

prof. MUDr. Sergej Zacharov, Ph.D.
MUDr. Kateřina Kotíková

Klinika pracovního lékařství
1. LF UK a VFN v Praze

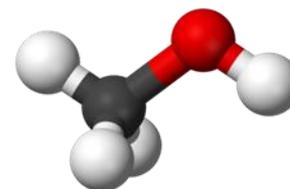


1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



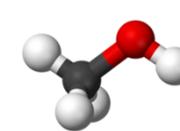
VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE

INTOXIKACE METHANOLEM: MORFOLOGICKÉ A FUNKČNÍ ZMĚNY V BAZÁLNÍCH GANGLÍCH A DLOUHODOBÉ NÁSLEDKY OTRAVY

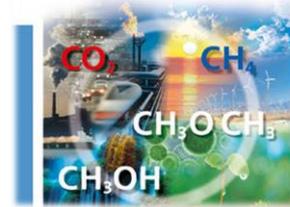




„Methanolová ekonomika“



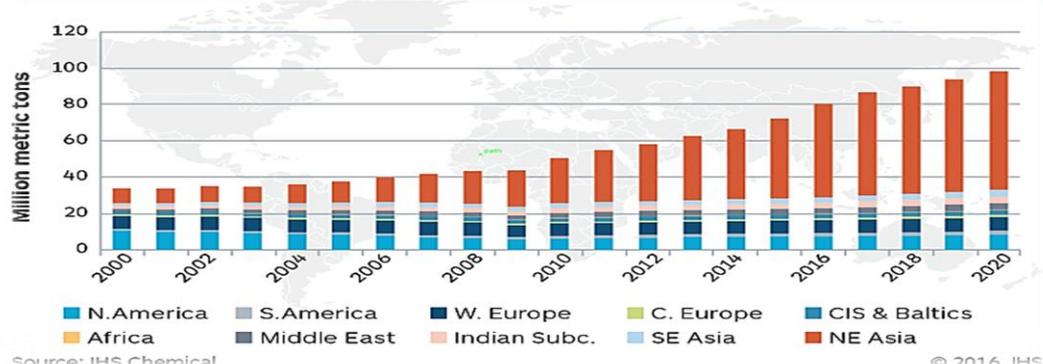
George A. Olah, Alain Goepfert, and C.K. Surya Prakash
Beyond Oil and Gas: The Methanol Economy
Second Updated and Enlarged Edition
WILEY-VCH



- Světová roční průmyslová výroba 110 000 000 tun
- Použití: chemická syntéza, paliva, rozpouštědla, automobilová a spotřebitelská chemie
- Běžné zdroje expozice:
 - rostlinná strava (pektin)
 - umělá sladidla v nealko nápojích (aspartam)
 - alkoholické nápoje
 - **pracovní prostředí**
- Přípustný expoziční limit (PEL) 250 mg/m³ po dobu 8 hodin (NV č. 361/2007 Sb.)

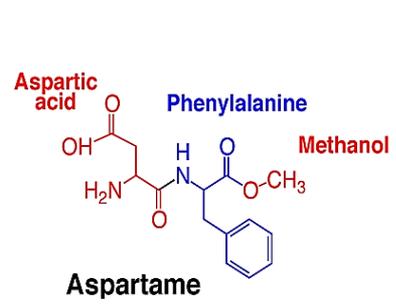


Chart 1: World methanol demand by region



Source: IHS Chemical

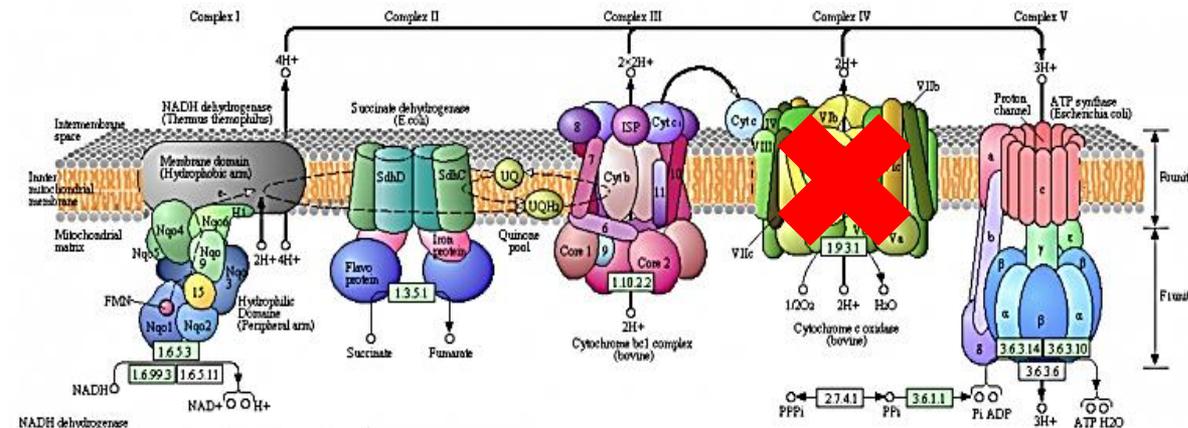
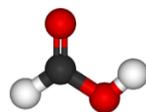
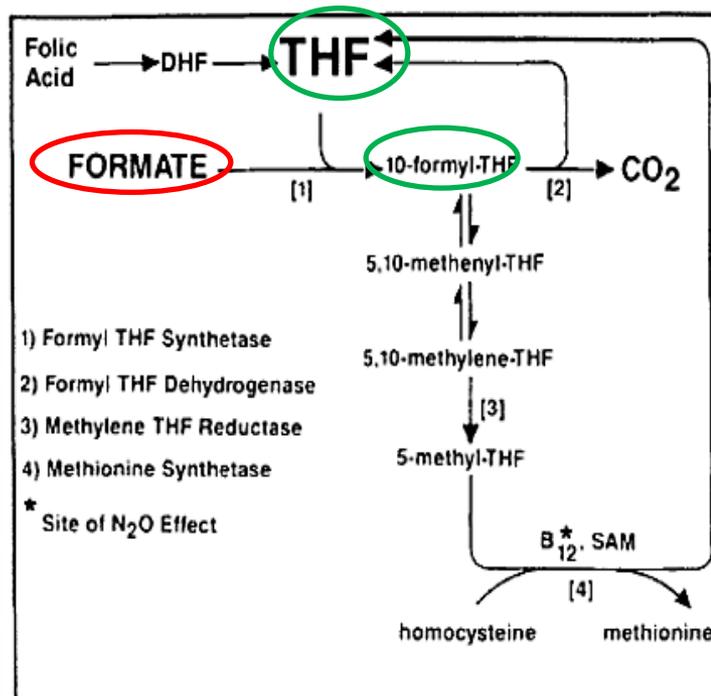
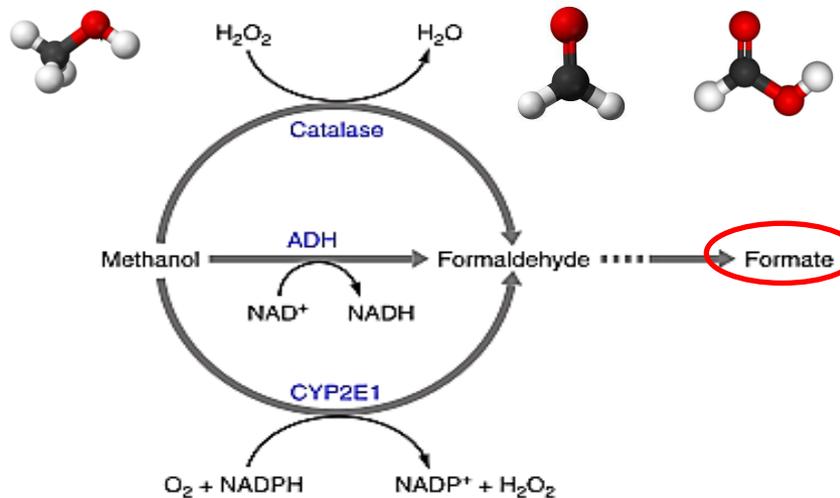
© 2016 IHS





Mechanismus toxicity methanolu

- Nízka zásoba tetrahydrofolátu (THF) v organizmu primátů
- Nízka aktivita enzymu 10-formyl-THF dehydrogenázy
- Dávka 210 mg/kg methanolu (~15 g) saturuje mechanismus oxidace kyseliny mravenčí
- Blokáda syntézy ATP ($K_i \sim 6 \text{ mM}$, 280 mg/L)
- Histotoxická hypoxie





Klinické příznaky akutní intoxikace methanolem

- Doba latence 6 - 24 hodin, mírná deprese CNS
- Poruchy zraku až slepota, edém sítnice a zrkového nervu
- Dušnost, hyperventilace (metabolická acidóza)
- Gastrointestinální potíže
- Porucha vědomí až kóma, křeče
- Letalita při hromadných otravách 30 - 40 %

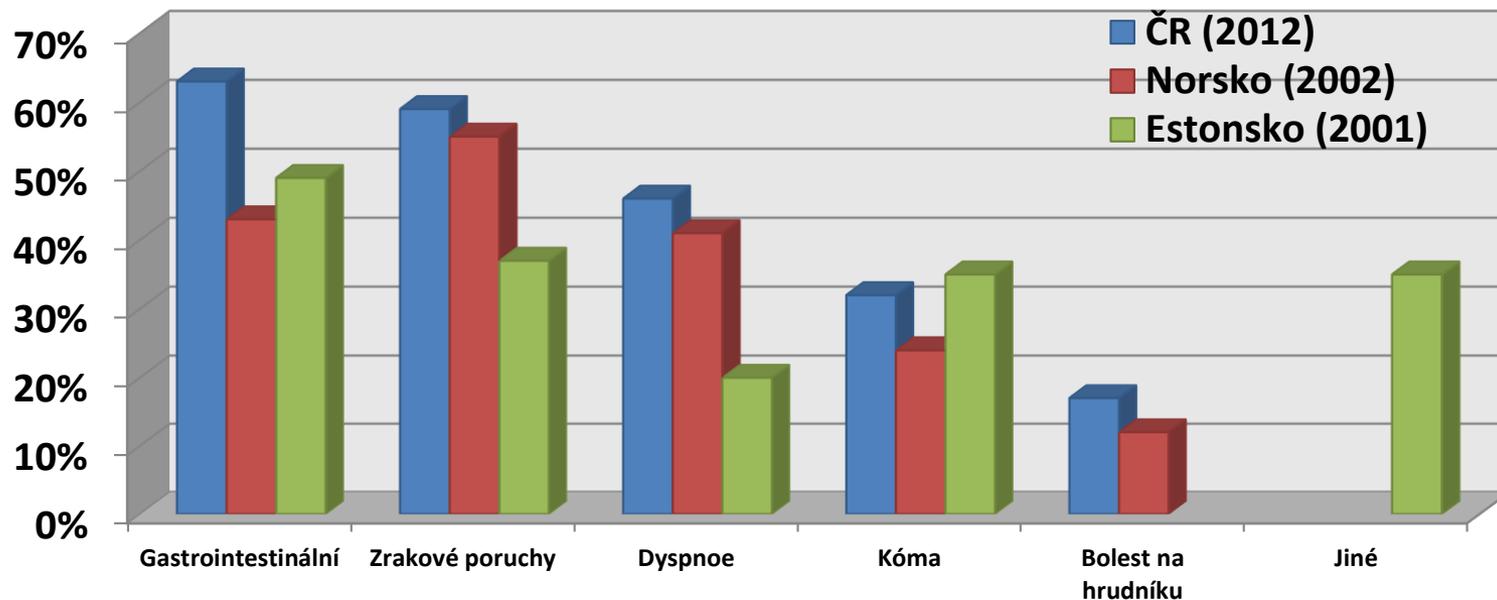
Bootleg Liquor Kills 100 in India's Worst Outbreak In Years

February 11, 2019 - 1:41 PM ET

BILL CHAPPELL



An outbreak of methanol poisoning is blamed for more than 100 deaths in northern India. Here, a man is admitted to Jhansi Civil Hospital after suffering from toxic locally made alcohol in Uttar Pradesh.

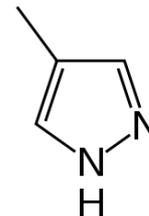
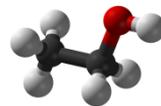




Léčba akutní intoxikace methanolem

Inhibice ADH

- ethanol (cílová sérová koncentrace 1.0 – 1.5 promile)
- 4-methylpyrazol (Fomepizol)



Korekce acidémie

Urychlení eliminace

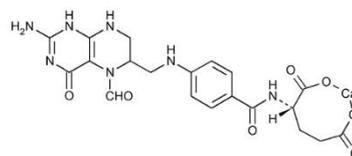
- Intermittentní hemodialýza
- Kontinuální hemodialýza

Substituce folátu

- kyselina folinová
- kyselina listová

Podpora životních funkcí, kyslík

Prevence komplikací



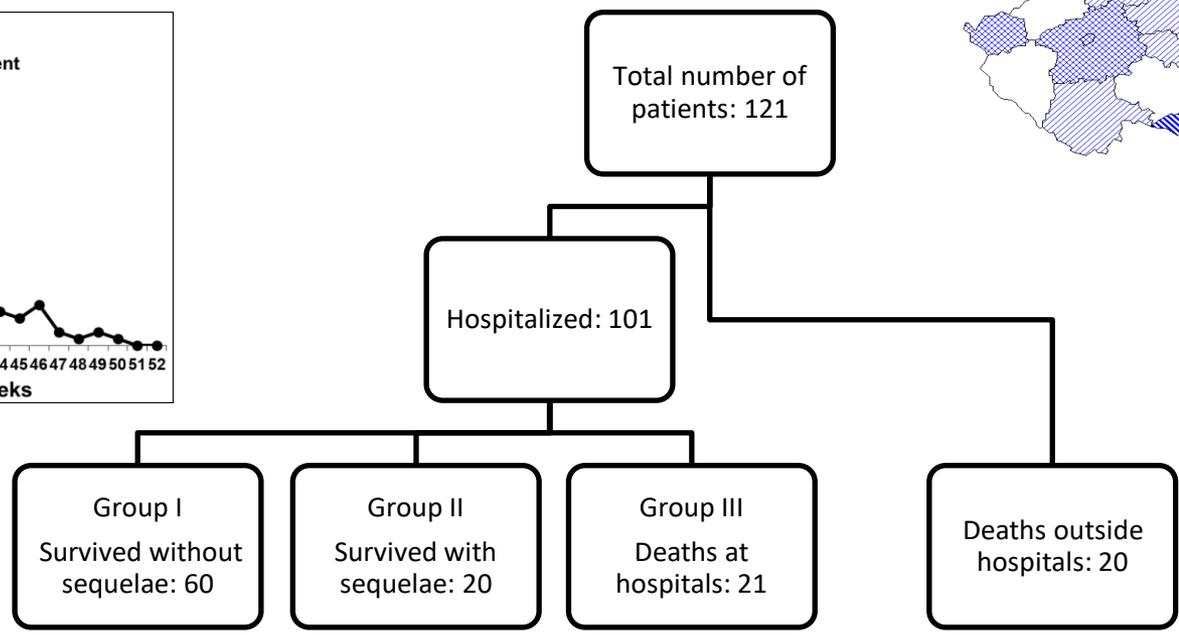
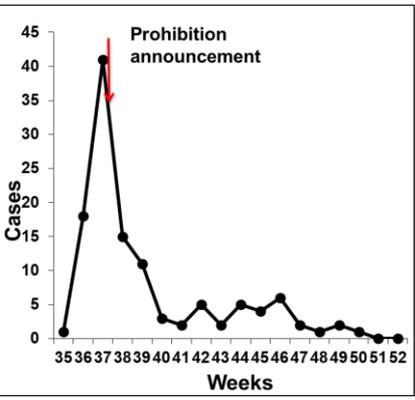
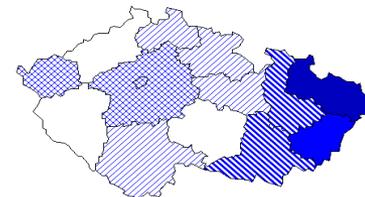


Hromadná otrava methanolem v České republice

CARlogic[®]
oleje, autochemie, autokosmetika

**MALOOBCHODNÍ PRODEJ
ZA VELKOOBCHODNÍ CENY**

objednavky@carlogic.cz ☎ 720 148 623
www.carlogic.cz



- Celková letalita 34 %
- Nemocniční letalita 21 %
- Přednemocniční aplikace ethanolu („první pomoc“)
- Porovnání účinnosti fomepizolu vs. ethanolu
- Prospektivní sledování souboru přeživších osob (2012 - 2019)

Zakharov, Pelclova, Urban, Navratil, Miovsky, Hovda, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clinical Toxicology*, 2014



PŘEDNEMOCNIČNÍ PRVNÍ POMOC

TIS

TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO

Klinika pracovního lékařství VFN a 1. LF UK, Na Bohně 1, 120 00 Praha,
tel. 224 91 92 93, 224 915 402
e-mail: tis@vfm.cz

<http://www.tis-cz.cz>

ODBORNÉ DOPORUČENÍ PRO INTOXIKACI
-METANOL (METHANOL, METYLALKOHOL, DŘEVNÝ LÍH, CH₃OH)

- 42 pacientů dostalo ethanol (první pomoc)
- 58 pacientů nedostalo ethanol
- 90 % (38/42) přeživších **bez následků** dostalo ethanol před přijetím do nemocnice
- všichni **zemřelí** měli ethanol v séru při příjmu pod limitem detekce
- 87 % (26/30) přeživších **s následky** mělo při příjmu ethanol v séru pod limitem detekce
- **Význam první pomoci** pro přežití bez poruchy CNS a zraku: OR 8.7; CI 95 % 3.6 - 21.3; $p < 0.001$

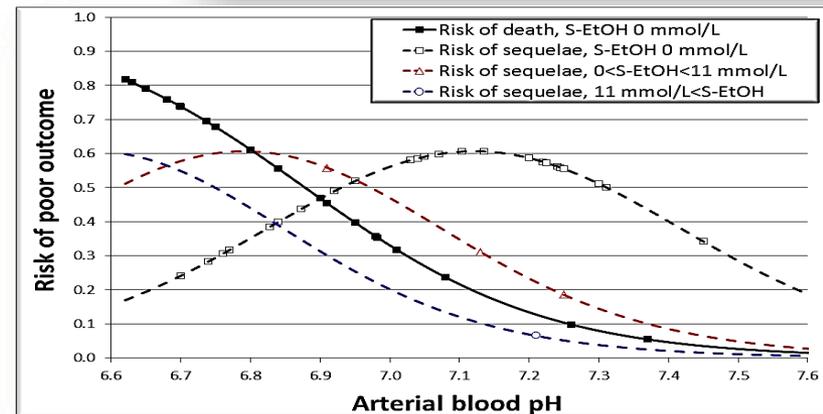


Table 4. The results of the multivariate analysis on the factors associated with mortality.

Independent variable	Threshold	Odds Ratio	95% confidence interval (CI)	p value
pH	≤ 7.0	0.04	0.01–0.16	$p < 0.001$
S-EthOH (mmol/L)	< 0.9	0.08	0.02–0.37	$p < 0.001$
S-Formate (mmol/L)	> 12	0.05	0.3–6.9	n.s.
Coma “no” vs. “yes”	–	29.4	10.2–84.6	$p < 0.001$

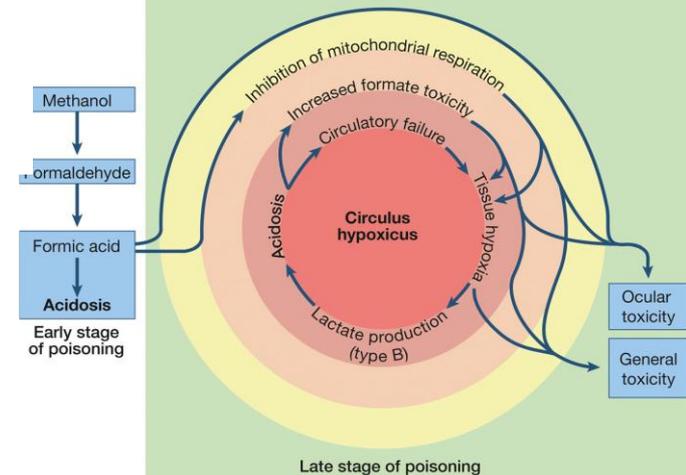
S-EthOH, serum ethanol on admission; S-Formate, serum formate on admission. To convert from mmol/L to mg/dL use the following conversion factors: ethanol – 4.608; formate – 4.603.

Zakharov, Pelclova, Eddleston, Hovda, et al. Use of out-of-hospital ethanol administration to improve outcome in mass methanol outbreaks. *Annals of Emergency Medicine*, 2016



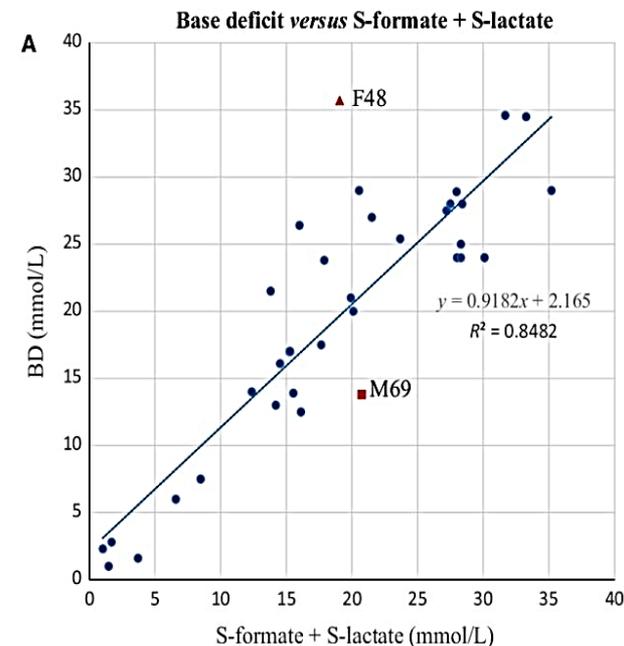
Diagnostický význam stanovení kyseliny mravenčí a laktátu v séru

- Specificita: není mravenčan – není otrava
- Senzitivita: DRL 20 mg/l, $K_i \sim 280$ mg/l
- Trvalé následky ze strany zraku a mozku: mravenčan v séru (medián) 880 mg/l (IQR 650-950 mg/l)
- Vysoké hladiny mravenčanu a laktátu současně při příjmu – prognóza úmrtí > 90 %



Multivariate logistic regression (logit) of probability of poor outcome (death or survival with sequelae).

Probability of poor outcome (%)	≤10%	≤50%	≤90%	>90%
S-formate, mmol/L	≤4.5	≤10.8	≤17.4	≥17.5
S-lactate, mmol/L	–	≤1.8	≤6.9	≥7.0
S-NaHCO ₃ , mmol/L	–	≤13	≤2	–
pH	–	≤7.20	≥6.87	<6.87

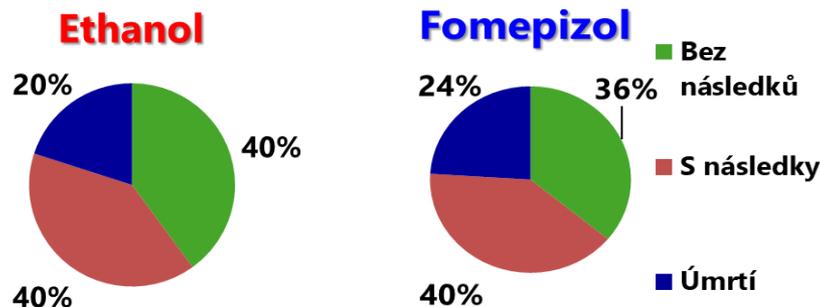
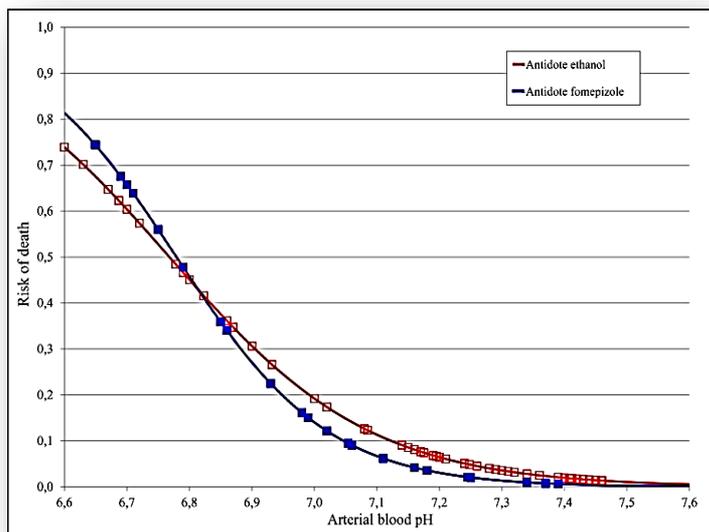


Zakharov, Kurcova, Pelcova et al. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015

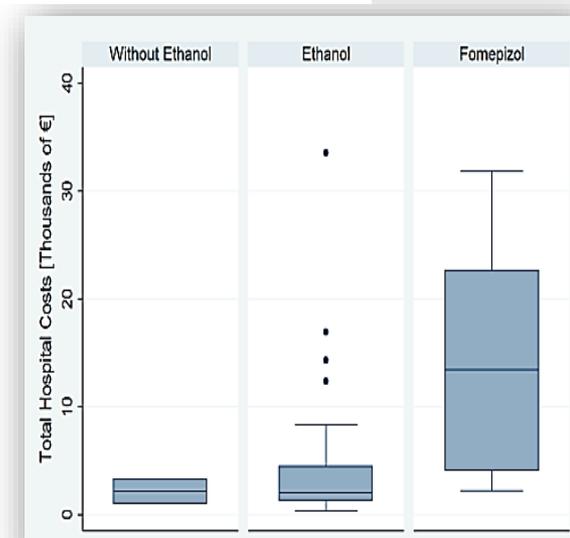
Drangsholt, Zakharov, Jacobsen, Hovda et al. The hypothesis of circulus hypoxicus and its clinical relevance in patients with methanol poisoning - an observational study of 35 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018



Účinnost antidot pro nemocniční léčbu otravy methanolem: fomepizol *versus* ethanol



Výsledek léčby: fomepizol *versus* ethanol



Cena léčby: fomepizol *versus* ethanol

- Odds ratio pro přežití (fomepizol *versus* ethanol): 2.5 (0.5 - 12.5 CI 95 %), $p = 0.71$ (po adjustaci na závažnost otravy)
- Cena léčby 1 pacienta (medián): fomepizol **336 000 Kč** (IQR 180 tis.– 420 tis.) *versus* ethanol **145 000 Kč** (IQR 37 tis.–180 tis.)

Zakharov, Pelclova, Navratil, et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clinical Toxicology*, 2015

Rulisek, Balik, Polak, Waldauf, Pelclova, Zakharov. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *J Critical Care*, 2017



Eliminační metody v léčbě akutní otravy methanolem

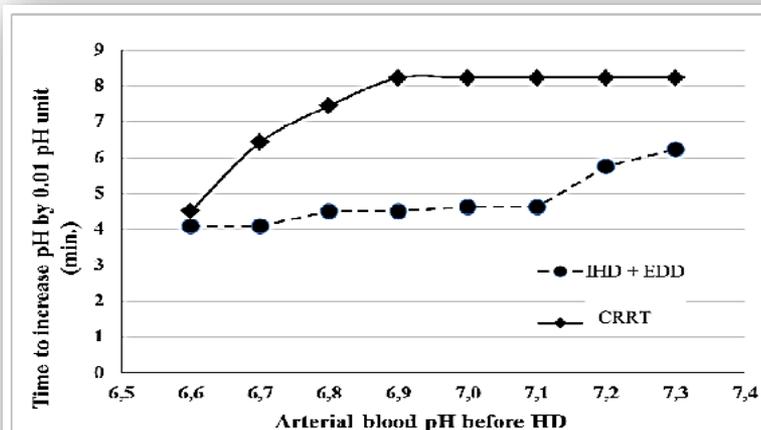
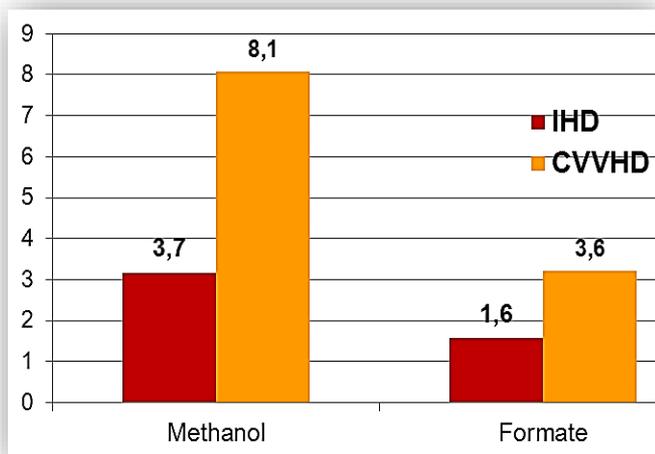


Figure 1 | Time to increase arterial blood pH by 0.01 pH unit depending on arterial blood pH before the start of extracorporeal treatment. IHD - intermittent hemodialysis, EDD - extended daily hemodialysis, CRRT - continuous renal replacement therapy.

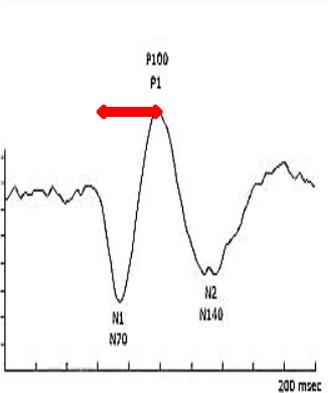
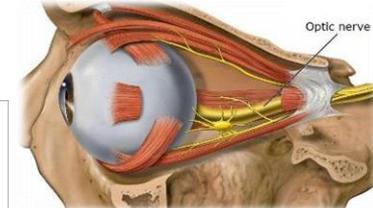
- Intermittentní dialýza má být metodou první volby z hlediska rychlosti eliminace methanolu / kyseliny mravenčí a korekce acidémie
- Minimální doporučená doba pro IHD 8 hodin, pro CRRT 18 hodin
- *Ref. v mezinárodním doporučení EXTRIP (Crit Care Med, 2015)*

Intermittent Hemodialysis Is the Modality of Choice in Methanol Poisoning (Grade 1D): Continuous Modalities Are Acceptable Alternatives If Intermittent Hemodialysis Is Not Available (Grade 1D)

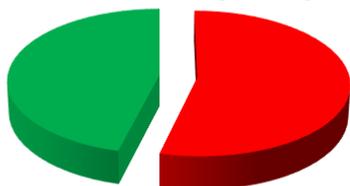
Zakharov, Pelcova, Kurcova, Hovda et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney International* 2014
Zakharov, Pelcova, Roberts, Hovda et al. Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning. *Clinical Toxicology* 2017



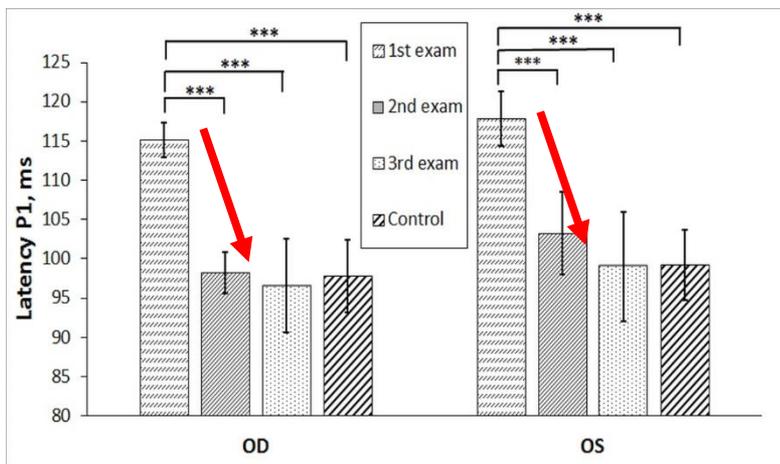
Funkce zrakového nervu po akutní otravě methanolem



Latence P100 (n=50)

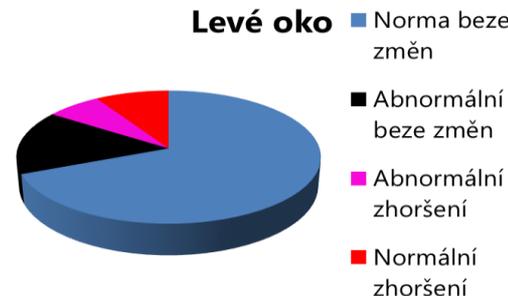
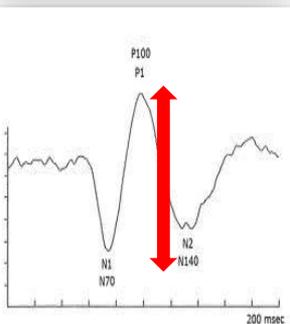


■ P100 abnormální
■ P100 normální



Akutní demyelinizace zrakového nervu: prodloužení latence VEP (54 % osob)

Remyelinizace axonů zrakového nervu do dvou let po otravě: zkrácení latence P1 pro pravé/levé oko o 15/17 ms u 36/35 z 50 pacientů

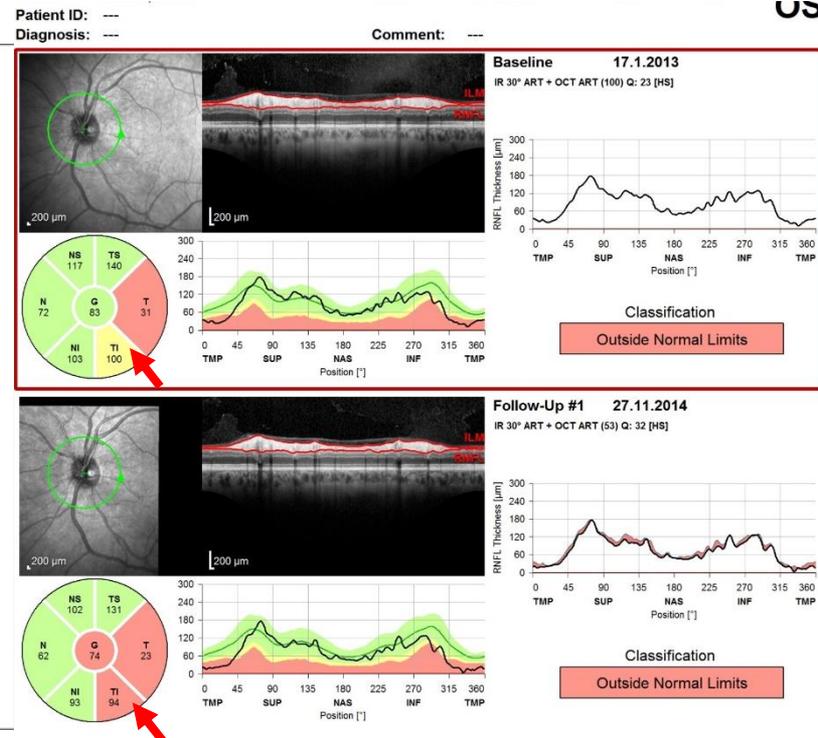
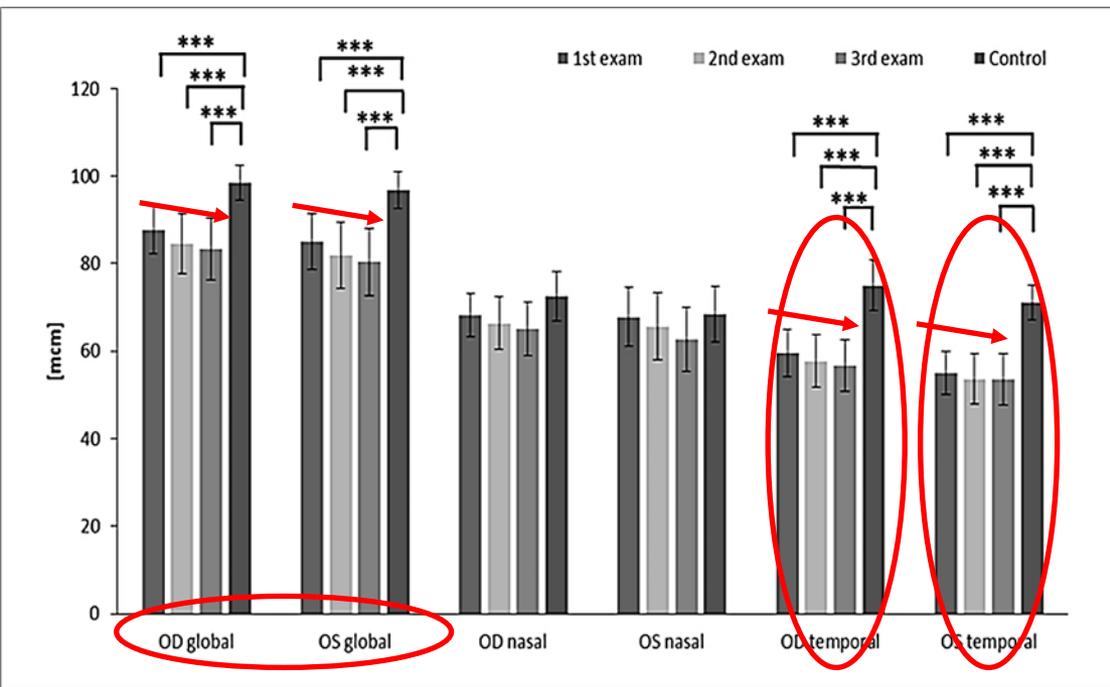


Axonální degenerace zrakového nervu: pokles amplitudy VEP (26 % osob)

Zakharov, Pelcova, Urban, Diblík, Kuthan, et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: Longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clinical Toxicology* 2015



Progredující chronická degenerace nervových vláken oční sítnice

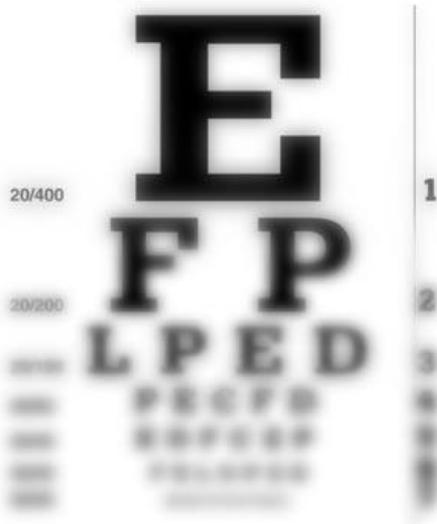


- Významný pokles globální tloušťky vrstvy nervových vláken oční sítnice v průběhu 6 let sledování, nejvýraznější ztráta v temporálních segmentech
- Typický obraz dynamiky změn pro „mitochondriální optické neuropatie“, e.g. pro Leberovou hereditární optickou neuropatii
- Možný podíl získané mitochondriální dysfunkce v přeživších otravu axonech

Nurieva, Diblik, Heissigerova, Navratil, Seidl, Vaneckova, Pelcova, Zakharov. Progressive chronic retinal axonal loss following acute methanol-induced optic neuropathy: four-year prospective cohort study. American Journal of Ophthalmology, 2018



Progredující ztráta zrakových funkcí u pacientů s chronickou neurodegenerací oční sítnice



**Další ztráta ostrosti zraku
(40 %)**



Zúžení perimetru a výpadky zorného pole (60 %)



Pokles kontrastní citlivosti (30 %)

Zhoršení barvocitu (50 %)



Chronická neurodegenerace oční sítnice po otravě methanolem a role polymorfismu apolipoproteinu E (ApoE)

	ApoE4 nositelé (n=11)	Bez ApoE4 (n=30)	P
RNFL OD globální, 1 st vyšetření, μm	76.0 \pm 16.0	92.4 \pm 5.0	0.053
RNFL OD globální, 2 nd vyšetření, μm	68.0 \pm 20.0	90.6 \pm 5.7	0.034
RNFL OD globální, 3 rd vyšetření, μm	65.0 \pm 20.0	89.6 \pm 6.0	0.026
RNFL OS globální, 1 st vyšetření, μm	72.0 \pm 17.0	89.3 \pm 6.1	0.065
RNFL OS globální, 2 nd vyšetření, μm	64.0 \pm 20.0	88.4 \pm 6.8	0.030
RNFL OS globální, 3 rd vyšetření, μm	62.0 \pm 20.0	86.8 \pm 7.2	0.029
RNFL OD temporální, 1 st vyšetření, μm	46.0 \pm 11.0	64.2 \pm 5.5	0.003
RNFL OD temporální, 2 nd vyšetření, μm	42.0 \pm 12.0	63.3 \pm 6.1	0.001
RNFL OD temporální, 3 rd vyšetření, μm	40.0 \pm 12.0	62.5 \pm 5.9	0.001
RNFL OS temporální, 1 st vyšetření, μm	43.6 \pm 8.6	58.9 \pm 5.4	0.006
RNFL OS temporální, 2 nd vyšetření, μm	40.0 \pm 11.0	58.5 \pm 6.2	0.003
RNFL OS temporální, 3 rd vyšetření, μm	39.0 \pm 10.0	58.8 \pm 6.3	0.00
Latence P1 OD, 1 st vyšetření, ms	120.1 \pm 3.7	114.0 \pm 2.4	0.009
Latence P1 OS, 1 st vyšetření, ms	103.8 \pm 5.6	97.1 \pm 2.9	0.053
Latence P1 OD, 2 nd vyšetření, ms	89.0 \pm 30.0	98.7 \pm 3.2	0.502
Latence P1 OS, 2 nd vyšetření, ms	124.6 \pm 9.8	115.7 \pm 3.5	0.033
Latence P1 OD, 3 rd vyšetření, ms	109.4 \pm 9.5	101.8 \pm 6.3	0.164
Latence P1 OS, 3 rd vyšetření, ms	94.0 \pm 32.0	100.5 \pm 4.8	0.661

Poznámky: RNFL – tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice; OD – oculus dexter; OS – oculus sinister; vyšetření – klinické vyšetření 4.9 \pm 0.6 měsíců, 25.0 \pm 0.6 měsíců, and 49.9 \pm 0.5 měsíců po propouštění z nemocnice. Rozdíl $p < 0.05$ byl považován za signifikantní.

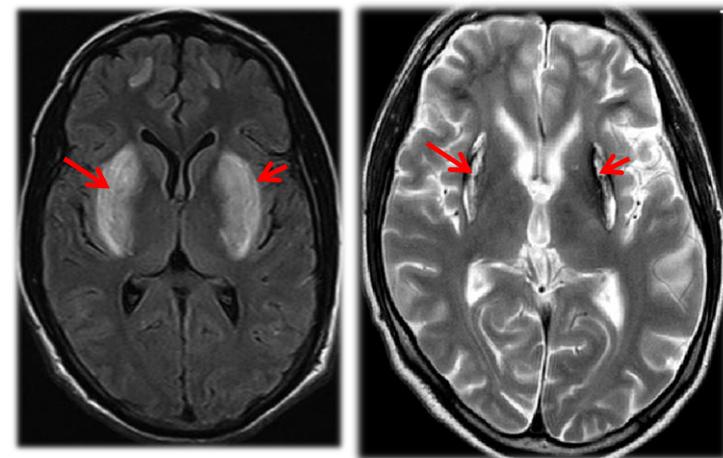
- Pacienti s alelou ApoE4 měli signifikantně menší tloušťku vrstvy nervových vláken (RNFL), 4 z 5 pacientů se slepotou byli nositelé ApoE4 alely
- OR pro abnormální nález u nositelů ApoE4 alely: 8.9 (3.0 – 36.5 CI 95 %), $p < 0.001$

Nurieva, Hubacek, Urban, Hlusicka, Diblík, Kuthan, Sklenka, Meliska, Bydzovsky, Heissigerova, Kotikova, Navratil, Komarc, Seidl, Vaneckova, Vojtova, Zakharov. *Clinical and genetic determinants of chronic visual pathway changes after methanol-induced optic neuropathy: four-year follow-up study. Clinical Toxicology, 2019*



Toxické poškození mozku v důsledku otravy methanolem

- Soubor 46 pacientů: **24/46** (52 %) mělo MRI známky poškození mozku
- Hemorhagický nález: **15/24** (63 %):
 - 2 (13 %) - heparin se nepodával
 - 9 (60 %) - komplikace za hospitalizace
- Postupný rozvoj patologického nálezu v průběhu 1-2 týdnů hospitalizace
- Nepříznivé prognostické faktory: závažná acidémie ($\text{pH} < 7.0$), nedetekovatelný ethanol v séru, kóma při příjmu, komplikace v průběhu hospitalizace



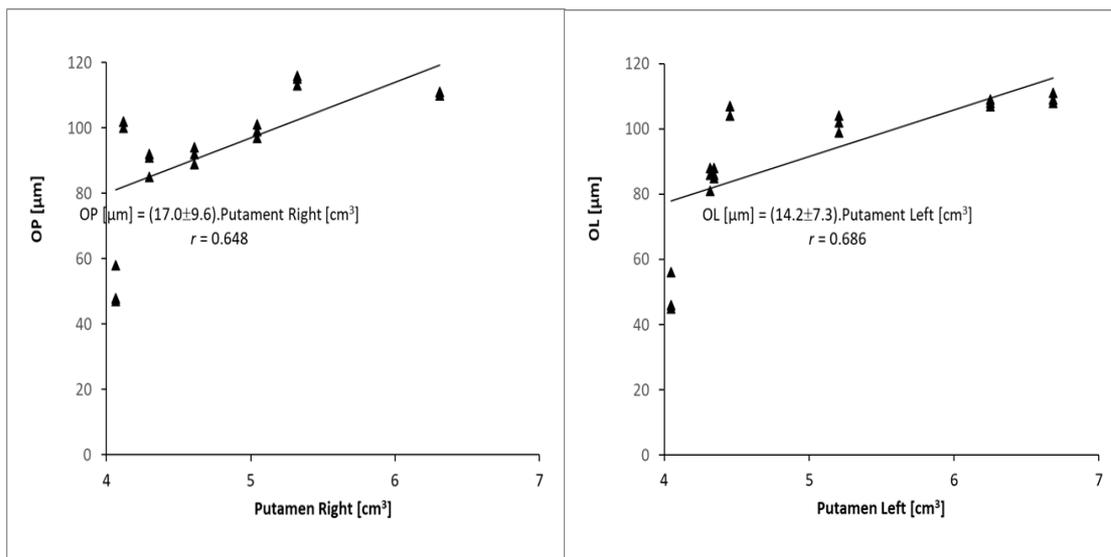
Tab. 2. Localization of pathological MRI findings due to methanol intoxication and localization of haemorrhagic necrosis.

	Localisation	Haemorrhagic necrosis
putamen	13	7
globus pallidus	7	4
subcortical white matter	4	4
cerebellum	1	0
brainstem	6	0
n. opticus	3	0

Zakharov, Kotikova, Vaneckova, Seidl, Nurieva, Navratil, Caganova, Pelclova. Acute methanol poisoning: Prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and non-haemorrhagic brain lesions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016



MRI volumetrie bazálních ganglií po akutní otravě methanolem



Region	BG necrosis	No necrosis	P
Nucleus caudate left, cm ³	3.88 ± 0.22	4.37 ± 0.31	0.013
Nucleus caudate right, cm ³	4.17 ± 0.23	4.80 ± 0.39	0.009
Putamen left, cm ³	5.74 ± 0.70	7.22 ± 0.42	0.000
Putamen right, cm ³	5.42 ± 0.59	6.58 ± 0.39	0.001
Globus pallidus left, cm ³	1.61 ± 0.13	2.01 ± 0.15	0.001
Globus pallidus right, cm ³	1.71 ± 0.15	2.02 ± 0.13	0.004

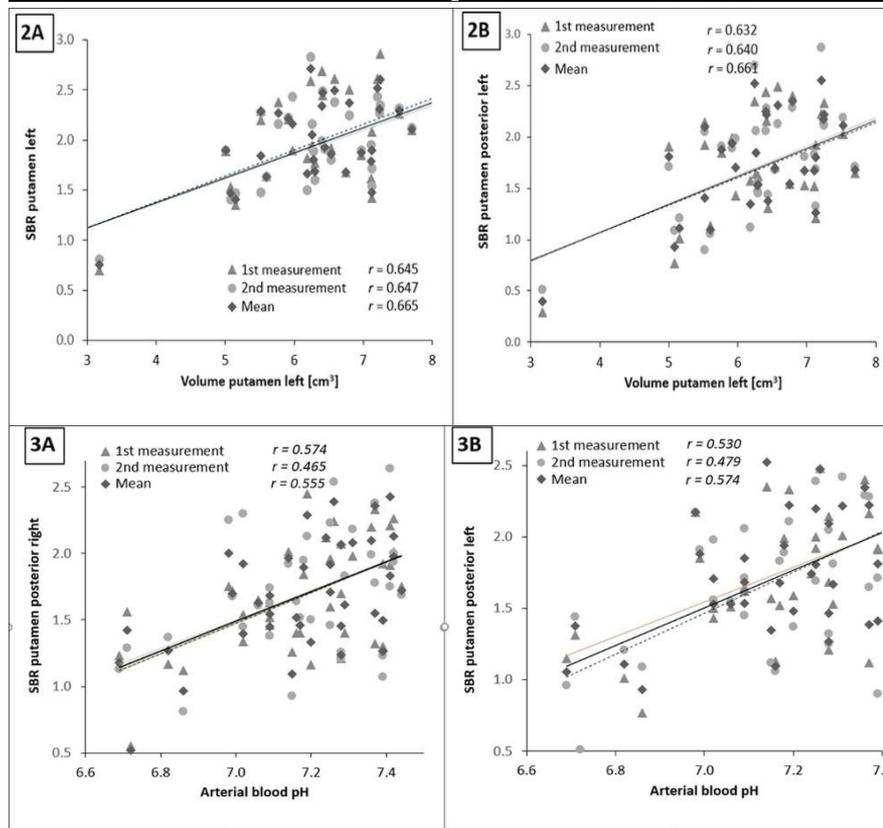
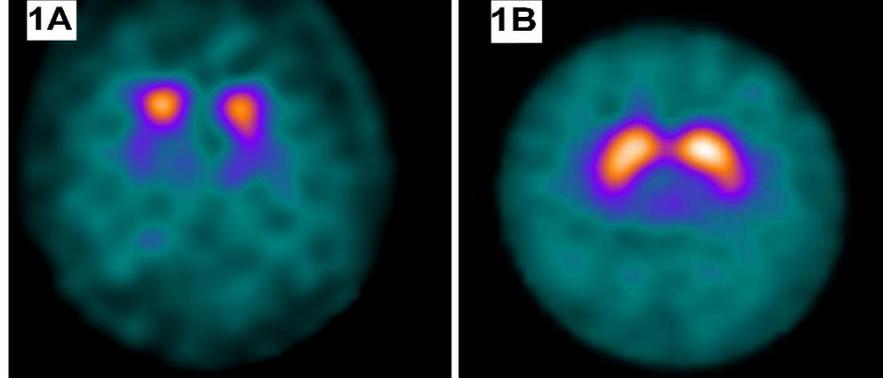
- Objem bazálních ganglií s MRI známkami nekrózy je signifikantně nižší
- Objem bazálních ganglií koreluje se závažností metabolické acidózy (pH)
- Pozitivní korelace mezi objemem putamen a tloušťkou vrstvy nervových vláken sítnice na optické koherenční tomografii (OCT)
- Přínos OCT jako screeningové metody pro detekci toxického poškození bazálních ganglií

Hlusicka, Mana, Vaneckova, Kotikova, Diblik, Urban, Navratil, Marechal, Kober, Zakharov. MRI-based brain volumetry as a biomarker of outcomes in acute methanol poisoning. *NeuroToxicology*, 2020



DaT SPECT bazálních ganglií po akutní otravě methanolem

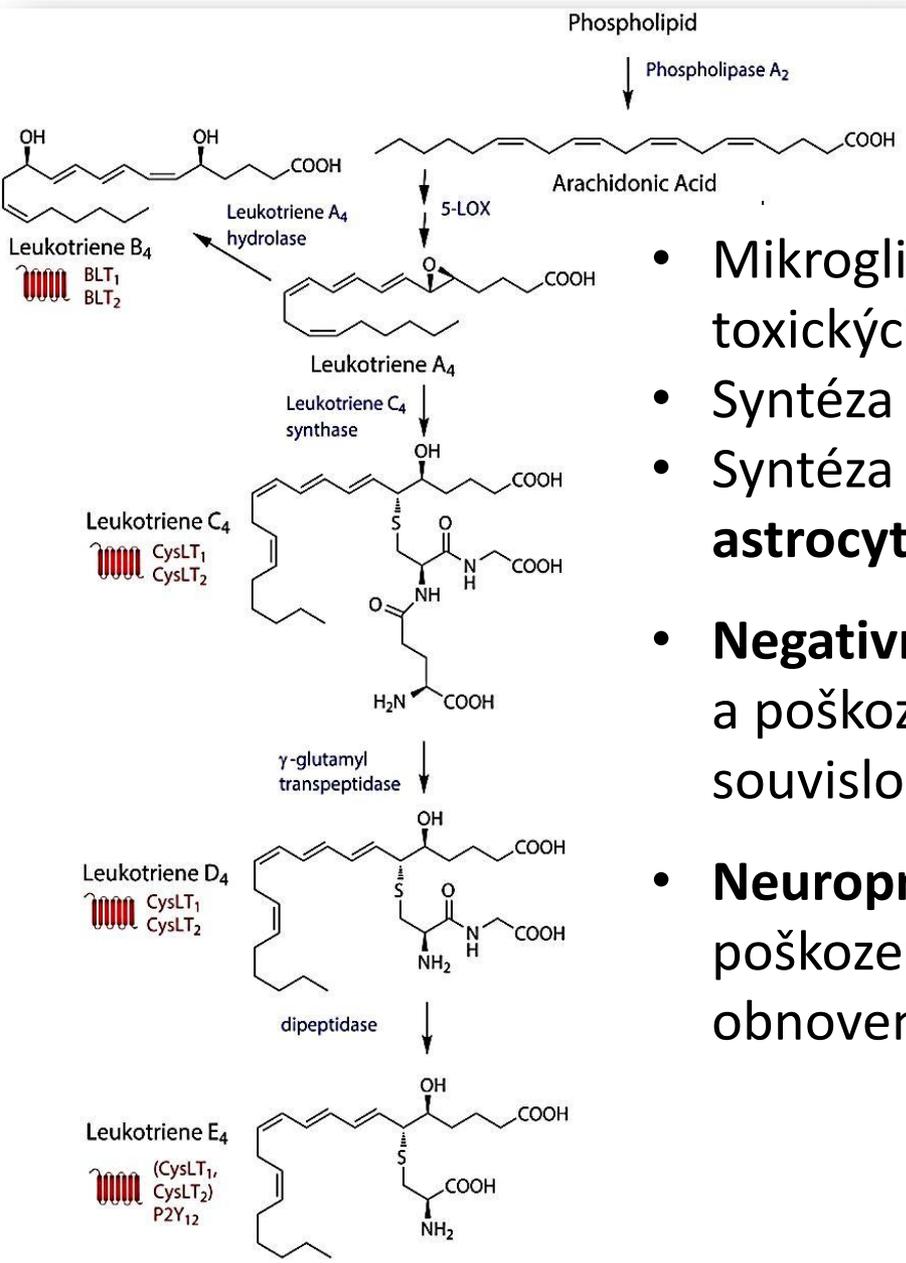
- Funkční aktivita dopaminergních neuronů v bazálních gangliích poškozených toxickým účinkem methanolu je signifikantně nižší
- Objem bazálních ganglií koreluje s funkční aktivitou dopaminergních neuronů
- Pozitivní korelace funkční aktivity DaT v putamen s pH arteriální krve při příjmu
- *Putamen posterior* je mozková struktura nejvíce vulnerabilní vůči toxickým účinkům methanolu (AUC = 0.75, CI 95 % 0.60 – 0.90, $p = 0.007$)



Kotikova, Zogala, Ptacnik, Trnka, Kupka, Vaneckova, Seidl, Diblik, Heissigerova, Zak, Navratil, Komarc, Zakharov. Efficiency of ¹²³I-ioflupane SPECT as a marker of basal ganglia damage in acute methanol poisoning: a six-year prospective study. *Clinical Toxicology*, 2020



ROLE NEUROZÁNĚTU V TOXICKÉM POŠKOZENÍ MOZKU



- Leukotrieny (LT) jsou ve zdravém mozku **nedetekovatelné**

- Mikroglie a astrocyty jsou aktivovány účinkem toxických látek, hypoxií, traumatem
- Syntéza **LTA₄** a **LTB₄** v **mikroglii**
- Syntéza **LTB₄**, **cys-LT (LTC₄, LTD₄, LTE₄)** v **astrocytech**
- Negativní účinky:** role v patogenezi edému mozku a poškození HEB, riziko chronického neurozánětu, souvislost s patologickou neurodegenerací
- Neuroprotektivní účinky:** vymezení a izolace poškozených oblastí, ochrana přeživších neuronů, obnovení homeostázy



Dynamika akutních koncentrací leukotrienů v séru

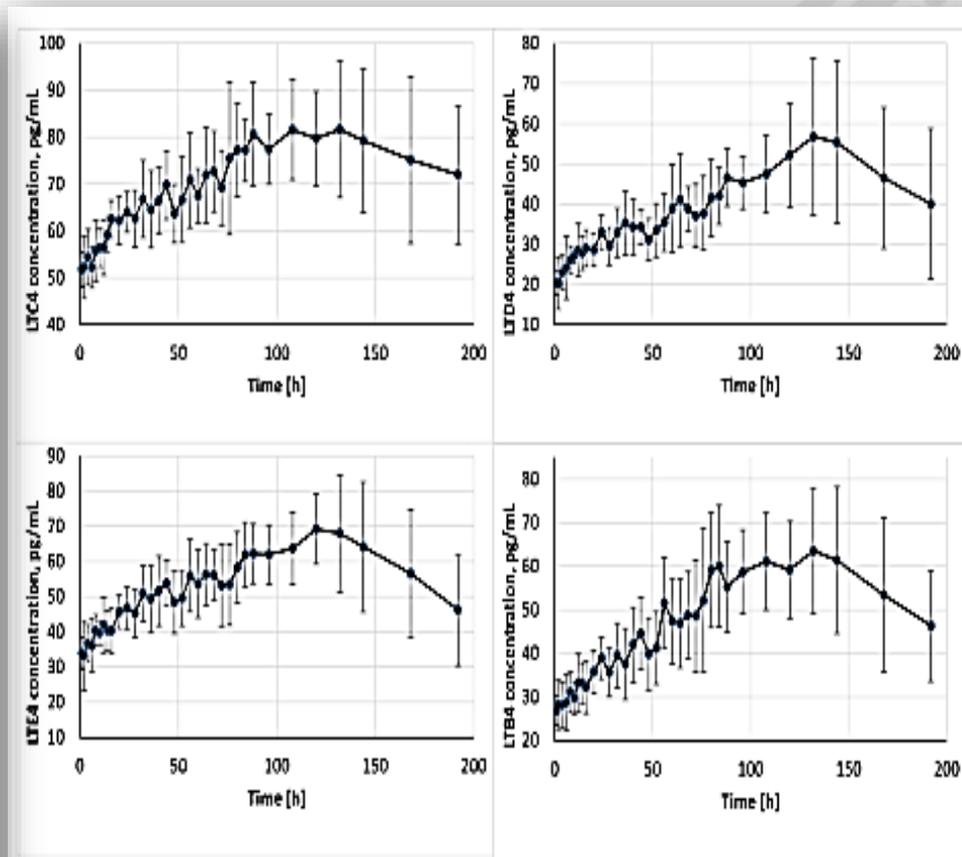
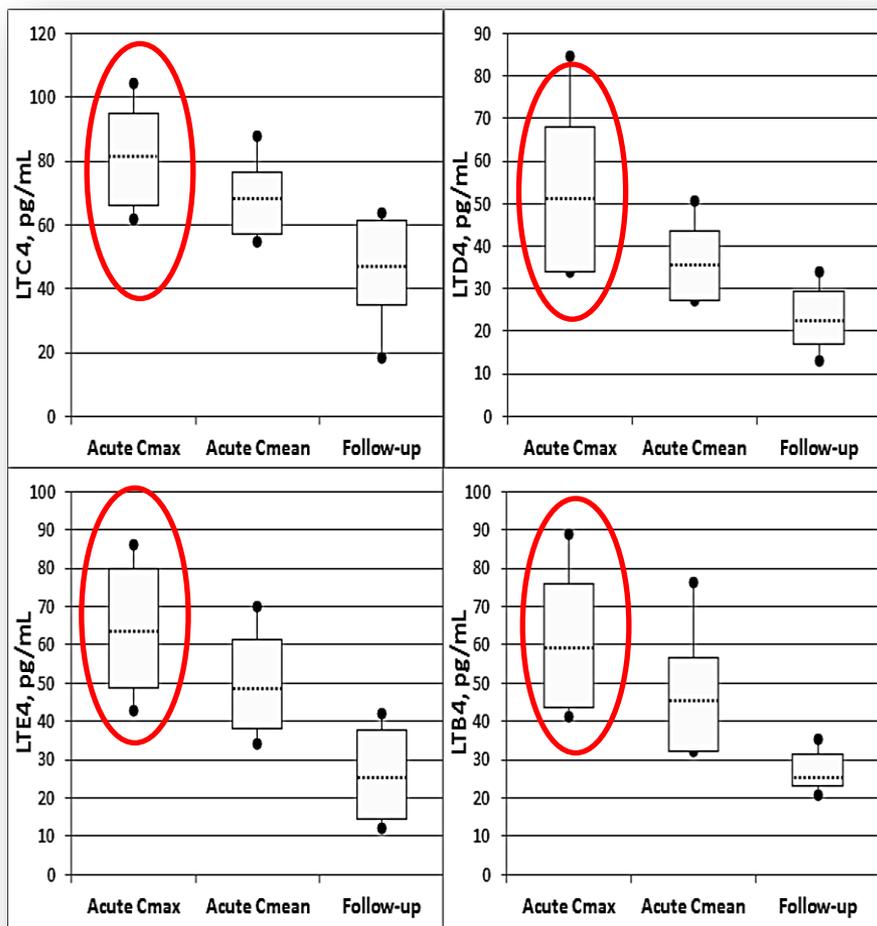


FIGURE 2: Dynamics of acute serum LTs concentration changes during the observation period in the patients hospitalized with acute methanol poisoning.

Zakharov, Kotikova, Nurieva, Hlusicka, Kacer, Urban, et al. Leukotriene-mediated neuroinflammation, toxic brain damage, and neurodegeneration in acute methanol poisoning. *Clinical Toxicology*, 2017

Zakharov, Hlusicka, Nurieva, Kotikova, Lischkova, Kacer, et al. Neuroinflammation markers and methyl alcohol induced toxic brain damage. *Toxicology Letters*, 2018



Aktivace lipoperoxidace, oxidační stres a neurozánět

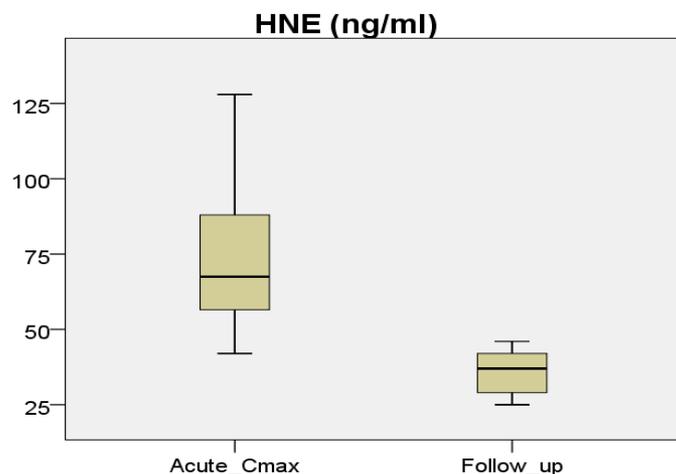
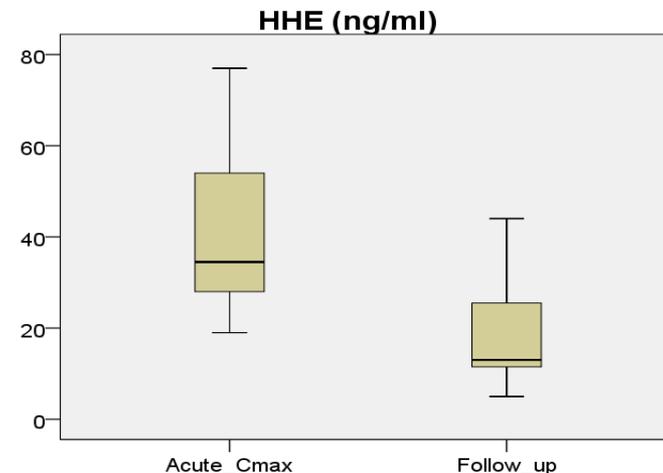
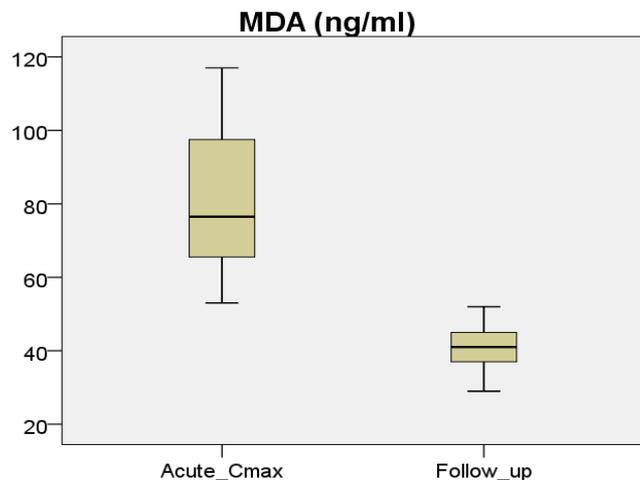


Table 2. Correlations of acute serum lipid peroxidation markers concentrations and acute serum LTs concentrations.

		HHE [ng/mL]	HNE [ng/mL]	MDA [ng/mL]	LTC4 [pg/mL]	LTD4 [pg/mL]	LTE4 [pg/mL]	LTB4 [pg/mL]	AG [mmol/L]
HHE [ng/mL]	Pearson's Correlation								
	Sig. (2-tailed)								
	N								
HNE [ng/mL]	Pearson's Correlation	0.955**							
	Sig. (2-tailed)	0.000							
	N	28							
MDA [ng/mL]	Pearson's Correlation	0.927**	0.928**						
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000						
	N	28	28						
LTC4 [pg/mL]	Pearson's Correlation	0.713**	0.663**	0.785**					
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000					
	N	28	28	28					
LTD4 [pg/mL]	Pearson's Correlation	0.676**	0.608**	0.735**	0.747**				
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.001	0.000	0.000				
	N	28	28	28	28				
LTE4 [pg/mL]	Pearson's Correlation	0.819**	0.771**	0.814**	0.856**	0.794**			
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000			
	N	28	28	28	28	28			
LTB4 [pg/mL]	Pearson's Correlation	0.746**	0.717**	0.674**	0.685**	0.395*	1.000		
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.038	0.000		
	N	28	28	28	28	28	28		
AG [mmol/L]	Pearson's Correlation	-0.426**	-0.366**	-0.334*	-0.507**	-0.501*	-0.511*	-0.478	
	Sig. (2-tailed)	0.026	0.045	0.026	0.006	0.007	0.005	0.010	
	N	28	28	28	28	28	28	28	

HHE: 4-hydroxy-trans-2-hexenal; HNE: 4-hydroxynonenal; MDA: malondialdehyde; LTB4, LTC4, LTD4, LTE4: cysteinyl-leukotrienes LTB4, BLTC4, LTD4, LTE4; AG: anion gap; $p < .05$ (bold numbers) was considered as significant.

Hlusicka J, Loster T, Lischkova L, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik P, Kuthan P, Urban P, Zakharov S. Role of activation of lipid peroxidation in the mechanisms of acute methanol poisoning. *Clinical Toxicology*, 2018



Neurologické následky akutní otravy methanolem

- Projevy postižení kortiko-striatální-bazální ganglia-kortikální smyčky
- Kognitivní exekutivní dysfunkce
- Poruchy pozornosti a paměti
- Pokles schopnosti zpracovávat novou informaci
- Poruchy emocí, nálad a afektivity
- Frontální typ poruchy chůze
- Bradykineze, poruchy rovnováhy



Alcohol

Volume 59, March 2017, Pages 27-35



Cognitive sequelae of methanol poisoning involve executive dysfunction and memory impairment in cross-sectional and long-term perspective

O. Bezdicek^a, J. Michalec^b, M. Vaneckova^c, J. Klempir^a, I. Liskova^a, Z. Seidl^c, B. Janikova^d, M. Miovsky^d, J. Hubacek^e, P. Diblik^f, P. Kuthan^f, A. Pilin^g, I. Kurcova^g, Z. Fenclova^h, V. Petrik^h, T. Navratil^{i,j}, D. Pelcova^h, S. Zakharov^h, E. Ruzicka^a



Explore this journal >

Original Article

Gait and balance impairment after acute methanol poisoning

Kamila Peterová, Hana Brožová, Jiří Klempíř, Irena Lišková, Ondřej Bezdíček, Petr Ridzoň, Manuela Vaněčková, Sergej Zakharov, Daniela Pelclová, Michal Miovský, Evžen Růžička

Accepted Articles



Browse Accepted Articles
Accepted, unedited articles



Original Article

Methanol Poisoning as an Acute Toxicological Basal Ganglia Lesion Model: Evidence from Brain Volumetry and Cognition

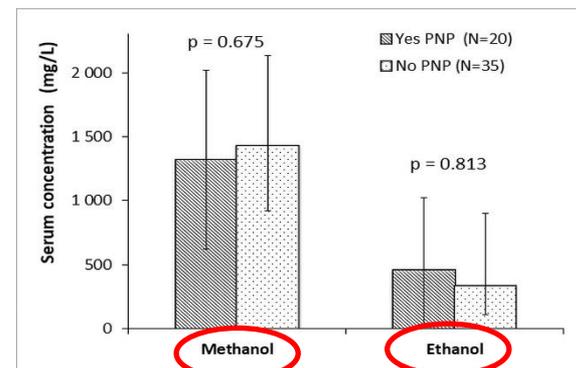
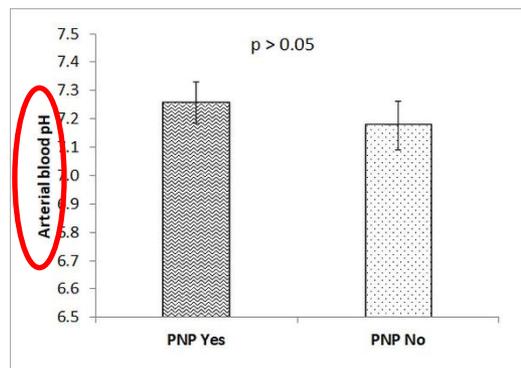
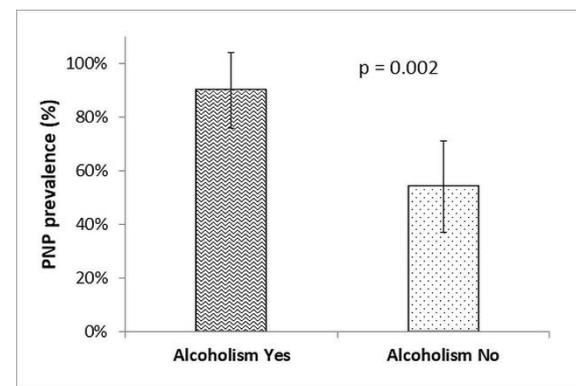
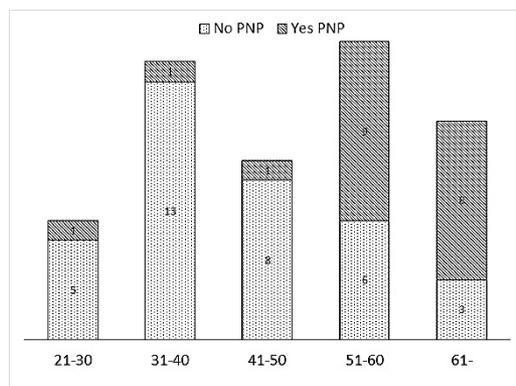
Josef Mana, Manuela Vaneckova, Jiří Klempíř, Irena Lišková, Hana Brožová, Kamila Poláková, Zdeněk Seidl, Michal Miovský, Daniela Pelclová, Kateřina Bukačová, Bénédicte Maréchal ... See all authors >

First published: 10 May 2019 | <https://doi.org/10.1111/acer.14077> | Citations: 1



Periferní polyneuropatie (PNP) po akutní otravě methanolem

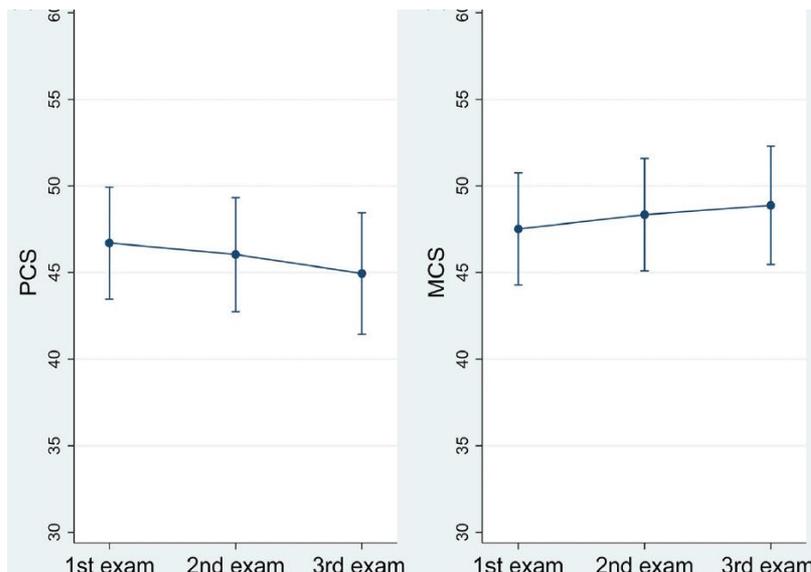
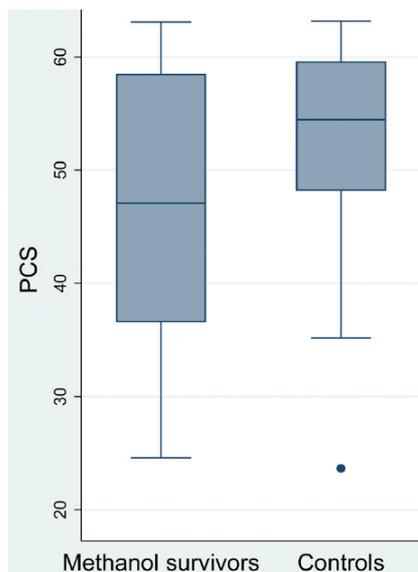
- Pacienti s PNP jsou staršího věku (57 ± 5 versus 43 ± 4 let; $p < 0.001$)
- Pacienti s PNP pokračují v abusu alkoholu (17/20 versus 20/35; $p = 0.03$)
- Absence korelace se závažností acidémie (pH)
- Absence korelace s koncentrací methanolu a ethanolu v krvi
- Nebyla prokázána asociace mezi závažností otravy methanolem a prevalencí PNP v souboru pacientů
- Případy PNP jsou zpravidla u starších pacientů s chronickým abusem alkoholu a komorbiditami (zejména *diabetes mellitus*)



Kotikova, Klepis, Ridzon, Hlusicka, Navratil, Rulisek, Zak, Zakharov. Peripheral polyneuropathy after acute methanol poisoning: six-year prospective cohort study. *NeuroToxicology*, 2020



Kvalita života pacientů přeživších akutní otravu methanolem



- Dotazník SF-36 QoL
- Doména fyzického zdraví (Physical Component Summary, PCS)
- Doména mentálního zdraví (Mental Component Summary, MCS)

- Významný účinek otravy methanolem na kvalitu života v následujících letech, zejména na vnímání fyzického zdraví, po adjustaci na věk
- Pokles pod 30 bodů ze 100 alespoň u jednoho ukazatele PCS u 43 % pacientů
- Negativní dynamika PCS v průběhu 6 let observace
- Pozitivní dynamika domény mentálního zdraví (psychická adaptace?)

Rulisek, Waldauf, Belohlavek, Balik, Vaneckova, Seidl, Diblik, Bydzovsky, Heissigerova, Urban, Miovsky, J Sejvl, Pelclova, Zakharov. Health-related quality of life determinants in survivors of mass methanol poisoning outbreak: Six-year prospective cohort study. Clinical Toxicology, 2020



Následná 6-letá úmrtnost pacientů po otravě methanolem

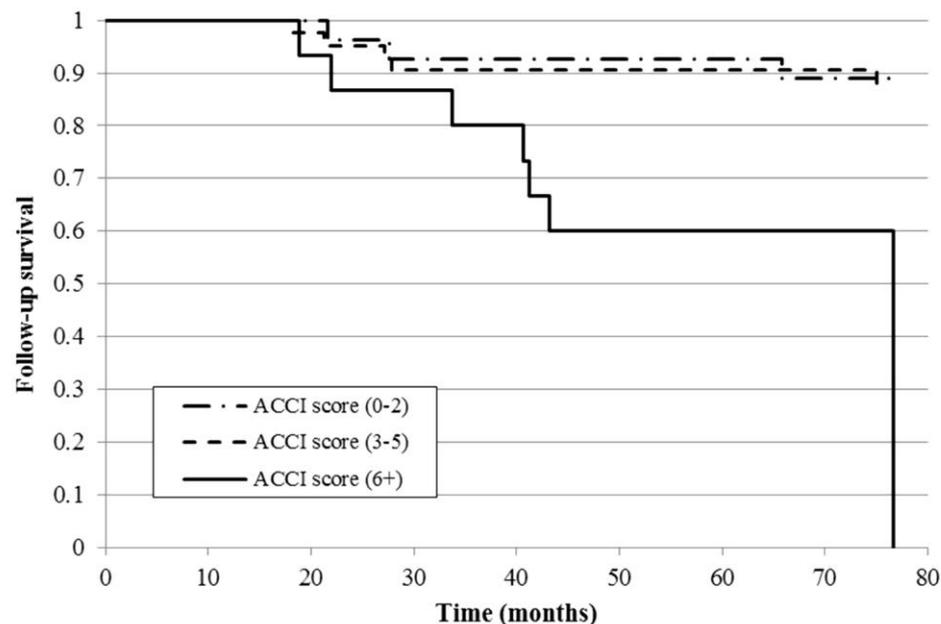
- Následná 6-letá úmrtnost 18 %
- Doba úmrtí 37 ± 11 měsíců po propuštění z nemocnice
- Průměrný věk 56 ± 7 let

• Příčiny úmrtí:

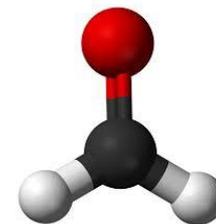
1. místo onkologická onemocnění – 7/15 (47 %): akutní leukémie, karcinom plic, jícnu, slinivky, prostaty

2. místo srdeční onemocnění – 4/15 (27%)

3. místo alkoholická jaterní cirhóza – 3/15 (20 %)



**Efekt komorbidit (ACCI skóre)
na přežití**



Zdravotní účinky formaldehydu?

Zakharov, Rulisek, Hlusicka, Kotikova, Navratil, Komarc, Vaneckova, Seidl, Diblik, Bydzovsky, Heissigerova, Zogala, Hubacek, Miovsky, Sejvl, Vojtova, Pelcova. The impact of co-morbidities on outcomes and six-year survival in a methanol mass poisoning outbreak. *Clinical Toxicology*, 2020



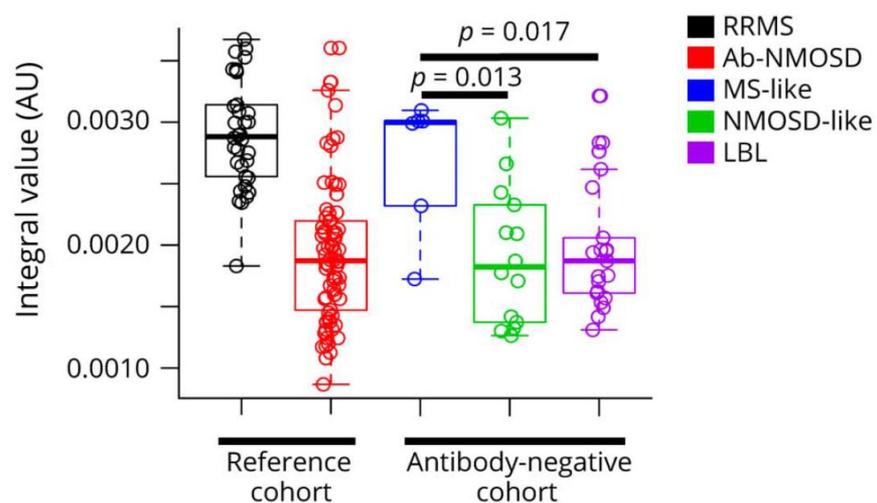
Směry budoucího výzkumu a praktické uplatnění

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Journal of Analytical Toxicology

Formaldehyde reacts with amino acids and peptides with a potential role in acute methanol intoxication

B. Formate (8.44-8.46 ppm)



Classifying the antibody-negative NMO syndromes

Clinical, imaging, and metabolomic modeling

- Role formaldehydu v mechanismech toxicity methanolu
- Exogenní methanol a chronické neurodegenerativní procesy
- Metabolomika (elevace sérové koncentrace kyseliny mravenčí u pacientů s roztroušenou sklerózou, *neuromyelitis optica*)
- Proteomika (časné markery poškození bazálních ganglií, sítnice a zrkového nervu)

Sýkora, Jindřich, Král, Jakubek, Kejík, Martásek, Zakharov. Formaldehyde reacts with amino acids and peptides with a potential role in acute methanol intoxication. *J Analytical Toxicology*, 2020



Omezení obsahu metanolu



European Commission

English

Search

European Commission > Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs > New restriction on methanol in car windscreen washing fluids

Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs



Single market and standards

Industry

Entrepreneurship and SMEs

Access to finance for SMEs

Sectors

Chemicals - links

News

Events

Contracts and grants

Public consultations

Publications

New restriction on methanol in car windscreen washing fluids

Published on: 18/04/2018

Yesterday, the European Commission adopted a restriction on the use of methanol in windscreen washing or defrosting fluids.



© Fotolia - 127138260, Tomasz Zajda

This limitation applies to concentrations of methanol equal to or greater than 0,6 % by weight. The aim of restriction is to reduce the incidence of severe methanol poisoning following deliberate misuse of windshield washing fluids and defrosting fluids containing methanol by chronic alcoholics and sporadically by non-alcoholics (e.g. binge drinking in adolescents), who use them as a cheap substitute for consumable alcohol.

A number of EU countries reported poisonings resulting from consumption of methanol containing products, with 2 of them particularly affected. One of them recorded approximately 25 methanol-related deaths per year during the 1996-2012 period, mostly caused by ingestion of

windshield washing fluids.

COMMISSION REGULATION (EU) 2018/589

of 18 April 2018

amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards methanol

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN COMMISSION,

HAS ADOPTED THIS REGULATION:

Article 1

Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 is amended in accordance with the Annex to this Regulation.

*Article 2*This Regulation shall enter into force on the twentieth day following that of its publication in the *Official Journal of the European Union*.

This Regulation shall be binding in its entirety and directly applicable in all Member States.

Done at Brussels, 18 April 2018.

For the Commission
The President
Jean-Claude JUNCKER

ANNEX

In Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006, the following new entry is added:

‘69. Methanol CAS No 67-56-1 EC No 200-659-6	Shall <u>not be placed on the market</u> to the general public after 9 May 2018 in wind-screen washing or defrosting fluids, in a concentration equal to or greater than <u>0,6 % by weight</u> .’
--	--



Poděkování

- **Adiktologická klinika** 1. LF UK a VFN (prof. M. Miovský, Ph.D., a kol.)
- **BIOCEV**, Laboratoř hmotnostní spektrometrie (Mgr. K. Harant, Ph.D., a kol.)
- **IKEM**, Laboratoř molekulární genetiky (RNDr. J.A. Hubáček, DrSc., a kol.)
- **KARIM** 1. LF UK a VFN (MUDr. J. Rulíšek a kol.)
- **Klinika pracovního lékařství** 1. LF UK a VFN (prof. D. Pelclová, CSc., a kol.)
- **Neurologická klinika** 1. LF UK a VFN (prof. E. Růžička, DrSc., a kol.)
- **Oční klinika** 1. LF UK a VFN (prof. J. Heissigerová, Ph.D., a kol.)
- **Radiodiagnostická klinika** 1. LF UK a VFN (prof. M. Vaněčková, Ph.D., prof. Z. Seidl, CSc., a kol.)
- **Ústav fyzikální chemie** J. Heyrovského, AV ČR (prof. T. Navrátil, Ph.D., a kol.)
- **Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky** (prof. T. Zima, DrSc., a kol.)
- **Ústav nukleární medicíny** 1. LF UK a VFN (doc. K. Kupka, CSc., prim. D. Zogala a kol.)
- **Ústav soudního lékařství a toxikologie** 1. LF UK a VFN (doc. A. Pilin, CSc., doc. R. Čabala, Ph.D., dr. I. Kurcová, a kol.)
- **Ústav biofyziky a informatiky** 1. LF UK (prof. J. Beneš, CSc., RNDr. J. Běláček, CSc., Mgr. M. Komarc, Ph.D.)
- **VŠCHT**, Fakulta chemické technologie (prof. V. Král, DrSc., doc. P. Kačer, Ph.D., doc. D. Sýkora, Ph.D., a kol.)



Acknowledgements

- **Prof. Michael Eddleston, ScD**, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, University/BHF Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, United Kingdom
- **Prof. Dag Jacobsen, Ph.D., FEAPCCT**, Norwegian CBRNe Center of Medicine, Department of Acute Medicine, Oslo University Hospital, Norway
- **Dr. Knut Erik Hovda, Ph.D., FEAPCCT**, Norwegian CBRNe Center of Medicine, Department of Acute Medicine, Oslo University Hospital, Norway
- **Dr. Raido Paasma, Ph.D.**, Department of Anesthesiology and ICU, Foundation Pärnu Hospital, Pärnu, Estonia
- **Prof. Darren Roberts, Ph.D., FAPAMT**, Australian National University, Acton, Canberra, Australia





Děkuji za pozornost