

# Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg

## Methanol

Onder redactie van de begeleidingscommissie  
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

---

Directoraat-Generaal van de Arbeid



S 30-15

6000  
S-AIST  
0/15  
SZW

6000 S-AIST-30/15  
3<sup>e</sup> ex

# Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg

## Methanol

Onder redactie van de begeleidingscommissie  
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

Juli 1990

BIBLIOTHEEK MINISTERIE  
VAN SOCIALE ZAKEN

CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Protocollen

Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg / onder red. van de begeleidingscommissie Onderzoeksmethoden Chemische Belasting. – Voorburg : Directoraat-Generaal van de Arbeid van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Methanol. – ([Studie / Directoraat-Generaal van de Arbeid, Arbeidsinspectie], ISSN 0921-9218 ; S30-15)

ISBN 90-5307-084-2

SISO 614.3 UDC 628.5:661

Trefw.: chemische belasting ; bedrijfsgeneeskunde.

### Algemene gegevens

- chemische naam : methanol
- chemische formule :  $\text{CH}_3\text{OH}$
- moleculaire massa : 32,04
- CAS-nummer : 67-56-1
- synoniemen : methylalcohol, carbinol

## 1. Fysisch-chemische eigenschappen

- aggregatietoestand : vloeistof
- smeltpunt (100 kPa) :  $-94^\circ\text{C}$
- kookpunt (100 kPa) :  $64,7^\circ\text{C}$
- dampdruk : 12 kPa ( $20^\circ\text{C}$ )
- relatieve dichtheid  
vloeistof : 0,8
- oplosbaarheid : mengbaar met water, ethanol, ether  
en vele organische oplosmiddelen
- conversiefactoren :  $1 \text{ mg/m}^3 = 0,77 \text{ ppm}$   
 $1 \text{ ppm} = 1,3 \text{ mg/m}^3$

## 2. Kinetiek

De belangrijkste wijze van *opname* van methanol in de arbeidssituatie is door inademing van damp en dermaal contact met de vloeistof. In de praktijk kan de dermale opname soms zelfs overwegen. De meeste gevallen van methanolintoxicatie blijken overigens niet het resultaat te zijn van het werken met methanol, maar van intentionele ingestie (zie 4).

Bij 5 vrijwilligers die gedurende 8 uur in rust werden blootgesteld aan  $103\text{-}284 \text{ mg/m}^3$  ( $80\text{-}220 \text{ ppm}$ ) was de retentie gemiddeld 58% ( $53,4\text{-}61,3$ ). Het ademminuutvolume bedroeg 10-12 l/min. Door inspanning veranderde de retentie nauwelijks. Uitgaande van een ademminuutvolume van 20 l/min en een retentie van 58% bedraagt de berekende totale opgenomen hoeveelheid methanol die tijdens het werk gedurende 8 uur wordt opgenomen  $\leq 1,5 \text{ g}$ .

Bij contact van de onderarm met vloeibaar methanol bedroeg de dermale penetratiesnelheid in een experiment met 6 vrijwilligers  $0,192 \pm 0,029 \text{ mg/cm}^2/\text{min}$ ; hieruit werd berekend dat bij onderdempelen van een hand in methanol gedurende 2 min. 0,17 g wordt opgenomen. Dit komt overeen met de respiratoir opgenomen hoeveelheid bij 8 uur blootstelling aan 10 tot  $30 \text{ mg/m}^3$ .

De intestinale resorptie is nagenoeg volledig. Bij ingestie blijkt het percentage van de dosis dat in de urine en uitademingslucht wordt uitgescheiden respectievelijk 2,4 en 1,3 maal groter dan bij eenzelfde hoeveelheid via de huid gesorbeerd methanol (Sedivic, 1981).

**Distributie.** Methanol wordt snel via het bloed over de weefsels verdeeld. De verdeling is evenredig met de relatieve waterhoeveelheid (extra- en intracellulaire ruimten). De diffusie van de metaboolt mierzuur (in niet-gedissocieerde vorm) van bloed naar de liquor neemt toe naarmate de pH van bloed (zoals bij metabole acidose) lager is. Bij pH 7,4 is mierzuur evenwel volledig gedissocieerd.

**Biotransformatie.** Deze verloopt in drie stappen: (I) oxydatie tot formaldehyde; (II) oxydatie van formaldehyde tot mierzuur; (III) oxydatie van mierzuur tot CO<sub>2</sub> en water. Alle drie stappen vinden plaats in de lever, stap II ook in de erythrocyten. Het enzym alcoholdehydrogenase speelt hierbij een belangrijke rol. Formaldehyde en mierzuur worden voor een klein deel ingebouwd in aminozuren en andere lichaamseigen stoffen. Naarmate de hoeveelheid foliumzuur in het lichaam geringer is (coenzym bij III), neemt de cumulatie van mierzuur toe; dit is een belangrijke oorzaak voor de individuele verschillen in de interne blootstelling aan mierzuur (zie 5 en 7).

**Uitscheiding.** Deze vindt plaats als kooldioxide (circa 60%) en methanol (10-20%) in de uitademingslucht en in geringe mate als methanol (1-3%) en mierzuur (2-5%) in de urine. Indien tevens ethanol is opgenomen, neemt het percentage methanol dat in de urine wordt uitgescheiden toe.

**Halfwaardetijden.** Bij betrekkelijk lage methanolconcentraties in bloed is er sprake van verdwijnen via een eerste orde-kinetiek. De halfwaardetijd van methanol in de uitademingslucht en urine werd berekend op 1,5-2,0 uur bij inhalatoir blootgestelde proefpersonen (Sedivic et al, 1981); anderen berekenden een halfwaardetijd van 2,0-2,25 uur. Bij hoge acuut-toxische concentraties is er echter sprake van een nulde orde-kinetiek; de verdwijnsnelheid is dan constant en onafhankelijk van de plasmaconcentratie, zoals ook voor ethanol het geval is.

De halfwaardetijd van formaldehyde in bloed is uiterst kort (1-1,5 min); die van mierzuur in de urine blijkt, bij de mens althans bij ingestie of intraveneuze injectie van mierzuur 45-55 min. De korte halfwaardetijd van mierzuur lijkt overigens in tegenstelling met gegevens die op cumulatie van deze metaboolt wijzen.

### 3. Dynamiek

**Kortdurende blootstelling** (zie ook onder 4.)

Methanol oefent zowel een aspecifieke (narcotische) als een specifieke werking uit op het *zenuwstelsel*. De specifieke

werking berust waarschijnlijk op het effect van mierzuur, de specifieke werking op dat van methanol.

De specifieke werking treedt snel op, de specifieke werking pas na enkele dagen: wazig zien als vroeg verschijnsel van beschadiging van de n-opticus; welke uiteindelijk kan leiden tot *blindheid* met grote starre pupillen door n. opticus atrofie na een tussenfase van een *centraal scotoom*.

### **Langdurige blootstelling**

Bij herhaalde blootstelling aan betrekkelijk lage doses methanol ontstaat niet altijd uitsluitend een beschadiging van de n. opticus, er bestaat ook kans op een *Parkinson-achtig beeld* ten gevolge van necrose van het putamen.

Herhaalde blootstelling kan ook leiden tot niet-specifieke *klachten* zoals hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid als uitingen van een lichte narcotische werking. Ook werd soms een daling van de gehoorscherpthe waargenomen.

## **4. Blootstelling buiten de arbeid**

De meeste intoxicaties ontstaan door het drinken van puur methanol ("bij vergissing", of suicidepogingen) of met methanol gedenatureerde ethanol, hetgeen herhaaldelijk heeft geleid tot blindheid en de dood. "Do-it-yourself"- en hobby-activiteiten kunnen ook gepaard gaan met blootstelling aan methanol; lijmen voor tapijten kunnen bijv. veel methanol bevatten; ook in antivries, inkt en verf kan methanol voorkomen.

## **5. Biologische monitoring**

Aan DFG (1983) is het volgende ontleend:

*Formaldehyde* kan niet als indicator van de belasting door methanol dienen (zie 2).

*Mierzuur* wordt beschouwd als zeer waarschijnlijk verantwoordelijk voor de specifieke neurotoxische werking. Daar er zeer grote individuele verschillen bestaan in de (achtergrondwaarden van de ) mierzuurgehalten in bloed en urine, is de relatie tussen de uitwendige blootstelling aan methanol en de indicatoren van inwendige belasting in bloedplasma of in urine slecht. Het gehalte aan mierzuur in bloed en urine is dan ook niet geschikt als parameter voor biologische monitoring.

*Methanol*. Meer geschikt blijkt het meten van het *methanolgehalte in de urine*, al zijn de beschikbare gegevens hierover nog maar beperkt. Bij 8 uur blootstelling van 4 proefpersonen aan ongeveer 160 en 230 ppm (200 en 300 mg/m<sup>3</sup>) (zonder huidresorptie) was het gemiddelde gehalte respectievelijk  $6,6 \pm 0,8$  en  $9,6 \pm 0,9$  mg methanol/l (urine),

terwijl bij de controles het gehalte 0,73 mg/l (0,32-2,61) bedroeg (Sedivic e.a. 1981). Hierbij trad geen overlap op in de methanolconcentraties in de urine tussen de wel en niet blootgestelde personen. Deze gegevens berusten echter op blootstelling in rust.

De DFG (1983) stelde een *Biologische ArbeitsToleranz-Wert* (BAT) vast van 30 mg/l methanol in urine verzameld in de tweede helft van de laatste werkdag van de werkweek, uitgaande van een lineaire relatie tussen de concentratie in de lucht en het methanolgehalte in de urine en een ademminuutvolume van 20 l/min. Tevens werd rekening gehouden met de mogelijkheid van dermale opname tijdens het werk. Lauwerijs (1983) kwam tot een lagere waarde: 7 mg/g creatinine.

Voorts wees de DFG (1983) er op dat er te weinig betrouwbare gegevens bestaan om een relatie tussen de methanolconcentratie in de urine en de kans op gezondheidseffecten te kunnen vaststellen.

## 6. Methoden voor opsporing van vroege effecten

De *neurotoxiciteit* van methanol staat hierbij centraal: vastleggen van klachten die wijzen op narcotische effecten, van wazig zien, van vroege Parkinsonisme-achtige verschijnselen en van het gehoor (zie protocol neurotoxiciteit).

## 7. Overwegingen

De vòòr 1981 vermelde gegevens over methanolconcentraties berusten op niet optimale analysemethoden; bovendien is het tijdstip en de duur van monsternamen niet steeds gelijk. Daarom is het DFG voorstel van de biologische limietwaarde vooral gebaseerd op de in de literatuurlijst vermelde onderzoeken van de Duitse en Tsjechische onderzoeksgroepen.

Inname van ethanol remt competitief de biotransformatie van methanol tot het meer toxische mierzuur, een gegeven waarvan bij de therapie van methanolintoxicatie gebruik gemaakt wordt; de uitscheiding van onveranderd methanol neemt daarbij toe.

De biotransformatie van mierzuur naar  $\text{CO}_2$  en  $\text{H}_2\text{O}$  wordt bepaald door de foliumzuurstatus; de sterke individuele verschillen hierin bepalen dan ook voor een groot deel de aanzienlijke verschillen in de kinetiek van methanol. Bij methanolintoxicatie en anderszins kan metabole acidose optreden. Door de hierdoor verlaagde pH in bloed neemt de passage van mierzuur door de bloedhersenbarriere toe, daar niet-gedissocieerd mierzuur deze gemakkelijker passeert dan de gedissocieerde vorm.

Methanol verdeelt zich over het totale lichaamswater. Dit houdt in dat de methanolconcentratie in alle waterige excreta (traanvocht, speeksel, urine) bij benadering gelijk is. Omdat de Biologische Limietwaarde van 30 mg methanol/l urine vooral is gebaseerd op enkele onderzoeken van dezelfde onderzoeksgroep, moet deze als *tentatief* beschouwd worden.

## 8. Monstername en analyse

De urine dient afgenomen te worden aan het eind van de werkweek over het middagedeelte van de laatste werkdag. De bepaling van methanol in bloed en urine is veelal gebaseerd op de headspace techniek: Na verwarmen (60 à 70°C) wordt de bovenstaande damp geïnjecteerd in een GC. Mierezuur wordt veelal eerst veresterd of omgezet tot CO en daarna door middel van GC bepaald als methaan.

## 9. Conclusie

De MAC-1989 is 200 ppm (260 mg/m<sup>3</sup>), tgg 8 u-H. Door de WGD is geen advieswaarderapport uitgebracht. Voorgesteld wordt een *tentatieve* Biologische Limiet van gemiddeld 30 mg methanol/l urine verzameld in de tweede helft van de laatste dag van de werkweek. Dit geldt slechts op groepsbasis, bij matige arbeid en mogelijke dermale opname. Betrouwbare biologische monitoring van individuen is niet mogelijk.

## 10. Relevante literatuur

DFG. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte. Arbeitsmedizinische-toxicologische Begründungen, ed. Henschler D., G. Lehnert: Methanol, 1983.

Lauwerijs, R. Industrial chemical exposure. Guidelines for biological monitoring.

Davis, Biom. Publications, 1983, p. 100.

Sedivic, V., M. Mráz, J. Flek. Biological monitoring of persons exposed to methanol vapours.

Int. Arch. Occup. Environ. Health 48 (1981) 257-271.





Uitgave van het Directoraat-Generaal van de Arbeid  
van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid,  
Postbus 69, 2270 MA Voorburg.  
ISBN 90-5307-084-2

ISSN 0921-9218/2.09.315/9007