

Methanol: een chemische stof dat een ondoorgrondelijk Trojaans Paard in de kiem is

Voorpublicatie

Monte WC. Methanol: een chemische stof dat een ondoorgrondelijk Trojaans Paard in de kiem is

Medische hypothesen 2010: 74(3):493-6

DOI 10.1016/j.mehy.2009.09.059

[http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(09\)00693-8/abstract](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(09)00693-8/abstract)

Woodrow C. Monte PhD

Professor voor Voedingwetenschappen (gepensioneerd)

Arizona Staats Universiteit

Correspondentieadres: Woodrow C. Monte PhD

470 South Rainbow Drive

Page, Arizona 86040

Kernwoorden: voedsel epidemiologie, welvaartsziektes, methanol, formaldehyde, aspartaam, autisme, multiple sclerose (MS), Alzheimer, u-vormige curve (U curve = eerst veel invloed, dan lang weinig invloed en dan gaat het fout met het lichaam)

Samenvatting

Tot 200 jaar geleden was methanol een uiterst zeldzaam onderdeel van de menselijke voeding en het wordt nog steeds zelden gebruikt bij natuurvolkeren zoals de hedendaagse jager en voedsel verzamelaars. Sinds 1800 na de uitvinding van het inblikken en conserveren van groente en fruit nam de voedselconservering een vlucht waardoor het aandeel methanol excessief steeg in vergelijking tot verse producten. Kortgeleden heeft aspartaam, een kunstmatige zoetstof met 11% methanol, ertoe bijgedragen dat de methanolconsumptie stijgt. Bovendien is methanol een belangrijke component van sigarettenrook, waarvan bekend is dat het bijdraagt aan vele welvaartsziektes. Het wordt in de organen van het lichaam (anders dan de lever) omgezet in formaldehyde, waardoor methanol bij kan dragen aan ziektes. De functie van klasse I Alcoholdehydrogenase (ADH), het enige menselijke enzym dat in staat is methanol om te zetten in formaldehyde, vertoont overeenkomsten met de plaats van menige welvaartsziekte. De variabiliteit in gevoeligheid voor exogene (van buiten afkomstig) methanol consumptie kan deels worden toegeschreven door de aanwezigheid van aldehyde dehydrogenase dat het toxische effect van formaldehyde productie in weefsel vermindert door haar omzetting naar het minder giftige mierenzuur. De consumptie of endogene productie (van binnenuit) van kleine hoeveelheden ethanol, dat fungeert als een concurrerende vertrager voor de omzetting

van methanol naar formaldehyde door ADH, kan bij enkele individuen bijdragen aan de bescherming tegen welvaartsziektes.

Introductie

De zoektocht naar een klein molecuul dat een etiologische oorzaak is voor welvaartsziektes, heeft stelselmatig een van de kleinste maar heimelijkste stoffen genegeerd: "methanol"- een molecuul dat in staat is zich moeiteloos toegang te verschaffen rondom bloedvaten. Als zeldzaam onderdeel van onverwerkt voedsel, is methanol stapsgewijs in het menselijke dieet gekomen, sinds de commerciële aandacht in 1800 naar het inblikken van voedsel ging en meer recentelijk door de populariteit van het zoeten van voedingswaar met aspartaam. Hoewel de extreme gevoeligheid van mensen voor methanol reeds lang bekend is, is de omzetting naar formaldehyde ter plaatse in de bloedvaten van de hersenen en elders nauwelijks op te sporen. De giftigheid van formaldehyde in het lichaam (door omzetting van methanol) vraagt om een nieuwe zienswijze voor methanol temeer daar formaldehyde zo moeilijk te meten is in het lichaam.

De laatste 40 jaar beschrijft de literatuur de giftigheid van methanol als een overwegend gunstig effect bij plaatselijke doseringen ervan. Voortgaand op het magere bewijs van ter discussie staande inadequate dierenmodellen, ontkent dit soort onderzoek elke duidelijke koppeling naar formaldehyde en wijst in plaats daarvan naar het minder giftige en meer waarneembare secundaire metabooliet (verandering van stofwisseling) namelijk "methanoaat". Niet onbetekenend, de meeste financiering voor dergelijke studies komt van bronnen die er belang bij hebben dat het publiek vertrouwen heeft en dat de voedselveiligheid niet lijdt door het gebruik van methanol.

Het feit blijft echter dat het plaatselijke gebruik van methanol bij mensen bijdraagt aan een grotere hoeveelheid formaldehyde in delen van het lichaam die gevoelig zijn voor ziekte en het lichaam blootstellen aan kwetsbare eiwitten en DNA blootstellen aan methylering (organisch reactie waarbij een methylgroep aan een molecule wordt toegevoegd) en andere aanpassingen die in staat zijn bij te dragen aan het ontwikkelen van kanker, mutageniteit (stoffen die het erfelijk materiaal beschadigen), teratogeniteit (vermogen tot beschadiging of misvorming van de ongeboren vrucht) en macrofage fagocytose (cel vernietiging). Het feit dat er veel schadelijke effecten zijn, maakt dat de rol van methanol in de voeding in relatie tot een toenemend aantal welvaartsziekten opnieuw moet worden onderzocht.

Hypothese

Formaldehyde geproduceerd door voeding en methanol, dat ter plaatse wordt omgezet in de niet lever delen van klasse I Alcoholdehydrogenase (ADH), kan een rol spelen in vele welvaartsziektes. Ethanol kan op zijn beurt een rol spelen als vertrager voor de omzetting van methanol naar formaldehyde door ADH, zoals de U curve bij alcohol consumptie aantoont.

Discussie

24 Juli 1981, zou een belangrijke datum voor wetenschappers moeten zijn die onderzoek doen naar wereldwijde epidemieën van Alzheimer, [#540], [#533] Multiple Sclerosis (MS), [#77], [#214] Artherosclerose, [#532] Lupus, [#536] Huid- [#95] en Borstkanker, [#250], [#193] Autisme, [#525] en andere welvaartsziekten. Op deze dag namelijk gaf de Amerikaanse Food and Drug Administration goedkeuring voor het gebruik van aspartaam, [#472] een nieuwe kunstmatige zoetstof.[#473]

Aspartaam is een belangrijke bron voor methanol in "beschaafd" menselijk voedsel, [1] en sindsdien is het aantal welvaartsziektes geleidelijk gestegen. Zelden wordt het in de natuur aangetroffen en het was een onbeduidend onderdeel van diëten van Pleistocene mensen en hedendaagse fourageurs, maar sinds 1806 wordt methanol stapsgewijs aan het dieet van "beschaafde mensen" toegevoegd nadat Nicolas Appert begon met gecommmercialiseerd inblikken, een proces waarbij methanol - afgeleid van het verhitten van plantenmateriaal die pectine bevatten -, wordt vastgehouden. [1] Naast aspartaam, ingeblikte groenten, fruit en hun sappen, [28], [29] is sigarettenrook een belangrijke bron van de methanol die het menselijk lichaam binnendringt. [62] Stoffen die oorzakelijk gekoppeld zijn aan Atherosclerose, Multiple Sclerose, [68] Lupus, [73] Alzheimer, [535] Reumatoïde Artritis, [332] en andere welvaartsziekten [345].

Een GIF waarvoor met name mensen zeer gevoelig zijn [3]. Methanol was verantwoordelijk voor het verlies van honderden levens aan het begin van de twintigste eeuw [17] toen uitgebreide dierproeven bepaalden dat het veiliger was dan ethanol, waarna het voor het eerst in voedingsmiddelen en medicijnen terecht kwam. [165] Omdat de giftigheid van methanol in het menselijk lichaam niet goed kan worden getest op dieren, zijn de resultaten van dit onderzoek misleidend. Zoektochten naar de oorzaak van afwijkingen in de stofwisseling van mensen na gebruik methanol die afwijkend is van testen gedaan op proefdieren, waaronder primaten (mensapen), [116] is steeds vertroebeld door de industriële agenda [39] die een gevestigd belang hebben bij hun bewijsvoering dat formaldehyde die voortkomt uit methanol het menselijk lichaam geen kwaad doet. [40], [121]

Het voortrekken van in opspraak of verdachte literatuur en het ontbreken van een toepasbaar dierlijk model, kan verklaren waarom methanol past in de vele criteria van beschikbaarheid en heimelijkheid die men van een gebruikelijke verdachte verwacht, nog steeds niet de aandacht heeft getrokken van wetenschappers die op zoek zijn naar de ongrijpbare etiologische (leer van ziekte oorzaken) basis voor welvaartsziekten. Het ene artikel dat methanol als de mogelijke directe oorzaak van Multiple Sclerose benoemt [8] is nooit genoemd in de literatuur over Multiple Sclerosis. Een recente reeks van uitgebreide in-vitro studies, heeft eveneens overtuigend de ziekte van Alzheimer in verband gebracht met zeer lage concentraties van formaldehyde. Dit onderzoek noemt methanol als een mogelijke in-vivo bron. [234], [235] Heel beduidend is dat het nalaat te benadrukken dat er geen eenvoudigere manier voor formaldehyde is om door de bloed-hersenbarrière door te dringen dan in de kleinste vormen van alcohol (klasse I Alcoholdehydrogenase (ADH), [367] Methanol is zelf onschadelijk, maar is een Trojaans Paard voor formaldehyde, een chemische stof die een ernstig risico vormt voor de mens. [7] De mens die het enige zoogdier lijkt te zijn dat begiftigd is met een lever katalase enzym dat niet in staat is om methanol uit de voeding te verwijderen voordat het in de algemene circulatie komt. [52]

Zodra methanol de spitsroeden loopt door de eerste stofwisseling, is haar ontgiftiging niet meer exclusief voorbehouden aan de lever. Formaldehyde, de eerste omzetting van methanol, kan vervolgens worden geproduceerd in slagaders en aders, [220] hart, [503] hersenen, longen [218], [221] borst, [358] bot, [503] en de huid. [221] Deze belangrijke organen koesteren extra lever functies van het enige resterende menselijke enzym dat in staat is methanol om te zetten; klasse I Alcoholdehydrogenase (ADH). [112] Methanol draagt in zich de potentie om formaldehyde te worden na het passeren van biologische belemmeringen in de hersenen en elders, waar van buitenaf komende formaldehyde meestal niet kan doordringen. [122] Dat formaldehyde in deze organen

wordt geproduceerd uit methanol, is niet rechtstreeks opgemerkt bij mensen. Dit is niet verrassend aangezien formaldehyde binnen enkele minuten verdwijnt omdat het zich bindt aan macromoleculen [#114] zelfs wanneer het in een oplossing rechtstreeks wordt geïnjecteerd in lichaamsweefsel [#122] of toegevoegd aan celvrij menselijk serum.[#236] Hoewel methylering veroorzaakt door dit giftige proces, functioneel destructief kan zijn voor de bewerkte macromolecule, de toevoeging van methylgroepen aan grote moleculen maakt de wijziging ongedaan, en de bron wordt onzichtbaar voor elke klinische of histologische testprocedure.[#122], [#236]

Echter, een studie door Trocho et al., toonde aan dat een gedeelte van het C¹⁴ gelabelde methanoldeel van aspartaam zich bindt aan dergelijke macromoleculen via formaldehyde en niet rechtstreeks in een-koolstofcyclus via Methanoaat, zoals voorspeld door het algemeen aanvaarde model van methanol toxiciteit. [#40] Een model ontwikkelt door het bestuderen van apen die ernstig vergiftigd werden met methanol, niet zijnde de chronische van buitenaf komende blootstelling van de mens. Methanoaat afgeleid van de methanolstofwisseling is nooit meetbaar in het menselijk bloed wanneer kleine dosissen van methanol van buitenaf worden toegevoegd.[#42] Tijdens de acute methanolvergiftiging, waar de methanolconcentratie van de poortader veel hoger is dan die van ethanol, wordt de lever ADH I verzadigd met methanol. De lever geeft voldoende aldehyde dehydrogenase af, dat de productie verzekert van mierenzuur, welke stofwisseling erg langzaam is, waardoor lekkage van de Methanoaat in de algehele circulatie komt. Methanoaat is echter niet een bron van aanzienlijke vergiftiging voor de mens en wordt in feite, gebruikt als een therapeutische toevoeging van levensmiddelen.[#365] Het zou beter zijn om een stabiele, meetbare entiteit te hebben zoals Methanoaat om het gevaar van blootstelling aan methanol te voorspellen, maar een sterke gepantserde zaak om de toxicologisch betekenis van het minder giftige, tweede vormverandering aan te tonen dat nog (steeds) niet is gedaan.[#55] Bovendien, zouden de resultaten van Trocho's elegante studie een pauze moeten inlassen, voordat de wijdverbreide veronderstelling dat methanoaat en niet formaldehyde de giftige component is van methanolvergiftiging.

Laboratoria die de meest geciteerde werken publiceren, worden vaak financieel gesteund door industrieën die veel te verliezen hebben als de veiligheid van methanol ter discussie staat. Dit onderzoek moet zorgvuldig worden overwogen voordat we de potentiële dreiging van formaldehyde - die in beeld komt door methanol in de voeding - van tafel kunnen vegen. Formaldehyde die binnenin de cel wordt gemaakt, reageert onmiddellijk met water en maakt formaldehyde hydraat, [#27] een zuur [#114] met twee keer zoveel beschikbare waterstofionen als het volgende methanol metaboliet, mierenzuur. Formaldehyde hydraat geproduceerd vanuit methanol door de ADH I enzym gevonden in de binnenste wand van de bloedvaten, en de buitenste drie lagen van de bekleding van de bloedsomloop van het hart en de hersenen [#220] waarvan wordt verwacht dat het zich verspreid in omliggend weefsel, waar het snel de basis moleculen methyleerd zoals het fundamentele myeline eiwit (MS) [#224] en tau eiwit (Alzheimer).[#234] Dergelijke veranderingen worden aangetoond in deze ziektestadia.

Formaldehyde, ook bekend als het loskoppelen van oxidatieve fosforylatie en het tegengaan van fosforylatie binnenin cellen, [#113] kan bijdragen aan de genoemde veranderingen bij MS [#224] en Alzheimer.[#506] Het immuunsysteem reageert snel op methylering van eiwit door formaldehyde. Een fenomeen waar de laatste 100 jaar dankbaar gebruik van gemaakt wordt door de vaccinatie industrie.[#26] Macrofagen (vretecellen) hebben activeringsenzymen speciaal voor formaldehyde gemodificeerd eiwit [#23] en zijn bekend om hun vraatzuchtige eetlust voor LDL's (Low-density-

lipoproteïnen) die reageren met kleine aldehyden.[#507] Dit induceert de verestering van fagocytose LDL cholesterol en de daaruit voortkomende transformatie van de macrofagen naar schuim cellen, [#508] vergelijkbaar met de volgorde van gebeurtenissen die leiden naar atheroma productie (ophoping van lipiden) grenzend aan de binnenste wand van de aorta, die rijk is aan ADH I. [#220] Het potentieel voor de productie van antistoffen tegen methylated zelf-eiwit fagocytose door macrofagen, is nooit onderzocht.

Ethanol in lage concentraties fungeert als een krachtige competitieve afremmer [#439] met een 16:1 voorkeur voor ethanol naar acetaldehyde ten opzichte van de conversie van methanol naar formaldehyde door ADH I. [#389] Daarom wordt ethanol gebruikt, zonder goedkeuring door de FDA, als het voorkeurs tegengif op de Eerste Hulp afdeling overal in de wereld voor een toevallige methanol vergiftiging.[#253] Zeer lage niveaus van ethanol in de bloedbaan zouden de formaldehyde productie van methanol in de voeding overal in het lichaam kunnen tegengaan. Bescherming tegen plaatselijke dosering van de formaldehyde productie kan de verklaring zijn voor de tot nu toe onverklaarbare duidelijke verbetering in de U-curve na alcohol consumptie. Epidemiologische studies tonen aan dat een gematigde consumptie van alcohol geassocieerd wordt met een verlaagd risico voor een hartinfarct (myocardiaal infarct) [#485] dementie, lupus [#534], [#73] en andere welvaartsziektes.

Lage doses van ethanol schijnen te werken als een preventieve maatregel tegen de oorzaken van welvaartsziektes. [#279] Recente studies van individuen die ten minste één alcoholische drank per dag nuttigen hadden een extra 86 procent risico reductie voor een hartinfarct (myocardiaal infarct) als ze genetisch begiftigd waren met een genotype van ADH I dat 2,5 keer langzamer ethanol verteert dan de controle groep. Deze bevindingen waren "consistent met de hypothese dat een langzamere opruiming van alcohol bijdraagt een het positieve effect van matig alcoholgebruik op het risico van hart- en vaatziekten."[#483]

Een overtuigende uitleg van de plaatselijke dosering van negatieve effecten op de U-vormige curve door een hoge ethanol consumptie, die een verhoogd risico laat zien op deze ziekten, zou het mechanisme kunnen zijn waardoor mensen wennen aan een hoge ethanol consumptie. De bevestiging van de P450 hepatische microsomale ethanol-oxiderende systeem [#175] resulteert in een aanzienlijk hoger tolerantie percentage voor ethanol in de bloedbaan voor een langere tijdsperiode, waardoor meer consumptie leidt tot statistisch minder tijd voor bescherming. Kleine hoeveelheden alcohol die niet genoeg bijdragen tot het opwekken van P450 kunnen bijdragen aan de verblijftijd en kunnen lacunes voorkomen in de bescherming door ethanol om methanol formaldehyde te voorkomen.

Het blijkt dat de gemiddelde persoon, al of niet een drinker, meestal van binnenuit ethanol in het bloed [#174] produceert door fermentatie van voeding in de ingewanden.[#363] Deze ethanol moet de lever passeren via de leverpoortader en toevallig samen met de methanol in de voeding die geabsorbeerd is van de darminhoud. De lever heeft de hoogste concentratie van ADH I in het lichaam. Zelfs sporen van ethanol in het bloed, lijken een aanwijzing te zijn voor de afwezigheid van beschikbare enzymen voor de oxidatie van het minder concurrerende methanol, waardoor methanol in de voeding vrijelijk in de algemene circulatie terecht komt.

Wat volgt is een biochemische stoelendans wanneer methanol in de bloedcirculatie komt, wachtend tot het ethanol niveau gedaald is tot nul en de stoelendans klaar is. De dichtstbijzijnde ADH I die

beschikbaar is voor methanol zal het omzetten in formaldehyde. Als dit in de lever gebeurt, waar nauwelijks voorraad is van aldehyde dehydrogenase, kan de stofwisseling naar kooldioxide veilig gebeuren. In de borstklieren echter, waar menselijk klasse I alcohol dehydrogenase zeer uitgesproken is [#358] maar actieve aldehyde dehydrogenase [#216] schaars is, kan formaldehyde uit methanol een probleem worden.

Formaldehyde is een klasse I [#11] kankerverwekker en stof die veranderingen teweegbrengt (mutageen) [#449] met methanol waardoor het gemakkelijk het weefsel binnentreedt. In de bloedvaten van de hersenen [#218] en andere ADH I positieve organen, kunnen de gevolgen aanzienlijk zijn. De voor de hand liggende manier om te voorkomen dat formaldehyde deze gevoelige weefsel beschadigt, is om de biochemische stoelendans gaande te houden. Een oplossing die afhangt van ons vermogen om de volgende vragen te beantwoorden: hoeveel ethanol is nodig in deze schijnbaar ondoorgroondelijke U-vormige curve? Welke maatregelen moeten wij nemen ter bestrijding van dit chemische Trojaanse Paard, waardoor we de vergiftiging door methanol in ons welvaartsvoedsel verlagen en ons meer het dieet toe eigenen van onze voorouders? Beide onderzoeksdomeinen presenteren intrigerende vragen, maar als voedingswetenschapper, benadruk ik het relatieve gemak en grotere voordelen van het onderzoeken van de laatste.

Voorgestelde test van de hypothese

Onder strikt medisch toezicht zou de hypothese het beste getest kunne worden op experimentele onderwerpen die lijden tot terugkerende Multiple Sclerosis. Zonder hier in detail in te gaan op de voorkeurstoediening van kleine hoeveelheden ethanol, zouden vluchtige toedieningen getest moeten worden in de bloedbaan bij voldoende, zorgvuldig gecontroleerde atmosferische concentraties die constant 1-2 delen per miljoen ethanol concentraties handhaven.

Bij dergelijke lage niveaus, ruim onder de omgevingsconcentraties van ethanol in de gemiddelde kroeg, is ethanol vrij veilig en niet aantoonbaar in de lucht via het reukvermogen van de meeste mensen. Een besturingselement dat waterverdamping in de gaten houdt, zou hier goed werken en bevorderlijk voor een dubbelblind onderzoek. Vluchtige toediening van ethanol wordt goed beschreven in de literatuur. Het wordt vaak gebruikt voor het opwekken van alcoholvergiftiging bij proefdieren om de toxiciteit te testen.

BIBLIOGRAPHY

1. Monte WC. Aspartame; Methanol and the Public Health. *Journal of Applied Nutrition* 1984;36(1):42-58.
3. Roe O. Methanol Poisoning Its clinical course pathogenesis and treatment. *Acta Medica Scandinavica* 1946;126:1-252.
7. Trocho C, Pardo R, Fafecas I, Virgili J, Remesar X, Fernandez-Lopez JA, et al. Formaldehyde derived from dietary aspartame binds to tissue components in vivo. *Life Sci* 1988;63(5):337-49.
8. Henzi H. Chronic Methanol Poisoning with the Clinical and Pathologic-Anatomical Features of Multiple Sclerosis Medical Hypothesis. *Med Hypothesis* 1984;13:63-75.

11. Rousseau M, Straif K, Siemiatycki J. IARC Carcinogen Update (Formaldehyde now Class 1 carcinogen). *Environmental Health Perspectives* 2005;113(9):A580.
17. Wimer W, Russell J, Kaplan H. *Alcohols Toxicology*. Southwest Research Institute San Antonio TX: Noyes Data Corporation.; 1983.
18. Gaul H, Wallace C, Auer R. MR findings in methanol intoxication. *Am J Neuroradiol* 1995;16:1783-6.
26. Metz B, Jiskoot W, Hennink W, Crommelin D, Kersten G. Physicochemical and immunochemical techniques predict the quality of diphtheria toxoid vaccines. *Vaccine* 2003;22:156-67.
27. Means G, Feeney R. *Chemical Modification of Proteins*. Francisco, CA.: Holden-Day, Inc; 1971.
28. Kirchner J, Miller J. Volatile Water-Soluble and Oil Constituents of Valencia Orange Juice. *Agricultural and Food Chemistry* 1957;5(4):283.
29. Lund E, Kirkland C, Shaw P. Methanol. Ethanol. and Acetaldehyde Contents of Citrus Products. *Agricultural and Food Chemistry* 1981;29:361.
39. Gordon G. NutraSweet Questions Swirl (How Sweet It Isn't a UPI Investigative Report). *Seattle Times*. Seattle, Wash. Oct 13, 1987. p. F1: United Press International; 1987.
40. Tephly T. Comments on the purported generation of formaldehyde from the sweetener aspartame [letter: not peer-reviewed]. *Life Sci* 1999;65:157-60.
42. Heinzow B. Formic acid in urine--a significant parameter in environmental diagnosis? *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1992;192(5):455-61.
52. Roe O. Species Differences in Methanol Poisoning. I. Minimal Lethal Doses. Symptoms. and Toxic Sequelae of Methanol Poisoning in Humans and Experimental Animals. *CRC Critical Reviews in Toxicology* 1982;18:376-90.
55. Smith E, Taylor R. Acute Toxicity of Methanol in the Folate-Deficient Acatalasemic Mouse. *Toxicology* 1982;25:271.
62. Neuberg C, Kobel M. Uber die enzymatische Abspaltung von Methylalkohol aus Pektin durch ein Ferment dis Tabaks. *Zeitschrift Für Lebensmitteluntersuchung Und -Forschung A* 1939;77(3):272.
68. Hernan M, Jick S, Logroscino G, Olek M, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128(6):1461-65.
73. Hardy C, Palmer B, Muir K, Sutton A, Powell R. Smoking history. alcohol consumption. and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:451-5.
77. Hirtz D, Thurman D, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri A, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007;68:326-37.
95. Christenson L, Borrowman T, Vachon C, Tollefson M, Otley C, Weaver A, et al. Incidence of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas in a Population Younger Than 40 Years. *JAMA* 2005;294(6):681-90.

112. Kini M, Cooper J. Biochemistry of Methanol Poisoning-III; The Enzymic Pathway for the Conversion of Methanol to Formaldehyde. *Biochemical Pharmacology* 1961;8:207.
113. Kini M, Cooper J. Biochemistry of Methanol Poisoning; The Effect of Methanol and its Metabolites on Retinal Metabolism. *Biochemical Journal* 1962;82:164.
114. French D, Edsall J. The Reactions of Formaldehyde with Amino Acids and Proteins. *Adv. Protein Chem* 1945;2:277.
116. Cooper J, Kini M. Biochemical Aspects of methanol Poisoning. *Biochemical Pharmacology* 1962;11:405.
121. Tephly T, McMartin K. Methanol metabolism and toxicity. In: Stegink L, Filer L, editors. *Aspartame: Physiology and Biochemistry*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1984. p. 111-40.
122. von Oettingen W. The Aliphatic Alcohols Their Toxicity and Potential Dangers in Relation to Their Chemical Constitution and Their Fate in Metabolism. *Public Health Bulletin* 1943;281:8.
165. Wood C. Death and Blindness as a Result of Poisoning by Methyl Alcohol or Wood Alcohol and Its Various Preparations. *International Clinics; A Quarterly of Clinical Lectures* 1906;16:68.
174. Lester D. The Concentration of Apparent Endogenous Ethanol. *Q J Stud Alcohol* 1962;23:17.
175. Lieber C, DeCarli L. Hepatic Microsomal Ethanol-Oxidizing System. In vitro characteristics and adaptive properties in vivo. *The Journal of Biological Chemistry* 1970;245(10):2505-12.
193. Kingsbury K. The Changing Face Of Breast Cancer. *TIME Magazine* 2007;107(16):36.
214. Redelings M, McCoy L, Sorvillo V. Multiple Sclerosis Mortality and Patterns of Comorbidity in the United States from 1990 to 2000. *Neuroepidemiology* 2006;26:102-07.
216. Crabb D, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proceedings of the Nutrition Society* 2004;63:49-63.
218. Mori O, Haseba T, Kameyama K, Shimizu H. Histological distribution of class III alcohol dehydrogenase in human brain. *Brain Research* 2000;852:186-90.
220. Allili-Hassani A, Martinez S, Peralba J. Alcohol dehydrogenase of human and rat blood vessels. *FEBS Letters* 1997;405:26-30.
221. Buehler R, Hess M, Wartburg J. Immunohistochemical Localization of Human Liver Alcohol Dehydrogenase in Liver Tissue. Cultured Fibroblasts. and HeLa Cells. *American Association of Pathologists* 1982;108(1):89-99.
224. Kim J, Mastronardi F, Wood D, Lubman D, Zand R, Moscarello M. Multiple Sclerosis: An important role for post-translational modifications of myelin basic protein in pathogenesis. *Molecular & Cellular Proteomics* 2003;2(7):453-62.

234. Nie C, Wei Y, Chen X, Liu Y, Dui W, Liu Y, et al. Formaldehyde at Low Concentration Induces Protein Tau into Globular Amyloid-Like Aggregates In Vitro and In Vivo. *PLoS ONE* 2007;2(7:e629):1-13.
235. Nie C, Wang X, Liu Y, Perrett S, He R. Amyloid-like aggregates of neuronal tau induced by formaldehyde promote apoptosis of neuronal cells. *BMC Neuroscience* 2007;8(9):1-16.
236. Köppel C, Baudisch H, Schneider V, Ibe K. Suicidal ingestion of formalin with fatal complications. *Intensive Care Med* 1990;16(3):212-4.
250. Krieger N. Is breast cancer a disease of affluence, poverty, or both? The case of African American women. *Am J Public Health* 2002;92(4):611-13.
253. McCoy H, Cipolle R, Ehlers S, Sawchuk R, Zaske D. Severe Methanol Poisoning: Application of a Pharmacokinetic Model for Ethanol Therapy and Hemodialysis. *Amer J Med* 1979;67:604-7.
279. Kloner R, Rezkalla S, Kloner RA, Rezkalla SH. 2007. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 2007;116(11):306-17.
332. Costenbader K, Karlson E. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus* 2006;15(11):737-45.
345. Wald N, Hackshaw A. Cigarette smoking: an epidemiological overview. *Brit. Med. Bull* 1996;52(1):3-11.
358. Triano E, Slusher L, Atkins T, Beneski J, Gestl S. Class I Alcohol Dehydrogenase Is Highly Expressed in Normal Human Mammary Epithelium but not in Invasive Breast Cancer: Implications for Breast Carcinogenesis. *Cancer Research Arch* 2003;63:3092-100.
363. Turner C, Spanel P, Smith D. A longitudinal study of ethanol and acetaldehyde in the exhaled breath of healthy volunteers using selected-ion flow-tube mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006;20:61-8.
365. Irving GW. Evaluation of the Health Aspects of Formic Acid, Sodium Methanoat, and Ethyl Methanoat as Food Ingredients. Bethesda Md: Federation of American Societies for Experimental Biology; 1974 No.: NTIS Doc PB-266 282, 1976. (NTIS Doc PB-266 282, 1976).
367. Yant W, Schrenk H. Distribution of methanol in dogs after inhalation and administration by stomach tube and subcutaneously. *J Ind Hyg Toxicol* 1937;19:337-45.
389. Jones A. Elimination Half-life of Methanol During Hangover. *Pharmacology & Toxicology* 1987;60:217-20.
439. Zatman L. The Effect of Ethanol on the Metabolism of Methanol in Man. *Biochem J* 1946;40:67.
449. Grafstrom R, Fornace A, Autrup H, Lechner J, Harris C. Formaldehyde Damage to DNA and Inhibition of DNA Repair in Human Bronchial Cells. *Science* 1983;220:216-18.
472. Smith R. Aspartame Approved Despite Risks. *Science* 1981;213(28):986-87.

473. Dickson D. Aspartame sugar substitute. New court overruled. *Nature* 292:283 1981;292(July 23):283.
483. Hines LM., Meir S, Stampfer J, Jingma H, Gaziano M. Genetic Variation in Alcohol Dehydrogenase and the Beneficial effect of Moderate Alcohol Consumption on Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2001;344(8):549-55.
485. Klatsky A. Alcohol, wine, and vascular diseases - an abundance of paradoxes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:582-83.
503. Estonius M, Svensson S, Höög J. Alcohol dehydrogenase in human tissues: localisation of transcripts coding for five classes of the enzyme. *FEBS Lett.* 1996;397:338-42.
506. Luo Y, Ingram V. Uncoupling of mitochondria activates protein phosphatases and inactivates MBP protein kinases. *J Alzheimers Dis* 2001;3(6):593-98.
507. Kawamura M, Heinecke J, Chait A. Increased uptake of alpha-hydroxy aldehyde-modified low density lipoprotein by macrophage scavenger receptors. *J Lipid Res.* 41(7):1054 2000;41(7):1054-59.
508. Fogelman A, Shechter I, Seager J, Hokom M, Child J, Edwards P. Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages. *Proc Natl Acad Sci.* 1980;77(4):2214-8.
525. Blaxill M. What's going on? The question of time trends in autism. *Public Health* 2004;119(6):536-51.
532. Yusuf S, Ounpuu S, Anand S. The global epidemic of atherosclerotic cardiovascular disease. *Med Princ Pract* 2002;11(Suppl 2):3-8.
533. Waldman M. Are We Experiencing an Alzheimer's Epidemic? Presentation (Abstract 90) (AD/PD 2009: 9th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases:). <http://www.medscape.com/viewarticle/590106>; 2009.
534. Sink K. Moderate Alcohol Consumption May Lower Dementia Risk in Cognitively Normal Elderly. Presentation. Alzheimer's Association 2009 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD); ; Vienna. www.medscape.com: medscape; 2009.
535. Mehlig K, Skoog I, Guo X, Schütze M, Gustafson D, Waern M, et al. Alcoholic Beverages and Incidence of Dementia: 34-Year Follow-up of the Prospective Population Study of Women in Göteborg. *Am J Epidemiol* 2008;167(6):684-91.
536. Uramoto K, Michet C, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon W, Gabriel S. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999;42(1):46-50.
540. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004;363(9415):1139-46

Vertaling: Pauline Laumans