Probanden jeweils einmal pro Stunde 12 Minuten lang eine 50 Watt-Belastung am Fahrradergometer zu erbringen hatten. Zwischen den einzelnen Expositionen lagen 7 expositionsfreie Tage und die Personen tranken 48 Stunden vor den Expositionen keinen Alkohol. Vor Expositionsbeginn und nach einer Stunde, 3; 4; 4,5 und 5 Stunden wurde die Konzentration von Ethanol im Blut und der Ausatemungsluft gemessen. Die Fließgleichgewichtskonzentration im Blut wurde immer innerhalb von einer Stunde erreicht und nahm mit der Expositionskonzentration linear zu. Sie war zwischen Männern und Frauen nicht signifikant verschieden. Eine Stunde nach beendeter Exposition lag die Ethanol-Konzentration im Blut fast wieder beim Ausgangswert. Bei zwischenzeitlicher Belastung am Fahrradergometer war die Ethanol-Konzentration im Blut doppelt bis dreimal so hoch wie ohne Belastung. Es zeigte sich, dass die gemessenen Werte besser mit den berechneten übereinstimmten, wenn das früher berichtete PBPK (physiologisch basierte pharmakokinetische)-Modell (siehe Begründung 1998) zusätzlich zu den Kompartimenten Gehirn, Fettgewebe, Leber, reichlich und wenig durchblutetes Gewebe um ein weiteres Kompartiment mit extra-hepatischer Metabolisierung bei kleiner Kapazität und hoher Affinität im reichlich durchbluteten Gewebe ergänzt wurde (Dumas-Campagna et al. 2014). Die Messungen zeigen eindeutig, dass sich bei körperlicher Belastung durch ein gestiegenes Atemvolumen auch die innere Belastung mit Ethanol erhöht.

Tier

Für adulte, trächtige und neonatale Ratten wurden PBPK-Modelle nach inhalativer, oraler und intravenöser Gabe unter Verwendung veröffentlichter Daten entwickelt und anhand von In-vivo-Untersuchungen überprüft. Die Modelle sagten die Konzentrationen im Blut und Gewebe in allen drei Lebensphasen relativ genau voraus (Martin et al. 2014). Für die 6-stündige Exposition gegen 5000 oder 10 000 ml/m³ wurden bei trächtigen Ratten maximale Blutethanolkonzentrationen von 23 bzw. 65 mg/l errechnet (Beasley et al. 2014). Diese maximalen Blutethanolkonzentrationen wurden innerhalb der ersten beiden Stunden erreicht und verblieben dort im Fließgleichgewicht. Bei 21 000 ml/m³ nahm die Blutethanolkonzentration nur langsam zu, und erst am Ende der 6-stündigen Exposition war die maximale Blutethanolkonzentration von 1920 mg/l, jedoch kein Fließgleichgewicht, erreicht. Das Atemminutenvolumen nahm bei den beiden niedrigeren Konzentrationen innerhalb der ersten Expositionsstunde ab und blieb dann konstant wie die Blutethanolkonzentration. Bei 21 000 ml/m³ hingegen nahm das Atemminutenvolumen langsam kontinuierlich ab, während die Blutethanolkonzentration langsam zunahm (Martin et al. 2014). Die Sättigung des Metabolismus wird für den großen Unter-

schied der abgeschätzten Blutethanolkonzentrationen von 1920 mg/l bei 21 000 ml/m³ im Vergleich zu den sehr niedrigen von 23 bzw. 65 mg/l bei 5000 und 10 000 ml/m³ verantwortlich gemacht (Beasley et al. 2014).

Ein Vergleich zwischen einmaliger inhalativer Exposition (6,33 Stunden pro Tag, 21 000 ml/m³) und einmaliger Schlundsondengabe (2000 mg/kg KG) am 20. Trächtigkeitstag von Ratten zeigt, dass in beiden Fällen die modellierten maximalen Konzentrationen in Blut und Gehirn von Muttertieren und Feten jeweils etwa gleich hoch sind. Bei oraler Gabe lagen die maximalen Blutethanolkonzentrationen etwa bei 2000 mg/l und bei inhalativer bei etwa 1900 mg/l. Jedoch werden im Falle der Inhalation die maximalen Blutethanolkonzentrationen erst am Ende der 6-stündigen Inhalationszeit erreicht, nach Bolusgabe innerhalb der ersten Stunde. Nach Beendigung der sechsstündigen inhalativen Exposition gingen auch die Blutethanolkonzentrationen schneller zurück als nach der oralen Bolusgabe (abgeschätzt aus Abbildung: ca. 1,5 Stunden bzw. 2 Stunden bis zum Basalwert) (Abbildung 8; Martin et al. 2014).

Erfahrungen beim Menschen

Reproduktionstoxizität

Kontrollierte Studien zur inhalativen Aufnahme von Ethanol am Arbeitsplatz mit Expositionserfassung und Untersuchung der Nachkommen liegen nicht vor. Wie in der Begründung von 1998 dargelegt, ist die fruchtschädigende Wirkung von Ethanol bei oraler Gabe bei Mensch und Tier nachgewiesen.

Der Begriff „Fetale Alkoholspektrumstörungen“ (fetal alcohol spectrum disorders, FASD) umfasst das gesamte Kontinuum von Effekten aufgrund pränatalen Ethanolkonsums. Die Bezeichnung „Fetales Alkoholsyndrom“ (FAS) bezieht sich auf die schwerste Ausprägung am Ende des Spektrums (Dörrie et al. 2014; Mattson et al. 2011). Über das gesamte Spektrum hinweg treten qualitativ ähnliche Störungen der Neuropsychologie und des Verhaltens auf (Mattson et al. 2011). In unterschiedlichem Ausmaß sind Erkennen, Bewegungskoordination, Aufmerksamkeit, Sprachentwicklung, ausführende Funktionen, Gedächtnis, soziale Wahrnehmung und Gefühlsverarbeitung beeinträchtigt. Beim Vollbild sind auch strukturelle Veränderungen im Groß- und Kleinhirn nachweisbar (Dörrie et al. 2014).

Einer Schätzung aus dem Jahre 2013 zufolge werden in Deutschland pro Jahr 130 bis 5400 Kinder mit dem Vollbild FAS geboren. Dies basiert auf Angaben zur Prävalenz mit 0,2 bis 8,2 pro Tausend Geburten aus internationalen Veröffentlichungen der vorangegangenen zehn Jahre und einer jährlichen Geburtenrate in Deutschland von etwa 678 000 (Landgraf et al. 2013).

Für eine orale Aufnahme von etwa 6 g Ethanol/kg KG und Tag während der Schwangerschaft sind die schädlichen Effekte auf die Feten gut belegt. Unklar sind jedoch die Auswirkungen geringer Ethanolmengen von etwa 1 bis 2 g/kg KG und Tag. Es liegen Hinweise vor, dass auch bei geringen Ethanolmengen Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität ausgelöst werden können (Poon und Leibowitz 2016).

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Entwicklungstoxizität

Wie in der Begründung von 1998 dargelegt, ist die fruchtschädigende Wirkung von Ethanol bei oraler Gabe bei Mensch und Tier nachgewiesen. Schädliche Blutethanolkonzentrationen werden jedoch bei inhalativer Exposition nur schwer erreicht.

Die niedrigste berichtete maternale Blutkonzentration, bei der Nachkommen oral behandelter trächtiger Ratten Effekte aufwiesen, liegt bei 300 mg/l. Dabei war das One-Trial-Lernen auf einer Bewegungsplattform-Version des Morris-Water-Maze-Tests und die aktivitätsabhängige Potenzierung der evozierten D-Aspartat-Freisetzung in Hippocampus-Schnitten reduziert. Bei einer Blutkonzentration von 70 mg/l wurden diese Effekte nicht beobachtet (Savage et al. 2002).

Zur oralen Gabe liegen zahlreiche neue Veröffentlichungen vor. Es werden im Folgenden nur die arbeitsplatzrelevanten Veröffentlichungen mit inhalativer Gabe aufgeführt, in denen eine Expositions-Wirkungsbestimmung erfolgte und die Befunde bei den Nachkommen klar auf Ethanol zurückzuführen sind.

Diese Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie wurden je 18 trächtige Long-Evans-Ratten pro Gruppe vom 9. bis zum 20. Trächtigkeitstag an 6,5 Stunden pro Tag gegen 0, 5000, 10 000 oder 21 000 ml Ethanol/m³ exponiert und die Nachkommen wurden bis zum 180. Lebenstag in Verhaltenstests untersucht. Die horizontale motorische Aktivität wurde für die männlichen und weiblichen Nachkommen zusammen betrachtet, da kein statistischer Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich der Ethanolkonzentration bestand. Bei 5000 und 21 000 ml/m³ war die motorische Aktivität am 62. Lebenstag geringfügig erhöht, nicht jedoch bei 10 000 ml/m³. Die Griffstärke der hinteren Extremitäten war am 29. Lebenstag bei 5000 und 21 000 ml/m³, nicht jedoch bei 10 000 ml/m³ erniedrigt. Am 62. Lebenstag hingegen wurde eine erhöhte Griffstärke bei 10 000 ml/m³, nicht jedoch bei den beiden anderen Konzentrationen festgestellt. Aufgrund des Fehlens einer systematischen Dosis-Wirkungsbeziehung, der Unterschiede in der Richtungsveränderung von Effekten über die Konzentrationen hinweg und den geringen Veränderungen der Effekte bei hohen Konzentrationen wird den Veränderungen bei hohen Konzentrationen eine geringe biologische Bedeutung beigemessen. Blutproben wurden nicht genommen, um die Expositionsbedingungen in den Kammern konstant zu halten (Beasley et al. 2014). Einem PBPK-Modell zufolge liegt die maximale Blutkonzentration bei einer Expositionskonzentration von 21 000 ml/m³ bei 1920 mg Ethanol/l Blut (s. Abschnitt Toxikokinetik und Metabolismus; Martin et al. 2014).

Die männlichen Nachkommen von Long-Evans-Ratten, die gegen bis zu 21 000 ml Ethanol/m³ vom 9. bis zum 20. Trächtigkeitstag exponiert worden waren (Ganzkörper, Dampf, 6,5 Stunden pro Tag), wiesen bei Untersuchungen der peripheren, somatosensorischen, auditorischen und visuellen Nervenfunktion im Erwachsenenalter keine auffälligen Veränderungen auf (Boyes et al. 2014).

Die gleiche Arbeitsgruppe beobachtete unter den gleichen Versuchsbedingungen in zwei verschiedenen Tests bei weiblichen Tieren ab der niedrigsten Konzentration ein beeinträchtigtes Lernen. Dies war jedoch nicht dosisabhängig, daher ist ein Con-

Tab. 1 Studien an trächtigen Ratten mit pränataler inhalativer Exposition gegen Ethanol

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Long Evans, 18 ♀	GD 9–20, 0, 5000, 10 000, 21 000 ml/m ³ , analytische Konzentrationen: 0, 4858 ± 265, 10 252 ± 460, 20 998 ± 741 ml/m ³ , berechnete BEK: 23; 65; 1920 mg/l (mittels PBPK-Modell von Martin et al. (2014)), Dampf, Ganzkörper, 6,5 h/d (wobei die ersten 30 min Konzen- trationseinstellung), Reinheit: 95 %, Standardisierung der Würfe am PND 3 auf 6 ♂ u. 4 ♀ (falls nicht genügend ♂ im Wurf vorhanden, Verwendung so vieler ♂ wie möglich u. Auffüllen mit ♀ bis Anzahl von 10 Tiere/Wurf erreicht ist), Trennung der Nachkommen von Muttertie- ren am PND 22, Untersuchung: bis zum PND 180	ab 10 000 ml/m³: <u>Muttertiere:</u> Futterverbrauch ↓ (bei Einbezie- hung der Kalorien des inhalierten Ethanols: ähnliche Kalorien- aufnahme in allen Gruppen); 21 000 ml/m³: <u>NOAEC Entwicklungs- u. Maternaltoxizität:</u> ohne auffällige Veränderungen: <u>Muttertiere:</u> KG, klinische Beobachtungen, Trächtigkeit, Nachkommen: Wurfgröße, Geschlechterverhältnis, KG an PND 0 u. 29, systolischer Blutdruck am PND 90 nicht dosisabhängig ↑ (nur bei 10 000 ml/m ³), aber nicht am PND 180, Blut: GHbA1c an PND 90 od. 180 (Messparameter für Glucosestatus), Lipoproteinprofil, Standardleberfunktionstests, Urin: Standardanalyse an PND 90 od. 180, Reifung des Immunsystems, humorale u. zelluläre Immunantwort in PNW 6, FOB, Griffstärke der hinteren Extremitäten ohne Dosisabhängigkeit ↓ am PND 29 u. ↑ am PND 62, motorische Aktivität ohne Dosisabhängigkeit ↑ am PND 62	Beasley et al. 2014
Ratte, Long Evans, 16 ♀	GD 9–20, 0, 5000, 10 000, 21 000 ml/m ³ , analytische Konzentrationen: 0, 4858 ± 265, 10 252 ± 460, 20 998 ± 741 ml/m ³ , Dampf, Ganzkörper, 6,5 h/d, Reinheit: 95 %, Untersuchung: PND 106–PND 128, nur ♂	21 000 ml/m³: <u>NOAEC Entwicklungsneurotoxizität u.</u> <u>Maternaltoxizität:</u> ohne auffällige Veränderungen: Untersuchungen der Funktion des peripheren (Summenaktionspotenzial, Nervenleitgeschwin- digkeit), somatosensorischen (kortikale u. zerebelläre evozierte Potenziale), des auditorischen (akustisch evozierte Hirnstamm- potenziale) u. visuellen Nervensystems (Visuell evozierte Potenziale zur Prüfung von Kontrastwahrnehmung u. Netzhaut- funktion (ERG))	Boyes et al. 2014

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Long Evans, 16 ♀	GD 9–20, 0, 5000, 10 000, 21 000 ml/m ³ , s. Beasley et al. (2014)	ab 5000 ml/m³: ♀ Nachkommen: beeinträchtigtes Lernen von Hinweisen nach Angstkonditionierung u. Abwesenheit eines Bias für korrekten Quadrant nach dem Platztraining während einer Referenzgedächtnisaufgabe im Morris-Water-Maze-Test (beides ohne Dosisabhängigkeit; daher Confounding durch mütterliche Pflege od. veränderten Angstlevel) 10 000 ml/m³: NOAEC Entwicklungsneurotoxizität Nachkommen: 21 000 ml/m³: NOAEC Maternaltoxizität, ♂ Nachkommen: antizipatorische Antwort während einer Vorbereitungsperiode im Choice-Reaction-Time-Test ↑ (dosisabhängig, Hinweis auf ein Defizit bei der Antwortinhibition, d. h. impulsive Antwort ↑, ♀ nicht getestet bei dieser Aufgabe); ohne auffällige Veränderungen: räumliches Lernen u. Arbeitsgedächtnis im Morris-Water-Maze-Test u. im Delayed-Match-to-Position-Test, ♂ (♀ nicht getestet); nur bei 5000 u. 10 000 ml/m ³ : vorübergehende Entscheidungszeit im Choice-Reaction-Time-Test ↑	Oshiro et al. 2014

BEK: Blut-Ethanol-Konzentration; ERG: Elektretretinogramm; FOB: Functional Observational Battery; GD: Gestationstag; GHbA1c: glycosyliertes Hämoglobin A1c; PBPK: physiologisch basiertes pharmakokinetisches; PND: Postnataltag = Lebenstag; PNW: Postnatalwoche

founding durch mütterliche Pflege oder durch einen veränderten Angstlevel bei den Nachkommen möglich. Bei 21 000 ml/m³ wiesen die männlichen Nachkommen eine erhöhte Rate antizipatorischer Antworten im Choice-Reaction-Time-Test auf. Die Rate war dosisabhängig und bei der höchsten Konzentration statistisch signifikant erhöht. Dieses Verhalten trat früh auf und hielt während der Untersuchungen an. Der Effekt ist als Zunahme impulsiver Antworten zu interpretieren. Die Autoren heben hervor, dass ab einer Blutkonzentration von etwa 2000 mg/l, die bei 21 000 ml/m³ erreicht wird, bleibende Effekte bei Nachkommen induziert werden. Die Tatsache, dass nicht viele tiefgreifende kognitive Defizite bei 21 000 ml/m³ gefunden wurden, wie für die gleiche Blutkonzentration nach oraler Gabe berichtet, spiegelt applikationsabhängige Unterschiede bei der Toxikokinetik wider (Oshiro et al. 2014). Die NOAEC für Entwicklungsneurotoxizität beträgt 10 000 ml/m³.

Zwei Studien mit inhalativer Exposition von Ratten während der Trächtigkeit (Maciejewski-Lenoir 1993; Zink et al. 2009) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da keine Luftkonzentrationen angegeben sind.

In einer Veröffentlichung wurde über den Aufbau von Ganzkörper-Dampfexpositions-kammern zur Untersuchung der pränatalen Ethanoltoxizität an Mäusen berichtet (Morton et al. 2014). Diese Studie wird bei der Bewertung nicht berücksichtigt, da vor allem die Messtechnik, aber keine Effekte beschrieben wurden.

Bewertung

Kritischer Effekt ist die zentralnervöse und bei langfristiger Gabe mögliche kanzerogene Wirkung von Ethanol.

MAK-Wert. Der MAK-Wert von 500 ml/m³ wurde aus einer Studie an Freiwilligen unter Ruhebedingungen abgeleitet. Unter diesen Bedingungen betrug die AUC (Produkt aus Blutethanolkonzentration und Belastungszeit) 10,5 mg/l × Jahre und lag damit im Bereich der Standardabweichung der endogenen Lebenszeit-AUC von 13,6 mg/l × Jahre (Begründung 1998). Die Blutkonzentration von Ethanol ist beim Menschen bei einer körperlichen Anstrengung von 50 Watt zwei- bis dreimal so hoch wie in Ruhe (Dumas-Campagna et al. 2014). Dies ist aufgrund des hohen Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten zu erwarten. Bei einer Exposition gegen 500 ml/m³ liegt daher die AUC der Arbeitsplatzbelastung (20–30 mg/l × Jahre) außerhalb der Standardabweichung der endogenen Lebenszeit-AUC (Begründung 1998). Bei einer Exposition gegen 200 ml/m³ ist die AUC unter Ruhebedingungen 4,2 mg/l × Jahre und bei erhöhtem Atemvolumen ca. 8 bis 12 mg/l × Jahre und damit innerhalb der Standardabweichung der endogenen Lebenszeit-AUC. Daher wird der MAK-Wert auf 200 ml/m³ abgesenkt.

Spitzenbegrenzung. Die bisherige Zuordnung zur Spitzenbegrenzung nach Kategorie II wird beibehalten. Der MAK-Wert ist auf die AUC bezogen, und die systemischen Wirkungen sind somit nicht durch die Konzentration bestimmt. Da bei Probanden ab 1900 ml/m³ Irritationen auftraten, nicht jedoch bei 1000 ml/m³ wie in der Begründung 1998 beschrieben, wird nun ein Überschreitungsfaktor von 4 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Wie in der Begründung von 1998 dargelegt, ist die fruchtschädigende Wirkung bei oraler Gabe bei Mensch und Tier nachgewiesen. In der Begründung von 1998 wurde bereits hervorgehoben, dass die für diese Effekte verantwortlich gemachten maternalen Blutethanolkonzentrationen innerhalb einer Größenordnung liegen, die bei einer inhalativen Exposition im Bereich des MAK-Wertes nie erreicht werden können.

Es liegen drei neue Studien mit inhalativer Exposition von trächtigen Ratten und der Untersuchung ihrer Nachkommen auf verschiedene Endpunkte der Entwicklungsneurotoxizität vor (Beasley et al. 2014; Boyes et al. 2014; Oshiro et al. 2014). Bei 21 000 ml/m³ wiesen die männlichen Nachkommen eine erhöhte Rate antizipatorischer Antworten im Choice-Reaction-Time-Test auf, weibliche Tiere wurden in dieser Aufgabe nicht untersucht. Der Effekt ist als Zunahme an impulsiver Antwort zu interpretieren und als verbleibendes tiefgreifendes kognitives Defizit zu betrachten. Die NOAEC dafür liegt bei 10 000 ml/m³ (Oshiro et al. 2014). Einem PBPK-Modell zufolge liegt die maximale Blutkonzentration nach inhalativer Exposition gegen 21 000 ml/m³ bei 1920 mg Ethanol/l (Martin et al. 2014). Dies entspricht einer Blutkonzentration von Ethanol, bei der nach oraler Gabe bereits massive entwicklungstoxische Effekte auftreten. Dem Unterschied in der Effektausprägung nach inhalativer Exposition und oraler Bolusgabe liegen applikationsabhängige Unterschiede hinsichtlich der Toxikokinetik zugrunde (Oshiro et al. 2014). Bei der NOAEC von 10 000 ml/m³ treten dem obigen PBPK-Modell zufolge Blutkonzentrationen von 65 mg Ethanol/l auf (Oshiro et al. 2014). Die niedrigste berichtete maternale Blutkonzentration, bei der Nachkommen oral behandelter trächtiger Ratten Effekte aufwiesen, liegt bei 300 mg/l. Bei einer Blutkonzentration von 70 mg/l wurden keine Effekte beobachtet (Savage et al. 2002). Die bei der NOAEC von 10 000 ml/m³ abgeschätzte Blutkonzentration liegt also im Bereich des NOAEL aus der oralen Studie. Damit ist gut belegt, dass bei einer Exposition gegen bis zu 10 000 ml/m³ die maternalen Blutethanolkonzentrationen keine Werte erreichen, die für fruchtschädigende Effekte in oralen Studien verantwortlich gemacht werden. Bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 200 ml/m³ ist daher auch bei Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens nicht mit einer fruchtschädigenden Wirkung zu rechnen, und Ethanol bleibt der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Literatur

- Beasley TE, Evansky PA, Martin SA, McDaniel KL, Moser VC, Luebke RW, Norwood J Jr, Rogers JM, Copeland CB, Bushnell PJ (2014) Toxicological outcomes in rats exposed to inhaled ethanol during gestation. *Neurotoxicol Teratol* 45: 59–69
- Boyes WK, Degn LL, Martin SA, Lyke DF, Hamm CW, Herr DW (2014) Neurophysiological assessment of auditory, peripheral nerve, somatosensory, and visual system functions after developmental exposure to ethanol vapors. *Neurotoxicol Teratol* 43: 1–10
- Dörrie N, Föcker M, Freunscht I, Hebebrand J (2014) Fetal alcohol spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 23: 863–875

- Dumas-Campagna J, Tardif R, Charest-Tardif G, Haddad S (2014) Ethanol toxicokinetics resulting from inhalation exposure in human volunteers and toxicokinetic modeling, *Inhal Toxicol* 26: 59–69
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on ethanol (CAS Number 64-17-5), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 30.03.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Landgraf MN, Nothacker M, Heinen F (2013) Diagnosis of fetal alcohol syndrome (FAS): German guideline version 2013. *Eur J Paediatr Neurol* 17: 437–446
- Maciejewski-Lenoir D (1993) Chronic prenatal ethanol exposure does not affect the expression of selected genes in rat brain development. *Alcohol Alcohol* 28: 401–412
- Martin SA, Oshiro WM, Evansky PA, Degn LL, Ledbetter AD, Ford J, Todd Krantz Q, LeFew WR, Beasley TE, El-Masri H, McLanahan ED, Boyes WK, Bushnell PJ (2014) Use of novel inhalation kinetic studies to refine physiologically-based pharmacokinetic models for ethanol in non-pregnant and pregnant rats. *Inhal Toxicol* 26: 598–619
- Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT (2011) Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev* 21: 81–101
- Morton RA, Diaz MR, Topper LA, Valenzuela CF (2014) Construction of vapor chambers used to expose mice to alcohol during the equivalent of all three trimesters of human development. *J Vis Exp* 89: 1–9
- Oshiro WM, Beasley TE, McDaniel KL, Taylor MM, Evansky P, Moser VC, Gilbert ME, Bushnell PJ (2014) Selective cognitive deficits in adult rats after prenatal exposure to inhaled ethanol. *Neurotoxicol Teratol* 45: 44–58
- Poon K, Leibowitz SF (2016) Consumption of substance of abuse during pregnancy increases consumption in offsprings: possible underlying mechanisms. *Front Nutr* 3: 11 <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00011>
- Savage DD, Becher M, de la Torre AJ, Sutherland RJ (2002) Dose-dependent effects of prenatal ethanol exposure on synaptic plasticity and learning in mature offspring. *Alcohol Clin Exp Res* 26: 1752–1758
- Zink M, Araç G, Frank ST, Gass P, Gebicke-Härter PJ, Spanagel R (2009) Perinatal exposure to alcohol reduces the expression of complexins I and II. *Neurotoxicol Teratol* 31: 400–405

abgeschlossen am 22.03.2017