

## ARBETE OCH HÄLSA

- 1978: 1. **Ingvar Lundberg:**  
Antimon. En litteraturstudie över medicinska och toxikologiska erfarenheter.
2. **Anders Jansson:**  
Bestämning av infångningsförmåga – punktutsug till en slagborrmaskin.
3. Exposition för xylen  
**Irma Åstrand, Jörgen Engström och Per Övrum:**  
I. Upptag, distribution och elimination hos människa  
**Jörgen Engström och Rasmus Bjurström:**  
II. Koncentration i underhudsfett  
**Francesco Gamberale, Görel Annwall och May Hultengren:**  
III. Effekter på centralnervosa funktioner.
4. **Lars Olander:**  
Dragskåp. Funktion—Installation—Handhavande
5. **Åsa Kilbom:**  
Lungfunktion och arbetsförmåga hos dammexponerade individer med och utan silikos i tidigt stadium.  
**Åsa Kilbom, Olof Vesterberg och Alf Askergrén:**  
Alfa-1-antitrypsin i serum och rökvanor hos dammexponerade individer med och utan silikos.
6. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 4. Gasbägs svetsning i aluminium och aluminiumlegeringar.  
**Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Tom Bellander och Hans Hayenhjelm:**  
I. Kartläggning av luftföroreningar.  
**Bengt Sjögren och Åke Swensson:**  
II. Medicinsk undersökning.
7. **Sven Alenius, Per Höjerdal:**  
Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga: mätmetod och resultat.
8. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 5. Svetsning i rostfritt stål med metallbägs svetsning och gasbägs svetsning.  
**Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne och Tom Bellander:**  
I. Kartläggning av luftföroreningar.  
**Bengt Sjögren och Åke Swensson:**  
II. Medicinsk undersökning av svetsare. Metallbägs svetsning i rostfritt material.
9. **Carl-Johan Göthe:**  
Fibros damm och dess biologiska effekter.
10. **Francesco Gamberale, Bengt Knave, Sven Bergström, Elisabeth Birke, Anders Iregren, Birgitta Kolmodin-Hedman och Arne Wennberg:**  
Exposition för elektriska fält.
11. **Jörgen Engström, Rasmus Bjurström, Irma Åstrand och Per Övrum:**  
Exposition för styren.  
Upptag, distribution och elimination.  
Koncentration i underhudsfett.  
**Jörgen Engström, Irma Åstrand och Ewa Wigaeus:**  
Exposition för styren i plastindustri.  
Upptag i kroppen och koncentration i underhudsfett.
12. **Sven Carlsöö, Jan-Erik Hansson och Magnus Uppsäll:**  
Optimala arbetsområden vid manövrering av handreglage.
13. **Åsa Kilbom:**  
Kliniskt-fysiologiska undersökningsmetoder vid utredning av pneumoconios
14. **Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Björn Bergström, Bengt-Olov Hallberg och Sigvard Lantz:**  
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 6. Bägs svetsning av järnvägsräler vid statens järnvägar, kartläggning av luftföroreningar.
15. **Tohr Nilsson:**  
Effekten på olika fysiologiska parametrar av manuellt arbete med arbetsobjekt placerat på olika höjd över golvet.
16. **Inger Söderberg, Berit Calissendorff, Stig Elofson, Bengt Knave och Karl Gösta Nyman:**  
Mikroskoparbete. I. Utredning av ögonbesvär hos mikroskopoperatörer på en elektronisk industri.
17. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
18. **Lars Jansson:**  
Bestämning av infångningsförmåga – Partikelstorleksfördelningar och -koncentrationer vid svetsning med och utan olika punktutsug samt funktion hos några avskiljare och ventilations-system.

### ARBETE OCH HÄLSA

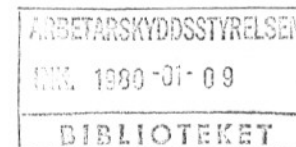
Redaktör: Nils Lundgren  
Redaktionskommitte: Francesco Gamberale, Gösta Lindstedt, Åke Swensson, Ulf Ulfvarson och Irma Åstrand

ARBETE & HÄLSA 1979:33

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

8.

KROM



000278

Porsgrunn, september 1979

Nordisk Ministerråd bevilget, etter forarbeid av en arbeidsgruppe, fra og med 1977 tilskudd til et prosjekt hvor foreliggende litteratur skulle fremskaffes og vurderes for skriving av dokumentasjonsgrunnlag for fastleggelse av yrkeshygieniske grenseverdier. For ledelse av dette arbeidet ble det nedsatt en ekspertgruppe med følgende sammensetning:

Åke Swensson, ordf.	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Stockholm
Jahn Erik Bjerk	Direktoratet for Arbeidstilsynet Oslo
Børge Fallentin	Arbeidsmiljøinstituttet Hellerup
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet København
Ulf Ulfvarsson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Stockholm
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsettingen er, med støtte i en gjennomgang og vurdering av foreliggende litteratur, om mulig å fastlegge en dose-effekt og dose-respons vurdering, som kan legges til grunn for diskusjonen om en yrkeshygienisk grenseverdi. Ekspertgruppen skal derimot ikke gi direkte forslag til en yrkeshygienisk grenseverdi.

Litteratursøkning og innsamling av materiale besørjes av sekretariatet ved dokumentalist G. Heimbürger. Sekretariatet har sitt sete ved den arbeidsmedisinske avdelingen, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Vurderingen av det innsamlede materialet og utarbeidelse av preliminare dokumentutkast, som utgjør grunnlaget for ekspertgruppens stillingtagen, utføres i de enkelte land av personer som er utpekt av de respektive lands deltagere i ekspertgruppen.

Dette dokument er utarbeidet av Sverre Langård. Vurderingen av litteraturen er gjort av Sverre Langård, Med.Drs., M.Sc.Toxicol. og Appendix II er utarbeidet av Torgrim Torgrimsen, Cand.real., begge ved Yrkesmedisinsk avdeling, Telemark Sentralsjukehus, Porsgrunn.

Biologiske konsentrasjoner er angitt i potenser av mol/l; luftkonsentrasjoner i mg/m<sup>3</sup>. I de tilfelle hvor konsentrasjonene i de refererte arbeider ikke er uttrykt i disse enheter, er de regnet om, og de opprinnelige angitte verdier og enheter i parentes.

Dokumentasjonsforslaget ble diskutert ved ekspertoergruppens møte 1979-04-19 og ble antatt etter bearbeidelse i gruppens møte 1979-08-22 i sin nåværende form.

	INNHOILDSFORTEGNELSE	Side
	BAKGRUNN	7
	FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER	8
	TOKSIKOLOGI	9
1.	METABOLSK MODELL	9
1.1.	Opptak	9
1.1.1.	Luftveiene	9
1.1.2.	Mage-tarmkanalen	9
1.1.3.	Hud	10
1.2.	Distribusjon	10
1.3.	Biotransformasjon	11
1.4.	Eliminering	11
1.4.1.	Luftveiene	11
1.4.2.	Nyrer	12
1.4.3.	Mage-tarmkanalen	12
1.4.4.	Andre utskillelsesveier	13
1.5.	Biologiske halveringstider	13
1.6.	Faktorer som påvirker den metabolske modell	13
2.	TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	14
3.	ORGANEFTEKTER	16
3.1.	Hud og konjunktiva	16
3.2.	Nervesystemet	16
3.3.	Åndedretsorganer	17
3.3.1.	Øvre luftveier	17
3.3.2.	Bronkier og lunger	17
3.4.	Mage-tarmkanalen	18
3.5.	Lever	19
3.6.	Nyrer	19
3.7.	Blod og blodformende organer	20
3.8.	Hjerte og blodkar	20
3.9.	Reproduksjonsorganer	20
3.10.	Foster	21

4.	ALLERGI	21
4.1.	Hud	21
4.2.	Åndedrettsorganer	22
5.	GENOTOKSISKE EFFEKTER	22
5.1.	Mutasjoner i modellsystemet	22
5.2.	Kromosomskader	23
6.	CANCEROGEN VIRKNING	23
6.1.	Innledning	23
6.2.	Kromater	23
6.3.	Kromtreoksyd (kromsyre)	24
6.4.	Treverdige kromforbindelser	25
7.	EKSPONERINGSINDIKATORER	25
7.1.	Luftkonsentrasjoner	25
7.2.	Biologiske indikatorer	26
8.	SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	27
8.1.	Kortvarig, høy eksponering	27
8.2.	Effekter av langvarig eksponering	28
8.2.1.	Effekter som går over	28
8.2.2.	Bestående skader	28
9.	FORSKNINGSBEHOV	29
10.	DISKUSJON OG VURDERING	30
11.	SAMMENDRAG	34
12.	SUMMARY	
13.	LITTERATURFORTEGNELSE	35
Appendix I.	Yrkeshygieniske grenseverdier i forskjellige land	47
Appendix II.	Prøvetaking og analysemetoder for krom i arbeidsluft og i biologisk materiale.	49

#### BAKGRUNN

Anvendelsesområde. Krom har et meget stort anvendelsesområde og 70-80 forskjellige yrkesgrupper kommer hyppig i kontakt med stoffet. Spormengder av krom er nærmest allestedsnærværende, noe som er av betydning for personer som har utviklet hypersensitivitetsreaksjoner for krom.

Krom inngår i en rekke metall-legeringer. Både de yrkesgruppene som produserer og som bearbeider rustfritt stål kommer derfor i kontakt med krom. Sveisere som sveiser på syrefast stål er spesielt utsatt for å bli eksponert for krom.

Kromgult og kromgrønt inngår som fargestoff i en rekke sammenhenger, bl.a. i glasuren på keramikk og stentøy og i trykkeri-industrien. Kromforbindelser benyttes også til tre-impregnering. Kromgult har i stor utstrekning vært benyttet i veimaling og benyttes i stor utstrekning til antirust-behandling av jern og stål, bl.a. på skipsplater. Både malerne, malingprodusentene og andre som kommer i kontakt med slik maling kan derfor bli eksponert for krom.

Kromforbindelser benyttes fortsatt i garve-industrien. Overflatebehandling (forkromming) av metaller er et annet viktig anvendelsesområde. I sement finnes spor av krom og dette krom representerer en av årsakene til "sement-eksem" som forekommer hyppig.

Krom er et essensielt grunnstoff for mennesket (67).

FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER (Krom metall)

Formel	Cr
Atomvekt	52.01
Smeltepunkt	1890°C
Kokepunkt	2200°C

I organiske kromforbindelser forekommer kromet med oksydastallet +3 (67). Det er gode holdepunkter for at seksverdige kromforbindelser ikke i det hele tatt kan binde seg til organiske molekyler (37,67). Metallisk krom er uløselig i vann, men kan løses i salpetersyre (HNO<sub>3</sub>) og konsentrert svovelsyre (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). De fleste uorganiske treverdige kromforbindelser er tungt løselige i vann, med unntak av kromklorid som løses i noen grad. Treverdige kromforbindelser har sterk tendens til å danne organiske og uorganiske komplekser. De seksverdige kromforbindelser (kromater) har sterkt varierende løselighetsgrad. Kaliumkromat løses meget lett i vann, blykromat og kalsiumkromat er tungtløselige, mens f.eks. sink-kromat har en løselighet som ligger mellom de nevnte. Utførlige opplysninger om uorganiske kromforbindelsers fysiske og kjemiske egenskaper kan finnes bl.a. i The chemistry of chromium, molybdenum and tungsten (85).

Omregningsfaktor: 1 µg/100 ml = 0.1923 µmol/l  
 1 µmol/l = 5.201 µg/100 ml

TOKSIKOLOGI

1. METABOLSK MODELL

1.1. Opptak

1.1.1. Luftveiene. Det foreligger bare få publikasjoner som gir et bilde av kromopptaket i luftveiene. Kromutskillelsen i urin gir en ganske god pekepinn på hvor mye krom som tas opp i lungene hos arbeidere som er eksponert både for kromsyre-aerosol (24) og for sveiserøyk ved sveising på syrefast stål (35,109). Dyreforsøk har vist at i hvert fall lettløselige kromater tas opp i vesentlig grad ved inhalasjon og at kromatene i noen grad tas opp i celler, bl.a. erythrocytter, i seksverdig form (50).

1.1.2. Mage-tarmkanalen. Det er vesentlig forskjell på graden av opptak av treverdige og seksverdige kromforbindelser (67). Det er holdepunkter for at ca. 0.5% av treverdig krom tas opp (116), mens det lenge har vært antatt at 0.5-4% krom tas opp når det gis som kromater (20). Når det gjelder seksverdig krom, tilsier nyere resultater at kromopptaket i mage-tarmkanalen er vesentlig høyere enn tidligere antatt (38,52). Det ser ut til at det prosentvise opptak er relativt likt hos dyr og mennesker. Hos mennesket varierer graden av opptak sterkt med kostholdet (20). Opptaket i mage-tarmkanalen er også sterkt avhengig av vannløseligheten for kromatet (67). For at mennesket skal få tilstrekkelig tilførsel av krom, ser det ut til at kromet må være tilstede i kosten i form av én eller flere organiske kromforbindelser (67).

1.1.3. Hud. Treverdige kromforbindelser blir tatt opp gjennom huden i bare meget liten utstrekning, mens seksverdige kromforbindelser ser ut til å bli tatt opp i noe sterkere grad. Kromopptaket i hud står sentralt i forbindelse med utviklingen av krom-allergiske hudreaksjoner, men er av liten betydning for det totale opptak av krom i kroppen (81).

1.2. Distribusjon.

Tidsstudier med intravenøs injeksjon av små doser  $^{51}\text{Cr}$ -merket  $\text{CrCl}_3$  har vist at en relativt stor andel av kromet akkumuleres i lunger, lever og nyrer og noe senere i milten (38). Bare en liten andel (omkring 20% av konsentrasjonen etter 1 time) av det treverdige kromet er igjen i blodet etter 24 timer (38). Ved intravenøs injeksjon av  $^{51}\text{Cr}$ -merket  $\text{Na}_2\text{CrO}_4$  hos rotter, viser organ-distribusjonen av kromet seg å være sterkt avhengig av dosen (48,51), jo større dose, jo mer retineres i lungene. En stor andel av kromet retineres da i lever, nyrer og milt, men akkumuleringen i milten kommer først etter noen dager. En relativt stor andel av kromet retineres i de røde blodlegemene når det er gitt i seksverdige form, mens praktisk talt ingen ting er igjen i plasma 24 timer etter intravenøs administrasjon (48,51). Treverdige kromforbindelser tas ikke opp i de røde blodlegemer (30).

Organdistribusjonen av treverdige og seksverdige kromforbindelser er derfor ikke vesentlig forskjellig, bortsett fra opptaket i røde blodlegemer. Hovedgrunnen til denne relative likhet er trolig at kromet ikke bindes til organiske molekyler annet enn i treverdige form (37,67,91), og at det seksverdige kromet reduseres til treverdige før det retineres i organene (43, 91). De treverdige krom-ionene antas å danne ko-

ordinasjons forbindelser med organiske anioner i blod (91). De treverdige kromforbindelsene antas å danne finfordelte kolloidpartikler i blod, og at disse tas opp av det retikulo-endoteliale system (43). En slik hypotese forklarer også hvorfor akkumuleringen i milten kommer sent etter intravenøs injeksjon av kromater (46); akkumuleringen følger den gradvise nedbrytningen av røde blodlegemer som inneholder treverdige krom. Forming av kolloidpartikler i blodbanen vil også kunne forklare fagocytstimeringen i lungene som har vært observert etter intravenøs injeksjon av kromater (46).

1.3. Biotransformasjon

Det kan ikke sies med sikkerhet om uorganiske, treverdige kromforbindelser som tas opp i kroppen, kan bygges inn i organiske, essensielle kromforbindelser (69). Det synes å være gode holdepunkter for at seksverdige kromforbindelser (anioner) kan passere inn og ut av celler uten energiforbruk, og at reduksjon til treverdige krom foregår intracellulært i nærvær av elektron-rike molekyler og enzymer som er nødvendig for at elektrontransportkjedene skal fungere (33,48). Etter at denne reduksjon har funnet sted, kan krom bindes til bl.a. nucleo-proteiner (117).

1.4. Eliminering

1.4.1. Luftveiene. Ingen data finnes om utskillelse via luftveiene. Det synes lite sannsynlig at slik utskillelse skjer i slik grad at det kan være av praktisk betydning for total-utskillelsen.

1.4.2. Nyrer. Hos mennesket foregår en stor del av utskillelsen gjennom nyrene (24,35,109). Det har ikke vært gjort undersøkelser som har forsøkt å dokumentere forskjeller i kromutskillelsen etter inntak eller inhalasjon av henholdsvis treverdige og seksverdige kromforbindelser.

Etter intravenøs injeksjon av  $^{51}\text{Cr}$ -merket  $\text{CrCl}_3$  hos hunder, viser det seg at det er den ikke-proteinbundne delen av plasma-kromet som skilles ut i urinen (16), og at størsteparten av kromet skilles ut gjennom urinen etter intravenøs injeksjon av spormengder  $\text{CrCl}_3$ ; etter 4 dager er ca. 40% av totaldosen utskilt med urinen (38).

Seksverdige kromforbindelser synes å ha et noe annet utskillelsesmønster. Ved intravenøs injeksjon av  $^{51}\text{Cr}$ -merket  $\text{Na}_2\text{CrO}_4$  hos rotter ble 19% og 16% utskilt over 4 dager, henholdsvis i urin og feces, når 3.5 mmol/kg ble gitt, mens de tilsvarende prosenttall var 18 og 34 når 65 mmol/kg ble gitt (46).

1.4.3. Mage-tarmkanalen. Etter intravenøs injeksjon av spordoser (eksakt dose ikke angitt)  $^{51}\text{Cr}$ -merket  $\text{CrCl}_3$  hos rotter, har det vært påvist at 2% av totaldosen var utskilt i feces i løpet av 96 timer (38). De ovenfor omtalte studier med natriumkromat (46) tilsier at kromutskillelsen med feces øker mer enn den økte dosen skulle tilsi. Dette kan skyldes levercelleskade med påfølgende "krom-lekkasje" gjennom gallen, men det er også mulig at den kapasiteten levercellene har til å redusere krom fra seksverdige til treverdige er blitt overskredet (48), slik at seksverdige krom "lekker ut" med gallen og blir utskilt med feces.

1.4.4. Andre utskillelsesveier. Ingen andre utskillelsesveier er omtalt i litteraturen.

#### 1.5. Biologiske halveringstider

"Compartment"-analyse av metabolismen av spordoser av treverdige krom har vært undersøkt hos rotter og har vist at en kan identifisere tre forskjellige utskillelseskurver med halveringstid på henholdsvis 0.5, 5.9 og 83.4 dager (68). Det har vært vist at seksverdige krom som er tatt opp og blir bundet i erythrocytter som treverdige krom, skilles ut i kroppen etter hvert som erythrocyttene brytes ned (30). Dette synes å gjelde både hos mennesket og hos dyr (30, 46). Hos rotter har dette også vært vist å være tilfelle etter inhalasjon av zink-kromat (50). Det faktum at krom binder seg sterkt til erythrocytter, benyttes i stor utstrekning for å anslå erythrocyttens levetid.

#### 1.6. Faktorer som påvirker den metabolske modell

Kromopptaket i mage-tarmkanalen avhenger i noen grad både av protein-innholdet og surhetsgraden i kosten (67). Surhetsgraden i magesaften, samt saltsyreinnholdet i denne, vil også influere på kromopptaket i tarmkanalen (20,67). Pasienter med pernisiøs anemi og achyli viser seg å ta opp mer krom fra  $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$  som er gitt per os, enn hva personer uten achyli gjør (20).

Hos mennesket har en i dag ingen holdepunkter for om det er forskjell på kromopptaket hos de to kjønn. Dyreforsøk som nylig er utført med rotter som ble eksponert for sink-kromat støv, indikerte at hunn-rottene tok opp mer krom enn hva hannene gjorde (52). Hvorvidt denne forskjellen skyldes et relativt større opptak i tarmen hos hunn-rottene, eller har andre årsaker, gir ikke denne undersøkelsen noe svar på.

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Både de cancerogene virkninger og akutte og sub-akutte toksiske virkninger av krom er av interesse å diskutere i denne forbindelse. Det synes nå klart at forklaringen til både de akutte og sub-akutte toksiske effekter og de kreftfremkallende virkninger av krom kan finnes på bakgrunn av de virkninger krom har på biokjemiske prosesser intracellulært. Teoretiske aspekter ved dette har nylig vært drøftet annensteds (46,51).

Når det gjelder seksverdig krom, er det sterke holdepunkter for at de toksiske effektene er knyttet til reduksjonen fra seksverdig til treverdig intracellulært (47). Seksverdig krom krever tre elektroner for å bli redusert til treverdig form (61). Det er gode holdepunkter for at reduksjonen av seksverdig krom foregår intracellulært (30,46,47,91). Det er mest trolig at elektronene hentes fra elektronrike molekyler, slik som reduserte glutatjon (GSH), NADH, NADPH og muligens askorbinsyre. Det er nylig blitt stadfestet at GSH og NADH er i stand til å formidle denne reduksjonen under gitte betingelser (78). Det har også vært vist at NADPH er nødvendig for at denne reduksjonen skal kunne bibringes av erytrocytter (40, 41). NADPH har også vist seg å være nødvendig for å bibringe denne reduksjonen når en har benyttet seg av mikrosomale enzymsystemer (23,60).

Glutatjon reduktasens aktivitet inhiberes av seksverdige kromforbindelser (40,124). Reduksjonen til GSH er imidlertid også koblet til oksydasjon av NADPH og NADP (79), derfor synes det sannsynlig at den inhibering av glutatjon reduktase, som forårsakes av

seksverdig krom, er en følge av den elektron-depletering som oppstår når seksverdig krom reduseres til treverdig intracellulært. Induksjon av fri superoksyd radikaler, reduksjon av det intracellulære ATP-nivå og reduksjon av fosfolipid-passasjen gjennom membraner, er blant de sannsynlige biokjemiske effekter av denne elektron-depletering.

Hvor i cellen denne intracellulære reduksjon fra seksverdig til treverdig krom finner sted, er klarlagt til en viss grad. I nærvær av elektron-donorerer som NADPH, er mikrosomal enzymer i stand til å bibringe reduksjonen (23,60). Graden av reduksjon økes når en tilfører overskudd av NADPH (33). Det er derfor sannsynlig at reduksjonen foregår bl.a. i det endoplasmiske retikulum (ER) i nærvær av NADPH og enzymer bundet til ER. Dette "mixed function oxidase system" er også knyttet til nuklearmembranen (89), hvorfor det er sannsynlig at reduksjonen også finner sted i tilknytning til denne. Det er også gode holdpunkter for at reduksjonen foregår i mitokondriene (48).

Det er sterke holdepunkter for at seksverdig krom ikke kan bindes til nukleoproteiner, mens treverdige forbindelser kan bindes (37,101,117). Treverdige kromforbindelser passerer ikke cellemembraner uten videre, mens seksverdige forbindelser passerer meget lett (30). Da den carcinogene virkning av krom trolig må ha sammenheng med krom-binding til nukleoproteiner, er det på denne bakgrunn lite trolig at inhalasjon av treverdige kromforbindelser medfører noen økt risiko for utvikling av cancer hos eksponerte (46).



3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud og konjunktiva

Selv om det i dag ikke foreligger noen studier om krom-effekter på konjunktiva, er det alminnelig kjent blant arbeidstakere som er eksponert for kromat-støv, at slik eksponering forårsaker irritasjon.

"Krom-hull" i huden var tidligere en av de stigmata som opptrådte hyppigst hos personer som arbeidet med kromtreoksyd ( $\text{CrO}_3$  = "kromsyre") og kromater (12). Deponering av kromsyrekrystaller eller kromat-støv på huden kan medføre dype ulcerasjoner lokalt. Hvorvidt det er nødt til å være en skade i hudoverflaten på forhånd for at slike ulcerasjoner skal kunne oppstå, er fortsatt litt usikkert.

Hud-allergier omtales under 4.1.

3.2. Nervesystemet

Det er ingen litteraturopplysninger om kromskader på det perifere nervesystem. Hvorvidt krom har noen direkte innvirkning på sentralnervesystemet eller ikke, er ikke sikkert. Imidlertid tas krom opp i sentralnervesystemet hos rotter i bare meget liten utstrekning etter intravenøs injeksjon av  $\text{Na}_2\text{CrO}_4$  og  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (48). Det synes derfor lite trolig at hverken tre- eller seksverdig krom har noen vesentlig direkte innvirkning på sentralnervesystemet.

3.3. Åndedrettsorganer

3.3.1. Øvre luftveier. Inhalasjon av større konsentrasjoner kromsyre-aerosol eller kromatstøv fører til ulcerasjoner i de øvre luftveier hos en stor del av de eksponerte personene (12). Dette er trolig en følge av deponering av kromater på slimhinnen med påfølgende nekrose i de øverste cellelagene. Slimhinnen som dekker den delen av neseskilleveggen som består av bruske, besørger blodforsyningen til brusken. Når slimhinnen der nekrotiserer, vil dette også i mange tilfelle føre til nekrose av brusken, med påfølgende perforasjon av neseskilleveggen. Dette er en av de hyppigste stigmata en ser hos kromat-eksponerte og har vært observert hos helt opp til 50% av de eksponerte (45).

3.3.2. Bronkier og lunger. Det har vært antydning at langvarig eksponering for kromit-støv (kromit: krommalm) kan forårsake pneumokoniose hos de eksponerte (102). Disse undersøkelsene er imidlertid ikke blitt bekreftet ved andre. Dyreforsøk der rotter fikk installert intratrakealt 40 mg kromit (molekylvekt ikke eksakt) partikler suspendert i Ringer oppløsning, bekreftet heller ikke at kromit-støv forårsaker pneumokoniose (106).

Inhalasjonsforsøk med bakterie-fri mus eksponert for  $13 \text{ mg/m}^3 \text{ CaCrO}_4$  i finfordelt støv, viste at det oppsto

hyperplasi at epitelet i bronkioli, samt innvekst av epitelceller i alveolene (72). Disse forandringene ble observert etter flere måneders eksponering, og undersøkelsen ga ikke svar på hvor raskt slike epitelforandringer kan oppstå. Ved bruk av eksplanterte trachea-snitt har det vært vist at cytotoxiske virkninger, som skadede flimmerhårceller og vakuole-dannelse i epitelcellene, oppstår etter 24 timer ved eksponeringer for større konsentrasjoner  $\text{CaCrO}_4$  enn 0.05 mmol (66). Etter 24 timers inhalasjonseksponering av rotter for  $59 \text{ mg/m}^3 \text{ Na}_2\text{CrO}_4$ -aerosol, ble det påvist fokale nekroser og ulcerasjoner i trakeal-epitelet (57). Det ble også utført eksponering for  $17.3 \text{ mg Na}_2\text{CrO}_4/\text{m}^3$  i 24 timer, men hos disse dyrene omtales ikke eventuelle histologiske forandringer (57).

#### 3.4. Mage-tarmkanalen

En såkalt krom-enteropati og overhyppighet av ulcerasjoner i ventrikkelen har vært omtalt hos kromat-eksponerte personer (12,120). Dersom disse opplysningene er riktige, må det ha vært ved ekstremt høye eksponeringsnivåer. Det er ellers bare svake holdpunkter for at krom-eksponering kan forårsake kroniske effekter i mage-tarmkanalen.

Ved per oralt inntak av kromater aksidentelt eller i suicidal hensikt, vil det opptre store og små slimhinneblødninger med påfølgende blodtap fra mage-tarmkanalen (83,93). Slike skader kan medføre dødelig utgang i løpet av få timer. Dersom kromatene ikke kan reduseres med f.eks. askorbinsyre, er dette den sannsynlige utgangen ved inntak av mer enn 3 gram kromater (47). En kjenner ingen litteraturhenvisninger til per oral intoksikasjoner hvor inntak av mindre enn 1 gram har ført til døden.

#### 3.5. Lever

Levernekrose er en av de hyppigste beskrevne toksiske skader som følge av per oralt inntak av ca. 2 gram (eller mindre) kromater (13,47). Ved yrkesmessig eksponering for kromater er imidlertid levertoksitet meget sjelden, og fra litteraturen kjennes bare én eneste slik omtale (77) der arbeidstakere som hadde vært eksponert for kromsyre-aerosol utviklet levernekrose. Ut fra den foreliggende litteraturen er det ikke mulig å antyde ved hvilke atmosfæriske kromat-konsentrasjoner det kan være risiko for levercellenekrose hos de eksponerte, men ut fra den ene publikasjonen (77) synes det sannsynlig at en må opp i atmosfæriske konsentrasjoner av kromsyre-aerosol på mer enn  $2 \text{ mg/m}^3$  gjennom lengre tid før slike effekter kan opptre. Det er ikke noe entydig bilde av hvilke områder i leverparenchymet som er mest utsatt for kromat-indusert levernekrose.

#### 3.6. Nyrer

Det foreligger ingen litteratur om nyreskader som har oppstått som følge av yrkesmessig eksponering for krom. Heller ikke har det vært beskrevet nyreskade som følge av per oralt inntak av treverdige kromforbindelser. Det er imidlertid en rekke omtaler av nekrose i de proksimale tubuli etter per oralt inntak av fra ca. 0.5 til 2 gram kromater (13,26,83). Dyreforsøk med intravenøs injeksjon av forskjellige kromater har bekreftet disse effektene i de proksimale tubuli (22). Hvorvidt nekrosen i de proksimale tubuli skyldes en direkte toksisk effekt av kromater eller om nekrosen også delvis har sin årsak i redusert blodtilførsel, er ikke helt klarlagt (47).

3.7. Blod og blodformende organer

Ved kliniske forgiftninger med kromater opptrer det methemoglobulinemi (13,93) som medfører nedsatt transportkapasitet for oksygen. Kromater forårsaker inhibering av glutation reduktase i erytrocytter (40, 41), noe som medfører manglende kapasitet til å redusere methemoglobin til hemoglobin. Det synes derfor å være direkte sammenheng mellom inhiberingen av glutation reduktase og methemoglobin-formingen. Per oralt inntak av gram-doser kromater medfører også hemolyse intravaskulært (13). Ved kromat-forgiftninger har det også vært observert en betydelig leukocytose (13,93).

3.8. Hjerte og blodkar

Det finnes ingen litteratur om eventuell direkte hjertetoksisk effekt av kromforbindelser. Dersom hypotesen om at kromater depleterer ATP-nivået i metabolsk aktive celler er riktig (48,51), synes det sannsynlig at kromater har en direkte toksisk effekt på hjertemuskulaturen. Det har vært antydning at det er direkte sammenheng mellom lavt krom-innhold i aorta og arteriosklerotisk hjertesykdom, og at adekvat krom-innhold i dietten kan redusere tendensen til aterosklerose (94), men disse observasjonene gjenstår å bli stadfestet.

3.9. Reproduksjonsorganer

Ingen litteratur foreligger om dette.

3.10. Foster

Det er ingen humane materialer som indikerer at kromater eller treverdige kromforbindelser har forårsaket fosterskader. Det har imidlertid vært påvist vekstretardasjon, hydrocefalus og spaltet gane hos golden hamster fostre hvor moren hadde fått intravenøs injeksjon av kromtreoksyd 8. gestasjonsdag (27). De administrerte dosene varierte fra 0.05 mmol/kg (5 mg/kg) og opp til 0.15 mmol/kg (15 mg/kg) og samlet frekvens av fosterskade øket fra 4% til 64% med økende dose. Åpen ganespalte er den hyppigst forekommende fosterskade som er påvist hos hamster fostre eksponert for kromtreoksyd (28).

4. ALLERGI

Krom-allergi, spesielt hud-allergi, forekommer meget hyppig og er uten sammenligning den helseeffekt forårsaket av krom som berører flest mennesker. En omfattende oversikt over dette emnet er nylig utkommet (81).

4.1. Hud

I en større undersøkelse av allergiske pasienter i 8 vest-europeiske byer viste det seg at blant allergiske menn var krom det allergen som oftest ga positiv test (10.7% av alle), mens det var bare 3.6% av kvinnene som reagerte på krom. Dette i motsetning til nikkel, hvor forholdet er omvendt (25). Noen terskel-verdi for dose som kan indusere allergi, kan ikke gis. Det synes å være sterke holdepunkter for at seksverdige kromforbindelser er sterke allergener, mens treverdige forbindelser er svake. Når allergien overfor krom først er indusert, utløses den allergiske dermatitten like gjerne av treverdige som seksverdige forbindelser (15). Det er imidlertid holde-

punkter for at seksverdig krom i seg selv ikke inducerer allergi, men at reduksjon til treverdig må finne sted før kromet kan bindes til proteiner. Treverdig krom penetrerer imidlertid praktisk talt ikke huden, hvilket seksverdige kromforbindelser gjør. Dette forklarer hvorfor seksverdige forbindelser i praksis opptrer som sterkere allergener enn treverdige forbindelser (15).

4.2. Åndedretsorganer

Kromater er i stand til å utløse astma (14,65). Det har ikke vært mange rapporter om krom-indusert astma (121); det er derfor ikke lett å gi noe bilde av hvor stort problem dette representerer i arbeidslivet.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

5.1. Mutasjoner i modellsystemet

Det foreligger flere rapporter om mutasjoner forårsaket av forskjellige kromater, imidlertid er det fortsatt ikke full enighet om hvilken type mutasjoner som forårsakes av kromater (47). Det har vært påvist at kromater modifiserer guanin-cytocin base-parene hos E. coli, noe som medfører GC til AT transisjoner (114). Imidlertid har andre påvist både "frameshift" mutasjoner og base-par erstatninger ved eksponering av S. typhimurium for kromater (78). Det ble også påvist at treverdige kromforbindelser ikke forårsaker mutasjoner (78). Deresom en tilsetter mikrosomal-systemer og NADPH til mediet, forsvinner imidlertid den mutagene effekt av kromater (33,60). Mutagen virkning av treverdige forbindelser har også vært påvist i bakterie systemer, men var ca. 10 ganger høyere enn den dosen av seksverdige forbindelser som ga tilsvarende effekt (71b).

5.2. Kromosomskader

Det foreligger én rapport om signifikant økning av kromosom-aberrasjoner i lymfocytter fra personer som arbeidet i "krom-produksjon" og relativt flere aberrasjoner hos de som hadde vært eksponert lenge (9). Publikasjonen gir ingen opplysninger om arbeiderne hadde vært eksponert for treverdige eller for seksverdige kromforbindelser. Det synes imidlertid å være behov for flere humane studier før noen konklusjoner kan trekkes om dette. Ved eksponering av "hamster embryonic cells" for  $K_2Cr_2O_7$ , 1.7 nmol/ml (0.5 µg/ml), oppsto en signifikant økning av kromatid brudd og søsterkromatid utbytting i kromosomene. Hyppigheten av kromosom-aberrasjoner avtok ved lavere dose (111).

6. CANCEROGEN VIRKNING

6.1. Innledning

Da det i de siste årene har vært en god del diskusjon om de forskjellige seksverdige kromforbindelsene har ulik grad av cancerogen effekt og dessuten om hvorvidt treverdige kromforbindelser kan forårsake cancer, finner en det riktig å oppdele diskusjonen.

6.2. Kromater

Det er alment akseptert at langvarig eksponering overfor kromater andre enn kromsyre medfører økt risiko for cancer-utvikling i luftveiene hos de eksponerte (105). Det finnes 2-3 enkeltpublikasjoner om cancer i nese-bihulene hos kromateksponerte, men de fleste av de tallrike publikasjoner som dokumenterer cancer-overhyppighet dreier seg om overhyppighet av cancer i bronkial-treet (2,4,8,19,32,62). Casus-omtaler en har om nese-bihule cancer hos kromateksponerte finnes (53,73),

men det kan ikke trekkes konklusjoner på basis av disse.

Tungtløselige kromater har tidligere vært antatt å være sterkere cancerogener enn lettløselige (125). Grunnlaget for denne hypotese har i det vesentlige vært at de fleste publikasjoner om lungecancer-overhyppighet omtaler populasjoner som har vært eksponert for tungløselige kromater (125,126). En av grunnene til dette kan være at en ikke har vært i stand til å samle tilstrekkelig store grupper som har vært eksponert for lettløselige kromater. Små materialer har antydnet at inhalasjons-eksponering for kromater kan føre til cancer i mage-tarmkanalen (55,87,107).

### 6.3. Kromtreoksyd (kromsyre)

Da "det ikke har vært bevist" at kromsyre forårsaker cancer hos de eksponerte, har NIOSH (126) valgt ikke å betrakte kromsyre som et cancerogent stoff. Det foreligger imidlertid et antall casus-omtaler av cancer hos personer som har vært eksponert for aerosol fra kromsyrebad (5,70,97). Det foreligger dessuten en epidemiologisk undersøkelse av cancer hos arbeidstakere som arbeider med forkromming (87) og dessuten én under bearbeidelse (118), som begge indikerer overhyppighet av lungecancer hos de eksponerte. Det har vært vist at kromsyre er mutagent (78b).

### 6.4. Treverdige kromforbindelser

Selv om det er sterke holdepunkter for at kun treverdige og ikke seksverdige kromforbindelser kan bindes til nukleinsyrer og andre proteiner (47,101, 117), er det i dag bare én publikasjon (64) som indikerer at inhalasjon av treverdige forbindelser medfører noen økt risiko for cancer hos de eksponerte. Svakheten med dette arbeidet er imidlertid at de aktuelle gruppene ikke har vært utelukkende eksponert for treverdige, men også seksverdige kromforbindelser. Selv om en slik sammenheng også har vært antydnet av andre (80), synes det i dag å være bare en meget liten grunn til å anta at inhalasjon av treverdige kromforbindelser medfører slik risiko. Dette synes å være styrket ved to nylig gjennomførte undersøkelser blant arbeidstakere som har vært eksponert for støv og røyk fra ferrokrom ovner (3,45a). Ved den ene undersøkelsen ble det ikke funnet noen cancer-overhyppighet (3), mens den andre påviste overhyppighet av lungecancer som trolig kunne tilskrives eksponering for seksverdig krom (45a).

## 7. EKSPONERINGSINDIKATORER

### 7.1. Luftkonsentrasjoner

Ut fra det som er skrevet tidligere om at seksverdige kromforbindelser er mest toksiske og at treverdige forbindelser er lite toksiske, er det klart at en i tillegg til å måle atmosfæriske konsentrasjoner også må bestemme om krom i arbeidsatmosfæren er i tre- eller seksverdig form. Forutsatt at en kan fastlegge dette, er det klart at atmosfæriske krom-målinger gir det beste eksponeringsmål (47). Når arbeidsatmosfæren inneholder både tre- og seksverdige forbindelser, medfører imidlertid separat bestemmelse av kon-

sentrasjonen av disse to oksydasjonstilstandene av krom vesentlige praktiske vanskeligheter, først og fremst fordi de seksverdige kromforbindelsene har en tendens til å reduseres etter at de er deponert på oppsamlingsfilteret (1). Tungtløselige kromater kan imidlertid ikke bestemmes separat fra krom av annen valens. Disse problemene har nylig vært utførlig diskutert (11,44,49).

## 7.2. Biologiske indikatorer

Som omtalt tidligere, tas seksverdige kromforbindelser opp i lunger og i mage-tarmkanalen. Inntil reduksjon til treverdig krom har funnet sted, ser det ut til å inntre en likevektstilstand mellom seksverdig krom i blod og i organer (47), samt mellom seksverdig krom i plasma og i primærurinen (16). Det ser også ut til å være en likevektstilstand mellom seksverdig krom i plasma og seksverdig krom i blodlegemer (30). Kromkonsentrasjonen i plasma synker imidlertid meget raskt (46), noe som medfører at utskillelsen av seksverdig krom i urinen også må avta raskt. Dette er blitt bekreftet (16). Kromkonsentrasjonen i blodlegemer holder seg imidlertid uforandret helt til den enkelte erytrocytt går til grunne (30,50), bortsett fra et raskt fall de første 12 - 24 timer etter eksponering.

Disse vurderinger tilsier at krom-konsentrasjonen i urinen skulle være en ganske god doseindikator for eksponering for seksverdig krom de første timene etter at eksponering har funnet sted. Dette er blitt bekreftet etter eksponering for kromatholdig sveiserøyk (35,109). Noe særlig mer enn 12 timer etter eksponering for seksverdig krom kan krom-mengden i urinen neppe tjene som doseindikator (16,47). Etter som krom-konsentrasjonen i blodlegemer holder seg praktisk talt uforandret så lenge den enkelte erytro-

cytt sirkulerer, kan måling av krom-konsentrasjonen i fullblod eller erytrocytter imidlertid gi et bilde av graden av eksponering for kromater helt opp til 10 - 12 uker etter endt eksponering (47).

Det foreligger ingen litteratur som tilsier at måling av krom i blod, urin eller feces gir noe godt bilde av eksponering for treverdige kromforbindelser.

## 8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

### 8.1. Kortvarig, høy eksponering

Selv om informasjonen om humane forgiftnings-casus er spredte og doseangivelsene lite eksakte (13,26, 83), synes minste dødelige kromat-dose for voksne mennesker å ligge et sted mellom 1 og 3 gram ved per oralt inntak (47). Det antas å være stor sjanse til å overleve uten behandling etter inntak av ett gram, mens sjansen til å overleve etter å ha svelget 2.5 - 3 gram antas å være små.

Det har vært foretatt bare svært få LD-50 studier hos dyr, men LD-50 for kromater ligger i de fleste tilfelle mellom 15 og 60 mg/kg kroppsvekt (103). For  $\text{Na}_2\text{CrO}_4$  har LD-50 hos rotter nylig vært bestemt til 306 mmol/kg (49.6 mg/kg) (46).

Kortvarig, høy eksponering for kromater kan forårsake organ-effekter (63), og det har vært observert perforasjon av neseskilleveggen hos krompigment-eksponerte etter helt ned til 2½ - 3 ukers eksponering for anslagsvis 1 - 1.5 mg/m<sup>3</sup>  $\text{ZnCrO}_4$ . Perforasjon har også vært beskrevet etter 6 - 7 ukers eksponering for aerosol fra kromsyrebåd (12). Hud-ulcerasjoner kan også opptre allerede få dager etter deponering av

kromater på hud (12). Hos sensibiliserte personer vil kortvarig hud- eller inhalasjons-eksponering utløse henholdsvis hud-allergier og astmatiske reaksjoner hos den eksponerte, dette gjelder eksponering for både høye og lave konsentrasjoner. Utover disse eksemplene er det vanskelig å tenke seg situasjoner i arbeidslivet hvor kortvarige, høye eksponeringer kan forårsake akutte effekter hos de eksponerte.

## 8.2. Effekter av langvarig eksponering

8.2.1. Effekter som går over. Ulcerasjoner i neseskilleveggen slimhinner, som opptrer etter langvarig eksponering for lave kromat-konsentrasjoner eller lokal deponering, tilheles i løpet av noen uker dersom eksponeringen opphører (12,47). Ulcerasjoner i huden tilheles så snart alle rester av kromater i såret er fjernet eller eliminert, men tilhelingsprosessen kan vare helt opp til 4 - 5 måneder og tilhelingen skjer ved arr-dannelse (12,47).

8.2.2. Bestående skader. Dersom krom-allergi har oppstått, vil denne alltid bestå og blusse opp igjen ved gjentatt kontakt med krom (81). Det samme gjelder dersom en person er sensibilisert og har utviklet kromastma (47). I begge tilfelle gjelder imidlertid at symptomene vil holde seg borte dersom den berørte unngår gjentatt kontakt med krom, noe som i praksis er umulig.

Perforasjon av neseskilleveggen vil aldri tilhele (12,51).

## 9. FORSKNINGSBEHOV

Da det ennå er litt usikkerhet om hvorvidt langvarig inhalasjons-eksponering for treverdige kromforbindelser medfører økt risiko for cancer, er det ønskelig med epidemiologiske undersøkelser av populasjoner som i størst mulig utstrekning har hatt "ren" eksponering for treverdige forbindelser. Slike populasjoner bør være ganske store.

Det er ønskelig med epidemiologiske undersøkelser av cancer-insidensen hos populasjoner eksponert for aerosol fra kromsyre. To undersøkelser har vist en svak overhyppighet av lunge-cancer hos slike populasjoner (87,118), mens andre undersøkelser har vært negative (75,76).

Det vil også være ønskelig med undersøkelse av mulige teratogene effekter blant kvinner eksponert for lave krom-konsentrasjoner.



10. DISKUSJON OG VURDERING

Det er vesentlig forskjell mellom de toksiske virkninger av treverdige og seksverdige kromforbindelser; de seksverdige forbindelsene er i sin alminnelighet langt sterkere toksisk enn de treverdige. Dette har sammenheng med at treverdige forbindelser nesten ikke kan tas opp i cellen. Det er imidlertid kun treverdige forbindelser som binder seg til det genetiske materialet i cellen, og seksverdige forbindelser som tas opp må reduseres til treverdige før de bindes i cellen. Når hud-allergi eller astma først er utløst av kromater, kan disse reaksjonsformer senere også utløses av treverdige forbindelser. Etter at sensibilisering har funnet sted, vil nyoppblussen av allergi eller astma skje ved ny kontakt med krom og uavhengig av dosen. Det synes derfor lite hensiktsmessig å trekke krom-allergi inn i grenseverdi-vurderingen for kromater og treverdige forbindelser.

De kreftfremkallende og slimhinneirriterende virkninger av kromforbindelser synes å være de eneste biologiske effekter som kan gi grunnlag for grenseverdi-vurderinger. Når en vil legge krom's cancerfremkallende virkning til grunn for fastleggelse av grenseverdi, er det av sentralbetydning å ta stilling til om hvorvidt alle kromater og kromsyre er cancerogene. Det er også av avgjørende betydning å ta stilling til om treverdige kromforbindelser kan gi foranledning til cancer.

Ut fra den diskusjon som har vært ført, synes det i dag riktig å vurdere alle kromater som cancerogene. Det synes også riktig å betrakte kromsyre ( $\text{CrO}_3$ ) som cancerogen (51).

Dersom en velger å betrakte alle seksverdige kromforbindelser som cancerogene, faller grunnlaget vekk for å fastlegge en egen grenseverdi for vannløselige forbindelser på grunnlag av disse stoffers slimhinne-skadelige virkninger, slik NIOSH har gjort (125,126). Dette fordi grenseverdien for cancerogene stoffer nødvendigvis må være lavere enn for slimhinneirriterende stoffer.

Tradisjonelt har grenseverdien(e) for seksverdige kromforbindelser vært basert på en publikasjon fra 1928 (12), hvor det bl.a. heter: "continuous daily exposure to concentrations of chromic acid greater than 1 milligram in 10 cubic meters is likely to cause definite injury to the nasal tissues of the operators". Selv om det senere er blitt dokumentert at kromater er cancerogene, har man ikke tatt konsekvensen av dette ved forandring av anbefalt grenseverdi før i 1973 (126).

Løselighetsgraden av krom antas å være av betydning for den cancerogene virkning av seksverdig krom. Tungtløselige kromater vil deponeres lengre på slimhinnene i luftveiene enn lettløselige kromater. Slik deponering vil kunne forårsake en langsom frigjøring av krom og således lengrevarende eksponering



av den enkelte celle i slimhinnen, enn hva som vil være tilfelle ved de lettløselige kromater. Lettløselige kromater vil imidlertid sannsynligvis gi en kortvarig, høyere intracellulær krom-konsentrasjon enn en tilsvarende dose tungtløselige kromater. Sjansene for akutte toksiske effekter i cellen vil derfor være størst ved eksponering for lettløselige kromater.

Det foreligger et mindre antall publikasjoner som dokumenterer overhyppighet av luftveis-cancer hos de krom-eksponerte og samtidig angir målte eller stipulerte atmosfæriske konsentrasjoner for krom eller kromater (53,62,63,64). Kromatkonsentrasjonen i arbeidsatmosfæren gjengitt i disse publikasjoner varierer fra 0.03 og opp til 21 mg/m<sup>3</sup>. Selv om Mancuso (64) i noen grad påviser en økende forekomst av lungecancer med langtidseksponering for økende konsentrasjoner av lettløselige kromforbindelser (kromater) i konsentrasjonsområdet 0.25 til 2.0 mg/m<sup>3</sup>, synes det fortsatt praktisk talt umulig å danne seg et bilde av en mulig dose-respons kurve.

Det synes å være gode holdepunkter for at langvarig eksponering for kromat-konsentrasjoner på fra 0.25 til 0.5 mg/m<sup>3</sup> gir en statistisk signifikant overhyppighet av lungecancer (64), selv i små populasjoner (53). I dag har en egentlig ingen dokumentasjon for at eksponering for lavere kromat-konsentrasjoner gir en sikker økning av cancer-forekomsten hos de eksponerte.

Når det gjelder treverdige kromforbindelser, er det lite holdepunkter for at disse er cancerogene. For disse forbindelsene blir det derfor deres evne til å utløse allergi og astma, samt at treverdige forbindelser i mange tilfelle er forurenset med seksverdige (i arbeidsatmosfæren), en må legge til grunn når en skal ta stilling til fastleggelse av yrkeshygieniske grenseverdier.

11. SAMMENDRAG

Det har vært foretatt en kritisk gjennomgang og vurdering av den litteratur som er relevant som medisinsk grunnlag for fastsettelse av yrkeshygieniske grenseverdier for krom. Det er kommet med forslag om hvilke biologiske effekter som kan legges til grunn for slike yrkeshygieniske grenseverdier.

Nøkkelord: Kromater, treverdig krom, yrkeshygieniske grenseverdier, eksponering.

12. SUMMARY

Chromium. Nordic expert group.

Survey of literature on chromates and chromic compounds to be used as background for discussion on occupational exposure limits. Recommendations are given on the biological effects to be used in this discussion. Main emphasis is given on carcinogenic effects and the effects on mucous membranes. In Norwegian. 138 references.

Keywords: Chromates, chromic compounds, occupational exposure limits, occupational exposure.

LITTERATURFORTEGNELSE

1. Abell, M.T. & Carlberg, J.R.: A simple reliable method for the determination of airborne hexavalent chromium. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 35 (1974) 229-233.
2. Alwens, W. & Jonas, W.: Der Chromat-Lungenkrebs. *Acta Unio Int. Cancrum* 3 (1938) 103-114. (artikkel på tysk med engelsk summary)
3. Axelsson, G., Rylander, R. & Schmidt, A.: Mortality and tumor incidence among ferrochromium workers. (submitted to *Br. J. Ind. Med.*)
4. Baetjer, A.M.: Pulmonary carcinoma in chromate workers II. Incidence on basis of hospital records. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 3 (1950) 505-516.
5. Barborík, M., Hanslian, L., Oral, L., Sehnalová, H., & Holusá, R.: Carcinoma of the lungs in personnel working at electrolytic chromium plating. *Pracov. Léč.* 10/5 (1958) 413-417. (artikkel på tsjekkisk. Engelsk summary i *Excerpta Med. Sect. XVI*, 7 (1959) 1395)
6. Beyermann, K.: Das analytische Verhalten kleinster Chrommengen. Teil II. *Z. Anal. Chem.* 190 (1962) 346-369.
7. Beyermann, K., Rose, H.J., & Christian, R.P.: The determination of nanogram amounts of chromium in urine by x-ray fluorescence spectroscopy. *Anal. Chim. Acta* 45 (1969) 51-55.
8. Bidstrup, P.L. & Case, R.A.M.: Carcinoma of the lung in workmen in the bichromates-producing industry in Great Britain. *Br. J. Ind. Med.* 13 (1956) 260-264.
9. Bigaliev, A.B. Turebaev, M.N., Bigalieva, R.K., & Elemesova, M.Sh.: Cytogenetic examination of workers engaged in chrome production. *Genetika* 13 (1977) 545-547. (artikkel på russisk med engelsk summary)
10. Black, M.S. & Sievers, R.E.: Determination of chromium in human blood serum by gas chromatography with a microwave excited emission detector. *Anal. Chem.* 48 (1976) 1872-1874.
11. Blomquist, G.: Analys och provtagning av sexvärt krom. 1. Undersökning av difenylkarbazidmetoden. Arbetarskyddsstyrelsen, Arbetsmedicinska avdelning, Kemiska enheten i Umeå, 1977. (ASS Undersökningsrapport 1977:32)

12. Bloomfield, J.J. & Blum, W.: Health hazards in chromium plating. *Public Health Rep.* 43:36 (1928) 2330-2351.
13. Brieger, H.: Zur Klinik der akuten Chromatvergiftung. *Z. Exp. Pathol. Therap.* 21 (1920) 393-408.
14. Card, W.L.: Asthma sensitivity to chromates. *Lancet*, 3 (1935) 1348-1349.
15. Cohen, H.A.: The role of carrier in sensitivity to chromium and cobalt. *Arch. Dermatol.* 112 (1976) 37-39.
16. Collins, R.J., Fromm, P.O. & Collings, W.D.: Chromium excretion in the dog. *Am. J. Physiol.* 201 (1961) 795-798.
17. Cornelis, R., Speecke, A., & Hoste, J.: Neutron activation analysis for bulk and trace elements in urine. *Anal. Chim. Acta* 78 (1975) 317-327.
18. Dams, R., Robbins, J.A., Rahn, K.A., & Winchester, J.W.: Nondestructive neutron activation analysis of air pollution particulates. *Anal. Chem.* 42 (1970) 861-867.
19. Davies, J.M.: Lung-cancer mortality of workers making chrome pigments. *Lancet* 1 (1978) 384.
20. Donaldson, R.M. & Barreras, R.F.: Intestinal absorption of trace quantities of chromium. *J. Lab. Clin. Med.* 68 (1966) 484-493.
21. Efsthathiou, C.E. & Hadjiioannou, T.P.: The use of a periodate-sensitive perchlorate-selective electrode in the kinetic ultramicrodetermination of chromium (III) based on its accelerating effect on the periodate-arsenite reaction. *Anal. Chim. Acta* 89 (1977) 391-395.
22. Evan, A.P. & Dail, W.G.: The effects of sodium chromate on the proximal tubules of the rat kidney. Fine structural damage and lysozymuria. *Lab. Invest.* 30 (1974) 704-715.
23. Flora, S. de: Metabolic deactivation of mutagens in the *Salmonella*-microsome test. *Nature* 271 (1978) 455-456.
24. Franchini, I., Cavatorta, A., Mutti, A., Marcato, M., Bottazzi, D. & Cigala, F.: Chromium exposure biological indexes and clinical findings in chromium plating industry. *Lav. Um.* 24 (1977) 141-151. (artikel på italiensk med engelsk summary)

25. Fregert, S., Hjorth, N., Magnusson, B., Bandmann, H.-J., Calnan, C.D., Cronin, E., Malten, K., Meneghini, C.L., Pirilä, V., & Wilkinson, D.S.: Epidemiology of contact dermatitis. *Trans. St. John's Hosp. Dermatol. Soc.* 55 (1969) 17-35.
26. Fritz, K.W., Böhm, P., Buntru, G., & Löwen, C.H.: Die akute gewerbliche Dichromatvergiftung und ihre Behandlung. *Klin. Wochenschr.* 38 (1960) 856-861.
27. Gale, T.F.: Embryotoxic effects of chromium trioxide in hamsters. *Environ. Res.* 16 (1978) 101-109.
28. Gale, T.F. & Bunch, J.D.: The effect of the time of administration of chromium trioxide on the embryotoxic response in hamsters. *Teratology* 19 (1979) 81-86.
29. Gallorini, M., Greenberg, R.R., & Gills, T.E.: Simultaneous determination of arsenic, antimony, cadmium, chromium, copper, and selenium in environmental material by radiochemical neutron activation analysis. *Anal. Chem.* 50 (1978) 1479-1481.
30. Gray, S.J. & Sterling, K.: The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium. *J. Clin. Invest.* 29 (1950) 1604-1613.
31. Green, H.C.: The effect of valency state on the determination of chromium in perchloric acid media by atomic-absorption spectrophotometry. *Analyst*, 100 (1975) 640-642.
32. Gross, E. & Kölsch, F.: Über den Lungenkrebs in der Chromfarbenindustrie. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.* 12 (1943/44) 164-170.
33. Gruber, J.E. & Jennette, K.W.: Metabolism of the carcinogen chromate by rat liver microsomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 82 (1978) 700-706.
34. Gunčaga, J., Lentner, C., & Haas, H.G.: Determination of chromium in feces by atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Chim. Acta* 57 (1974) 77-81.
35. Gylseth, B., Gundersen, N., & Langård, S.: Evaluation of chromium exposure based on a simplified method for urinary chromium determination. *Scand. J. Work Environ. Health* 3 (1977) 28-31.

36. Hambidge, K.M.: Use of static argon atmosphere in emission spectrochemical determination of chromium in biological materials. *Anal. Chem.* 43 (1971) 103-107.
37. Hermann, H. & Speck, L.B.: Interaction of chromate with nucleic acids in tissue. *Nature* 119 (1954) 221.
38. Hopkins, L.L.: Distribution in the rat of physiological amounts of injected  $\text{Cr}^{51}$  (III) with time. *Am. J. Physiol.* 209 (1965) 731-735.
39. Kayne, F.J., Komar, G., Laboda, H., & Vanderlinde, R.E.: Atomic absorption spectrophotometry of chromium in serum and urine with a modified Perkin-Elmer 603 atomic absorption spectrophotometer. *Clin. Chem.* 24 (1978) 2151-2154.
40. Koutras, G.A., Hattori, M., Schneider, A.S., Ebaugh, F.G., & Valentine, W.N.: Studies on chromated erythrocytes. Effect of sodium chromate on erythrocyte glutathione reductase. *J. Clin. Invest.* 43 (1964) 223-231.
41. Koutras, G.A., Schneider, A.S., & Valentine, W.N.: Studies on chromated erythrocytes. Mechanisms of chromate inhibition of glutathione reductase. *Br. J. Haematol.* 11 (1965) 360-369.
42. Kowalski, B.R., Isenhour, T.L., & Sievers, R.E.: Ultra-trace mass spectrometric metal analysis using heptafluorodimethyloctanedione chelates. *Anal. Chem.* 41 (1969) 889-1003.
43. Krantz, L. & Talmage, R.V.: Distribution of radioactivity following intravenous administration of trivalent chromium 51 in the rat and rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 81 (1952) 490-492.
44. Krantz, S., Christenson, B., & Lundgren, L.: Undersökning av provtagnings- och analysmetoder för hexavalenta kromföreningar. Delrapport I. ASF-projekt nr.77/20. Arbetsarkivstyrelsen, Arbetsmedicinska avdelning, Tekniska enheten. Särtryck nr.44, Aug. 1977 från Sektionen för Aerosoler.
45. Krishna, G., Mathur, J.S., & Gupta, R.K.: Health hazard among chrome industry workers with special reference to nasal septum perforation. *Indian J. Med. Res.* 64 (1976) 866-872.
- 45a. Langård, S., Andersen, Aa., & Gylseth, B.: Cancer incidence among ferrochromium and ferrosilicon workers. *Br. J. Ind. Med.* (in press).

46. Langård, S.: The fate of chromium after intravenous administration of  $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$  and  $^{51}\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  to the rat. M.Sc. Toxicol. Thesis, University of Surrey, Guildford, England (1977) 66p. (Tilgjengelig fra forfatteren)
47. Langård, S.: Chromium, in *Metals in the Environment*. Waldron, H.A., Ed., Academic Press, London. (in press)
48. Langård, S.: The time related subcellular distribution of chromium in the rat liver cell after intravenous administration of  $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ . *Biol. Trace Element Res.* 1 (1979). (in press)
49. Langård, S. & Gundersen, N., Eds.: Nordic symposium on chromium analysis and chromium toxicology. Report HD 764/78, Nordic Council, St. Olavsgate, Oslo. (artikler på engelsk, norsk og svensk)
50. Langård, S., Gundersen, N., Tsalev, D.L. & Gylseth, B.: Whole blood chromium level and chromium excretion in the rat after zinc chromate inhalation. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 42 (1978) 142-149.
51. Langård, S. & Hensten-Pettersen, A.: Chromium toxicology. In *Systemic aspects of biocompatibility*, edited by D.F. Williams. CRC Press, Fla., USA. (in press)
52. Langård, S. & Nordhagen, A.-L.: Small animal inhalation chambers and the significance of dust ingestion when exposing to zinc chromate. *Acta Pharmacol. Toxicol.* (in press)
53. Langård, S. & Norseth, T.: A cohort study of bronchial carcinomas in workers producing chromate pigments. *Br. J. Ind. Med.* 32 (1975) 62-65.
54. Langård, S. & Norseth, T.: "Chromium" in *Toxicology of metals*, vol.2, Environmental Health Effects Research Series, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle, N.C., (1977) 164-187.
55. Langård, S. & Norseth, T.: Cancer in the gastrointestinal tract in chromate pigment workers. Presented at XIX int. Congr. Occupational Health, Dubrovnik, Sept. 25-30, 1978.
56. Larochelle, J.H. & Johnson, D.C.: chromatographic determination of chromium(VI) with coulometric detection based on the electrocatalysis by adsorbed iodine of the reduction at platinum electrodes in acidic solutions. *Anal. Chem.* 50 (1978) 240-243.

57. Last, J.A., Raabe, O.G., Moore, P.F., & Tarkington, B.K.: Chromate inhibition of metabolism by rat tracheal explants. II. In vivo exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 47 (1979) 313-322.
58. Lautner, G.M., Carver, J.C., & Konzen, R.B.: Measurement of chromium VI and chromium III in stainless steel welding fumes with electron spectroscopy for chemical analysis and neutron activation analysis. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 39 (1978) 651-660.
59. Locke, J., Boase, D.R., & Smalldon, K.W.: The quantitative multi-element analysis of human liver tissue by spark-source mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* 104 (1979) 233-244.
60. Löfroth, G.: The mutagenicity of hexavalent chromium is decreased by microsomal metabolism. *Naturwissenschaften* 65 (1978) 207.
61. McAuley, A. & Olatunji, M.A.: Metal-ion oxidations in solution. Part XIX: Redox pathways in the oxidation of penicillamine and glutathione by chromium (VI). *Can. J. Chem.* 55 (1977) 3335-3340.
62. Machle, W. & Gregorius, F.: Cancer of the respiratory system in the United States chromate-producing industry. *Public Health Rep.* 63:35 (1948) 1114-1127.
63. Mancuso, T.F.: Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: a medical appraisal. II. Clinical and toxicologic aspects. *Ind. Med. Surg.* 20 (1951) 393-407.
64. Mancuso, T.F.: Presented at the International Conference on Heavy Metals in the Environment. Toronto. (1975).
65. Maréchal, M.J.: irritation et allergie respiratoires au jaune de chrome dans la peinture au pistolet. *Arch. Mal. Prof.* 18 (1957) 284-287.
66. Mass, M.J. & Lane, B.P.: Effect of chromates on ciliated cells of rat tracheal epithelium. *Arch. Environ. Health* 31 (1976) 96-100.
67. Mertz, W.: Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiol. Rev.* 49 (1969) 163-239.
68. Mertz, W., Roginski, E.E. & Reba, R.: Biological activity and fate of trace quantities of intravenous chromium (III) in the rat. *Am. J. Physiol.* 209 (1965) 489-494.

69. Mertz, W., Toepfer, E.W., Roginski, E.E., & Polansky, M.M.: Present knowledge of the role of chromium. *Fed. Proc.* 33 (1974) 2275-80.
70. Michel-Brand, C. & Simonin, M.: Bronchopulmonary carcinomas in two workers employed in the same workshop of a chrome electroplating factory. *Arch. Mal. Prof.* 38 (1977) 1001-1013. (artikkel på fransk med engelsk summary)
71. Moriyasu, M. & Hashimoto, Y.: Microdetermination of heavy metal chelates by high-performance liquid chromatography. *Anal. Lett.* 11:7 (1978) 593-602.
- 71b. Nakamuro, K., Yoshikawa, K., Sayato, Y. & Kurata, H.: Comparative studies of chromosomal aberration and mutagenicity of trivalent and hexavalent chromium. *Mutat. Res.* 58 (1978) 175-181.
72. Nettesheim, P. & Szakal, A.K.: Morphogenesis of alveolar bronchiolization. *Lab. Invest.* 26 (1972) 210-219.
73. Newman, D.: A case of adeno-carcinoma of the left inferior turbinated body, and perforation of the nasal septum, in the person of a worker in chrome pigments. *Glasgow Med. J.* 33 (1890) 469-470.
74. NIOSH Manual of analytical methods, 2nd ed. Vol. 1 and 3. Cincinnati, National Institute for Occupational Safety and Health, 1977. (DHEW (NIOSH) Publ. No. 77-157-A and 77-157-C).
75. Okubo, T. & Tsuchiya, K.: An epidemiological study on lung cancer among chromium plating workers. *Keio J. Med.* 26 (1977) 171-177.
76. Okubo, T. & Tsuchiya, K.: Epidemiological study of chromium platers in Japan. *Biol. Trace Element Res.* 1 (1979) (in press)
77. Pascale, L.R., Waldstein, S.S., Engbring, G., Dubin, A., & Szanto, P.B.: Chromium intoxication with special reference to hepatic injury. *JAMA* 149 (1952) 1385-1389.
78. Petrilli, F.L. & Flora, S. de: Oxidation of inactive trivalent chromium to the mutagenic hexavalent form. *Mutat. Res.* 58 (1978) 167-173.
- 78b. Petrilli, F.L. & Flora, S. de: Toxicity and mutagenicity of hexavalent chromium on *Salmonella typhimurium*. *Appl. Environ. Microbiol.* 33 (1977) 805-809.
79. Pigiet, V.P. & Conley, R.R.: Purification of thioredoxin, thioredoxin reductase, and glutathione reductase by affinity chromatography. *J. Biol. Chem.* 252 (1977) 6367-6371.

80. pokrovskala, L.V. & Shabynina, N.K.: Carcinogenous hazards in the production of chromium ferroalloys. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* (10) (1973) 23-26. (artikkel på russisk med engelsk summary)
81. Polak, J., Turk, J.L. & Frey, J.R.: Studies on contact hypersensitivity to chromium compounds. *Progr. Allerg* 17 (1973) 145-226.
82. Ranly, W. & Neeb, R.: Vergleichende Betrachtungen zur polarographischen Bestimmung des dreiwertigen Chroms in Grundlösung mit Polyaminocarbonsäuren. I. Verhalten des Chroms und seine Bestimmung. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 292 (1978) 285-289. (på tysk med engelsk summary)
83. Reichelderfer, T.E.: Accidental death of an infant caused by ingestion of ammonium dichromate. *South. Med. J.* 61 (1968) 96-97.
84. Rhodes, J.R., Pradzynski, A.H., Hunter, C.B., Payne, J.S., & Lindgren, J.L.: Energy dispersive X-ray fluorescence analysis of air particulates in Texas. *Environ. Sci. Technol.* 6 (1972) 922-927.
85. Rollinson, C.L.: The chemistry of chromium, molybdenum and tungsten. In *Comprehensive inorganic chemistry*, vol.3. Oxford, Pergamon Press (1973).
86. Ross, R. & Shafik, T.: The determination of chromium in human urine by gas chromatography using a flame photometric detector with a 425.4 nm filter. *J. Chromatogr. Sci.* 11 (1973) 46-48.
87. Royle, H.: Toxicity of chromic acid in the chromium plating industry (1). *Environ. Res.* 10 (1975) 39-51.
88. Ryan, T.R. & Vogt, C.R.H.: Determination of physiological levels of Cr(III) in urine by gas chromatography. *J. Chromatogr.* 130 (1977) 346-350.
89. Sagara, Y., Harano, T. & Omura, T.: Characterization of electron transport enzymes in the envelope of rat liver nuclei. *J. Biochem.* 83 (1978) 807-812.
90. Saltzman, B.E.: Microdetermination of chromium with diphenylcarbazide by permanganate oxidation. *Anal. Chem.* 24 (1952) 1016-1020.
91. Sanderson, C.J.: The uptake and retention of chromium by cells. *Transplantation* 21 (1976) 526-529.
92. Schaller, K.H., Essing, H.-G., Valentin, H., & Schäcke, G.: The quantitative determination of chromium in urine by flameless atomic absorption spectroscopy. *At. Absorp. Newslett.* 12 (1973) 147-150.

93. Schlatter, C. & Kissling, U.: Akute, tödliche Vergiftung mit Bichromat. *Beitr. Gerichtl. Med.* 30 (1973) 382-388. (artikkel på tysk med engelsk summary)
94. Schroeder, H.A., Nason, A.P., & Tipton, I.H.: Chromium deficiency as a factor in atherosclerosis. *J. Chron. Dis.* 23 (1970) 123-142-
95. Schwedt, G.: Zur Anwendung der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie in der anorganischen Analyse. II. Trennung von Metalldiäthylthiocarbamaten mit der "reversed-phase"-HPLC. *Chromatographia* 11 (1978) 145-148. (artikkel på tysk med engelsk summary)
96. Sebastian, D.G. & Hilderbrand, D.C.: Solvent extraction of chromium(III) by salicylic, thiosalicylic and phthalic acids. *Anal. Chem.* 50 (1978) 488-490.
97. Sehnalová, H. & Barborík, M.: On the problem of deposition of chromium compounds in man. *Pracov. Léč.* 17 (1965) 399-403. (artikkel på tsjekkisk med engelsk summary)
98. Seitz, W.R., Suydam, W.W., & Hercules, D.M.: Determination of trace amounts of chromium(III) using chemiluminescence analysis. *Anal. Chem.* 44 (1972) 957-963.
99. Shapcott, D., Khoury, K., Demers, P.-P., Vobecky, J., & Vobecky, J.: The measurement of volatile chromium in biological materials. *Clin. Biochem.* 10 (1977) 178-180.
100. Sievers, R.E., Connolly, J.W., & Ross, W.D.: Metal analysis by gas chromatography of chelates of heptafluorodimethyloctanedione. *J. Gas Chromatogr.* May (1967) 241-247.
101. Sissoëff, I., Grisvard, J., & Guillé, E.: Studies on metal ions-DNA interactions: specific behaviour of reiterative DNA sequences. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 31 (1976) 165-199.
102. Sluis-Cremer, G.K. & du Toit, R.S.J.: Pneumoconiosis in chromite miners in South Africa. *Br. J. Ind. Med.* 25 (1968) 63-67.
103. Spector, W.S.: *Handbook of Toxicology*. W.B. Saunders Co., Philadelphia & London (1956).



104. Stern, R.M., Bastholm, N.H., & Berg, H.: The production and characterization of a reference standard welding fume. Part 2. The chemistry of welding smoke and its variation with welding process and process parameters. Report SF 7801. The Danish Welding Institute, Svejsecentralen, 1978.
105. Sunderman, F.W.: A review of the carcinogenicities of nickel, chromium and arsenic compounds in man and animals. *Prev. Med.* 5 (1976) 279-294.
106. Swensson, Å.: Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekter av kromit. *Arbete och Hälsa* nr.2 (1977)
107. Teleky, L.: Krebs bei Chromarbeitern. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 62 (1936) 1353.
108. Tessari, G. & Torsi, G.: Determination of subnanogram amounts of chromium in different matrices by flameless atomic-absorption spectroscopy. *Talanta* 19 (1972) 1059-1065.
109. Tola, S., Kilpiö, J., Virtamo, M., & Haapa, K.: Urinary chromium as an indicator of the exposure of welders to chromium. *Scand. J. Work Environ. Health* 3 (1977) 192-202.
110. Tollinche, C.A. & Risby, T.H.: Liquid chromatography of metal chelates. *J. Chromatogr. Sci.* 16 (1978) 448-454.
111. Tsuda, H. & Kato, K.: Potassium dichromate-induced chromosome aberrations and its control with sodium sulfite in hamster embryonic cells *in vitro*. *Gann Jap. J. Cancer Res.* 67 (1976) 469-470.
112. Urone, P.F. & Anders, H. K.: Determination of small amounts of chromium in human blood, tissues and urine. Colorimetric method. *Anal. Chem.* 22 (1950) 1317-1321.
113. Veillon, C., Wolf, W.R., & Guthrie, B.E.: Determination of chromium in biological materials by stable isotope dilution. *Anal. Chem.* 51 (1979) 1022-1026.
114. Venitt, S. & Levy, L.S.: Mutagenicity of chromates in bacteria and its relevance to chromate carcinogenesis. *Nature* 250 (1974) 493-495.

115. Versieck, J., Hoste, J., Barbier, F., Steyaert, H., Rudder, J. de, & Michels, H.: Determination of chromium and cobalt in human serum by neutron activation analysis. *Clin. Chem.* 24 (1978) 303-308.
116. Visek, W.J., Whitney, I.B., Kuhn, U.S.G., & Comar, C.L.: Metabolism of  $Cr^{51}$  by animals as influenced by chemical state. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84 (1953) 610-615.
117. Wacker, W.E.C. & Vallee, B.L.: Nucleic acids and metals. I. Chromium, manganese, nickel, iron, and other metals in ribonucleic acid from diverse biological sources. *J. Biol. Chem.* 234 (1959) 3257-3262.
118. Waterhouse, J.A.H.: Cancer among chromium platers. *Br. J. Cancer* 32 (1975) 262.
119. Williams, C.D.: Asthma related to chromium compounds. Report of two cases and review of the literature on chromate diseases. *N.C. Med. J.* 30 (1969) 482-490.
120. Wholenberg, H. & Lenhard, J.: Die Chrom-Enteropathie. Ihre differentialdiagnostische und sozialmedizinische Bedeutung. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 95 (1970) 1224-1226.
121. Williams, L.F.G.: Determination of the chromate content of chromate conversion films on zinc. *Anal. Chim. Acta* 94 (1977) 199-200.
122. Wolf, W.R.: Coupled gas chromatography - atomic absorption spectrometry for the nanogram determination of chromium. *Anal. Chem.* 48 (1976) 1717-1720.
123. Wolf, W.R.: Coupled gas chromatography - atomic absorption spectrometry. *J. Chromatogr.* 134 (1977) 159-165.
124. Yawata, Y. & Tanaka, K.R.: Red cell glutathione reductase: mechanism of action of inhibitors. *Biochim. Biophys. Acta* 321 (1973) 72-83.
- 
125. NIOSH Criteria for a recommended standard... occupational exposure to chromium (VI). U.S. Department of Health, Education & Welfare, National Institute for Occupational Safety & Health. (1975).

126. NIOSH: Occupational exposure to chromic acid. U.S. Department of Health, Education & Welfare, National Institute for Occupational Safety & Health. (1973)
127. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfære. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr.361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1978).
128. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænseværdier. Bilag til publikation nr.62: Hygiejniske grænseværdier. Arbejdstilsynet, København (1978).
129. Arbetarskyddsstyrelsen: Hygieniska gränsvärden. Anvisningar nr.100. Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm (1978).
130. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1978).
131. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No.37, International Labour Office, Geneva (1977).
132. Summary of NIOSH recommendations for occupational health standard. (1978).
133. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1978. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1978).
134. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuusdet. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsinki (1977).
135. Valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air. Cahiers de notes documentaires No.90 (1978). (citerar GOST 12.1.005-76 (USSR))

APPENDIX I

Hygieniska gränsvärden för krom och andra lösliga oorganiska kromföreningar än kromsyra och kromater (beräknat som Cr) i olika länder

Land	mg/m <sup>3</sup>	År	Anm	Ref
Australien	0,5	1973		131
Belgien	0,5	1973		131
Danmark	0,5	1978		128
Finland	0,5	1977		134
Nederländerna	0,5	1976		131
Norge	0,5	1978		127
Schweiz	0,5	1976		131
Sverige	0,5	1978		129
Tyska demokratiska republiken	0,5 1	1973	T	131
USA (ACGIH)	0,5	1978		133
(OSHA)	0,01 <sup>1)</sup>	1975		132
(NIOSH)	0,001 <sup>1)</sup>	1978	K	132
(NIOSH)	0,025 <sup>1)</sup>	1978	T	132
USSR	0,01	1976		135

K = cancerframkallande

1)Krom IV

T = takvärde



## APPENDIX I

Hygieniska gränsvärden för kromsyra och kromater, beräknat som  $\text{CrO}_3$  i olika länder

Land	mg/m <sup>3</sup>	År	Anm	Ref
Australien	0,1	1973		131
Belgien	0,1	1973		131
Bulgarien	0,1	1971		131
Danmark	(0,1)	1978	K	128
Finland	0,1	1972		134
Italien	0,05	1975	K	131
Japan	0,1	1975		131
Jugoslavien	0,1	1971		131
Nederländerna	0,1	1976		131
Norge	0,1	1978	K	127
Polen	0,1 <sup>2)</sup>	1976	H	131
Rumänien	0,1	1975	H, I	131
Schweiz	0,1	1976	S	131
Sverige	0,02 <sup>1)</sup>	1978	K, S	129
Tjeckoslovakien	0,05 0,1	1954 <sup>3)</sup>	T	131
Tyska demokratiska republiken	0,1 0,1	1973	T	131
Tyska förbundsrepubliken	0,1	1978		130
Ungern	0,1	1974	S	131
USA (ACGIH)	0,05 <sup>1)</sup>	1978		133
(OSHA)	0,1	1973		132
(NIOSH)	0,05	1978		132
USSR	0,01	1977		131

T = takvärde

1) beräknat som Cr

S = sensibiliserande

2) beräknat som  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ 

K = cancerframkallande

3) uppdateras efter hand

H = hudirriterande

## APPENDIX II

Prøvetaking og analysemetoder for krom i arbeidsluft og i biologisk materiale.

Dette emnet har nylig vært drøftet utførlig i et nordisk symposium (49). Både når det gjelder relevansen av atmosfæriske målinger og målinger av krom i biologisk materiale, er det nødvendig å ha klart for seg at de ulike oksydasjonstrinn av krom har forskjellig toksisitet og dermed forskjellige helsemessige konsekvenser (67).

Med tanke på de alvorlige helserisiki som foreligger ved krom(VI) eksponering, er det av stor betydning at teknisk-hygieniske målinger og analytiske bestemmelser kan utføres på en tilfredsstillende måte. Til dette kreves reproducerbare prøvetakings-, opparbeidings- og analyseprosedyrer for krom(VI)-forbindelser.

I Sverige ble det i 1977 publisert to rapporter som omhandlet prøvetaking og analyser av krom(IV)-forbindelser (11,44).

Krom(VI)-forbindelser foreligger i arbeidsatmosfæren i form av røyk, tåke (dimma) eller støv eller kombinasjoner av disse.

Hovedmetodene for oppsamling av kromforbindelser i luft er: 1) adsorpsjon (impinger) (våt metode) 2) på membranfiltere (tørr metode).

Krom(VI)-forbindelsenes oksyderende egenskaper gjør seg sterkere gjeldende ved våtkjemisk prøvetaking enn ved filteroppsamling og kan gi opphav til krom(VI)-tap.

Membranfiltrene bør være av et materiale som ikke reagerer med krom(VI). Filtere av celluloseestere har vist seg å være ubrukbare på grunn av at de virker som reduksjonsmiddel. NIOSH anbefaler en prøvetakingsmetode for bestemmelse av krom(VI)-forbindelser i luft (74). Denne prøvetakingsmetoden har flere ulemper og også modifisert metode foreslås (11).

Normalområdene for krom i biologisk materiale synes nå å ligge 10 - 100 ganger lavere enn en fastslo for ca. 10 år siden. Hovedgrunnen til dette skriver seg antakeligvis fra kontaminering av prøvene under opparbeidingsprosedyrene.

En interkalibrering for krom i urin viser at presisjonen for de forskjellige metodene vanligvis er akseptabel, mens nøyaktigheten i mange tilfelle står tilbake å ønske (88). En nordisk interkalibrering for krom i urin og forskjellige støvtyper bestemt ved hjelp av atomabsorpsjonsspektrofotometri viser imidlertid meget høy korellasjon for urin. Interlaboratoriekontrollen viste også høy korellasjon mellom kromverdiene i støv unntatt for en prøve som flere laboratorier hadde problemer med å oppslutte (21).

En rekke fysikalsk-kjemiske måletoder anvendes for kvantitativ bestemmelse av krom i luft og biologisk materiale.

Den klassiske metode for sporanalyse av krom i biologisk materiale bygger på kompleksing av krom(VI) med difenylkarbazid (DPC) og bestemmes kolorimetrisk (112,90,1). Deteksjonsgrensene for metoden oppgis til å ligge i området 1.2 - 8  $\mu\text{g}/\text{l}$  (26 - 96 nmol/l).

Chemiluminescence - har vært benyttet til bestemmelse av krom(III)-forbindelse med en deteksjonsgrense på  $\sim 25$  pg absolutt (98).

Den dominerende fysikalsk-kjemiske målemetode for kromforbindelser i luft og biologisk materiale er atomabsorpsjonsspektrofotometri (AAS). Spesielt har den elektrotermiske (flammeløs AAS) FLAAS teknikken fått meget bred anvendelse i 1970 årene (39). Deteksjonsgrensen for krom ved FLAAS er meget lav i området  $< 1 - 10$  pg absolutt (108,92,99,109).

Emisjonsspektrokjemiske teknikker benyttes til spor-elementanalyser av biologisk materiale, og krom har vært bestemt i blod, hår og urin etter foraskning med absolutt deteksjonsgrense på 1 pg (36).

Gass- og høytrykksvæskeskromatografi (GC,HPLC) har vært benyttet til bestemmelse av krom i blod, serum og urin (100,88,10,122,95,71,110,56). Deteksjonsgrense for GC med electroncapture detektor og høyt fluoreerte  $\beta$ -diketonater oppgis i området 6-10 pg absolutt (100,88).

Elektrokjemiske metoder for bestemmelse av krom er publisert, men deteksjonsgrensene ligger en til to tier-potenser høyere enn for de foran nevnte målemetoder (121,82).

Massespektrometrisk (MS) bestemmelse av krom i human lever, er nylig publisert, men deteksjonsgrense er ikke oppgitt (59). Deteksjonsgrense for høyt fluoreerte  $\beta$ -diketonater ved hjelp av MS oppgis i området  $10^{-12} - 10^{-14}$  g (42). Nylig er GC/MS benyttet for bestemmelse av krom i biologisk materiale (113).

ESCA (Electron Spectroscopy for Chemical Analysis) kan benyttes til bestemmelse av kromkonsentrasjoner av forskjellige oksidasjonstrinn direkte i samme prøve. En undersøkelse av krom(III) og krom(VI) i sveiserøyk fra rustfritt stål ved bruk av forskjellige sveisemetoder og elektrodemateriale er nylig publisert (104). Røykpartiklene ble samlet opp på membranfilter og analysert ved hjelp av ESCA, NAA, (Neutron Activation Analysis). og AA (difenylicarbazidmetoden - DPC-metoden) (58). Krom(VI)-konsentrasjonen bestemt ved hjelp av ESCA og AA i samme prøven ga meget god overensstemmelse. Praktisk deteksjonsgrense for total krombestemmelse ved ESCA anslås til 1 pg absolutt. En begrensning ved ESCA-metoden er at den bare kan brukes til analyse av metaller i partikkel-overflaten.

Røntgenfluorescensmetoder er benyttet til bestemmelse av krom i luftpartikuler (84) med en deteksjonsgrense på  $0.053 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (pu-238 kilde) og urin med deteksjonsgrense på  $0.7 \pm 0.2$  ppb (6).

NAA er benyttet for bestemmelse av krom i serum, urin og annet biologisk materiale, samt luftpartikuler (17,115,29,18). Protonindusert røntgen emisjon (PIXE) er de siste år tatt i bruk til bestemmelse av krom bl.a. i sveiserøyk. En fant at standard analytiske metoder ikke kunne benyttes for bestemmelse av krom i disse materialer. Videre ble det utarbeidet en spesiell prosedyre for bestemmelse av vannløselig og ikke vannløselig (Cr(VI)) (104).

Den radioaktive isotop  $^{51}\text{Cr}$  er i utstrakt bruk i forbindelse med dyreforsøk av krom's toksikologiske effekter (48,30,38,43,46,99,116). De radioaktive analysemetodene har meget høy følsomhet, men vi har ingen nyere referanser der relative eller absolutte deteksjonsgrenser for krom er oppgitt.

19. Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Bjorn Bergström och Bengt-Olov Hallberg: Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 7. Svetsning i verkstäder med metallbågs svetsning och gasbågs svetsning i omålat eller grundmålat stål. Kartläggning av luftföroreningar.
  20. Rolf Alexandersson o Karin Bergman: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. 1. Undersökning över expositionsförhållandena i hårdmetall-industrin.
  21. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 1. Formaldehyd.
  22. Jörgen Engström: Organic Solvents in Human Adipose Tissue.
- 1979: 1. Hans E Persson, Bengt Knave, J Michael Goldberg, Bo Johansson och Ivar Holmqvist: Långvarig exposition för bly. III. En neurologisk och neurofysiologisk undersökning av personal vid Rönnskärsverken, Boliden AB
2. Rolf Alexandersson: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. II. Reaktionen i andningsorganen vid olika grad av exposition i hårdmetallindustri.
  3. Maria Steby och Mats Levin: Billackerafes exposition för organiska lösningsmedel, damm och metaller. En studie med avseende på tidigare arbetsmiljöförhållanden.
  4. Bo Holmberg, Stig Elofsson, Lars Holmlund, Rein Maasing, Gustavo Molina o Peter Westerholm: Dödlighet och cancersjuklighet hos arbetare i svensk PVC-bearbetande industri.
  5. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 2. Toluén
  6. Åke Swensson: Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av slipdamm från kolfiberarmerad plast.
  7. Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. III. Ventilationsförmåga, distribution av inandningsgas och luftvägsavstängning under pågående arbete och efter expositionsuppehåll.
  8. Rolf Alexandersson och Vitaus Lidums: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. IV. Koboltkoncentrationen i blod
9. Per Gustavsson, Åke Swensson: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. V. Uptag, distribution och elimination efter intratracheal engångstillförel av koboltsuspension på råtta.
  10. Rolf Alexandersson: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VI. Exposition, upptag och lungpåverkan av kobolt i hårdmetall-industri.
  11. Åke Swensson: Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekten av aluminiumsilikatfibrer.
  12. Åsa Kilbom: Fysisk arbetsförmåga hos brandmän med speciell hänsyn till kraven vid rökdykning.
  13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 3. Trikloretalen.
  14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 4. Styren
  15. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 5. Metylenklorid
  16. Birgitta Anshelm-Olson, Francesco Gamberale, Bertil Grönqvist och Karin Andersson: Lösningssmedels effekt på reaktionsförmåga hos järnverksarbetare.
  17. Birgitta Kolmodin-Hedman, Kurt Erne, Marianne Håkansson och Anita Engqvist: Kontroll av yrkesmässig exponering för fenoxisyror (2,4-D och 2,4,5-T)
  18. Anders Kjellberg, Ewa Wigaeus, Jörgen Engström, Irma Åstrand och Elisabeth Ljungquist: Långtidseffekter av styrenexposition vid en plastbåtsindustri.
  19. Martin Friberg: Ergonomisk jämförelse av två biblioteksvagnar.
  20. Ingvar Holmér, Sture Elnäs, Björn Sköldström och Gustaf Kihlström: Fysiologisk belastning vid dykning i varmt vatten.
  21. Ingvar Lundberg, Bengt Sjögren, Ulf Hallne, Lars Hedström och Margareta Holgersson: Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 8. Arbetsmiljöfaktorer och kadmiumupptag vid hårdlödning med silverlod.
  22. Åke Swensson: Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av amorft kiseloxid, biprodukt vid framställning av aluminiumfluorid.