

te
e-
ad
al
la
s-
d
l-
r-
t-

Arbete och Hälsa 1984:36

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

52.

Klormequatklorid

Kai Savolainen

Kuopio, september 1984

ISBN 91-7464-229-4
ISSN 0346-7821

Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Asa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman,
Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

Arbetskyddsstyrelsen, 171 84 Solna

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

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

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion återopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av doc Kai Savolainen, MKD, Folkhälsoinstitutet, Kuopio.

Referent: Vesa Riihimäki.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1984.04.26 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	sid
BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	7
TOXIKOLOGI	9
1. METABOLISK MODELL	9
1.1. Upptag	9
1.1.1. Andningsorgan	9
1.1.2. Magtarmkanal	9
1.1.3. Hud och slemhinnor	10
1.2. Distribution	10
1.3. Biotransformation	11
1.4. Eliminering	11
1.4.1. Andningsorgan	11
1.4.2. Njurar	12
1.4.3. Magtarmkanal	12
1.4.4. Andra organ	12
1.5. Halveringstid	13
1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	13
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	13
3. ORGANEFFEKTER	15
3.1. Hud och slemhinnor	15
3.2. Andningsorgan	15
3.3. Lever	16
3.4. Njurar	16
3.5. Blod och blodbildande organ	16
3.6. Magtarmkanal	17
3.7. Hjärta och blodkärl	17
3.8. Centrala nervsystemet	17
3.9. Perifera nervsystemet	17
3.10. Autonoma nervsystemet	17
3.11. Reproduktionsorgan	18
3.12. Foster	18
4. ALLERGI	19
4.1. Hud och slemhinnor	19
4.2. Andningsorgan	19
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	19
5.1. Mutationer i modellsystem	19

5.2.	Kromosomskador	20
6.	CANCEROGENA EFFEKTER	20
7.	EXPONERINGSINDIKATORER	21
7.1.	Lufthalter	21
7.2.	Biologiska indikationer	21
8.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	21
8.1.	Effekter av engångsexponering	21
8.1.1.	Övergående effekter efter engångstillförel	23
8.1.2.	Bestående skador av engångstillförel	23
8.2.	Effekter av långvarig tillförel	23
8.2.1.	Övergående effekter	23
8.2.2.	Bestående skador	23
9.	FORSKNINGSBEHOV	24
10.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	24
11.	SAMMANFATTNING	25
12.	SUMMARY	26
13.	LITTERATURFÖRTECKNING	27
Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av klorkolinklorid i luft		33
Appendix II. Provtagning och analysmetoder		36
Appendix III. Dokument publicerade av Nordiska expertgruppen		37

BAKGRUND

Klormequatklorid eller 2-kloretyl-trimetylammoniumklorid (KMK) är ett bekämpningsmedel som används för att förhindra uppkomst av liggsäd och för annan tillväxtreglering i växtodling. Mot liggsäd i odlingar av höst- och vårvete, råg, korn och havre används 1-2 kg KMK/ha i vattenlösning (ca 0,5% verksam substans). Vid behandling av prydnadsväxter, främst i växthus, i tillväxtreglerande syfte används 20-40% vattenlösning. Behandling mot liggsäd görs som regel endast en gång per tillväxtsäsong, men den kan utföras vid olika tidpunkter efter behovet och detta medför att exponering kan förekomma korta perioder upp till 4-5 perioder per odlingssäsong.

Uppgifter om substansens verkan mot liggsäd och som tillväxtregulator publicerades år 1960 (35) och produkten kom i marknaden i mitten av 1960-talet. Handelspreparaten är vattenlösningar med 460-750 g KMK per liter. I Finland är KMK klassificerad i giftklass 2, i Sverige i faroklass 2, i Norge i giftklass C och i Danmark i giftklass Xn (hälsoskadlig).

Handelspreparaten innehåller också en tillsats av 20-30% kolinklorid (KK) en närliggande strukturanalog till KMK. En ringa mängd KK från syntesen finns också i teknisk KMK.

Användningen av KMK har ökat stadigt i de nordiska länderna och är ganska omfattande. I Finland användes 1980 ca 60 ton KMK-preparat, i Sverige ca 40 ton, i Danmark ca 87,5 ton och i Norge 33 ton.

FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn	Klormequatklorid
CAS-nummer	999-81-5
Synonymer	2-Kloretyltrimetylammoniumklorid, Klorkolinklorid

Bruttoformel	$C_5H_{13}Cl_2N$
Strukturformel	$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3 \text{C}-\text{N}^+ \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{-CH}_2 \text{-CH}_2 \text{-Cl} \right] \text{Cl}^-$
Allmänna egenskaper	kristallint, gult pulver
Molekylvikt	158,1
Densitet	1,15
Kokpunkt	sönderfaller vid upphettning
Ångtryck	stabil vid 20°C
Smältpunkt	+ 35°C
Löslighet	i vatten över 1000 g/l i etylalkohol 290 g/l i aceton 0,55 g/l i kloroform 0,3 g/l i olja 0,1 g/l svårslösligt i: etylacetat, cyklohexan, bensen och eter
Renhetsgrad i tekniskt preparat	ca 98%
Föreningar i klormequatklorid till följd av syntesen	trimetylammoniumklorid ca 1% kolinklorid mindre än 0,1% vatten ca 1%

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

Alla undersökningar av metaboliseringen av KMK har gjorts på försöksdjur. Man har använt engångs- eller upprepad tillförsel eller i långtidförsök tillsatt KMK till fodret. Från tillsatsen till fodret har beräknats den per dygn tillförda dosen i mg KMK/kg kroppsvikt och dygn. För beräkningarna har använts koefficienter som beräknats för olika djurarter (12, 27). Härigenom får man en uppfattning om storleksordningen av den dos som tillförts via födan.

Studier på människa saknas.

1.1. Upptag

Undersökningar över upptaget hos människa saknas i litteraturen.

1.1.1. Andningsorganen

Trots att upptaget av KMK i arbetssituationen troligen sker huvudsakligen genom inandning av partiklar och aerosol finns inga undersökningar över retentionen i lungorna av KMK publicerade. Ett LC₅₀ värde har emellertid bestämts för råttor 5.200 - 7.000 mg/m³ vid 4 tim exponering (34).

1.1.2. Magtarmkanalen

Vid peroral tillförsel absorberas KMK snabbt. Vid peroral tillförsel till råttor av 320 - 330 mg/kg kroppsvikt påvisades KMK i urinen efter 30 minuter och uppnåddes maximikoncentrationen i urinen efter 1 - 8 tim (31, 34). Över 90% av den tillförda dosen har visats resorberas i olika delar av tarmen hos olika djurslag som råttor (4, 5, 40), katt (34), ko (24, 25), get (34). Även hos samma djurart har tiden för maximikoncentrationen i urinen varierat betydligt.

Tabell 1. Dödliga doser av klormequatklorid hos olika djurarter och via olika exponeringsvägar.

Djurart	Exponering	LD-50/LC-50 värden	Referens
Råtta	4 tim inhal.	5200-7900 mg/m ³	34
Råtta	Peroral	200-750 mg/kg	14, 34
Mus	Peroral	200-600 mg/kg	14, 34
Marsvin	Peroral	200-400 mg/kg	14, 34
Får	Peroral	100-200 mg/kg	34
Hund	Peroral	50-100 mg/kg	34
Kanin	Peroral	60-80 mg/kg	14, 34
Katt	Peroral	7-75 mg/kg	14, 34
Apa	Peroral	800 mg/kg	34
Människa	(uppskattat)	50 mg/kg	14, 34

1.1.3. Hud och slemhinnor

Det finns inga undersökningar över upptaget av KMK genom huden. LD₅₀ vid hudapplicering hos råtta anges till mer än 4000 mg/kg kroppsvikt och därav kan man dra slutsatsen att upptaget genom huden är ganska ringa (34). Detta stämmer väl med den låga lösligheten i olja.

1.2. Distribution

Vid peroral engångstillförsel till råtta av 400 mg ¹⁵N-KMK/kg (LD₅₀ 200 - 750 mg/kg) påvisades KMK i olika organ. Efter 2 - 10 dygn kunde fortfarande små mängder KMK påvisas i olika organ, mest i lever och njure. En viss redistribution till lever och njure ägde rum under observationstiden (4).

Vid tillförsel med fodret till råttor av 2 mg KMK/kg kroppsvikt och dag i 100 dagar kunde 6 dagar efter tillförselns avbrytande påvisas KMK med relativt höga värden fr.a. i diafragma- och hjärtmuskulatur. Halterna i hjärna, lever och njure var inte högre, snarare lägre 10 dagar efter engångstillförseln av 400 mg/kg (4).

1.3. Biotransformation

Undersökningar på människa saknas.

Hos råtta biotransformeras KMK i ringa omfattning (5, 6, 38) men inte hos ko (1, 2) och get (33). Det föreligger inga uppgifter om vilka KMK-konjugat som utsöndras med urinen. I ett arbete (6) hävdas att tillförsel med magsond till råtta av 200 mg KMK/kg kroppsvikt medförde utsöndring i urinen av tre olika substanser, som man emellertid inte definierat. Behandlingen medförde ingen utsöndring av kolin.

1.4. Eliminering

Uppgifter för människa saknas i litteraturen.

Efter avslutad tillförsel sker utsöndringen relativt snabbt (4, 24, 25, 31).

I djurförsök har visats att elimineringen sker långsammare från vissa vävnader än från andra. Efter engångstillförsel kan substansen påvisas längst i lever och njure, efter längre tids tillförsel i små doser i viss muskulatur, diafragma och hjärta (4).

1.4.1. Andningsorganen

Hos råtta utsöndras efter tillförsel av ¹⁴C-KMK endast en obetydlig del, ca 0,4% av aktiviteten med utandningsluften inom 46,5 tim, troligen som CO₂ efter biotransformering (5).

1.4.2. Njurar

KMK anges utsöndras oförändrad hos de flesta djurarter, huvudsakligen med urinen (84 - 96% av tillförd mängd) (6, 25, 39). Som nämnts föreligger inga uppgifter om vilka KMK-konjugat, som utsöndras i urinen hos råttor. Metaboliter av KMK har inte heller kunnat karakteriseras (6, 39). Hos råttor utsöndras 60,6% av oralt tillförd KMK i urinen inom 4 tim och 96,5% inom 46,5 tim (5). I en annan undersökning på råttor påvisades den högsta koncentrationen av KMK i urinen 2 - 8 tim efter peroral engångstillförsel. KMK kunde inte påvisas i urinen efter 1 dygn (31). Hos ko utsöndras ca hälften av en peroral engångsdos på 1000 mg i urinen inom 15 - 29 tim (25). Av KMK, som i 10 dygn (8 mg/kg) tillfördes getter med födan utsöndrades 84% snabbt med urinen. Då mängden i födan var 0,8 mg/kg i föda utsöndrades 68% med urinen (34).

1.4.3. Magtarmkanal

Hos råttan återfanns 2,3% av peroralt tillförd KMK i avföringen (5). Av den dos som gavs åt getter i födan under 10 dygn (8 mg/kg kroppsvikt) utsöndrades 12% med avföringen och 1% påträffades i tarmkanalens vägg. Då födan innehöll 0,8 mg KMK/kg utsöndrades 14% av dosen med avföringen och 2% återfanns i magtarmkanalens vägg (34).

1.4.4. Andra organ

Vid peroral tillförsel till ko kunde KMK påvisas i mjölken efter 3 tim men endast en liten del (22 mg) av dosen (1000 mg) utsöndrades via mjölken. Den högsta koncentrationen påvisades efter 12 - 60 tim och den var aldrig högre än 1 mg/kg (5). Tillförsel till ko av 50 mg KMK/dygn via födan 2 veckor medförde en utsöndring av liten mängd i mjölken och snabb nedgång på ett par dygn efter tillförselns slut (34). Hos get som tillfördes KMK i fodret, 0,8 mg/kg foder, översteg halten i mjölken aldrig 0,03 - 0,04 mg/kg (34).

1.5. Halveringstid

Inga undersökningar har utförts på människa.

På basen av olika utförda undersökningar kan man beräkna att koncentrationen i urinen halverades på 1 - 8 tim hos råttor. Betydande olikheter finns mellan olika studier troligen på grund av små material och få observationer (5, 34).

Efter tillförsel till råttor under 100 dygn sker en betydligt långsammare utsöndring från vissa muskelgrupper, diafragma och hjärta, än från övriga organ (4). Totalmängden i dessa organ är liten.

1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

Upptag, distribution, metabolism och eliminering av KMK förefaller vara snabba processer på grund av dess fysikalisk-kemiska egenskaper och dess ringa benägenhet för eller obefintliga biotransformering (4, 5, 6). Upprepad tillförsel kan ge en liten ackumulering (4).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Klormequatkloridens akutgiftighet för olika djurslag har redovisats i tabell 1, sid 10.

Symtomen vid akut förgiftning domineras av koordinationsrubbingar och andningssvårigheter, som kan leda till döden. Man har också noterat stegrad salivavsöndring och ökad tarmmotilitet (7, 8, 13, 26, 34, 41). KMK hämmar butyrylkolinesterasaktiviteten i plasma och acetylkolinesterasaktiviteten i erytrocyterna hos såväl människa som råttor (13, 14, 17, 44).

En förgiftning med KMK påminner om den som förorsakas av organiska fosfater, men hämningen av acetylkolinesterasaktiviteten är väsentligt mindre. KMK:s parasimpatikomimetiska (muskarin) effekter är emellertid troligen baserade på dess kolinesteras-

hämmande verkan och kan motverkas med små doser atropin (13, 14, 15, 16). De toxiska parasympatikomimetiska effekterna är dock av mindre betydelse för förgiftningsbilden.

Henninghausen och Tiefenbach (14, 15, 16) har visat att KMK:s akutgiftighet i första hand beror på att substansen förlamar den neuromuskulära transmissionen på samma sätt som depolariserande muskelrelaxanter, t.ex. succinylkolin. Sologub m fl (42) har visat att KMK orsakar hyperpolarisation i nervceller hos mollusker. Vidare förstärker mycket stora doser atropin den av KMK orsakade förlamningen av den neuromuskulära transmissionen och förstärker alltså den akuta giftigheten av KMK (15, 16). För denna effekt krävs dock mycket stora doser atropin åtminstone av storleksordningen 10 mg intravenöst eller mer hos människa och ca 50 mg/kg intravenöst hos kanin. Det tycks alltså vara klart att även om KMK vid akut förgiftning framkallar vissa parasympatikomimetiska (muskarin-)effekter som kan vara av en viss betydelse, så är den viktigaste effekten hämning av den neuromuskulära transmissionen, som kan leda till förlamning av andningsmuskulaturen och döden. I praktiken bör därför en akut KMK förgiftning hos människa kunna behandlas med små doser atropin intravenöst (0,5 - 1,0 mg) för att förhindra de parasympatikomimetiska effekterna liksom vid behov med konstgjord andning eftersom den förlamning av den neuromuskulära transmissionen, som framkallas av KMK, är snabbt övergående (13, 15, 16, 26, 31).

Om toxikologiska mekanismer vid långtidsexponering vet man ingenting säkert. Infante och Kinsella (19) har dock visat att KMK förhindrar anrikning av kolin intill fosfatidkolin i olika vävnader hos ko och inhiberar kolinesteras i vävnader från ko in vitro. Grupe m fl (11) har visat att KMK binds till glykoproteinkomponenter i erythrocyter och påverkar cellmembranets permeabilitet för K^+ och Na^+ . Tillförsel av små mängder KMK leder till en sänkning av halten kolesterol och etanolamin i levern och andra vävnader hos råtta (30, 32, 33). Man kan således anta att långvarig tillförsel av KMK även i mindre doser kan få effekter i olika vävnader i och med att samman-

sättningen av olika membrankomponenter kan påverkas (32, 33) och membranets permeabilitet för olika joner därmed påverkas (11).

3. ORGANEFFEKTER

Inga undersökningar över inverkan av KMK på olika organ hos människa har rapporterats i litteraturen.

Vid de undersökningar på djur från vilka klara organeffekter rapporterats har de använda doserna legat nära LD₅₀-dosen för ifrågavarande djurslag.

3.1. Hud och slemhinnor

Handelspreparaten innehåller blandningar av klormequatklorid (KMK) och kolinklorid (KK). Vattenlösning innehållande 41,2% KMK och 28,8% KK verkade lätt irriterande vid indrypning i konjunktivalsäcken hos kanin (34). En 75% vattenlösning av KMK applicerad på kaninhud gav en kraftig irritation inom 24 tim. Reaktionen var övergående och huden helt normaliserad efter 2 dygn (34).

3.2. Andningsorgan

Efter tillförsel till råttor av 330 - 470 mg KMK/kg kroppsvikt som peroral engångsdos (i området av LD₅₀) och efter tillförsel av 18 mg/kg dagligen under 97 dagar konstaterades lungödem och blödningar i lungorna (29, 34). Vid intravenös tillförsel av KMK i doser om 1 - 10 mg/kg kroppsvikt till råttor, katt och marsvin har noterats en minskning av andningsvolymen. Effekten kunde motverkas av små doser atropin intravenöst (1 mg/kg). I in vitro försök har visats att KMK utlöser en kontraktion i isolerad trachealmuskulatur från marsvin (15, 16, 18, 34).

3.3. Lever

Perorala engångsdoser om 400 mg KMK/kg kroppsvikt (i LD₅₀-området) eller något mindre doser om 160 mg/kg gav blödningar och fettinlagring i levern hos råtta (3, 29, 41, 43). Peroral engångstillförsel till får av 200 mg KMK/kg (LD₅₀ = 100 - 200 mg/kg) gav blödningar och nekros i levern (34). Tillförsel till råtta av KMK i fodret, 0 - 9000 mg/kg, vilket beräknades ge ett upptag om 0 - 450 mg/kg kroppsvikt och dygn under tre månader medförde ökad fettlagring i levern (34).

I ett försök på hund medförde tillsats till födan av 600 mg KMK/kg, motsvarande en beräknad dos om 15 mg KMK/kg kroppsvikt och dygn ökning av levervikten och ökning av S-ALAT (31). Vid ett långtidsförsök under 2 år med tillförsel till hund av KMK i fodret, 100, 300 och 1000 mg KMK/kg foder vilket beräknades ge ett upptag om 2,5, 7,5 och 25 mg/kg kroppsvikt och dygn, ökade levervikten i proportion mot dosen (34).

3.4. Njurar

En peroral engångsdos till får om 200 mg KMK/kg kroppsvikt (LD₅₀ = 100 - 200 mg/kg) gav en kraftigt ökad proteinsekretion i de proximala segmenten av njurtubuli (40). I undersökningar med tillförsel av KMK under 13 veckor konstaterades hos hund på den största använda dosen, 2500 mg/kg foder, vilket beräknades motsvara ett upptag av 34,3 mg/kg kroppsvikt, en ökning av njurvikten. Motsvarande tillförsel till råtta utlöste ingen sådan reaktion (34).

3.5. Blöd och blodbildande organ

Tillsats av 0 - 9000 mg/kg till fodret under 3 månader påverkade blodbilden hos råtta endast vid den högsta dosen, som beräknades ge ett upptag om 450 mg KMK/kg och dygn (i området av LD₅₀). Hemoglobin- och hematokritvärdena sjönk, antalet leukocyter ökade (31).

3.6. Magtarmkanal

Akut förgiftning med engångsdos liksom efter upprepad tillförsel av perorala doser om 50 - 100 mg KMK/kg kroppsvikt ger kraftigt ökad peristaltik hos råtta, kanin och får (7, 34, 37). Dessa parasympatikometiska symtom kan motverkas av små doser atropin intravenöst. Inga histopatologiska skador har konstaterats.

3.7. Hjärta och blodkärl

Vid tillförsel av 0,05 - 5,0 mg KMK/kg intravenöst till råtta, kanin och katt har en sänkning av blodtrycket noterats och vasodilatation på grund av substansens parasympatikometiska muskarineffekter (15, 16, 18). Perorala engångsdosen nära LD₅₀ värde (60 - 80 mg/kg) har förlamat hjärtat av kanin och förorsakat takykardi (37). KMK har också negativa inotropiska och kronotropiska effekter på isolerat Langendorfs hjärt-preparat, men kunde förhindras med atropin (16).

3.8. Centrala nervsystemet

Hos råttor och möss har man noterat koordinationsrubbingar och kramper efter tillförsel av perorala engångsdoser i LD₅₀ området (7, 34, 43).

3.9. Perifera nervsystemet

Hos råtta och katt har tillförsel av stora doser intravenöst lett till döden i andningsförlamning av samma typ som efter tillförsel av depolariserande muskelrelaxanter (15, 16, 34).

3.10. Autonoma nervsystemet

Ökad salivavsöndring hos råtta och mus har beskrivits i samband med KMK-förgiftning (34) och KMK ger muskelkontraktion i isolerad marsvins trachea (13, 16). Vid doser av storleksordningen LD₅₀ framkommer bradykardi och arytm hos kanin (37)

i allmänhet premortalt. Hos råttor har intravenös engångstillförsel av 0,8 - 4,8 mg/kg medfört blodtryckssänkning och vasodilatation (13). Dessa effekter liksom stimuleringen av tarmperistaltiken hos får, kanin och råttor (7, 34, 37) torde kunna sammanlänkas med hämning av butyrylkolinesteras- och acetylkolinesterasaktiviteten och kan motverkas genom tillförsel av atropin.

3.11. Reproduktionsorgan

Tillförsel till hanrättor under 3 mån av 160 mg KMK/kg kroppsvikt gav nekrotiska förändringar i testiklarna (29). Tillsats till fodret av 9000 mg KMK/kg (motsvarande ett intag om ca 450 mg/kg kroppsvikt och dag) under 3 månader medförde en relativ viktminskning av testiklar hos hanarna men inga histologiska förändringar kunde konstateras. Hos hund konstaterades en relativ viktminskning av prostata, testiklar och uterus efter tillsats under tre veckor av 300 mg/kg foder (motsvarande upptag om ca 7,5 mg/kg kroppsvikt och dygn eller 900 mg/kg foder, motsvarande 22,5 mg/kg kroppsvikt dygn. Inga förändringar noterades vid histologisk undersökning (34).

3.12. Foster

Tillförsel till hamster av 200 - 400 mg/kg kroppsvikt dag 8 av graviditeten medförde missbildningar som skelettanomalier, encephalos och anoftalmi. Mindre doser, 25 - 50 mg/kg hade inga teratogena effekter (22).

Tillförsel av KMK intraperitonealt 30 mg/kg kroppsvikt och dag under dagarna 11 - 15 av graviditeten eller tillsats till födan av 2500 mg/kg motsvarande intag av 375 mg/kg kroppsvikt och dygn under samma tid ledde inte till missbildningar hos mus. Inte heller i försök med råttor ledde tillsats av 1000 - 5000 mg KMK/kg foder, motsvarande ett intag av 50 - 250 mg KMK/kg kroppsvikt under dagarna 1 - 21 av graviditeten till missbildningar. Hos kanin iaktogs inga missbildningar efter tillsats till födan av 1000 mg KMK/kg vilket motsvarade ett intag om ca 50 mg/kg kroppsvikt och dag (34).

4. ALLERGI

4.1. Hud och slemhinnor

Uppgifter saknas i litteraturen om allergiska reaktioner hos människa.

Magnusson-Kligmantest på marsvin med 0,5% vattenlösning av KMK gav negativt resultat.

4.2. Andningsorgan

Uppgifter saknas i litteraturen (34).

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

KMK gav inga mutagena effekter i Ames test med tillsats av 4 - 2800 µg/skål. Studier utfördes med och utan metaboliskt aktiveringssystem och med bassubstitutions- och ramöverföringsstammar (34). Sussmuth och Lingens (45) konstaterade att koncentrationer mellan 0,2 och 0,5 mol KMK/l inte ökade mutationsfrekvensen vid pH 5 - 8, men att samma koncentrationer gav ökad mutationsfrekvens i valinlocuset hos E. coli stam K 12 vid pH 9.

I undersökningar över mutagena effekter av KMK hos bananflugor (könsbundna recessiva letalmutationer och dominant letalmutationer) samt fluktuationstest med två bakteriestammar (Klebsiella pneumoniae och Citrobacter freundii (25)) kunde inga mutagena effekter konstateras (23). Inte heller i dominant-letaltester på mus kunde några positiva resultat noteras vid tillsats till fodret av 200 - 1800 mg KMK/kg vilket beräknades motsvara ett dagligt intag om 20 - 270 mg/kg kroppsvikt (34).

5.2. Kromosomskador

Fichidzhyan och medarbetare (9) fann inga förändringar i kromosomer i metafaser hos råttor och möss, som tillförts ca 280 mg KMK/kg peroralt.

Inte heller Pilinskaja och medarbetare (26) fann några kromosomskador i undersökningar med möss, då storleken av tillförd dos var upp till ca 1/5 - 1/2 av LD₅₀.

6. CANCEROGENA EFFEKTER

I en studie över 108 veckor har NCI vid tillförsel till råttor av KMK i fodret (1500 mg/kg motsvarande ca 75 mg/kg kroppsvikt och dygn och 3000 mg/kg motsvarande 150 mg/kg kroppsvikt och dygn) funnit en statistiskt svagt signifikant ökning av leukemi, maligna lymfom och adenom i mjälten. I försök med mus med tillsats till födan av 500 - 2000 mg KMK/kg motsvarande ett upptag av 75 - 300 mg/kg kroppsvikt och dag ökade frekvensen av hemangiom, hemangiosarkom och hepatocellulära carcinom med dosen. Kontrollgrupperna visade en stegrad incidens av lymfom och adenom i binjurebarken och hjärnstammen. Om tumörfrekvensen jämfördes med frekvensen hos laboratoriets stora grupp av kontrolldjur kunde emellertid inte någon signifikant skillnad konstateras (28). I carcinogenicitetsstudier på hund med tillsats av 100 - 300 mg KMK/kg föda motsvarande 2,5 - 7,5 mg/kg kroppsvikt och dag eller till råttor av 500 - 5000 mg/kg motsvarande ett intag av 25 - 250 mg/kg kroppsvikt och dygn kunde ingen ökning av tumörfrekvensen noteras (34). Inte heller kunde Robens (28) påvisa någon carcinogenicitet av KMK vid peroral tillförsel i långtidsförsök. Zebrowski och Ruszkowski (47) utfodrade i långtidsförsök råttor med foder från KMK-behandlad säd utan att få någon ökad cancerfrekvens. Doserna var här låga. Innes m fl (20) noterade inte heller en ökad tumörfrekvens i en 18 månaders studie med möss, då den dagliga dosen var ca 65 mg/kg.

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.1. Lufthalter

Uppgifter om bestämning av KMK i luftprov saknas i litteraturen. I princip kan KMK-halten i luftprov bestämmas med papperskromatografi eller tunnskikt-kromatografi (1, 2). Jfr APPENDIX II.

7.2. Biologiska indikatorer

KMK elimineras ur kroppen i huvudsak med urinen och till allra största delen i oförändrad form (6, 25, 31, 39). I urinen kan KMK bestämmas med pappers- eller tunnskikt-kromatografi (1, 2, 6, 39).

Bestämning av KMK-koncentrationen i blod och urin bör kunna användas som indikator på exponering men analysmetoderna är relativt okänsliga (1, 2, 6, 39). Inte heller finns några uppgifter om förhållandet mellan halterna i luft, blod och urin. Jfr APPENDIX II.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekten av engångsexponering

Några iakttagelser på människa har inte påträffats i litteraturen. Vid engångstillförsel på olika vägar och till olika djurarter har LD₅₀ bestämningar gjorts, se tabell 1 sid 10. Några betydelsefulla effekter på olika organ har inte iakttagits förrän de tillförda doserna varit av storleksordningen LD₅₀. Det måste framhållas att uppgifterna om LD₅₀ är ganska varierande också för samma djurart och att de doser som används i såväl akuta som långtidsförsök ofta är högre än en del uppgifter om LD₅₀.

Tabell 2. Samband mellan exponering, effekt och respons för kloromequatklorid i djurförsök.

Halt (mg/m ³) eller dos (mg/kg)	Exponering	Effekt eller respons	Referens
5200-7900 mg/m ³ motsvarande 1000 mg/kg	4 timmars inhalation	LC 50 hos råttor	34
200-700 mg/kg	peroral engångsdos	LD 50 hos råttor	34
200-400 mg/kg	peroral engångsdos	teratogena effekter hos hamster	22
162 mg/kg	peroralt under 97 dagar	nekrotiska förändringar i testiklarna hos råttor	29
150 mg/kg	peroral engångsdos	kraftig ökning av tarmaktivitet hos får	7
100 mg/kg	peroral engångsdos	6 kaniner av 8 dagar, förlamning av hjärtat	37
54 mg/kg	intaperitoneal engångsdos	LD 50 hos mus, andningssvårigheter	18
25-50 mg/kg	peroral engångsdos	inga teratogena effekter hos hamster	22
7,5 mg/kg och dygn	peroralt under två år	inga effekter hos hundar	46
5 mg/kg och dygn	peroralt under två år	inga effekter	46

8.1.1. Övergående effekter efter engångstillförsel

Kraftigt ökad salivation och stegring av tarmperistaltiken samt koordinations- och andningssvårigheter uppkommer vid akut KMK-förgiftning. Förlamning av den neuromuskulära transmissionen ger andningssvårigheter som kan leda till döden (13, 15). Nästan letala doser kan ge övergående bradykardi hos kanin (34, 37). KMK kan också verka irriterande på hud och slemhinnor (34). Stora engångsdoser i området LD₅₀ har förorsakat övergående lever- och testikelskador hos lika djurslag (29, 34, 43). Alla effekter uppkommer vid tillförsel av mycket stora doser.

8.1.2. Bestående skador av engångstillförsel

Översikt över LD₅₀ vid olika administrationssätt hos olika djurslag har sammanställts i tabell 1.

Engångstillförsel av doser i LD₅₀-området (200 - 400 mg/kg) har rapporterats ge missbildningar hos hamster. Mindre doser, 25 - 50 mg/kg hade ingen sådan inverkan (22). Översikt över samband mellan exponering, effekt och respons för KMK presenteras i tabell 2, sid 22.

8.2. Effekter av långvarig tillförsel

8.2.1. Övergående effekter

Långvarig tillförsel av substansen kan leda till övergående andningssvårigheter hos marsvin till följd av kramper i trachealmuskulaturen och salivationsökning som troligen orsakas av aktivering av det parasympatiska nervsystemet (34). Inga observationer rörande människa föreligger i litteraturen.

8.2.2. Bestående skador

Under lång tid upprepad tillförsel av 160 mg KMK/kg kroppsvikt gav hos råttor nekrotiska förändringar i testiklarna (se tabell

2) (29). Det finns också svaga misstankar att KMK skulle vara cancerogen, men denna fråga måste bli föremål för ytterligare undersökningar (21, 38).

9. FORSKNINGSBEHÖV

Som konstaterats föreligger i litteraturen inga undersökningar rörande människa. Exponeringsmätningar i arbetssituation och samtidig effektundersökning är nödvändiga för ett rimligt ställningstagande till en hygienisk standard.

Undersökningar över upptag, metabolism och eliminering kombinerat med kliniska undersökningar behövs som grundval för diskussion av hygienisk standard.

Analysmetoder för KMK i blod och urin bör utvecklas.

Undersökningar behövs som möjliggör användande av biologiska exponeringsindikatorer.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Försök att värdera inverkan på människa av exponering för KMK blir mycket osäkra då några iakttagelser inte gjorts på människa och all diskussion måste baseras på erfarenheter från djurförsök.

Resultaten av studier på djur har sammanställts i tabell 2. Av dessa studier framgår vid jämförelse med uppgifter om LD₅₀ i tabell 1 att skadlig inverkan uppkommer först vid tillförsel av mycket höga doser, inom det område som anges för LD₅₀ för resp. djurslag och tillförselsätt.

Man har också studerat effekterna av smärre doser men därvid inte konstaterat några reaktioner av betydelse.

Koncentrerade lösningar av KMK kan ha irriterande verkan på hud och slemhinnor.

Stora doser av KMK, i området för LD₅₀ kan framkalla missbildningar hos hamster. Lägre doser hade ingen sådan effekt.

KMK har testats på mutagenicitet i olika testsystem med negativa resultat (9, 23, 34, 45) och den har inte varit cancerogen i djurförsök (21, 28, 33).

Reproduktionen har i djurförsök inte påverkats av rimliga doser (29, 34).

Det är svårt att diskutera betydelsen av olika biokemiska förändringar som påvisats då de uppkommit efter tillförsel av stora doser. Det finns ingenting som talar för att de skulle vara av betydelse i arbetsmiljösammanhang.

Föreliggande data är helt otillfredställande som underlag för fastställande av hygienisk standard. Emellertid har i djurförsök allvarliga effekter framkallats först vid tillförsel av mycket stora doser.

Av föreliggande uppgifter att döma bör lokalirriterande verkan och allmän uppfattning om akutgiftigheten vara mest användbara för aktuell diskussion.

11. SAMMANFATTNING

Klormequatklorid. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1984:36

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant för fastställande av hygieniskt gränsvärde. De data som kan läggas till grund för ett sådant ställningstagande är ej tillfredsställande men ämnet har måttlig (LD₅₀ värde hos råttor 200 - 750 mg/kg) akuttoxicitet, som varierar mycket mellan olika djurarter, i synnerhet för nervsystemet. Det är ej uttalat retande och har inte mutagena, specifika teratogena eller klara carcinogena effekter. Det finns ej humandata gällande klormequatklorids toxicitet varför värdering måste

göras på data av djurförsök. Det rekommenderas att ämnets akuttoxicitet och dess retande effekter bör läggas till grund för fastställandet av hygieniskt gränsvärde för klormequat-klorid. Några bra dosindikationer finns ej för närvarande.

44 referenser

Nyckelord: Hygieniskt gränsvärde, klormequat-klorid, akuttoxicitet, retande effekter, exponering.

12. SUMMARY

Chloromequat chloride. Nordic expert group for documentation of occupational exposure limits. Arbete och Hälsa 1984:36

Critical review of literature relevant to the setting of occupational exposure limits. Data are scanty at present. But chloromequat chloride (chlorocholine chloride, CCC) has moderate (LD₅₀ value for rat of 200 - 750 mg/kg) acute toxicity, is not a very strong irritant and has not displayed any mutagenic, specific teratogenic or carcinogenic effects. There are no human data on CCC, so the evaluation is based solely on animal data. However, we recommend that acute toxicity, especially to the nervous system, and the irritating effects of CCC should be taken into consideration when occupational exposure limits are set for CCC. No dose indicators are available at present.

In Swedish, 47 references

Key words: Occupational exposure limits, chloromequat chloride, acute toxicity, nervous system, irritation.

LITTERATURREFERENSER

1. Ackermann H, Kretzschmann F, Beitz H, Banasiak U: Untersuchungen zum Vorkommen von Chloromequat (CCC) in Weizenstroh und seine Exkretion mit der Milch nach Verfütterung chlormequathaltiger Strohpellets. Arch Exp Vet Med 29 (1975) 157-161.
2. Ackermann H, Kretzschmann F, Krüger S: Bestimmung von Chloromequat-(Chlorocholinchlorid)-Rückständen in Milch. Die Nahrung 18 (1974) 541-544.
3. Ackermann H, Proll J, Lüder W: Untersuchungen zur toxikologischen Beurteilung von Chlorocholinchlorid. 1. Mitteilung: Einfluss von Chlorocholinchlorid auf Wachstum, Futterverwertung, Organveränderungen und Nachkommenschaft. Arch Exp Vet Med 24 (1970) 1049-1058.
4. Bier H, Ackermann H: Lokalisierung und Anreicherung von Chlorocholinchlorid bei der Ratte nach peroraler Applikation. Arch Exp Vet Med 24 (1970) 1023-1026.
5. Blinn RC: Plant growth regulant. Biochemical behavior of 2-chloroethyl trimethylammonium chloride in wheat and in rats. J Agr Food Chem 15 (1967) 984-988.
6. Bronisz H, Romanowski H: Examination of the rat poisoned with chlorocholine chloride (CCC). (Översatt från polska) Acta Pol Pharm 25 (1968) 611.
7. Bubleń Z, Dejneka J, Zieba D: Effect of chlorocholine chloride (CCC) on the motor function of the alimentary tract in sheep. (Original på polska, engelsk sammanfattning) Zesz Nauk Akad Roln Wroclawiu Weter 33 (1975) 155-162.
8. Ciemiega K, Grundboeck M, Leziak K, Ruzzkowski M: The toxicity of chlorocholine chloride (CCC). (Original på polska, engelsk sammanfattning) Med Vet 23 (1967) 14-16.

9. Fichidzhyan BS, Kumkumadzhyan VA, Agadzhayan SM, Akopyan AG: Results of studies of gidrel and chlorocholine chloride plant growth regulators on mutagenicity and carcinogenicity. Deposited Doc (1980) VINITI 4758-4758, 5 p.
10. Green CI: Animal Anaesthesia. Laboratory Animal Ltd, London, (1979).
11. Grupe R, Goering H, Preiser E: Effect of chlorocholine chloride on membrane properties. (Original på ryska) Fiz-Khim Osn Funkts Nadmolekulyarnykh Strukt Kletki, Mater Vses Simp 1 (1974) 64-65.
12. Harkness JE, Wagner JE: The biology and medicine of rabbits and rodents. Lea & Febiger, Philadelphia 1977.
13. Henninghausen G, Tiefenbach B: The toxicological and pharmacological properties of chlorocholine chloride. Proc Eur Soc Toxicol 16 (1975) 300-302.
14. Henninghausen G, Tiefenbach B: Über die Ursachen für die Speziesdifferenzen der akuten Toxizität von Chlorcholinchlorid. Arch Exper Vet Med (Leipzig) 31 (1977) 527-532.
15. Henninghausen G, Tiefenbach B: Über die Mechanismen der akuten toxischen Wirkung von Chlorcholinchlorid und 2-Chloräthylphosphonsäure (Ethephon). Arch Exper Vet Med (Leipzig) 32 (1978) 609-621.
16. Henninghausen G, Tiefenbach B, Dietrich Ch: Untersuchungen über toxikologische und pharmakologische Eigenschaften von Chlorcholinchlorid und N,N-Dimethyl-(2-bromäthyl)-hydraziniumbromid. Acta Biol Med Germ 33 (1974) 89-98.

17. Henninghausen G, Tiefenbach B, Karnstedt U, Kröning G: Über den Einfluss von Chlorcholinchlorid und N,N-Dimethyl-(2-bromäthyl)-hydraziniumbromid auf die Aktivität der Cholinesterasen in Erythrozyten und Plasma von Ratte und Mensch. Acta Biol Med Germ 31 (1973) 873-878.
18. Henninghausen G, Wiegershausen B: Toxikologische Eigenschaften von Chlorcholinchlorid und N,N-Dimethyl-(2-bromäthyl)-hydraziniumbromid. Acta Biol Med Germ 27 (1971) 663-666.
19. Infante JP, Kinsella JE: Inhibition of phosphatidylcholine synthesis in mammary tissue by 2-chloroethyltrimethylammonium chloride. Biochem J 134 (1973) 825-827.
20. Innes IR, Nickerson M: Atropine, scopolamine, and related antimuscarinic drugs. In: Goodman LS, Gilman A (eds) The Pharmacological Basis of Therapeutic, pp 515-531 Macmillan Publishing Co, Inc, New York 1975.
21. Innes JRM, Ulland BM, Valerio MG, Petrucelli L, Fishbein L, Hart ER, Pallotta AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J: Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: A preliminary note. J Nat Cancer Inst 42 (1969) 1101-1114.
22. Juskiewicz T, Rakalska Z, Dzierzawski A: Effet embryopathique du chlorure de chlorocholine (CCC) chez le hamster doré. J Eur Toxicol 3 (1970) 265-270.
23. Kramers PGN, Knaap AGAC, Voogd CE: Lack of mutagenicity of chlormequat chloride in Drosophila and in bacteria. Mut Res 31 (1975) 65-68.
24. Lampeter W: Untersuchungen über CCC-Rückstände in Weizen, die Wirkung des Chlorcholinchlorides auf Warmblüter und über den Verbleib des CCC bei Verfütterung an Ratten und Kühe. Int Z Lantwirt 4 (1970) 400-405.

25. Lampeter W, Bier H: Ausscheidung von Chlorcholinchlorid über Milch und Harn nach oraler Applikation von 1 g ¹⁵N-markiertem Chlorcholinchlorid an eine laktierende Kuh. Arch Exp Vet 24 (1970) 1027-1031.
26. Malecki E: Toxicity of chlorocholine chloride (CCC) for hens. (Original på polska, engelsk sammanfattning) Zesz Nauk Akad Roln Wroclawiu Wet 32 (1975) 129-149.
27. Manual for Laboratory Animal Care. Ralston Purina Co, St Louis, MO 1978.
28. National Cancer Institute: Bioassay of (2-Chloroethyl) trimethylammonium chloride (CCC) for possible carcinogenicity. US Department of Health, Education and Welfare; Public Health Service, National Institute of Health, DHEW Publication No 79-1714 (1979).
29. Niepolomski W, Szczurek Z, Knapek R, Kolodziejczyk A: Morphological evaluation of chronic toxicity of chlorocholine chloride. (Original på polska, engelsk sammanfattning) Med Pracy 21 (1970) 1-6.
30. O'Doherty PJA: Regulation of ethanolamine and choline phosphatide biosynthesis in isolated rat intestinal villus cells. Can J Biochem 58 (1980) 527-533.
31. Oettel H, Froberg H, Meinecke KH, v Schilling B: Zur Toxizität und Entgiftung von Chlorcholinchlorid (CCC), dem Wirkstoff des Pflanzenwachstumsregulators Cycocel (R). XV Int Congr Ind Med, Wien (1966) 861-864.
32. Paleg LG: Differential inhibition of rat liver cholesterol biosynthesis by plant growth retardants. Nature 225 (1970) 1252-1253.

33. Paleg L, Seamark R: The effect of the plant growth retardants on rat liver cholesterol biosynthesis. In: Wightman F, Setterfield G (Eds). Biochemistry and Physiology of Plant Growth Substances, Proc 6th Int Conf Plant Growth Subst, (1968) 389-398.
34. Pekkanen T, Sorsa M, Riihimäki V, Tuomisto J, Savolainen K: Tokikologisk evaluering av Klormequatklorid. Expertgruppen av toxicologer vid Medicinalstyrelsen, Helsinki (1982) 24 s.
35. Pesticide Manual. Basic information on the chemicals used as active components of pesticides (Martin H, ed). British Crop Protection Council, England (1972).
36. Pilinskaya MA, Kurinnyi AI, L'vova TS, German IV: Primary evaluation of cytogenetic activity and potential mutagenic hazard of 22 pesticides. (Original på ryska) Tsitol Genet 14 (1980) 41-47.
37. Rakalska Z, Dzierzawski A: Effects of (2-chloroethyl)-trimethylammonium chloride on the electrocardiogram of the rabbit. Zbl Vet Med A 18 (1971) 428-437.
38. Robens JF: Carcinogenicity studies of selected herbicides. Vet Human Toxicol 22 (1980) 328-334.
39. Romanowski H: Investigation of urine of rats poisoned with chlorocholine chloride, by paper electrophoresis. (Original på polska) Chem Anal (Warsaw) 16 (1971) 449-451.
40. Romanowski H: Resorption of chlorocholine chloride from the stomach of rats after a single dose. Bromatol Chem Toksykol 5 (1972) 203-209.
41. Schulz JA, Eichelberger P, Schüppel KF, Johannsen U: Untersuchungen zur Verträglichkeit des Chlorcholinchlorids nach oraler Verabreichung an Schafe. Arch Exp Vet Med 24 (1970) 1033-1044.

42. Sologub MI, El-Sayed EM, Grupe R: Action of acetylcholine chloride and chlorcholine chloride on the resting potential and membrane resistance of mollusk identified neurons A and B. (Original på ryska) Biofizika 22 (1977) 461-464.
43. Stefaniak B: Acute toxicity of chlorocholine chloride (CCC) to rats. (Original på polska) Med Wet 5 (1969) 285-286.
44. Stefaniak B: Toxicodynamics of chlorocholine chloride (CCC). Effects of small and subacute doses on rats. (Original på polska, engelsk sammanfattning) Pol Arch Wet 14 (1971) 117-126.
45. Sussmuth R, Lingens F: Mutagenic actions of chlorocholine chloride. Mut Res 40 (1976) 229-236.
46. WHO: 1972 Evaluations of some pesticide residues in food. The Monographs. WHO Pesticide Residue Series, No 2, Geneva (1973).
47. Zebrowski L, Ruszkowski M: Investigations on carcinogenic and cocarcinogenic properties of chlorcholine chloride (CCC) in the viral etiology of neoplasms. Pol Arch Wet 13 (1970) 9-16.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av klorkolinylorid i luft.

Land	mg/m ³	år	ref
Australien	-		
Belgien	-		
BRD	-		
Bulgarien	-		
Danmark	-		
DDR	-		
Finland	-		
Island	-		
Italien	-		
Japan	-		
Jugoslavien	-		
Nederländerna	-		
Norge	-		
Polen	-		
Rumänien	-		
Schweiz	-		
Sovjetunionen	0,3	1982	16
Sverige ¹⁾	5	1985	4
Tjeckoslovakien	-		
Ungern	-		
USA (ACGIH)	-		
(NIOSH/OSHA)	-		

1) organiskt damm

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
2. A munkavedelemröl szolo minisztertanacsci rendelet es a kapcsolodo legfontosabb elöfrások. I. Tanacsics Könyvkiado. Budapest, 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynets trykkeri København (1984).
4. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1984:5, Liber Tryck, Stockholm (1984).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1981. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1981).
6. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitzmedizininformation 5 (1978). Beilage zu Heft 3, 1-18.
7. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39 (1979) 59-62.
8. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P. No 145, Voorburg (1981).
9. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (1980).
10. Occupational exposure limits 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).

11. 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).
12. Skra um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturfni og haettuleg efni i andrumslofti a vinnustöðum. Öryggiseftirlit risikins. Reykjavik 1978.
13. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1984-5. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1984).
14. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
15. Valeurs limites tolerables. Commissariat general a la promotion du travail. Bruxelles 1978.
16. Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des locaux de travail. Cah de Notes Document 110 (1983) 53-97.

Appendix II

Provtagning och analysmetoder

Det finns inga utvecklade uppsamlings- eller analysmetoder för klormequatklorid i inandningsluft. Klormequatklorid (KMK) har inte heller analyserats i urin eller blod hos människa. För bestämning av KMK i råtturin har man använt papperskromatografi (1, 2, 3, 4). Den papperkromatografiska metoden är ju ganska osensitiv och troligen inte lämplig för utveckling av biologiska exponeringsindikationer. KMK koncentrationer i blod hos försöksdjur har inte analyserats.

REFERENSER TILL APPENDIX II

1. Blinn RC: Plant growth regulant. Biochemical behavior of 2-chloroethyl trimethylammonium chloride in wheat and in rats. *J Agr Food Chem* 15 (1967) 984-988.
2. Bronisz H, Romanowski H: Examination of the rat poisoned with chlorocholine chloride (CCC). (Översatt från polska) *Acta Pol Pharm* 25 (1968) 611.
3. Romanowski H: Excretion of chlorocholine chloride (CCC) in the urine of rats. (Original på polska) *Bromatol Chem Toksykol* 5 (1972) 83-88.
4. Romanowski H: Effect of DDT on the absorption and excretion of chlorocholine chloride (CCC) in rats. (Original på polska) *Ann Univ Mariae Curie-Sklodowska, Sect D*, 31 (1976) 299-305.

Appendix III. Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen:

1. Formaldehyd (ersätts av dokument nr 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2. Toluén	"-	1979:5
3. Triklöretylen	"-	1979:13
4. Styren	"-	1979:14
5. Metylenklorid	"-	1979:15
6. Oorganiskt bly	"-	1979:24
7. Tetrakloretylen	"-	1979:25
8. Krom	"-	1979:33
9. Diisocyanater	"-	1979:34
10. Xylen	"-	1979:35
11. Klor och klordioxid	"-	1980:6
12. Kolmonoxid	"-	1980:8
13. Borsyra och 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. Metylkloroform (1,1,1-triklormetan)	"-	1981:12
22. Zink	"-	1981:13
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxyättiksyra)	"-	1981:14
24. Oorganisk arsenik utom arsenikväte	"-	1981:22
25. Mineralull	"-	1981:26
26. Nickel	"-	1981:28
27. Kadmium	"-	1981:29
28. Dioxan	"-	1982:6

29. Etylenoxid	Arbete och Hälsa 1982:7
30. Mangan och 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 och metakrylater	"- 1983:21
43. Metyletylketon	"- 1983:25
44. Propylenglykol	"- 1983:27
45. Nitrosa 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