



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Achtergrondinformatie over chrom-6: gebruik, voorkomen in het leefmilieu en gedrag in het lichaam

RIVM Rapport 2018-0051
M.B. Heringa | P. Janssen



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Achtergrondinformatie over chrom-6: gebruik, voorkomen in het leefmilieu en gedrag in het lichaam

RIVM Rapport 2018-0051

Colofon

© RIVM 2018

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2018-0051

M.B. Heringa (auteur), RIVM
P. Janssen (auteur), RIVM

Contact:
Minne Heringa
Centrum Veiligheid Stoffen en Producten
minne.heringa@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Defensie, in het kader van het project 'Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie: POMS-locaties, chroom-6 en CARC'.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Voorwoord

Dit rapport maakt onderdeel uit van een serie van tien rapporten over het onderzoek naar chroom-6 op de POMS-locaties van Defensie. Dit rapport bevat geen afzonderlijke publiekssamenvatting. Een overkoepelende publiekssamenvatting van de tien rapporten is te vinden op de website van het RIVM:

“Chroom-6 op de POMS-locaties van Defensie: gezondheidseffecten en verantwoordelijkheden. Bevindingen uit het onderzoek op hoofdlijnen.”
RIVM Rapport 2018-0061

Het voorliggende rapport is bedoeld als wetenschappelijke rapportage met soms ingewikkelde termen. Specifiek voor dit rapport geldt dat na de samenvatting een hoofdstuk te vinden is met de specifieke antwoorden op de onderzoeksvragen in begrijpelijke taal. Daarnaast is er een brochure uitgebracht waarin de inhoud van dit rapport op begrijpelijke en verkorte wijze wordt verwoord. Deze brochure is te vinden op http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Brochures/Milieu_Leefomgeving/Informatiebrochure_Wat_is_chroom_6.

Inhoudsopgave

Samenvatting — 7

Antwoorden op de specifieke onderzoeksvragen — 11

1 Inleiding — 19

1.1 Onderzoeksvragen — 19

2 Wat is chroom en wat is chroom-6? — 21

2.1 Verschijningsvormen van chroom — 21

2.2 Fysisch-chemische eigenschappen chroom-6-zouten — 23

2.3 Omzetting van chroom-6 tijdens de chemische analyse — 24

2.4 Toepassingen van chroom-6 — 25

3 Omzetting van chroom-6 in het milieu — 29

3.1 Omzetting in bodem en water — 29

3.2 Omzetting in lucht — 29

4 Hoe kun je met chroom-6 in contact komen? — 31

4.1 Arbeidsblootstelling aan chroom-6 — 31

4.1.1 Chroom-6 in cement — 32

4.2 Chroom-6 in voedsel en drinkwater — 32

4.3 Chroom-6 in buitenlucht — 34

4.3.1 Metingen van totaal chroom in lucht — 36

4.4 Chroom-6 in consumentenproducten — 36

4.4.1 Leer — 37

4.4.2 Speelgoed — 37

4.4.3 Auto's — 37

4.4.4 Elektronica — 37

4.5 Roken — 37

4.6 Samenvatting mogelijke blootstelling aan chroom-6 — 38

5 Wat doet het lichaam met chroom-6? — 39

5.1 Hoe wordt chroom-6 opgenomen in het lichaam? — 39

5.1.1 Opname via de longen — 39

5.1.2 Opname via de darmen — 43

5.1.3 Opname via de huid — 45

5.2 Hoe wordt chroom-6 verdeeld over de organen en weefsels in het lichaam? — 47

5.3 Wordt chroom-6 in het lichaam omgezet en zo ja, hoe en waarin? — 49

5.4 Hoe wordt chroom-6 verwijderd door het lichaam? — 53

5.5 Kinetiek — 56

5.5.1 Herhaalde en gecombineerde blootstelling — 56

5.5.2 PBPK-modellering — 57

5.6 Heeft chroom een essentiële functie in het lichaam? — 59

5.7 Samenvatting kinetiek chroom-6 — 60

6 Conclusies — 63

7 Referenties — 65

Samenvatting

Het ministerie van Defensie heeft het RIVM gevraagd te onderzoeken wat de mogelijke effecten voor de gezondheid zijn voor (ex-) medewerkers van Defensie na blootstelling aan chroomhoudende verf en Chemical Agent Resistant Coating (CARC). Chroomhoudende verf en CARC worden door Defensie gebruikt om militair materieel te behandelen tegen corrosie en tegen de inwerking van chemische stoffen. Alle belanghebbenden hebben vragen voor het onderzoek doorgegeven. Op basis van deze vragen, is een lijst van onderzoeksvragen vastgesteld voor het "Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC". In deze rapportage worden onderzoeksvragen 1, 7 en 11 beantwoord:

1. Wat is chroom(-6)?
7. Hoe kun je met chroom-6 in contact komen?
11. Wat doet het lichaam met chroom-6 (kinetiek)?

Wat is chroom(-6)?

Chroom is een metallisch element met atoomnummer 24. Omdat het zes elektronen in de twee buitenste schillen heeft die gemakkelijk afgegeven kunnen worden, kan chroom in zeven verschillende valentietoestanden (ook wel oxidatietoestanden genoemd) bestaan. De stabielste drie valentietoestanden zijn chroom-0, chroom-3 en chroom-6. Chroom-0 is metallisch chroom, waarmee bijvoorbeeld ijzer verchromd wordt; deze toestand wordt ook wel aangeduid als Cr^0 of gewoon Cr. Bij chroom-3 zijn 3 elektronen afgestaan; deze toestand wordt ook aangeduid als Cr^{3+} of chroom (III). Bij chroom-6 zijn zes elektronen afgestaan; deze vorm wordt ook aangeduid als Cr^{6+} of chroom (VI). Chroom-3 en chroom-6 zijn zogenaamde kationen en komen in het milieu alleen in de vorm van mineralen en zouten voor.

Chroom wordt na winning als mineraal uit de aardkorst toegepast als het metaal (chroom-0) of als een van de verschillende door de mens geproduceerde chroomverbindingen. Bekende chroom-3-verbindingen zijn chroom(III)oxide (Cr_2O_3), chroom(III)acetaat ($\text{Cr}(\text{OOCCH}_3)_3$), chroomtrichloride (CrCl_3) en chroom(III)picolinaat ($\text{CrC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). Van de chroom-6-verbindingen zijn de chromaten (CrO_4^{2-}) en dichromaten ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) het belangrijkste: kalium-, natrium-, lood-, zink-, barium-, calcium- en strontiumchromaat en kalium-, natrium- en ammoniumdichromaat. In chroomtrioxide (CrO_3) is chroom ook aanwezig als chroom-6. Deze verbindingen verschillen in kleur en in oplosbaarheid. Chromaat en dichromaat vormen in water met elkaar een pH-afhankelijk chemisch evenwicht. Chroom-6-verbindingen zijn sterke oxidatoren en worden in aanwezigheid van een reductor gemakkelijk gereduceerd naar chroom-3-verbindingen.

In bodem, sediment en water waarin de omstandigheden bevorderlijk zijn voor omzetting van chroom-6 naar chroom-3 (zuur milieu of neutraal milieu in combinatie met aanwezigheid van reducerende stoffen), blijft van geëmitteerd chroom-6 naar schatting slechts een gering deel (3%) aanwezig als chroom-6. Onder minder bevorderlijke omstandigheden ($\text{pH} \geq 8$, neutrale condities met afwezigheid van

reducerende stoffen) verloopt de conversie van chroom-6 naar chroom-3 naar verwachting langzamer en wordt voor chroom-6 een lange halfwaardetijd van rond één jaar aangenomen.

In buitenlucht zorgt zwaveldioxide (SO₂), in aanwezigheid van dieseldeeltjes en andere organische stoffen in de lucht, voor gedeeltelijke reductie van chroom-6 naar chroom-3. Reactieve zuurstofspecies (o.a. ozon) kunnen daarentegen oxidatie van chroom-3 naar chroom-6 veroorzaken. De beschikbare gegevens bij elkaar suggereren dat chroom-6 na emissie naar de buitenlucht relatief stabiel is in de atmosfeer.

Hoe kun je met chroom-6 in contact komen?

De hoogste blootstellingen aan chroom-6 doen zich voor in diverse werksituaties, en daar met name via inhalatie en via de huid. De belangrijkste toepassingen van chroom-6-verbindingen, en daarmee belangrijke arbeidssituaties waarin blootstelling aan chroom-6 kan plaatsvinden, zijn:

- verchromen van metalen of kunststof oppervlakken;
- anticorrosiebehandeling van metalen oppervlakken;
- als ingrediënt van houtconserveringsmiddelen;
- productie van andere chroomverbindingen (meestal chroom-3-verbindingen).

In de leerlooierij worden bepaalde chroom-3-zouten (vooral basisch chroomsulfaat) gebruikt. Door de oxiderende omstandigheden kan chroom-6 gevormd worden en daardoor aanwezig zijn in het eindproduct (leer). Verwerkers van dit leer kunnen via de huid blootgesteld worden. Chroom-6 komt verder voor in cement, waarmee huidcontact mogelijk is tijdens verwerking ervan. Arbeidsblootstelling aan chroom-6 vindt ook plaats tijdens het lassen of snijden van metalen en legeringen waarin chroom aanwezig is, zoals roestvrij staal, of middels een verf opgebracht is. Vroeger zijn chroom-6-verbindingen ook toegepast als kleurstof in verf.

De algemene bevolking kan potentieel worden blootgesteld aan chroom-6 via voedsel, drinkwater, lucht, tabaksrook en via bepaalde consumentenproducten. Omdat voedsel een overwegend reducerend medium is, wordt aangenomen dat de inname van chroom-6 via voedsel verwaarloosbaar is. Beperkte Nederlandse concentratiegegevens voor drinkwater wijzen op niveaus beneden de detectielimiet in de meeste gevallen (< 0,2 µg/L). Op bepaalde locaties zijn echter concentraties tot 2,0 µg/L gevonden in het ruwe water.

Chroom-6 kan aanwezig zijn in de buitenlucht maar meetgegevens zijn schaars. Gemeten achtergrondniveaus van chroom-6 in de buitenlucht zijn < 0,05 tot rond 1 ng chroom-6/m³. In steden wereldwijd zijn hogere luchtconcentraties gevonden: 0,04 tot 8 ng chroom-6/m³. Beperkte, beschikbare metingen geven aan dat dicht bij industriële bronnen (bijvoorbeeld houtverduurzamingsbedrijf, ijzergieterij, chroomsmelterij) luchtconcentraties aanwezig kunnen zijn van enkele tientallen ng/m³. Metingen van totaal chroom in tabak doen vermoeden dat ook bij binnenshuis roken verhoogde chroom-6-concentraties aanwezig zijn. Het is aannemelijk dat bij verbranding tijdens het roken van sigaretten en sigaren chroom wordt omgezet in chroom-6, maar metingen van chroom-6 ontbreken. Blootstelling aan chroom-6 is mogelijk bij contact

met of gebruik van bepaalde consumentenproducten, zoals leer, speelgoed en elektronica. De informatie hierover is echter beperkt. Toelaatbare concentraties voor chroom-6 in consumentenproducten zijn sterk beperkt door wetgeving.

Wat doet het lichaam met chroom-6 (kinetiek)?

Chroom-6 kan in het lichaam worden opgenomen via de longen, via de darmen en via de huid. Bij inademing moeten de deeltjes klein genoeg zijn om de longblaasjes te bereiken, waar het chroom-6 uit die deeltjes in het lichaam opgenomen kan worden. Grotere deeltjes worden weer uitgeademd of opgehoest en daarna ingeslikt. Na inslikken kan het chroom-6 uit deze deeltjes via de darmen in het lichaam opgenomen worden.

Om in het lichaam opgenomen te kunnen worden, moeten de chroom-6-verbindingen eerst oplossen in het longvocht, maagsap of zweet op de huid. Na oplossen kan chroom-6 als chromaat het celmembraan passeren via de fosfaat- en sulfaat-anionkanalen en in de cel worden opgenomen. Chroom-3-verbindingen kunnen dit niet en worden daarom minder goed door het lichaam opgenomen.

Chroom-6-verbindingen die niet goed oplossen, en daardoor niet goed in de longcellen kunnen doordringen om daar schade te veroorzaken, kunnen in de longen toch nog problemen geven doordat ze lang als deeltje aanwezig blijven. Zoals bij alle deeltjes in de longen, kan dat leiden tot onder andere irritatie en ontsteking van de longen.

Opgelost chroom-6 wordt in lichaamsvloeistoffen snel gereduceerd tot de onschadelijke vorm chroom-3, onder andere door vitamine C en glutathion. Als deze omzetting plaatsvindt in het longslimvlies, in de maag of in het zweet op de huid, dan vermindert de hoeveelheid chroom-6 dat opgenomen kan worden in lichaamscellen. Als het chroom-6 een cel is binnengekomen en daar omgezet wordt, kan de cel worden beschadigd. Dit wordt onder andere veroorzaakt door het chroom-5 en chroom-4 en de reactieve zuurstofradicalen, die ontstaan bij de omzetting en die schade aan dna en eiwitten kunnen veroorzaken. De mate waarin reductie naar chroom-3 in de cellen kan optreden is afhankelijk van een aantal factoren, die verschillen per route. Over het algemeen kan gezegd worden dat de kans op opname van chroom-6 in cellen en daardoor celschade groter is bij hogere doseringen, lage vitamine C-inname, genetische aanleg tot lagere reductiecapaciteit, gelijktijdige blootstelling aan andere oxiderende stoffen en grotere oplosbaarheid van de chroom-6-verbinding. Daarbij is de duur van blootstelling ook van belang: een dosis verspreid over langere tijd kan sneller gereduceerd worden, voordat het in lichaamscellen kan worden opgenomen, dan eenzelfde hoeveelheid in een korte tijd.

Eenmaal opgenomen in het lichaam, kan chroom-6 zich wijd verspreiden naar verschillende cellen en weefsels (bijvoorbeeld de rode bloedcellen), waarin het gereduceerd wordt tot chroom-3 en in die vorm vervolgens de cellen niet snel meer kan verlaten. Op deze wijze kan het chroom-6 waaraan iemand is blootgesteld, aanwezig blijven in het lichaam als chroom-3 en in die vorm stapelen. Chroom-3 vormt een complex met eiwitten, in het bloedplasma met name met transferrine. Dit eiwit/chroom-3-complex in plasma wordt relatief snel uit het lichaam verwijderd via de urine (in uren). De verwijdering van chroom-3 uit weefsels is langzamer (in enkele dagen tot weken) en uit rode

bloedcellen nog langzamer, namelijk gelijk aan de vervangingsnelheid van deze cellen (enkele maanden).

De opname, omzetting, verdeling en uitscheiding van chroom-6 kunnen in een kinetisch model worden samengebracht, waarmee voor een ingeademde, ingeslikte, of op de huid gekomen hoeveelheid chroom-6 geschat kan worden wat de concentratie chroom-6 in een bepaald weefsel zal zijn na een bepaalde tijd. Het meest uitgebreide beschikbare model hiervoor is het PBPK-model voor orale blootstelling van Kirman et al. (2013). Maar zelfs dit model bevat alleen de orale blootstellingsroute en bevat niet alle factoren die van invloed kunnen zijn op de concentratie chroom-6 in weefsels, zoals de aanwezigheid van voedsel in de maag en daarmee onder andere de zuurgraad van het maagsap.

Antwoorden op de specifieke onderzoeksvragen

De onderzoeksvragen en de bijbehorende antwoorden zijn in de hoofdtekst en samenvatting niet expliciet genoemd om de tekst samenhangend te houden. Daarom worden de onderzoeksvragen hier individueel opgevoerd en beantwoord, eventueel met daarbij een verwijzing in welke paragraaf in de hoofdtekst meer informatie te vinden is.

1. *Wat is chroom(-6)?*

Chroom is een metaalachtig chemisch element, dat in verschillende mineralen voorkomt in de aardkorst en in verschillende vormen gebruikt wordt, zie ook paragraaf 2.1.

a. *Wat zijn de verschijningsvormen van chroom?*

De stabielste en meest voorkomende vormen zijn chroom-0, chroom-3 en chroom-6. Chroom-0 (ook wel aangeduid als Cr^0 of gewoon Cr) is een metaal, waarmee bijvoorbeeld ijzer verchromd wordt. Chroom-3 (Cr^{3+} of chroom (III)) en chroom-6 (Cr^{6+} of chroom (VI)) komen alleen voor in verbinding met andere chemische elementen.

i. *chromaat?*

Chroom-6 komt veel voor in verbindingen met zuurstofatomen, een voorbeeld daarvan is chromaat, waarbij er vier zuurstofatomen aan het chroom-atoom vastzitten: CrO_4^{2-} . Chromaat is negatief geladen en kan daarom met verschillende positief geladen atomen of moleculen (zoals kalium en natrium) een zout of mineraal vormen.

ii. *Zijn er verschillende chroom-6-verbindingen?*

Ja. Van de chroom-6-verbindingen zijn de chromaten (CrO_4^{2-}) en dichromaten ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) het belangrijkste. *Wat is* De belangrijkste zouten hiervan zijn: kalium-, natrium-, lood-, zink-, barium-, calcium- en strontiumchromaat en kalium-, natrium- en ammoniumdichromaat. Een andere chroom-6-verbinding is chroomtrioxide (CrO_3).

b. *Heeft chroom een essentiële functie in het lichaam?*

Nee. Er is geen bewijs dat chroom een belangrijke functie heeft in het metabolisme van de mens. Dat is de conclusie van een onderzoek hiernaar door de Europese Voedselveiligheidsautoriteit (EFSA). (Zie ook paragraaf 5.6.)

c. *Wat zijn de eigenschappen van chroom-6 (o.a. fysisch-chemische eigenschappen)?*

De eigenschappen van chroom-6 hangen af van de verbinding waarin het chroom-6 aanwezig is (zie antwoord bij 1.c.i).

i. *Verschillen de eigenschappen tussen de verschillende chroom-6-verbindingen?*

Ja, de chroom-6-verbindingen verschillen onder andere in kleur en in oplosbaarheid. Zie hiervoor ook Tabel 1 in paragraaf 2.2.

- ii. *Hoe verwijder je chroom-6 van een werkplek, gelet op de fysisch-chemische eigenschappen?*
 Chroom-6-verbindingen zullen door hun fysisch-chemische eigenschappen ofwel opgelost in water (ook in druppeltjes in de lucht bij verstuiving van vloeistoffen), in vaste lagen (van bijvoorbeeld verf), of in stofdeeltjes aanwezig zijn. Opgelost in water worden chroom-6-verbindingen het beste verwijderd zoals elke waterige oplossing het beste verwijderd kan worden, bijvoorbeeld met absorberend papier of kunststof. Als stofdeeltjes worden chroom-6-verbindingen uit de lucht het beste verwijderd door afzuiging van de lucht, en van oppervlakken door stofzuigen of met een natte doek afnemen. Vaste lagen van bijvoorbeeld verf kunnen met behulp van een oplosmiddel of door afschuren verwijderd worden. Hierbij is het altijd belangrijk persoonlijke beschermingsmiddelen te gebruiken en het afval bij het chemisch afval te deponeren.
- iii. *In hoeverre is afzuiging van chroom-6 in lucht effectief, gelet op de fysisch-chemische eigenschappen?*
 De fysisch-chemische eigenschappen van de chroom-6-verbinding hebben niet veel invloed op hoe goed chroom-6-verbindingen afgezogen kunnen worden. Deze effectiviteit wordt vooral bepaald door de grootte van de deeltjes waarin de chroom-6-verbindingen zitten (naast zaken als afstand tot de bron, zuigkracht, enz.). Fijne deeltjes volgen luchtstromingen en worden even goed afgezogen als de lucht. Grove deeltjes worden aan de luchtstroom onttrokken door de zwaartekracht en worden daardoor minder goed of niet afgezogen. De deeltjesgrootte hangt af van de werkzaamheid waarbij de deeltjes gevormd worden, zoals schuren of spuiten. De effectiviteit van afzuiging moet dus per situatie bekeken worden.
- iv. *Wordt chroom-6 in de lucht omgezet in chroom-3, of door contact met andere stoffen, zoals straalgrit?*
 Theoretisch is omzetting door contact met andere stoffen mogelijk als het om een reducerend materiaal gaat, dat wil zeggen een materiaal dat graag elektronen afstaat aan bijvoorbeeld chroom-6. Er bestaan verschillende soorten straalgrit (bijvoorbeeld aluminiumsilicaat, ijzersilicaat of basalt). Alleen als dit materiaal een reductor is, kan chroom-6 daardoor worden omgezet in chroom-3. Maar in de lucht is chroom-6 aanwezig in een vaste vorm (gebonden aan deeltjes). In deze vorm is een reactie met andere vaste stoffen onwaarschijnlijk. Zie ook paragraaf 3.2.
- v. *Wat gebeurt er met chroom-6 als het op je kleding komt?*
 Als het chroom-6 opgelost is in water, kan het door de kleding heen komen en op de huid komen. Chroom-6-verbindingen worden opgenomen door de huid (zie paragraaf 5.1).
 Als het chroom-6 als stofdeeltje op de kleding komt, zal het grotendeels op de buitenkant van de kleding blijven zitten, waarna het door aanraking op de handen of op andere oppervlakken kan komen. Alleen de fijne stoffractie dringt

door kleding heen en kan de huid bereiken (hier zijn studies naar gedaan).

Als de kleding uitgeklopt wordt, komen de stofdeeltjes in de lucht, en kunnen ze daardoor ingeademd worden. Als deze stofdeeltjes vervolgens weer neerkomen op een oppervlak, kan door aanraking van het oppervlak het chroom-6 op de handen komen en via de handen in de mond of op voedsel. In het deeltje zelf gebeurt niet veel met het chroom-6 tot het in het lichaam komt.

Als het chroom-6 middels verf op de kleding komt, is bij grote hoeveelheden verf en dun textiel mogelijk dat de verf door de kleding heen dringt tot op de huid, waardoor het chroom-6 opgenomen kan worden door de huid. Aan de buitenkant van de kleding, als de verf eenmaal is opgedroogd, zit het chroom-6 vast in de verf en blijft daar aanwezig.

d. *Waar wordt chroom-6 toegepast en waarvoor (toepassing, sectoren, materialen)?*

De belangrijkste toepassingen van chroom-6 zijn (zie paragraaf 2.4):

- voor het verchromen van metalen of kunststof oppervlakken;
- in anticorrosiemiddelen voor metalen oppervlakken;
- in houtconserveringsmiddelen;
- productie van andere chroomverbindingen.

7. *Hoe kun je met chroom-6 in contact komen?*

De manieren waarop je met chroom-6 in contact kan komen worden bij 7.a-c beschreven.

a. *In welke materialen/producten zit chroom-6, incl. de producten en artikelen die door de consument worden gebruikt?*

Chroom-6 is aanwezig/kan aanwezig zijn in anticorrosiemiddelen voor metalen oppervlakken, houtconserveringsmiddelen, cement, leer, speelgoed en elektronica. Toelaatbare concentraties voor chroom-6 in dergelijke consumentproducten zijn sterk beperkt door wetgeving. Zie ook paragrafen 2.4, 4.2, 4.4 en 4.5.

b. *Wat is de blootstelling aan chroom-6 (inhalatoir, dermaal en oraal) via de leefomgeving of levensstijl (o.a. voeding, roken, water, buitenlucht)?*

De inname van chroom-6 via voedsel is verwaarloosbaar. Voor drinkwater zijn de beschikbare gegevens beperkt. In Nederland laten enkele recente metingen (in het ruwe water van tien geselecteerde publieke drinkwaterstations) chroom-6-concentraties zien van 0,01 tot 1,98 µg/L. Het Nederlandse drinkwaterbesluit (dat in lijn is met de Europese wetgeving) staat maximaal 50 µg/L aan totaal chroom toe in kraanwater. Chroom-6 kan aanwezig zijn in de buitenlucht maar meetgegevens zijn schaars. Gemeten achtergrondniveaus van chroom-6 in de buitenlucht zijn < 0,05 tot rond 1 ng chroom-6 /m³. In steden wereldwijd zijn hogere luchtconcentraties gevonden: 0,04 tot 8 ng chroom-6 /m³. Beperkte metingen geven aan dat dicht bij industriële bronnen (bijvoorbeeld houtverduurzamingsbedrijf, ijzergieterij, chroomsmelterij)

luchtconcentraties aanwezig kunnen zijn van enkele tientallen ng/m^3 . Er is geen wettelijke luchtkwaliteitsnorm voor chroom-6 maar wel een zogenaamd Maximum Toelaatbaar Risico voor lucht ($\text{MTR}_{\text{lucht}}$). Dit $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ is een beleidsmatige norm, welke bijvoorbeeld gebruikt wordt bij vergunningverlening en vastgelegd is in de 'Activiteitenregeling milieubeheer'. Daarin staat dat voor chroom-6 het $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ $2,5 \text{ ng}/\text{m}^3$ is. Let op: deze norm geldt voor de buitenlucht, niet voor de lucht op de werkplek, onder andere omdat mensen langer buitenlucht inademen dan de lucht op de werkplek.

Metingen van totaal chroom in tabak doen vermoeden dat ook bij binnenshuis roken verhoogde chroom-6-concentraties aanwezig kunnen zijn, maar getallen hiervoor zijn er niet. Zie ook paragrafen 4.2, 4.3, 4.4 en 4.5.

- c. *In welke arbeidssituaties, bij welke werkzaamheden en in welke tijdsperiodes (buiten Defensie) is blootstelling aan chroom-6 mogelijk (inhalatoir, dermaal en oraal) en wat is daarbij de blootstelling?*

Belangrijke arbeidssituaties waarin blootstelling aan chroom-6 kan plaatsvinden, zijn:

- verchromen van metalen of kunststof oppervlakken;
- anticorrosiebehandeling van metalen oppervlakken;
- productie/toepassing van houtconserveringsmiddelen, verwerking geconserveerd hout;
- productie van andere chroomverbindingen (meestal chroom-3-verbindingen);
- leerlooierij;
- verwerking van cement;
- ;assen of snijden van metalen en legeringen waarin chroom aanwezig is, zoals roestvrij staal.

Vroeger zijn chroom-6-verbindingen ook toegepast als kleurstof in verf. Zie ook paragraaf 4.1. Wat de omvang van de blootstellingen in arbeidssituaties is moeilijk te bepalen en valt buiten dit onderzoek.

- i. *Wat is het verschil in blootstelling tussen verschillende werksituaties, zoals bijvoorbeeld in een leerlooierij of in cementverwerking?*

De blootstelling in verschillende werksituaties kan verschillen in de route van blootstelling (via inademing of via de huid), de oplosbaarheid van de chroom-6-verbinding en de hoogte van de blootstelling. De hoogste arbeidsblootstellingen worden gerapporteerd in de chromaatproductie (met name bij het verpakken van het eindproduct) gevolgd door de spuitapplicatie van chromaathoudende verven/pigmenten op metalen oppervlakken. Ten slotte kan de deeltjesgrootte van stof met chroom-6 verschillen door het type werkzaamheid (bijvoorbeeld grof schuren of fijn schuren). Zie ook de paragrafen 4.1 en 4.6. Dit alles heeft invloed op de kans op en de ernst van gezondheidsschade na blootstelling aan chroom-6.

- ii. *Kan chroom-6 uit roestwerende verf vrijkomen bij aanbrengen, bij uitdampen, bij schuren of bij slijpen?*
 Bij uitdampen komen alleen vluchtige oplosmiddelen vrij in de lucht, geen chroom-6. Chroom-6 komt niet vrij uit de verf bij aanbrengen, maar kan door inademing van de verfniveau wel in de longen komen als er geen bescherming wordt gebruikt. Bij schuren komt chroom-6 ook niet vrij uit de verf, maar ontstaat er wel stof van verfdeeltjes waar het chroom-6 in zit, dat ingeademd kan worden. Bij slijpen kan zowel stof ontstaan als damp als gevolg van de ontstane hitte tijdens het slijpproces. Deze damp kan net als bij het lassen ook chroom-6 bevatten. Zie ook paragraaf 4.1.

11. *Wat doet het lichaam met chroom-6 (kinetiek)?*

Dit wordt beschreven in de antwoorden bij 11.a-d.

a. *Hoe wordt chroom-6 opgenomen in het lichaam?*

Chroom-6 kan worden opgenomen via de longen, via de darmen en via de huid. In de longen moeten ingeademde deeltjes klein genoeg zijn om de longblaasjes te bereiken, wil het chroom-6 in die deeltjes door de longen opgenomen kunnen worden. Grotere deeltjes worden uitgeademd of opgehoest en ingeslikt. Na inslikken kan het chroom-6 uit deze deeltjes via de darmen opgenomen worden.

Om door het lichaam opgenomen te kunnen worden, moeten de chroom-6-verbindingen eerst oplossen in het longvocht, maagsap of zweet op de huid. Chroom-6 kan dan in de vorm van chromaat het celmembraan passeren via anionkanalen die eigenlijk voor het gelijkende fosfaat en sulfaat bedoeld zijn. Chroom-3-verbindingen kunnen dit niet en worden daarom minder goed door het lichaam opgenomen. Zie ook paragraaf 5.1.

i. *Verschilt dit tussen de verschillende chroom-6-verbindingen?*

Ja, de mate van opname hangt vooral af van de oplosbaarheid van de chroom-6-verbinding: hoe beter het oplost, hoe sneller het chroom-6 wordt opgenomen.

ii. *Welke invloed hebben lifestyle en genetische aanleg hier op?*

Uit onderzoek blijkt dat mensen met insulineafhankelijke diabetes meer chromaten opnemen. Hoe dit komt, is onduidelijk. Op de opname zelf hebben lifestyle en genetische aanleg geen invloed voor zover bekend. Er is wel invloed op de omzetting van chroom-6 naar chroom-3 (zie 11.c.ii), die kan plaatsvinden door opname in het lichaam, waardoor de opgenomen hoeveelheid chroom-6 indirect wel beïnvloed wordt.

b. *Hoe wordt chroom-6 verdeeld over de organen en weefsels in het lichaam?*

In het lichaam kan chroom-6 zich wijd verspreiden naar verschillende cellen en weefsels van het lichaam (bijvoorbeeld de rode bloedcellen), waarin het gereduceerd wordt tot chroom-3 en in die vorm vervolgens de cellen niet snel meer kan

verlaten. Op deze wijze kan het chroom-6 waaraan iemand is blootgesteld, aanwezig blijven in het lichaam als chroom-3 en in die vorm stapelen. In de weefsels verder weg van de plek van binnenkomst in het lichaam is de stapeling het laagst. Zie ook paragraaf 5.2.

i. Is er een verschil in de opname van chroom-6 en chroom-3 door cellen, en in hoeverre hangt het af van type chroom-6-verbinding?

Ja, chroom-6 kan in de vorm van chromaat de celmembraan passeren via anionkanalen die eigenlijk voor het gelijkende fosfaat en sulfaat bedoeld zijn. Chroom-3-verbindingen kunnen dit niet en worden daarom minder goed door het lichaam opgenomen. Dichromaat wordt omgezet in twee chromaatmoleculen, dus ook dichromaat kan uiteindelijk worden opgenomen. Wat betreft het type chroom-6-verbinding is alleen de oplosbaarheid in water belangrijk; dit bepaalt in welke mate het chromaat of dichromaat vrijkomt om in de cel te kunnen worden opgenomen.

ii. Welke invloed hebben lifestyle en genetische aanleg hier op?

Lifestyle en genetische aanleg hebben, voor zover bekend, geen directe invloed op de verdeling van chroom-6 over het lichaam. Wel is er een indirecte invloed, via beïnvloeding van de omzetting naar chroom-3 (zie 11.c.ii). Als er meer wordt omgezet, zullen weefsels verder weg van de plek van binnenkomst in het lichaam minder goed worden bereikt.

c. Wordt chroom-6 in het lichaam omgezet in andere stoffen en zo ja, hoe en waarin?

Chroom-6 wordt in het longslimvlies, in de maag, in de huid en verder in het lichaam, snel gereduceerd tot chroom-3 door voornamelijk vitamine C en glutathion. Dit beperkt het deel van de ingeademde, ingeslikte, of op de huid gekomen hoeveelheid chroom-6 dat opgenomen wordt in het lichaam en verder verspreid wordt in het lichaam. Als de omzetting echter plaatsvindt binnen de cel, kunnen de daarbij vrijkomende vormen van chroom en zuurstofradicalen schade aan de cel veroorzaken en op die manier uiteindelijk mogelijk leiden tot gezondheidsproblemen. Zie ook paragraaf 5.1, 5.2 en 5.3.

i. Hoe snel wordt chroom-6 in het lichaam omgezet in chroom-3 en verschilt dit tussen de verschillende chroom-6-verbindingen?

De enige beschikbare metingen geven aan dat de omzetting in speeksel en maagsap in 10-20 minuten compleet is, met een halfwaardetijd binnen een minuut (dus de helft wordt omgezet binnen één minuut). Deze hoge snelheid zou betekenen dat er nauwelijks chroom-6 overblijft voor opname in het lichaam. Dat rijmt echter niet met resultaten van studies met dieren en mensen, waarbij duidelijk een deel van het chroom-6 in de organen en huid terechtkomt. Het is daarom niet te zeggen hoe snel de omzetting werkelijk plaatsvindt. Voor de omzettingssnelheid in het longslimvlies zijn geen data.

Het type chroom-6-verbinding heeft geen invloed op de omzettingssnelheid.

ii. Welke invloed hebben lifestyle en genetische aanleg hier op?

Een verlaagd vitamine C-gehalte, door bijvoorbeeld een ongezonde leefstijl, zou theoretisch de omzetting kunnen verminderen, maar of dit werkelijk uitmaakt is niet bekend. Door sporttraining kan de activiteit van een enzym verhoogd worden, wat tot verbeterde omzetting leidt. Ouderdom verlaagt dit juist. Ook genetische afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat mensen een verlaagde activiteit van betrokken enzymen hebben, wat er theoretisch voor zou kunnen zorgen dat zij minder snel chroom-6 omzetten in chroom-3. Of dit werkelijk uitmaakt voor de totale omzetting is niet bekend.

Roken geeft een hogere hoeveelheid ingeademd chroom-6 en beschadigt de trilhaartjes die stofdeeltjes met chroom-6 uit de longen weg kunnen transporteren. Aan de andere kant zijn er ook aanwijzingen dat roken zorgt voor een betere omzetting naar chroom-3 door macrofagen. Macrofagen zijn witte bloedcellen die ook in het longslim voorkomen. Zij breken lichaamsvreemde deeltjes af, zoals bacteriën en ook stofdeeltjes met chroom-6. Bij het afbreken van stofdeeltjes met chroom-6 wordt het chroom-6 omgezet naar chroom-3. Het lijkt er dus op dat roken tot zowel een hogere als een lagere hoeveelheid chroom-6 in het lichaam zou kunnen leiden.

Mensen met pernicieuze anemie (kwaadaardige bloedarmoede) of die protonpompremmers (speciale maagzuurremmers) gebruiken, hebben een minder zure maag. Een zure omgeving bevordert de omzetting van chroom-6 naar chroom-3. Daardoor kan het zijn dat bij deze mensen minder chroom-6 wordt omgezet in chroom-3 en dus meer chroom-6 wordt opgenomen.

d. Hoe wordt chroom-6 uitgescheiden door het lichaam?

Chroom-6 dat in de maag of darm al is omgezet in chroom-3, wordt met de ontlasting uitgescheiden. Verder kan het chroom-6 terecht komen in zweet, moedermelk, haren en nagels. Zie ook paragraaf 5.4.

i. Hoe snel wordt chroom-6 en/of afbraakproducten zoals chroom-3 uitgescheiden door het lichaam en verschilt dit tussen de verschillende chroom-6-verbindingen?

Het chroom-6 dat in chroom-3 is omgezet in bloedplasma wordt relatief snel uit het lichaam verwijderd via de urine (in uren), verwijdering uit weefsels is langzamer (met een halfwaardetijd van enkele dagen tot > 20 dagen) en uit rode bloedcellen nog langzamer, namelijk gelijk aan de vervangingssnelheid van deze cellen (120 dagen). Het type verbinding waaraan blootstelling plaatsvond heeft geen invloed op de uitscheiding van het (omgezette) chroom-6.

ii. Welke invloed hebben lifestyle en genetische aanleg hier op?

Over invloed van lifestyle en genetische aanleg op de uitscheiding is geen informatie gevonden.

1 Inleiding

Het ministerie van Defensie heeft het RIVM gevraagd te onderzoeken wat de mogelijke effecten voor de gezondheid zijn voor (ex-) medewerkers van Defensie na blootstelling aan chroomhoudende verf en Chemical Agent Resistant Coating (CARC). Chroomhoudende verf en CARC worden door Defensie gebruikt om militair materieel te behandelen tegen corrosie en tegen de inwerking van chemische stoffen.

Alle belanghebbenden hebben vragen voor het onderzoek doorgegeven. Op basis van deze vragen, is een lijst van onderzoeksvragen vastgesteld voor het 'Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC'. In deze rapportage worden onderzoeksvragen 1, 7 en 11 behandeld (zie paragraaf 1.1). Dit zijn algemene vragen over chroom-6, dat wil zeggen vragen die niet specifiek voor de situatie bij Defensie zijn. Deze informatie is enerzijds van belang voor de beantwoording van andere onderzoeksvragen; de uitleg over hoe chroom-6 zich gedraagt in het lichaam is bijvoorbeeld van belang voor de vragen over effecten en blootstelling. Anderzijds geeft deze achtergrondinformatie een overzicht van waar in de praktijk blootstelling aan chroom-6-verbindingen voorkomt en hoe deze stoffen zich gedragen na het vrijkomen.

De antwoorden op deze onderzoeksvragen zijn gezocht middels literatuuronderzoek, waarbij recente reviews over chroom-6 de belangrijkste basis vormden.

1.1 Onderzoeksvragen

Onderzoeksvragen 1, 7 en 11 luiden als volgt:

1. Wat is chroom(-6)?
 - a. Wat zijn de verschijningsvormen van chroom?
 - ii. Wat is chromaat?
 - iii. Zijn er verschillende chroom-6-verbindingen?
 - b. Heeft chroom een essentiële functie in het lichaam?
 - c. Wat zijn de eigenschappen van chroom-6 (o.a. fysisch-chemische eigenschappen)?
 - i. Verschillen de eigenschappen tussen de verschillende chroom-6-verbindingen?
 - ii. Hoe verwijder je chroom-6 van een werkplek, gelet op de fysisch-chemische eigenschappen?
 - iii. In hoeverre is afzuiging van chroom-6 in lucht effectief, gelet op de fysisch-chemische eigenschappen?
 - iv. Wordt chroom-6 in de lucht omgezet in chroom-3, of door contact met andere stoffen, zoals straalgrit?
 - v. Wat gebeurt er met chroom-6 als het op je kleding komt?
 - e. Waar wordt chroom-6 toegepast en waarvoor (toepassing, sectoren, materialen)?
- Hoe kun je met chroom-6 in contact komen?
- a. In welke materialen/producten zit chroom-6, incl. de producten en artikelen die door de consument worden gebruikt?

- b. Wat is de blootstelling aan chroom-6 (inhalatoir, dermaal en oraal) via de leefomgeving of levensstijl (o.a. voeding, roken, water, buitenlucht)?
 - c. In welke arbeidssituaties, bij welke werkzaamheden en in welke tijdsperiodes (buiten Defensie) is blootstelling aan chroom-6 mogelijk (inhalatoir, dermaal en oraal) en wat is daarbij de blootstelling?
 - i. Wat is het verschil in blootstelling tussen verschillende werksituaties, zoals bijvoorbeeld in een leerlooierij of in cementverwerking?
 - ii. Kan chroom-6 uit roestwerende verf vrijkomen bij aanbrengen, bij uitdampen bij schuren of bij slijpen?
11. Wat doet het lichaam met chroom-6 (kinetiek)?
- a. Hoe wordt chroom-6 opgenomen in het lichaam?
 - i. Verschilt dit tussen de verschillende chroom-6-verbindingen?
 - ii. Welke invloed hebben lifestyle en genetische aanleg hier op?
 - b. Hoe wordt chroom-6 verdeeld over de organen en weefsels in het lichaam?
 - iii. Is er een verschil in de opname van chroom-6 en chroom-3 door cellen, en in hoeverre hangt het af van type chroom-6-verbinding?
 - iv. Welke invloed hebben lifestyle en genetische aanleg hier op?
 - c. Wordt chroom-6 in het lichaam omgezet in andere stoffen en zo ja, hoe en waarin?
 - i. Hoe snel wordt chroom-6 in het lichaam omgezet in chroom-3 en verschilt dit tussen de verschillende chroom-6-verbindingen?
 - ii. Welke invloed hebben lifestyle en genetische aanleg hier op?
 - d. Hoe wordt chroom-6 uitgescheiden door het lichaam?
 - i. Hoe snel wordt chroom-6 en/of afbraakproducten zoals chroom-3 uitgescheiden door het lichaam en verschilt dit tussen de verschillende chroom-6-verbindingen?
 - ii. Welke invloed hebben lifestyle en genetische aanleg hier op?

2 Wat is chroom en wat is chroom-6?

2.1 Verschijningsvormen van chroom

Chroom is een metallisch element met atoomnummer 24 en een atoomgewicht van 51,996 g/mol. Het chroomatoom heeft een zodanige elektronenverdeling dat zes elektronen in de twee buitenste schillen afgegeven kunnen worden. Chroom komt zodoende in zeven verschillende valentietoestanden (ook wel oxidatietoestanden genoemd) voor. De stabielste van deze valentietoestanden zijn:

- chroom-0: metallisch chroom, waarmee bijvoorbeeld ijzer verchromd wordt; ook wel aangeduid als Cr^0 ;
- chroom-3: dit is het driewaardige positieve ion dat ontstaat door het afstaan van drie elektronen; dit wordt ook aangeduid als Cr^{3+} of chroom (III);
- chroom-6: positief ion dat zes elektronen heeft afgestaan; dit wordt ook aangeduid als Cr^{6+} of chroom (VI).

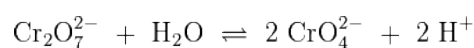
Chroom-3 en chroom-6 zijn kationen (positieve ionen) en komen vooral in de vorm van mineralen en zouten voor.

Chroom komt van nature voor in de aardkorst. Gesteenten die het rijkst zijn aan chroom bevatten concentraties van meer dan 200 mg/kg (Oze et al., 2007). In deze gesteenten is chroom aanwezig in de vorm van het mineraal chromiet, dat als chemische formule $\text{Cr}_2\text{O}_3\text{FeO}$ heeft. In deze verbinding is chroom aanwezig als het driewaardige kation, Cr^{3+} . Uit chromieterts worden metallisch chroom en verschillende chroomverbindingen geproduceerd voor toepassing in diverse producten. Van nature is chroom-3 de meest voorkomende en meest stabiele vorm. Toch komt ook chroom-6 soms van nature voor. In de mineralen crocoiet en lopeziet komt chroom voor als chroom-6 (respectievelijk als PbCrO_4 en $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Onderzoek door Oze et al. (2007) wijzen erop dat bij aanwezigheid van mangaanmineralen als oxidator uit gesteente waarin chroom-3 aanwezig is, chroom-6 opgelost kan worden naar het grond- of oppervlaktewater. Duidelijk de belangrijkste bron voor het voorkomen van chroom-6 in het milieu is antropogene activiteit. Voor het lot van het vrijkomende chroom-6 in het milieu is het belangrijk dat chroom-6 thermodynamisch gezien weinig stabiel is en slechts blijft voortbestaan onder oxiderende condities (bijvoorbeeld in aanwezigheid van zuurstof). Als reducerende agentia (zoals ijzer of sulfide) aanwezig zijn, zal omzetting naar chroom-3 plaatsvinden. Of chroom-6 in het milieu wel of niet wordt omgezet naar chroom-3 is sterk situatie-afhankelijk. In uitzonderlijk gevallen kan zelfs de omgekeerde reactie optreden (chroom-3 naar chroom-6). Dit kan gebeuren als oxiderende agentia aanwezig zijn zoals mangaandioxide en/of in zeer zure omstandigheden.

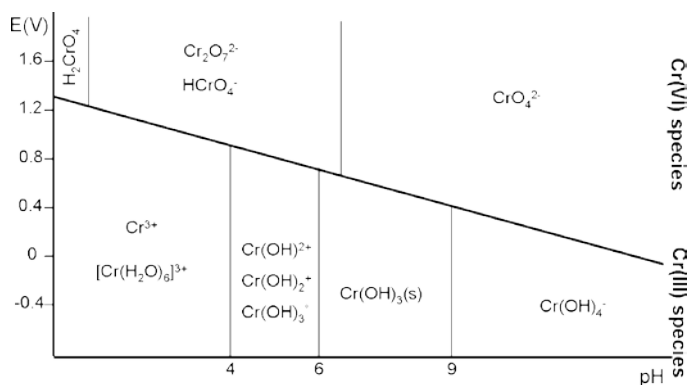
Chroom wordt toegepast als het metaal (chroom-0) of als één van de verschillende door de mens geproduceerde chroomverbindingen. In deze verbindingen is de valentietoestand +3 of +6. Bekende chroom-3-verbindingen zijn chroom(III)oxide (Cr_2O_3), chroom(III)acetaat ($\text{Cr}(\text{OOCCH}_3)_3$), chroomtrichloride (CrCl_3) en chroom(III)picolinaat

(CrC₆H₄NO₂). Dit laatste is op de markt als voedingssupplement. Van de chroom-6-verbindingen zijn de chromaten (CrO₄²⁻) en dichromaten (Cr₂O₇²⁻) het belangrijkste: kalium-, natrium-, lood-, zink-, barium-, calcium- en strontiumchromaat en kalium-, natrium- en ammoniumdichromaat. In chroomtrioxide (CrO₃) is chroom ook aanwezig als chroom-6.

Het chroom-6-ion zelf is een sterke oxidator en komt daarom in het milieu alleen in combinatie met zuurstof voor en wel vooral als chromaat en dichromaat. Chromaat en dichromaat vormen in water met elkaar een pH-afhankelijk evenwicht:



Bij lagere pH zal dichromaat domineren terwijl bij hogere pH chromaat de belangrijkste vorm is. De bijbehorende kleuromslag is van oranje (dichromaat) naar geel (chromaat). Daarnaast komen in waterige oplossing ook nog HCrO₄⁻ en H₂CrO₄ voor. Het European Chemicals Bureau (ECB, 2005) heeft geconcludeerd dat bij zeer lage pH (< 1) H₂CrO₄ domineert terwijl bij een pH van 2 tot 6, HCrO₄⁻ en Cr₂O₇²⁻ naast elkaar voorkomen; bij pH > 7 is chromaat (CrO₄²⁻) de dominerende species. Bij de pH-waarden zoals aanwezig in het milieu (6-8) zal chroom-6 in waterige oplossing dus als een mengsel van Cr₂O₇²⁻, HCrO₄⁻ en CrO₄²⁻ aanwezig zijn. Zoals gezegd zal bij aanwezigheid van reducerende agentia omzetting naar chroom-3 plaatsvinden. Unceta et al. (2010) laten zien hoe de speciatie van chroom afhankelijk is van pH en redoxpotentiaal (Figuur 1). De redoxpotentiaal is een maat voor hoe reducerend of oxiderend de oplossing is.



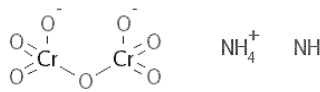
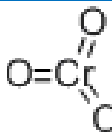
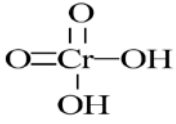
Figuur 1: Chemische speciatie van chroom als functie van de pH en de redoxpotentiaal (ontleend aan Unceta et al., 2010)

Tabel 1: Fysisch-chemische gegevens van geselecteerde chroom-6 verbindingen (ATSDR, 2012, tenzij anders vermeld).

Stof	CAS-nr.	Molecuulgewicht (M)	Structuurformule	Kleur en vorm	Oplosbaarheid in water
Kaliumchromaat	7789-00-6	194.19	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{K}^+ \text{---} \text{O} \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O}^- \\ \parallel \\ \text{O} \\ \text{K}^+ \end{array}$	Vaste stof, geel	629 g/L bij 0 °C
Natriumchromaat	7775-11-3	161.97	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O}^- \text{Na}^+ \\ \parallel \\ \text{O}^- \text{Na}^+ \end{array}$	Vaste stof, geel	873 g/L bij 30 °C
Loodchromaat	7758-97-6	323.19	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}^- \text{Pb}^{2+} \end{array}$	Vaste stof, geel	58 µg/L bij 20 °C
Zinkchromaat	13530-65-9	181.97	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O}^- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{Zn}^{2+}$	Vaste stof, citroen-geel	onoplosbaar
Bariumchromaat	10294-40-3	253.37	$\text{Ba}^{2+} \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]^{2-}$	Vaste stof, geel	0,0034 g/L bij 16 °C* 0,0044 g/L bij 28 °C*
Calciumchromaat	13765-19-0	156.07	$\text{Ca}^{2+} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array}$	Vaste stof, geel	22,3 g/L bij 20 °C
Strontiumchromaat	7789-06-2	203.61	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O}^- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{Sr}^{2+}$	Vaste stof, geel	1,2 g/L bij 20 °C
Kaliumdichromaat	7778-50-9	294.18	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{K}^+ \text{---} \text{O} \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O} \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O}^- \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \text{K}^+ \end{array}$	Vaste stof, rood	43 g/L bij 0 °C 117 g/L bij 20 °C*
Natriumdichromaat	10588-01-9	262	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{O}^- \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O}^- \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O}^- \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \text{Na}^+ \quad \text{Na}^+ \end{array}$	Vaste stof, fel oranje-rood	476 g/L bij 0 °C*
Natriumdichromaat-dihydraat	7789-12-0	298.0	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{O}^- \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O}^- \text{---} \text{Cr} \text{---} \text{O}^- \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \text{Na}^+ \quad \text{Na}^+ \\ \text{H}_2\text{O} \quad \text{H}_2\text{O} \end{array}$	Vaste stof, rood	2300 g/L bij 0 °C

* referentie: HSDB: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

Tabel 1 (vervolg): Fysisch-chemische gegevens van geselecteerde chroom-6 verbindingen (ATSDR, 2012, tenzij anders vermeld).

Stof	CAS-nr.	Molecuulgewicht	Structuurformule	Kleur en vorm	Oplosbaarheid in water
Ammoniumdichromaat	7789-09-5	252.07		Vaste stof, oranje	26.67% w/w bij 20 °C
Chroomtrioxide	1333-82-0	99.99		Vaste stof, rood	617 g/L ml bij 20 °C
Chroomzuur (H ₂ CrO ₄)	7738-94-5	118		Vaste stof, donkerpaars tot rood	1667 g/L bij 20 °C**

** referentie: ECHA: <http://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15927/4/9>

2.2 Fysisch-chemische eigenschappen chroom-6-zouten

Zoals al aangegeven in paragraaf 2.1 zijn van de chroom-6-verbindingen de chromaten (CrO₄²⁻) en dichromaten (Cr₂O₇²⁻) het belangrijkste: kalium-, natrium-, lood-, zink-, barium-, calcium- en strontiumchromaat en kalium-, natrium- en ammoniumdichromaat. In chroomtrioxide (CrO₃) is chroom ook aanwezig als Cr⁶⁺. Zoals alle mineralen en zouten zijn chroom-6-verbindingen niet vluchtig. Tabel 1 geeft het molecuulgewicht en de oplosbaarheid voor relevante Cr⁶⁺-verbindingen. Tabel 1: Fysisch-chemische gegevens van geselecteerde chroom-6-verbindingen (ATSDR, 2012, tenzij anders vermeld).

2.3 Omzetting van chroom-6 tijdens de chemische analyse

Tauw (2002) geeft een overzicht van de beschikbare analysemethoden voor chroom-6 in lucht. Diverse methoden zijn beschikbaar met detectielimieten variërend van 10 µg/m³ tot 0,008 ng/m³. Standaard meetmethoden voor het bepalen van chroom en chroomverbindingen in de werkplekatmosfeer zijn NEN 2953, NIOSH 7600 en 7604 en ISO CD 16740. Deze methoden hebben relatief hoge detectiegrenzen voor chroom-6 (≥ 50 ng/m³).

Een probleem bij het meten van chroom-6 is de tussentijdse omzetting van chroom-6 naar chroom-3 en vice versa (interconversie). Dit is vooral een probleem bij meting van lage concentraties zoals bijvoorbeeld in buitenlucht. Tijdens de monsternamen en opslag van de monsters of tijdens de extractie kan interconversie optreden met als gevolg een onjuiste uitslag (een te hoge of lage chroom-6-concentratie). Dit probleem is bestudeerd door Shin en Paik (2000). Zij toonden aan

dat reductie van chroom-6 tijdens opslag grotendeels kan worden voorkomen door het bemonsteringsfilter te behandelen met een alkalische oplossing. De beschikbare standaardmethoden maken nu gebruik van extractie of monsternamen met een alkalische bufferoplossing (pH ongeveer 8) om tussentijdse reductie van chroom-6 naar chroom-3 en oxidatie van chroom-3 naar chroom-6 te voorkomen. Voor het meten van chroom-6 zijn diverse röntgenmethoden beschikbaar waarbij geen extractie nodig is, maar die hebben een relatief hoge detectielimiet. Daarnaast bestaat er een methode die gebruikmaakt van 'laser ablation cyclotron time of flight mass spectrometry', waar ook geen monstervoorbehandeling voor nodig is (Carré et al., 2005).

Unceta et al. (2010) reviewen de beschikbare methoden voor bepaling van chroom-6 in vaste matrices. Voor wat betreft de meest gebruikte extractieprocedure voor vaste materialen is de conversie geminimaliseerd maar omzetting kan desondanks toch voorkomen en leiden tot een vals positief of vals negatief resultaat voor chroom-6.

Tirez et al. (2011) bespreken de beschikbare methoden voor meting van chroom-6 in fijnstof in de omgevingslucht. De beschikbare standaardmethoden maken gebruik van een alkalische bufferoplossing om interconversie tussen chroom-3 en chroom-6 te voorkomen. De auteurs geven echter aan dat alle standaardmethoden voor de bepaling in stof in lucht nog steeds in meer of mindere mate geplaagd worden door interconversie en dan met name omzetting van chroom-3 naar chroom-6. Tirez et al. (2011) gebruikten geïmpregneerde filters bij de bemonstering en vonden voor apart toegevoegd chroom-3 een omzettingpercentage chroom-3 naar chroom-6 van gemiddeld 1,7% (range 0,4-3,1%), wat een significante waarde is, gegeven het in veel situaties slechts geringe aandeel van chroom-6 in chroom-totaal in buitenlucht. De auteurs citeren andere onderzoekers die impingers (vloeistof) gebruikten bij de monsternamen en die conversiepercentages chroom-3 naar chroom-6 vonden tot 13%. Zij voerden ook metingen uit met een spectroscopische methode die gebruikmaakt van röntgenstraling, genaamd XANES (X-ray absorption near edge structure). Deze methode kan chroom-3 onderscheiden van chroom-6 zonder dat extractie nodig is, maar een belangrijk nadeel van XANES is dat deze methode niet in staat is chroomspecies te onderscheiden die minder dan 2-5% van het totaal-chroom uitmaken (Tirez et al., 2011).

2.4 Toepassingen van chroom-6

Chroom-6-verbindingen worden gebruikt als anticorrosiemiddelen sinds de Tweede Wereldoorlog (Schofield, 1977). Jaarlijks worden op de wereld vele duizenden tonnen aan chroom-6-verbindingen geproduceerd. Volgens de opgave in de EU-RAR (ECB, 2005) bedroeg de jaarlijkse productie in de EU 103.000 ton voor natriumchromaat, 110.000 ton voor natriumdichromaat, 32.000 ton voor chroomtrioxide, 1500 ton voor kaliumdichromaat en 850 ton voor ammoniumdichromaat (opgave voor het jaar 1997). De tonnagedata in de publieke REACH registratiedossiers in het jaar 2018 laten een flinke daling van de geproduceerde/geïmporteerde hoeveelheden zien in de EU ten opzichte van 1997 voor sommige verbindingen: 1-10 ton voor natriumchromaat,

100-1000 ton voor natriumdichromaat, 10.000-100.000 voor chroomtrioxide, en 100-1000 ton kaliumdichromaat. Voor ammoniumdichromaat was geen tonnageband beschikbaar.

De belangrijkste toepassingen van chroom-6-verbindingen zijn:

- verchromen van metalen of kunststof oppervlakken;
- anticorrosiebehandeling van metalen oppervlakken;
- als ingrediënt van houtconserveringsmiddelen;
- productie van andere chroomverbindingen (meestal chroom-3-verbindingen).

De ECB (2005) vermeldt nog diverse andere toepassingen, bijvoorbeeld als anticorrosiemiddel in koeltorens, als bleekmiddel bij zwart-witfotografie en als bijtmiddel bij het kleuren van wol, maar deze toepassingen worden als uitgefaseerd aangemerkt (niet langer in gebruik). Vroeger zijn chroom-6-verbindingen ook toegepast als kleurstof in verf.

Bij het verchromen van metalen of kunststof oppervlakken wordt CrO_3 gebruikt. In waterige oplossing vormt CrO_3 chroomzuur (H_2CrO_4). Over de oplossing en het te behandelen metaaloppervlak wordt een elektrische spanning gezet waardoor elektrolyse optreedt en metallisch chroom ontstaat (Cr^0). Het doel van verchromen kan zijn puur als decoratie of om het materiaal te verharden en frictieresistent te maken. Het decoratief verchromen geeft een glimmend metaaloppervlak van zeer geringe dikte (minder dan $1\ \mu\text{m}$). Bij de 'harde verchroming' is de laag aanmerkelijk dikker (honderden μm) en bezit hij een grote sterkte. Het verchromen ter verharding wordt bijvoorbeeld toegepast bij metalen gereedschap en bij allerlei onderdelen van machines.¹

Bij de anticorrosiebehandeling worden metalen oppervlakken bespoten met of ondergedompeld in een chromaatoplossing, meestal zink-, barium of strontiumchromaat of chroomzuur (H_2CrO_4). Dit chromateren wordt ook wel aangeduid als het 'passiveren' van het oppervlak. In de Engelstalige literatuur wordt ook gesproken van '*chromate conversion coating*'. De aangebrachte laag werkt beschermend tegen corrosie en roesten. Frankel (2001) en Grilli (2010) bespreken de beschikbare informatie over het mechanisme achter deze beschermende werking na het chromateren van aluminiumoppervlakken. Het mechanisme blijkt complex. Het chromaat is enigszins mobiel in de beschermende laag en wordt in interactie met andere aanwezige moleculen langzaam opgebruikt in een irreversibele omzetting naar chroom-3, aldus zorgend voor het beoogde anticorrosieve effect over langere duur. Op het behandelde oppervlak is dus een mengsel van chroom-6 en chroom-3 aanwezig, zo geeft het uitgevoerde onderzoek aan.

Een vergelijkbare behandeling als het bovengenoemde chromateren is het chroomzuuranodiseren. Bij het chroomzuuranodiseren wordt elektrolytisch een laag aluminiumoxide aangebracht op aluminium, deze laag bevat een kleine hoeveelheid chroomzuur. Deze techniek wordt met

¹ Zie ook de Social-Economic Analysis (SEA) van het verzoek tot autorisatie in REACH om chroomtrioxide te mogen blijven gebruiken: <https://echa.europa.eu/documents/10162/8e919a4d-04fc-44df-9524-bc721d31e129>.

name toegepast voor oppervlaktebehandeling van vliegtuigonderdelen. De chroomzuurconcentraties in het bad lopen uiteen van circa 30-50 g/liter vrij (ongebonden) CrO_3 bij een totaalgehalte van < 100 g/liter CrO_3 . Vooral tijdens het aanbrengen van spanning over het bad en het mengen van de chroomzuurvloeistof zouden chroomzuurhoudende aerosolen uit het bad kunnen vrijkomen wordt aangegeven (Tauw, 2002).

Bij gebruik van chroom als pigment gaat het meestal om chroom-3-verbindingen, maar loodchromaat is een in het verleden veel gebruikt geel, oranje of rood pigment (kleur afhankelijk van pH en concentratie) (IARC, 1990). In houtconserveringsmiddelen is chroom-6 aanwezig als chroomtrioxide of dichromaat. Het chroom-6-gehalte ligt rond 15%. Door reactie van chroom-6 met lignine uit het hout worden de ook in het productmengsel aanwezige metalen koper en/of arseen gefixeerd. Koper werkt tegen schimmels en bacteriën en arseen voorkomt beschadiging door insecten. Het chroom in het behandelde hout is door de fixatiereactie aanwezig als chroom-3, maar in de eerste periode na de behandeling kan nog een residu van niet-gefixeerd chroom-6 aanwezig zijn (RIVM, 1998).

In de leerlooierij worden bepaalde chroom-3-zouten (vooral basisch chroomsulfaat) gebruikt om de collageensubeenheden te vernetten om de vormvastheid van het leer te vergroten en de weerstand ervan tegen mechanische activiteit en hitte te verbeteren. Door de oxiderende omstandigheden kan chroom-6 gevormd worden en daardoor aanwezig zijn in het eindproduct. Onlangs is door de EU in het kader van de chemicaliënwetgeving REACH een restrictie voor chroom-6 in leerproducten ingesteld met een maximumgehalte van 3 mg chroom-6/kg (0,0003%) (EU, 2014).

3 Omzetting van chroom-6 in het milieu

3.1 Omzetting in bodem en water

Zoals al opgemerkt in paragraaf 2.1 is de belangrijkste bron voor het voorkomen van chroom-6 in het milieu antropogene activiteit. Emissie vindt plaats naar water vooral door de lozing van industrieel of huishoudelijk afvalwater. Voor bodem is vliegias een belangrijke bron. Verschillende incidenten zijn bekend uit de Verenigde Staten waarbij verhoogde chroom-6-concentraties aanwezig waren in oppervlaktewater en drinkwater (ATSDR, 2012).

De omzetting van chroom-6 naar chroom-3 en vice versa in bodem en water is onderzocht in verschillende studies. Stanin en Pirnie (2004), EU-RAR (ECB, 2005) en ATSDR (2012) vatten de beschikbare gegevens samen. Chroom-6 kan in bodem en water gemakkelijk omgezet worden naar chroom-3 omdat vaak reducerende agentia aanwezig zijn. Uit het uitgevoerde onderzoek komen Fe^{2+} -ionen, sulfide en organische stoffen zoals fulvinezuren en mogelijk humuszuren naar voren als de belangrijkste reducerende agentia. Een lagere pH en anaerobe condities bevorderen de omzetting van chroom-6 naar chroom-3. Diverse studies wijzen erop dat anaerobe biotische processen (door micro-organismen) ook kunnen bijdragen aan de omzetting maar de biotische omzetting verloopt wel duidelijk langzamer dan de chemische omzetting. Bij neutrale en basische pH in combinatie met aerobe omstandigheden treedt veel minder omzetting van chroom-6 naar chroom-3 op. In aanwezigheid van oxiderende agentia kan omzetting van chroom-3 naar chroom-6 optreden. In het milieu lijkt dit alleen onder aerobe condities en in aanwezigheid van mangaandioxide als oxidator voor te komen (ECB, 2005).

Op basis van de beschikbare gegevens concludeerde de ECB (2005) dat in bodem, sediment en water waarin de omstandigheden gunstig zijn voor omzetting van chroom-6 naar chroom-3 (zuur milieu of neutraal milieu in combinatie met aanwezigheid van reducerende stoffen) van het geëmitteerde chroom-6 naar schatting slechts 3% aanwezig blijft als chroom-6. Maar onder ongunstige omstandigheden ($\text{pH} \geq 8$, neutrale condities met afwezigheid van reducerende stoffen) is de verwachte conversie van chroom-6 naar chroom-3 laag en wordt voor chroom-6 een lange halfwaardetijd van rond één jaar aangenomen (ECB, 2005).

3.2 Omzetting in lucht

Chroom-6-verbindingen zijn niet vluchtig en komen in de atmosfeer alleen voor als nevel of in verbinding met stofdeeltjes. De mate waarin chroom-6 na emissie in omgevingslucht wordt omgezet naar chroom-3 is slechts beperkt onderzocht. Werner et al. (2006) onderzochten de omzetting in ultrafijne stofdeeltjes afkomstig van verbrandingsbronnen en vonden na een kunstmatige *ageing*-procedure van 4 tot 24 uur, afhankelijk van de aanwezige hoeveelheid chroom-6, geen reductie bij lage chroom-6-concentratie of tot 20% reductie bij hoge chroom-6 concentratie. Een studie (Huang et al., 2013) naar de interconversie tijdens monsternamen voor bepaling van chroom-6 in lucht liet zien dat in

aanwezigheid van dieseldeeltjes en secundaire organische aerosol, SO_2 zorgt voor reductie van chroom-6 naar chroom-3. Ook de organische stoffen in de aerosol dragen bij aan de reductie. Reactieve zuurstofspecies (onder andere ozon) veroorzaken daarentegen oxidatie van chroom-3 naar chroom-6 (Huang et al., 2013). De beschikbare gegevens over metingen van totaal chroom en chroom-6 in omgevingslucht laten wisselende percentages chroom-6 ten opzichte van totaal chroom zien, met een maximum van 30% (Torkmahalleh et al., 2013). De beschikbare gegevens bij elkaar suggereren dat chroom-6 relatief stabiel is in de omgevingslucht. Voor de gemeten chroom-6 concentraties in de omgevingslucht in Nederland en andere landen, zie paragraaf 4.3.

4 Hoe kun je met chroom-6 in contact komen?

De algemene bevolking kan worden blootgesteld aan chroom-6 via voedsel, drinkwater, lucht en via bepaalde consumentenproducten. Rokers hebben waarschijnlijk een verhoogde blootstelling. De hoogste blootstellingen aan chroom-6 doen zich voor in diverse werksituaties.

4.1 Arbeidsblootstelling aan chroom-6

Deze paragraaf geeft alleen informatie over de arbeidssectoren waarin zich blootstelling aan chroom-6 voordoet. Informatie over concentraties die daarbij optreden wordt hier buiten beschouwing gelaten omdat een volledig overzicht daarvan een rapport op zich zou vragen.

Zowel bij de productie van chroom-6-verbindingen als bij hun toepassing kunnen werknemers verhoogd blootgesteld zijn. Diverse reviews (Tauw, 2002; ECB, 2005; WHO, 2013; NIOSH, 2013) geven een overzicht van de beschikbare informatie over arbeidsblootstelling aan chroom-6. De hoogste blootstelling wordt opgegeven voor de chromaatproductie (met name bij het verpakken van het eindproduct) gevolgd door de spuitapplicatie van chromaathoudende verven/pigmenten op metalen oppervlakken.

Voor houtconservering zijn in Nederland sinds februari 2016 geen middelen meer toegelaten op basis van chroom-6, zoals blijkt uit de database van het College Toelating Gewasbeschermingsmiddelen en Biociden (CTGB), met een periode van één jaar daarna voor het opmaken van voorraden. Er kan nog wel hout worden geïmporteerd, dat buiten Nederland is behandeld met chroom-6-houdende middelen, en door professionals gebruikt worden om bijvoorbeeld tuinmeubelen en toestellen te maken.

In Tauw (2002) wordt de arbeidsblootstelling aan chroom en chroomverbindingen in Nederland geïnventariseerd in verband met een herziening van de arbeidstoxicologische grenswaarde. Deze inventarisatie was gericht op de mogelijke inhalatoire blootstelling in werksituaties (dermale en orale blootstelling niet geëvalueerd). De volgende aantallen potentieel blootgestelde werknemers werden geschat voor Nederland: in de productie van loodchromaatpigment en andere slecht oplosbare chromaatpigmenten 200-300 personen (twee bedrijven), productie loodchromaatverven 125 personen (aantal bedrijven onbekend), bij hardverchromen 500 tot 600 werknemers (40 bedrijven), bij sierverchromen 100 tot 1000 werknemers (95 bedrijven), bij chromaanodiseerbedrijven 100 werknemers (vier bedrijven), bij chromateren van zink en aluminium (dompelen) 100 tot 300 werknemers (140 bedrijven), bij thermisch spuiten van coatings een onbekend aantal werknemers (ongeveer 20 bedrijven), onderhoud coatings (inclusief slijpen, schuren, boren, spuiten) een onbekend aantal werknemers (aantal bedrijven ook onbekend).

De grootste blootgestelde groep is die van de lassers. Vooral bij het lassen van roestvrij staal en staal legeringen kan chroom-6 vrijkomen in lasrook (Scheepers et al., 2008; Costa en Klein, 1997). Het aantal

blootgestelde lassers in Nederland wordt rond 12.000 geschat, met nog enkele malen meer werknemers, die worden blootgesteld omdat ze aanwezig zijn in de werkruimte waar gelast wordt (Tauw, 2002). Voor leerlooierijen wordt geen blootstelling verwacht omdat het proces onder gesloten omstandigheden wordt uitgevoerd (Tauw, 2002). In de bouw werken 250.000 personen, een klein gedeelte daarvan kan regelmatig kortdurend worden blootgesteld aan chroom-6 via cementstof (Tauw, 2002).

4.1.1 *Chroom-6 in cement*

Tijdens de productie van cement wordt bij hoge temperatuur het van nature aanwezige chroom-3 omgezet naar chroom-6 in de vorm van chromaat. Dermaal contact met dit chromaat kan leiden tot contact dermatitis. Deze chromaatalergie door contact met cement is een bekend probleem uit de arbeidspraktijk. Zoals uitgelegd in de separate rapportage over gezondheidseffecten, ontwikkelt de overgevoeligheidsreactie zich onder invloed van de hoge pH van cement (12,5). De waterige cementoplossing van hoge pH beschadigt de cellen van het stratum corneum (bovenste huidlaag) en zorgt voor opname van wateroplosbare chromaten door de huid. De chromaten binden zich aan huideiwitten en de daaruit gevormde combinatie bindt zich aan bepaalde huidcellen die vervolgens zorgen voor transport naar de lymfeklieren en een reactie met T-cellen. Hierdoor kan zich over een periode van vier tot vijf dagen dermale overgevoeligheid ontwikkelen, contact dermatitis. Bij hernieuwd contact met chroom-6 kunnen heel lage concentraties al een dermale overgevoeligheidsreactie opwekken (CSTEE, 2002; Brandao en Gontijo, 2012).

Tauw (2002) vat gegevens over de concentraties van chroom-6 in cement samen. Metingen in onder andere Groot-Brittannië, Duitsland en de Scandinavische landen lieten concentraties oplosbaar chroom-6 zien van 2 tot 40 mg/kg cement en van onoplosbaar chroom-6 van 7 tot 83 mg/kg. Als gehalte van chroom-6 in verwerkt cement in Nederland wordt een concentratie van 0,9-11,8 mg/kg oplosbaar chroom-6 opgegeven (Tauw, 2002).

De inductie van chromaatalergie door cement is beoordeeld door CSTEE (2002) met het oog op mogelijke regulering door de EU. In diverse Europese landen was toevoeging van 0,35% FeSO_4 aan cement sinds lang verplicht om het chroom-6-gehalte tot maximaal 2 ppm te reduceren. Zoals CSTEE (2002) concludeert, hebben deze nationale regels gezorgd voor een duidelijke reductie in het voorkomen van chromaatalergie. In de daarop afgegeven Europese richtlijn 2003/53/EC wordt voor chroom-6 in cement een maximum gesteld van 0,0002% (2 ppm) met gebruik van cement met hogere chroom-6-concentraties alleen toelaatbaar in automatisch werkende gesloten installaties waarbij geen contact met de huid optreedt.

4.2 **Chroom-6 in voedsel en drinkwater**

EFSA (2014a) heeft een risicobeoordeling gepubliceerd voor chroom in voedsel. Bijna alle meetgegevens voor chroom in voedingsmiddelen hebben betrekking op totaal chroom. Er zijn slechts enkele metingen van chroom-6, waarvan de meeste bovendien weinig betrouwbaar lijken

(niet reproduceerbaar). Daarnaast zijn er enkele experimenten waarin chroom-6 werd toegevoegd aan bepaalde dranken en de omzetting naar chroom-3 gemeten werd. Dit onderzoek was gericht op bepaling van het lot van chroom-6 in het maag-darmkanaal na inname via verontreinigd drinkwater. De omzetting in verschillende dranken bleek heel variabel (soms heel snel, soms opvallend langzaam) vaak zonder dat de verschillen goed verklaard konden worden. Omdat voedsel gezien moet worden als een reducerend medium neemt EFSA (2014a) in de risicobeoordeling aan dat het aanwezige chroom in voedsel helemaal aanwezig is als chroom-3. De inname van chroom-6 via voedsel werd daarom geschat op nul. In drinkwater acht EFSA (2014a) de kans op aanwezigheid van chroom-6 groter, onder andere omdat vaak sterk oxiderende stoffen worden toegevoegd in de drinkwaterbereiding.

Ook voor drinkwater hebben veruit de meeste metingen van chroom betrekking op totaal chroom. EFSA (2014a) heeft de beschikbare gegevens voor Europa geïnventariseerd. De analyse was gericht op kraanwater, flessenwater en bronwater. Er waren in totaal 46.146 metingen van totaal chroom beschikbaar voor de periode van 2000 tot 2012, voor het grootste deel afkomstig uit Duitsland. De belangrijkste resultaten staan in Tabel 2. Het Nederlandse drinkwaterbesluit (dat in lijn is met de Europese wetgeving) staat maximaal 50 µg/L aan totaal chroom toe in kraanwater, er is geen specifieke norm voor chroom-6.

Tabel 2: Concentraties totaal chroom in drinkwater in de EU (EFSA, 2014a)

Water	Aantal monsters	Concentratie in µg/liter					
		Gemiddeld		P75		P95	
		LB*	UB**	LB	UB	LB	UB
Gebotteld water, koolzuurhoudend	7839	0,3	2,8	0,0	3,0	1,2	10,0
Gebotteld water (koolzuurvrij)	3706	0,7	3,2	0,0	5,0	4,0	7,0
Kraanwater	27971	0,2	1,9	0,0	2,0	0,0	5,0
Bronwater	1818	1,0	3,9	0,0	5,0	4,0	5,0

* LB: lower bound: alle monsters waarin chroom niet aantoonbaar was gelijk gesteld aan nul.

* * UB: upper bound: alle monsters waarin chroom niet aantoonbaar was gelijk gesteld aan de detectielimiet.

Specifiek voor chroom-6 rapporteert EFSA 88 metingen in koolzuurvrij gebotteld water. In 76 monsters was chroom-6 aantoonbaar. Het gemiddelde was 4,7 µg/liter (minimum 0,1 en maximum 36,0 µg/liter). Het gevonden chroom-6 bleek 97% van het aanwezige totaal chroom uit te maken. In het licht hiervan deed EFSA de aanname in de risicobeoordeling dat chroom in drinkwater volledig bestaat uit chroom-6. Deze aanname komt overeen met de resultaten die KWR (Ahmad et al., 2015) rapporteert voor de aanwezigheid van chroom-6 in tien Nederlandse publieke drinkwatervoorzieningen.

Op basis van deze concentratiegegevens schatte EFSA (2014a) de inname van chroom-6 via drinkwater voor diverse scenario's op basis van diverse aannames. Voor het drinken van drinkwater kwam de schatting van het gemiddelde voor volwassenen op maximaal 0,1 µg/kg

lichaamsgewicht/dag. Voor jonge kinderen was dit maximaal 0,16 µg/kg lg/dag. Het 95^{ste} percentiel voor deze groepen was respectievelijk 0,11 en 0,32 µg/kg lichaamsgewicht/dag. Wanneer rekening wordt gehouden met het gebruik van drinkwater voor het bereiden van dranken (koffie, thee) worden deze schattingen voor volwassenen tweemaal hoger (EFSA, 2014a). EFSA wijst erop dat er grote onzekerheid in deze schattingen zit gezien het grotendeels ontbreken van meetgegevens specifiek voor chroom-6.

In de Amerikaanse staat Californië is sinds 2001 monitoring op aanwezigheid van chroom-6 in drinkwaterbronnen voorgeschreven. EFSA (2014a) vat de resultaten samen voor de periode van 2000 tot 2012 voor meer dan 7000 bronnen die waren aangemerkt als gevoelig voor verontreiniging. In 2432 van de bronnen was chroom-6 aantoonbaar in concentraties tot enkele tientallen microgrammen per liter (EFSA, 2014a). In een landelijk onderzoek uit 2010 toonde de Amerikaanse Environmental Working Group de aanwezigheid van chroom-6 aan in het drinkwater van 31 van 35 Amerikaanse steden. De concentraties lagen tussen 0,03 en 0,1 µg/liter in acht steden, tussen 0,12 en 2,00 µg/liter in 22 steden en op 12,90 µg/liter in één stad (EWG, 2010).

Voor Nederland werd in 1998 een monitoringstudie uitgevoerd door het RIVM. In het ruwe water van 17 publieke drinkwatervoorzieningen en in twee innamepunten voor oppervlaktewater werden chroom-6-concentraties gemeten van < 0,2-2,0 µg/L (11/19 monsters lagen beneden de detectielimiet van 0,2 µg/L) (Jonker et al., 1998, in: De Jongh et al., 2012). Recente metingen door KWR lieten in het ruwe water van tien geselecteerde publieke drinkwaterstations chroom-6-concentraties zien van 0,01 tot 1,98 µg/L zien (Ahmad et al., 2015).

4.3 Chroom-6 in buitenlucht

Tirez et al. (2011) gebruikten een standaardmethode voor meting van chroom-6 in lucht op twee locaties in de buurt van een industriële emissiebron van chroom-6 in Vlaanderen. Op 190 en 1020 meter van een fabriek van roestvrij staal namen zij 24-uursmonsters. De resultaten zijn weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3: Resultaten van metingen in lucht op 190 meter (locatie 1) en 1020 meter (locatie 2) van een fabriek van roestvrij staal (Tirez et al., 2011)

		Aantal monsters	Gemiddelde	Mediaan	10 ^{de} percentiel	90 ^{ste} percentiel
Locatie 1	ng Cr ⁶⁺ /m ³	52	5,2	0,9	0,09	14
	ng Cr/m ³	64	96	33	3,7	274
	% Cr ⁶⁺ /Cr- totaal	52	3,5	3,0	0,9	6,7
Locatie 2	ng Cr ⁶⁺ /m ³	28	1,2	0,27	0,07	3,5
	ng Cr/m ³	60	34	11	2,9	102
	% Cr ⁶⁺ /Cr- totaal	26	2,6	1,6	0,9	5,3

De auteurs geven aan dat op basis van hun eigen onderzoek geconcludeerd moet worden dat een deel van het gevonden chroom-6 gevormd zal zijn door oxidatie tijdens de bepalingprocedure. Voor apart toegevoegd chroom-3 vonden zij een gemiddelde omzetting naar chroom-6 van 1,7%. Correctie van de meetresultaten met dat percentage achten ze echter problematisch omdat apart toegevoegd chroom-3 waarschijnlijk gemakkelijker wordt omgezet dan het chroom-3 in de bemonsterde stofdeeltjes (Tirez et al., 2011).

Tirez et al. (2011) vermelden de resultaten van nationale monitoring van chroom-6 in de Verenigde Staten uit het jaar 2005. Het ging om meer dan 1400 metingen op 22 locaties (niet gespecificeerd). Het gemiddelde was 0,044 ng chroom-6/m³ en de hoogste gemeten concentratie was 2,97 ng chroom-6/m³ (gemeten in Washington DC). Metingen in Wenen door de Oostenrijkse overheid lieten chroom-6-concentraties zien van 0,04-0,23 ng/m³ (1% van het aanwezige totaal chroom) (Tirez et al., 2011).

Het RIVM heeft in 1996 enkele metingen van chroom-6 in lucht uitgevoerd op vier locaties in de omgeving van drie houtverduurzamingsbedrijven. Benedenwinds, in de directe nabijheid van de houtbehandelingsinstallaties (afstand < 5 meter) werden concentraties van < 15 tot 5900 ng chroom-6 /m³ gevonden. Benedenwinds op de terreingrens van de bedrijven was dit < 5 tot 19 ng chroom-6 /m³ en benedenwinds op 5-10 meter van de houtopslag < 1,5 tot 8 ng chroom-6/m³. Op een referentielocatie (achtergrondlocatie) was < 1,5 ng chroom-6/m³ aanwezig (daggemiddeld). Op basis van de meetresultaten werden daggemiddelde concentraties berekend voor de terreingrens bij de drie bedrijven van respectievelijk 0,8, 1,3 en 1,9 ng chroom-6/m³ ten opzichte van het berekende daggemiddelde voor de referentielocatie van 1,2 ng chroom-6/m³ (Mennen et al., 1997, 1998). Bij een serie metingen in de buurt van een ijzergieterij te Zaltbommel rapporteren Mennen et al. (2004) achtergrondconcentraties van rond 0,5 ng chroom-6/m³ (daggemiddeld). Benedenwinds van een hal waar snij- en laswerkzaamheden plaatsvonden vonden ze 50-maal hogere concentraties. Het percentage zeswaardig chroom ten opzichte van totaal chroom in de lucht rondom het bedrijf varieerde van minder dan 1 tot ongeveer 20% (Mennen et al., 2004).

Torkmahalleh et al. (2013) hebben verder onderzoek gedaan naar de bepaling van chroom-6 in lucht. Zij ontwikkelden een bemonsteringsmethode met gereduceerde luchtvochtigheid om interconversie van chroom-3 en chroom-6 te voorkomen. Bij metingen op een locatie benedenwinds van een aantal potentiële bronnen vonden ze lage concentraties van 0,02 of 0,03 ng chroom-6/m³, met slechts een gering verschil tussen de standaard bemonsteringswijze en die met gecontroleerde luchtvochtigheid. Zij geven ook een overzicht van gepubliceerde metingen van totaal chroom en chroom-6 in lucht. Voor een chroomsmelterij in Zuid-Afrika vermelden ze chroom-6-concentraties van 20-70 ng/m³; voor diverse stedelijke gebieden (Chili, Duitsland, Australië, VS, Iran) vermelden ze lagere concentraties van 0,1 tot 7 ng/m³ (Torkmahalleh et al., 2013). Huang et al. (2014) voerden metingen van chroom-6 in lucht uit op drie stedelijke locaties en een voorstedelijke locatie in New Jersey in de Verenigde Staten. Zij

vonden concentraties van 0,99-1,56 ng chroom-6/m³ (stedelijke locaties) en 0,86-0,94 ng chroom-6/m³ (niet-stedelijke locatie).

Catrambone et al. (2013) rapporteren de resultaten van metingen van totaal chroom en chroom-6 op drie locaties in Italië. Op twee industriële locaties vonden ze meetbare concentraties chroom-6 van 3 tot 8 ng/m³. Op een voorstadslocatie vonden ze geen chroom-6 (< 0,05 ng/m³).

In de Wet milieubeheer, die in Nederland wettelijke milieukwaliteitsnormen voor luchtvervuiling stelt, en in de Europese richtlijn voor luchtkwaliteit (Directive 2008/50/EC) staat geen wettelijke milieukwaliteitsnorm voor chroom in de buitenlucht. Voor chroom-6 is wel een beleidsmatige luchtkwaliteitsnorm, het Maximum Toelaatbare Risico voor lucht (MTR_{lucht}). Deze MTR_{lucht} is opgenomen in de Activiteitenregeling milieubeheer², bijlage 13. Voor chroom-6 is MTR_{lucht} gelijk aan 2,5 ng/m³. Deze beleidsmatige luchtkwaliteitsnorm geldt voor de algemene bevolking en wordt onder andere gebruikt bij vergunningverlening. Het MTR_{lucht} voor chroom-6 is in het verleden afgeleid door het RIVM op basis van de kankerverwekkende werking door chroom-6 bij inademing. Conform de definitie zoals vastgelegd in het Nederlandse milieubeleid komt het MTR_{lucht} voor chroom-6 overeen met een extra risico op kanker van één op 10.000 bij blootstelling gedurende het hele leven. Binnen het Nederlandse milieubeleid is naast het MTR ook een Verwaarloosbaar Risico (VR) gedefinieerd dat een factor 100 lager ligt. Voor chroom-6 is het VR dus 0,025 ng/m³. Het RIVM publiceert vastgestelde MTR- en VR-waarden via de Risico's voor Stoffen-website (<http://www.rivm.nl/rvs/>). De risicokwantificering achter de MTR_{lucht} voor chroom-6 komt overigens overeen met die afleiding van risicogetallen voor chroom-6 in de 'Air Quality Guidelines for Europe' van de WHO (2000).

4.3.1 *Metingen van totaal chroom in lucht*

WHO (2000) en WHO (2013) vatten de beschikbare gegevens samen over het gehalte aan totaal chroom in de lucht. De opgegeven concentraties stammen uit de periode vóór 1990. Voor verschillende EU-landen vermeldt WHO (2000) de volgende concentraties: in afgelegen gebieden: 0-3 ng/m³, voor stedelijke gebieden 4-70 ng/m³ en voor industriegebieden 5-200 ng/m³ (WHO, 2000). Injuk et al. (1998) maten aan de Belgische kust totaalchroomconcentraties van 0,3 tot 32 ng/m³ en op de Noordzee van 0,3 tot 7,2 ng/m³.

4.4 **Chroom-6 in consumentenproducten**

Chroom-6 kan vrijkomen uit bepaalde consumentenproducten. Mede in verband hiermee zijn er voor diverse producten limieten vastgesteld die de maximale concentratie chroom-6 aangeven die in de desbetreffende producten aanwezig mag zijn. Omdat chroom-6 geclassificeerd is als een carcinogene verbinding, geldt voor alle niet-gereguleerde consumentenproducten ook een maximum gehalte, namelijk van 0,1%.

² Te vinden op <http://wetten.overheid.nl/BWBR0022830/2018-01-01#Bijlage13>.

4.4.1

Leer

Chroom-6 kan vrijkomen uit leerproducten. Schoenen zijn daarvan het bekendste voorbeeld. In de productie van leer worden bepaalde chroom-3-verbindingen (voornamelijk basisch chroomsulfaat, $\text{Cr}(\text{OH})\text{SO}_4$) gebruikt als looistoffen. Tijdens de productie en opslag kunnen deze chroom-3-verbindingen geoxideerd worden tot chroom-6. Volgens Deens en Duits onderzoek bevat rond 30% van de leerproducten op de markt in de EU meer dan 3 mg chroom-6 /kg (jaar 2007-2008). De aanwezigheid van chroom-6 draagt bij aan de prevalentie van dermale chromaatallergie onder de bevolking (voorkomen geschat op 0,2-0,7% van de bevolking) (Danish Competent Authority/Danish EPA, 2012). De prevalentie vertoont een stijgende trend sinds de periode rond 1995 (Carøe et al., 2010). In verband hiermee is op EU-niveau op 1 mei 2015 een restrictie van kracht geworden (EU-regulering 301/2014 als toevoeging aan Annex XVII van de REACH-regulering 1907/2006) die voorschrijft dat leren producten die in contact komen met de huid niet meer dan 3 mg/kg chroom-6 mogen bevatten.

4.4.2

Speelgoed

De Europese speelgoedrichtlijn 2009/48/EG schrijft voor droog, bros, poederachtig of flexibel speelgoedmateriaal een limiet voor van 0,02 mg chroom-6/kg, voor vloeibaar of kleverig speelgoedmateriaal een limiet van 0,005 mg chroom-6/kg en voor afgekrabd speelgoedmateriaal 0,2 mg chroom-6/kg. De Europese adviescommissie SCHER (2015) heeft deze limieten beoordeeld in het licht van nieuwe toxicologische informatie voor chroom-6 en stelt verlagingsniveaus voor naar respectievelijk 0,0008 mg/kg (droog, bros, poederachtig of flexibel speelgoedmateriaal), 0,0002 mg/kg (vloeibaar of kleverig speelgoedmateriaal) en 0,094 mg/kg (afgekrabd materiaal). Bij dit voorstel tot verlaging merkt de SCHER op dat het op dit moment niet mogelijk is dergelijke geringe hoeveelheden aan te tonen en dat het bij de huidige technologie waarschijnlijk onmogelijk is om dergelijke lage limieten te halen.

4.4.3

Auto's

Het gebruik van chroom-6 in coatings met anticorrosieve werking is in EU-regulering 2000/53/EC verboden met ingang van 1 juli 2007 voor coatings en met ingang van 1 juli 2008 voor toepassing op onderdelen zoals schroeven en bouten.

4.4.4

Elektronica

EU-regulering 20002/95/EC en 2011/65/EU (geactualiseerde versie) schrijft voor chroom-6 in elektrische en elektronische apparatuur een maximum voor van 0,1%.

4.5

Roken

Roken is een mogelijke bron van blootstelling aan chroom-6. In tabak komen totaal-chroomconcentraties voor van 0,24 tot 14,6 mg/kg en het is aannemelijk dat bij verbranding tijdens het roken van sigaretten en sigaren dit chroom (deels) wordt omgezet in chroom-6. Er zijn schattingen van de hoeveelheid chroom in de rook van sigaretten van 0,0002 tot 0,5 µg totaal chroom per sigaret (EFSA, 2014a). Metingen van chroom-6 in rook ontbreken echter. De WHO (2003) vermeldt dat

door roken de totaalchromconcentraties in de binnenlucht kunnen oplopen tot $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Het aandeel chroom-6 daarin is onbekend.

4.6 **Samenvatting mogelijke blootstelling aan chroom-6**

De hoogste blootstellingen aan chroom-6 doen zich voor in arbeidssituaties. Het gaat hierbij om de volgende bedrijfsmatige activiteiten: chromaatproductie, chromateren van metaaloppervlak, spuiten chromaatverf, hardverchromen/sieverchromen, onderhoud coatings, lassen. Concentraties in lucht die daarbij kunnen optreden worden niet gerapporteerd.

De beperkte thermodynamische stabiliteit van chroom-6 suggereert dat de blootstelling van de algemene bevolking aan chroom-6 een incidenteel karakter zal hebben, dat wil zeggen dat er alleen in specifieke situaties waarin emissiebronnen dichtbij zijn, significante blootstelling aan chroom-6 zal zijn. De beschikbare concentratiegegevens zijn in overeenstemming met dit patroon. Er zijn echter belangrijke hiaten in de gegevens. Vanwege de onvolledige informatie is een betrouwbare totaalschatting voor de algemene bevolking niet mogelijk.

Voor voedsel kan worden uitgegaan van afwezigheid van blootstelling aan chroom-6. Drinkwater is een potentiële bron van blootstelling, zo geven de beschikbare meetgegevens aan. Beperkte Nederlandse concentratiegegevens voor drinkwater wijzen op niveaus beneden de detectielimiet in de meeste gevallen ($< 0,2 \mu\text{g}/\text{L}$). Op bepaalde locaties zijn echter concentraties tot $2,0 \mu\text{g}/\text{L}$ gevonden in het ruwe water. Chroom-6 kan aanwezig zijn in de buitenlucht, maar meetgegevens zijn schaars. Gemeten achtergrondniveaus van chroom-6 in de buitenlucht zijn $< 0,05$ tot rond $1 \text{ ng chroom-6} / \text{m}^3$. In steden wereldwijd zijn hogere luchtconcentraties gevonden: $0,04$ tot $8 \text{ ng chroom-6} / \text{m}^3$. Nabij industriële bronnen (bijvoorbeeld houtverduurzamingsbedrijf, metaalbewerkingsbedrijf, fabriek van roestvrij staal) zijn nog hogere luchtconcentraties gemeten: tot $70 \text{ ng}/\text{m}^3$. Metingen van totaal chroom in tabak doen vermoeden dat ook bij binnenshuis roken verhoogde chroom-6-concentraties aanwezig zijn. Het is aannemelijk dat bij verbranding tijdens het roken van sigaretten en sigaren chroom wordt omgezet in chroom-6 maar metingen van chroom-6 ontbreken. Blootstelling aan chroom-6 kan zich voordoen bij contact met of gebruik van bepaalde consumentenproducten. De informatie hierover is echter beperkt. Het meest aannemelijke patroon is dat slechts incidenteel blootstelling aan chroom-6 optreedt via consumentenproducten. De gegevens zijn te beperkt voor een formele blootstellingsschatting voor consumentenproducten. Toelaatbare concentraties voor chroom-6 in consumentproducten zijn sterk beperkt door wetgeving.

5 Wat doet het lichaam met chroom-6?

Hoe wordt chroom-6 opgenomen in het lichaam?

Chroom-6 kan via de longen (door inademing), de darmen (door inslikken) en/of de huid opgenomen worden in het lichaam. Voor alle drie deze routes geldt dat voor opname een stof celmembranen moet passeren, welke lipofiel (ofwel vet-minnend) zijn. Geladen moleculen of atomen kunnen dergelijke lipofiele lagen erg moeilijk passeren, omdat geladen moleculen juist hydrofiel (ofwel water-minnend) zijn. Voor geladen moleculen en atomen die onmisbaar zijn voor een cel, zijn speciale kanalen in het celmembraan aanwezig (ionkanalen) zodat zij het membraan toch kunnen passeren. Het chroom-6 kan als chromaat anion (CrO_4^{2-} , zie paragraaf 2.1) ook gemakkelijk door celmembranen heen ook al is het geen essentiële stof voor de cel, via de fosfaat (PO_4^-) en sulfaat (SO_4^-) anionkanalen in celmembranen (Harrop et al., 2001, in: WHO, 2013; Cohen et al., 1993). Het dichromaat anion vormt in water een evenwicht met chromaat en kan zodoende ook (indirect) cellen in komen.

Chroom-3 in anorganische vorm (als $\text{Cr}(\text{OH})_3$) kan niet door deze sulfaat- en fosfaatkanalen en is ook niet lipofiel, waardoor het niet makkelijk wordt opgenomen in de cel (WHO, 2013; NIOSH, 2013). Chroom-6 wordt daarom bij alle routes in hogere mate opgenomen in het lichaam dan anorganisch chroom-3. Bij chroom-3-verbindingen met een organische groep, zoals chroom (III) picolinaat en chroom(III)nicotinaat, zorgt deze meer lipofiele groep ervoor dat het chroom-3 makkelijker door het celmembraan kan diffunderen. In studies met ratten en mensen is ook gezien dat dergelijke chroom-3-verbindingen beter worden geabsorbeerd dan een anorganische chroom-3-verbinding als chroom(III)chloride (Lewicki et al., 2014).

5.1.1 *Opname via de longen*

Chroom-6-verbindingen zijn niet vluchtig en zullen dus niet in damp- of gasvorm in de ingeademde lucht aanwezig zijn. In ingeademde lucht kunnen wel vaste stofdeeltjes (bijvoorbeeld afgeschuurde verfdeeltjes) of vloeibare aerosolen aanwezig zijn, waarin onder andere de chroom-6-stoffen zitten (naast bijvoorbeeld de andere ingrediënten van de verf). Hoe groter een deeltje, hoe kleiner de kans dat het ingeademd wordt en als het ingeademd wordt, hoe minder diep het in de luchtwegen terechtkomt. Er worden hierin drie fracties onderscheiden (NEN, 2001):

- De inhaleerbare fractie: massa van door de lucht verspreide deeltjes die worden gehaleerd door neus en mond.
- De luchtwegfractie: massa gehaleerde deeltjes die verder dan het strottenhoofd doordringen, maar er niet in slagen door te dringen tot de onbedekte luchtwegen (i.e. de longblaasjes).
- De respirabele fractie: massa gehaleerde deeltjes die tot de onbedekte luchtwegen (i.e. de longblaasjes) kunnen doordringen.

Ter indicatie: van deeltjes met een diameter van ca. 100 μm wordt bij normale ademhaling en gemiddelde wind ca. 50% ingeademd, maar deze komen niet voorbij het strottenhoofd (CEN, 1993; daarmee

behorende tot de inhaalbare fractie). Van deeltjes met een diameter van ca. 20 µm wordt ca. 65% geïnhaleerd, en komt ca. 9% daarvan voorbij het strottenhoofd, maar niets in de longblaasjes (CEN, 1993). Van deeltjes met een diameter van ca. 5 µm, ten slotte, wordt ca. 87% geïnhaleerd, ca. 98% daarvan komt voorbij het strottenhoofd en ca. 34% van de geïnhaleerde fractie bereikt de longblaasjes (CEN, 1993). Meer van dergelijke getallen zijn te vinden in de Europese norm voor werkplekatmosfeer (CEN, 1993). De deeltjes in de luchtwegfractie worden via mucociliair transport³ omhoog bewogen, naar de keelholte, omdat zij neerslaan in het gedeelte van de luchtwegen dat bedekt is met trilhaartjes. Vanuit de keelholte kunnen ze vervolgens ingeslikt worden. De ingeademde stofdeeltjes/aerosolen die niet voorbij het strottenhoofd komen (de voorthoracale fractie) slaan neer in de bovenste luchtwegen (neus en mond) en worden daarna ook ingeslikt. Chroom-6 kan daarna via de darmen opgenomen worden.

In de longblaasjes kunnen onopgeloste deeltjes via fagocytose⁴ door macrofagen worden afgebroken zodat de chroom-6-verbindingen vrijkomen. Oplosbare deeltjes zullen oplossen in het slijmvlies dat de longen bekleedt. De oplosbaarheid van de chroom-6-verbinding bepaalt hoe snel het chroom-6 als CrO_4^{2-} of $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ anionen in het slijmvlies aanwezig is; stoffen met een lage oplosbaarheid zullen langer als deeltje aanwezig blijven en minder snel CrO_4^{2-} of $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ anionen produceren. Met een langzamere aanwas van CrO_4^{2-} of $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ anionen kan het chroom-6 hierin beter gereduceerd worden tot chroom-3 omdat de daarbij verbruikte reducerende agentia beter aangevuld kunnen worden.

In het longslijmvlies wordt opgelost chroom-6 deels naar chroom-3 gereduceerd door ascorbaat (vitamine C) en als dat opgebruikt is, door glutathion (GSH). De reductie door glutathion gaat langzamer dan door ascorbaat. In de mens worden (bij normaal voedingspatroon en gezondheid) vergelijkbare serumgehalten vitamine C gevonden als in ratten en cavia's, dus voor dit aspect zijn dierstudies goed te gebruiken voor het schatten van de effecten bij mensen. Ook in macrofagen in de long wordt chroom-6 gereduceerd tot chroom-3 (Petrilli et al., 1986; Suzuki en Fukuda, 1990, in: WHO, 2013). De beschikbaarheid van ascorbaat en glutathion hangt af van hoeveel andere oxiderende stoffen zijn ingeademd, omdat deze andere oxiderende stoffen hier ook mee zullen reageren. Eén studie liet zien dat de omzetting in de macrofagen in de long groter was bij rokers dan bij niet-rokers, bij eenzelfde concentratie macrofagen (Petrilli et al., 1986). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de hoeveelheid aanwezig glutathion in de macrofagen is opgeschoefd door het lichaam, in reactie op het roken.

³ Via 'wuivende' trilhaartjes in het slijmvlies dat de luchtwegen bekleedt, worden deeltjes de longen en luchtpijp uit getransporteerd.

⁴ Fagocytose is het proces waarbij het membraan van een macrofaag een vast deeltje of bacterie omsluit en zo een holte (fagosoom) binnen de cel vormt waarin het omsloten deeltje of bacterie buiten het cytoplasma veilig opgeslagen wordt. Door afbraakenzymen en zuren af te scheiden in dit fagosoom, wordt het deeltje of bacterie afgebroken, waarna de brokstukken weer worden losgelaten buiten de cel door fusie van de holte met het celmembraan en vervolgens openvouwing.

Wanneer chroom-6 eenmaal is omgezet in chroom-3, wordt het veel moeilijker opgenomen door de longcellen, zoals hierboven uitgelegd. In een studie met ratten, die via inademing van aerosolen blootgesteld werden aan ofwel een chroom-6-verbinding ($K_2Cr_2O_7$) of een chroom-3-verbinding ($CrCl_3 \cdot 6H_2O$), werd gevonden dat na toediening van de chroom-6-verbinding (concentratie 7,4 mg Cr/m³) de hoeveelheid chroom in het bloed op alle tijdstippen minstens drie keer groter was dan de hoeveelheid na toediening van de chroom-3-verbinding (concentratie 10,7 mg Cr/m³) (Suzuki et al., 1984).

De hoeveelheid chroom-6 die door de longcellen opgenomen en naar het bloed afgegeven kan worden hangt dus af van:

1. Hoeveel chroom-6 er in wordt geademd: een grotere ingeademde hoeveelheid geeft een grotere opgenomen hoeveelheid.
2. De grootte van de stof- of aerosoldeeltjes: deeltjes groter dan 10 µm bereiken nauwelijks de longblaasjes en worden daarom vooral uiteindelijk ingeslikt.
3. Hoe snel de desbetreffende chroom-6-verbinding oplost in het longslimvlies: een snellere oplosbaarheid leidt tot een snellere en daarmee hogere opname.
4. Hoeveel vitamine C en glutathion er aanwezig is: een lager gehalte aan deze reducerende agentia leidt tot hogere opname van chroom-6.
5. Hoeveel van andere oxiderende stoffen wordt ingeademd: een hoger gehalte aan andere oxiderende stoffen kan een hogere opname van chroom-6 geven door verminderde reductie van het chroom-6.
6. Of de persoon rookt of niet: roken geeft een hogere hoeveelheid ingeademd chroom-6 (zie punt 1), maar ook een betere reductie door de macrofagen. Daarnaast leidt roken tot beschadiging van het trilhaarepitheel dat betrokken is bij het mucociliaire transport, wat leidt tot langere verblijftijd van deeltjes in de longen en daardoor hogere opname. Daarom kan dit zowel tot een hogere, als een lagere hoeveelheid opgenomen chroom-6 leiden.

Het feit dat er bij arbeidsblootstelling aan chroom-6 via inademing verhoogde gehalten totaal chroom in de rode bloedcellen, urine, serum en weefsels zijn gevonden, geeft aan dat de reductie naar chroom-3 in de longen vaak niet volledig is (bijvoorbeeld Minoia en Cavalleri, 1988; Gylseth et al., 1977; Tossavainen et al., 1980; Kiilunen et al., 1983; Cavalleri en Minoia, 1985; Randall en Gibson, 1987; Minoia en Cavalleri, 1988; Mancuso, 1997b; allen in: WHO, 2013). Dierstudies laten een absorptie van 20-30% van de chroom-6-dosis zien via de longen (ECB, 2005).

Ingeademd chroom kan nog vrij lang aanwezig blijven in de longen. In een aantal studies waarin via intratrachiale toediening (i.e. direct in de luchtpijp) werd blootgesteld werd gevonden dat 53-85% van de chroom-6-verbindingen (deeltjesgrootte < 5 µm) werd verwijderd uit de longen door absorptie naar het bloed of door transport via het slijmvlies naar de slokdarm. De rest van de ingebrachte dosis bleef in de longen (Vissek et al., 1953; Baetjer et al., 1959b; Bragt en Van Dura, 1983; Wiegand et al., 1984, 1987; Vanoirbeek et al., 2003; allen in: WHO, 2013).

Eenmaal binnengedrongen in de longcellen wordt het chroom-6 daar alsnog gereduceerd door onder andere glutathion reductase (GR), ascorbaat (vitamine C) en GSH zelf. Daarbij ontstaan reactieve species zoals Cr(V), Cr(IV), thiylradicalen en hydroxylradicalen, die schade aan eiwitten en dna in de cel kunnen veroorzaken, waar gezondheidseffecten uit kunnen voortkomen, zoals longkanker (De Mattia et al., 2004; in: ATSDR, 2008; Costa en Klein, 2006).

Niet alleen goed oplosbare chroom-6-verbindingen, die beter de longcellen bereiken om daar schade te kunnen aanbrengen, kunnen longkanker veroorzaken. Ook slecht oplosbare chroom-6-verbindingen laten dit effect zien (Costa 1997; Costa en Klein, 2006). De hypothese is dat slecht oplosbare chroom-6-verbindingen langer als deeltje aanwezig blijven in de longen, wat effecten geeft die alle deeltjes in de longen veroorzaken: chronische irritatie, wat uiteindelijk kan leiden tot kanker. Er wordt al jaren bediscussieerd of slecht oplosbare chroom-6-verbindingen daarmee potentere carcinogenen zijn dan goed oplosbare chroom-6-verbindingen. Volgens een review van Langard (1993) geven epidemiologische data aan dat chromaatverbindingen met een lage wateroplosbaarheid minder carcinogeen zijn in de long. De Gezondheidsraad concludeert in haar rapport van 2016 echter dat de toen beschikbare epidemiologische data geen duidelijkheid geven over een verschil in potentie (Gezondheidsraad, 2016b). Zij heeft daarom geadviseerd voor de norm voor chroom-6 geen onderscheid meer te maken tussen goed oplosbare en slecht oplosbare chroom-6-verbindingen: beide zijn carcinogeen, zij het waarschijnlijk via een ander mechanisme, waar andere kinetische processen van belang zijn.

De deeltjesgrootteverdeling van geïnhaleerde deeltjes lijkt een belangrijke factor voor het ontstaan van longkanker door chroom-6. Modelschattingen geven aan dat deeltjes $> 1 \mu\text{m}$ vooral, en in steeds grotere mate met toenemende grootte, neerslaan in het gedeelte tussen neus en strottenhoofd en dus niet de luchtpijp (trachus) en bronchi bereiken. De aerodynamisch equivalente diameter (AED) van de stofdeeltjes waaraan werknemers in de chromaatproductie werden blootgesteld was $1.7 \mu\text{m}$ of $1.0 \mu\text{m}$ (ToxStrategies, 2012). Bij deze werknemers werden verhoogde incidenties van longkanker gevonden. Bij werknemers in spuitrij van chroom-6 houdende verf zijn minder hoge incidenties van longkanker gevonden (ToxStrategies, 2012). In verfaerosolen zijn chroom-6 bevattende deeltjes met een massa mediane aerodynamische diameter (MMAD) van $8,5 \mu\text{m}$ gemeten (Sabty-Daily et al., 2005). Gemiddeld zat 62% van het chroom-6 van deze verf aerosolen in deeltjes $> 10 \mu\text{m}$ en op basis van deze grootteverdeling is geschat dat 72% van de geïnhaleerde chroom-6-massa aan verfaerosolen neer zou slaan in het gebied tussen de neus en het strottenhoofd. Er werd verder geschat dat ongeveer 1,4% van de geïnhaleerde chroom-6-massa de trachus en bronchi kon bereiken. ToxStrategies (2012) concludeert hieruit dat het verschil in deeltjesgrootte in de chromaatproductie en bij verspuiten van chromaatverf (deels) kan verklaren waarom bij werknemers in de eerstgenoemde werkomgeving wel verhoogde kankerincidenties zijn waargenomen, en bij werknemers in de tweede werkomgeving niet, ondanks dat de chromaatconcentraties in de lucht vergelijkbaar waren (ToxStrategies, 2012).

Zoals vaker in de risicobeoordeling, wijst een en ander erop dat epidemiologische gegevens en dierproefdata van een bepaalde blootstellingssituatie niet zonder meer van toepassing zullen zijn op een andere blootstellingssituatie: verschillen in deeltjesgrootte en oplosbaarheid van de chroom-6-verbinding dienen meegewogen te worden. Bij blootstellingsbepalingen is het meten van de deeltjesgrootteverdeling essentieel om deze metingen te kunnen relateren aan effecten in de long, omdat dat bepalend is voor het depositiepatroon in de long. Idealiter zou voor het bepalen van het risico op longkanker de blootstelling aan (deeltjes met) chroom-6 in de verschillende delen van de long bepaald worden met behulp van een model dat rekening houdt met de depositie, afhankelijk van de deeltjesgrootte, en de eliminatie, afhankelijk van de oplosbaarheid en mucociliair transport naar de slokdarm. Dit kan met het Multiple Path Particle Dosimetry (MPPD) model (Price et al., 2002).

5.1.2 *Opname via de darmen*

De processen rondom de opname van chroom-6 via de darmen zijn deels vergelijkbaar met die bij opname via de longen. Chroom-6 kan ingeslikt worden als deeltje (bijvoorbeeld als ingeademde stof of aerosol opgehoest wordt) of als oplossing in water. Na inslikken komen chroom-6-verbindingen eerst in de maag terecht. Daar zullen deeltjes eerst afgebroken moeten worden of op moeten lossen, voor de chroom-6 uit het deeltje beschikbaar komt voor het oplossen in het maagsap. Daarvoor zijn de deeltjesgrootte en de afbreekbaarheid van de deeltjes in maagzuur bepalend. Vervolgens is de oplosbaarheid van de chroom-6-stof uit het deeltje in het maagzuur bepalend voor de mate waarin de CrO_4^{2-} of $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ anionen beschikbaar komen voor opname in het lichaam. Bij inname van chroom-6 via drinkwater is het chroom-6 al opgelost.

De hoge zuurgraad (zie Figuur 1) in combinatie met reducerende componenten in het maagsap en in het voedsel in de maag zorgen ervoor dat veel van het ingeslikte chroom-6 in de maag wordt gereduceerd naar chroom-3 (Cohen et al., 1993). Bij een lege maag is de absorptie van chroom-6 echter hoger (Donaldson en Barreras, 1966, Dayan en Paine, 2001, beiden in ATSDR, 2008), hoewel de pH lager is bij een lege maag, wat reductie zou bevorderen (Thompson et al., 2014). De oorzaak is waarschijnlijk de afwezigheid van reducerende voedselcomponenten in een lege maag en de kortere verblijftijd in de lege maag, waardoor er minder tijd is voor reductie. Bij ratten en muizen die *ad libitum* (naar behoefte) konden eten en dit ook de gehele dag doen (Rietveld et al., 1979), werd 1-3% van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd teruggevonden, wat hoger was bij toediening na 16-48 uur vasten (ECB, 2005). Dit geeft aan dat absorptiegegevens uit een dierproef met dieren die continu eten niet helemaal te vertalen zijn naar de absorptie bij mensen, die een paar keer per dag eten.

Bij mensen met perniciëuze anemie (bloedarmoede door vitamine B12-tekort) is de pH van de maag hoger, waardoor bij hen meer van het toegediende chroom-6 in de urine werd teruggevonden dan bij gezonde vrijwilligers (8% vs. 2%; Donaldson en Barreras, 1966, in: OEHHA, 2011). Ook bij mensen die protonpompremmers (PPIs) nemen als medicatie (bij maagzweren of refluxklachten), is de pH in de maag

hoger, waardoor zij een lagere reductie naar chroom-3 zullen ondervinden (Thompson et al., 2014). Modelberekeningen geven aan dat drie tot vier keer meer chroom-6 van de maag naar de darm doorgaat bij PPI-gebruikers dan bij niet-gebruikers. Ten slotte is gerapporteerd dat insulineafhankelijke diabetische patiënten significant meer chroom absorbeerden dan niet-diabetici (IPCS, 1988, in: ECB, 2005).

De hoeveelheid chroom-6 die van de maag naar de darmen doorgaat en daar opgenomen kan worden in het bloed hangt dus af van:

1. Hoeveel chroom-6 er in wordt geslikt.
2. De grootte en afbreekbaarheid van de stof- en aerosoldeeltjes, als er sprake is van ingeslikte chroom-6 bevattende deeltjes.
3. Hoe snel de desbetreffende chroom-6-verbinding oplost in het maagsap.
4. Of er voedsel aanwezig is in de maag.
5. Hoe groot de reducerende capaciteit is van dit voedsel.
6. Of de persoon pernicieuze anemie heeft, protonpompremmers gebruikt of insulineafhankelijke diabetes heeft.

Bij ratten die werden blootgesteld aan kaliumchromaat via drinkwater (3 of 10 mg/L) werden verhoogde concentraties totaal chroom gevonden in bot, lever, nieren en testis (Sutherland et al., 2000, in: WHO, 2013), wat aangeeft dat er opname kan plaatsvinden via de darmen, gevolg door verspreiding. De uiteindelijke absorptie is beperkt: bij orale blootstelling van mensen aan verschillende chromaatzouten werd een absorptie van 2-8% gevonden (Finley et al., 1996, 1997; Kerger et al., 1996, 1997; Kuykendall et al., 1996; Donaldson en Barreras, 1966; allen in: WHO, 2013). Voor chroom-3-verbindingen zijn orale absorptiewaarden van < 1% gevonden via metingen in de urine (Donaldson en Barreras, 1966; Kerger et al., 1996a; Gargas et al., 1994; Anderson et al., 1983; Aitio et al., 1984; Doisy et al., 1971, Garcia et al., 2001, Gonzalez-Vergara et al., 1981; Anderson et al., 1996, allen in: OEHHA, 2011; Casalegno et al., 2015).

In een 90-dagen studie waarbij muizen werden blootgesteld aan chroom-6 (natriumdichromaat dihydraat) via het drinkwater, werd er bij doseringen vanaf 5 mg/L een significante stijging in totaal chroom gevonden in het darmweefsel (Thompson et al., 2014). Omdat chroom-6 beter wordt opgenomen door darmcellen dan chroom-3, zal deze totaalchromaawaarde voornamelijk afkomstig zijn van chroom-6 dat in het lumen van de darm terecht is gekomen. Bij lagere doseringen werd die stijging niet gedetecteerd, wat suggereert dat vanaf 5 mg/L de reductiecapaciteit van het spijsverteringskanaal werd overschreden, zoals benoemd door Kirman et al. (2012, in: Casalegno et al., 2015). Proctor et al. (2012, in: Casalegno et al., 2015) noemen drinkwaterconcentraties van >21 mg/L en >60 mg/L in respectievelijk muizen en ratten als grensconcentraties, waarboven de reductie capaciteit wordt overschreden.

De resultaten van de studie van Finley et al. (1997, in: OEHHA, 2011), evenals andere studies, geven echter aan dat orale absorptie niet pas begint als de reductiecapaciteit wordt overschreden. Zij gaven 0,1; 0,5; 1,0; 5,0 of 10 mg chroom-6/dag gedurende vier dagen aan vrijwilligers

via drinkwater en vonden respectievelijk 1,7%, 1,2%, 1,4%, 1,7% en 3,5% terug in de urine. De Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) van de California Environmental Protection Agency (C-EPA) vond na lineaire regressie op deze data dat de helling niet afweek van nul. Zij concludeerden daaruit dat de terugvinding in de urine (ofwel de absorptie) niet dosis-gerelateerd was. Dit neemt niet weg dat bij de hoogste dosering wel een duidelijk stijging in de urine werd gevonden, welke wellicht door kan zetten bij nog hogere doseringen, die echter niet getest zijn. Concluderend wijzen de data erop dat orale absorptie al plaatsvindt als de reductiecapaciteit nog niet wordt overschreden, maar het is mogelijk dat bij hogere doseringen de absorptie relatief hoger is door een verminderde mate van reductie. Stern et al. (2010, in: Casalegno et al., 2015) geven aan dat de ontsnapping aan reductie bij zelfs lage doses te verklaren kan zijn door de competitie tussen reductie en het legen van de maag in de darm en absorptie.

5.1.3 Opname via de huid

Opname via de huid wordt gekarakteriseerd door het passeren van de bovenste huidlaag (de epidermis) en het bereiken van de huidlaag daaronder (de dermis), waar zich bloedvaten bevinden waarin een stof opgenomen kan worden. De epidermis bestaat uit vijf tot zes lagen met verschillende soorten cellen, waarvan de buitenste laag de stratum corneum is (WHO, 2006). Deze laag bestaat uit dode huidcellen (corneocyten), vol met keratine, met daartussen lipofiele stoffen als cholesterol, vetzuren met lange ketens en ceramiden. Chemische stoffen kunnen door op drie manieren het stratum corneum passeren (WHO, 2006):

1. Door diffusie door de corneocyten, inclusief passage door de celmembranen.
2. Door diffusie tussen de corneocyten door, door de lipofiele stoffen aldaar.
3. Via de zweetklieren en haarzakjes die dwars door de epidermis heen lopen.

De eerste twee routes zijn vooral van belang voor lipofiele verbindingen; de derde route is maar beperkt mogelijk voor alle stoffen omdat deze kanaaltjes maar een heel klein percentage van het totale huidoppervlak bestrijken (0,1-1%; WHO, 2006). Chroom-6-verbindingen zijn niet lipofiel, en zelfs negatief geladen in opgeloste vorm, wat absorptie door de huid in het algemeen verlaagt.

Vrijwilligersstudies, arbeidsstudies, dierstudies en *in vitro* studies laten zien dat chroom-6 toch enigszins door gezonde huid kan penetreren en dit in grotere mate doet dan chroom-3 (Baranowska-Dutkiewicz 1981; Dayan en Paine 2001; beiden in: ATSDR 2008; en Mali et al., 1963; Liden en Lundberg, 1979; Corbett et al., 1997; alle drie in: WHO, 2013; Gammelgaard et al. 1992; Hansen et al., 2002). Baruthio (1992, in: Gezondheidsraad, 1998) suggereert dat chroom-3-zouten alleen via de zweetklieren de huid kunnen binnendringen. Gammelgaard et al. (1992) vond in een studie met humane huid *in vitro* dat chroom-3 niet detecteerbaar door de huid heendrong, en chroom-6 wel. Omdat er bij dosering van chroom-6-zout ook een hogere concentratie chroom in de huidlagen werd gevonden, kan de lagere permeatie van chroom-3 niet

toegewezen worden aan de sterkere eiwitbinding van chroom-3, zoals wel eens is gesuggereerd. In de experimenten met chroom-6 werd het percentage chroom-3 na huidpermeatie kleiner met hogere concentraties totaal chroom na huidpermeatie, wat suggereert dat er een maximum capaciteit is voor de reductie van chroom-6 naar chroom-3 in deze huid *in vitro*.

De pieksnelheid van de dermale absorptie van natriumchromaat (chroom-6) bij cavia's was 690-725 nmol/uur per vierkante cm (35-38 µg Cr/uur per cm²) bij concentraties van 0,261-0,398 mol/L (i.e. 14-21 g Cr/L), terwijl die voor chroom(-3)chloride 315-330 nmol/uur per vierkante cm was bij een vergelijkbare concentratie van 0,239-0,261 mol/L (Wahlberg en Skog, 1965; in: WHO, 2013). Natriumchromaat had een hogere dermale absorptie bij pH ≥ 6,5 dan bij een pH ≤ 5,6. In termen van percentages is in cavia's een absorptie van 1-4% gevonden bij waterige oplossingen, afhankelijk van de toegepaste concentratie (ECB, 2005).

Bij vrijwilligers die drie uur in een warm bad verbleven waarin een concentratie van 22 mg chroom-6/L (als K₂Cr₂O₇) aanwezig was, werd een huidabsorptie gevonden van $3,3 \cdot 10^{-2} - 4,1 \cdot 10^{-1}$ ng Cr/cm² per uur (Corbett et al., 1997). Corbett et al. concludeerden dat dit chroom van chroom-3 afkomstig moest zijn, omdat in rode bloedcellen geen toename aan chroom werd gevonden. Dit zal echter toch van het chroom-6-bad afkomstig moeten zijn, omdat de enige toegenomen blootstelling die aan chroom-6 was. Het geabsorbeerde chroom-6 zal daarbij gereduceerd zijn tot chroom-3 voordat het de rode bloedcellen kon bereiken, waardoor er geen toename aan chroom in deze cellen gemeten werd. Bij een duizendmaal lagere concentratie op de huid werd bij deze mensen dus een 100.000-miljoen maal lagere opnameflux gevonden dan bij de cavia's in bovenvermelde studie. Dit kan veroorzaakt zijn door verschillen tussen mens en cavia; voor veel stoffen is de huid van proefdieren beter te doordringen dan die van de mens. Dit kan bijvoorbeeld komen door de hogere dichtheid van haarzakjes bij proefdieren (WHO, 2006).

Hansen et al. (2002) melden dat de oplosbaarheid van het chroomzout een bepalende factor is: bij een hogere oplosbaarheid zou de stof beter de huid kunnen passeren. Dit heeft waarschijnlijk meer te maken met het feit dat de stof dan makkelijker via het zweet losgemaakt kan worden uit de matrix waar het chroomzout in zit in contact met de huid, zoals leer of verf. Anderzijds is gevonden dat tien maal meer chroom door de huid heen kwam als kaliumdichromaat aangebracht werd in petrolatum dan in water (Gezondheidsraad, 2016a).

Voorbij de stratum corneum kan chroom-6 worden opgenomen in de levende huidcellen. Daar kan een allergie op worden gewekt als het chroom aan een eiwit bindt. Chroom-3 heeft een sterke eiwitbinding, in tegenstelling tot chroom-6 (Hansen et al., 2002). De theorie is daarom dat het opgenomen chroom-6 in de cel wordt gereduceerd tot chroom-3, welke bindt aan een eiwit in de cel en zo een immunologische reactie op kan wekken welke kan leiden tot een contactallergie (Hansen et al., 2002). Dit mechanisme van toxische werking wordt in een aparte rapportage in het chroom-6-onderzoek verder beschreven.

5.2 Hoe wordt chroom-6 verdeeld over de organen en weefsels in het lichaam?

Eenmaal in het bloed, na absorptie, wordt chroom-6 gemakkelijk opgenomen in de rode bloedcellen, via dezelfde anionkanalen in het celmembraan. In de rode bloedcellen wordt het vervolgens door bijvoorbeeld glutathion en de zeer hoge concentratie van ca. 60 mM Fe^{2+} uit het haemoglobine gereduceerd tot chroom-3 (ATSDR, 2008). Doordat de concentratie chroom-6 in de cel daardoor laag blijft, kan er een concentratieverschil blijven tussen het plasma (het bloed buiten de cel) en het cytoplasma (binnen de cel). Daardoor blijft de toevoer van chroom-6 de rode bloedcellen in doorgaan en ontstaat in de cellen een stapeling van chroom-3 (WHO, 2013). Deze stapeling wordt beperkt door de levensduur van de rode bloedcellen (120 dagen; Smith, 1995). Ook is er gerapporteerd dat er enige lekkage van chroom is uit de rode bloedcellen (1-2% per dag), gemeten met radiogelabeld chroom-6 (ICSH, 1980, in: OEHHA, 2011). De International Committee for the Standardization of Haematology (ICSH) heeft daarom een correctietabel ontwikkeld waarin dit verlies verwerkt zit, voor de bepaling van de levensduur van rode bloedcellen (OEHHA, 2011).

In orale studies met vrijwilligers werden verschillen gevonden in de opname van chroom-6 door de rode bloedcellen. Bij sommige individuen werd een snelle toename in het totaalchroomgehalte in de rode bloedcellen gezien in combinatie met een snelle afname in een deel van hen maar een blijvend hoog gehalte in anderen (Kerger et al., 1996a, Paustenbach et al., 1996, Finley et al., 1997, allen in: OEHHA, 2011). Bij andere vrijwilligers bleven de gehalten in rode bloedcellen en plasma onveranderd na toediening van chroom-6. Ook werden verschillen bij hetzelfde individu gezien: het chroomgehalte kon bij een dosis duidelijk toenemen, en bij een hogere dosis juist geen toename laten zien (Finley et al., 1997, in: OEHHA, 2011). Of er werd op de ene dag geen verandering in chroomgehalte waargenomen en drie dagen later bij dezelfde dosis wel. Deze verschillen zijn waarschijnlijk veroorzaakt door verschillen in de inhoud en pH van de maag, de snelheid van leging van de maag, en verschillen in reductiecapaciteit in het plasma (OEHHA, 2011). Dit geeft aan dat men voorzichtig moet zijn met het gebruik van chroomgehalten in plasma en rode bloedcellen als maat voor blootstelling. Een toename in rode bloedcellen duidt op blootstelling aan chroom-6, maar afwezigheid van een toename wil niet zeggen dat er geen blootstelling was.

Chroom-3 wordt in het bloed gebonden aan transferrine, een ijzertransporterend eiwit in het plasma (EPA, 1998; ATSDR, 2000; Dayan en Paine, 2001; allen in: ATSDR, 2008). Als de transferrine bindingsplekken verzadigd raken, kan het chroom-3 ook gaan binden aan andere eiwitten, zoals albumine (Aisen et al., 1969, Frankendal en Stigbrand, 1973, Lim et al., 1983, Ani en Moshtaghie, 1992, Moshtaghie et al., 1992, Yang en Black, 1994, allen in: OEHHA, 2011). Verder wordt gerapporteerd dat chroom-3 kan binden aan niet-specifieke bindingsplekken van eiwitten aan de buitenkant van rode bloedcellen, met name bij hogere concentraties (OEHHA, 2011). Dit kan een vertekend beeld geven als het totaalchroomgehalte in/aan de rode

bloedcellen wordt gemeten, omdat dan ook dit gebonden chroom-3 meegemeten wordt.

ATSDR rapporteert dat chroom-3 wijd verspreid wordt over het lichaam en het merendeel van aangetroffen chroom in interne weefsels vormt. Het chroom-3-eiwitcomplex wordt met name opgenomen in beenmerg, longen, lymfklieren, milt, nieren en lever (ATSDR, 2008). Deze opname in weefsels van chroom-3 is echter veel lager dan van chroom-6 (Witmer et al., 1989, Thomann et al., 1994, Sutherland et al., 2000, NTP, 2008, allen in: OEHHA, 2011).

De totaalchromconcentraties in weefsels en lichaamsvloeistoffen van de algemene bevolking staan in Tabel 4 (WHO, 2013).

Bij autopsie van Japanse arbeiders in de verchromingsindustrie en productie van chroom-verbindingen werden verhoogde chroomniveaus gevonden in lymfklieren in de long, in de long zelf, milt, lever nieren en hart, in vergelijking met mannen zonder deze arbeidsblootstelling (Teraoka, 1981; in: WHO, 2013). Ook Kondo et al. (2003, in: WHO, 2013) vonden accumulatie van totaal chroom in de longen van chromaatarbeiders. In een dierstudie met een eenmalige dosering van 0,01 mg natriumdichromaat per m³ in de trachea van de longen via een fysiologische zoutoplossing werd na drie dagen de volgende verdeling gevonden van chroom: longen > nieren > spijsverteringskanaal > rode bloedcellen > lever > serum > testis > huid.

Na 25 dagen was de verdeling: longen > nieren > rode bloedcellen > testis > lever > serum > huid > spijsverteringskanaal (Weber, 1983; in: WHO, 2013). In deze tijd had dus een herverdeling plaatsgevonden, waarbij het chroom verlaagd was in het spijsverteringskanaal en relatief verhoogd in de testis.

Tabel 4: Totaalchromgehalten in weefsels en lichaamsvloeistoffen van de algemene bevolking (ontleend aan WHO, 2013)

Weefsel/Vloeistof	Mediane/gemiddelde concentratie	Concentratie range	Bron (in WHO, 2013)
Serum	0,06 µg/L	0,01-0,17 µg/L	Sunderman et al. (1989)
	0,1-0,5 µg/L		Brune et al. (1993)
Urine	0,4 µg/L	0,24-1,8 µg/L	Iyengar en Woittiez (1988)
Longen	201 µg/kg nat gewicht	28-898 µg/kg nat gewicht	Raithel et al. (1987)
	~300 µg/kg nat gewicht		Garcia et al. (2001)
Bot	330 µg/kg nat gewicht	200-5800 µg/kg nat gewicht	Garcia et al. (2001)
Hersenen, nieren		< 125 µg/kg nat gewicht	Garcia et al. (2001)
Moedermelk	0,30 µg/L	0,06-1,56 µg/L	Casey en Hambidge (1984)

Baetjer et al (1959, in: WHO, 2013) kwantificeerden de verdeling in proefdieren. Zij vonden 24 uur na het intratracheaal doseren van natriumdichromaat in cavia's 11% terug in de longen, 8% in de rode bloedcellen, 4% in de lever, 3% in de nieren en 1% in plasma (meting van totaal chroom). Na 30 dagen was nog 2,6% aanwezig in de longen en na 60 dagen nog 1,6%. Na 140 dagen was in al deze weefsels de totaalchromconcentratie verlaagd tot lage of niet-detecteerbare niveaus, behalve in de longen en milt. Na dermale dosering van natriumchromaat (0,261-0,398 mol/L) bij cavia's werd chroom teruggevonden in bloed, milt, beenmerg, lymfklieren, urine en nieren (Wahlberg en Skog, 1965; in: WHO, 2013). Na orale blootstelling aan chroom-6 is een iets andere verdeling gezien dan bij de andere twee routes, met hogere gehalten in lever, milt en nier, maar lagere gehalten in de rode bloedcellen (Witmer et al., 1989, Thomann et al., 1994, Sutherland et al., 2000, NTP, 2008, allen in: OEHHA, 2011). Dit kan deels verklaard worden door de leverpassage van het bloed direct na darmabsorptie, waardoor meer chroom-6 in de lever opgenomen kan worden, dan via de andere routes. Kargacin et al. (1993) vonden de hoogste concentraties chroom in lever, bot, milt en nieren na blootstelling van ratten en muizen aan 8 mg/kg lichaamsgewicht K_2CrO_4 gedurende vier weken en acht weken.

Vele andere studies bevestigen de wijdverspreide distributie van chroom over het lichaam na absorptie (MacKenzie et al., 1958; Mertz et al., 1969; Maruyama, 1982; Sullivan et al., 1984; Witmer et al., 1989, 1991; Saxena et al., 1990; Coogan et al., 1991a, 1991b; Kargacin et al., 1993; Aguilar et al., 1997; NTP, 2007, 2008; allen in WHO, 2013). Daarin is ook een verschil gezien tussen ratten en muizen, met hogere weefselconcentraties in muizen, wellicht veroorzaakt door een hogere opname in de rode bloedcellen bij ratten (Kargacin et al., 1993). Bij beide species is transport van chroom over de placenta van moeder naar foetussen gevonden na blootstelling van de moederdieren aan chroom-6 via drinkwater tijdens de gehele zwangerschap (Trivedi et al., 1989; Junaid et al., 1996a,b, alle drie in: OEHHA, 2011; Saxena et al., 1990;). Bij muizen werd relatief meer chroom in de placenta en in de foetus teruggevonden dan in de ratten, ten opzichte van de concentratie in bloed (Saxena et al., 1990).

Bij herhaalde blootstelling aan goed oplosbare chroom-6-verbindingen via de verschillende routes werd accumulatie van chroom gezien in verschillende organen en weefsels, en met name in de milt, door opname van verouderde rode bloedcellen (ECB, 2005).

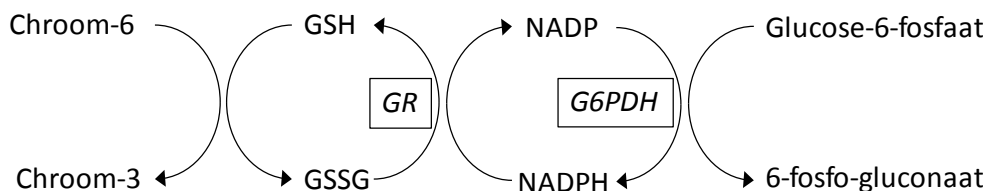
5.3 Wordt chroom-6 in het lichaam omgezet en zo ja, hoe en waarin?

Voor veel stoffen geldt dat zij met name in de lever worden omgezet. Zoals boven beschreven wordt chroom-6 echter al omgezet voor het de lever bereikt. Chroom-6 wordt al in de longen en in de maag, en ook verder in het lichaam, gereduceerd naar chroom-3 door ascorbaat, glutathion, en het enzym glutathion reductase en in macrofagen. Hogere concentraties van ascorbaat in bloed en plasma lieten een verhoogde reductie zien van chroom-6 (Capellmann en Bolt, 1992; in: WHO, 2013). Bij een lage pH wordt chroom-6 gemakkelijker (al bij een hoger redoxpotentiaal, zie Figuur 1) gereduceerd naar chroom-3.

Het effect van het gehalte ascorbaat (vitamine C) en de pH zijn van belang bij het opzetten en beoordelen van testen *in vitro*, omdat gangbaar kweekmedium geen toegevoegd vitamine C bevat en de cellen daardoor een 20 x lagere concentratie aan vitamine C kunnen krijgen dan *in vivo* in de mens (Zhitkovich, 2005). Daarnaast wordt niet altijd de pH van de celkweek aangepast aan de pH van hetzelfde weefsel *in vivo* in de mens.

Bij de reductie door glutathion, wordt het glutathion geoxideerd tot glutathion disulfide (GSSG, zie Figuur 2). GSSG kan weer terug gereduceerd worden tot glutathion door het enzym glutathion reductase (GR). Hiervoor is de co-factor NADPH nodig, een stof die bij veel reacties in het menselijk lichaam een rol speelt, welke bij deze reactie wordt omgezet in NADP. NADP wordt weer terug omgezet in NADPH door het enzym glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PDH). De activiteit van GR in rode bloedcellen wordt verhoogd door sporttraining en ook tijdelijk na een sportwedstrijd (Evelo et al., 1992). De activiteit van beide enzymen lijkt lager te worden bij ouderdom (Chao en Stadtmann, 1997).

Genetische afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat mensen een verlaagde activiteit van één of beide van deze enzymen hebben, wat er theoretisch voor zou kunnen zorgen dat zij minder snel glutathion kunnen regenereren en daarmee minder snel chroom-6 omzetten in chroom-3. Of dit werkelijk gebeurt, is niet bekend, de totale reductiecapaciteit (met ook die van bijvoorbeeld vitamine C) in de mens zou ook te groot kunnen zijn om dit verschil te merken (zie verderop).



Figuur 2. Schema van de reductie van chroom-6 door glutathion (GSH), dat daardoor geoxideerd wordt tot glutathion disulfide (GSSG) en weer teruggereduceerd kan worden door het enzym glutathion reductase (GR). Voor deze laatste reductie is NADPH nodig, dat daarmee omgezet wordt in NADP. Regeneratie van NADPH gebeurt door het enzym glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PDH).

In *in vitro* studies is daarnaast aangetoond dat cytochroom P450 uit lever- en longmicrosomen chroom-6 kan reduceren (Gruber en Jennette, 1978; Garcia en Jennette, 1981; Petrilli et al., 1985; Mikalsen et al., 1989; allen in: WHO, 2013). Er zijn verschillen gevonden tussen mensen en ratten in de reductiecapaciteit van microsomen (Pratt en Myers, 1993; Myers en Myers, 1998, beiden in: WHO, 2013). Bij mensen zetten de microsomen chroom-6 sneller om in chroom-3 dan bij ratten. Er werd ook gevonden dat bij menselijke microsomen cytochroom P450 geen significante rol speelt in de chroom-6-reductie, maar dat andere enzymen in de microsomen, zoals flavoproteïnen en P450 reductase, verantwoordelijk zijn. Urbano et al. (2012) betogen echter dat resultaten uit dergelijke *in vitro* studies niet zonder meer vertaald kunnen worden naar de situatie *in vivo*. Ascorbaat wordt bijvoorbeeld

niet aangemaakt door cellen, en wordt *in vivo* continu aangeleverd door het bloed. *In vitro* is het ascorbaat in het kweekmedium vrij snel op, waardoor deze reductieroute niet meer kan plaatsvinden. Al bezitten P450 en flavoproteïnen de mogelijkheid chroom-6 te reduceren, *in vivo* vindt de reductie vooral plaats door ascorbaat, glutathion en cysteine (Urbano et al., 2012), in deze volgorde.

Er zijn in een cel twee paden van reductie van chroom-6: één via één-elektron overdracht welke opeenvolgend chroom-5, chroom-4 en chroom-3 produceert, en een tweede via een twee-elektron overdracht die direct chroom-4 oplevert. Onder fysiologische condities lijkt de reductie voor > 90% via het eerste pad te verlopen, zodat er chroom-5 in cellen ontstaat.

Chroom-5 is een reactief en niet stabiel ion, dat snel verder gereduceerd wordt naar chroom-3. In een *in vitro* studie bleef chroom-5 een uur bestaan, waarin het in de cel de mogelijkheid heeft om te reageren met het dna of eiwitten (Jennette, 1982; in: WHO, 2013). In een *in vitro* studie is inderdaad gevonden dat het niveau van chroom-dna adduct vorming gecorreleerd was met de vorming van chroom-5 bij reacties van chroom-6 met DNA in aanwezigheid van glutathion (Liu et al., 1994; in: WHO, 2013). In aanwezigheid van waterstofperoxide (H₂O₂) reageert chroom-6 met het peroxide tot onder andere hydroxylradicalen (OH·). De productie van deze radicalen was gecorreleerd met dna-strengbreuken en 8-hydroxyguanosine adducten in *in vitro* studies van Aiyar et al. (1989, 1991; beiden in: WHO, 2013). Hierdoor is er gesuggereerd dat de reductie van chroom-6 ook reactieve zuurstof species (ROS) kan produceren, wat een alternatief mechanisme voor dna-schade kan zijn. Urbano et al. (2012) plaatsen echter vraagtekens bij de electron paramagnetic resonance (of elektron spin resonance)-methode waarbij de vorming van hydroxylradicalen is gedetecteerd, omdat deze zo ongevoelig is dat fysiologisch onrealistisch hoge concentraties van de stoffen moeten worden gebruikt. Zij geven echter ook aan dat er andere aanwijzingen zijn dat reactieve zuurstofspecies ontstaan bij de reductie van chroom-6 in cellen.

Theoretisch zou er door oxidatie van chroom-3 chroom-6 gevormd kunnen worden in het lichaam en er bestaan ook oxiderende enzymen in het lichaam. Dit lijkt echter niet te gebeuren in biologische systemen (OEHHA, 2011). Omdat chroom-3 sterk aan eiwitten bindt, kan het zijn dat het te weinig vrij beschikbaar is om geoxideerd te worden.

De Flora et al. (1997) hebben schattingen gemaakt van de reductiecapaciteit van verschillende humane weefsels en lichaamsvloeistoffen, op basis van eigen *in vitro* metingen van de reductie in deze weefsels en vloeistoffen en het gemiddelde gewicht of volume hiervan in het menselijk lichaam. Bij de darmbacteriën en volbloed is geen sprake van reductie, maar van (eiwit)binding als eliminatieroute. Tabel 5 geeft deze schattingen weer, naast die van anderen, zoals bijeengebracht in een workshop van de Amerikaanse Environmental Protection Agency (EPA; 2013) en genoemd in het rapport van OEHHA (2011) Het is belangrijk om hierbij te beseffen dat de metingen waarop deze gebaseerd zijn inherent weinig precies zijn

door variaties in testomstandigheden (bijvoorbeeld pH, verdunning, meettijd, soort voedsel, aanwezigheid voedsel; EPA, 2013).

De Flora en Wetterhahn (1989, in: De Flora 1997), De Flora et al. (1997), en De Flora (2000; in: De Flora 1997) geven aan dat de reductie in speeksel en maagsap in 10-20 minuten compleet is, met een halfwaardetijd binnen een minuut. Ook Proctor en medewerkers vonden een volledige reductie binnen enkele minuten, waarbij de vraag is of deze echt volledig was (zie paragraaf 5.1, 'opname via de darmen') (Proctor et al., 2002a, in: OEHHA, 2011). Verdunning van maagsap met een factor 10 had weinig effect (Proctor et al., 2002a, in: OEHHA, 2011). De reductiecapaciteit van deze sappen is dus zeer groot, maar dat hoeft niet te betekenen dat ook alles gereduceerd wordt, zoals al in paragraaf 5.1 beschreven is.

Costa en Klein (2006) hebben vraagtekens geplaatst bij de hoge snelheid van reductie die door de metingen van De Flora et al. is gevonden. Deze meetresultaten geven aan dat nagenoeg alle chroom-6 zou worden omgezet in het maagsap, zeker bij lagere doseringen, en chroom-6 dan nauwelijks het lichaam in zou komen, laat staan de verder weg gelegen organen zou bereiken. Verschillende dierstudies met dosering via het drinkwater geven volgens hen aan dat chroom-6 wordt opgenomen (hogere orgaangehaltes dan bij dosering met chroom-3) en de huid bereikt (dosis-afhankelijkheid aantal huidtumoren). Daarnaast laat een studie met vrijwilligers zien dat het tegelijk drinken van sinaasappelsap nog een groot effect had op het gehalte chroom in het bloed, wat ook aantoont dat niet alles wordt omgezet in het maagsap. Met deze vraagtekens en daarnaast de afhankelijkheid van de hoogte en duur van de blootstelling, is het af te raden de getallen uit Tabel 5 kwantitatief te gebruiken. Ze zouden beter indicatief kunnen worden gebruikt.

Tabel 5. Schattingen van de reductie- of bindingscapaciteit van verschillende humane weefsels en lichaamsvloeistoffen (Bron: De Flora et al., 1997; EPA, 2013)

Weefsel of vloeistof	Gewicht, volume of aantal cellen	Chroom-6-reductie of -binding (gemiddelde \pm SD)	Totale chroom-6-reductie of -bindingscapaciteit per individu
Speeksel	500-1500 mL/dag ¹	1,4 \pm 0,2 μ g/mL ²	0,7-2,1 mg/dag
Maagsap (bij vasten)	1000-1500 mL/dag ³	8,3 \pm 4,3 μ g/mL ⁴	8,3-12,5 mg/dag
Maagsap (bij maaltijd)	800 mL extra/maaltijd ⁵	7 μ g/mL ¹³ 31,4 \pm 6,7 μ g/mL ⁴	25,1 mg extra/maaltijd
Maagsap (bij 3 maaltijden)	3400-3900 mL/dag		> 84-88 mg/dag
Maagsap (mens)		0,3 – 1,0 μ g/mL ¹²	
Maagsap (gesimuleerd)		10 μ g/mL ¹³	

Weefsel of vloeistof	Gewicht, volume of aantal cellen	Chroom-6-reductie of -binding (gemiddelde \pm SD)	Totale chroom-6-reductie of -bindingscapaciteit per individu
Darmbacteriën	2,9-6,3 g/dag weg met faeces ⁶	3,8 \pm 1,7 $\mu\text{g}/10^9$ bacteriën ⁷	11-24 mg/dag weg met faeces
Lever	1500 g ⁸	2,2 \pm 0,9 mg/g ⁷	3300 mg
Bloed (man)	4490 mL ⁶	52,1 \pm 5,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁷	234 mg
Bloed (vrouw)	3600 mL ⁶	52,1 \pm 5,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁷	187 mg
Rode bloedcellen (man)	2030 mL ⁶	63,4 \pm 8,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁷ (oplosbare lysaatfractie)	128 mg
Rode bloedcellen (vrouw)	1470 mL ⁶	63,4 \pm 8,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁷ (oplosbare lysaatfractie)	93 mg
Slijmvlies	37,5-75 mL ⁹	23,7 \pm 15,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁰	0,9-1,8 mg
Alveolaire longmacrofagen	23 \cdot 10 ⁹ ¹¹	4,4 \pm 3,9 $\mu\text{g}/10^6$ macrofagen S9 fractie ¹⁰	136 mg
Perifeer longparenchym	1300 g ⁸	0,2 \pm 0,07 mg/g long S12 fractie ⁴	260 mg

¹ De Flora en Wetterhahn, 1989, in: De Flora et al., 1997; ² Petrilli en De Flora, 1982, in: De Flora et al., 1997; ³ Kirsner, 1974, in: De Flora et al., 1997; ⁴ De Flora et al., 1987, in: De Flora et al., 1997; ⁵ Malagelada et al., 1997, in: De Flora et al., 1997; ⁶ Lentner et al., 1986, in: De Flora et al., 1997; ⁷ De Flora et al., 1997; ⁸ Balboni et al., 1982, in: De Flora et al., 1997; ⁹ Effrs, 1991, in: De Flora et al., 1997; ¹⁰ Petrilli et al., 1986, in: De Flora et al., 1997; ¹¹ Crapo et al., 1982, in: De Flora et al., 1997; ¹³ Proctor et al., 2002a, in: OEHA, 2011; ¹⁴ Kirman et al., 2013, in: EPA, 2013.

5.4 Hoe wordt chroom-6 verwijderd door het lichaam?

Oraal ingenomen chroom-6 wordt voornamelijk uitgescheiden via faeces; het geabsorbeerde chroom-6 wordt voornamelijk uitgescheiden via de urine in de vorm van chroom-3 (Cavalleri en Minoia, 1985; Minoia en Cavalleri, 1988; beiden in: WHO, 2013). Febel et al. (2001, in: Casalegno, 2015) vonden dat 80,66% van het gedoseerde kaliumchromaat in muizen via de faeces werd uitgescheiden, Collins et al (2010, in: Casalegno, 2015) vonden in hun twee jaar studie op ratten en muizen dat natrium dichromaat dihydraat (de meest wateroplosbare chroom-6-verbinding) voor respectievelijk 49,2 en 48,8% via faeces werd uitgescheiden. In deze laatste studie werd < 3% teruggevonden in de urine. Na een orale blootstelling van vrijwilligers aan 20 ng radiogelabeld natriumchromaat werd in de zes dagen nadien in totaal 89,4% van de dosis teruggevonden in de faeces en in urine 2,1% (Donaldson en Barreras, 1966; in: WHO, 2013). Bij menselijke

vrijwilligers die 0,001–0,1 mg chroom-6 per kg lg/dag innamen via drinkwater gedurende drie dagen, werd 2-8% van de dosis uitgescheiden in de urine (meting totaal chroom) (Finley et al., 1997; in: WHO, 2013). Daarbij nam het uitscheidingspercentage toe met toenemende dosis, wat verklaard kan worden uit een hogere absorptie bij hogere dosis, door verzadiging van reductieprocessen.

Chroom-6-blootstelling via de luchtwegen laat een andere verdeling zien, namelijk een gelijke uitscheiding in urine en faeces (beide tussen de 20 en 70% van de dosis; ECB, 2005).

De gemiddelde concentratie totaal chroom in de urine van mensen zonder arbeidsblootstelling is 0,1-0,5 µg/g creatinine (Brune et al., 1993; in: WHO, 2013) of 0,24-1,8 µg/L (Tabel 10).

De snelheid van eliminatie uit de verschillende weefsels en vloeistoffen varieert: eliminatie uit plasma is over het algemeen snel (in uren; ATSDR, 2008), die uit weefsels langzamer (met een halfwaardetijd van enkele dagen; ATSDR, 2008; of > 20 dagen; Weber, 1983, in: OEHHA, 2011) en die uit rode bloedcellen nog langzamer, namelijk gelijk aan de vervangingsnelheid van deze cellen (120 dagen; Smith, 1995).

Toegediend chroom-3 wordt niet opgenomen in cellen en wordt daarom snel geklaard uit bloed (zonder nalevering vanuit de weefsels), waardoor de klaringssnelheid uit bloed indicatief kan zijn voor de chroomvorm waaraan blootstelling heeft plaatsgevonden.

De snelheid van eliminatie is verder afhankelijk van de route, de dosis en de hiervoor genoemde factoren die de absorptie beïnvloeden. Bij ratten die intratracheaal (in de longen) blootgesteld werden aan natriumdichromaat (0,44 mg chroom-6 per kg lichaamsgewicht) werd de piek in urineconcentratie 6 uur na blootstelling gevonden (Gao et al., 1993; in: WHO, 2013). Op dat tijdstip werd 2947 µg totaal chroom per gram creatinine aangetroffen, waarna de concentratie snel daalde, tot er 72 uur na blootstelling nog 339 µg totaal chroom per gram creatinine in de urine werd aangetroffen. In een andere rattenstudie met een eenmalige intratracheale blootstelling aan kaliumdichromaat (1, 5 of 25 mg/kg lichaamsgewicht) was de halfwaardetijd gemeten in urine 8-21 uur (Vanoirbeek et al., 2003; in: WHO, 2013). In een verdere rattenstudie met herhaalde inhalatoire blootstelling van 6 uur/dag, 4 dagen lang, aan 2,1 mg chroom-6 per m³ bleven de concentraties in urine nagenoeg constant tot vier dagen na de blootstelling en namen daarna pas af (Langård et al., 1978; in: WHO, 2013).

Bij een eenmalige dosis van 0,05 mg chroom-6 per kilogram lichaamsgewicht in drinkwater bij vrijwilligers, werd 76-82% van al het chroom dat in 14 dagen werd teruggevonden in de urine, in de eerste vier dagen uitgescheiden (Kerger et al., 1997; in: WHO, 2013). De piekconcentratie in urine was 209 µg/g creatinine, met een range van 29-585 µg/g creatinine; de halfwaardetijd voor de uitscheiding in de urine, gemiddeld over vier vrijwilligers, was 39 uur bij deze dosering. Na 14 dagen waren de concentraties in urine bij alle vrijwilligers terug bij de achtergrondwaarde van 0,5–2,0 µg/g creatinine.

Na een incident met het inslikken van oplossing van 30 g/L kaliumdichromaat werden 49 dagen erna nog steeds verhoogde gehalten chroom in plasma en urine gevonden, en vooral in de rode bloedcellen

(149 µg/L). De eliminatie volgde hier een open tweecompartimentenmodel, met een halfwaardetijd in plasma hoger dan eerder geschat (5,6 h eerste halfwaardetijd, 191 h tweede halfwaardetijd, versus respectievelijk 3,2 en 50 h) De halfwaardetijd in rode bloedcellen was in dit geval 440 uur, ofwel 18 dagen (Goullè et al., 2012, in: Casalegno et al., 2015). Dit geval geeft aan dat bij zeer hoge doseringen relatief meer chroom gevangen kan raken in de rode bloedcellen en weefsels, waaruit de verwijdering langzamer is dan uit plasma.

Bij een herhaalde blootstelling van een vrijwilliger, die vijf keer per dag 0.8 mg chroom-6 als kaliumdichromaat via drinkwater innam gedurende 17 dagen, werden 'steady state'-concentraties in bloed na zeven dagen bereikt en werd een halfwaardetijd in plasma van 36 uur bepaald (Paustenbach et al., 1996, in: ATSDR, 2012). Bij arbeiders in de chromaatproductie werden de verhoogde gehalten chroom in longen en een aantal andere weefsels nog een behoorlijk aantal jaren na beëindigen van de blootstelling gezien (ECB, 2005). Chroom-6 kan ook opgenomen worden in, en zodoende voor een klein deel uitgescheiden worden via moedermelk, haren en nagels. De concentraties totaal chroom die zijn gerapporteerd in moedermelk, haren en nagels, en ook in urine, staan in Tabel 6.

Tabel 6. Concentraties totaal chroom zoals gevonden in urine, moedermelk, haren en nagels

Uitscheidingsroute	Gemiddelde concentratie totaal chroom	Bron (in WHO, 2013)
Urine (achtergrond)	0.1–0.5 µg/g creatinine	Brune et al. (1993)
	0,24 – 1,8 µg/L	Iyengar en Woittiez (1988)
	0,5 – 2,0 µg/g creatinine	Kerger et al. (1997)
Moedermelk	0,3 µg/L	Casey en Hambidge (1984)
	0,2 µg/L	Anderson et al. (1993)
Haren	0,23 mg/kg (VS)	Takagi et al. (1986)
	0,35 mg/kg (Canada)	
	0,27 mg/kg (Polen)	
	0,23 mg/kg (Japan)	
	1,02 mg/kg (India)	
Nagels	0,52 mg/kg (VS)	Takagi et al. (1986)
	0,82 mg/kg (Canada)	
	0,52 mg/kg (Polen)	
	1,4 mg/kg (Japan)	
	1,3 mg/kg (India)	

5.5 Kinetiek

Alle vier de processen uit de vorige paragrafen (absorptie, distributie, metabolisme en excretie) tezamen vormen de uiteindelijke kinetiek, ofwel het verloop in de tijd van de concentratie van een stof op een bepaalde locatie in het lichaam. Als toxische effecten in bepaalde cellen plaatsvinden, is het van belang te weten hoeveel er van de stof in de tijd deze cellen in komt.

Het meest belangrijke proces voor de kinetiek van chroom-6 is de extracellulaire reductie van chroom-6 naar het minder schadelijke chroom-3. Zoals beschreven, is de mate waarin deze reductie optreedt, afhankelijk van een aantal factoren, verschillend per route. Over het algemeen kan gezegd worden dat bij hogere doseringen, lage vitamine C-inname (bij mensen en cavia's), gelijktijdige blootstelling aan andere oxiderende stoffen en grotere oplosbaarheid van de chroom-6-stof de kans op opname in cellen groter is. Daarbij is de duur van blootstelling ook van belang: een dosis verspreid over langere tijd kan beter gereduceerd worden dan eenzelfde hoeveelheid in een korte tijd.

Uit de kinetiekgegevens blijkt ook dat de omzettingen die al plaatsvinden voor en vlak na absorptie een belangrijke rol spelen in hoeveel chroom-6 uiteindelijk cellen bereikt waar gezondheidseffecten veroorzaakt kunnen worden. Voor de risicobeoordeling is het belangrijk dat de blootstelling in toxicologische studies relevant is voor het te beoordelen scenario. Intraperitoneale of intraveneuze toediening van chroom-6 kan bijvoorbeeld bij veel lagere dosering al effecten laten zien dan orale toediening omdat in het laatste geval chroom-6 in belangrijke mate kan worden gereduceerd tot chroom-3 voordat het het bloed bereikt.

Bij blootstelling via inhalatie is daarnaast het oplossen van het ingeademde deeltje en de chroom-6-verbindingen in dat deeltje heel belangrijk voor de kinetiek. Hoe sneller dit oplost, hoe meer er beschikbaar is om opgenomen te worden door het lichaam. Echter, in de longen kunnen zowel slecht oplosbare deeltjes en chroom-6-verbindingen schadelijke effecten veroorzaken, via irritatie, als goed oplosbare deeltjes en chroom-6-verbindingen, via vorming van reactieve zuurstof species en eiwit- en dna-binding van het gevormde chroom-3.

5.5.1 *Herhaalde en gecombineerde blootstelling*

Bij een herhaalde blootstelling van ratten aan 2,1 mg chroom-6 per m³ via inhalatie van zinkchromaat-aerosol, zes uur per dag, werd een constante concentratie in bloed ('steady state') bereikt na vier dagen blootstelling (Langård et al., 1978; in: WHO, 2013). Bij een herhaalde blootstelling in een vrijwilliger, die vijf keer per dag 0.8 mg chroom-6 als kaliumdichromaat via drinkwater innam 17 dagen lang, werden 'steady state'-concentraties in bloed na zeven dagen bereikt en werd een halfwaardetijd in plasma van 36 uur bepaald (Paustenbach et al., 1996, in: ATSDR, 2012). Het bereiken van een steady state in het bloed geeft aan dat er door alle processen tezamen geen stapeling optrad van chroom in het bloed van deze dieren en van deze ene persoon.

In weefsels is echter wel stapeling gevonden na herhaalde blootstelling (Janus en Krajnc, 1989). Coogan et al., (1991a, in: ATSDR, 2012)

vonden bijvoorbeeld dat de gehaltenes chroom in lever en nieren hoger waren na zes weken blootstelling van ratten aan kalium chromaat via drinkwater (100 en 200 ppm) dan na drie weken, terwijl de bloedgehaltenes gelijk bleven.

Over gecombineerde blootstelling werden alleen epidemiologische studies gevonden die het effect van roken op het verhoogde risico van een arbeidsblootstelling rapporteerden. Roken blijkt het schadelijke effect van lassen op de longfunctie synergistisch te verergeren (Roach, 2018). Ook voor het effect van longkanker bij arbeiders in de chroomproductie-industrie werd een synergie gezien tussen blootstelling aan chroom-6 en roken (Costa, 2006) Of deze synergie veroorzaakt wordt door de extra blootstelling aan chroom-6 in de tabaksrook, of door andere effecten van tabaksrook, is onbekend.

Theoretisch tellen de blootstellingen in verschillende situaties (op het werk en via de omgevingslucht thuis) en van verschillende bronnen bij elkaar op tot een hogere totale blootstelling. Of dit tot een hoger risico leidt, is niet direct af te leiden, omdat de dosis chroom-6 uit een continue lage blootstelling zoals via de omgevingslucht thuis, beter omgezet kan worden naar chroom-3 voor het cellen bereikt, dan een korte, hoge piekblootstelling. De enige manier om een idee te krijgen van het effect van de combinatie van dit soort verschillende blootstellingen is door kinetische modellen te gebruiken, zoals PBPK-modellen (zie paragraaf 5.5.2). Helaas zijn er nog geen kinetische modellen beschikbaar met voldoende details om verschillende blootstellingen te combineren en de omzetting daarbij goed na te bootsen.

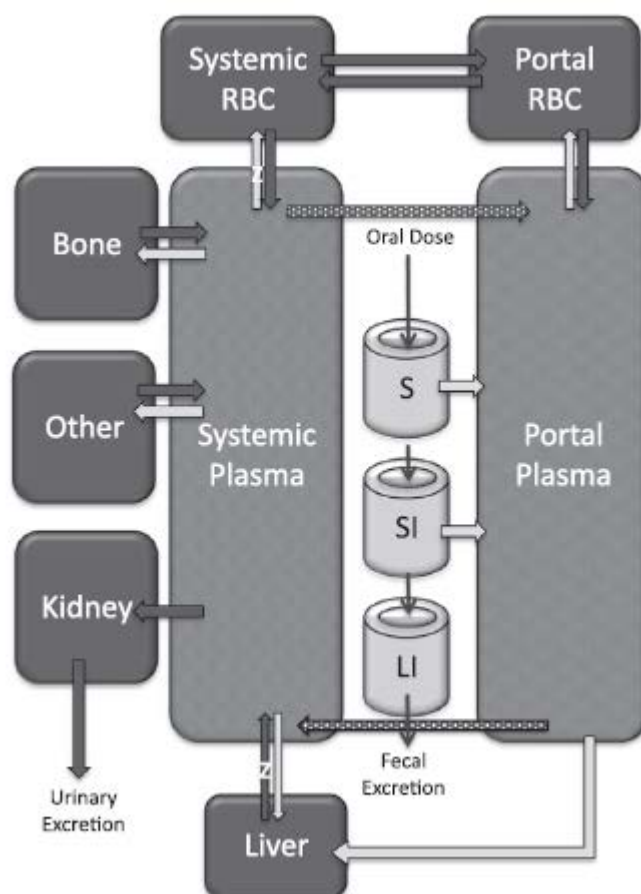
5.5.2 *PBPK-modellering*

Voor een preciezere bepaling hoeveel chroom-6 onder bepaalde omstandigheden de cellen in kan gaan en voor de extrapolatie van rat naar mens, kunnen kinetische modellen gebruikt worden. Hierin kunnen in principe alle factoren meegenomen worden die de beschikbaarheid van een stof voor het veroorzaken van schade beïnvloeden, en ook verschillen tussen species in deze factoren. Een 'Physiology-Based Pharmacokinetic' (PBPK)-model is een voorbeeld van een dergelijk kinetisch model, waarin het lichaam is opgedeeld in diverse compartimenten, met vloeistofstromen tussen deze compartimenten.

O'Flaherty et al. (1996, 2001) hebben een PBPK-model voor de rat en de mens gemaakt voor orale blootstelling aan chroom-3 en chroom-6. Het model voor de mens is gekalibreerd met bloed- en urineconcentraties uit vrijwilligersstudies. De concentraties in bloed en urine wezen op zeer variabele absorptie. Dat leidt ertoe dat de uitkomsten van het model voor enkelvoudige blootstelling erg variabel en dus onzeker zijn. Voor herhaalde blootstellingen achten de auteurs het model wel goed bruikbaar. Het model bevat geen huidblootstellingsroute, geen longcompartiment maar wel een simpele opname vanuit inhalatie in het bloed, het spijsverteringskanaal inclusief reductie van het chroom aldaar, opname en reductie in rode bloedcellen en weefsels, depositie in bot en excretie via de urine. Het houdt geen rekening met de oplosbaarheid van de ingenomen chroom-6-verbinding, de hoeveelheid voedsel in de maag, verzadiging van reductiecapaciteit bij hogere doseringen dan in de vrijwilligersstudie; alle

snelheidsconstanten in het model zijn gekalibreerd op basis van de omstandigheden van die vrijwilligersstudie. Dit is daarom een vrij eenvoudig model, waarvan onbekend is of het ook de kinetiek onder andere omstandigheden goed kan voorspellen, want er is geen validatie gedaan met andere vrijwilligersstudies.

Kirman et al. hebben een gedetailleerder PBPK-model gemaakt voor orale blootstelling aan chroom-3 en -6, voor ratten en muizen (2012) en voor de mens (2013). Het model voor mensen bevat een spijsverteringskanaal (bestaande uit maag, dunne darm en dikke darm), het bloed, geen uitscheiding via de gal (verwaarloosbaar geacht), en wel excretie via de urine (Figuur 3). Verder bevat het model ook een lever- en een botcompartiment.



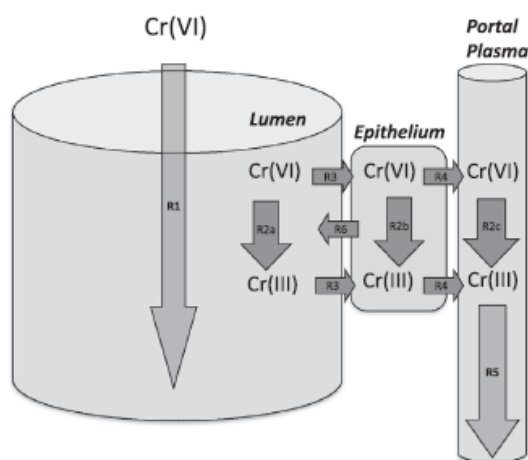
Figuur 3. Schema van het PBPK-model voor chroom-6 bij orale opname in de mens (Kirman et al., 2013). RBC = rode bloedcellen, S = maag, SI = dunne darm, LI = dikke darm.

In het spijsverteringskanaal zijn drie met elkaar concurrerende processen opgenomen (zie Figuur 4):

- 1) Verdeling van het chroom over de verschillende delen van het spijsverteringskanaal (R1 in Figuur 4; van maag naar duodenum, naar jejunum, en ten slotte naar het ileum).
- 2) Reductie van chroom-6 naar chroom-3 (R2a in Figuur 4).

- 3) Opname in de cellen in de wanden van spijsverteringskanaal (R3 in Figuur 4).

De reductie van chroom-6 wordt beschreven als een gemengd tweede-ordeproces, dat afhankelijk is van de pH. Elk deel van het spijsverteringskanaal heeft een andere pH. Na opname in het bloed (R4 in Figuur 4) wordt in het bloedcompartiment ook weer de reductie naar chroom-3 (R2c in Figuur 4), de opname in rode bloedcellen en het transport naar andere weefsels gemodelleerd (R5 in Figuur 4).



Figuur 4. Schema van de verschillende processen die chroom-6 ondergaat na inslikken, in het spijsverteringskanaal (grote cilinder), bij transport door de cellen van het wandepitheel, en in het bloed (dunne cilinder). Voor uitleg van de codes van de processen zie tekst. (Bron: Kirman et al., 2013)

Voor de snelheidsconstanten voor de reductie in de maag is maagsap van mensen na vasten verzameld en zijn daarin metingen uitgevoerd. De gevonden snelheidsconstanten zijn daarom geldig voor een lege maag, deze zullen anders zijn bij een volle maag (zie paragraaf 5.1), maar hier zijn geen data voor beschikbaar. Het model is gekalibreerd met data van verschillende vrijwilligersstudies, daarbij werd bereikt dat de modelvoorspellingen binnen een factor 3 van de gemeten waarden lagen voor 88% van de data (afkomstig uit drie studies met chroom-6). Bij de validatie met een andere dataset (die van Finley et al., 1997; in: Kirman et al., 2013), die buiten de calibratie was gehouden, lagen de modelvoorspellingen binnen een ordegrrootte van de gemeten waarden bij de doseringen (5 en 10 mg per persoon) waar de meetwaarden nog boven de achtergrondwaarden uitkwamen. Voor vergiftigingsgevallen, met zeer hoge doseringen, bleek het model niet goed te werken: de bloedconcentraties werden overschat en de weefselconcentraties onderschat.

Voor blootstelling via inhalatie of huid zijn geen PBPK-modellen beschikbaar.

5.6 Heeft chroom een essentiële functie in het lichaam?

Zoals blijkt uit de literatuur (bijvoorbeeld Vincent, 2000; Janus en Krajnc, 1989) zijn er wetenschappers en wetenschappelijke instanties

die claimen dat chroom in de vorm van chroom-3 een essentieel voedingselement is voor de mens. Chroom-3 zou een onmisbare rol spelen in de werking van insuline in het metabolisme van koolhydraten, vetten en eiwitten (ATSDR, 2008). EFSA (2014b) heeft de beschikbare informatie over dit onderwerp beoordeeld en komt tot de conclusie dat adequaat bewijs voor een essentiële werking van chroom-3 bij de mens vooralsnog ontbreekt. Bijgevolg achtte EFSA het ook niet geëigend een aanbevolen dagelijkse inname voor chroom-3 af te leiden.

5.7 Samenvatting kinetiek chroom-6

Chroom-6 kan worden opgenomen via de longen, via de darmen en via de huid. In de longen moeten ingeademde deeltjes klein genoeg zijn om de longblaasjes te bereiken, wil het chroom-6 in die deeltjes door de longen opgenomen kunnen worden. Grotere deeltjes worden uitgeademd of opgehoest en ingeslikt. Na inslikken kan het chroom-6 uit deze deeltjes via de darmen opgenomen worden.

Om door het lichaam opgenomen te kunnen worden, moeten de chroom-6-verbindingen eerst oplossen in het longvocht, maagsap of zweet op de huid. Na oplossen kan chroom-6 als chromaat-anion door de fosfaat en sulfaat anionkanalen gemakkelijk door celmembranen heen, in tegenstelling tot chroom-3-verbindingen. Daardoor worden chroom-6-verbindingen beter opgenomen in het lichaam dan chroom-3-verbindingen.

Chroom-6-verbindingen die niet goed oplossen, en daardoor niet goed in de longcellen kunnen doordringen om daar schade te veroorzaken, kunnen in de longen toch nog problemen geven doordat ze lang als deeltje aanwezig blijven. Zoals bij alle deeltjes in de longen, kan dat leiden tot irritatie, ontsteking en nog verdere schadelijke effecten op de longen.

Opgelost chroom-6 wordt in lichaamsvloeistoffen snel gereduceerd tot de onschadelijke vorm chroom-3, onder andere door vitamine C en glutathion. Als deze omzetting plaatsvindt in het longslimvlies, in de maag of in het zweet op de huid, dan vermindert de hoeveelheid chroom-6 dat opgenomen kan worden in lichaamscellen. Als het chroom-6 een cel is binnengekomen en daar omgezet wordt, wordt de cel beschadigd. Dit wordt veroorzaakt door het chroom-5 en chroom-4 en de reactieve zuurstofradicalen, die ontstaan bij de omzetting en die schade aan dna en eiwitten kunnen veroorzaken. De mate waarin reductie naar chroom-3 in de cellen kan optreden is afhankelijk van een aantal factoren, die verschillen per route. Over het algemeen kan gezegd worden dat bij hogere doseringen, lage vitamine C-inname (bij mensen en cavia's, ratten maken zelf vitamine C aan), genetische aanleg tot lagere reductiecapaciteit, gelijktijdige blootstelling aan andere oxiderende stoffen en grotere oplosbaarheid van de chroom-6-verbinding, de kans op opname van chroom-6 in cellen groter is. Daarbij is de duur van blootstelling ook van belang: een dosis verspreid over langere tijd kan beter gereduceerd worden voor de lichaamscellen bereikt worden, dan eenzelfde hoeveelheid in een korte tijd.

In het lichaam kan chroom-6 zich verspreiden naar alle cellen van het lichaam (bijvoorbeeld de rode bloedcellen), waarin het gereduceerd wordt tot chroom-3 en die vorm vervolgens de cellen niet snel meer kan verlaten. Op deze wijze kan het chroom-6 waaraan iemand is

blootgesteld, zich stapelen in het lichaam als chroom-3. Chroom-3 bindt sterk aan eiwitten, in het bloedplasma met name aan transferrine. Dit eiwitgebonden chroom-3 in plasma wordt relatief snel uit het lichaam verwijderd via de urine (in uren), die uit weefsels langzamer (met een halfwaardetijd van enkele dagen tot > 20 dagen) en die uit rode bloedcellen nog langzamer, namelijk gelijk aan de vervangingsnelheid van deze cellen (ca. 120 dagen).

Al deze processen tezamen kunnen in een kinetiek model worden samengebracht, om daarmee voor een ingeademde, ingeslikte, of op de huid gekomen hoeveelheid chroom-6 te kunnen bepalen wat de concentratie chroom-6 in een bepaald weefsel zal zijn na een bepaalde tijd. Het meest uitgebreide model hiervoor is het PBPK-model voor orale blootstelling van Kirman et al. (2013). Ook dit model bevat echter nog niet alle factoren die van invloed kunnen zijn op de concentratie chroom-6 in een weefsel, zoals de zuurgraad van het maagsap.

Deze kinetiek-informatie is van belang bij het bepalen van de blootstelling van mensen aan chroom-6 en bij het beoordelen van toxiciteitsgegevens uit dierstudies of studies met mensen. Bij het bepalen van blootstelling aan chroom-6 via metingen van totaal chroom in bloed, is het van belang te weten dat alleen chroom-6 de rode bloedcellen in kan, dat chroom-3 dat in het plasma aan eiwitten gebonden is veel sneller uit het lichaam verwijderd wordt, en dat chroom-3 bij hoge doseringen ook aan de buitenkant van rode bloedcellen kan binden waardoor metingen aan rode bloedcellen vertekend kunnen raken. Bij luchtmetingen is het belangrijk te bepalen welke chroom-6-verbindingen voorkomen (om de oplosbaarheid te weten) en wat de grootte is van de deeltjes waarin de chroom-6-verbindingen voorkomen. Bij het beoordelen van dierstudies en epidemiologische studies met inhalatieblootstelling is ook belangrijk te kijken naar de oplosbaarheid van de chroom-6-verbinding en de deeltjesgrootte. Bij orale toxiciteitsgegevens is belangrijk om mee te nemen hoe vol de maag was, of er bijvoorbeeld veel voeding met een hoog vitamine C-gehalte aanwezig was en of mensen veranderde maagcondities hadden door aandoeningen of ziektes.

6 Conclusies

Het doel van deze rapportage is om antwoord te geven op onderzoeksvragen 1, 7 en 11.

1. Wat is chroom(-6)?
7. Hoe kun je met chroom-6 in contact komen?
11. Wat doet het lichaam met chroom-6 (kinetiek)?

Dit is van belang voor de beantwoording van andere onderzoeksvragen. De uitleg over hoe chroom-6 zich gedraagt in het lichaam is bijvoorbeeld van belang voor de vragen over effecten en blootstelling. Daarnaast geeft deze rapportage achtergrondinformatie over waar in de praktijk blootstelling aan chroom-6-verbindingen voorkomt en wat er met deze stof gebeurt als het tijdens en na gebruik in het milieu of in het menselijk lichaam terechtkomt.

Chroom is een scheikundig element dat voorkomt in mineralen uit de aardkorst en dat gebruikt wordt als metaal of als een door de mens gemaakte chroomverbinding.

Chroom-6 is schadelijk voor de gezondheid en mag daarom nog maar weinig gebruikt worden. De hoogste blootstellingen aan chroom-6 komen voor in werksituaties waarin metalen of kunststof oppervlakken worden verchromd, metalen oppervlakken een anticorrosiebehandeling krijgen, hout wordt behandeld met een chroomhoudend conserveringsmiddel of andere chroomverbindingen worden gemaakt. Daarnaast komt chroom-6 voor in cement, wat voor dermale blootstelling kan zorgen. Blootstelling kan ook plaatsvinden tijdens het lassen of snijden van metalen of legeringen waar chroom in zit, zoals roestvrij staal.

Dicht bij chroomverwerkende industrie kunnen verhoogde concentraties chroom-6 in de lucht optreden. Ook rokers en meerokers staan bloot aan verhoogde chroom-6-concentraties. Voor consumentenproducten, zoals leer, zijn in de wet maximaal toelaatbare concentraties vastgesteld.

Chroom-6 kan worden opgenomen via de longen, via de darmen en via de huid. In de longen moeten ingeademde deeltjes klein genoeg zijn om de longblaasjes te bereiken. Om door het lichaam opgenomen te kunnen worden, moeten de chroom-6-verbindingen eerst oplossen in het longvocht, maagsap of zweet op de huid. Na oplossen kan chroom-6 als chromaat de celmembraan passeren en een cel binnenkomen. Chroom-3-verbindingen kunnen dit veel slechter en worden daarom minder goed door het lichaam opgenomen.

Chroom-6-verbindingen die niet goed oplossen, en daardoor niet goed in de longcellen kunnen doordringen om daar schade te veroorzaken, kunnen in de longen toch nog problemen geven doordat ze lang als deeltje aanwezig blijven. Dat kan onder andere leiden tot irritatie en ontsteking van de long.

Opgelost chroom-6 wordt in lichaamsvloeistoffen snel gereduceerd tot de onschadelijke vorm chroom-3, onder andere door vitamine C en

glutathion. Als het chroom-6 een cel is binnengekomen en daar omgezet wordt in chroom-3, kan de cel worden beschadigd. De mate waarin reductie naar chroom-3 in de cellen kan optreden is afhankelijk van een aantal factoren, die verschillen per route. De kans op opname van chroom-6 in cellen en daardoor celschade is groter bij hoge doses chroom-6, lage vitamine C-inname, genetische aanleg tot lagere reductiecapaciteit, gelijktijdige blootstelling aan andere oxiderende stoffen en grotere oplosbaarheid van de chroom-6-verbinding. Daarbij is de duur van blootstelling ook van belang: een dosis verspreid over langere tijd kan sneller gereduceerd worden, voordat het in lichaamscellen kan worden opgenomen, dan eenzelfde hoeveelheid in een korte tijd.

Eenmaal opgenomen in het lichaam, kan chroom-6 zich wijd verspreiden naar verschillende cellen en weefsels van het lichaam. Het aldaar gevormde chroom-3 bindt sterk aan eiwitten. Het eiwit-chroom-3-complex in plasma wordt relatief snel uit het lichaam verwijderd via de urine (in uren), uit weefsels is de verwijdering langzamer (met een halfwaardetijd van enkele dagen tot > 20 dagen) en uit rode bloedcellen nog langzamer, namelijk gelijk aan de vervangingsnelheid van deze cellen (ca. 120 dagen).

De opname, omzetting, verdeling en uitscheiding kunnen in een kinetisch model worden samengebracht, waarmee voor een ingeademde, ingeslikte, of op de huid gekomen hoeveelheid chroom-6 geschat kan worden wat de concentratie chroom-6 in een bepaald weefsel zal zijn na een bepaalde tijd. Het meest uitgebreide beschikbare model hiervoor (het PBPK-model voor orale blootstelling van Kirman et al. (2013)) bevat slechts één blootstellingsroute en bevat niet alle factoren die van invloed kunnen zijn op de concentratie chroom-6 in weefsels.

7 Referenties

Ahmad, A., Kools, S., Schriks, M., Stuyfzand, P., Hofs, B. (2015) Arsenic and chromium concentrations and their speciation in groundwater resources and drinking water supply in the Netherlands. KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, The Netherlands, BTO report 2015.017.

ATSDR (2008) Case Studies in Environmental Medicine (CSEM). Chromium Toxicity. Course: WB 1466.

ATSDR (2012) Toxicological Profile for Chromium. September 2012 CAS#: 7440-47-3.

Brandão M.H.T. en Gontijo B. (2012) Contact sensitivity to metals (chromium, cobalt and nickel) in childhood. *Anais Brasileiros de Dermatologia* **87**(2): 269-76.

Carøe C., Andersen K.E., Thyssen J.P., Mortz C.G. (2010) Fluctuations in the prevalence of chromate allergy in Denmark and exposure to chrome-tanned leather. *Contact Dermatitis* **63**, 340–346.

Carré, V., Aubriet, F., Scheepers, P.T., Krier, G., Muller, J.-F. (2005) Potential of laser ablation and laser desorption mass spectrometry to characterize organic and inorganic environmental pollutants on dust particles. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **19**, 871-880.

Casalegno, C., Schifanella, O., Zennaro, E., Marroncelli, S., Briant, R. (2015) Collate literature data on toxicity of Chromium (Cr) and Nickel (Ni) in experimental animals and humans. EFSA. Supporting Publications 2015:EN-478. [287 pp.]. Available online at: www.efsa.europa.eu/publications.

Catrambone M., Canepari S., Perrino C. (2013) Determination of Cr(III), Cr(VI) and total chromium in atmospheric aerosol samples. E3S Web of Conferences, Volume 1, Proceedings of the 16th International Conference on Heavy Metals in the Environment. Available online at: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/20130107005>

CEN (Comité Européen de Normalisation) (1993) European Standard EN 481. Workplace atmospheres — Size fraction definitions for measurement of airborne particles. CEN, Brussels, Belgium.

Chao, C.-C., Stadtman, E.R. (1997) Decreased activity of antioxidant enzymes in human fibroblasts from old donors. *FASEB Journal* **11**, A1257.

Cohen, M.D., Kargacin, B., Klein, C.B., Costa, M. (1993) Mechanisms of chromium carcinogenicity and toxicity. *Critical Reviews in Toxicology* **23** (3), 255-281.

Corbett, G.E., Finley, B.L., Paustenbach, D.J., Kerger, B.D. (1997) Systemic uptake of chromium in human volunteers following dermal contact with hexavalent chromium (22 mg/L). *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* **7**(2), 179-89.

Costa, M. (1997) Toxicity and Carcinogenicity of Cr(VI) in Animal Models and Humans. *Critical Reviews in Toxicology* **27**(5), 431-442

Costa, M. en Klein, C.B. (2006) Toxicity and carcinogenicity of chromium compounds in humans. *Critical Reviews in Toxicology* **36**, 155-163.

CSTEE (2002) Risks to health from chromium VI in cement. Opinion expressed at the 32th CSTEE plenary meeting Brussels, 27 June 2002. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). C2/AST/CSTEEop/ChromiumVI 27062002/D(02).

Danish Competent Authority/Danish EPA (2012) ANNEX XV Report - Proposal for a restriction; Substance name(s): Chromium (VI) compounds. Version number: MST 1.0 Date: 19 January 2012.

De Flora, S., Camoirano, A., Bagnasco, M., Bennicelli, C., Corbett, G.E., Kerger, B.D. (1997) Estimates of the chromium(VI) reducing capacity in human body compartments as a mechanism for attenuating its potential toxicity and carcinogenicity. *Carcinogenesis* **18**, 531-537.

ECB (2005) European Union Risk Assessment Report (EU-RAR): Chromium trioxide, sodium chromate, sodium dichromate, ammonium dichromate and potassium dichromate. European Commission - Joint Research Centre – rapport nr. EUR 21508 EN.

EFSA (2014a) Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *EFSA Journal* **12**(3): 3595.

EFSA (2014b) Scientific opinion on dietary reference values for chromium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* **12**(10): 3845.

EPA (2013) White paper on factors affecting the reduction and absorption of hexavalent chromium in the gastrointestinal (GI). Hexavalent Chromium Workshop Materials, IRIS programme. Beschikbaar op: <http://www.epa.gov/iris/hexavalent-chromium-workshop-materials> (geraadpleegd op 04-01-2016).

EU (2014) Verordening (EU) Nr. 301/2014 van de Commissie van 25 maart 2014 tot wijziging van bijlage XVII bij Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad inzake de registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (REACH) wat chroom (VI)-verbindingen betreft (Voor de EER relevante tekst). <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0301&from=EN>.

Evelo, C.T.A., Palmen, N.G.M., Artur, Y., Janssen, G.M.E. (1992). Changes in blood glutathione concentrations, and in erythrocyte glutathione reductase and glutathione S-transferase activity after running training and after participation in contests. *European Journal of Applied Physiology* **64**, 354-358.

EWG (2010) Chromium-6 in U.S. Tap Water. http://static.ewg.org/reports/2010/chrome6/chrome6_report_2.pdf?ga=1.139826227.1450779657.1448447064 (geraadpleegd op 25-11-2015).

Frankel (2001) Mechanism of Al Alloy Corrosion and the Role of Chromate Inhibitors. The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA. Air Force Office of Scientific Research Contract No. F49620-96-1-0479, Final Report, December 1, 2001.

Gammelgaard, B., Fullerton, A., Avnstorp, C., Menné, T. (1992) Permeation of chromium salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis* **27**, 302-310.

Gezondheidsraad (1998) Chromium and its inorganic compounds. Health-based recommended occupational exposure limit (revised version). Report of the Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Gezondheidsraad, Rijswijk. Publicatie no. 1998/01(R)WGD.

Gezondheidsraad (2016a) Chromium VI compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Gezondheidsraad, Den Haag. Publicatie no. 2016/04.

Gezondheidsraad (2016b) Chromium VI-verbindingen. Beoordeling van de carcinogeniteit. Gezondheidsraad, Den Haag. Publicatie no. 2016/13.

Grilli (2010) Conversion coatings for aluminium alloys: a surface investigation for corrosion mechanisms. University of Surrey - Submitted for the Degree of Doctor of Philosophy. The Surface Analysis Laboratory - Surrey Materials Institute and Faculty of Engineering & Physical Sciences University of Surrey, Guildford, Surrey GU2 7XH, UK.

Hansen, M.B., Rydin, S., Menné, T., Johansen, J.D. (2002) Quantitative aspects of contact allergy to chromium and exposure to chrome-tanned leather. *Contact Dermatitis* **47**, 127-134.

Huang, L., Fan, Z., Ho Yu, Ch., Hopke, P.K., Liyo, P.J., Buckley, B.T., Lin, L., Ma, Y. (2013) Interconversion of chromium species during air sampling: Effects of O₃, NO₂, SO₂, particle matrices, temperature, and humidity. *Environmental Science and Technology* **47**, 4408-4415.

IARC (1990) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - volume 49: Chromium, Nickel and Welding pp. 49-214.

Injuk, J., Van Grieken, R., De Leeuw, G. (1998) Deposition of atmospheric trace elements into the North Sea: coastal, ship, platform

measurements and model predictions. *Atmospheric Environment* **32**(17): 3011-3025.

Janus, J.A. en Krajnc, E.I. (1989) Integrated criteria document chromium: effects. Appendix to RIVM Report no. 758701001.

De Jongh, C., Hofman, R., Puijker, L., Stuyfzand, P. (2012) Hexavalent chromium in drinking water and its sources – a literature study. KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, The Netherlands. BTO report 2012.004.

Kargacin, B., Squibb, K.S., Cosentino, S., Zhitkovich, A., en Costa, M., (1993) Comparison of the uptake and distribution of chromate in rats and mice. *Biological Trace Element Research* **36**, 307.

Kirman, C.R., Hays, S.M., Aylward, L.L, Suh, M., Harris, M.A., Thompson, C.M., Haws, L.C., Proctor, D.M. (2012) Physiologically based pharmacokinetic model for rats and mice orally exposed to chromium. *Chemico-Biological Interactions* **200**, 45-64.

Kirman, C.R., Aylward, L.L, Suh, M., Harris, M.A., Thompson, C.M., Haws, L.C., Proctor, D.M., Lin, S.S., Parker, W., Hays, S.M. (2013) Physiologically based pharmacokinetic model for humans orally exposed to chromium. *Chemico-Biological Interactions* **204**, 13-27.

Langard, S., (1993) Role of chemical species and exposure characteristics in cancer among person occupationally exposed to chromium compounds, *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* **19**, Suppl 1, 81-89.

Lewicki, S., Zdanowski, R., Krzyżowska, M., Lewicka, A., Dębski, B., Niemcewicz, M., Goniewicz, M. (2014) The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* **21**, 331–335.

Mennen, M.G., De Knol-Vos, T., Fortezza, F., Piso, S., Koot, W., Ritsema, R., Janssen, P.J.C.M., Kliet, J.J.G. (1997) Concentraties van totaal en zeswaardig chroom, arseen en koper in de lucht bij houtverduurzamingsbedrijven in Nederland. Evaluatie van de risico's voor omwonenden. RIVM rapport nr. 609021012.

Mennen, M.G., Koot, W., Van Putten, E.M., Ritsema, R., Piso, S., Knol-de Vos, T., Fortezza, F., Kliet, J.J.G. (1998) Hexavalent chromium in ambient air in the Netherlands. Results of measurements near wood preservation plants and at a regional site. RIVM-rapport nr. 723101031. (Abstract)

http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/1998/april/Hexavalent_chromium_in_ambient_air_in_the_Netherlands_Results_of_measurements_near_wood_preservation_plants_and_at_a_regional_site?sp=cmI2bXE9ZmFsc2U7c2VhcmNoYmFzZT00NTY4MDtyaXZtcT1mYWxzZTs=&pagenr=4569 (geraadpleegd op 25-11-2015).

Mennen, M.G., Kwekkeboom, J.M.I., Broekman, M.H., Van Brederode, N. (2004) Milieu- en gezondheidsonderzoek in de leefomgeving van Van Voorden gieterij te Zaltbommel: samenvatting van de deelonderzoeken. RIVM-rapport 609021028/2004.

NEN (2001) Nederlandse norm NEN-EN 481/A1 (nl): Werkplekatmosfeer - Definitie van de deeltjesgrootteverdeling voor het meten van de in de lucht zwevende deeltjes. Nederlands Normalisatie Instituut, Delft.

NIOSH (2013) Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Hexavalent Chromium. USA Department of Health and Human Services - Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.

OEHHA (2011) Public health goals for chemicals in drinking water. Hexavalent chromium (Cr VI). Prepared by the Pesticide and Environmental Toxicology Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency.

O'Flaherty, E.J., (1996) A physiologically based model of chromium kinetics in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* **123**, 54-64.

O'Flaherty, E.J., Kerger, B.D., Hays, S.M., Paustenbach, D.J. (2001) A physiologically based model for the ingestion of chromium(III) and chromium(VI) by humans. *Toxicological Sciences* **60**, 196-213.

Oze, C., Bird, D.K., Fendorf, S. (2007) Genesis of hexavalent chromium from natural sources in soil and groundwater. *Proceedings of the National Academy of Science* **104** (no. 16), 6544-6549.

Petrilli, F.L., Rossi, G.A., Camoirano, A., Romano, M., Serra, D., Bennicelli, C., De Flora, A., en De Flora, S. (1986) Metabolic reduction of chromium by alveolar macrophages and its relationships to cigarette smoke. *The Journal of Clinical Investigation* **77**, 1917-1924.

Price, O.T., Asgharian, B., Miller, F.J., Cassee, F.R., De Winter-Sorkina, R. (2002) Multiple Path Particle Dosimetry model (MPPD v1.0): A model for human and rat airway particle dosimetry. RIVM rapport 650010030.

Rietveld, W.J., Ten Hoor, F., Kooij, M., Flory, W. (1979) Registration of feeding behaviour in rats by recording food approach behaviour. *Experientia* **35**, 1334-1336.

RIVM (1998) Public Health Risk Assessment of CCA-Products. RIVM/CSR Advisory report: 05723A01. Intern rapport.

Roach, L.L. (2018) The Relationship of Welding Fume Exposure, Smoking, and Pulmonary Function in Welders. *Workplace Health & Safety* **66**(1), 34-40.

Sabty - Daily, R.A., Harris, P.A., Hinds, W.C., Froines, J.R. (2005) Size distribution and speciation of chromium in paint spray aerosol at an aerospace facility. *Annals of Occupational Hygiene* **49**, 47 - 59.

Saxena, D.K., Murthy, R.C., Jain, V.K., and Chandra, S.V. (1990) Fetoplacental-Maternal Uptake of Hexavalent Chromium Administered

Orally in Rats and Mice. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **45**, 430-435.

Scheepers, P.T.J., Heussen, G.A.H., Peer, P.G.M., Verbist, K., Anzion, R., Willems, J. (2008) Characterisation of exposure to total and hexavalent chromium of welders using biological monitoring. *Toxicology Letters* **178**, 185-190.

SCHER (2015) Opinion on chromium VI in toys. Scientific Committee Health and Environmental Risks (SCHER).
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_167.pdf (geraadpleegd op 25-11-2015).

Schofield, M. (1977) Development of chrome pigments: an historical review, *Pigment & Resin Technology*, Vol. 6, Iss: 11, pp.17-25.

Shin, Y.C., Paik, N.W. (2000) Reduction of Hexavalent Chromium Collected on PVC Filters. *American Industrial Hygiene Association Journal* **61**:563-567.

Smith, J.A. (1995) Exercise, training and red blood cell turnover. *Sports Medicine* **19**, 9-31.

Stanin, F.T. en Pirnie, M. (2004) The Transport and Fate of Cr(VI) in the Environment. In: chromium (VI) Handbook. Guertin, J., Jacobs, J.A., Avakian, C.A. (eds.) Written by the Independent Environmental Technical Evaluation Group. CRC Press ISBN-1-56670-608-4
[http://www.engr.uconn.edu/~baholmen/docs/ENVE290W/National%20Chromium%20Files%20From%20Luke/Cr\(VI\)%20Handbook/L1608_C05.pdf](http://www.engr.uconn.edu/~baholmen/docs/ENVE290W/National%20Chromium%20Files%20From%20Luke/Cr(VI)%20Handbook/L1608_C05.pdf) (geraadpleegd op 23-11-2015).

Suzuki, Y., Homma, K., Minami, M., Yoshikawa, H. (1984) Distribution of chromium in rats exposed to hexavalent chromium and trivalent chromium aerosols. *Industrial Health* **22**, 261-267.

Tauw (2002) Werkterreinanalyse Chroom en Chroomverbindingen. Opdrachtgever Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Auteur(s): ir. J.C.W. Nieuwland, ir. C.I. Boeckhout en ing. V.A.C. Zaat. Projectnummer 3898822, 28 januari 2002.

Thompson, C.M., Kirman, C.R., Proctor, D.M., Haws, L.C., Suh, M., Hays, S.M., Hixon, J.G., Harris, M.A. (2014) *Journal of Applied Toxicology* **34**, 525-536.

Tirez, K., Silversmit, G., Bleux, N., Adriaensens, E., Roekens, E., Servaes, K., Vanhoof, C., Vincze, L., Berghmans, P. (2011) Determination of hexavalent chromium in ambient air: A story of method induced Cr(III) oxidation. *Atmospheric Environment* **45**, 5332-5341.

Torkmahalleh, M.A., Yu, C-H., Lin, L., Fan, Z., Swift, J.L., Bonanno, L., Rasmussen, D.H., Holsen, T.M., Hopke, P.K. (2013) Improved Atmospheric Sampling of Hexavalent Chromium. *Journal of the Air and Waste Management Association* **63**(11): 1313-1323.

ToxStrategies (2012) ITER White Paper—In Support of the Inhalation Cancer Risk Assessment for Hexavalent Chromium.

Unceta, N., Séby, F., Malherbe, J., Donard, O.F.X. (2010) Chromium speciation in solid matrices and regulation: a review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **397**: 1097–1111.

Urbano, A.M., Ferreira, L.M.R., Alpoim, M.C. (2012). Molecular and cellular mechanisms of hexavalent chromium-induced lung cancer: an updated perspective. *Current Drug Metabolism* **13**, 284-305.

Vincent, J.B. (2000) The Biochemistry of chromium. *Journal of Nutrition* **130**, 715–718.

Werner, M., Nico, P., Guo, B., Kennedy, I., Anastasio, C. (2006) Laboratory Study of Simulated Atmospheric Transformations of Chromium in Ultrafine Combustion Aerosol Particles. *Aerosol Science and Technology* **40**, 545–556.

WHO (2000) Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization Regional Office for Europe Copenhagen WHO Regional Publications, European Series, No. 91. Second Edition pp.139-142.

WHO (2003) Chromium in drinking water — Background document for development of WHO —Guidelines for drinking-water quality.

WHO/SDE/WSH/03.04/04, World Health Organization (Geneva). http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/chromium.pdf (geraadpleegd op 25-11-2003).

WHO (2006) Environmental Health Criteria 235. Dermal absorption.

WHO (2013) Concise International Chemical Assessment Document 78: Inorganic chromium(VI) compounds. WHO/IPCS.

Zhitkovich, A. (2005). Importance of chromium-DNA adducts in mutagenicity and toxicity of chromium(VI). *Chemical Research in Toxicology* **18**(1), 3–11.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag