

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for klor

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og arbeidslivets parter (Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen). Denne revisjonen for fastsettelse av administrative normer har som mål å utarbeide normer for eller revidere normer for stoff ved implementering av kommisjonsdirektiv 2006/15/EC.

Arbeidstilsynet har ansvaret for å drive prosessen og utarbeide grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. STAMI har ansvaret for å vurdere de toksikologiske data og helseeffekter, kvalitetssikring av materialet og foreslå kritisk effekt og eventuell anmerkning for stoffet.

Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der DAT, NHO/NI og LO deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet etter rutinen for fastsettelse av administrative med hovedsakelig grunnlag i kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier

Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) i denne revisjonen utarbeidet sammendrag på norsk av SCOELs kriteriedokumenter (SCOEL er EU-kommisjonens vitenskapelige komité for yrkeshygieniske grenseverdier), og ikke laget en egen toksikologisk vurdering. Sammendragene utgjør kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentet. I avsnittet i kapittel 4 med betegnelsen "STAMIs kommentarer" gir TEAN sine egne korte kommentarer og begrensninger i vurderingen. Arbeidet har vært utført under kort tidsfrist. Det har derfor ikke vært anledning til å søke systematisk etter ny litteratur for stoffene. Kun unntaksvis har TEAN vurdert vitenskapelige studier av nyere dato enn SCOEL-dokumentene. Studiene som SCOEL har lagt til grunn for kritisk effekt har blitt innhentet og vurdert i den grad de har vært publisert og tilgjengelige. Dette er presisert i det enkelte grunnlagsdokument.

STAMI skal levere måledokumentasjon fra eksponeringsdatabasen EXPO, samt bistå med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for stoffene (inngår i kapittel 5 i grunnlagsdokumentene). Arbeidstilsynet har ansvaret for vurderinger og konklusjoner i dette kapitlet.

Kapitlene 1 og 2 samt den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 og 7 er utelukkende ansvaret til Arbeidstilsynet.

Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet	4
2. Grenseverdier	4
2.1 Norsk administrativ norm.....	4
2.2 Grenseverdi fra EU:	4
2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	4
3. Fysikalske og kjemiske data.....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter	5
5. Bruk og eksponering	7
5.1 Data fra produktregisteret.....	7
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter	8
5.3 Prøvetakings- og analyse metoder.....	8
6. Vurdering	8
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	10
8. Ny administrativ norm	10
9. Referanser.....	11

1. Stoffets identitet

Navn:	Klor
Synonymer:	Klorgass
CAS-nr:	7782-50-5
EINECS-nr:	231-959-5
EEC-nr:	

2. Grenseverdier

2.1 Norsk administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for klor: 0,5 ppm, 1,5 mg/m³. Takverdier: 1,0 ppm, 3,0 mg/m³. "Tommelfingerregelen" som brukes i Norge aksepterer en overskridelse av normen i en 15-minutters periode på 200 %, dvs. 1,5 ppm.

2.2 Grenseverdi fra EU:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value):
0,5 ppm, 1,5 mg/m³ som korttidsverdi.

2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/ Organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Anmerkning/ kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (April 2005)	8 timersverdi: 0,5 ppm, 1,5 mg/m ³	
Sverige	AFS 2005:17	8 timersverdi: 0,5 ppm, 1,5 mg/m ³ Korttidsverdi: 1 ppm, 3 mg/m ³ (takverdi)	År 1978
Finland	HTP-värden 2005	Korttidsverdi: 0,5 ppm, 1,5 mg/m ³	År 2005
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits	8 timersverdi: 0,5 ppm, 1,5 mg/m ³ Korttidsverdi: 1 ppm, 2,9 mg/m ³ (takverdi)	
Nederland	MAC-waarden 2007	Korttidsverdi: 1,5 mg/m ³	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Mars 2007)	8 timersverdi: 0,5 ppm, 1,5 mg/m ³	DFG, Y
MAK	MAK (DFG; 2006)	8 timersverdi: 0,5 ppm, 1,5 mg/m ³ ,	C, Peak: I (1)

NIOSH	NIOSH Recommended Exposure Limits, RELs NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards	8 timersverdi: 0,5 ppm, 1,5 mg/m ³ Korttidsverdi: 1 ppm, 2,9 mg/m ³	Ceiling
OSHA	OSHA Permissible Exposure Limits, PELs Title 29, Code of Federal Regulations, TABLE Z-1, Z-2 and Z-3	8 timersverdi: 1 ppm, 3 mg/m ³ (takverdi)	
ACGIH	2007 TLVs® and BEIs® ACGIHs® Threshold Limit Values (TLVs®) for Chemical Substances	8 timersverdi: 2 ppm, 5,2 mg/m ³ Korttidsverdi: 4 ppm, 10 mg/m ³	

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylvekt:	70,91
Kjemisk formel:	Cl ₂
Molekylstruktur:	
Fysisk tilstand:	grønn gul gass ved værelsestemperatur og 1 atmosfæres trykk (v/20 °C, 101,3 kPa).
Kokepunkt:	-34°C (v/101,3 kPa)
Smeltepunkt:	-101°C
Tetthet (ved 20 °C):	
Damptrykk:	4,9 mm Hg (v/20 °C)
Løselighet i vann:	
Fordelingskoeffisient log K _{ow} :	
Lukterskel :	0,2 ppm (0,6 mg/m ³)
Omregningsfaktor:	2,95 mg/m ³ = 1 ppm (v/20 °C, 101, 3 kPa)

Klor reagerer med de fleste organiske og mange uorganiske forbindelser.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

Etter inhalasjon omdannes klorgass raskt og nær fullstendig til hydrogenklorid og hypoklorsyre. En ville forvente at effekten av inhalert klorgass først og fremst ville være lokal, men klorid som kommer inn i sirkulasjonen kan ikke skilles fra klorid som kommer inn i kroppen gjennom mat og drikke. Det finnes ingen informasjon om hudopptak av klorgass.

Den akutte toksisiteten av klorgass er høy. LC50 var 293-473 ppm (864-1395 mg/m³) hos rotter og 137 ppm (404 mg/ m³) hos mus, etter 1 times eksponering (Zwart & Woutersen, 1988). Den kritiske effekten av klorgass er øyeirritasjon og luftveisirritasjon. Ved gjentatte inhalasjoner ble rotter eksponert for 0, 1, 3 eller 9 ppm (0, 3, 9 eller 27 mg/ m³) klorgass i 6 t/d, 5 d/uke i 6 uker (Barrow et al., 1979). Noen rotter døde ved de høyeste eksponeringsnivåene, øye og øvre luftveisirritasjon og lette degenerative forandringer i lever og nyre ble observert ved 3 ppm (9 mg/

m³), og ved 1 ppm (3 mg/ m³) var det lette og spredte indikasjoner på irritasjon og inflammasjon i øvre og nedre luftveier. I en vel gjennomført inhalasjonsstudie blant rhesusaper ble disse eksponert for 2,3 ppm (6,8 mg/ m³) klogass i 6t/d, 5 d/uke i ett år. Øyeirritasjon og mild fokal hyperplasi og tap av cilia i nesepassasjen og trakea ble funnet (Klonne et al., 1987). Det eneste funnet ved 0,5 og 0,1 ppm (1,5 og 0,3 mg/ m³) var svært lett hyperplasi av neseepitelet i noen av de eksponerte dyrene, noe som også ble observert blant kontrolldyrene. Den kliniske relevansen av dette funnet er usikker.

F344 rotter og B6C3F1 mus ble eksponert for 0, 0,4, 1,0 eller 2,5 ppm (0, 1,2, 3,0 eller 7,4 mg/m³) klogass i inntil 24 måneder (Wolf et al., 1995). Hunnmus var særlig ømfintlige og ble derfor bare eksponert i 3 dager i uken. Ulike lesjoner ble observert i nesen blant begge arter ved alle eksponeringsnivåer. Flertallet av disse ble også observert blant kontrolldyrene og ble tolket til å representere forverringer på bakgrunn av lesjoner som vanligvis sees hos aldrende gnagere. Lesjonene var mest uttalte i fremre del av nesehulen og inkluderte degenerasjon av epitelet, hyperplasi og metaplasi. For mange av lesjonene var det en konsentrasjonsrelatert økning i insidens og /eller alvorlighetsgrad, der effekten var statistisk signifikant i alle disse studiene. Rotter var mindre følsomme enn mus. Det var ingen økning av insidensen av neoplasia blant de undersøkte dyrene.

Ibanes et al. (1996) etterundersøkte vev fra studiene til Klonne et al (1987) og Wolf et al. (1995) for å forbedre sammenlikningene mellom artene. Mens eksponeringsrelaterte lesjoner var avgrenset til nese hos rotter og mus ved like luftkonsentrasjoner (ved 2,5 ppm), var den klogass-induserte responsen mindre alvorlig blant rhesusaper men økte lenger ned i luftveiene ved å involvere trakea. Ibanes et al. (1996) konkluderte med at type luftstrøm i luftveiene spilte en vesentlig rolle i distribusjonen av lesjonene og ulikhetene mhp alvorlighet mellom artene. Således er det trolig at rhesusaper er en bedre modell for mennesker enn gnagere.

Det finnes ingen data på mutageneffekt eller reproduksjonstoksikologi.

Hos mennesker eksponert for klogass ved 1,0 ppm (3,0 mg/ m³) i 4 til 8 timer ble det observert sensorisk irritasjon og forbigående redusert lungefunksjon, mens ingen effekter ble observert etter eksponering i 8 timer for 0,5 ppm (1,5 mg/ m³) (Rotman et al., 1983). På den annen side er påvirkning av lungefunksjon ingen god indikator for irritasjon av øvre luftveier. D' Alessandro et al. (1996) eksponerte normale og hyperreaktive personer for klogass ved 0,4 eller 1,0 ppm i 60 minutter. Ingen signifikante forandringer ble sett blant de eksponert for 0,4 ppm som alle ble klassifisert som hyperreaktive. Ved 1,0 ppm (2,95 mg/ m³) ble det funnet et signifikant fall i FEV₁ som var større blant hyperreaktive personer. Det ble ikke observert signifikante forandringer 24 timer etter eksponering. Evidens på at 0,5 ppm (1,5 mg/ m³) er en NOAEL blant unge friske forsøkspersoner støttes av en studie av Emmen & Hoogendijk (1999) der 7 personer ble eksponert for 0, 0,1, 0,3 og 0,5 ppm (0, 0,3, 0,9 og 1,5 mg/ m³) i 6 t pr dag i 3 påfølgende dager. Ingen signifikante forandringer av lungefunksjonen eller av nasal lavage ble observert.

Flere epidemiologiske studier foreligger og det er rapportert økt insidens av luftveisinfeksjoner i en spørreskjemaundersøkelse blant arbeidere i treforedlingsindustrien (Ferris et al., 1967, 1979). Eksponeringsnivåene for klogass var ikke fullstendig beskrevet og samtidig eksponering for svoveldioksid og klordioksid forekom. En annen studie blant tilsvarende arbeidere indikerte økt

forekomst av infeksjoner i luftveiene der de yngre arbeidstakerne var mer affisert enn de eldre, noe som kunne tyde på en "healthy worker effect" (Enarson et al., 1984). Eksponering ble rapportert å være hovedsakelig for klorgass med en gjennomsnittlig konsentrasjon over 8 timer på 0,18 ppm (0,52 mg/ m³). Måledata var ufullstendige og den individuelle eksponeringen ble vurdert å være underestimert. Disse studiene ble derfor vurdert til ikke å kunne bidra ved etablering av grenser for yrkeseksponering.

Kritisk effekt Vurdering

Konstant eksponering for 0,5 ppm (1,5 mg/ m³) er vist å være uten effekt i to humane studier og blant rhesus aper. Det er klar dokumentasjon for irritasjon ved 1,0 ppm (2,95 mg/ m³).

På denne bakgrunn betrakter SCOEL at yrkeseksponerings nivåer ikke bør overstige 0,5 ppm (1,5 mg/ m³) som derfor foreslås som korttidsverdi (15 min). Da effektene ser ut til å relateres til luftkonsentrasjonen og ikke til varighet av eksponering, er det ingen krav til en 8-timers verdi.

Ingen merknad om hud har vært vurdert å være nødvendig.

Ved de anbefalte nivåer ser man ingen målevansker.

STAMIs kommentar:

RADS eller Reactive Airways Dysfunction Syndrome er ikke beskrevet i dokumentet. Dette er symptomer fra luftveiene som kan oppstå kort tid etter høy eksponering for klorgass. Det dreier seg om astmaliknede symptomer av ikke-immunologisk natur med inflammatoriske forandringer i luftveiene. Tilstanden kan vedvare flere år etter opphør av eksponeringen (Brooks et al., 1985).

5. Bruk og eksponering

5.1 Data fra produktregisteret

Klor fremstilles ved elektrolyse av natriumklorid i vann. En stor del av klorproduksjonen i Norge brukes til fremstilling av polyvinylklorid. Klor er et viktig industrijemikalie, og brukes som råstoff til fremstilling av en lang rekke produkter som gjødsel, i farmasøytiske produkter, i framstilling av brom- og titanoksid og til produkter som brukes i petrokjemisk- og metallurgisk industri. Klor brukes som blekemiddel i papirproduksjon, mens en mindre del brukes til desinfeksjon ved vannverk og offentlige bad.

Data fra Produktregisteret (2005) viser at klor inngår i 20 deklarasjoner med til sammen 171 255 tonn. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter klo inngår ut over det som er gitt i tabellene under.

Tabell 5.1.1 Oversikt over bransjer hvor klor benyttes.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
--------------------	--------------------------	----------------------

Totalt		171 255
21	Produksjon av papirmasse, papir og papirvarer	1694,8
24	Produksjon av basisplast	0,280
27	Produksjon av ikke-jernholdige metaller og halvfabrikata	95,332
45	Bygge-og anleggsvirksomhet	169 564,31

Tabell 5.1.2 Oversikt over produkttyper som inneholder klor

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		171 255
K35100	Sement/betong/mørtel	0,125

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

Vi har fått tilsendt måledokumentasjon for klor fra STAMIs database EXPO (2007), men vi har ikke fått tilgang til måledokumentasjon fra berørte bedrifter.

Tre av prøvene er gjort i aluminiumsverk, tre under vasking i næringsmiddelvirksomhet og to under produksjon av plast. De resterende (18 stk.) er prøver fra svømmehaller, de fleste av disse igjen fra blanderom. Det er kun én prøve der administrativ norm overskrides, og dette er en prøve fra tørkeprosess i plastproduksjon med middelværdi på 0,33 ppm. Alle andre prøver ligger under 0,05 ppm.

Det er ikke laget noen grafisk framstilling av disse dataene siden arbeidsoperasjoner og prøvetakingstider var så ulike.

5.3 Prøvetakings- og analyse metoder

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Teflonfilter + sølv-membranfilter	Ionekromatografi.	NIOSH metode 6011
Alkali-impregnert filter impinger m/sulfaminsyre	ioneselektiv elektrode	OSHA metode ID 101

Klor kan måles med direktevisende instrumenter; elektrokjemisk sensor eller ion Mobility Spectrometry.

6. Vurdering

Den kritiske effekten av eksponering for klorgass er øye- og luftveisirritasjon.

I en inhalasjonsstudie med rhesusaper ble disse eksponert for 2,3 ppm klorgass i 6t/d, 5 d/uke i ett år. Øyeirritasjon og mild fokal hyperplasi og tap av cilia i nesepassasjen og trakea ble funnet (Klonne *et al.*, 1987). Det eneste funnet ved 0,5 og 0,1 ppm var svært lett hyperplasi av neseepitelet i noen av de eksponerte dyrene, noe som også ble observert blant kontrolldyrene.

I en annen undersøkelse (Wolf *et al.*, 1995), ble rotter og mus eksponert for 0, 0,4, 1,0 eller 2,5 ppm klorgass i inntil 24 måneder. Ulike lesjoner ble observert i nesen blant begge arter ved alle eksponeringsnivåer. Flertallet av disse ble også observert blant kontrolldyrene og resultatene fra forsøket ble tolket til å representere forverringer på bakgrunn av lesjoner som vanligvis sees hos aldrende gnagere. Lesjonene var mest uttalte i fremre del av nesehulen og inkluderte degenerasjon av epitelet, hyperplasi (en tilstand der vevet har unormalt mange celler basert på uvanlig høy celledeling) og metaplasi (en tilstand der en celletype går over til en annen celletype). For mange av lesjonene var det en konsentrasjonsrelatert økning i insidens og /eller alvorlighetsgrad. Det var ingen økning av insidensen av neoplasia blant de undersøkte dyrene. Rotter var mindre følsomme enn mus.

Ibanes *et al.* (1996) etterundersøkte vev fra studiene til Klonne *et al.* (1987) og Wolf *et al.* (1995) for å forbedre sammenlikningene mellom artene. Mens eksponeringsrelaterte lesjoner var avgrenset til nese hos rotter og mus ved like luftkonsentrasjoner (ved 2,5 ppm), var den klorgass-induserte responsen mindre alvorlig blant rhesusaper, men økte lenger ned i luftveiene ved å involvere trakea. De konkluderte derfor med at luftstrømtype i luftveiene spilte en vesentlig rolle i distribusjonen av lesjonene og ulikhetene m.h.p. forskjellen i alvorlighet mellom de tre artene. Det er sannsynlig at rhesusaper er en bedre modell for mennesker enn gnagere.

Hos mennesker eksponert for klorgass ved 1,0 ppm i 4 til 8 timer ble det observert sensorisk irritasjon og forbigående redusert lungefunksjon, mens ingen effekter ble observert etter eksponering i 8 timer for 0,5 ppm ($1,5 \text{ mg/ m}^3$) (Rotman *et al.*, 1983).

D' Alessandro *et al.* (1996) eksponerte normale og hyperreaktive personer for klorgass ved 0,4 eller 1,0 ppm i 60 minutter. Ingen signifikante forandringer ble sett blant de eksponert for 0,4 ppm som alle ble klassifisert som hyperreaktive. Ved 1,0 ppm ble det funnet et signifikant fall i FEV₁ (forsert ekspiratorisk ett-sekunds volum) som var større blant hyperreaktive personer. Det ble ikke observert signifikante forandringer 24 timer etter eksponering. Evidens på at 0,5 ppm er en NOAEL blant unge friske forsøkspersoner støttes av en studie av Emmen & Hoogendijk (1999) der 7 personer ble eksponert for 0, 0,1, 0,3 og 0,5 ppm i 6 timer per dag i 3 påfølgende dager. Ingen signifikante forandringer av lungefunksjonen eller av nasal lavage ble observert.

Langvarig eksponering for 0,5 ppm er vist å være uten effekt i to humane studier og blant rhesus aper. Det er klar dokumentasjon for irritasjon ved 1,0 ppm.

Da effektene ser ut til å være relatert til luftkonsentrasjonen og ikke til varighet av eksponering, anser SCOEL at yrkeseksponeringsnivåer ikke bør overstige 0,5 ppm ($1,5 \text{ mg/ m}^3$), og foreslår dette som korttidsverdi.

De administrative normene i Norge inneholder ikke noe system for korttidsverdier for forurensninger i arbeidsatmosfæren. I stedet brukes den såkalte "tommelfingerregelen" for overskridelser i perioder på opptil 15 minutter. Listen over administrative normer har siden den først ble publisert i 1978 inneholdt "tommelfingerregelen" og takverdier. Korttidsverdier har vært diskutert siden 80-tallet og tidlig på 80-tallet var det et ønske fra begge partene at det skulle innføres korttidsverdier. Man kom imidlertid aldri til enighet i saken blant annet fordi definisjonen av korttidsverdier var vanskelig.

Spørsmålet om korttidsverdier har siden dukket opp ved flere anledninger, blant annet ved innføringen av kjemikalieforskriften og kommisjonsdirektiv 2000/39/EF. I EUs kommisjonsdirektiv 2000/39/EF, som var det første grenseverdidirektivet hjemlet i direktivet om kjemisk agens, fremgår det at det skal etableres et system for korttidsverdier for stoffer der helseeffekter kan oppstå fra eksponering over kort tid. I dette direktivet ble det innført korttidsverdier for en rekke stoffer.

Arbeidstilsynet har gjenopptatt spørsmålet om korttidsverdier. I brev av 20.06.2003 ble STAMI anmodet om å igangsette et forprosjekt for en innføring og fastsettelse av korttidsverdier i veiledningen for Administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære. Arbeidstilsynet har mottatt deres vurdering og denne vil bli tatt med i utviklingen av den fremtidige normstrategi.

TEAN sier følgende om korttidsverdier generelt i sitt brev datert 17.01.2005 med kommentarer til høringsuttalelsen:

"Når kritisk effekt for en norm (8 timer) er irritasjon eller en annen akutt effekt, bør en eventuell korttidsnorm ikke overskride 8-timersnormen. Dersom kritisk effekt ikke er irritasjon eller annen akutt effekt, men det aktuelle stoff likevel har en irritasjonseffekt eller annen akutt effekt, kan en tenke seg en relevant korttidsnorm som er høyere enn 8-timersnormen. Tidsintervallet som en korttidsverdi bør gjelde for, kan være f.eks. 15 minutter."

Forslaget til administrativ norm baserer seg delvis på vurderingen av de toksikologiske dataene der SCOEL foreslår en korttidsverdi på 0,5 ppm (1,5 mg/m³), men også på de måledataene vi har fått fra STAMI. I Norge har vi en takverdi for klor på 1,0 ppm, slik at denne er to ganger høyere enn den korttidsverdien som SCOEL foreslår. Vi har data fra kun 26 målinger. Disse er utført både i ulike bransjer og ved ulike arbeidsoperasjoner, men måleverdiene er så lave (25 av prøvene er lavere enn 0,05 ppm) at vi har grunn til å tro at SCOELs forslag skal kunne overholdes i industrien. Irritasjon opptrer etter kort tids eksponering for klor, og vi vil derfor foreslå kun en korttidsverdi.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Ut fra den foreliggende dokumentasjon foreslår vi følgende administrative norm for klor:

Korttidsverdi: 0,5 ppm, 1,5 mg/m³.

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene forble administrativ norm for klor udendret:

0,5 ppm, 1,5 mg/m³, med takverdi 1,0 ppm, 3,0 mg/m³.

9. Referanser

(referanse merket * er ikke sitert i SCOEL dokumentet)

Barrow, C.S., Kociba, R.J., Rampy, L.W., Keyes, D.G. and Albee, R.R. (1979). An inhalation toxicity study of chlorine in Fischer 344 rats following 30 days of exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49, 77-88.

D'Alessandro, A., Kuschner, W., Wong, H., Boushey, H.A. and Blanc, P.D. (1996). Exaggerated responses to chlorine inhalation among persons with nonspecific airway hyperreactivity. *Chest* 109. 331-337.

Emmen, H.H. and Hoogendijk, E.M.G. (1997). Nasal inflammatory and respiratory parameters in human volunteers during and after repeated exposure to chlorine. TNO Report V97.517.

Enarson, D.A., Maclean, L., Dybuncio, A., Chan-Yeung, M. and Grzybowski, S. (1984). Respiratory health at a pulp mill in British Columbia. *Arch. Environ. Health* 39, 325-330.

Ferris, B.G., Burgess, W.A. and Worcester, J. (1967). Prevalence of chronic respiratory disease in a pulp mill and a paper mill in the United States. *Br. J. Ind. Med.* 24, 26-37.

Ferris, B.G., Puleo, S. and Chen, H.Y. (1979). Mortality and morbidity in a pulp mill and a paper mill in the United States: a ten-year follow-up. *Br. J. Ind. Med.* 36, 127-134.

Ibanes, J.D., Leininger, J.R., Jarabek, A.M., Harkema, J.R., Hotchkiss, J.A. and Morgan, K.T. (1996). Reexamination of respiratory tract responses in rats, mice and rhesus monkeys chronically exposed to inhaled chlorine. *Inhalat. Toxicol.* 8 859-876.

Klonne, D.R., Ulrich, C.E., Riley, M.G., Hamm, T.E., Morgan, K.T. and Barrow, C.S. (1987). One year inhalation toxicity study of chlorine in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Fund. Appl. Toxicol.* 9, 557-582.

Rotman, H.H., Fliegelman, J., Moore, T., Smith, R.G., Anglen, D.M., Kowalski, C.J. and Weg, J.G. (1983). Effects of low concentrations of chlorine on pulmonary function in humans. *J. Appl. Physiol.* 54, 1120-1124.

Rupp, H. and Henschler, D. (1967). Wirkungen geringer Chlor- und Bromkonzentrationen auf den Menschen. *Int. Arch. Gewerbepath, Gewerbehyg.* 23, 79-90.

Schmidt, A. and Jernes, J. E. (1993). Occupational Exposure Limits: Criteria Document for chlorine.

Wolf, D.C., Morgan, K.T., Gross, E.A., Barrow, C., Moss, O.R., James, R.A. and Popp, J.A. (1995). Two-year inhalation exposure of female and male B6C3F1 mice and F344 rats to chlorine gas induces lesions confined to the nos. *Fund. Appl. Toxicol.* 24. 11-131.

Zwart, A., and Woutersen, R.A. (1988). Acute inhalation toxicity of chlorine in rats and mice: Time-concentration-mortality relationships and effects on respiration. *J. Hazard mat.*, 19, 195-208.

* Brooks AM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-84.