

Digi

12 Mb kan niet via mail

WERKGROEP VAN DESKUNDIGEN
van de Nationale MAC-Commissie

RAPPORT
inzake grenswaarde
CHROOM EN CHROOMVERBINDINGEN

Voorburg, december 1985
Ra 6/85

Door de Werkgroep van Deskundigen van de Nationale MAC-Commissie is aan de hand van de beschikbare literatuur de toxiciteit van chroom en -verbindingen bestudeerd en is op basis hiervan het voorliggend advies opgesteld omtrent de gezondheidkundig gezien aanvaardbare concentratie van chroom en -verbindingen in de lucht op de werkplek.

Voor de procedure welke gehanteerd wordt bij het vaststellen van een MAC-waarde zij verwezen naar het rapport "Uitgangspunten bij advisering in zake MAC-waarden".*

* Het rapport "Uitgangspunten bij advisering inzake MAC-waarden" is in 1978 gepubliceerd als supplement 1 bij nr. 25 van het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde. Overdrukken zijn verkrijgbaar door overmaking van f. 7,-- per exemplaar op postrekening 425088 ten name van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid te 's-Gravenhage (rekening Directoraat-Generaal van de Arbeid) onder vermelding van "Uitgangspunten advisering MAC-waarden".

Inhoud

	<u>blz.</u>
1. Chemische en fysische eigenschappen; voorkomen	2
2. Monitoring	7
3. Grenswaarden in Nederland en andere landen	9
4. Kinetiek	10
5. Effecten	19
6. Risicogroepen	33
7. Leemten in kennis en gewenst onderzoek	34
8. Samenvatting van de besproken gegevens	35
9. Discussie t.a.v. de advieswaarden	38
10. Advieswaarden	41
11. Literatuur	42
Tabellen	50

CHROOM- EN CHROOMVERBINDINGEN

Overzicht literatuur: Hayes (1980), Langård en Norseth (1979), NRC (1974) NIOSH (1973, 1975), IARC (1980), Leonard en Lauwerys (1980).

1. CHEMISCHE EN FYSISCH EIGENSCHAPPEN/VOORKOMEN

1.1. Chemische en fysische eigenschappen

Chroom (Cr) is een transitiemetaal met de volgende eigenschappen:

atomair gewicht	51.966
atoomnummer	24
densiteit bij 20°C	7.19 g/cm ³
smeltpunt	1857 °C
kookpunt	2672 °C

De meest voorkomende valenties zijn: 0, +2, +3 en +6. Cr (II) heeft een sterk reducerend vermogen, zodat deze slechts in geoxydeerde vorm gevonden wordt, tenzij lucht-beschermd. Het is bekend dat alleen CR (III) en CR (VI) een invloed uitoefenen op biologische systemen.

De chemische en fysische eigenschappen van een aantal geselecteerde Cr (III) en Cr (VI)-verbindingen zijn in de volgende tabel beschreven:

Cr (III)

chemische benaming	moleculaire structuur	moleculair gewicht	oplosbaarheid in water	toepassing
<u>chroomacetaat</u>	$\text{Cr}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	247.15	oplosbaar	textiel beitsen: looien
<u>chroomoxyde</u>	Cr_2O_3	151.99	niet oplosbaar	metallurgie, pigment, keramiek, baksteen
<u>chroomfosfaat</u>	$\text{CrPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	255.06	niet oplosbaar	verfpigment
<u>chromsulfaat</u>	$\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$	392.18	niet oplosbaar	textielindustrie
	$\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 15\text{H}_2\text{O}$	662.41	oplosbaar	verf en vernis
	$\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$	716.45	oplosbaar	keramiek, looien

Cr (VI)

Chemische benaming	moleculaire benaming	moleculair gewicht	oplosbaarheid in water	toepassing
<u>ammoniumchromaat</u>	$(\text{NH}_4)_2\text{CrO}_4$	152.08	oplosbaar*	beitsmiddel, fotografie, katalisator, corrosieremmer
<u>bariumchromaat</u>	BaCrO_4	253.33	zeer weinig oplosbaar	veiligheidslucifers, verfpigment, keramiek, pyrotechniek, metaalpers
<u>calciumchromaat</u>	$\text{CaCrO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	192.09	middelmatig oplosbaar	pigment, corrosieremmer, depolisator voor batterijen, coating voor lichte metaallegeringen
<u>chroomtrioxyde (chroomzuur)</u>	CrO_3	99.99	oplosbaar	chemicaliën, verchromen, proces graveren, keramiek, inkt, looien, beitsmiddel
<u>loodchromaat</u>	PbCrO_4	323.18	niet oplosbaar	verfpigment, kunststoffen
<u>chroomcarbonyl</u>	$\text{Cr}(\text{CO})_6$	220.06	niet oplosbaar	?
<u>natriumchromaat</u>	$\text{Na}_2\text{CrO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	342.13	oplosbaar	inkt, verfpigment, leer-looien, anticorrosiva, houtbeschermingsmiddel
<u>natriumbichromaat</u>	$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	298.00	oplosbaar	chroomzuur, corrosieremmer, looien, verchromen, beitsen
<u>strontiumchromaat</u>	SrCrO_4	203.61	weinig oplosbaar	metaalcoating, polyvinylchloride, harsen pyrotechniek
<u>kaliumchromaat</u>	K_2CrO_4	194.20	oplosbaar	reagentia, textielbeitsmiddel, pigment, emaille, fungicide, leer-behandeling

* Bij heet water vindt ontbinding plaats, waarschijnlijk in chroomtrioxyde

vervolg Cr (VI)

Chemische benaming	moleculaire benaming	moleculair gewicht	oplosbaarheid in water	toepassing
<u>kaliumbichromaat</u>	$K_2Cr_2O_7$	294.19	oplosbaar	sterke oxydator, analytisch reagens, verchromen, pyrotechniek, veiligheidslucifers, textiel, persdrukker, looien, fotografie, legeringen
<u>zinkchromaat</u>	$ZnCrO_4$	181.36	slecht oplosbaar	schmink, vernis, linoleum
<u>zinkkaliumchromaat</u>	$4ZnO.K_2O.4Cr_2O_3.3H_2O$ (ongeveer)	1081.72	gedeeltelijk oplosbaar	schmink, antiroest, pigment

Zie ook bijlage IARC (1980).

1.2. Vóórkomen

1.2.1. Vóórkomen in de industrie

In het begin van de negentiende eeuw werd Cr voor het eerst gebruikt voor het vervaardigen van chemicaliën en jaren later in baksteen voor hoogovens. Vanaf het begin van de twintigste eeuw werd Cr toegepast bij de produktie van staallegeringen.

De toepassing van Cr in de chemische industrie betreft: de primaire chroom-chemie-industrie, ook de "chromaat"industrie genoemd, en de secundair "gebruikers"industrie. Onder de laatste vallen de chroom-pigmentproduktie, leerlooierijen en verchromerijen.

Chroomerts is de enige commerciële bron van chroom voor produktie van Cr-houdende produkten. Meer dan 60% van het Cr-erts wordt voor de produktie van metallurgische produkten gebruikt. T.a.v. de toepassing wordt Cr in de volgende valenties gebruikt:

- metallurgische industrie vooral Cr en Cr III
- baksteenindustrie voor Cr (III) als Cr-erts
- chromaatindustrie: vooral Cr-erts omgezet in Cr (VI)-verbindingen: chromaten en bichromaten
- pigmentindustrie: grondstof Na-bichromaat (VI); de belangrijkste eindprodukten zijn lood- en zink-chromaat (VI)
- leerlooierijen: oplossing van Cr (VI)-verbinding met toevoeging van een reductiemiddel
- verchromen: oplossing van chroom-zuur (VI) met een kleine hoeveelheid H_2SO_4 als katalysator
- roestbehandeling van metalen: meestal Cr (VI)-verbindingen.

Sittig (1979) somde nog als bronnen voor mogelijke blootstelling op: anodiseren, kopererts, electrisch verchromen, glasindustrie, lithografie, metallurgische industrie, reinigingsolie, fotogravure, procesgravure, textielindustrie, lassen, roestvrijstaal-bewerking, lassen, leerlooierij, pigmentproduktie.

1.2.2. Vóórkomen in het milieu

Voedsel

Cr (III) is een essentieel spore-element, actief in kleine hoeveelheden. Het speelt een belangrijke rol als bestanddeel van de Glucose Tolerantie Factor (GTF). Grote verschillen in dagelijks opgenomen hoeveelheid worden in de literatuur vermeld (NRC 1974) van 5 tot enkele honderden μg /dag, de geschatte gemiddelde opname per dag bleek 100 μg voor ziekenhuisvoeding en 280 μg voor een zelfgekozen voedingspatroon. Volgens Doisy et al. (1976) is de geschatte dagelijkse behoefte aan GTF 10-30 μg (als Cr). De voornaamste bron hiervan is vlees, weekdieren, schaaldieren, groenten, niet-geraffineerde suiker; in het algemeen hebben vis, plantaardige olie en fruit een laag Cr-gehalte. Gegevens over Cr-gehaltenes in het Nederlandse voedsel ontbreken.

Drinkwater

NRC (1974) schat de gemiddelde dagelijkse opname via drinkwater op 1 μg voor ziekenhuizen en 4 μg voor de algehele bevolking. Volgens Zoeteman (1981) is de gemiddelde concentratie in Nederland 0.1 $\mu\text{g/l}$; de bijdrage aan de totale opname per dag zou ongeveer 3% bedragen. De drinkwaterkwaliteitsnorm is in Nederland (Waterleiding Besluit), EG en de V.S. 50 $\mu\text{g/l}$.

Buitenlucht

NRC (1974) vermeldt als jaargemiddelde concentratie in grote industriële centra in de V.S. 0.01-0.10 $\mu\text{g/m}^3$ (detectielimiet 0.01 $\mu\text{g/m}^3$); in de meeste andere steden lag het tussen 0.01 en 0.03 $\mu\text{g/m}^3$, op het platteland meestal < 0.01 $\mu\text{g/m}^3$. Het meeste Cr zou afkomstig zijn van verbranding van kolen in elektrische centrales.

2. MONITORING

2.1. Environmental monitoring

De volgende methoden worden aanbevolen door NIOSH (1979) in Niosh Manual of Analytical Methods volume 1 t/m 7.

Een bekend volume lucht wordt met behulp van een "personal air sampler" via een geschikt membraanfilter (b.v. cellulose of polyvinylchloride) aangezogen om het chroomhoudend stof te verzamelen. De bepaling van de hoeveelheid chroom kan worden bepaald met behulp van:

1. atomaire absorptie spectrometrie (AAS);
2. inductieve gekoppeld plasma-atomaire emissie spectrometrie (ICP-AES);
3. spectrofotometrie, specifiek voor Cr (VI);
4. colorimetrie, specifiek voor Cr (VI).

In onderstaande tabel worden het bereik en de detectielimieten van de bepalingen weergegeven:

specificatie	AAS	ICP-AES	SPECTROFOTOMETRIE	COLORIMETRIE
Toepassingsgebied	Chroom- (verbindingen)	Chroom- (verbindingen)	Chroom (VI)	Chroom (VI)
Bereik	0,01-2,5 mg/m ³	0,005-2 mg/m ³	0,01-2,5 mg/m ³	0,0005-0,010 mg/m ³
Doorgeleid volume lucht	90 liter	500 liter	100 liter	600 liter
Detectie limiet	0,01 mg/10 ml	1,3 _{ng} /1 ml	0,001 µg/ml	0,05 µg/25ml
Methoden (NIOSH)	152, 173, S323, S352	351	182	319

2.2. Biologische monitoring

Er bestaan verschillende methoden voor het bepalen van Cr in biologische media, maar overeenstemming over de meest geschikte methode bestaat nog niet. Aan een kort overzicht, gegeven door Langård en Norseth (1979), is het volgende ontleend.

De traditionele colorimetrische methode maakt gebruik van een violet-complex van 1.5-diphenyl-carbazide; deze is bruikbaar voor bepaling van Cr in urine, ofschoon interferentie door andere ionen plaats kan vinden. De detectiegrens is ongeveer 3.5 ng. Deze bepaalt slechts Cr(VI). Aanbevolen door NIOSH (1975).

Vlamfotometrie, röntgen-emissiespectrografie en polarografie hebben een nog lagere detectiegrens.

Neutronenactiveringsanalyse (NAA) zou geen noemenswaardige voordelen opleveren boven de andere; De Goey en zijn groep (TNO Delft 1976) bepaalden Cr in bloed met niet-instrumentele NAA; zij vonden waarden rond 6 µg/l; destructie werd uitgevoerd met H₂SO₄/H₂O₂. Anderen vonden met niet-instrumentele NAA na destructie bij 500°C 1.6 µg/l serum. Nog weinig gegevens bestaan over toepassing van gas-vloeistofchromatografie; de detectiegrens zou liggen bij 0.01 ng.

Vlamloze atomaire absorptie spectrometrie zou een detectiegrens hebben van 12.5 ng.

Gescheiden bepaling van Cr (III) en Cr (VI) is mogelijk door een bepaling uit te voeren voor en na oxydatie van Cr (III) tot Cr (VI). Men past organische extractie toe voor concentrering van het monster.

Cr (III) is stabiel in een zuur medium en Cr (VI) in een alkalisch medium; deze eigenschappen werden door Hara (1979) gebruikt voor afzonderlijke analyse van Cr (III) en Cr (VI).

Zie ook bijlage IARC (1980).

Doordat de analytische betrouwbaarheid van de bepalingen in bloed, weefsel en urine aanzienlijk verbeterd is in de laatste jaren, dienen gegevens van voor 1970 met terughoudendheid gebruikt te worden. De verbeterde analysemethoden leiden meestal tot lagere gehalten dan eertijds.

3. GRENSWAARDEN IN NEDERLAND EN ANDERE LANDEN

De volgende tabel geeft een overzicht van enkele MAC-waarden:

land	jaar	MAC in $\mu\text{g Cr}/\text{m}^3$	bron
Nederland	1985	- chromaten (enkele oplosbare zouten) 50	Arbeidsinspectie P no. 145
		- chroom en oplosbare zouten 500	
		- chroomzuur en chromaten 50	
VS-ACGIH	1985/	- chroommetaal 500	TLV for chem. Substance ACGIH
	1986	- Cr (II) verbindingen 500	
		- Cr(III) verbindingen 500	
		- Cr (VI) verbindingen, oplosbare verbindingen 50	
		- niet oplosbare Cr (VI)-verbindingen 50,	
		carcinogenengroep A _{1a} .	
VS-NIOSH (aanbevolen)	1978	- chromiet erts (chromaat) carcinogenen groep A _{1a} .	US Dept. of Health and Human Services
		- carcinogene Cr (VI)-verbindingen 1	
		- niet carcinogene Cr (VI)-verbindingen 25, met een ceiling van 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (15 min.)	
BRD	1980	- CR (III) zout van Cr (VI) zuur carcinogenengroep A2	DFG Max. Arbeitsplatz Konzentrationen
		- Cr (VI) trioxyde 100, carcinogenengroep B	
		TRK* = 100 $\mu\text{g CR (VI)}/\text{m}^3$	Zober 1982

*TRK: Richtlinienkonzentration

4. KINETIEK

4.1. Opname

4.1.1. Via inademing

Hierover bestaan weinig onderzoekgegevens. Daar het in de regel gaat om inademing van stof, zijn globaal de geldende regels voor depositie en retentie in afhankelijkheid van deeltjesgrootte-verdeling toepasbaar. De resorptie wordt grotendeels bepaald door de oplosbaarheid in water. Kleine deeltjes worden relatief beter geresorbeerd, gezien de grotere oppervlakte/massa-verhouding. De hoge Cr-concentraties gevonden in de long van blootgestelde werknemers tonen aan dat op zijn minst een gedeelte van het ingeademde Cr in de longen achterblijft.

Daar Cr(VI)(-verbindingen) in het algemeen beter oplosbaar zijn dan Cr(III)(-verbindingen) kan men verwachten dat relatief meer Cr(III) dan Cr(VI) in de longen achterblijft, althans bij gelijke expositie-intensiteit en -duur (Langård en Norseth, 1979). Uit onderzoek van Langård et al. (1978) bij ratten blootgesteld aan zink-chromaat (Cr(VI)) bleek dat het opgeloste Cr(VI) werd geresorbeerd en verder getransporteerd naar de erythrocyten, voordat reductie tot Cr(III) plaatsvindt: 2x8 ratten 6 u/dag - 4 dagen blootgesteld aan ongeveer 8 mg/m³ Zn chromaat (ongeveer 1.5 mg Cr/m³), bij expositie overdag, en ongeveer 10 mg Zn chromaat/m³ (ongeveer 2 mg Cr/m³), indien de expositie 's nachts plaatsvond; 99% met diameter < 5 µm. Dit gaf aanleiding tot verhoging van het Cr-gehalte in bloed en faeces en vooral in de urine; er bleek geen noemenswaardig verschil tussen expositie overdag en 's nachts. De auteurs gebruikten Zn-chromaat, identiek met het zinkgeelpigment; zij betitelden dit als 'oplosbaar' chromaat, hoewel algemeen Zn-chromaat als water-onoplosbaar wordt beschouwd (zie 1.1.). Gylseth et al. (1977) onderzochten lassers, werkzaam aan roestvrij staal (RVS)-constructiewerk (18-26% Cr); er bestond een duidelijke relatie tussen de concentraties in de lucht en die in de urine: met 50 µg Cr/m³ kwam overeen ongeveer 40 µg Cr/l urine; Mutti et al. (1979) vonden echter 10-20 µg/l bij gelijke expositie.

Volgens Vokal et al. (1975) bedroeg het dagelijkse aanbod (intake) via de luchtwegen bij de algemene bevolking ongeveer 1 µg; het Cr-gehalte in de longen zou toenemen met de leeftijd, en niet gecorreleerd zijn aan dat in andere organen.

Kalliomäki et al. (1981) toonden aan dat bij rokende MMA-lassers tweemaal zoveel in de urine gevonden werd als bij niet-rokende lassers; dit verschil kan berusten op: 1) Cr-gehalte in de tabak (relatief gering t.o.v. lasrook); 2) verminderde eliminatie uit de luchtwegen; 3) extra opname via fingershunt.

4.1.2. Via ingestie

Hierbij dient onderscheid gemaakt te worden tussen Cr als essentieel element en Cr als toxisch element.

Cr(III) als essentieel element komt voor in de Glucose-Tolerantie-Factor (GTF). Het is bekend dat Cr slecht vanuit de voeding wordt geresorbeerd. Volgens NRC (1974) zou echter ongeveer 25% van de GTF

geresorbeerd worden. Volgens Doisy et al. (1976) wordt Cr(VI) in de darm tot Cr(III) gereduceerd; zij vonden voor gelabeld CrCl_3 bij proefpersonen een resorptie van 0.69%; verhoogde resorptie werd slechts bij diabetici waargenomen. Volgens Mertz (1979) zou de dagelijkse behoefte 50-200 μg Cr zijn.

Volgens Donaldson en Barreras (1966) wordt de resorptie van Cr(III) sterk beïnvloed door de zuurgraad van het maagsap: bij lage pH zou Cr(VI) tot Cr(III) gereduceerd worden. Bij opname van gelabeld Na-chromaat of Cr(III)-chloride door proefpersonen werd bijna alle Cr^{51} in de faeces (90%) en slechts 2% in de urine teruggevonden, maar indien Na-chromaat direct in het jejunum gebracht werd, vond sterkere resorptie plaats (57% in faeces, 11% in urine); patiënten met perniciëuse anaemie en achloorhydrie resorbeerden ook meer. Het bleek dat zuur maagsap Cr(VI) reduceerde tot Cr(III), wat de resorptie met een factor 5 deed afnemen.

Langård en Norseth (1979) maakten de volgende berekening: indien de orale opname 30-100 $\mu\text{g}/\text{dag}$ en de concentratie in de urine 2-10 $\mu\text{g}/\text{l}$ bedragen, dan zal de resorptie neerkomen op ongeveer 10%; dit t.o.v. de bovengenoemde getallen hoge percentage berust met name op de sterkere resorptie van de GTF.

Over de intestinale resorptie van toxische chromaten uit de sfeer van het beroep bestaan geen gegevens; deze zal waarschijnlijk sterk afhankelijk zijn van de oplosbaarheid en van de stabiliteit in zuur (maagsap)-milieu. In de praktijk zal de resorptie vermoedelijk neerkomen op 1 à 2%.

4.1.3. Via de huid

Oplosbare Cr(VI)-verbindingen kunnen via de huid geresorbeerd worden. Baranowska-Dutkiewicz (1981) onderzocht de resorptie van Na-chromaat bij 7 proefpersonen: oplossingen van 0.01, 0.1 en 0.2 molair (0.52, 5.20 en 10.40 g Cr/l) werden op de huid van de onderarm gebracht, en het Cr-gehalte in de oplossingen werd na 15, 30 en 60 minuten weer gemeten. De resorptie bedroeg voor de drie oplossingen respectievelijk 1.1, 6.5 en 10.0 μg Cr/ cm^2/u ; de procentuele resorptie bedroeg bij 0.01 en 0.2 molair respectievelijk 7.7-23% en 3.4-10.6%. De snelheid van opname nam af met de tijdsduur van blootstelling.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over opname van Cr(III)-verbindingen via de huid; gezien de in het algemeen lagere oplosbaarheid zal deze waarschijnlijk lager zijn dan voor Cr(VI)-verbindingen.

4.2. Transport en distributie

Cr wordt via het bloed getransporteerd, waarbij onderscheid gemeekt moet worden tussen twee compartimenten: plasma/serum (I) en rode bloedlichaampjes (II). Volgens Doisy et al (1976) circuleren in I twee vormen van Cr: (a) Cr (vermoedelijk Cr(III)) gebonden aan transferrine en de β - globulinefractie, én (b) Cr gebonden aan de GTF; de totale concentratie in I zou 1-5 $\mu\text{g}/\text{l}$ bedragen. Voor II vond Holland (1979) in menselijke erythrocyten weer twee vormen: (a) gebonden aan macromoleculen, o.a. haemoglobine (aan de β -keten) en (b) gebonden aan laagmoleculair-gewicht moleculen. Zowel IIa als IIb komen vrij uit de cel. Cr^{51} wordt in de kliniek toegepast voor het merken van erythrocyten (bij o.a. de bepaling van de levensduur van erythrocyten) en van

plasmaproteïnen (Gray en Sterling 1950); de halfwaardetijd van Cr in bloed is 26.5 dagen. Het in de erythrocyten gevonden Cr is waarschijnlijk afkomstig van Cr(VI) dat na reductie tot Cr(III) gebonden wordt (zie 4.3.). Yonaha (1980) stelde dat Cr(III) via SH-groepen aan de eiwitten gebonden werd.

Volgens het overzicht van Langård en Norseth (1979) zou bij niet-beroepshalve blootgestelden het Cr-gehalte in totaal bloed 20-30 µg/l bedragen, waarvan ongeveer 50% in de erythrocyten; bij blootstelling in het beroep neemt vooral het gehalte in de erythrocyten toe. Met moderne methoden worden lagere gehalten gevonden: totaal bloed 0.5-3µg/l, serum < 0.2 µg/l.

Bij blootstelling in het beroep dienen vooral de erythrocyten als transportmedium voor Cr(VI)-verbindingen en het plasma voor Cr(III)-verbindingen.

Volgens Doisy et al. (1976) zou anorgan. Cr. niet in belangrijke mate de placenta passeren, maar wel Cr gebonden aan de GTF. Zwangeren hebben in het algemeen een lager Cr-gehalte in plasma dan niet-zwangeren. Ondanks de geringe passage door de placenta kunnen Cr(VI)-verbindingen toch wel de placenta passeren, en op deze wijze tot embryotoxiciteit aanleiding geven, althans in dierproeven.

Dierexperimenteel blijkt dat de distributie van Cr afhankelijk is van het type Cr-verbinding. Alle verbindingen, met uitzondering van chromaten verdwijnen snel uit de bloedbaan. Cr wordt in een aantal organen opgeslagen: RES (reticulo-endotheliaal systeem, lever, milt, beenmerg); echter Cr-GTF wordt vooral verdeeld over lever, uterus en nier (Langård en Norseth 1976).

Jain et al. (1981) bestudeerden in ratten de kinetiek van Cr⁵¹(VI); 50-100% van het CR in de lever was uitwisselbaar, terwijl dit voor Cr in de pancreas maar voor 34% het geval was; ook was de radioactiviteit in de nier groot.

Teroaka et al. (1978) onderzochten het Cr-gehalte in organen van overleden werknemers; de volgende gehalten (mg/kg droog gewicht) werden gevonden:

	lever	nier	long + hilusklieren	milt	hart
controles (n=6)	0.84	0.53	1.50	0.68	1.40
verchromer (n=1, 70 jr)	<u>3.20</u>	0.82	<u>1400.00</u>	4.20	1.50
vliegtuigschilder (n=1, 45 jr)	0.41	0.61	<u>12.00</u>	0.71	0.58
metselaar (n=1, 63 jr)	0.43	0.19	<u>2.30</u>	0.82	0.20

Hieruit blijkt dat vooral de longen en hilusklieren na blootstelling in het beroep veel Cr bevatten, en daarnaast vooral de lever en milt. Bij andere Cr-werkers bleek ook het Cr-gehalte in de hilusklieren verhoogd te zijn. Volgens Langård en Norseth (1979) zou bij niet-beroepshalve blootgestelde personen het Cr-gehalte in haar liggen tussen 0.2 en 2.0 mg/kg. De weefselconcentraties bij niet-blootgestelden namen met de leeftijd af.

4.3. Biotransformatie en binding

Patty (1981) verschaftte de volgende gegevens: Cr als essentieel element verbindt zich met een aantal biologische stoffen; dit is tevens de basis voor de distributie van Cr over het lichaam; van belang zijn bijv. pyrofosfaat, methionine, serine, glycine, leucine, lysine, proline.

Alleen Cr III verbindt zich ook aan eiwitten, waarbij zeer stabiele complexen worden gevonden (hiervan wordt gebruik gemaakt bij het looien van leer). Chromaten (Cr VI) moeten eerst tot Cr III gereduceerd worden om een biologische werking uit te kunnen oefenen.

Een aantal enzymen is voor hun activiteit afhankelijk van de aanwezigheid van Cr (III), bijv. fosfoglucomutase, cytochroom C-reductase. Het is eveneens bekend dat Cr(III), en niet Cr(VI) een neerslag vormt met zuiver RNA en DNA bij pH = 7.

4.4. Uitscheiding en halfwaardetijden

Cr geresorbeerd na orale toediening blijkt vooral via de nieren uitgescheiden te worden, 3 tot 50 µg/24 u; het is niet bekend hoeveel hiervan terug te voeren is op opname van anorg. Cr of van Cr-GTF (Doisy et al. 1976). Langård en Norseth (1979) verschaften in hun overzicht de volgende informatie: Cr in weefsel wordt slechts als Cr(III) gevonden; daardoor zou uitscheiding met de urine ook als Cr(III) plaatsvinden. Het is gebleken dat ongeveer 60% van Cr vanuit het glomerulusultra-filtraat in de tubuli werd teruggeresorbeerd. Wu en Wada (1981) vonden in urine van niet-beroepshalve blootgestelde personen Cr gebonden aan een laagmoleculaire stof, die te vergelijken was met die gevonden in organen van konijnen; de Cr-binding was afhankelijk van temperatuur en pH; men vermoedde ook weer dat het hier Cr(III) betrof.

Volgens Langård en Norseth (1979) is de uitscheiding met de faeces zeer klein. In dierexperimenten werd na i.v. injectie 2%, resp. minder dan 2% binnen 8 u, resp. 4 dagen in de faeces teruggevonden; de plaats van uitscheiding naar het maagdarmkanaal was niet bekend. De concentratie van Cr in faeces is zeer variabel; de grootste bron vormen onoplosbare oraal opgenomen verbindingen.

De eliminatie van Cr, bepaald via "whole body counting"-technieken, verloopt multi-exponentieel. Mertz et al. (1965) vonden bij ratten na subcutane injectie van gelabeld Cr(III)Cl₃.6H₂O drie componenten, met $T_{1/2} = 0.5, 5.9$ en 83.4 dagen. Mutti et al. (1979b) bestudeerden de kinetiek na s.c. injectie met gelabeld K-bichroomaat (Cr VI); het meeste Cr was in bloed aanwezig in de erythrocyten, met een $T_{1/2} = 22$ u; 48 u na de injectie werd de hoogste concentratie in de nier gevonden, en wel in de nierschors. Er bestond een lineair verband tussen het Cr-gehalte in de nierschors en de uitgescheiden fractie van het metaal bij herhaalde s.c. injectie (met een regressievergelijking y (fractie) = $0.657 + 0.435 \times (\text{Cr-cortex})$). Dit wijst erop dat bij toenemende concentratie in de nierschors de terugresorptie progressief geremd wordt door accumulatie in de nier.

Tossavainen et al. (1980) bestudeerden bij 4 RVS-lassers de $T_{1/2}$ voor Cr in de urine: berekend volgens een (lineair) één-compartimenten model kwamen zij tot een schatting van 15-41 u; de CrU concentraties bedroegen per persoon 8 tot 85 µg/g creatinine, gem. over een werkweek en afgenomen steeds op 7, 11 en 16 uur; de concentraties in de inademiingslucht (pers. sampling) bedroegen gem. 0.02 tot 0.30 mg/m³.

Dit lineaire model verklaarde ongeveer 80% van de variantie in CrU.

4.5. Biologische monitoring

Schatten van de blootstelling door bepalen van Cr-gehaltenes in biologische media zal in principe alleen kunnen plaatsvinden t.a.v. oplosbare Cr-verbindingen. Hiervoor komt allereerst de meting van het Cr-gehalte in de urine (CrU) in aanmerking; veel minder inzicht bestaat er in het meten van het Cr-gehalte in bloed (CrB) of haar (CrH).

4.5.1. Biologische monitoring via bepaling van Cr in urine

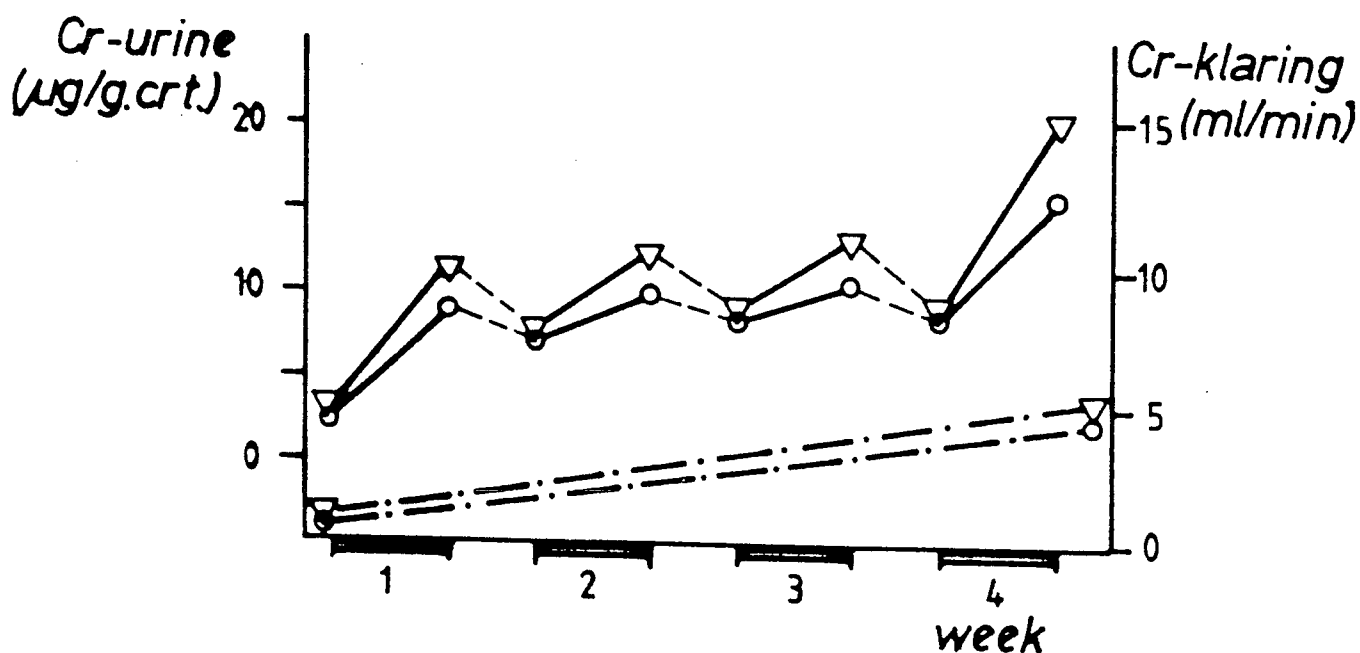
Bragt (1981) besprak recent deze mogelijkheid voor biologische monitoring bij expositie in het beroep. In tabel 1 zijn literatuurgegevens samengevat. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het gehalte aan Cr in de urine een redelijk goed beeld geeft van recente blootstelling aan oplosbare Cr-verbindingen. Volgens Tola et al. (1977) nam CrU reeds toe 3 uur na het begin der expositie. Met name de toename in CrU (Δ CrU) over de dag blijkt een goede maat voor de mate van blootstelling op die dag; dit betekent dat twee maal per dag bemonsterd dient te worden; Δ CrU bleek beter gecorreleerd te zijn met de concentratie oplosbaar Cr in de lucht (personal sampling) dan CrU alleen. De regressielijn was: Δ CrU ($\mu\text{g/g creat.}$) = $-3.10 + 201.6 \text{ Cr in lucht (oplosbaar, mg/m}^3\text{)}$; $r = 0.95$. Dit wil zeggen dat bij expositie boven 50 μg oplosbaar Cr/m³ - gem. over 8 u CrU groter zal zijn dan 7 μg Cr/g creat. (of CrU = 30 $\mu\text{g/g creat. eind werkdag}$). Bij dit onderzoek bij lassers betrof het in water oplosbare Cr-gehalte in de lucht meestal > 50% van het totaal Cr-gehalte bij lassen met beklede electrodes, maar bij inert-gas lassen < 10%.

Tossavaïnen et al. (1980) vonden een $T_{1/2}$ voor CrU van 15-41 u bij 4 lassers en 4 verchromers in een lineair één-compartiment model. Dit wijst op een verhoging van CrU in de loop van een werkweek. Deze verhoging is afhankelijk van de mate van blootstelling én van de interne Cr-belasting van de persoon zelf. Dit geldt - voorzover bekend - alleen t.a.v. expositie aan wateroplosbare Cr-verbindingen. Mutti et al. (1979 a) onderzochten twee groepen lassers, gem. 40 (25-75) jr; als lassers werkzaam gem. 18.9 (2-40) jr, sterke expositie aan Cr gem. 9 mnd (≤ 2 jr), $n = 8$ en 6, die verschilden in interne Cr-belasting (van de nieren): deze laatste werd indirect gemeten via de Cr-klaring. Personen met een hogere Cr-belasting (Cr-klaring > 10 ml/min) hadden een grotere Δ CrU dan personen met een Cr-klaring < 5 ml/min, bij dezelfde concentratie oplosbaar Cr in lucht. Zij vonden voor personen met Cr-klaring > 10 ml/min de volgende regressievergelijking:

$y = 0.198x + 2.269$, waarbij $y = \text{CrU in } \mu\text{g/g creatinine}$ en $x = \text{wateroplosbaar Cr in } \mu\text{g/m}^3$; voor de groep met Cr-klaring 5 ml echter: $y = 0.086x + 0.034$. Dit houdt in dat in de eerste groep de ochtend-CrU hoger was dan in de tweede groep bij gelijke Cr in lucht. Voorts₃ betekent het dat bij een tgg van 50 μg Cr (water-oplosbaar) /m³ de Δ CrU ligt tussen 4 $\mu\text{g/g creat.}$ en 12 $\mu\text{g Cr/g creat.}$, wat goed overeenstemt met de waarde 7 $\mu\text{g Cr/g creat.}$ zoals gevonden door Tola et al. (1977). Het optreden van een verhoging van CrU en/of interne Cr-belasting werd door Mutti et al. (1979) ook aangetoond bij twee lassers (31 en 33 jr) die gedurende een maand geobserveerd werden en voordien niet aan Cr waren geëxponeerd; de Cr-klaring gedurende een maand is weergegeven in Fig. 1.

Weekgemiddelde wateroplosbare
Cr in lucht conc. (mg / m³)

▽ 0,074	0,020	0,020	0,084
○ 0,070	0,016	0,017	0,075



Figuur 1. Toename van CrU-concentratie bij twee proefpersonen gedurende 4 weken blootgesteld aan oplosbare Cr-verbindingen. Urinemonsters werden genomen bij het begin (maandag) en aan het eind (vrijdag) van de werkweek. Bij het begin en aan het eind van de proef werd de Cr-klaring ook gemeten (-.-.-).
Overgenomen uit Mutti et al (1979)

Dit werd tevens door Tola et al. (1977) gevonden. In Fig. 2 wordt gedemonstreerd dat een daling optreedt van CrU tijdens het weekend en zelfs ook tussen eind-werkdag en vóór het werk de volgende ochtend. Uit deze gegevens volgt dat voor schatting der blootstelling in het beroep biologische monitoring via CrU aan het einde der werkdag aan het eind van de werkweek moet plaatsvinden.

Om te zien of er verhoogde blootstelling aan wateroplosbaar anorg. Cr aanwezig is, dient men inzicht te hebben in het CrU-gehalte bij niet-beroepshalve blootgestelde personen; deze hangt af van de analytische betrouwbaarheid en van het criterium voor "normale" blootstelling. De volgende gegevens lijken hier van belang:

- Het Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften (1974) in West-Duitsland noemt als bovengrens van "normaal" 10 µg Cr/l, bepaald volg. AAS.
- Gylseth et al. (1977) vonden gemiddeld 8.8 µg Cr/l, met als 95%-betrouwbaarheidsinterval 4.8-12.8 µg Cr/l en steeds lager dan 15 µg/l bij "normale" personen. De monsters werden voorbehandeld met HNO₃ (lage temperatuur natte verassing) en gemeten met AAS.
- Völkl (1971) vond met vlam-AAS gem. 13 µg Cr/24 u met een spreiding van 4-24 µg.
- Doisy et al. (1976) gaven echter op 3-50 µg/24 u; zij gaven te kennen dat zij niet wisten in hoeverre dit berustte op opname van anorg. Cr of van GTF-Cr.
- NRC (1974) vermeldde dat in de literatuur waarden genoemd worden van "niet-aantoonbaar" (uit 1971) tot 860 µg/l (uit 1962); de NRC beschouwde het genoemde onderzoek van Gylseth et al. (1977) als betrouwbaar. Zeer hoge Cr-uitscheiding zou kunnen optreden bij insuline-afhankelijke diabetes.

Bij biologische monitoring op basis van CrU is het van belang met het volgende rekening te houden:

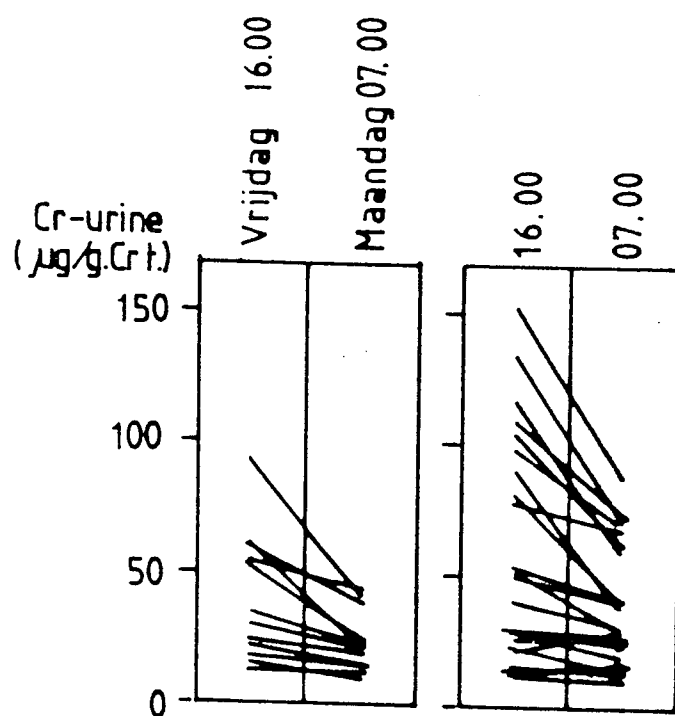
1. de grote kans op contaminatie bij de monstername
2. bij rokers wellicht relatief hogere uitscheiding dan bij niet-rokers.

4.5.2. Biologische monitoring via het Cr-gehalte in rode bloedlichaampjes

Bij blootstelling aan water oplosbaar Cr wordt in het bloed opgenomen Cr via de rode bloedlichaampjes getransporteerd. De concentratie van Cr in de erythrocyten wordt mede bepaald door leeftijd van de erythrocyten, daar diffundeerbaar Cr(VI) intracellulair gereduceerd wordt tot niet-diffundeerbaar Cr(III). Over biologische monitoring op basis van het Cr-gehalte in rode bloedlichaampjes bestaat nog zeer weinig informatie. Bij eenmalige kortdurende expositie aan chromaten is vooral meting van de concentratie in totaal bloed aangewezen; omdat Cr(VI) sterk aan de erythrocyten gebonden wordt, blijft het nog 100-120 dagen hierin circuleren.

4.5.3. Biologische monitoring via het Cr-gehalte in haar (CrH)

Volgens Langård en Norseth (1979) zou menselijk haar hoge concentraties Cr bevatten: waarden van 200 tot 2000 µg Cr/kg zijn vermeld. Hambidge et al. (1972 A en B) verrichtten een uitgebreid onderzoek. Voor en na wassen (hexaan-ethanol) vonden zij in 12 monsters gem. 337, resp. 229 µg/kg, een "verlies" van gem. 29%. Het Cr-gehalte bleek niet afhankelijk te zijn van de duur waarover de persoon blootgesteld was, omdat over een lengte van 20 cm (d.i. ongeveer 2 jaar groei) bij



Figuur 2. Het verloop van Cr in urine uitscheiding gedurende het weekeinde (links) en gedurende twee opvolgende dagen (rechts). Tola et al (1977).

vrouwen de concentratie nauwelijks toenam; dit houdt in dat het Cr in haargehalte nauwelijks werd bepaald door externe blootstelling vanuit de omgeving. Wel bestonden er grote variaties in CrH op verschillende plaatsen in het haar gemeten, maar een systematiek ontbrak; de lage gehalten zouden perioden van Cr-deficiëntie kunnen aanduiden.

4.5.4. Biologische monitoring van het Cr-gehalte in neusslijmvliezen

Bertolero et al. (1981) bestudeerden in Italië het Cr-gehalte van het neusslijmvlies van 15 werknemers blootgesteld aan anorg. Cr (chromoerts en zeer fijn verdeeld ferrochrom, Cr(VI)); zij relateerden dit aan het Cr-gehalte in de lucht: tot 36.4 mg totaal stof/m³ (tot 4.1 mg Cr/m³); vijf controlepersonen waren blootgesteld aan 3.5 mg stof/m³ (< 0.001 mg Cr/m³). Uitgesloten waren personen met corrosie van de mucosa en met orthoergische of allergische dermatitis; de onderzochten vormden dus een geselecteerde groep. Het Cr-gehalte in het neusslijmvlies bedroeg 254 + 183 µg/kg (90-457) bij de 5 controles en 1450 + 1578 µg/kg (225-5840) bij de 15 geëxponeerden; dit wijst op zeer scheve verdelingen; het geom. gem. werd berekend op resp. 204 en 921 µg Cr/kg.

Er bestond een lineaire regressie tussen beide gehalten:

Cr-neus (µg/kg) = 34,7 + 1117.6 Cr-lucht mg/m³, met een r = 0.9; de scheve verdeling doet echter aan de zeggingskracht van de regressielijn twijfelen; de punten in hun figuur aangegeven kloppen niet geheel met de in hun tabel weergegeven gegevens. Bovendien waren er aanwijzingen voor een positieve samenhang tussen log Cr-neus en het aantal jaren expositie, met hoge waarden na 13 jr blootstelling. Dit duidt op accumulatie in het neusslijmvlies.

Behalve de reeds genoemde bezwaren tegen de verwerking der gegevens, is ook niet nagegaan of al het in stof gemeten Cr behoorde tot de onoplosbare verbindingen. Desalniettemin geeft dit onderzoek wel duidelijke aanwijzingen dat er een positief verband bestaat tussen het Cr-gehalte in neusslijmvlies en de mate en duur der expositie.

4.5.5. Biologische monitoring van de body burden

Er zijn enkele methoden toegepast om indirect een schatting te kunnen maken van de inwendige Cr-last. T.a.v. oplosbare Cr-verbindingen wordt verwezen naar 4.4.: de Cr-klaring geeft een indruk van het Cr-gehalte in de nierschors. T.a.v. onoplosbare Cr-verbindingen verdient vermelding een pas recent geïntroduceerde techniek, waarbij magnetisch het gehalte in de longen wordt bepaald (Koponen et al. 1981); vermoedelijk ging het hier om het Cr(III)-gehalte. Er is nog te weinig ervaring hiermee om routinematig toegepast te kunnen worden.

5. EFFECTEN

Bij bespreking van de effecten wordt de nadruk gelegd op gegevens uit onderzoek aan de mens. Dierexperimentele gegevens worden slechts ter sprake gebracht als aanvulling.

5.1. Locale effecten

5.1.1. Huid

5.1.1.1. Chroom-ulcus

Dit berust op de corrosieve werking, zowel van Cr(VI)- als Cr(III)-verbindingen: er kan een diep, rond, scherp afgegrensd ulcus ontstaan. Voorkeursplaatsen zijn: nagelwortel, vingergewrichten, huid tussen vingers, bovenkant van de hand, onderarm. De zweren zijn niet erg pijnlijk. Genezing voltrekt zich langzaam, tot over enkele maanden toe; meestal blijven littekens achter.

5.1.1.2. Acute orthoergische dermatitis

Dit komt vooral voor indien werknemers in contact komen met natte Cr(VI)-verbindingen, bij herhaald contact lijkt de incidentie af te nemen (door zorgvuldiger omgaan met Cr?).

5.1.1.3. Contact-eczeem

Dit berust op allergie. Er bestaat nog geen overeenstemming over de aard van de Cr-verbindingen die oorzakelijk een rol spelen. Volgens sommigen gaat het om alle Cr-verbindingen, volgens anderen alleen om Cr(VI)-verbindingen. Het is wel waarschijnlijk dat Cr(VI)-verbindingen een sterker sensibiliserend risico hebben dan Cr(III). Het komt volgens Langård en Norseth (1979) vooral voor in een aantal beroepen, o.a. dat van houtbewerker, metselaar, cement- en kalksteenwerker, werknemer bij fabrikage van radiotoestellen, schilder, polijster. Rogers en Burrows (1975) noemden ook dat van melkproever; Krook et al. (1977) dat van werknemer in contact met magneetbanden, en Heine en Fox (1980) noemden dat van bakker. Nater (1966) vermeldde ook fotografie, luciferfabrikage, fabrikage van explosieven met chroomgelatine, vuurwerkindustrie, rubberindustrie, productie van koelinstallaties en koelsystemen en omgaan met brandstoffen.

Ook huisvrouwen behoren tot een risicogroep. Perisic en Jovovic (1977, samenvatting) onderzochten in Joegoslavië 219 vrouwen, van wie 144 alleen huisvrouw waren, 21 schoonmaaksters en 54 combineerden het beroep van huisvrouw met andere beroepen. Van het totaal aantal gereageerden 20% positief in een allergietest: 31% van ook in beroep werkende vrouwen, 24% van de schoonmaaksters, 15% van de niet in beroep werkzame huisvrouwen. In het onderzoek van LaChapelle et al. (1980) in Frankrijk bleken K-bichroomhoudende bleekmiddelen een van de oorzaken te zijn; zij vonden dat 17 van 175 vrouwen met handeczeem positief

reageerden, waarbij 157 op een of andere wijze gebruik maakten van bleekmiddelen. Eczeem is ook bekend als gevolg van contact met leerhoudende artikelen. Rudzki en Kolowska (1979) vonden in Polen onder 250 personen met een positieve K-bichromaattest dat slechts 17.2% geen exacerbatie hadden na contact met leer.

Daar normering van het Cr-gehalte in de lucht slechts indirect ten dele kan bijdragen aan de preventie van huidaandoeningen, worden deze slechts summier in dit rapport aangeduid.

5.1.2. Neusslijmviesaanandoeningen (zie ook 5.1.3)

Reeds lang is bekend dat ulcera op en perforaties van het neustussenschot voorkomen, met name bij blootstelling aan chromaten, bichromaten (als stof) en chroomzuur (als rook). Ulcera komen meestal voor op 1.5 à 2 cm van vóór- en benedengrens van het tussenschot; uitbreiding naar achteren en naar boven kan plaatsvinden. Na perforatie van het slijmvlies verliest het kraakbeen zijn vascularisatie en begint necrose op te treden. Indien beiderzijds ulcera optreden, wordt het septum geperforeerd. Spontane genezing treedt niet op.

Bertolero et al. (1981) onderzochten in Italië 20 werknemers, blootgesteld aan zeer fijn ferrochroomstof (zie 4.5.4.); van de 15 sterk geëxponeerden waren 8 werkzaam bij de oven en 7 bij de afwerking ("finishing"). Het Cr-gehalte van de lucht lag tussen 123 en 4083 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, dat in het neusslijmvlies tussen 225 en 5840 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($\bar{x}$ = 1578 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Bij histologisch onderzoek van biopten uit het neusslijmvlies bleken er geen verschillen te bestaan tussen de beide groepen geëxponeerden t.a.v. veranderingen in het epitheel en in het subepitheliale weefsel, maar wel nam met sterkere expositie de mate van hypotrofie en sclerose van het slijmvlies toe. Jindrichova (1978) onderzocht in Tsjechoslowakije drie groepen lassers: (a) 9 personen overwegend werkend met basische elektroden, expositieduur gem. 20 jr. (b) 11 voor 50% met basische en voor 50% met Cr-rijke elektroden, expositieduur gem. 17 jr. en (c) 11 met meer dan 70% van hun tijd met Cr-rijke elektroden, expositieduur gem. 17 jr. Voorts was er een controlegroep, n=26, waarvan 5 silicose hadden. Het CrU-gehalte was niet verhoogd in (a) en (b) (waarden niet vermeld), maar (c) had een hogere uitscheiding van CrU ($122 \pm 127 \mu\text{g}/\text{l}$, scheef verdeeld). Alleen in (c) kwam bij 4 personen erosie van het neusslijmvlies voor. Seeber en Fikentscher (1980) onderzochten in de DDR na 4 jaar 16 personen uit de pigmentindustrie (basisch Zn-chroomaat) die zij ook reeds daarvoor (Seeber et al. 1976) onderzocht hadden; expositieduur 9 mnd tot 22 jr; 20 niet-blootgestelde personen dienden als controle. Er bestond een positief verband tussen slijmvliesafwijkingen en verminderd reukvermogen. In de 4 jaarsperiode trad geen verbetering op, ofschoon de expositie-intensiteit verminderd was: zij concludeerden dan ook tot irreversibiliteit. De smaakzin was niet gestoord. Door het ontbreken van meetgegevens in lucht of urine werd de expositie-afhankelijkheid niet vastgesteld, hoewel wel gesteld werd dat in 1976 de DDR-MAC ($100 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$) 200 maal overschreden was (!). Langård en Norseth (1979) vermeldten nog dat septumulceratie al kon plaatsvinden na twee weken expositie aan $1000 \mu\text{g Zn-chroomaat}/\text{m}^3$, terwijl deze nooit gevonden zou zijn bij $20\text{--}100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ -18 mnd. Dit zou een niet-nadelig-effect drempel betekenen van ongeveer $50 \mu\text{g Cr}/\text{m}^3$ bij expositie gedurende 1 1/2 jaar.

5.1.3. Luchtwegen en longen, exclusief kanker

Afwijkingen in de bovenste luchtwegen zijn herhaaldelijk aangetoond, o.a. chronische rhinitis, neusbloedingen, laryngitis, pharyngitis bij chromaatwerkers. Mancuso (1951, citaat Patty 1981) vond in de VS onder 97 chromaatwerkers bij 63% perforaties, 87% rhinitis, 42% pharyngitis, 23% laryngitis en 8% polypen en/of cysten in de neusholte. De expositie-intensiteit werd niet gemeten. Bulinska et al. (1979, samenvatting) verrichtten in Polen laryngologisch onderzoek bij 183 werknemers uit een galvanisch bedrijf; bij 39% bestond slijmvliesatrofie en bij 12% kraakbeenbeschadiging; de expositie-intensiteit werd niet vermeld.

Langård (1980a) deed in Noorwegen onderzoek bij werknemers in de ferrochroom- en ferrosilicium-productie; vanaf ongeveer 1930 tot recent werd gebruik gemaakt van open elektrische ovens. In 1975 bleken de onderhoudsmonteurs blootgesteld te zijn aan 3-24 mg/m³, terwijl dit voor ferrosilicium-ovenwerkers 3-28 mg/m³ bedroeg (deze gehalten betroffen totaal stof); ferrochroomwerkers waren blootgesteld aan 20-190 µg Cr/m³; hiervan was 11-33% water-oplosbaar, vermoedelijk vooral Cr(VI). Onderzoek werd verricht bij 140 mannen langer dan 15 jaar werkzaam, en wel: (a) 60 ferrochroomwerkers, (b) 33 ferrosiliciumwerkers en (c) 47 onderhoudsmonteurs gemiddeld 10 jaar langer blootgesteld aan (a) en (b), terwijl 25 werkers met expositie < 5 jr ter controle dienden. De gegevens kunnen als volgt samengevat worden:

expositie	ferro- chroom	ferro- silicium	onderhoud	controle
n	60	33	47	25
		in percentages		
hoest < 3 wk/jr	35	42	32	16
blijvende hoest en sputum opgeven	18	27	13	2
dyspnoe	18	39	30	0
bronchitis in jeugd	13	6	6	12
bronchitis als vol- wassene	25	45	55	16
		als percentage van verwachte waarde		
FVC	90.3±10.5TT	92.2±12.3TT	89.1±15.0TT	101.1±12.2
FEV ₁	99.1±13.8T	99.6±17.6TT	98.6±19.5TT	107 ±17.5

x P < 0.05

xx P < 0.01

Er bestond derhalve een significante daling van de longfunctie: FVC en FEV₁; versterkte daling met de leeftijd/expositieduur werd gevonden bij de onderhoudsmonteurs. Tevens bleek er bij alle drie geëxponeerde groepen een toename van de prevalentie van "Generalized Obstructive Lung Disease" (GOLD). Bij de ferrochroomwerkers bestonden geen aanwijzingen voor atypische op kanker verdachte cellen in het sputum. Het onderzoek maakt echter niet goed duidelijk in hoeverre de leeftijd (de controlegroep was significant jonger) en de expositieduur (bij c 10 jaar langer) in dit alles een rol speelden.

Bovet et al. (1977) verrichtten in Zwitserland eveneens een spirometrisch onderzoek bij 44 werknemers uit 17 verchromerijen. Ook werd het CrU-gehalte gemeten; roken had hierop geen duidelijke invloed. De groep werd voorts ingedeeld naar drie expositiegroepen op basis van CrU: laag $\text{CrU} \leq 6 \mu\text{g Cr/g creat.}$; matig $\text{CrU} = 6.1-15 \mu\text{g Cr/g creat.}$; hoog $\text{CrU} > 15 \mu\text{g creat.}$ Bij toenemende CrU daalde niet de Vit. capaciteit, maar wel de FEV_1 en $\text{FEF}_{25} - 75\%$; dit wees op een obstructieve functiestoornis.

Last et al. (1979) verrichtten een dierexperimenteel onderzoek bij ratten: expositie gedurende 24 u aan 2.65 of 9.0 mg Cr/m^3 (Na_2CrO_4 -aerosol; diameter $1-2 \mu\text{m}$). Bij de hoogste expositie werd acute beschadiging van het trachea-epitheel waargenomen; secundaire infectie trad op in necrotische gebieden.

Henderson et al. (1979) verrichtten een kortdurend inhalatie-onderzoek waarbij Syrische hamsters ($n = 32$) gedurende 30 minuten $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ aerosol (diameter $1.2 \mu\text{m}$) toegediend kregen direct onder hun neusgaten; de dieren waren niet genarcotiseerd. De concentratie was $77 \text{ mg CrCl}_3/\text{m}^3$ (25 mg Cr/m^3) of $2.8 \text{ mg CrCl}_3/\text{m}^3$ (0.9 mg Cr/m^3) en een controle; 2 uur, 1 dag, 1 week en 3 weken na de blootstelling werden de longen histologisch, biochemisch en cytologisch onderzocht. De response van de longen bleek zelfs bij de hoogste dosering minimaal te zijn. De enige veranderingen waren een toename van de zuurfosfatase- en betaglucuronidase-activiteit één dag na de blootstelling in de longlavage.

5.2. Systemische effecten

5.2.1. Acute en subacute effecten

5.2.1.1. Nier

De nier is een kritisch orgaan bij acute vergiftiging door oplosbare Cr-verbindingen. De mededeling van Langård en Norseth (1979) dat tubulaire necrose een secundair gevolg zou zijn van cardiovasculaire shock, blijkt aan twijfel onderhevig. Uit recent dierexperimenteel onderzoek (zie 4.4.) blijkt dat Cr(VI) in het ultrafiltraat in de niertubuli terug geresorbeerd wordt, afhankelijk van de Cr-concentratie in de nierschors. Volgens Franchini et al. (1978) zou een directe werking op de proximale tubuli experimenteel aangetoond zijn, althans bij acute intoxicatie. Zij dienden aan 20 ratten s.c.: $1.5 \text{ mg K-biochromaat}$ eenmalig toe ($5.3 \text{ mg Cr/kg l.g.}$); 25 ratten kregen om de dag 0.3 mg s.c. (1.1 mg Cr/kg)-8 wk. De eerste veranderingen in de eerste groep traden op in het apicale deel van de epitheelcellen van de proximale tubuli: vacuolisatie die zich uitbreidt naar de basale kant van de cel, lysozomen in verschillende stadia van fagocytose, vacuolen in mitochondriën en celnecrose. In de tweede groep werden bovendien aanwijzingen gevonden voor gestoorde tubulusfunctie (proteinurie, betaglucuronidase, lysozymurie), waarbij de betaglucuronidasewaarden vooral in het begin verhoogd waren.

Mutti et al. (1979A) onderzochten drie groepen werknemers: (a) 39 RVS-lassers, (b) 36 lassers met speciale electrodes op gepantserd staal en (c) 24 verchromers. De resultaten kunnen als volgt samengevat worden:

onderzochte groep exp. duur (jr)	expositie		aantal personen met gestoorde tubulusfunctie					
			β -glucuronidase		proteïnurie		lysozymurie	
	CrU $\mu\text{g/g creat.}$	Cr-klaring ml/min	n	%	n	%	n	%
a. 4.5+3.2	5.3+ 3.7	-	0/39	0	0/39	0	0/39	0
b. 1.0+0.4	33.3+ 6.9	8.8+3.8	8/36	22	3/30	10	0/9	0
c. 8.9+7.3	24.5+12.5	10.3+5.1	9/24	37	4/24	17	1/24	4

Hieruit blijkt dat bij RVS-lassers met gem. CrU < ongeveer 13 $\mu\text{g/g creat.}$ geen gestoorde tubulusfunctie gevonden werd (overigens slechts op basis van 39 personen, met expositie < 10 jaar). Overigens werd bij deze groep de Cr-klaring niet bepaald, wat een nadeel is, daar CrU afhankelijk van deze klaring is.

Sano en Ebihara (1979) vonden bij autopsie van 4 aan Cr blootgestelde personen celdegeneratie in de nierbuisjes, terwijl in de glomeruli zo nu en dan degeneratie optrad gepaard gaande met verdwijnen van cellen ten gevolge (evenals in de pulmonale lymphklieren) en voorts celproliferatie van de cellen van de kapsel van Bowman.

Tabel 2 geeft een overzicht van het effect van Cr op de nieren in dier-experimenten. Door Evan en Dail (1979) werd na eenmalige i.p. injectie van Nachromaat (1.5 of 3 mg Cr/kg) als volgorde in optreden van effecten vastgesteld: eerst zwelling en verdwijnen van de microvilli van tubuluscellen, daarna achtereenvolgens intracellulaire vacuolisatie, zwelling van mitochondria, cytoplasmatische destructie, desquamatie. De tubulusbeschadiging was dosis-afhankelijk.

5.2.1.2. Lever

Hierover is minder bekend dan over effecten op de nier. Sano en Ebihara (1979) vonden bij autopsie van overleden werknemers (zie ook 5.1.1.1.) chronische cholangiohepatitis met o.a. fibrose rond Glisson's kapsel, proliferatie van galgangen en leverceldegeneratie. Bij onderzoek van Cr-werkers, 30-59 jr oud (aantal?) vonden zij verhoogde waarden voor alkali fosfatase en SGOT. Het ontbreken van enkele essentiële gegevens over bijv. aard der expositie (o.a. combinatie met Ni, Mn, V, Co, Be?), en afwezigheid van statistische bewerking, maant tot voorzichtigheid bij de interpretatie van deze gegevens.

Yonaha et al. (1980) onderzochten het effect van toediening van Cr(III) en Cr(VI) (1-100 μM als Na-chromaat of Cr-chloride) op de enzymactiviteit en in rattelever microsomen: beide vormen van Cr remden de inductie van peroxydatie van lipiden door ascorbaat of NADPH. Cr, vermoedelijk als Cr(III), zou zich binden met SH-groepen. In aanwezigheid van NADPH was vooral Cr(VI) een sterke remmer. Cr(III) en Cr(VI) remden het electronentransport niet. Tandon et al. (1978) vergeleken de toxische eigenschappen van Cr(III) en Cr(VI) bij konijnen bij i.p. injectie van 2 mg Cr/kg l.g./dag, 6 wk; er ontstond congestie, focale necrose en galgangproliferatie al na wk 3, bij Cr(VI) in sterkere mate dan bij Cr(III). In beide gevallen werden ook veranderingen in diverse bloed

serum-parameters (fosfolipiden, eiwitten, ascorbinezuur, ureum) gevonden, waarbij Cr(VI) weer een sterker effect bleek te hebben dan Cr(III).

5.2.1.3. Andere orgaansystemen

Punsar et al. (1977) trachtten een verband te leggen tussen de CrU-gehalten en de prevalentie van cardiovasculaire aandoeningen bij mannelijke leden van de algemene bevolking (55-74 jr) in O- en W-Finland; de CrU-waarden waren laag (gem. ongeveer 3.5 µg/24 u), wat zou wijzen op Cr-deficiëntie. Er bleek geen verband met het voorkomen van atherosclerotische aandoeningen.

Dierexperimenteel onderzochten Graham et al. (1978) de invloed op primaire immuniteit bij muizen; i.m. toediening van 450 tot 3600 µg Cr/kg l.g. (als CrCl₃) had geen effect.

Ghafghazi et al. (1979) zagen bij subacute toediening (i.p.) van CrCl₃ aan ratten 5 of 50 mg Cr/kg l.g./dag 7-23 dagen lang, hyperglycaemie ontstaan.

5.2.2. Systemische chronische effecten

5.2.2.1. Carcinogeniteit (Zie ook bijlage IARC (1980)).

5.2.2.1.1. Longkanker

Belman (Ed) (1981) gaf de volgende tijdsorde aan voor de ontdekking van een verhoogd risico op longkanker. Ongeveer 1930: zeer suggestieve casuïstiek; 1948: eerste sterk aanwijzend epidemiologisch onderzoek; 1958: eerste aanwijzingen vanuit dierproeven; 1970: eerste bewijzen uit dierproeven. Over humane carcinogeniteit van Cr-verbindingen bestaat geen twijfel meer, hoewel nog onvoldoende vaststaat welke Cr-verbindingen zeker, welke verdacht en welke zeker/zeer waarschijnlijk niet huumaan-carcinogeen zijn.

Recente overzichten zijn gepubliceerd door Enterline (1974), Sunderman (1976), Hayes (1980), Leonard en Lauwerys (1980), Norseth (1981) en IARC (1980).

De bespreking zal per bedrijfstak geschieden, daar dit een zekere mate van inzicht biedt in de aard der verdachte verbindingen. Met name in twee takken is een verhoogde incidentie van longkanker waargenomen: chroom-chemie/pigment- én metallurgische industrie, met daarnaast nog enkele andere categorieën.

Tabel 3 geeft een overzicht van het optreden van kanker, met name longkanker in de chroomchemie (pigment)industrie, Tabel 4 idem in de metallurgische industrie.

Chroom-chemie, pigmentproductie (Tabel 3)

De eerste aanwijzingen kwamen uit Duitsland in 1911/1912 bij werknemers betrokken bij de productie van bi-chromaten; de gevallen werden echter

pas in 1932 gerapporteerd omdat deze als te zeldzaam en te geïsoleerd werden beschouwd. In 1950 zouden volgens Baetjer reeds 52 gevallen onder chromaatwerkers waargenomen zijn. Machle en Gregorius (1948, citaat Hayes 1980) vermoedden dat monochromaten de oorzaak zouden zijn van kankersterfte, op basis van onderzoek in één bedrijf waar uitsluitend gewerkt werd met bichromaat, chroomzuur en een looistof. Op 1853 man-jaar expositie werden 33 sterfgevallen waargenomen, echter geen door longkanker; op grond van o.a. het gebruik van een niet vergelijkbare controlegroep, van een proportionele sterfte-maat, het ontbreken van standaardisatie en het "gezonde werkers' effect" kan aan deze bevinding niet veel betekenis worden toegekend. Sindsdien verschenen verschillende publicaties met meer zeggingskracht. Meestal zijn hierbij echter de rookgewoontes niet in rekening gebracht.

Niet opgenomen in Tabel 3 is het onderzoek van Zober (1979), die 27 gevallen van longaandoeningen onderzocht uit 7 chroom-chemiebedrijven (Berufs Genossenschaft der Chem. Industrie, BRD); 17 van deze betroffen longkanker, waarvan 14 bij personen blootgesteld aan Cr(VI)-verbindingen (expositieduur 2-32 jr., latentietijd 10-53 jr), en 3 bij personen geëxposeerd aan Cr(III)-verbindingen; bij de 14 gevallen uit de Cr(VI)-industrie kwam bij 6 ook perforatie van het neustussenschot voor. Onder de 7 bedrijven, waaruit de 27 gevallen van longaandoeningen waren voorgekomen, kwamen 16 (8 longca) voor in één bedrijf met productie van chromaten en met expositie aan stof ontstaan tengevolge van alkalische oxydatie m.b.v. kalk. In een ander bedrijf waar legeringen gemaakt en blootstelling aan Cr(III) plaatsvond, werden 4 longaandoeningen (w.v. 3 kanker) waargenomen. De rookgewoonten waren meestal niet bekend.

Indien wij de gegevens van Tabel 3 overzien, dan blijken kwantitatieve gegevens over de expositie-intensiteit te ontbreken; wel zijn er sterke aanwijzingen dat bij toenemende intensiteit en/of duur het risico op longkanker toeneemt. Bovendien waren er ook aanwijzingen voor een verhoogd risico op neus-, maag- en prostaatkanker, zij het in de meeste er van niet significant verhoogd.

Recentelijk gaf Davies (1984) verslag van een verdere uitwerking van haar onderzoek in 1978/1979 (opgenomen in Tabel 3). Op grond hiervan concludeerde zij dat er geen aanwijzingen bestaan dat loodchromaat longkanker zou induceren. Dit berustte op een cohort onderzoek in bedrijf C. Vanaf 1929 was slechts loodchromaat geproduceerd; sinds 1970 daalde de produktie; vanaf 1950 nam de expositie tengevolge van technische maatregelen sterk af. Er bestond geen expositie aan Zn chromate. De observatieperiode liep van 1930/1940 tot 1981. Voor de verwachte sterfte geldt de landelijke sterfte. Er bleek geen oversterfte te zijn in C voor:

- alle doodsoorzaken behalve longkanker: SMR 0.83
- niet maligne ziekten ademhalingswegen: SMR 1.35, wat wijst op een matige oversterfte.

Verder onderverdeeld voor longkanker:

- <u>in dienst voor 1946</u>	n	waargenomen/verwacht	SMR (95% betrouwbaarheidsinterval)
sterk/matig geëxposeerd	33	3/1.97	1.52 (0.3-4.4)
laag	14	2/100	2.00 (0.2-7.2)
- <u>in dienst vanaf 1946-1960</u>			
- immigranten	16	0/0.27	-
- anderen, sterk/matig	67	1/2.08	0.48 (0.0-2.7)
- anderen, laag	14	1/0.32	3.13 (0.1-17.4)
- <u>na 1960</u>			
- immigranten			
sterk/matig	34	0/0.40	-
- anderen, sterk/matig	30	0/0.35	-
- anderen, laag	6	0/0.06	-
- <u>totaal</u>			
- immigranten, sterk/matig	50	0/0.67	-
- anderen, sterk/matig	130	4/4.40	0.910 (0.12-2.3)
- anderen, laag	34	3/1.38	2.17 (0.4-6.3)

(totaal 16 immigranten werden uitgesloten wegens onbekendheid met vitale status)

In bedrijf C is derhalve geen significante oversterfte aan longkanker gevonden.

De auteur vermeldt dat de meeste werknemers in Londen woonden, dat een longkankersterfte heeft 40-50% boven het landelijk gemiddelde. Dit wil zeggen dat de verwachte sterfte 40 à 50% onderschat is, en het "negatieve" resultaat sterker zou zijn dan uit de cijfers blijkt.

De auteur erkent dat het aantal personen klein is, en het 95% betrouwbaarheidsinterval groot. In 1982 was er geen sterfte.

Dit onderzoek wijst niet op een verhoogd relatief risico, maar sluit het evenmin uit, gezien het feit dat het 95% betrouwbaarheidsinterval ook hoge RR's insluit. Het onderzoek is in zoverre weinig informatief dat het zowel een niet-verhoogde als een duidelijk verhoogde kans op longkanker insluit.

Metallurgische industrie

Tabel 4 geeft een overzicht van epidemiologisch onderzoek verricht in de laatste 10 jaren. De interesse ging vooral uit naar de mogelijke carcinogeniteit van metallisch Cr⁰ en van Cr(III)-verbindingen, hoewel

bijv. bij productie van ferrochroom ook blootstelling aan Cr(VI)-verbindingen kan bestaan. Vergeleken met de gegevens uit de chroom-chemie industrie, zijn in de metallurgische industrie de aanwijzingen voor een verhoogd risico op longkanker door expositie aan Cr veel zwakker, hoewel evenmin gesproken kan worden van een steeds herhaald duidelijk negatief resultaat. Met gecombineerde blootstelling aan andere stoffen (bijv. asbest, Ni, As) moet zeker ook rekening gehouden worden.

Een aparte groep, waar juist in de laatste jaren de aandacht op gevestigd wordt, zijn de lassers-snijders-branders van roestvrijstaal (RVS). Het overigens van opzet beperkte onderzoek van Sjögren (1980) uit Zweden vond een significant verhoogde longkankersterfte. Bij RVS-lassen komt overigens ook Cr(VI) vrij, naast Ni: de expositie aan CrO₃ overschreed vaak sterk 50 µg Cr/m³, maar een deel hiervan zou Cr(III) geweest zijn. Slechts een klein aantal lassers had gewerkt met inert beschermgas; in dat geval was het Cr-in lucht gehalte 20 µg Cr/m³ (mediaan). De meeste metingen werden verricht bij TIG (Tungsten Inert Gas)-lassers, waarbij in ongeveer 1/3 der metingen het Cr in lucht gehalte 50 µg Cr/m³ overschreed. De drie gevallen van longkanker waren histologisch niet gelijk: squameus ca, niet gedifferentieerd ca en gedifferentieerd adenoca. Minder indicatief is het onderzoek van Gobbato et al. (1980) (zie Begas, 1981) uit Italië; bij 17 overleden lassers onderzochten zij histologisch de longen; 8 van hen hadden longkanker.

Polednak (1981) onderzocht de sterfte onder 1059 blanke mannelijke lassers (niet speciaal van RVS), werkzaam tussen 1943 en 1973 in drie bedrijven in de V.S.; de SMR (alle doodsoorzaken) (173 sterfgevallen waargenomen, 199 verwacht, vergeleken met landelijke gegevens) wees niet op verhoogde sterfte, maar voor longkanker was de SMR=150 (95% interval 87-240); een subgroep (n=536) was echter ook blootgesteld aan nikkel. Aanwijzingen voor matig verhoogde kankersterfte bij lassers worden in de literatuur nog al eens vermeld. Beaumont et al. (1980) gingen in de V.S. de sterfte na van 8679 leden van de metaalvakbond (lassers, scheepsfitters, ketelmakers, etc., meest blank) over 1950-1976; vergeleken met de landelijke sterfte bestond er een 40% (P < 0.01) verhoogde totale kankersterfte na 20 jr werkzaamheid. De SMR voor longkanker was 1.31 (n.s.). Zij citeerden 8 andere onderzoeken bij lassers, waaruit bleek dat de SMR voor longkanker ook van dezelfde orde van grootte was. Overigens kan men deze onderzoeken bij lassers als totale groep niet rechtstreeks in verband brengen met expositie aan Cr; slechts onderzoek bij RVS-lassers kan hierover inzicht geven.

Michel-Briand en Simonin (1977) beschreven twee gevallen van longkanker uit een verchromerij; de eerste (tevens roker, 41 jr) was aan verschillende soorten Cr-rook (oxyde) blootgesteld geweest gedurende 9 jr (gedifferentieerd squameus ca); de tweede (niet-roker, 47 jr) was geëxponeerd aan chroom-zuur gedurende 5 jr (anaplastisch ca).

Ook elders zijn enkele gevallen van longkanker waargenomen bij verchromers beneden de 40 à 50 jaar. Hoewel niet bewijzend voor een oorzaaklijk verband, doet vooral de betrekkelijk jonge leeftijd toch wel twijfelen aan afwezigheid van humane carcinogeniteit.

Pokroskaja en Shabiynina (1973, citaat Hayes 1980) onderzochten in de USSR de doodsoorzaken in een ferrochroom-bedrijf; zowel voor mannen als vrouwen bestond een verhoogd risico (RR=3.2) voor longkanker, en ook voor maag-(RR=6.6) en oesophagus-(RR=2.0)kanker (beide P < 0.05).

Axelsson en Rylander (1980a) voerden in Zweden onderzoek uit naar de

longkankersterfte onder de algemene bevolking, blootgesteld aan emissie vanuit ferrochroom-bedrijven; over 1961-1975 werden 810 gevallen geanalyseerd. Er bleek geen verhoogd risico, indien de bevolkingsdichtheid in rekening werd gebracht.

5.2.2.1.2. Kankers in andere organen

In Tabel 3 en 4 zijn reeds gegevens vermeld over sterfte door kankers in andere organen: blaas, neus, maag, prostaat en pancreas; in enkele onderzoeken bestonden zwakke aanwijzingen voor een verhoogd risico. Tola et al. (1980) verrichtten in Finland een case-control onderzoek uitgaande van personen met neus(bijholte)kanker: 145 gevallen werden gematched (andere kankers). Er kon geen verband met blootstelling aan Cr of Ni worden gelegd. Alderson et al. (1981) (zie Tabel 3) vonden een SMR=7.1 ($P < 0.005$) voor neuskankersterfte onder werknemers uit de chromaatindustrie; het betrof echter slechts één van de drie bedrijven, en het ging om slechts twee gevallen (0 verwacht) tegenover 116 gevallen van longkanker (47.96 verwacht). Het kan een toevalstreffer geweest zijn. Langård en Norseth (1975) vonden in Noorwegen één geval van prostaatkanker, één van pancreaskanker en één neusbijholtekanker onder 133 mannelijke werknemers uit een chromaatpigment-bedrijf (1953-1971). De man met neusbijholtekanker (adenoid cysteus ca) viel op: leeftijd 33 jr, en slechts 3 mnd aan het werk in 1970.

5.2.2.1.3. Mutageniteitsonderzoek

Voorals Cr(VI)-verbindingen blijken mutageen; meestal is Cr(III) negatief, al is het uiteindelijk het intracellulair ontstane Cr(III) dat als het echte mutageen beschouwd wordt. De inactiviteit van toegevoegd Cr(III) berust waarschijnlijk op de ondoorlaatbaarheid van de celmembranen.

Uit "in vitro" onderzoeken bleek dat de mutageniteit van de Cr(VI)-verbindingen verminderd werd door het microsomaal metabolisme; vermoedelijk vond er een zekere mate van overigens nog niet voldoende aange- toonde reductie plaats (Löfroth 1978). Ook werd gerapporteerd dat het metabolisme van chromaten in de levercellen afhankelijk was van de aanwezigheid van microsomen en van de enzymcofactor NADPH (Gruber et al. 1978).

Leonard en Lauwerys (1980) gaven een uitgebreid overzicht; op basis van dit overzicht is Tabel 5 samengesteld.

5.2.2.1.4. Dierexperimenteel onderzoek

Tabel 6 geeft een overzicht van dierexperimenteel onderzoek, overgenomen uit NIOSH (1975) en aangevuld met enkele recente gegevens. Intramusculaire of intrapleurale implantatie van chromiet-erts (Cr(III)) deed bij ratten verschillende soorten kankers ontstaan (1958); implantatie van Ca-chromaat veroorzaakte plaatselijk sarcomen (1959). Deze ervaringen werden later bevestigd voor diverse Cr-verbindingen,

echter niet of nauwelijks in inhalatieproeven. Alleen het onderzoek van Nettesheim et al. (1977) gaf wel een verschil te zien in het vóórkomen van longadenomen en -adenocarcinomen bij muizen die levenslang Ca-chromaat(VI)stof (13 mg/m³, 5 u/d, 5 d/wk) inhaleerden: 8/136 in geëxponeerde dieren, 2/136 in controles. Van belang is ook het onderzoek van Lane en Mass (1977), waarbij van een nieuwe techniek gebruik werd gemaakt: tracheastukken van een rat werden geïmplantéerd bij gastheer-ratten; de transplantaten werden gevuld met een agar suspensie van 2.5 mg chroom(VI) carbonyl of benzopyreen(2.5 µg) of met een mengsel van beide. Er bleek een synergisme te bestaan: het aantal tumoren nam toe, en ook traden nu vroegtijdig metastasen op. Het epitheel van de transplantaten vertoonde cytotoxische effecten (squameuse metaplasie, verlies van regelmatigheid). Het Cr(VI) carbonyl zou als initiator en als promotor werken. Op basis van de dierproeven is het niet mogelijk een dosis-responsrelatie aan te geven, laat staan een no-respons drempelwaarde. Evenmin kan met zekerheid een onderscheid gemaakt worden tussen wel en niet carcinogene verbindingen.

Door de VNCI werd recent een uitgebreid verslag toegezonden van dier-experimenteel onderzoek: Levy et al, The effects of a range of chromatecontaining materials on rat lung, december 1983, 288 pag. Voorzover bekend zijn deze gegevens nog niet in de internationale literatuur gepubliceerd. De vraag komt op in hoeverre de intratrachiale implantatietechniek extrapolatie toelaat naar de risico's bij inhalatoire blootstelling van de mens. Echter, indien voor alle verbindingen dezelfde techniek wordt toegepast, zal zeer waarschijnlijk wel een oordeel uitgesproken mogen worden omtrent het verschil in longkanker risico tussen de verschillende verbindingen.

In de resultaten valt op dat bij applicatie van verschillende vormen van chemisch dezelfde Cr-verbindingen een verschillend risico aangaven bijv. voor Zn-chromaat. De schrijvers concluderen niet dat Pb-chromaat geen longkanker doet ontstaan, maar dat "lead-chromate pigments are non carcogenic or at most have an extremely low carcogenic potential".

Ba-chromaat en Cr₂O₃ (chroomerts) zouden niet-carcinogeen zijn, maar Na-chromaat en chroomzuur (CrO₃), beide zeer sterk oplosbaar, zouden een zeer zwakke carcinogene potentie kunnen hebben. Alleen hexavalente Cr-verbindingen die matig/weinig oplosbaar zijn, bijv. Sr- en Ca-chromaat en in veel mindere mate Zn-chromaat, zijn carcinogeen. De conclusie van het rapport dat "relatively insoluble or highly soluble chromates seem unable to readily produce an intracellular critical concentration of chromate ion sufficient to induce a carcinogenic response" dient in zoverre afgezwakt te worden dat het woord "readily" een mogelijkheid overlaat.

5.2.2.1.5. Aard der carcinogene verbinding

Hayes (1980) gaf over de onderhavige problematiek een historisch overzicht. In 1951 werd gesuggereerd dat blootstelling aan chroomerts (driewaardig, onoplosbaar) longkanker zou veroorzaken (Mancuso en Hueper, citaat Hayes 1980). Volgens Grogan (1957, citaat Hayes 1980) zou Cr(III) in het lichaam getransformeerd worden in Cr(VI), maar in werkelijkheid wordt juist Cr(VI) gereduceerd tot Cr(III).

Epidemiologisch onderzoek waar uitsluitend expositie aan Cr(III) plaatsvindt, is echter niet bekend. Machle en Gregorius (1948), citaat Hayes 1980) verdachten juist chromaten als Na-chromaat, echter op basis van één onderzoek; deze hypothese is in verder onderzoek niet bevestigd. Binnen de Cr(VI)-chromaten bestaat er duidelijk onderscheid in oplosbaarheid in water en in andere stoffen. Deze eigenschap wordt nu vooral in verband gebracht met carcinogeniteit o.a. door Leonard en Lauwerys (1980). Volgens de US Public Health Service (1953, citaat Hayes 1980) zouden juist de in zuur oplosbare maar in water onoplosbare chromaten de oorzaak zijn: deze komen juist voor in het residue dat achterblijft na het roosten van erts, en dit komt als stof in de lucht terecht. Echter, bij de produktie van bichromaten zouden deze residuen nog wel aanwezig kunnen zijn, maar niet in bedrijven waar deze bichromaten uitgangspunt voor verdere synthese vormen. In dit type bedrijven (pigmentindustrie) is echter wel een verhoogd longkanker risico gevonden.

Recent onderzoek uit de chromaatpigment-industrie wijst evenzeer op het carcinogene risico van niet of weinig oplosbare chromaten, maar het onderzoek laat niet toe te concluderen tot een bepaald type chromaatpigment. In dit verband is het van belang te bedenken dat in deze bedrijven steeds zeer oplosbare Cr(VI)-chromaten als uitgangspunt dienen. Hoewel deze laatste vaak niet als carcinogeen worden beschouwd, heeft experimenteel onderzoek getoond dat oplosbare stoffen wel chromosoomaberraties en mutaties induceren, wat weer doet twifelen aan de niet-carcinogeniteit. Dat ook in Cr(VI)-verbindingen het anion mede de carcinogene potentie zou kunnen bepalen, werd gesuggereerd door het onderzoek van Davies (1978, 1979) bij 114 werknemers van één bedrijf waar uitsluitend (niet in water oplosbaar) lood-chromaat werd geproduceerd. Onder werknemers, werkzaam in 1946-1967, werd voor longkanker een SMR=0.71 (waargenomen 2, verwacht 2.83) gevonden; in twee bedrijven waar zowel Pb- als Zn-chromaat werd geproduceerd, werd wel een verhoogde longkankersterfte gevonden (Tabel 3). Overigens wil de auteur zelf deze bevinding nog niet interpreteren als een "bewijs" voor de niet-carcinogeniteit van Pb-chromaat. In het Pb-chromaat bedrijf was het aantal werknemers klein (n=114) en 53 immigranten die na 1955 gewerkt hadden konden niet opgespoord worden; de negatieve bevinding heeft vooralsnog onvoldoende zeggingskracht. Zie voorts ook Scheffert et al. 1982 (Tabel 3).

Het onderzoek van Hayes et al. (1979) (Tabel 3) in een chroom-chemiebedrijf verschaftte aanwijzingen dat een verhoogd risico op longkanker vooral optrad bij werknemers die werkzaam waren aan het "natte" einde van de productiegang, en hier waren juist de goed oplosbare chromaten(VI) aanwezig.

Hayes (1980) concludeerde dat het niet mogelijk is (een) specifieke Cr-verbinding(en) als carcinogeen te bestempelen. Men doet er verstandig aan aan te nemen dat alle Cr(VI)-verbindingen carcinogene potentie bezitten, al is er wel mede in relatie tot de oplosbaarheid verschil in potentie. Langård en Norseth (1979) en Norseth (1981) concludeerden dat er weliswaar geen onderzoek bekend is dat doorslaggevend aantoont dat niet-Cr(VI)-verbindingen carcinogeen zijn, maar evenmin kan men deze mogelijkheid uitsluiten, zeker niet indien in vitro- en in vivo-experimenteel onderzoek mede in de beschouwing betrokken wordt. Ook kan de kans op humane carcinogeniteit van het goed oplosbare chroomzuur niet uitgesloten worden.

5.2.2.2. Samenvatting: mutageniteit, carcinogeniteit (zie ook bijlage IARC 1980)

- Cr(VI) reageert gemakkelijk met nucleïnezuur, wat vermoedelijk intracellulair de reductie tot Cr(III) bevordert, wat weer leidt tot complexen met Cr(III).
- dierexperimenteel onderzoek leert:
 - er bestaan geen aanwijzingen dat een initiërende werking uitgesloten of onwaarschijnlijk geacht moet worden;
 - intermediaire Cr-houdende producten uit de chroom-chemie industrie (met name de residuen bij het roosten van erts) zijn carcinogeen;
 - Cr(III)-verbindingen bleken in enkele experimenten verdacht carcinogeen; het effect op de DNA-synthese in vitro, op chromosomenstructuur in vivo en de mutageniteit in hoge concentratie wekt verdenking;
 - de matig oplosbare Cr(VI) verbindingen zijn carcinogeen;
 - aanwijzingen dat niet of weinig oplosbare Cr(VI)-verbindingen carcinogeen zijn, zijn niet consistent en sterk, ofschoon recent onderzoek wel weer op carcinogeniteit wijst;
 - de goed oplosbare Cr(VI)-verbindingen lijken niet carcinogeen, hoewel er recent gegevens kwamen dat zij afwijkingen in de chromosomen veroorzaken en mutageen zijn in diverse tests: carcinogeniteit kan niet uitgesloten worden;
 - goede dosis-respons relaties, die extrapolatie tot de mens toelaten, zijn niet bekend;
- epidemiologisch onderzoek leert:
 - een verhoogd risico op longkanker treedt op in de chroom-chemie industrie, met name bij produktie van chromaat-pigmenten; minder sterk zijn de aanwijzingen uit de ferrochroomindustrie, baksteenindustrie, verchromerijen;
 - aanwijzingen voor een verhoogd risico op longkanker bestaan bij RVS-lasners;
 - secundair gebruik van chroompigmenten kan beschouwd worden als een risico-verhogende situatie; er zijn aanwijzingen voor een verhoogde longkankerfrequentie bij verfspuiters;
 - naast het verhoogde risico op longkanker bestaan er soms aanwijzingen voor een verhoogd risico op andere kankers, maar deze zijn nog onvoldoende om als vaststaand te gelden;
 - onderzoek uit verchromerijen wijst hetzij op afwezigheid van een risico of op langere latentietijd bij expositie aan oplosbare Cr(VI)-verbindingen;
 - er bestaan geen duidelijke aanwijzingen voor een verhoogd risico bij expositie aan Cr(III)-verbindingen, al kan zulks ook weer niet uitgesloten worden;
 - er bestaan aanwijzingen dat bij blootstelling aan chromaten het hoogste risico op longkanker optreedt in de leeftijdperiode van 50-52 jr, wat ongeveer 5 jaar eerder is dan de piek in longkanker door roken (Langård en Norseth, 1979); de latentietijd wordt geschat op gemiddeld 15-17 jaar;
- het is niet mogelijk op basis van onderzoek een expositie-respons relatie, laat staan een no-respons drempelwaarde vast te stellen, hoewel het risico met toenemende intensiteit en/of duur wel toeneemt;
- alle Cr(VI) verbindingen zijn verdacht; het risico is verhoogd bij expositie aan niet of weinig oplosbare verbindingen. T.a.v. Cr(III)-verbindingen kan men bij de huidige stand van kennis het risico niet uitsluiten.

5.2.3. Effecten op reproductie en nageslacht

Gale (1978) onderzocht het effect van CrO_3 op het nageslacht door deze stof i.v. te injecteren bij zwangere goudhamsters: 5000, 7500, 10000 en 15000 $\mu\text{g/kg}$. Hij vond dode foeten in utero en oedeem en groeivertraging bij de overlevenden. Wel moet opgemerkt worden dat de dosering zo hoog was dat waarschijnlijk reeds afwijkingen in de organen van de moeder optraden, onder andere in de nieren, zie tabel 2.

6.

RISICOGROEPEN

MAC-waarden kunnen niet dienen ter preventie van huidaandoeningen. Derhalve kan aan het bestaan van huidlaesies, atopie, overgevoeligheid voor andere stoffen geen argument ontleend worden om van risicogroepen te spreken.

Gezien het risico op chronische luchtwegaandoeningen, lijken personen met CARA een verhoogd risico te lopen; daar vanwege de carcinogene potentie van met name bepaalde Cr-verbindingen deze eigenschap de aanvaardbare blootstelling moet bepalen, gelden werknemers met CARA slechts als risicogroep voor expositie aan niet/weinig carcinogene Cr-verbindingen. Dit geldt ook voor kortdurende expositie aan alle Cr-verbindingen.

Er is - bij de huidige stand van kennis - geen reden voor vrouwen bijzondere maatregelen te nemen.

7.

LEEMTEN IN KENNIS EN GEWENST ONDERZOEK

De volgende leemtes in kennis vragen met name aandacht:

- het werkingsmechanisme voor mutageniteit/carcinogeniteit (initiator of promotor?) en dit in afhankelijkheid van de fysisch-chemische eigenschappen van Cr-verbindingen is onvoldoende bekend;
- er bestaan noch op grond van dierexperimenteel, noch op basis van epidemiologisch onderzoek goede gegevens over expositie(intensiteit, duur)-respons (t.a.v. kwaadaardige en niet-kwaadaardige effecten)-relaties en over eventuele niet-nadelig-effect drempels, en deze weer in afhankelijkheid van de fysisch-chemische eigenschappen;
- er is onvoldoende inzicht in de mate en aard van blootstelling bij diverse industriële processen: welke Cr-verbindingen (in combinatie) en welke andere metaal-verbindingen (bijv. Ni, As, Se) of andere stoffen (bijv. polynucleaire aromaten, SO₂, H₂SO₄), en in welke aggregatietoestand;
- er is onvoldoende onderzoek verricht naar mogelijke effecten op reproductie en nageslacht;

Dit alles leidt tot gewenst onderzoek:

- in vitro en in vivo onderzoek naar mechanisme en expositie respons relaties, met name t.a.v. mutageniteit/carcinogeniteit en reproductie-effecten;
- epidemiologisch onderzoek naar expositie-respons relaties;
- environmental en biologische monitoring onderzoek in de praktijk bij diverse typen blootstelling;
- onderzoek naar de retentie van Cr in de luchtwegen met behulp van moderne meetmethoden met gebruikmaking van magnetische velden; meting van Cr-gehalten in longen en hilusklieren van overleden werknemers. slechts voor als Cr(III). In de nier vindt een sterke terugresorptie

8. SAMENVATTING VAN DE BESPROKEN GEGEVENS

In deze samenvatting zullen die gegevens genoemd worden, die direct bepalend zijn voor de normstelling.

Fysisch-chemische eigenschappen van de belangrijkste Cr-verbindingen (1.1.)

		<u>oplosbaarheid in water</u>	
	goed	matig	niet/weinig
Cr(III)	Cr-acetaat Cr-sulfaat.15 H ₂ O Cr-sulfaat.18 H ₂ O		Cr-oxyde, Cr-fosfaat, Cr-sulfaat
Cr (VI)	Cr-trioxyde (Cr-zuur) Na-chromaat Na-bichromaat K-chromaat K-bichromaat NH ₄ -chromaat	Cr-chromaat zink-kalium chromaat	lood-chromaat zink-chromaat

Kinetiek

- De opname van Cr-houdend stof vindt in de industrie vooral plaats door inhalatie en eventueel door secundaire en primaire ingestie. Slecht oplosbare verbindingen blijven in de long achter. Bij RVS-lasers kwam expositie aan 50 µg Cr/m³ (vermoedelijk > 50% water-oplosbaar) overeen met ongeveer 40 µg Cr/l urine (4.1.1.).
- De resorptie in het maagdarmkanaal is slecht; reductie van Cr(VI) tot Cr(III) zou plaatsvinden in de maag bij lage pH; indien geen/weinig maagsap wordt geproduceerd neemt de resorptie van Cr(VI) toe. Bij een totaal Cr in voeding van 30-100 µg/dag zou het Cr-gehalte in de urine 2-10 µg/l bedragen, wat neerkomt op een fractionele resorptie van 10% (inclusief de Glucose Tolerantie Factor (GTF)). Voor industriële chromaten geldt bij lage pH in de maag vermoedelijk een fractionele resorptie van 1 à 2% (4.1.2.).
- Resorptie van oplosbare chromaten via de huid kan plaatsvinden (4.1.3.).
- In het bloed komt Cr in erythrocyten en in plasma voor; de halfwaardetijd is ongeveer 26 dagen. Bij niet-beroepshalve geëxponeerde personen bedraagt het gehalte in totaalbloed CrB 20-30 µg/l, waarvan 50% in de erythrocyten; bij expositie in het beroep neemt vooral het gehalte in de erythrocyten toe (4.2.).
- Cr(III) in de GTF passeert wel de placenta, maar Cr(VI) veel minder goed (4.2.).
- Bij aan Cr geëxponeerde werknemers blijkt vooral het gehalte in long en hilusklieren toe te nemen (4.2.).
- Cr(VI) kan de celmembraan passeren; het wordt dan intracellulair gereduceerd tot Cr(III), dat de membranen niet meer passeert; de biologische werking wordt door Cr(III) uitgeoefend (4.3.).
- Oraal opgenomen Cr wordt vooral door de nieren uitgescheiden; de mate hiervan wordt mede bepaald door de oplosbaarheid. In weefsels komt Cr slechts voor als Cr(III). In de nier vindt een sterke terugresorptie

plaats met stapeling in de nierschors. Uitscheiding vindt vooral via de urine en slechts in geringe mate via de faeces plaats; bij toenemende concentratie in de nierschors neemt de procentuele terugresorptie af. De halfwaardetijd voor de uitscheiding via de nier (Cr-U) is 15-41 u. (4.4.).

- Biologische monitoring in arbeidssituaties vindt vooral plaats via het bepalen van Cr-U; dit geeft dan een schatting van de recente expositie aan oplosbare Cr-verbindingen. Met name de toename van CrU gedurende de werkdag blijkt bruikbaar als maat voor³ blootstelling. Bij een Cr-gehalte in lucht van meer dan 50 $\mu\text{g Cr/m}^3$ (bij lassers, > 50% oplosbaar Cr) was de gem. toename van CrU (voor/na werk) groter dan 7 $\mu\text{g Cr/g creat}$ (bij CrU=30 $\mu\text{g/g creat}$). Er bestaat een toename van CrU in de loop van de werkweek; de toename neemt toe met expositieintensiteit en body(nier) burden. De laatste kan geschat worden via urine klaring: bij hogere nierbelasting bestaat verhoogde klaring. Bij lassers met een klaring > 10 ml/min was de toename van CrU groter dan bij personen met klaring > 5 ml/min; dit kwam er op neer dat bij expositie aan ongeveer 50 $\mu\text{g/g/m}^3$ de toename van CrU lag tussen 4 en 12 $\mu\text{g/g creat}$. Biologische monitoring dient plaats te vinden aan het einde der werkdag aan het einde der werkweek. Bij niet beroepshalve geëxponeerde personen is het CrU-gehalte meestal lager dan 10 à 15 $\mu\text{g/l}$ (4.5.1.).
- Biologische monitoring via het Cr-gehalte in bloed of haar levert betrekkelijk weinig informatie op bij beroepsarbeid (4.5.2., 4.5.3.). Wel biedt bepaling van het Cr-gehalte van het neusslijmvlies mogelijkheden, met name bij expositie aan niet/weinig oplosbare chromaten. Bij expositie tot 4 mg Cr/m³ werd in het neusslijmvlies 225-5840 $\mu\text{g/kg}$ gevonden, en bij controlepersonen geëxponeerd aan < 1 $\mu\text{g Cr/m}^3$ slechts 90-457 $\mu\text{g/kg}$ (4.5.4.).
- Een indirecte methode om de geretineerde hoeveelheid Cr in de longen te schatten is recent ontwikkeld, gebruik makend van de magnetische eigenschappen van metalen (4.5.5.).

Effecten

Huid (5.1.1.)

Dit betreft ulcus, orthoergische en allergische dermatitis. Beperking van de blootstelling op basis van het Cr in luchtgehalte zal indirect bijdragen aan het ten dele voorkómen van deze huidaandoeningen.

Neusslijmvlies (5.1.2.)

Dit betreft ulcera op en perforatie van het neustussenschot; een perforatie geneest niet spontaan. Bij onderzoek van lassers kwamen afwijkingen van het neusslijmvlies alleen voor bij hen die vaak Cr-rijke elektroden gebruikten, CrU = gem. 122 ± 127 $\mu\text{g/l}$ (scheef verdeeld). Bij aanwezigheid van slijmvliesveranderingen treedt ook verminderd reukvermogen op. Volgens sommigen zou de niet-nadelig effect drempel ongeveer 30 $\mu\text{g Cr/m}^3$ bedragen (expositie aan Zn-chromaat).

Luchtwegen - exclusief kanker (5.1.3.)

Aandoeningen der bovenste luchtwegen zijn herhaaldelijk beschreven,

hoewel er geen gegevens bestaan over de expositie-afhankelijkheid. In de ferrochroom- en ferrosilicium-industrie werd gestoorde longfunctie en "Generalized Obstructive Lung Disease" waargenomen bij langdurige (> 15 jr) expositie aan 20-190 $\mu\text{g Cr/m}^3$, waarvan 11-33% water-oplosbaar was; de expositie aan onoplosbaar Cr bedroeg dus ongeveer 10-160 $\mu\text{g Cr/m}^3$. In verchromerijen nam de invloed op de longfunctie toe bij toenemend CrU-gehalte. Uit dierexperimenten bleek dat bij hamsters blootstelling aan Cr(III) inhalatoir 25 mg Cr/m³ gedurende 30 minuten nauwelijks effect (morphologisch en biochemisch) gaf op de longen.

Nier (5.2.1.1.)

Dierexperimenteel trad bij hoge subcutane dosis gestoorde tubulusfunctie op. Bij RVS lassers werd bij gem. CrU > 13 $\mu\text{g Cr/g creat}$ een effect op de tubulusfunctie waargenomen, reeds bij expositie < 10 jr.

Lever (5.1.1.2.)

Er bestaan aanwijzingen voor het optreden van chronische cholangiohepatitis; overigens berust deze bevinding op onvoldoende deugdelijk onderzoek.

Carcinogeniteit/mutageniteit (5.2.2., met name 5.2.2.3.)

Cr(VI)-verbindingen zijn mutageen, hoewel dit in feite berust op intracellulair gevormd Cr(III); meestal zijn Cr(III)-verbindingen niet mutageen.

Dierexperimenteel onderzoek, overigens nauwelijks verricht onder respiratoire blootstelling (en dan nog bij hoge expositie-intensiteit), wijst duidelijk op carcinogeniteit, ook op afstand; dit geldt zowel voor matig oplosbare als niet of weinig oplosbare verbindingen. Er bestaan geen gegevens over expositie-respons relaties, die extrapolatie naar de mens toelaten.

Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat er sprake is van humane carcinogeniteit, en dan wel vooral of uitsluitend een verhoogd risico op longkanker. Dit treedt vooral op in de chroomchemie-industrie, en in mindere mate in de metallurgische industrie, en wellicht ook bij RVS-lassers. In verchromerijen is een verhoogd risico niet aangetoond. Het risico neemt toe zowel met de expositieintensiteit als de expositieduur. Alle Cr(VI)-verbindingen zijn verdacht, hoewel met een verhoogd carcinogene risico voor de niet/weinig/matig oplosbare verbindingen. T.a.v. de Cr(III)-verbindingen is het niet mogelijk een risico uit te sluiten. In de praktijk bestaat er overigens vaak gecombineerde expositie.

Er bestaan geen kwantitatieve gegevens over expositie-respons relaties bij de mens.

Effecten op reproductie en nageslacht (5.2.3.)

Er bestaan geen aanwijzingen voor effecten.

Risicogroepen (6.)

Wellicht bestaat er een verhoogd risico op luchtwegaandoeningen bij personen met CARA.

9. DISCUSSIE T.A.V. DE ADVIESWAARDEN

De uiteindelijk voor te stellen advieswaarde dient gedifferentieerd te worden naar (groepen van) specifieke Cr-verbindingen. Eerst wordt nagegaan op welke gronden door diverse instanties in de VS en in West-Duitsland MAC-waarden zijn voorgesteld, met hier en daar kritische opmerkingen tussen gevoegd.

Verenigde Staten

In 1973 publiceerde NIOSH een criterium-rapport over chromium = chroom (VI)trioxyde (CrO₃). Deze in water oplosbare stof werkt sterk corrosief: ulceratie van het neustussenschot zou optreden bij expositie iets boven 0.1 mg CrO₃/m³; daarom werd 100 µg CrO₃/m³ als ceiling waarde (15 min) voorgesteld. Hoewel humane carcinogeniteit bij blootstelling aan CrO₃ niet vast staat, kan de mogelijkheid hiertoe niet uitgesloten worden. Onderzoek bij werknemers die uitsluitend aan chromium waren blootgesteld, is overigens nooit verricht. Niet-nadelige effect-drempels voor chronische effecten zijn niet bekend. Om zoveel mogelijk bescherming te bieden, werd daarom 50 µg CrO₃/m³ als tgg voorgesteld.

In 1975 publiceerde NIOSH een criterium-document over chromaten [Cr(VI)]. Het rapport groepeerde Cr(VI)oxyde (CrO₃), Na-bichromaat, Na-chromaat, K-bichromaat en K-chromaat bijeen, omdat bij inhalatie gelijksoortige effecten zouden optreden, en alle stoffen oplosbaar zijn in water, ondanks het gebrek aan toxicologische gegevens per stof afzonderlijk. Deze stoffen zouden niet carcinogeen zijn (zie overigens hierboven), evenmin als (bi)chromaten van lithium, rubidium en ammonium (zie overigens Tabel 5 en Tabel 6!). Voorgesteld wordt dezelfde MAC als voor chromium (CrO₃), echter nu uitgedrukt als Cr₃, en niet als CrO₃: derhalve 25 µg Cr(VI)/m³ als tgg en 50 µg Cr(VI)/m³ als tgg - 15 min. Onder de overige (poly)chromaten [Cr(VI)] (bijv. weinig oplosbare Pb-, Zn- en Ca-chromaten en complexe mengsels van tussenprodukten) komen verschillende verbindingen voor die als sterk carcinogeen beschouwd moeten worden; er bestaan geen harde gegevens die een dezer verbindingen als duidelijk niet-carcinogeen bestempelen. Om deze reden dient de aanvaardbare blootstelling zo laag als mogelijk gesteld te worden, wat neerkomt op maximaal 1 µg Cr(VI)/m³, bepaald volgens de aangegeven methoden van monstername en analyse. Overigens is deze lage waarde een beleidsuitspraak, welke niet berust op expositie-respons gegevens.

De huidige OSHA-standard is voor alle Cr(VI)-verbindingen 10 µg Cr(VI)/m³ als tgg - 15 min en voor chromium 100 µg/m³ als tgg - 15 min.; t.a.v. de eerste waarde geldt dat de werkgever de afwezigheid van carcinogeen Cr(VI) heeft aan te tonen (NIOSH 1978).

De documentatie van ACGIH (1980) geeft de volgende verantwoording van de gedifferentieerde TLV's (zie 3.). De beschikbare gegevens zouden er op wijzen dat blootstelling aan Cr-erts carcinogeen is; hoewel de gegevens niet volledig zijn, bestaat er risico op kanker bij blootstelling aan bepaalde, met name in water onoplosbare Cr(VI)-verbindingen (ook de matig oplosbare!). Experimentele gegevens zouden er op wijzen dat deze

wel, maar de oplosbare vormen niet carcinogeen zijn (zie echter Tabel 5 en Tabel 6!). Op deze basis komt ACGIH tot de aanbeveling zoals in 3 is weergegeven. Opgemerkt wordt dat de ACGIH geen aparte waarde geeft voor CrO_3 , zoals NIOSH.

West-Duitsland

Momenteel is een nieuw voorstel in discussie. Volgens de huidige documentatie wordt de MAC voor chroomzuur-nivel op $100 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ gesteld ter voorkoming van slijmvliesaanandoeningen in de neus. Dit betreft een tijdgewogen gemiddelde waarde en niet een ceiling-waarde, zoals aanbevolen door NIOSH. Voor metallisch Cr^0 zouden onvoldoende gegevens bestaan om een MAC te onderbouwen. De Cr(VI) -chromaten, zowel de oplosbare als de niet/matig/slecht oplosbare worden als (potentieel) carcinogeen beschouwd; om deze reden wordt geen MAC voorgesteld (de TRK voor $\text{Cr(VI)}=100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Zober 1982)).

Beoordeling door de WGD

In het algemeen munten de bovengenoemde afleidingen niet uit door logisch consistente gedachtegangen. Voorgesteld wordt de ACGIH-indeling te volgen, met uitzondering van de Cr(II) -verbindingen, daar deze in de praktijk nauwelijks relevant lijken (zie 1.1.). Wel moet benadrukt worden dat deze indeling wellicht de al dan niet-carcinogene potentie te zwart-wit onderscheidt. Voldoende zekerheid over aan- of afwezigheid van een risico op carcinogeniteit bestaat niet steeds.

Chroom als metaal (Cr^0);

Er bestaat vooralsnog geen reden hiervoor een carcinogeen effect te veronderstellen. Expositie-responsgegevens bestaan niet t.a.v. Cr^0 -stof alleen. Voorgesteld wordt dezelfde waarde aan te houden als de ACGIH aangeeft: $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als tgg-8 u; een begrenzing naar boven lijkt niet nodig. De huidige Nederlandse MAC-lijst geeft hiervoor eveneens deze waarde aan.

Cr(VI) -verbindingen-oplosbaar

Dit betreft chroomzuur en $\text{Na/K/NH}_4/\text{Li/Ru-(bi)chromaat}$. Hoewel carcinogeniteit/mutageniteit niet uitgesloten kan worden, is het toch waarschijnlijk dat bij expositie aan deze stoffen alleen in de praktijk het risico zeer klein tot verwaarloosbaar is. De corrosiviteit van chroomzuur legt een beperking op aan de bovengrens. Gezien de oplosbaarheid, en derhalve de kans op resorptie via de luchtwegen, dient vooral ook gewaakt te worden voor een nephrotoxisch effect. Dierproeven (Tabel 2) zijn slechts uitgevoerd met toediening via injectie; hieraan kan geen niet-nadelig effect drempel voor de respiratoire expositie ontleend worden. Onder lassers blootgesteld aan $20\text{-}300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ met een gem. gehalte in de urine $> 13 \mu\text{g Cr/g creat.}$ bleek gestoorde tubulusfunctie op te kunnen treden; bij expositie aan ongeveer $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zou de toename van CrU per dag (einde werkweek) tussen 4 en $12 \mu\text{g Cr/g creatinine}$ liggen (of $30 \mu\text{g/g creat.}$). De CrU-concentratie bij niet-blootgestelden is meestal beneden $10 \text{ à } 15 \mu\text{g/l}$, wat overeenkomt met $7 \text{ à } 10 \mu\text{g/g creatinine}$. Voorgesteld wordt een CrU-gehalte aan het eind

van de werkweek en aan het einde van de werkdag van $20 \mu\text{g/g}$ creatinine (individuele waarde) als waarschuwingssignaal te beschouwen. Aannemend dat het Cr in lucht gehalte voor minstens 50% bestaat uit oplosbare verbindingen, leidt dit tot ongeveer $25 \mu\text{g}$ oplosbaar Cr(VI)/ m^3 als tgg-8 uur, wat neerkomt op de helft van de TLV-ACGIH, maar wat overeenkomt met de NIOSH-aanbeveling; als tgg-15 min wordt voorgesteld $50 \mu\text{g}$ oplosbaar Cr(VI)/ m^3 . Overigens moet er wel op gewezen worden dat deze afleiding berust op gegevens uit één onderzoek bij lassers. Daar opname via de huid mogelijk is, is het teken H aan de advieswaarde toegevoegd.

Cr(III)-verbindingen

Volgens tabel 5 waren verschillende mutageniteits tests negatief (CrCl₃ - Cr(NO₃)₃), maar ook enkele positief (CrCl₃ - Drosophila en humane lymphocyten). Carcinogeniteit wordt onwaarschijnlijk geacht; deze is in de praktijk hoogst waarschijnlijk verwaarloosbaar. Het is voorts bekend dat Cr(III)-verbindingen minder toxisch zijn dan de oplosbare Cr(VI)-verbindingen. Overigens bestaat er nauwelijks dierexperimenteel onderzoek met Cr(III)-verbindingen. Wel werd bij blootstelling aan $25 \text{ mg Cr(III)/m}^3$ gedurende 30 minuten nauwelijks een effect teweeg gebracht op de longen. Dit zou er op kunnen wijzen dat de NAEL bij $25000 \mu\text{g Cr(III)/m}^3$ ligt, ten minste voor een kortdurende blootstelling en t.a.v. de long als target-orgaan. Deze bevinding lijkt niet in tegenspraak met de aanbevolen TLV = $500 \mu\text{g/m}^3$ - twa 8 uur voor Cr(III)-verbindingen. Overigens berust de bevinding op slechts één experiment bij hamsters. Bij extrapolatie van dier naar mens t.a.v. locale inwerking kan met een kleine veiligheidsfactor volstaan worden.

Niet/weinig/matig oplosbare Cr(VI)-verbindingen

Dit betreft Ca-, Ba-, Pb-, Sr-, Zn-, Zn/K-chromaat. Hier is vrijwel zeker sprake van een humaan carcinogeen risico, voor een aantal verbindingen, m.n. Ca-, Sr- en Zn-chromaat. Er bestaat geen uitzicht in de expositie-responsrelaties. Het risico dient derhalve zoveel mogelijk begrensd te worden. Voorgesteld wordt de OSHA-standard van $10 \mu\text{g Cr/m}^3$ als tgg-15 min te volgen. Een kwantitatieve extrapolatie is niet mogelijk, noch vanuit dierexperimenten, noch vanuit epidemiologische gegevens. Het waarschijnlijk geachte verschil in carcinogene potentie tussen deze weinig oplosbare Cr(VI)-verbindingen kan evenmin gekwantificeerd worden. De aanname is overigens niet in tegenspraak met de bestaande dierexperimentele en epidemiologische gegevens. Aanwijzingen dat Ba- en Pb chromaat carcinogeen zijn, zijn niet sterk en consistent. Daarom wordt voorgesteld hiervoor een advieswaarde van $25 \mu\text{g Cr/m}^3$ als tgg-15 min te hanteren.

In geval van gecombineerde blootstelling aan diverse soorten Cr-verbindingen, wat in de praktijk eerder regel dan uitzondering is, is gedifferentieerde monitoring naar specifieke Cr-verbindingen gewenst. Indien dit niet plaatsvindt, moet er voorzichtigheidshalve vanuit gegaan worden dat er totale blootstelling aan Ca-, Sr-, en Zn-chromaat bestaat (advieswaarde van $10 \mu\text{g Cr/m}^3$ -15 minuten), tenzij er chemisch voldoende argumenten zijn om het tegendeel waarschijnlijk te maken. Slechts in dat laatste geval geldt de waarde als voor oplosbare chromaten aanbevolen, maar dan voor totaal Cr: $25 \mu\text{g Cr/m}^3$ als tgg-8 u.

10.

ADVIESWAARDEN

De WGD stelt de volgende advieswaarden voor bij expositie alleen aan:

Cr-metallisch:

500 $\mu\text{g Cr/m}^3$ als tgg-8 u.

Cr(VI) - oplosbare verbindingen:

25 $\mu\text{g Cr/m}^3$ als tgg-8 u. - H

50 $\mu\text{g Cr/m}^3$ als tgg-15 minuten

Cr(III)- verbindingen:

500 $\mu\text{g Cr/m}^3$ als tgg-8 u.

1000 $\mu\text{g Cr/m}^3$ als tgg-15 minuten

Cr(VI) - niet/weinig/matig oplosbare verbindingen:

voor Ca-, Sr- en Zn-chromaat: 10 $\mu\text{g Cr/m}^3$ als tgg-15 minuten

voor Pb- en Ba-chromaat: 25 $\mu\text{g Cr/m}^3$ als tgg-15minuten.

Gecombineerde blootstelling zonder differentiatie naar type

Cr-verbindingen: uitgaan van 10 $\mu\text{g Cr/m}^3$ als tgg-15 minuten, tenzij het aannemelijk gemaakt kan worden dat er grotendeels sprake is van oplosbare verbindingen; in dat geval als bij Cr(VI) - oplosbare verbindingen.

Indien bij blootstelling aan hoofdzakelijk oplosbare Cr-verbindingen het Cr-gehalte in de urine (CrU) aan het einde der werkdag aan het einde der werkweek 20 $\mu\text{g/g}$ creatinine overschrijdt, dient onderzoek ingesteld te worden naar de mate van blootstelling. Bij blootstelling aan voornamelijk onoplosbare verbindingen, moet steeds environmental monitoring geschieden.