

- 1983: 25. **V Riihimäki:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 43. Metyletylketon.
26. **Kurt Andersson, Jan-Olof Levin, Carl-Axel Nilsson och Åke Norström:**
Provtagning och analys av partikulära och gasformiga polycykliska aromatiska kolväten i arbetsplatsluft.
27. **Åke Swensson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 44. Propylenglykol.
28. **Brita Grenquist-Nordén:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 45. Nitroösa gaser.
29. **Per Lundberg, Eva Svensson, Bo Holmberg, Christer Hogstedt:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Polyaromatiska kolväten.
30. **Lena Sperling, Bengt Jonsson och Ingvar Holmér:**
Handfunktion och handskydd vid arbete med handskar.
31. **Kjell Andersson, Carl Gustaf Elinder, Christer Hogstedt, Tord Kjellström och Gunnar Spång**
Dödsorsaker bland kadmium- och nickel-exponerade ackumulatorarbetare.
32. **Bo Holmberg, Tony Kronevi, Sivonne Acevi, Aina Ekner:**
Prövning av carcinogen aktivitet hos p-nylendiamin med peroral administrering på gravida möss (transplacentalförsök).
33. **Bo Holmberg, Tony Kronevi, Sivonne Acevi, Aina Ekner:**
Prövning av carcinogen aktivitet hos p-Fenylendiamin med intraperitoneal injektion på nyfödda möss. (Neonatalförsök)
34. **Bo Holmberg, Tony Kronevi, Sivonne Acevi, Aina Ekner:**
Prövning av carcinogen aktivitet hos difenylamin och gamma-butyrolakton med peroral administrering på hanmöss.
35. Underlag för hygieniska gränsvärden, 4.
36. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards, IV.
37. **Dan Norbäck, Carl-Johan Göthe, Gunilla Wieslander:**
Självkopierande papper. Yrkesmedicinska och yrkeshygieniska aspekter.
38. **Sven Kvarnström:**
Förekomst av muskel- och skelettsjukdomar i en verkstadsindustri med särskild uppmärksamhet på arbetsbetingade skulderbesvär.
39. **Thommy Ekström, Staffan Krantz, Lenart Lundgren:**
Utvärdering av ett bärbart röntgenfluorescensinstrument för analys av metallaerosoler.

- 1984 1. **Ann-Christin Hansson, Gunnar Höglund, Bengt Knave:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Neurotoxiska effekter av lösningsmedel i blandning.
2. **Tord Kjellström, Paul Kennedy:**
Criteria document for Swedish Occupational Standards. Beryllium.
3. **Francesco Gamberale, Mikael Goldstein och Anders Kjellberg:**
Utveckling och prövning av en ny metod att mäta upplevelse av ljud och buller.
4. **Richard Ahlström, Birgitta Berglund, Ulf Berglund, Thomas Lindvall, Leif Nyberg, Sune Pettersson, Margita Wallin, Arne Wennberg, Håkan Åström:**
Luktnecksättning hos tankrengörare.
5. **Jan-Erik Hansson, Monika Attebrant Eriksson, Sven Carlsöö och Solweig Roxenhed:**
Arbetsställningar och möbelutformning vid kontorsarbete.
6. **Erik Lindberg och Karin Bergman:**
Perkloretolen, alkohol och leverpåverkan hos arbetare i kemiska tvätterier.
7. **Ole Ladefoged och Mette Boland Prior:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 46. Motorbensin.
8. **Göran Hedenstierna, Rolf Alexandersson, Gunnar Rosén, Kjell Wimander och Ester Randma:**
Subjektiva besvär och lungfunktion vid yrkesmässig exponering för sågångor.
9. **Hans Malzer och Jan Weiner:**
Cancer-miljöregistret. Exempel på utnyttjande av registerepidemiologi inom arbetsmiljöområdet.
10. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.
Del 1. Bakgrund, försöksplanering och resultat av klinisk undersökning.
11. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.
Del 2. Handeksem, kontaktsensibilisering och förebyggande åtgärder.
12. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.
Del 3. Epikutantestning: material, teknik och testreaktioner.
13. **Sylvia Brusewitz och Arne Wennberg:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Butanol och butylacetat.
14. **Ann-Sofie Ljungberg och Åsa Kilbom:**
Lyftarbete och fysisk belastning hos sjukvårdspersonal inom långvården.
15. **Kent Wrangskog:**
Interlaboratoriekontroll avseende bestämning av bly i blod.

Arbete och Hälsa 1984:41

Nordisk expertgrupp for grenseverdidokumentasjon

53.

METANOL

av

Steinar Øvrebø

Oslo, oktober 1984

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz och Olof Vesterberg

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

ISBN 91-7464-234-0
ISSN 0346-7821

FORORD

Innenfor Nordisk ministerråds prosjekt for dokumentasjon av yrkeshygieniske grenseverdier er det nedsatt en ekspertgruppe til å lede arbeidet.

Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet København
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet København
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna

Målsettingen er, med støtte i en gjennomgang og vurdering av foreliggende litteratur, om mulig å fastlegge en dose-effekt og dose-responsvurdering, som kan legges til grunn for diskusjonen om en yrkeshygienisk grenseverdi. Dette er oftest ikke mulig og da blir oppgaven å vurdere den litteratur som finnes. Ekspertgruppen skal derimot ikke gi direkte forslag til en yrkeshygienisk grenseverdi.

Litteratursøking og innsamling av materiale besørages av et sekretariat ved dokumentalist Gunilla Heimbürger. Sekretariatet har sitt sete ved den arbeidsmedisinske avdelingen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Vurderingen av det innsamlede materialet og utarbeidelsen av preliminære dokumentutkast, som utgjør grunnlaget for ekspertgruppens stillingstagen, utføres i de enkelte land av personer som er utpekt av de respektive lands deltakere i ekspertgruppen.

Kun artikler som er blitt vurdert som pålitelige og av betydning for den aktuelle diskusjon, er behandlet i dokumentet.

Biologiske konsentrasjoner er angitt i potenser av mol/l, eller mg/kg, luftkonsentrasjoner i mg/m³. I de tilfeller hvor konsentrasjonene i de refererte arbeider ikke er uttrykt i disse enheter, er de regnet om med de opprinnelige verdiene i parentes.

Vurdering av litteraturmaterialet og det sammenskrevne arbeidsutkast som ligger til grunn for dette dokumentet, er utført av cand.real. Steinar Øvrebø, Yrkeshygienisk institutt, Oslo.

Referent: Tor Norseth, Yrkeshygienisk institutt, Oslo.

Dokumentforslaget ble diskutert med ekspertgruppen, bearbeidet og antatt ved ekspertgruppens møte 1983-01-24 som deres dokument.

INNHOLDSFORTEGNELSE

	Side
BAKGRUNN	7
FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER	7
TOKSIKOLOGI	8
1. METABOLSK MODELL	8
1.1. Opptak	8
1.1.1. Lunger	8
1.1.2. Mage-tarmkanal	8
1.1.3. Hud	8
1.2. Distribusjon	9
1.3. Biotransformasjon	9
1.4. Eliminering	10
1.4.1. Luftveiene	10
1.4.2. Nyrer	11
1.4.3. Mage-tarmkanal	11
1.5. Biologiske halveringstider	12
1.6. Faktorer som påvirker den metabolske modellen	13
2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	13
3. ORGANEFFEKTER	15
3.1. Hud og slimhinner	15
3.2. Respirasjonsorganene	15
3.3. Lever	15
3.4. Nyrer	16
3.5. Blod og bloddannende organer	16
3.6. Mage-tarmkanal	16
3.7. Hjerte og blodkar	16
3.8. Sentral-nervesystemet	16
3.9. Perifere nervesystemet	18
3.10. Reproduksjonsorgan	18
3.11. Foster	18
3.12. Andre organer	18

		side
4.	ALLERGI	18
5.	GENOTOKSISKE EFFEKTER	18
5.1.	Mutasjoner i modellsystem	18
5.2.	Kromosomskader	19
6.	CARCINOGENE EFFEKTER	19
7.	EKSPONERINGSINDIKATORER	19
7.1.	Luftkonsentrasjoner	19
7.2.	Biologiske indikatorer	19
7.2.1.	Ekspirasjonsluft	20
7.2.2.	Blod og urin	20
8.	SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	21
9.	FORSKNINGSBEHOV	23
10.	DISKUSJON	23
11.	SAMMENDRAG	23
12.	SUMMARY	24
13.	REFERANSER	26
VEDLEGG I.	LISTE OVER TILLATTE ELLER ANBEFALTE HØYESTE VERDIER AV METANOL I LUFT	37
VEDLEGG II.	ANALYTISKE METODER.	40
VEDLEGG III.	DOKUMENT PUBLISERT AV NORDISKE EKSPERTGRUPPEN	44

BAKGRUNN

Metanol brukes først og fremst i kjernisk industri for produksjon av kjemikalier som formaldehyd, maursyre, metyl halider ol. Videre anvendes metanol som løsemiddel i blant annet maling og lakk. Metanol er også benyttet til denaturering av sprit og i legemidler.

Metanol anvendes i tekstil-, lær- og skoproduksjon. Metanol har utmerkede tekniske egenskaper som antifrost middel, men har i de senere år delvis blitt erstattet med isopropanol og glykoler. Det er økende interesse for å benytte metanol som bensintilsetning.

FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER

Kjemisk navn:	metanol
CAS nummer:	67-56-1
Synonymer:	metylalkohol, karbinol, metylol metylhydroksyd, monohydroksymetan, tresprit
Molekylformel:	CH ₄ O
Strukturformel:	CH ₃ OH
Ved romtemperatur er metanol en fargeløs væske med svak lukt. Metanol er fullt blandbar med vann.	
Molekylvekt:	32,04
Kokepunkt (101,3 kPa)	64,5°C
Damptrykk (20°C)	12,8 kPa
Luftkonsentrasjon ved likevekt (20°C)	168.000 mg/m ³
Tetthet:	0,7910 g/ml
Omregningsfaktorer:	1ppm = 1,310 mg/m ³ 1mg/m ³ = 0,763 ppm

TOKSIKOLOGI

1. METABOLSK MODEL

1.1. Opptak

1.1.1 Lunger. Metanol absorberes gjennom lungene. I et inhalasjonsforsøk der forsøkspersoner ble eksponert for fra 103-284 mg metanol/m³, var retensjonsprosenten fra 53,4-61,3%, med et gjennomsnitt på 57,7%. Retensjonsprosenten ble funnet å være uavhengig av tid, eksponeringsnivå og arbeid som medførte 2,5 ganger økning i lungeventilasjonen. Forsøket varighet var 8 timer (83). Hos hunder er det funnet fra 81,2-88,4% retensjon, med en signifikant økning på 7,2% som følge av en femdobling av lungeventilasjon (20). Retensjonsprosenten viste en økning på 16,7% med økende metanolkonsentrasjon (390-720 mg/m³), men ingen endring relatert til endret tidalt volum.

1.1.2. Mage-tarmkanal. Metanol absorberes lett i mage-tarmkanalen. En indikasjon på dette er de tallrike refererte forgiftningstilfellene (75).

I forsøk med aper er det funnet et nær 100% opptak via mage-tarmkanalen. Det ble etter 48 timer gjenfunnet 80% av ¹⁴C-merket metanol som pulmonalt utskilt metanol og CO₂ samt ¹⁴C i urin (metanol og formiat) dosert via et nasogastrisk rør (66). Opptaket av metanol er studert i et forsøk med kaniner. Allerede etter 4 timer nådde en høyeste blodverdi for metanol (2).

1.1.3. Hud. Metanolforgiftning med dødelig utgang som følge av hudopptak er beskrevet. Den forgiftede var en 8 mnd. gammel gutt som ble behandlet i to døgn med en kompress fuktet med metanol og olivenolje (41). I en annen artikkel er det beskrevet 21 tilfeller av metanolforgiftning som følge av hudopptak hos barn (alder 1½-48 mnd.), hvor 12 hadde dødelig utgang. Alle var før sykehussinnleggelse blitt behandlet med klede fuktet med metanol på abdomen under en gummitruse (25). Inhalert mengde er i begge forsøk å anse som beskjedent i forhold til hudopptaket. Eksperimentelle forsøk med hudopptak på underarmen ga et opptak på 0,192 mg/cm² min (360 μmolcm⁻²time⁻¹) (17). I in vitro måling av hud permeabilitet har en

funnet lavere permeabilitet for en vandig metanol løsning (0,1M) enn for ren metanol. Verdiene var 0,05 μmolcm⁻²time⁻¹ for 0,1M metanol og 259 μmolcm⁻² time⁻¹ for metanol. Det var vann på den andre siden av huden i begge tilfellene. Den høye permeabiliteten til ren metanol antas å komme av at metanol skader huden (82).

Vask og søl med metanol som medfører hudkontakt anses å være en vesentlig eksponeringskilde.

1.2. Distribusjon

Distribusjonsvolumet for både metanol og msaursyre er målt hos metanolforgiftede. For metanol ble det funnet et distribusjonsvolum på 0,6-0,7 l/kg (38), dette tyder på at metanol fordeler seg jevnt i kroppsvannet. Distribusjonsvolumet for formiat er målt til 0,47 l/kg (40). Resultater fra forsøk med hunder står i samsvar med det målte distribusjonsvolumet for metanol. Det ble her funnet at metanol fordeler seg raskt i kroppen og mengden i de enkelte vev avspeiler i stor grad vannmengden i vevene. Resultatene var uavhengige av om opptaket var oralt eller ved inhalasjon (102).

Hos forsøkspersoner ble etter peroralt inntak av metanol forholdet mellom konsentrasjonen i urin og blod funnet fra 1,21 til 1,41 med et gjennomsnitt på 1,30 (47).

Metanol fordeler seg etter vannmengden. Dette samsvarer bra med at konsentrasjonen i urin er høyere enn i blod, da vanninnholdet i urin er høyere enn i blod, teoretisk er forholdet nær 1,3.

1.3. Biotransformasjon

Det antas å være relativt like metabolismeforhold for metanol hos mennesker og aper. Dette begrunnes med at de står hverandre nært utviklingsmessig, etanolbehandling har vist gode resultater ved metanolforgiftning (75) og at det finnes små mengder oksydaser. Oksydaser antas å være en begrensende faktor i katalaseavhengig oksydasjon av metanol i lever hos menneske, i motsetning til hos rotter (29).

Metanol oksyderes via formaldehyd til maursyre som oksyderes videre til CO₂ via en folinsyreavhengig metabolismevei. De to viktigste enzym-systemene for oksydering av metanol til formaldehyd i mammalia, er alkohol dehydrogenase (ADH) og peroksydativ oksydering (12, 37, 54, 95, 99).

Basert på forsøk med spesifikke inhibitorer for ADH og katalase, samt ADH's lave affinitet til metanol i forhold til etanol og butanol har det vært mulig å vise at hos aper er det hovedsakelig ADH som står for omdanning til formaldehyd. I et forsøk med aper gav ADH-inhibitoren 4-metylpyrazol 75% hemming av hastigheten i omdanningen av metanol til CO₂. Hos rotter derimot er den peroksydative oksydering med katalase en kvantitativt viktig metabolismevei (54, 60, 95).

To enzym, formaldehyd dehydrogenase og aldehyd dehydrogenase kan om-danne formaldehyd til maursyre. Det sistnevnte enzym har liten affinitet for formaldehyd og antas derfor å være av mindre betydning (29, 45).

Det siste trinnet i metanoloksydasjon er oksydasjon av maursyre til CO₂ via tetrahydrofolat metabolismen. Dette trinnet i omsetningen er hastighets-bestemmende hos mennesker og det er her den mest betydningsfulle forskjellen mellom primater og rotter og andre laverestående dyr finnes. En kan henholdsvis øke eller senke oksydasjonen av maursyre til CO₂ hos dyr ved å gi ekstra folat eller gi folatfri diett (13, 35, 53, 66, 74, 95).

Forsøk på å finne noen mengder av betydning av formaldehyd i aper gitt metanol eller formaldehyd har vært negativt til tross for akkumulering av over 10 mM formiat under metanoladministrasjon. Aper gitt formaldehyd intravenøst omsatte dette til formiat med en halveringstid på om lag 1,5 min (62).

Ved isotopforsøk er det vist at karbonet i metanol også kan bygges inn i andre metabolitter via cholin (18). Forsøk med ¹⁴C og ²H merket maursyre tyder på at innbyggingen skjer først etter at metanol er oksydert til maursyre (73).

1.4. Eliminering

1.4.1. Luftveiene. Metanol elimineres via lungene som metanol og CO₂ fra oksydasjonen av maursyre (17, 54).

Lunge clearans ble beregnet til 5,6 ml/min i et forgiftningstilfelle. Pasienten hadde normal syre/base status og hadde ikke hyperventilering (39). I et forsøk med aper ble det gitt 6 g metanol intraperitonealt pr. kg. kroppsvekt. Av utskilt mengde ble 49% funnet som CO₂ (pulmonal), 35% som metanol ved lunge ekskresjon og 16% via nyrene (formiat og metanol). Det ble foretatt målinger hver time over en 4 timers periode (54). Ved så store doser viser aper forgiftningssymptomer, så en kan ikke utelukke hyperventilering som delvis årsak til den høye pulmonale ekskresjonen av metanol.

1.4.2. Nyrer. Hos en metanolforgiftet pasient hvor metabolismen av metanol var dokumentert blokkert med etanol kom 50% av metanoleliminasjonen via nyrene under behandling med forsert diurese. Under denne behandlingen var nyre clearans 5,7 ml/min, mens nyre clearans på 1-1,3 ml/min er funnet uten slik behandling (38, 39). Metanoleliminering via nyrene er vist å være avhengig av diuresen og metanolkonsentrasjonen i blod (83). Sedivec og medarbeidere fant svært god korrelasjon mellom utskilt mengde metanol over 8 timer og diuresen over samme tidsrom.

Mengde metanol utskilt i urin er oppgitt til å være fra 0,6-1,0% i et forsøk med total dose på 4 ml metanol og forsøksvarighet på 12 timer (47). I dyreforsøk har en funnet fra 3-16% av dosen utskilt i urinen (7, 49, 50, 54). Den store forskjellen mellom dyr og menneske skyldes antageligvis for en stor del den korte varigheten av forsøket med mennesker. Den totale metanol og formiatutskillelsen er i et nyere forsøk med aper beregnet til 19,4% på 48 timer (66). Fordelingen mellom metanol og maursyre er målt i urin fra en forsøksperson som fikk 4 ml metanol oralt. Det ble funnet 39 mg metanol/12 timer og 48 mg maursyre/12 timer. Samme person fikk i et annet forsøk 15 ml etanol samtidig og deretter 10 ml etanol hver time de 5 første timene, dette resulterte i økt mengde metanol utskilt (87 mg/12 timer) og bare 12 mg maursyre/12 timer (43).

1.4.3. Mage-tarmkanal. I et forsøk der en analyserte den relative fordeling av metanol i hunder eksponert for metanol fra 12 timer til 5 dager ble følgende relative verdier funnet: Blod definert som 100, galle 100,9 og fæces fra tykktarmen 64,1 (102).

1.5. Biologiske halveringstider

I en studie av en metanolforgiftet pasient ble halveringstiden for metanol i blod målt til 46,5 timer. Pasienten fikk etanol slik at maursyrekoncentrasjonen og syre/base status var normale. Dette medførte at hovedutskillelsen i dette tilfelle var fra lunger og nyrer siden etanol blokkerer oksydasjonen av metanol. Pasienten ble også gitt forsert diurese. Kinetikken er i dette tilfellet vist å være av 1. orden (39). I et tilsvarende forgiftningstilfelle er det funnet en halveringstid på over 35 timer, men det var her ikke gitt data som viser effektiviteten av etanolblokkeringen av metanolmetabolismen (10).

Blodmetanolkonsentrasjonen er målt som funksjon av tid med tracer teknikk i en eksperimentell studie med aper. Hovedmengden av metanol er eliminert etter ca. 40 timer fra en maksimal konsentrasjon på ca. 60 mmol/l etter ca. 5 timer. Forfatterne antyder at elimineringen har 0. ordens kinetikk (66). Leaf og Zatman har på basis av eksponeringsdata funnet at elimineringen, målt ved hjelp av konsentrasjonen av metanol i urinen, følger 1. ordens kinetikk. I humane forgiftninger, der metabolismen blokkeres av etanol i behandlingsmessig hensikt, er elimineringen vist å være av 1. orden. Elimineringen er i slike tilfeller stort sett bare avhengig av lunge- og nyreutskillelsen av uforandret metanol. I apesøk der metabolismen ikke er blokkert er det vist 0. ordens kinetikk. Dette tyder på at eliminering som skyldes metabolismen følger 0. ordens kinetikk som forventet ved sammenligning med etanol.

Formaldehyd akkumuleres normalt ikke. Ved intravenøs injeksjon i aper ble halveringstiden målt til 1,5 min i blod (62).

Clay og medarbeidere har målt eliminering av formiat fra blod hos aper. Halveringstiden varierte fra 31 min til 51 min ved doser fra 50 mg/kg til 470 mg/kg (13). I forsøk med menneske, hund, kanin og rotte er mengde folinsyre målt og sammenlignet med halveringstiden for formiat. Lave mengder folinsyre, som hos mennesker, gir høy halveringstid (55 min). Rottene hadde høyest plasmakonsentrasjon av folinsyre og tilsvarende laveste halveringstid (12 min) av de studerte dyrene (74). Forsøksbeskrivelsen i disse to forsøkene er mangelfull. I forsøket av Clay og medarbeidere har en etter

alt å dømme målt elimineringen av formiat fra blod etter intravenøs injeksjon av en engangsdose. Denne halveringstiden inkluderer derfor distribusjon til andre kroppsdepoter samt oksydasjon.

1.6. Faktorer som påvirker den metabolske modellen

Det første trinnet i oksydasjonen av metanol, katalysert av alkoholdehydrogenase (ADH), hemmes av inhibitorene 4-metylpyrazol og pyrazol. Dosering av denne hemmeren til aper førte til at 3-4 g metanol/kg, som normalt fører til acidose og formiatakkumulering, ikke gav dyrene noen synlige toksiske symptomer, pH senkning eller formiatakkumulering (13, 60).

Både etanol, butanol, 4-metylpyrazol og pyrazol hemmer oksydasjonen av metanol til formaldehyd, de to førstnevnte fordi de har mye høyere affinitet til ADH og dermed utkonkurrerer metanol som substrat (37, 99), mens 4-metylpyrazol og pyrazol hemmer omdanningen som kompetitive inhibitorer (96). Nettoresultatet av alle disse hemmerne er at metanol i liten grad blir metabolisert. Elimineringen blir derfor hovedsakelig som uforandret metanol gjennom lunger og nyre. Dette fører til øket urinutskillelse og lengre halveringstid (10, 39, 47, 54, 60).

Lystgass (N_2O) hemmer resyklingen av 5-metylfolat til tetrahydrofolat og fører derfor til mangel på tetrahydrofolat. Tetrahydrofolat deltar i oksydasjonen av formiat til CO_2 . I forsøk med rotter har lystgass ført til akkumulering av formiat og en svak acidose med en mengde metanol som uten lystgass ikke gav disse effektene (19).

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Metanols toksikologiske egenskaper kan deles i 3 effekter. (A) Narkotisk virkning, (B) metabolsk acidose og (C) skade på sentralnervesystemet der også synsskader inkluderes.

Ved studier av perorale metanolforgiftninger beskrives ofte forgiftningen i tre faser. Først en fase med svakt berusende effekt, deretter en stille fase på 12-18 timer før symptomer av typen svakhet, tap av appetitt (anorexia), hodepine og kvalme kommer i tredje fasen (77). Den tredje fasen faller sammen med formiatakkumulering og syre/base forstyrrelser.

- A. Metanol oppviser en narkotisk virkning som er svakere enn etanol (23, 100), men det er rimelig å anta at effekten er av samme type (27). At effekten er svakere enn etanol er i overensstemmelse med at metanol fordeler seg mindre i olje i et olje-vann system enn etanol (27, 72).
- B. Det er nå bred enighet om at formiat akkumuleres ved metanolforgiftning (4, 78, 94). Denne akkumuleringen skyldes at oksydasjonen av metanol til formiat er raskere enn eliminasjon av formiat, dvs. spesielt oksydasjonen av formiat til CO₂ (13, 60). Formiat vil senke pH i blod etter en latensperiode der pH holdes konstant av respiratoriske kompensjonsmekanismer og hydrogen-karbonat (13, 60). Acidosen er sannsynligvis i første fasen en effekt av formiat (59, 85), hvorefter laktat også akkumuleres. Det diskuteres fremdeles om denne laktatakkumuleringen skyldes hypoksi som følge av bl.a. den inhiberende effekt av formiat på oksydativ fosforylering eller om andre mekanismer er involvert (4, 24, 80, 84, 88, 89).
- C. Det har lenge vært diskutert hvilken metabolitt av metanol, formaldehyd eller formiat som gir synskader og andre sentralnervesystemskader. Det er nå vist i forsøk med aper at formaldehyd raskt omdannes til formiat med halveringstid på 1,5 min (62) og at øyeskader av samme type som ved metanolforgiftning oppstår ved intravenøs infusjon av formiat buffer (55). Det er derfor all grunn til å anta at formiat er den toksiske metabolitten, i alle fall hva angår synsskadene.

Formiat hemmer cytokrom oksydase (64, 65) og dette kan føre til at hemming av ATP dannelsen i mitokondriene.

Flere forfattere har sammenlignet skadene i sentralnervesystemet (både øye og hjerne) med tilsvarende skader pga. anoksiske tilstander (33, 88).

Forsøk med cytokromoksydase tyder på at det er den udisosierte miansyren som hemmer (65). Dette fører til at formiathemmingen må være størst ved lav pH, altså ved acidose (78).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud og slimhinner

Flere tilfeller av hudreaksjoner er rapportert i forbindelse med bruk av metanol i eldre undersøkelser (90). Den egentlige årsaksfaktor til disse hudreaksjoner er vanskelig å vurdere. Men i studier over hudpermeabilitet er metanol beskrevet å gi hudskade og dermed følgende høyt hudopptak (82).

Uspesifisert øyeirritasjon er beskrevet ved bruk av sprit duplikator basert på metanol som hovedløsemiddel. Gjennomsnittskonsentrasjonen var 1683 mg/m³ (1285 ppm) (5). Det er beskrevet overfladiske skader på cornea som følge av kontakt med metanol (97). Applisering av kjemikalier på kanin cornea er benyttet til å gradere skadeeffekten til forskjellige kjemikalier. Skaden etter applisering er vurdert i henhold til et poengsystem. Metanol har fått grad 3, det samme som etanol. Metanol anses i dette systemet å være farligere enn allylklorid og mindre farlig enn formamid, dioxan etc. (11).

3.2. Respirasjonsorganene

I et eksperimentelt forsøk har Kane og medarbeidere eksponert mus for flere vanlige industrielle løsemidler. De målte respirasjonsfrekvensen ved ulike konsentrasjoner og definerer RD50 (relativ respirasjonsminskning til 50% av normal) som de benytter som et mål for stoffets irriterende egenskaper i øvre luftveier. For alkoholene metanol, etanol, isopropanol og n-butanol har de funnet følgende verdier: 54.383 mg/m³ (41.514 ppm), 51.897 mg/m³ (27.314 ppm), 43.525 mg/m³ (17.693 ppm) og 14.496 mg/m³ (4.784 ppm) (42).

3.3. Lever

Måling av akutt hepatotoksisk effekt i marsvin med markørenzymet ornitine karbamyl transferase gav små utslag for metanol til tross for doser (intraperitonealt) opp til 2000 mg/kg (16). Forsøk med dosering på 200 mmol/kg (peroralt) førte til en økning av den mikrosomale metabolismen i rotte målt som anilin hydroksylering (70).

3.4. Nyrer

Ingen humandata funnet.

3.5. Blod og bloddannende organer

Ingen relevante data funnet.

3.6. Mage-tarmkanal

I forbindelse med orale metanolforgiftninger er kvalme og brekninger ofte rapportert. Denne fasen kan være en følge av metabolitter, da dette kliniske bildet først opptrer i tredje fase, oftest 10 timer eller lengre etter metanolintaket (21, 67, 75, 77).

3.7. Hjerte og blodkar

Effekten av metanol hos hund er studert etter intravenøse injeksjoner. Blodkonsentrasjoner fra 130-400 mg/100 ml er benyttet. Hundene var under anestesi under forsøket. Metanol reduserte slagvolumet, systemisk blodtrykk og blodgjennomstrømning i femur og felles carotid arteriene (14). I in vitro forsøk med marsvin reduserte metanol kontraksjonskraften til hjertemuskelen. Konsentrasjonen som ble benyttet for å få reduksjon var høyest for metanol og minst for pentanol. Metanol viste effekt fra 0,1M til 1M metanol (63). Det bør påpekes at dosen er svært høy og effekten har derfor liten relevans.

3.8. Sentralnervesystemet

Luktgrensen for metanol er målt av flere forfattere med tildels store variasjoner, 7800 - 11700 mg/m³ (57) og 1965 mg/m³ (1500 ppm) (81). De laveste verdiene ble funnet av Leonards og medarbeidere. De benyttet fire profesjonelle luktere. For metanol fant denne gruppen 131 mg/m³ (100 ppm) (48).

De alvorligste skadene på sentralnervesystemet er øyeskader og hjerne-skader. Blindhet og nedsatt syn er rapportert i flere tilfeller ved

yrkesmessig eksponering der opptaket antas å være inhalasjon og eventuelt i tillegg hudopptak i noen tilfeller (31, 90, 97, 98, 101, 103).

Ved forgiftninger finner en svært ofte øyeskade med papilleødem. Det har vært diskutert i hvilken grad ganglion cellene i retina også blir skadet (33, 69, 76, 77, 87). Nedsatt syn har i en del tilfeller vist reversibilitet når de forgiftede kommer raskt til behandling (75).

En amerikansk gruppe har benyttet aper i studier av metanol og dens metabolitter sin effekt på øynene. I disse forsøkene finner de ikke forandringer i retina, bare papilleødem. De har også vist at de samme øyeskadene oppstår ved intravenøs injeksjon av formiat/maursyre buffer til tross for at dyrene ikke fikk acidose (55). De samme forfatterne antyder at tidligere funn av skader på ganglia cellene i retina skyldes autolyse, og har vist at perfusjon av et fikseringsmiddel in vivo fører til at slike skader ikke lenger sees (9, 32, 33, 56).

Hjerneskada som følge av metanolforgiftning er påvist både hos overlevende (via computer tomografi) og ved obduksjon etter dødsfall (6, 21, 28, 67, 87). Skadene er nekrose og blødninger.

Putamen er et av de områdene som er rapportert skadet i forbindelse med metanolforgiftning. Parkinsons lignende sykdomsbilder er også beskrevet (6, 21, 58, 67, 87). Sharpe og medarbeidere spekulerer på om tap av hvit substans i hjernen skyldes anoksi pga. formiat sin hemmende effekt på oksydativ fosforlyring og viser til at slike skader sees i andre anoksiske tilstander (87).

Den narkotiske virkningen til metanol er vist i forsøk med dyr og mennesker å være mindre enn hos etanol (23, 100), og dette stemmer med opplysninger gitt av metanolforgiftede som i følge Røe var "skuffet over den svake rus-effekten" (77), samt beskrevet annetsteds (38, 86). Denne effekten sees både hos dyr som ikke oppviser acidose og mennesker. Rusvirkningen er en tidlig effekt og derfor sammenlignbar med etanol så det er rimelig å anta at denne effekten skyldes bare umetabolisert metanol.

Hodepine er beskrevet som følge av yrkesmessig eksponering (5, 44).

Ziegler har registrert nystagmus i en forgiftet pasient (103). Røe har i forgiftningstilfeller registrert nystagmus (75). Metanol kan utløse

posisjons nystagmus hos kanin. Den minste blodmetanolkonsentrasjonen som gav nystagmus var 900 mg/kg mens tilsvarende tall for etanol, xylene og styren var 500 mg/kg, 30 mg/kg og 40 mg/kg henholdsvis (104).

3.9. Perifere nervesystemet

Ingen data funnet.

3.10. Reproduksjonsorgan

Ingen data funnet.

3.11. Foster

Ingen relevante data funnet hos pattedyr.

3.12. Andre organer

Pankreatitt er av flere forfattere nevnt i forbindelse med metanol-forgiftning (67, 93).

4. ALLERGI

Ingen data funnet.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

5.1. Mutasjoner i modellsystem

Metanol har ikke induert mutasjoner i følgende *Salmonella typhimurium* stammer: TA 1535, 1537, 1538, 98 og 100 (Ames stammer) (15). Disse resultatene samsvarer med forsøk der en benyttet *Schizosaccharomyces pombe*. I denne studien ble det også tatt hensyn til metanols celletoksiske effekt (1). Gocke og medarbeidere fant også bare negative resultater. De benyttet tre forskjellige korttidstester: *Salmonella typhimurium* (Stammer TA 1535, 1538, 98 og 100). *Drosophila melanogaster* (Berlin K og Basc stammer) og micronukleus test (NMRI mus) (26).

Metanol har ikke vist transformerende effekt i forsøk med følgende celler: C 3 H/10 T $\frac{1}{2}$ celler (71) BHK 21 C 13 celler og et syrian hamster embryo celle system (stammer LVG/LAK, ELA/ENG og Graffi) (68).

I et forsøk med C3H/10T $\frac{1}{2}$ celler har en målt dannelsen av transformater for metanol, formaldehyd og maursyre. Metanol og maursyre gav ingen transformasjon, formaldehyd derimot gav effekt sammen med promoteren 12-0-tetradecanoyl phorbol-13-acetate (TPA) (71).

Metanol påvirker et cytoplasmisk genetisk element (ψ) i gjærsoppen *Saccharomyces cerevisiae*. Forfatterne tror ikke effekten er en mutasjon, men antyder derimot en innvirkning på en genpromotor (51).

5.2. Kromosomskader

Kromosom aberasjoner er påvist i grashoppen *Oxya velox* Fabricius. Det antydes i undersøkelsen at den aktive komponent er oksydasjonsproduktet formaldehyd. Det er ikke foretatt undersøkelser over metabolismen til metanol i dette insektet slik at en kan vurdere mengde formaldehyd i forhold til pattedyr (79).

6. CARCINOGENE EFFEKTER

Det er ikke funnet data om carcinogen effekt for metanol.

7. EKSPONERINGSINDIKATORER

7.1. Luftkonsentrasjoner

Metanol i luft kan bestemmes med flere gasskromatografiske metoder, se ellers vedlegg II.

7.2. Biologiske indikatorer

Som biologisk indikator er det mulig å benytte metanol og formiat. Formaldehydkonsentrasjonen er så lav at den ikke lar seg bruke (se 1.3. og 1.5.).

- 7.2.1. Ekspirasjonsluft. Det er ikke foretatt studier over forholdet mellom metanol i blod og metanol i utåndingsluft. Angerer og medarbeidere har derimot sett på sammenhengen mellom maursyre i urin og metanol i ekspirasjonsluften. De fant ingen korrelasjon og konkluderte med at metanolkonsentrasjonen i ekspirasjonsluften reflekterer bedre den øyeblikkelige situasjon enn maursyre eliminasjon (3).
- 7.2.2. Blod og urin. Det er funnet et konstant forhold mellom konsentrasjon av metanol i blod og urin. På bakgrunn av dette vil metanol i urin reflektere konsentrasjonene i blod. Ved samtidig eksponering (bruk) av etanol er det vist at metanolkonsentrasjonen i urin blir høyere ved samme metanoldose. Det er rimelig å anta at blodmetanolkonsentrasjonen tilsvarende økes siden etanol vil hemme oksydasjonen av metanol (22, 34, 47).

Sammenligning mellom en kontrollgruppe og metanoleksponeerte 48-303 mg/m³ (37-231 ppm) viste at 80% av de eksponerte hadde høyere urinmetanolkonsentrasjon enn kontrollgruppens høyeste verdi (34).

Tre forsøkspersoner ble eksponert for 298-337 mg/m³ metanol i 8 timer i 4 påfølgende dager. Metanolkonsentrasjonen i morgenurinen viste ikke tegn til akkumulering, alle målte verdier var mindre enn 0,3 mg metanol/100 ml (83).

Metanolverdiene i blod gir god indikasjon på at metanoleksponering har forekommet, spesielt fordi at under normale forhold er metanolkonsentrasjonene i blod hos ueksponeerte lav, dvs. under deteksjonsgrensen for følsomme metoder (34). Eksperimentell tilførsel av metanolfri etanol, fører til opphopning av metanol i blodet, verdier målt opp 2,7 mg/100 ml. Det antas at dette hovedsakelig er endogen metanol som ikke blir utskilt pga. konkurranse for nedbrytning med etanol (52).

Søtningstoffet aspartam (L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester) gir metanol ved nedbrytning. Dette vil ikke gi påvisbare metanolkonsentrasjoner unntatt ved overdosering, men en bør være oppmerksom på forholdet ved vurdering av metanol i blod i forbindelse med yrkesmessig eksponering (91).

Maursyrekonsentrasjonen i blod og urin øker ved metanoleksponering, men maursyrekonsentrasjonen i urin etter metanoleksponeert arbeid er lav i forhold til tilsvarende konsentrasjon hos ueksponeerte (8). Samtidig opptak av metanol og etanol fører til at maursyrekonsentrasjonen i urin blir lavere (22, 43).

I forgiftningstilfeller er metanolkonsentrasjonen i blod av mindre betydning for vurdering av den akutte situasjon enn formiatkonsentrasjonen i blod, da metanol ofte er nesten fullstendig omsatt til formiat (85).

Det er ikke enighet om hvilken urinverdi for metanol som kan helsemessig aksepteres ved metanoleksponering (22, 34, 46, 83). Ved vurdering av metanolkonsentrasjonen i urin er det viktig å være oppmerksom på at metanolutskillelsen er proporsjonal med diuresen og av den grunn ikke må korrigeres for urintetthet eller kreatinininnhold (83). Tar en disse hensyn kan metanol i urin benyttes som en eksponeringsindikator for metanoleksponering.

8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

Siden metanol oppviser så klare artsforskjeller når det gjelder toksisitet så har LD₅₀ og andre tilsvarende verdier i forsøksdyr, kanskje unntatt aper, liten verdi for vurdering av den humane toksisitet. Røe anslår i en oversiktsartikkel minimum oral letal dose for mennesker til 1 g/kg (77). Leaf og Zatman har gitt frivillige doser opp til 84 mg/kg uten å referere noen effekter (47). Det er rapportert flere dødsfall og tilfeller med blindhet i forbindelse med yrkesmessig eksponering. Spesielt utsatt var arbeidere som ferniserte innsiden av ølfat på bryggerier. Til ferniseringen benyttet de sjellakk løst i metanol. Disse ølfatene hadde bare en liten åpning på toppen og var mellom 3,5 og 4,5 meter høye. Det er derfor rimelig å anta at uten kunstig ventilasjon ville det bli ekstremt høye metanolkonsentrasjoner inne i fatene. (31, 90, 98, 101, 103). Det er ikke foretatt måling av dose i forbindelse med disse dødsfallene.

I en av de første rapportene om yrkesmessig eksponering der en har utført målinger, rapporteres det om verdier fra 1000-10000 mg/m³. Det er rapportert om temporent nedsatt syn hos bare en arbeider til tross for 10 års produksjon med samme teknologi og 33 ansatte i denne perioden (36). I en nyere undersøkelse ble det målt fra 1245-1441 mg/m³ (950-1100 ppm) og

etter 25 min registrert øyeirritasjon. I den samme undersøkelsen, som omfattet brukere av spritduplikator, er tåkesyn, hodepine, kvalme og svimmelhet rapportert (5). I en mindre undersøkelse over bruk av spritduplikatorer er det registrert metanolkonsentrasjon fra 262-393 mg/m³ (93-300 ppm). Effekt registrert var hodepine (44). Det antas at de registrerte øyeeffekter nevnt ovenfor skyldes øyeirritasjon som følge av metanoldamp i motsetning til de øyeskadene en ser ved metanolforgiftninger der metabolske produkter som maursyre, spiller hovedrollen. Flere forsøkspersoner ble i en metabolisme studie eksponert for fra 298-337 mg/m³, 8 timer daglig i 4 dager. Det er ikke gitt noen opplysninger om ubehag i forbindelse med forsøket (83).

Nitten arbeidere som hadde arbeidet fra 9 måneder til 2 år med produksjon av skjortesnipper ble underkastet medisinsk undersøkelse. Det ble ikke funnet noen unormale effekter hverken i blod eller ved klinisk undersøkelse (30). Det ble målt fra 29 mg/m³ (22 ppm) til 33 mg/m³ (25 ppm) metanol i arbeidslokalet.

TABELL 1. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING OG EFFEKT FOR METANOLEKSPONERING

Eksposering	Varighet	Effekt	Referanse
Lakkering i dårlig ventilerte rom med metanolholdig lakk	2-3 dager	Blindhet og død	(101)
86.000 mg/m ³	5 min.	Uttålelig nese- og øyeirritasjon	(23)
1.000mg/m ³ -10.000	flere år	synskade	(36)
1245-1441 mg/m ³	flere timer pr. dag	Øyeirritasjon, tåkesyn, hodepine, kvalme, svimmelhet	(5)
20-490 mg/m ³	flere timer pr. dag	Hodepine	(44)

9. FORSKNINGSBEHOV

Vi vet ingenting om lavgradig langtidseksponering, derfor er det behov for epidemiologiske undersøkelser av langtidseksponerte. Det vil også være av stor betydning at det utføres relativt langvarige eksponeringsstudier med aper, spesielt ved mildere og høyere konsentrasjoner. Hovedvekten bør i slike forsøk legges på effektstudier, men det er også behov for metabolittstudier.

10. DISKUSJON

Siden en betydelig del av litteraturen er hentet fra perorale forgiftningstilfeller, bør en være oppmerksom på at det ofte blant forgiftede er en overrepresentasjon av alkoholmisbrukere. Dette fører til fare for at skader påvist etter forgiftning kan være langtids etanoliskader.

Til tross for dette er sentralnervesystemskadene i øyet og hjerne uomtvistelig forårsaket av metanolforgiftning, det samme gjelder acidosen. Ved orale forgiftninger der dosen er høy er de betydeligste skadene på den optiske nerven og hjerneskader. Slike skader er det rimelig å anta har forekommet ved yrkesmessig eksponering i dårlig ventilerte rom i forgiftningstilfeller beskrevet rundt århundreskiftet. Effektene ved moderate eksponeringskonsentrasjoner er hodepine, øyeirritasjon, tåkesyn, kvalme og svimmelhet. Det er rimelig å legge vekt på disse effektene ved fastsettelse av grenseverdi. Hudopptak kan være av vesentlig betydning ved eksponering.

Luft er den beste eksponeringsindikatoren. Av de biologiske eksponeringstestene vil måling av metanol i blod gi det beste resultat, men metanolkonsentrasjon i urin reflekterer godt blodverdien og kan benyttes.

11. SAMMENDRAG

Metanol: Nordisk ekspertgruppe for grenseverdidokumentasjon. Arbete och Hälsa 1984:41.

En kritisk gjennomgang og vurdering av den litteratur som er relevant som grunnlag for fastsettelse av en yrkeshygienisk grenseverdi for metanol er gjennomført.

Ved eksponering for høye konsentrasjoner finner en skader på sentralnervesystemet samt acidose. Den mest alvorlige er blindhet. Ved lavere konsentrasjoner er det rapportert: Synsnedsettelse (tåkesyn), øyeirritasjon, hodepine, kvalme og svimmelhet. Det anbefales at en legger vekt på slike effekter ved fastsettelse av grenseverdi.

På norsk: 104 referanser.

Nøkkelord: Metanol, maursyre, sentralnervesystemskader, uklart syn, blindhet, yrkeshygienisk grenseverdi.

12. SUMMARY

Methanol: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits.

Arbete och Hälsa 1984:41

Review of the literature on methanol as background to discussions on occupational exposure limits.

Exposure of man to extremely high concentrations of methanol affects the central nervous system and causes acidosis. Blindness is the most serious complication.

Adverse effects on the eyes is mainly confined to the optic nerve as optic disk edema. The putamen appears to be a particularly and susceptible part of the brain in methanol poisoning. However, the clinical consequences of this sensitivity are unknown.

Formic acid has been shown to inhibit oxidative phosphorylation. This inhibition is believed to be one of the mechanisms by which methanol exerts its toxic effects. Knowledge is limited regarding the effects of exposure to methanol at low concentrations for long periods of time. The following effects have been reported: blurred vision, eye irritation, headache, nausea and dizziness. We recommend that an exposure limit be based on these effects.

In Norwegian: 104 references.

Key words: Methanol, formic acid, central nervous system effects, blurred vision, blindness, occupational exposure limits.

13. REFERANSER

- 1 Abbondando A, Bonatti S, Corsi C, Corti G, Fiorio R, Leporini C, Mazzaccaro A, Nieri R, Barale R, Loprieno N. The use of organic solvents in mutagenicity testing. *Mutat Res* 79 (1980) 141-150.
- 2 Agner K, Belfrage K E. A specific micro-method for colorimetric determination of methanol in blood. *Acta Physiol Scand* 13(1947) 87-94.
- 3 Angerer J, Lehnert G. Occupational exposure to methanol. *Acta Pharmacol Toxicol* 41 Sup II (1977) 551-556.
- 4 Annonymus. Methanol poisoning. *Lancet* i (1983) 910-912.
- 5 Apol A. Health hazard evaluation report no. HETA-81-177, 178-988, University of Washington, Seattle, Washington. Report no PB82-194648. (1981) 14pp.
- 6 Aquilonius S-M, Askmark H, Enoksson P, Lundberg P O, Moström U. Computerised tomography in severe methanol intoxication. *Br Med J*. ii (1978) 929-930.
- 7 Bartlett G R. Combustion of ¹⁴C labeled methanol in intact rat and its isolated tissues. *Am J Physiol* 163 (1950) 614-618.
- 8 Baumann K, Angerer J. Occupational chronic exposure to organic solvents. VI Formic acid concentration in blood and urine as an indicator of methanol exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 42 (1979) 241-249.
- 9 Baumbach G L, Cancilla P A, Martin-Amat G, Tephly T R, McMartin K E, Makar A B, Hayreh M S, Hayreh S S. Methyl alcohol poisoning. IV. Alterations of the morphological findings of the retina and optic nerve. *Arch Ophthalmol* 95 (1977) 1859-1865.
- 10 Bergeron R, Cardinal J, Geadah D. Prevention of methanol toxicity by ethanol therapy. *N Engl J Med* 307 (1982) 1528.
- 11 Carpenter C P, Smyth H F. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 29 (1946) 1363-1372.
- 12 Chance B. An intermediate compound in the catalase hydrogen peroxide reaction. *Acta Chem Scand* 1 (1947) 236-267.
- 13 Clay K L, Murphy R C, Watkins W D. Experimental methanol toxicity in the primate: Analysis of metabolic acidosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 34(1975) 49-61.
- 14 DeFelice A, Wilson W, Ambre J. Acute cardiovascular effects of intravenous methanol in the anesthetized dog. *Toxicol Appl Pharmacol* 38 (1976) 631-638.
- 15 DeFlora S. Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis* 2 (1981) 283-298.
- 16 Divincenzo G D, Krasavage W J. Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 35 (1974) 21-29.
- 17 Dutkiewicz B, Kofezalik J, Karwacki W. Skin absorption and per os administration of methanol in men. *Int Arch Occup Environ Health* 47 (1980) 81-88.
- 18 DuVigneaud V, Verly W G L. Incorporation in vivo of C¹⁴ from labeled methanol into the methyl groups of choline. *J Am Chem Soc* 72 (1950) 1049.
- 19 Eells J T, Makar A B, Noker P E, Tephly T R. Methanol poisoning and formate oxidation in nitrous oxide treated rats. *J Pharmacol Exp Ther* 217 (1981) 57-61.
- 20 Egle J L Jr, Gochberg B J. Retention of inhaled isoprene and methanol in the dog. *Am Ind Hyg Ass J* 36 (1975) 369-73.
- 21 Erlanson P, Fritz H, Hagstam K-E, Liljenberg B, Tryding N, Voigt G. Severe methanol intoxication. *Acta Med Scand* 177 (1965) 393-408.

- 22 Ferry D G, Temple W A, McQueen E G. Methanol monitoring. Comparison of urinary methanol concentration with formic acid excretion rate as a measure of occupational exposure. *Int Arch Occup Health* 47 (1980) 155-163.
- 23 Flury F, Wirth W. Zur Toxikologie der Lösungsmittel (Verschiedene Ester, Aceton, Methylalkohol). *Arch Gewerbepathol* 5 (1934) 1-90.
- 24 Fulop M. Methanol intoxication. *Lancet* i (1982) 338.
- 25 Giménez E R, Vallejo N E, Roy E, Lis M, Izurieta E M, Rossi S, Capuccio M. Percutaneous alcohol intoxication. *Clin Toxicol* 1 (1968) 39-48.
- 26 Gocke E, King M-T, Eckhardt K, Wild D. Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat Res* 90 (1981) 91-109.
- 27 Goldstein A, Aronow L, Kalman S M. Principles of drug action. The basis of pharmacology p 154, Hoeber Medical Division Harper & Row New York 1969.
- 28 Gonda A, Gault H, Churchill D, Hollomby D. Hemodialysis for methanol intoxication. *Am J Med* 64 (1978) 749-758.
- 29 Goodman J F, Tephly T R. Peroxidative oxidation of methanol in human liver. The role of hepatic microbody and soluble oxidases. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1 (1970) 441-450.
- 30 Greenburg L, Mayers M R, Goldwater L J, Burke W J. Health hazards in the manufacture of "fused collars". II Exposure to acetone-methanol. *J Ind Hyg Toxicol* 20 (1938) 148-154.
- 31 Hawes A T. Amblyopia from the fumes of wood alcohol. *Boston Med Surgic J* 153 (1905) 525.
- 32 Hayreh M S, Hayreh S S, Baumbach G L, Cancilla P, Martin-Amat G, Tephly T R, McMartin K E, Makar A B. Methyl alcohol poisoning. III Ocular toxicity *Arch Ophthalmol* 95 (1977) 1851-1858.

- 33 Hayreh M M S, Hayreh S S, Baumbach G L, Cancilla P, Martin-Amat G, Tephly T R. Ocular Toxicity of methanol: An experimental study. Neurotoxicity of the visual system. 11th annual international conference on environmental toxicity. Merighan W H, Weiss B (Eds), Raven Press, New York, 1980 p35-53.
- 34 Heinrich R, Angerer J. Occupational chronic exposure to organic solvents. X. Biological monitoring parameters for metanol exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, 50 (1982) 341-349.
- 35 Herken W, Rietbrock N, Henschler D. Zum Mechanismus der Methanolvergiftung. Toxisches Agens und Einfluss des Säure-Basenstatus auf die Giftwirkung. *Arch Toxikol* 24 (1969) 214-228.
- 36 Humperdinck K. Zur Frage der chronischen Giftwirkung von Methanoldämpfen. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 10 (1941) 569-574.
- 37 Huntley Blair A, Vallee B L. Some catalytic properties of human liver alcohol dehydrogenase. *Biochemistry* 5 (1966) 2026-34.
- 38 Jacobsen D, Jansen H, Wiik-Larsen E, Bredesen J E, Halvorsen S. Studies on methanol poisoning. *Acta Med Scand* 212 (1982) 5-10.
- 39 Jacobsen D, Øvrebø S, Arnesen E, Paus P N. Pulmonary excretion of methanol in man. *Scand J Clin Lab Invest* 43 (1983) 377-379.
- 40 Jacobsen D, Øvrebø S, Sejersted O M. Toxicokinetics of formate during hemodialysis. *Acta Med Scand* 214 (1983) 409-12.
- 41 Kahn A, Blum D. Methyl alcohol poisoning in an 8-month-old boy: An unusual route of intoxication. *J Pediatr* 94 (1979) 841-843.
- 42 Kane L E, Dombroske E, Alarie Y. Evaluation of sensory irritation from some common industrial solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 41 (1980) 451-455.
- 43 Kendal L P, Ramanathan A N. Excretion of formate after methanol ingestion in man. *Biochem J* 54 (1953) 424-26.

- 44 Kingsley W H, Hirsch F G. Toxicologic considerations in direct process spirit duplicating machines. *Compen Med* 40 (1954-1955) 7-8.
- 45 Kraemer R J, Deitrich R A. Isolation and characterization of human liver aldehyde dehydrogenase. *J Biol Chem* 243 (1968) 6402-6408.
- 46 Lauwerys R, Buchet J P, Roels H. Les méthodes biologiques de surveillance des travailleurs exposés à divers toxiques industriels. *Cah Med Trav* 17 (1980) 91-97.
- 47 Leaf G, Zatman L J. A study of the conditions under which methanol may exert a toxic hazard in industry. *Brit J Ind Med* 9 (1952) 19-31.
- 48 Leonardos G, Kendall D, Barnard N. Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J Air Pollut Control Assoc* 19 (1969) 91-95.
- 49 Lund A. Metabolism of methanol and formic acid in rabbits. *Acta Pharmacol* 4 (1948) 99-107.
- 50 Lund A. Metabolism of methanol and formic acid in dogs. *Acta Pharmacol* 4 (1948) 108-121.
- 51 Lund P M, Cox B S. Reversion analysis of ψ^- I mutations in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genet Res* 37 (1981) 173-182.
- 52 Majchrowicz E, Mendelson J. Blood methanol concentrations during experimentally induced ethanol intoxication in alcoholics. *J Pharmacol Exp Ther* 179 (1971) 293-300.
- 53 Makar A B, Tephly T R. Methanol poisoning VI: Role of folic acid in the production of methanol poisoning in the rat. *J Toxicol Environ Health* 2 (1977) 1201-1209.
- 54 Makar A B, Tephly T R, Mannering G J. Methanol metabolism in the monkey. *Mol Pharmacol* 4 (1968) 471-483.

- 55 Martin-Amat G, McMartin K E, Hayreh S S, Hayreh M S, Tephly T R. Methanol poisoning: Ocular toxicity produced by formate. *Toxicol Appl Pharmacol* 45 (1978) 201-208.
- 56 Martin-Amat G, Tephly T R, McMartin K E, Makar A B, Hayreh M S, Hayreh S S, Baumbach G, Cancilla P. Methyl alcohol poisoning. II Development of a model for ocular toxicity in methyl alcohol poisoning using the rhesus monkey. *Arch Ophthalmol* 95 (1977) 1847.
- 57 May J. Geruchsschwellen von Lösemitteln zur Bewertung von Lösemittelgerüchen in der Luft. *Staub-Reinhalt Luft* 26 (1966) 385-389.
- 58 McLean D R, Jacobs H, Mielke B W. Methanol poisoning: A clinical and pathological study. *Ann Neurol* 8 (1980) 161-167.
- 59 McMartin K E, Ambre J J, Tephly T R. Methanol poisoning in human subjects. Role of formic acid accumulation in the metabolic acidosis. *Am J Med* 68 (1980) 414-418.
- 60 McMartin K E, Makar A B, Martin-Amat G, Palese M, Tephly T R. Methanol poisoning I. The role of formic acid in the development of metabolic acidosis in the monkey and the reversal by 4-methylpyrazole. *Biochem Med* 13 (1975) 319-333.
- 61 McMartin K E, Martin-Amat G, Makar A B, Tephly T R. Methanol poisoning: Role of formate metabolism in the monkey. *Alcohol and aldehyde metabolizing systems* (R G Thurman, T Yonetani, J R Williamson, H Drott, B Chance, Eds) Vol II. Acad Press, New York (1977).
- 62 McMartin K E, Martin-Amat G, Noker P E, Tephly T R. Lack of a role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochem Pharmacol* 28 (1979) 645-649.
- 63 Nakano J, Moore S E. Effect of different alcohols on the contractile force of the isolated guinea-pig myocardium. *Eur J Pharmacol* 20 (1972) 266-270.

- 64 Nicholls P. Formate as an inhibitor of cytochrome c oxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 67 (1975) 610-616.
- 65 Nicholls P. The effect of formate on cytochrome aa₃ and on electron transport in the intact respiratory chain. *Biochim Biophys Acta* 430 (1976) 13-29.
- 66 Noker P E, Eells J T, Tephly T R. Methanol toxicity: Treatment with folic acid and 5-formyltetrahydrofolic acid. *Alcoholism: Clin Experim Res* 4 (1980) 378-383.
- 67 Pappas S C, Silverman M. Treatment of methanol poisoning with ethanol and hemodialysis. *Can Med Assoc J* 126 (1982) 1391-1394.
- 68 Pienta R J. Evaluation and relevance of the Syrian hamster embryo cell system. In Williams GM et al (Eds), *The predictive value of short-term screening tests in carcinogenicity evaluation* pp149-169. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1980.
- 69 Potts A M. The visual toxicity of methanol. VI The clinical aspects of experimental methanol poisoning treated with base. *Am J Ophthalmol* 39 (1955) 86-92.
- 70 Powis G. Effect of a single oral dose of methanol, ethanol and propan-2-ol on the hepatic microsomal metabolism of foreign compounds in the rat. *Biochem J* 148 (1975) 269-277.
- 71 Ragan D L, Boreiko C J. Initiation of C3H/10 T_{1/2} cell transformation by formaldehyde. *Cancer Lett* 13 (1981) 325-331.
- 72 Raichle M E, Eichling J O, Straatmann M G, Welch M J, Larson K B, Ter-Pogossian M M. Blood-brain barrier permeability of ¹¹C-labeled alcohols and ¹⁵O-labeled water. *Am J Physiol* 230 (1976) 543-552.
- 73 Ressler C, Rachele J-R, Duvigneaud V. Studies in vivo on labile methyl synthesis with deuterio-C¹⁴-formate. *J Biol Chem* 197 (1952) 1-5.

- 74 Rietbrock N, Herken W, Abshagen U. Folat-katalysierte Elimination der Ameisensäure bei Methanolvergiftung. *Biochem Pharmacol* 20 (1971) 2613-2622.
- 75 Røe O. Methanol poisoning. Its clinical course, pathogenesis and treatment. *Acta Med Scand* 126, 182 (1946) 253 pp.
- 76 Røe O. The ganglion cells of the retina in cases of methanol poisoning in human beings and experimental animals. *Acta Ophthalmol* 26 (1948) 169-182.
- 77 Røe O. The metabolism and toxicity of methanol. *Pharmacol Rev* 7 (1955) 399-412.
- 78 Røe O. Species differences in methanol poisoning. *CRC Critical Rev Toxicol* (1982) 275-286.
- 79 Saha A K, Khudabaksh. Chromosome aberrations induced by methanol in germinal cells of grasshopper, *Oxya velox* Fabricius. *Indian J Exp Biol* 12 (1974) 72-75.
- 80 Savolainen H. Lactate and formate in methanol poisoning. *Lancet* i (1982) 562.
- 81 Scherberger R F, Happ G P, Miller F A, Fassett D W A dynamic apparatus for preparing air-vapor mixtures of known concentrations. *Am Ind Hyg Assoc J* 19 (1958) 494-498.
- 82 Scheuplein R J, Blank I H. Permeability of the skin. *Physiol Rev* 51(1971) 702-747.
- 83 Sedivec V, Mraz M, Flek J. Biological monitoring of persons exposed to methanol vapours. *Int Arch Occup Environ Health* 48 (1981) 257-271.
- 84 Sejersted O M, Jacobsen D, Øvrebo S. Methanol poisoning *Lancet* ii (1981) 1426.

- 85 Sejersted O M, Jacobsen D, Øvrebø S, Jansen H. Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. *Acta Med Scand* 213 (1983) 105-110.
- 86 Sejersted O M, Østborg J, Jansen H. Methanol intoxication. Beredskapsmessige, diagnostiske og terapeutiske problemer ved masseulykken i Kristiansand 1979. (Engelsk abstr) *Tidsskr Nor Lægeforen*. 101 (1981) 699-706.
- 87 Sharpe J A, Hostovsky M, Bilbao J M, Rewcastle N B. Methanol optic neuropathy: A histopathological study. *Neurology (Ny)* 32 (1982) 1093-1100.
- 88 Smith S R, Smith S J M, Buckley B M. Lactate and formate in methanol poisoning. *Lancet i* (1982) 561-562.
- 89 Smith S R, Smith, S J M, Buckley B M. Combined formate and lactate acidoses in methanol poisoning. *Lancet ii* (1981) 1295.
- 90 State of New York, Department of Labor, Division of industrial hygiene. Dangers in the manufacture and industrial uses of wood alcohol. Special bulletin No 86 (1917) 1-17.
- 91 Stegink L D, Brummel M C, McMartin K, Martin-Amat G, Filer L J Jr., Baker G L, Tephly T R. Blood methanol concentrations in normal adult subjects administered abuse doses of aspartame. *J Toxicol Environ Health* 7 (1981) 281-290.
- 92 Strobel R, Greb W. Reproducibility of and experiences with the BHK cell transformation assay. *Toxicol* 19 (1981) 55-66.
- 93 Swartz R D, Millman R P, Billi J E, Bondar N P, Migdal S D, Simonian S K, Monforte J R, McDonald F D, Harness J K, Cole K L. Epidemic methanol poisoning: Clinical and biochemical analysis of a recent episode. *Medicine* 60 (1981) 373-382.

- 94 Tephly T R, Makar A B, McMartin K E, Hayreh S S, Martin-Amat G. Methanol. Its metabolism and toxicity. In: Majchrowicz E, Noble E P (Eds), *Biochemistry and pharmacology of ethanol*, Vol. 1, pp 145-164 Plenum Publishing Corp, 1979.
- 95 Tephly T R, Parks R E, Mannering G J. Methanol metabolism in the rat. *J Pharmacol Exptl Therap* 143 (1964) 292-300.
- 96 Theorell H, Yonetani T, Sjöberg B. On the effects of some heterocyclic compounds on the enzymic activity of liver alcohol dehydrogenase. *Acta Chem Scand* 23 (1969) 255-260.
- 97 Thies O. Über Augenschädigungen in der chemischen Industrie. *Zentralbl Gewerbehyg Unfallverhüt* 15(1928) 303-308.
- 98 Tyson H H. Amblyopia from inhalation of methyl alcohol. *Arch Ophthalmol* 16 (1912) 459-71.
- 99 von Wartburg J-P, Bethune J L, Vallee B L. Human Liver-alcohol dehydrogenase. Kinetic and physicochemical properties. *Biochemistry* 3 (1964) 1775-82.
- 100 Weese H. Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit und Giftigkeit der Dämpfe niederer aliphatischer Alkohole. *Arch Exp Pathol Pharmakol* 135 (1928) 118-130.
- 101 Wood C A. Death and blindness from methyl or wood-alcohol poisoning. *J Am Med Assoc* 59 (1912) 1962-66.
- 102 Yant W P, Schrenk H H. Distribution of methanol in dogs after inhalation and administration by stomach tube and subcutaneously. *J Ind Hyg Toxicol* 19 (1937) 337-345.
- 103 Ziegler S L. The ocular menace of wood alcohol poisoning. *J Am Med Assoc* 77 (1921) 1160-1166.

- 104 Ødkvist L M, Larsby B, Tham R, Aschan G. On the mechanism of vestibular disturbances caused by industrial solvents. Adv Otorhinolaryngol 25 (1979) 167-172.

Innsendt for publisering 1984-10-01

VEDLEGG I.

LISTE OVER TILLATTE ELLER ANBEFALTE HØYESTE VERDIER
AV METANOL I LUFT

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australia	260	200	1978		9
Belgia	260	200	1978	H	14
BRD	260	200	1984	H	5
Bulgaria	50		1971		9
Danmark	260	200	1984	H	3
DDR	100		1979		6
	300			T	6
Finland	260	200	1981	H	13
	325	250		KTV	
Island	260	200	1978	H	11
Italia	250	192	1978	H	9
Japan	260	200	1980		10
Jugoslavia	50	40	1971		9
Nederland	260	200	1981	H	8
Norge	260	200	1981	H	1
Polen	100		1976	H	9
Romania	150		1975	H	9
	250			T	
Sveits	260	200	1980	H	15
Sovjetunionen	5		1976	H	7
Sverige	250	200	1985	H	4
	350	250		KTV	
Tsjekkoslovakia	100		1976		9
	500			T	
Ungarn	50		1981		2
	250			T	
USA (ACGIH)	260	200	1984-85	H	12
	310	250		KTV	
(NIOSH)	262	200			9
	1048	800		T	
Østerrike	260	200	1982	H	16

H = Opptas gjennom huden

T = Takverdi

KTV= korttidsverdi

REFERANSER TIL VEDLEGG I

- 1 Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfæren. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
- 2 A munkavédelemről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Tánácsos Könyvkiadó. Budapest 1980.
- 3 Arbejdstilsynets liste over grænseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynets trykkeri, 1984. ISBN 87-7534-217-0.
- 4 Hygieniska gränsvärden. Arbetskyddsstyrelsens författningssamling. AFS 1984:5. Liber tryck Stockholm 1984. ISSN 0348-2138.
- 5 Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1981. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1981).
- 6 Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage zu Heft 3, 1-18.
- 7 Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjet-union. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39 (1979) 56-62).
- 8 Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
- 9 Occupational exposure for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).
- 10 Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T Ozawa).

- 11 Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitrefni og haettuleg efni i andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit risikins. Reykjavík 1978.
- 12 Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment and biological exposure indices with intended changes for 1984-85. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1984). ISBN 0-936712-54-6.
- 13 Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
- 14 Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.
- 15 Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1980.
- 16 Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe MAX-WERTE 1982. Verlag des OGB Ges m bH, Wien.

VEDLEGG II. ANALYTISKE METODER

ANALYSE I LUFT

Metanol kan samles på rør fylt med stasjonærmasse av silika gel og elueres med vann. Den kvantitative bestemmelsen utføres ved hjelp av gasskromatografi.

Analyseområdet med 5 liters prøver er fra 25 - 2000 mg/m³ (12).

Andre metoder er gassoppsamling på rør eller sprøyter og deretter direkte analyse med gasskromatograf. Denne metoden er angitt å ha deteksjonsgrense på 6,6 mg/m³ (5 ppm) og være lineær opp til 1310 mg/m³ (1000 ppm) (6).

Direktevisende IR instrumenter med gassløyfe kan også benyttes i den del tilfeller.

BIOLOGISKE PRØVER

Metanol

Metanol kan bestemmes i alveolar luft. Luften samles da i spesielle rør og mengden bestemmes direkte med gasskromatograf. Det er målt verdier fra 1,0 - 3,3 mg/m³ (0,8 - 2,5 ppm) med denne metoden. (3).

Metanol i blod er bestemt med kolorimetrisk metode (4), gasskromatografi av supernatant fra felt blodprøve med følsomhet bedre enn 31 µmol/l (0.1 mg/100 ml) (9), head-space gasskromatografi med deteksjonsgrense 19 µmol/l (0.6 mg/l) (56) og direkte injeksjon av fortynt prøve med sensitivitet 2 mmol/l (7).

Metanol i urin er bestemt med head-space gasskromatografi (5, 13) med deteksjonsgrense 3.1 µmol (0.1 mg/l) (13).

Formiat

Nyere metoder for bestemmelse av formiat i urin og blod har basert seg på gasskromatografi, isotachoforese eller enzymatisk omdanning av formiat (1, 10, 15).

Angererer har utviklet en metode der prinsippet er dekomponering av formiat til CO for deretter å bestemme CO ved hjelp av gasskromatografi. Metoden er utviklet for blod og urin. Bestemmelsesgrensen var 10,8 µmol/l (0,5 mg/l) formiat i blod og 4.3 µmol/l formiat i urin (1,2).

Basert på formiat dehydrogenase sin spesifikke evne til å spalte formiat er det utviklet en metode for kvantisering av formiat i blod og urin. Følsomheten er bedre enn 4.44 µmol(0.2 mg/l) (10, 11).

Isotachopherese har vært benyttet til å kvantifisere formiat i blod. Analysen utføres direkte med fra 1-5 µl prøve. I plasmaprøver er sensitiviteten gitt å være bedre enn 0.4 mmol/l (14, 15).

Metoden er også benyttet for urinprøver (8).

REFERANSER TIL VEDLEGG II

- 1 Angerer J. Eine gaschromatographische Methode zur Bestimmung von Ameisensäure im Harn in Form von Kohlenmonoxid. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 14 (1976) 73-77.
- 2 Angerer J. Gaschromatographische Bestimmung der Ameisensäure in Blut nach Überführung in Kohlenmonoxid. *Mikrochim. Acta* 11 (1977) 405-412.
- 3 Baumann K, Angerer J. Occupational chronic exposure to organic solvents. VI. Formic acid concentration in blood and urine as an indicator of methanol exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 42 (1979) 241-249.
- 4 Dion R, Miron M. Dosage colorimétrique simultané du méthanol et de l'éthylène glycol. *Ann. Biochem. Clin. Qué* 21 (1982) 8-10.
- 5 Ferry D G, Temple W A, McQueen E G. Methanol monitoring. Comparison of urinary methanol concentration with formic acid excretion rate as a measure of occupational exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 47 (1980) 155-163.
- 6 Heinrich R, Angerer J. Occupational chronic exposure to organic solvents. X. Biological monitoring parameters for methanol exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 50 (1982) 341-349.
- 7 Jacobsen D, Jansen H, Wiik-Larsen E, Bredesen J E, Halvorsen S. Studies on methanol poisoning. *Acta Med. Scand.* 212 (1982) 5-10.
- 8 Jacobsen D, Øvrebø S, Arnesen E, Paus P N. Pulmonary excretion of methanol in man. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 43 (1983) 377-379.
- 9 Majchrowicz E, Mendelson J H. Blood methanol concentrations during experimentally induced ethanol intoxication in alcoholics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 179 (1971) 293-300.
- 10 Makar A B, McMartin K E, Palese M, Tephly T R. Formate assay in body fluids: Application in methanol poisoning. *Biochem. Med.* 13 (1975) 117-126.
- 11 Makar A B, Tephly T R. Improved estimation of formate in body fluids and tissues. *Clin. Chem.* 28 (1982) 385.
- 12 NIOSH Manual of analytical methods, second edition, vol 1, US Department of Health, Education, and Welfare, Cincinnati, Ohio, 1977.
- 13 Sedivec V, Mraz M, Flek J. Biological monitoring of persons exposed to methanol vapours. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48 (1981) 257-271.
- 14 Sejersted O M, Jacobsen D, Øvrebø S, Jansen H. Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. *Acta Med. Scand.* 213 (1983) 105-110.
- 15 Øvrebø S, Jacobsen D, Sejersted O M. Formic acid analysis in plasma with ITP. Application in methanol poisoning. In: Halloway C. J. ed. *Analytical and Preparative Isotachopheresis. Proceedings of the 3rd international symposium on isotachopheresis, Goslar, Juni 1-4, 1982.* pp261-268. Walter de Gruyter & Co., Berlin 1984.

VEDLEGG III. DOKUMENT PUBLISERT AV NORDISKE EKSPERTGRUPPEN

1	Formaldehyd (ersätts av dokument 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2	Toluen	"-	1979:5
3	Trikloretülen	"-	1979:13
4	Styren	"-	1979:14
5	Metylenklorid	"-	1979:15
6	Organisk bly	"-	1979:24
7	Tetrakloretülen	"-	1979:25
8	Krom	"-	1979:33
9	Diisocyanater	"-	1979:34
10	Xylen	"-	1979:35
11	Klor og klordioxid	"-	1980:6
12	Kolmonoxid	"-	1980:8
13	Borsyra og borax	"-	1980:13
14	Etylenglykol	"-	1980:14
15	Isopropanol	"-	1980:18
16	Hexan	"-	1980:19
17	1-Butanol	"-	1980:20
18	Koppar	"-	1980:21
19	Epiklorhydrin	"-	1981:10
20	Bensen	"-	1981:11
21	Metylenkloroform (1,1,1-trikloremetan)	"-	1981:12
22	Zink	"-	1981:13
23	MCPA (4-klor-2-metylenfenoksiättiksyra)	"-	1981:14
24	Organisk arsenik utom arsenikväte	"-	1981:22
25	Mineralull	"-	1981:26
26	Nickel	"-	1981:28
27	Kadmium	"-	1981:29
28	Dioxan	"-	1981:6
29	Etylenoxid	"-	1982:7
30	Mangan og metylcyklopentadienyl- mangantrikarbonyl, MMT	"-	1982:10
31	Ftalater	"-	1982:12
32	Kobolt	"-	1982:16
33	Vanadin	"-	1982:18

34	Lustgas	"-	1982:20
35	Industribensin	"-	1982:21
36	Syntetiska pyretroider: permetrin	"-	1982:22
37	Formaldehyd (ersätter dokument nr 1)	"-	1982:27
38	Dimetylformamid	"-	1982:28
39	Asbest	"-	1982:29
40	Dihydrogensulfid	"-	1982:31
41	Hydrogenfluorid	"-	1983:7
42	Akrylater og metakrylater	"-	1983:21
43	Metyletylketon	"-	1983:25
44	Propylenglykol	"-	1983:27
45	Nitrösa gaser	"-	1983:28
46	Motorbensin	"-	1984:7
47	Halotan	"-	1984:17
48	Svaveldioxid	"-	1984:18
49	Furfurylalkohol	"-	1984-24
50	Benomyl	"-	1984:28
51	Fenol	"-	1984:33
52	Klormequatklorid	"-	1984:36