

Ausgabe: April 2014

Stand: November 2013

Chrom(VI)-Verbindungen**1. Exposition-Risiko-Beziehung**Risiko 4:1.000: 1 µg/m³ (0,001 mg/m³)**2. Stoffcharakterisierung**

Im Periodensystem der Elemente bildet Chrom (Cr) zusammen mit Molybdän und Wolfram die Gruppe 6 (früher: Nebengruppe VIa bzw. VIB). Die wichtigsten Chrom(VI)-Verbindungen sind Chrom(VI)-oxid (CrO₃), die Chromate (CrO₄²⁻) und die Dichromate (Cr₂O₇²⁻).

Molekulargewicht: Cr: 51,996 g/ Mol

CAS-Nr.: diverse (s.u.)

Nachfolgend Angaben zur Wasserlöslichkeit gemäß Hartwig (2010)

Stoff	CAS-Nr.	Formel	Molmasse [g/mol]	Löslichkeit in Wasser
Ammoniumchromat	7788-98-9	(NH ₄) ₂ CrO ₄	152,07	405 g/l (30°C)
Ammoniumdichromat	7789-09-5	(NH ₄) ₂ Cr ₂ O ₇	252,06	308 g/l (15°C)
Calciumchromat	13765-19-0	CaCrO ₄	156,09	22,3 g/l (20°C)
Chrom[VI]chlorid	14986-48-2	CrCl ₆	264,71	k.A.
Chromtrioxid	1333-82-0	CrO ₃	99,99	625 g/l (20°C)
Chromylchlorid	14977-61-8	CrO ₂ Cl ₂	154,90	zerfällt
Kaliumchromat	7789-00-6	K ₂ CrO ₄	194,20	629 g/l (20°C)
Kaliumdichromat	7778-50-9	K ₂ Cr ₂ O ₇	294,18	49 g/l (0°C) 1020 g/l (100°C)
Natriumchromat	7775-11-3	Na ₂ CrO ₄	161,97	873 g/l (30°C)
Natriumdichromat	10588-01-9	Na ₂ Cr ₂ O ₇	261,97	k.A.
Natriumdichromat-Dihydrat	7789-12-0	Na ₂ Cr ₂ O ₇ x 2H ₂ O	298,0	2300-2380 g/l (0°C)
Strontiumchromat	7789-06-2	SrCrO ₄	203,61	1,2 g/l (0°C))
Zinkchromat	13530-65-9	ZnCrO ₄	181,97	unlös.
Zinkchromathydroxid	15930-94-6	Zn ₂ CrO ₄ (OH) ₂	280,74	schwer lösl.
Zinkkaliumchromat [hydroxid]	11103-86-9	KZn ₂ (CrO ₄) ₂ (OH)	418,85	k.A.

Einstufung in der Europäischen Union:

Seit dem 16. Dezember 2008 besteht die Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates. Danach wird die Richtlinie (RL) 67/548/EWG mit Wirkung vom 1. Juni 2015 aufgehoben. Bis zum 1. Dezember 2010 werden Stoffe gemäß der RL 67/548/EWG eingestuft. Grundsätzlich wurden die Einstufungen der RL 67/548/EWG in die Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 übernommen. In der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 sind die Einstufungen sowohl mit den alten Bezeichnungen der RL 67/548/EWG als auch mit den neuen GHS-Bezeichnungen aufgeführt. Für Chrom(VI)-Verbindungen bestehen zahlreiche und verschiedene Einstufungen, z.B. für *Chromtrioxid* die folgenden:

O; R9

Carc. Cat. 1; R45

Muta. Cat. 2; R46

Repr. Cat. 3; R62

T+; R26

T; R24/25-48/23

C; R35

R42/43

N; R50-53

Bezüglich krebserzeugender Wirkung sind Chrom(VI)-Verbindungen mit der Ausnahme von Bariumchromat und den namentlich aufgeführten nach Carc.Cat 2; R49 (keine Muta.Cat.) eingestuft (GHS: Carc. 1B H350i). Zu den verschiedenen namentlich aufgeführten Chrom(VI)-Verbindungen zählt neben dem oben genannten *Chromtrioxid* auch *Zinkchromat* einschließlich *Zink-Kalium-chromat*. *Zinkchromat* einschließlich *Zink-Kalium-chromat* sind nach Carc.Cat. 1; R45 (keine Muta.Cat.) eingestuft (GHS: Carc. 1A H350). Zusätzlich zu Carc.Cat. 2 besteht außerdem z.B. bei *Kaliumdichromat*, *Ammoniumdichromat*, *Natriumdichromatanhydrat*, *Natriumdichromatdihydrat* und *Kaliumchromat* eine Einstufung nach Muta.Cat. 2; R46 (GHS: Muta. 1B H340).

3. Einleitung

Kürzlich ist eine umfangreiche, aktualisierte Begründung der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Bewertung der Toxizität von Chrom(VI)-Verbindungen erschienen (Hartwig, 2010). Hinsichtlich des allgemeinen Wirkungscharakters, des Metabolismus, der Toxikokinetik und der Wirkungsmechanismen wird hier auf dieses detaillierte Papier der DFG verwiesen. Einleitend seien hier nur kurze, zusammenfassende Hinweise gegeben. Im Übrigen befasst sich das vorliegende Papier vor allem mit der Ableitung einer Exposition-Risikobeziehung für die krebserzeugende Wirkung auf Basis epidemiologischer Daten. Inhalationsversuche an Labortieren sprechen für niedrigere expositionsbezogene Krebsrisiken. Chrom(VI)-Verbindungen üben lokale Wirkungen aus. Nach inhalativer Exposition sind starke Reizwirkungen und Entzündungen der Nasenschleimhaut, Schädigungen der Lunge und Lungenkrebs sowie allergisches Asthma beschrieben. Auf Grund der

stark reizenden Eigenschaften sind akute Chrom-Vergiftungen nach oraler Aufnahme durch eine heftige Magen-Darm-Symptomatik gekennzeichnet, aber auch systemische Wirkungen (Nieren- und Leberschädigungen, Veränderungen im Blutbild) werden berichtet. Der Hautkontakt kann starke Reizungen und allergische Reaktionen hervorrufen. Bei einer chronischen Chromexposition findet man schlecht heilende Geschwüre der Haut nach Hautverletzungen, Schnupfen und Nasenbluten durch eingeatmeten Chromstaub und Bindehautentzündung an den Augen.

Die toxischen Wirkungen von Chrom(VI) werden im Wesentlichen auf die stark oxidierenden Eigenschaften und die damit verbundenen zellschädigenden Reaktionen zurückgeführt.

Chrom(VI)-Verbindungen weisen in verschiedenen epidemiologischen Studien an Arbeitern in Chromatproduktionswerken und in Betrieben der galvanischen Verchromung ein erhöhtes relatives Risiko für die Sterblichkeit durch Lungenkrebs auf. Tierexperimentelle Untersuchungen bestätigten die kanzerogene Wirkung der Chrom(VI)-Verbindungen. Bei beruflich gegenüber Chromat Exponierten wurden vermehrt Chromosomenaberrationen und erhöhte Raten von Schwesterchromatidaustausch in Lymphozyten festgestellt. Lösliche und schwer lösliche Chrom(VI)-Verbindungen sind in zahlreichen Studien mit Bakterien und Säugerzellen genotoxisch (s. IARC, 1990). In tierexperimentellen Untersuchungen werden nach intraperitonealer Gabe Mikronuklei im Knochenmark von Mäusen induziert. Bei Mäusen verursachen Chrom(VI)-Verbindungen nach einmaliger und mehrmaliger intraperitonealer Behandlung dominante Letalmutationen. Einige Chrom(VI)-Verbindungen sind in der EU als mutagen eingestuft (s. Abschnitt 2 „Stoffcharakterisierung“). Die DFG (2011) führt Chrom(VI)-Verbindungen als Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten (Kanzerogenitäts-Kategorie 1).

4. Toxikokinetik/Metabolismus

Siehe Hartwig (2010).

5. Toxizität nach wiederholter Belastung

Hierzu wird auf die kurze Zusammenfassung in Abschnitt 3. „Einleitung“ und auf die umfangreiche Darlegung bei Hartwig (2010) hingewiesen.

6. Gentoxizität

Auf die EU-Einstufungen gemäß Abschnitt 2. „Stoffcharakterisierung“, auf die kurze Zusammenfassung in Abschnitt 3. „Einleitung“ sowie auf die umfangreiche Darlegung bei Hartwig (2010) wird hingewiesen.

7. Kanzerogenität

Die kanzerogene Wirkung von Chromverbindungen ist durch Ergebnisse epidemiologischer Studien an beruflich exponierten Bevölkerungsgruppen belegt, bei denen im

Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko ermittelt wurde. IARC (1990) und Hartwig (2010) geben einen Überblick über epidemiologische Studien, die ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach inhalativen Chromexpositionen an verschiedenen Arbeitsplätzen angezeigt haben. Die Arbeiter waren offensichtlich meist gegenüber verschiedenen Formen des Chroms exponiert, wobei sowohl Chrom(III)- als auch Chrom(VI)-Verbindungen vorhanden waren. Anhand der epidemiologischen Daten ist die Identifizierung des wesentlichen kanzerogenen Agens daher schwierig, wenn nicht unmöglich. IARC (1990) begründete ihre Bewertung von Chrom(VI) als humankanzerogen mit der Kombination der epidemiologischen Ergebnisse und der Ergebnisse von Langzeit-Tierversuchen und anderen biologisch relevanten Daten. Im vorliegenden Positionspapier werden nicht sämtliche epidemiologischen Studien zur Frage des *Hazard* oder kanzerogenen Potentials referiert, vielmehr konzentriert sich die Darstellung auf diejenigen Studien, die Informationen zur Quantifizierung sowohl der Exposition (am Arbeitsplatz) als auch des Risikos liefern.

Die kanzerogene Wirkung des Chrom(VI) ist im Tierversuch nach inhalativer, intratrachealer, oraler, intrapleuraler, intrabronchialer und subkutaner Verabreichung in Zielorganen nahe dem Verabreichungsort nachgewiesen. In einer Reihe von Untersuchungen führten verschiedene Chrom(VI)-Verbindungen zur Induktion von Lungentumoren.

7.1 Tierexperimentelle Daten

Vorbemerkung

Mit Chrom(III)- und Chrom(VI)-Verbindungen wurden zahlreiche Versuche mit so genannter unphysiologischer Applikation durchgeführt. Die Gesamtheit dieser Versuche belegt zwar eine Kanzerogenität von Chrom(VI)-Verbindungen; diese sind aber für die Ableitung einer Exposition-Risikobeziehung nicht verwendbar. Die Informationsgüte zur Exposition-Risiko-Beziehung nach Inhalation bei Versuchstieren ist „suboptimal“. Es liegt nur ein Inhalationsversuch vor, bei dem mehrere Expositionskonzentrationen verwendet wurden, und dieser Versuch wurde wohl eher als umfangreiche Toxizitätsstudie denn als Kanzerogenitätsversuch begonnen, die Tierzahlen sind mit zirka 20 Ratten je Gruppe klein (Glaser et al., 1986). Die Überlebensraten und Beobachtungszeiten in diesem Versuch sind jedoch gut und die Tumorfrequenzen sind so gering, dass auch bei doppelter oder dreifacher Gruppengröße keine grundsätzlich andere Versuchsaussage zu erwarten wäre. Im Übrigen liegt ein älterer Versuch mit Mäusen vor, in dem eine einzige Chromat-Konzentration geprüft wurde (Nettesheim et al., 1971), sowie zwei Versuche mit Mäusen, die in japanischer Sprache veröffentlicht sind (Adachi et al., 1986; Adachi, 1987).

Ratte, Inhalation: Glaser et al. (1986)

Maus, Inhalation: Nettesheim et al. (1971); Adachi (Adachi et al., 1986; Adachi, 1987)

Für die Ableitung von Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB) aus Tierversuchen sieht der Leitfaden von AGS (2008) die Berechnung normierter bzw. humanäquivalenter Expositionskonzentrationen (HEC) vor. Es erscheint sinnvoll, diese rechnerischen Expositionswerte bereits bei der Darstellung der Versuchsdaten in Tabellen zusammen mit den experimentellen Expositionswerten anzugeben. Der Übersichtlichkeit halber sind nachfolgend die Umrechnungsformeln schematisch angegeben, so wie wir sie den unterschiedlichen Abschnitten des Leitfadens entnommen haben.

Inhalation, Umrechnung auf normierte Expositionskonzentration E_N :

$$\begin{aligned}
 E_N &= E \cdot (h_D/24 \text{ h}) \cdot (d_W/5 \text{ d}) \cdot (M_E/24 \text{ Mo.}) \cdot (20 \text{ m}^3/10 \text{ m}^3) \cdot (52 \text{ Wo.}/48 \text{ Wo.}) \cdot (75 \text{ J.}/40 \text{ J.}) \\
 &= E \cdot (h_D / 24 \text{ h}) \cdot (d_W / 5 \text{ d}) \cdot (M_E/24 \text{ Mo.}) \cdot 4,0625 \\
 &= E \cdot h_D \cdot d_W \cdot M_E \cdot 0,00141 / (h \cdot d \cdot \text{Mo.})
 \end{aligned}$$

mit:

- E: experimentelle Expositionskonzentration
 h_D : Expositionsstunden am Tag im Experiment [h]
 d_W : Expositionstage in der Woche im Experiment [d]
 M_E : Expositionsmonate im Experiment [Mo.]

Beispiel: niedrigste Konzentration des Inhalationsversuchs von Glaser et al. (1986):

$$E_N = 25,5 \mu\text{g Cr/m}^3 \cdot 22,5 \text{ h} \cdot 7 \text{ d} \cdot 18 \text{ Mo.} \cdot 0,00141 / (h \cdot d \cdot \text{Mo.}) = 102 \mu\text{g Cr/m}^3$$

inhalativ*Glaser et al. (1986)*

Je 20 männliche, sechs Wochen alte Wistar-Ratten wurden kontinuierlich (22-23 h/d, 7 d/w) über 18 Monate inhalativ gegenüber einem Aerosol exponiert, das aus wässriger Lösung von Natriumdichromat ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) erzeugt wurde. Eine Kontrollgruppe mit 40 Tieren wurde parallel mitgeführt. Es wird ein *mass median diameter* (MMD) von $0,36 \mu\text{m}$ angegeben. Die Nennwerte der Cr(VI)-Konzentrationen betragen 25, 50 und $100 \mu\text{g/m}^3$. Außerdem wurden 20 Tiere einem 2:3-Gemisch von Chrom(III)- und Chrom(VI)oxid (MMD $0,39 \mu\text{m}$) ausgesetzt, für das die Summenformel Cr_5O_{12} angegeben wird. Der Nennwert der Cr-Expositionskonzentration war hier $100 \mu\text{g Cr/m}^3$, als Messwerte wurden für das gesamte Chrom $100,8 \mu\text{g/m}^3$ und für das sechswertige Chrom $63,3 \mu\text{g/m}^3$ erhalten.

Tab. 1 Ergebnisse eines Inhalationsversuchs mit Natriumdichromat sowie Cr(III)/ (VI)-oxid-Gemisch mit männlichen Wistar-Ratten; Expositionsdauer: 22-23 h/d, 7 d/Wo., 18 Monate, Beobachtungsdauer 30 Monate (Glaser et al., 1986)

Chrom(VI)-Expositionskonz. [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		Anzahl Ratten		Überlebensquote [%]	
gemessen	Langzeit- Mittelwert, normiert ^a	unter- sucht	mit primärem Lungentumor ^b	nach 2 Jahren	nach 30 Monaten
Na₂Cr₂O₇					
0	0	37	0	> 90	57,5
25,5	102,0	18	0	> 90	65
50,4	201,6	18	0	> 90	55
102,4	409,5	19	3 (16 %)	> 90	75
Cr₅O₁₂					
63,3	253,1	18	1 (5,6 %)	> 90	50

^a Von uns berechnet, siehe Text (Vorbemerkung)

^b Einer der 3 Lungentumoren in der höchsten Natriumdichromat-Dosisgruppe wurde als Adenokarzinom diagnostiziert, die übrigen Lungentumoren als Adenome; außerdem wurde in dieser Gruppe ein weiteres Tier mit Pharynxkarzinom gefunden. Hinweise auf eine signifikante Tumorbildung in anderen Geweben und Organen lagen nicht vor.

Körpergewicht, Futter- und Wasserverbrauch der Tiere und die Überlebensquoten nach 30 Monaten in Kontroll- und Testgruppen wichen nicht signifikant voneinander ab. Die Überlebensquote der Tiere nach 2 Jahren war mit größer als 90 % in jeder Gruppe gut. Hämatologische und immunologische Parameter waren in den Natriumdichromat-Gruppen nicht von der Kontrolle verschieden. Bei Chromoxid-Exposition waren Erythrozyten- und Leukozytenzahl im Blut erhöht und der Gesamtimoglobulin-Spiegel erniedrigt, außerdem waren histopathologische Veränderungen (Akkumulation eosinophiler Substanz im Alveolarlumen, fokal verdickte Septen, fokale bronchioloalveoläre Hyperplasien) in der Lunge nachweisbar. Die Autoren führen diese Effekte auf den im Vergleich zur Exposition gegenüber Dichromat um einen Faktor 10 höheren Chromgehalt in der Lunge der Tiere am Versuchsende zurück. Die Gehalte in der Niere waren auf gleichem Niveau. Außer den genannten Veränderungen traten bei exponierten Tieren keine toxischen (nicht-kanzerogenen) Effekte auf. Tab. 1 zeigt die Versuchsergebnisse im Hinblick auf die Tumorfrequenzen.

Nettesheim et al. (1971)

Von Nettesheim et al. (1971) wird ein umfangreicher Inhalationsversuch mit C57Bl/6-Mäusen beschrieben. Der Versuch diente mehreren Fragestellungen; insbesondere wurden mögliche Kombinationseffekte von Cr(VI)-Exposition, Röntgenstrahlen und Virusinfektion untersucht. Die Cr(VI)-Exposition erfolgte in Form von Calciumchro-

mat-Staub (CaCrO_4), die Konzentration wird mit 13 mg/m^3 angegeben, die Expositionsdauer mit 5 h/d, 5 d/Wo. über die Lebenszeit der Mäuse. Wie häufig bei Veröffentlichungen dieses Alters und sicherlich auch wegen der komplexen Fragestellung der Studie entspricht die Versuchsbeschreibung nicht den Gebräuchen, die heutzutage bei Kanzerogenitätsversuchen zu erwarten sind. So enthält die Arbeit z.B. eine Tabelle, in der die Zahlen der Tiere mit Tumor in den einzelnen Gruppen angegeben sind, die Zahlen der untersuchten bzw. auswertbaren Tiere sind in der Arbeit jedoch nicht explizit angegeben. Die eingesetzten Tierzahlen ergeben sich aus der Publikation folgendermaßen: Es wurden 1090 SPF-Tiere auf zwei Inhalationskammern verteilt (je 272 männliche und 273 weibliche Mäuse). Die Tiere einer der beiden Kammern wurden mit einem Virus infiziert (sollen hier also nicht betrachtet werden). Die Hälfte der Tiere jeder Kammer wurden Röntgenstrahlen ausgesetzt. Nach 6, 12 und 18 Monaten wurden je 15 Tiere aus jeder Kammer für diverse Untersuchungen entnommen. Wir wollen diese Tiere für die Zahl der auswertbaren Tiere nicht mitzählen. Für die nicht-infizierte Kammer kann man somit auf $(545 - 3 \times 15) / 2 = 250$ nicht-bestrahlte, chromat-exponierte Tiere schließen. Dieselbe Zahl ist wohl für Reinluft-Kontrollen anzusetzen. Unter den Kontrollen wurden 5 Mäuse mit Lungenadenom gezählt (3 männliche, 2 weibliche), in der für uns interessanten Testgruppe (nur Chromat-Exposition) waren es 14 Mäuse mit Lungenadenom (6 männliche, 8 weibliche). Damit ergibt sich eine Tumorzahlfrequenz von $14 / 250$ versus $5 / 250$.

Die CaCrO_4 -Konzentration von 13 mg/m^3 entspricht rechnerisch einer Cr(VI)-Konzentration von $4,33 \text{ mg/m}^3$. Wenn man das experimentelle Expositionszeitmuster auf das Standard-Muster umrechnet, erhält man einen Langzeit-Mittelwert in Höhe von:

$$4.333 \text{ } \mu\text{g/m}^3 \cdot (5 \text{ h} / 24 \text{ h}) \cdot (5 \text{ d} / 5 \text{ d}) \cdot 4,0625 = 3.667 \text{ } \mu\text{g/m}^3.$$

Adachi (1986, 1987)

Von Adachi et al. (1986) wird ein Inhalationsversuch mit ICR-Mäusen beschrieben. Die Exposition erfolgte offenbar gegenüber einem Chromsäure-Nebel mit einer Cr-Konzentration von $3,63 \text{ mg/m}^3$ für 30 min/d, 2 d/Wo. bis zu 12 Monaten. Die Veröffentlichung ist in japanischer Sprache, und nur Tabellen und ein Abstract sind in Englisch. Wir haben daher zusätzlich die Beschreibung der Studie in den IARC-Monographien herangezogen. Daraus ergibt sich, dass in dem Versuch nur ein Teil der 50 eingesetzten Tiere der Expositionsgruppe 12 Monate lang exponiert und insgesamt 18 Monate lang beobachtet wurde. Teilgruppen wurden offenbar spätestens nach 9 Monaten und nach 14 Monaten getötet. In den einzelnen Teilgruppen traten offenbar Lungentumorzahlfrequenzen (Adenome oder Adenokarzinome) von 1/15, 3/14 und 3/19 auf. Wegen dieser niedrigen Fallzahlen und wegen der letztlich unklaren Datenlage wird hier auf eine weitere Auswertung verzichtet.

Tab. 2 Ergebnisse eines Kanzerogenitätsversuchs mit Gabe von Natriumdichromat ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) mit dem Trinkwasser an F344/N-Ratten; Expositions- und Beobachtungsdauer 24 Monate (NTP, 2008)

Chrom(VI)-Exposition			Anzahl Ratten		
Konz. im Trinkwasser [mg Substanz/L] / [mg Cr/L]	Zufuhr rate [mg Subst./kg/d] / [mg Cr/kg/d]	Human-äquivalente Luftkonzentration ^a [$\mu\text{g Cr/m}^3$]	untersucht	mit Tumor von Mundschleimhaut bzw. Zunge ^b	Überlebend nach 2 Jahren
männl.					
0	0	0	50	0 (0,0 %)	28
14,3 / 5	0,6 / 0,2	973	50	1 (2,0 %)	30
57,3 / 20	2,2 / 0,8	3563	49	0 (0,0 %)	30
172 / 60	6 / 2,1	9712	50	0 (0,0 %)	36
516 / 180	17 / 5,9	27516	49	7 (14,3 %)	29
weibl.					
0	0	0	50	1 (2,0 %)	33
14,3 / 5	0,7 / 0,2	1136	50	1 (2,0 %)	32
57,3 / 20	2,7 / 0,9	4373	50	0 (0,0 %)	32
172 / 60	7 / 2,4	11330	50	2 (4,0 %)	36
516 / 180	20 / 7,0	32372	50	11 (22,0 %)	31

^a Rechnerischer Wert; von uns berechnet, siehe Text (Vorbemerkung)

^b Plattenepithelpapillom oder -karzinom

Auf einen ähnlichen Versuch bezieht sich Adachi (1987). Dort wurden 43 weibliche C57Bl-Mäuse gegenüber Chromsäure-Nebel in einer Konzentration von $1,81 \text{ mg Cr/m}^3$ exponiert. Die Inhalation fand an 2 h/d, 2 d/Wo. für 12 Monate statt. Bei Expositionsende 12 Monate nach Versuchsbeginn wurden 23 Tiere getötet. Die restlichen 20 Mäuse wurden 6 Monate später, d.h. nach einer Beobachtungszeit von 18 Monaten getötet. Für diese Tiere werden Schädigungen des Nasenepithels und 6 Papillome der Nase angegeben. Außerdem wird ein Lungenadenom berichtet. Für eine maximale Empfindlichkeit des Verfahrens gehen wir davon aus, dass die Nasentumoren und der Lungentumor bei verschiedenen Tieren aufgetreten sind und sich damit eine Tumorfrequenz von 7 / 20 ergibt, die mit 0 / 20 Tumortieren in der Kontrollgruppe zu vergleichen ist.

Wenn man die experimentelle Expositionskonzentration mit dem Expositionszeitmuster auf das Standardszenario umrechnet, ergibt sich ein Langzeit-Mittelwert in Höhe von:

$$1.810 \mu\text{g/m}^3 \cdot (2 \text{ h} / 24 \text{ h}) \cdot (2 \text{ d} / 5 \text{ d}) \cdot (12 \text{ Mo.} / 18 \text{ Mo.}) \cdot 4,0625 = 163 \mu\text{g/m}^3.$$

Tab. 3 Ergebnisse eines Kanzerogenitätsversuchs mit Gabe von Natriumdichromat ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) mit dem Trinkwasser an B6C3F₁-Mäuse; Expositions- und Beobachtungsdauer 24 Monate (NTP, 2008)

Chrom(VI)-Exposition			Anzahl Mäuse		
Konz. im Trinkwasser [mg Substanz/L] / [mg Cr/L]	Zufuhr rate [mg Subst./kg/d] / [mg Cr/kg/d]	Human-äquivalente Luftkonzentration ^a [$\mu\text{g Cr/m}^3$]	untersucht	mit Tumor von Duodenum, Jejunum bzw. Ileum ^b	Überlebend nach 2 Jahren
männl.					
0	0	0	50	1 (2,0 %)	33
14,3 / 5	1,1 / 0,4	1019	50	3 (6,0 %)	35
28,6 / 10	2,6 / 0,9	2409	50	2 (4,0 %)	35
85,7 / 30	7 / 2,5	6494	50	7 (14,0 %)	38
257,4 / 90	17 / 5,9	15752	50	20 (40,0 %)	32
weibl.					
0	0	0	50	1 (2,0 %)	37
14,3 / 5	1,1 / 0,4	1019	50	1 (2,0 %)	39
57,3 / 20	3,9 / 1,4	3607	50	4 (8,0 %)	45
172 / 60	9 / 3,1	8320	50	17 (34,0 %)	42
516 / 180	25 / 8,7	23110	50	22 (44,0 %)	42

^a Rechnerischer Wert; von uns berechnet, siehe Text (Vorbemerkung)

^b Adenom oder Karzinom

oral

In der Kanzerogenitäts-Studie von NTP (2008) wurde Natriumdichromat-Dihydrat im Trinkwasser an Ratten und Mäuse verabreicht. Die Dosen betragen bis zu 516 mg der Substanz pro Liter entsprechend 180 mg Cr/L. In dem Bericht werden auch Dosisraten bezogen auf das Körpergewicht angegeben, dieses Maß reichte bis zu 8,7 mg Cr pro kg Körpergewicht und Tag bei weiblichen Mäusen. Die Tabellen 2 und 3 geben die Details für die Dosisstufen und die wesentlichen Ergebnisse wieder. Sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen wurden signifikant erhöhte Tumorzahlfrequenzen an bestimmten Lokalisationen festgestellt. Diese Lokalisationen waren bei Ratten einerseits und Mäusen andererseits unterschiedlich, innerhalb der Spezies waren aber bei beiden Geschlechtern jeweils dieselben Lokalisationen betroffen.

7.2 Epidemiologie

Im vorliegenden Positionspapier werden nicht sämtliche epidemiologischen Studien zur Frage des *Hazard* oder kanzerogenen Potentials von Cr(VI)-Verbindungen referiert, vielmehr konzentriert sich die Darstellung auf diejenigen Studien, in denen Informationen zur Frage der Beziehung zwischen quantitativen Daten zur Exposition (am Arbeitsplatz) und einem Krebsrisiko publiziert wurden. Es handelt sich dabei um Arbeiten zu insgesamt vier voneinander unabhängigen Kohorten mit ca. 300 Lungenkrebsfällen:

Chromatproduktion Baltimore, Maryland, USA: Braver et al., 1985 und Gibb et al., 2000; *Chromatproduktion Ohio, USA:* Mancuso, 1997 und Luippold et al., 2003; *Chromatproduktion Texas und North Carolina, USA, + Leverkusen und Uerdingen, Deutschland:* „Multi-plant study“, Mundt et al., 2002, in dem die von Luippold et al., 2005 bzw. Birk et al., 2006a dargestellten Kohorten enthalten sind). Diese Arbeiten sind nachfolgend unter der Überschrift des jeweiligen Beschäftigungsbereichs beschrieben.

Chromatproduktion Baltimore, Maryland, USA (Braver et al., 1985; Gibb et al., 2000)

Braver et al. (1985) haben nach eigenen Angaben Daten einer Kohortenstudie von Hayes et al. (1979) in der Chromatproduktion in Baltimore, MD, USA, für die Analyse von Exposition-Risiko-Beziehungen benutzt. Später haben Gibb et al. (2000) ein Update der Studie veröffentlicht. Daher wird hier auf die Analyse von Braver et al. (1985) nur kurz eingegangen. Es wurden dort insbesondere Daten von Arbeitern benutzt, deren Beschäftigung in den Jahren 1945 - 1959 begann und deren Mortalität bis 1977 verfolgt wurde. Die *Standardized Mortality Ratio* (SMR) wurde auf die Mortalität der männlichen Allgemeinbevölkerung der Stadt Baltimore bezogen, da diese Region für eine relativ hohe Lungenkrebshäufigkeit bekannt war. Tab. 4 gibt die Daten wieder. Bei Braver et al. (1985) sind die mittleren kumulativen Expositionen der Gruppen angegeben, wir haben daraus einen Langzeit-Mittelwert der Expositionskonzentration für das Szenario einer 40jährigen Exposition berechnet, die tatsächlichen Expositionszeiten waren kürzer.

Gibb et al. (2000) dehnten das Follow-up der Arbeiter aus der Chromatproduktion in Baltimore bis zum 31.12.1992 aus. Als Kohortengröße werden 2.357 Männer angegeben, der Eintritt in die Jobs lag in den Jahren 1950 bis 1974. Beim Stichtag waren 855 Personen verstorben, davon 122 (14,3 %) an Lungenkrebs. Die Veröffentlichung enthält sehr detailliert aufgeschlüsselte Daten, unter anderem nach der Hautfarbe der Beschäftigten und auch Exposition-Risiko-Beziehungen nach Altersklassen. Für unsere Analyse beschränken wir uns auf die in Tab. 5 wiedergegebenen Daten. Als Expositionsmaß sind in der Arbeit die kumulativen Expositionen bezogen auf CrO₃ angegeben, zur Vergleichbarkeit mit den anderen Daten haben wir auf Cr umgerechnet; wir geben außerdem den Langzeit-Mittelwert (für 40 Jahre Arbeitsplatzexposition) an, der rechnerisch der kumulativen Exposition entspricht. In die Tab. 5 haben wir die Personenjahre je Expositions-kategorie aufgenommen und jährliche Rohraten der Lungenkrebsmortalität berechnet. Dies geschah insbesondere zu Vergleichszwecken mit den weiter unten aufgeführten Daten der Arbeit von Mancuso (1997), in der solche Raten, aber keine relativen Raten bzw. SMR-Werte angegeben sind.

Tab. 4 Exposition-Risikobeziehungen für Lungenkrebs nach Exposition in der Chromatproduktion in Baltimore, USA, nach Braver et al. (1985)

Cr(VI)-Exposition		Lungenkrebstodesfälle		SMR für Lungenkrebs bezogen auf Baltimore City (95%-Vertrauensbereich)
kumulativ [$\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-J}$]	Langzeit-Mittelwert (40 J.) [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Beobachtet	Erwartet	
354	8,9	12	6,70	1,79 (0,92 - 3,13)
670	16,8	20	11,4	1,75 (1,07 - 2,70)
2.930	73,3	9	2,63	3,42 (1,57 - 6,50)
3.647	91,2	13	4,28	3,04 (1,62 - 5,19)

Tab. 5 Exposition-Risikobeziehungen für Lungenkrebs nach Exposition in der Chromatproduktion in Baltimore, USA, nach Gibb et al. (2000)

Exposition		Lungenkrebstodesfälle		Personenjahre	Rohrate, Lungenkrebsmortalität [100000^{-1}J^{-1}] ^b	SMR für Lungenkrebs bezogen auf State of Maryland (95%-Vertrauensbereich)
CrO ₃ , ^a kumulativ [$\text{mg}/\text{m}^3\text{-J}$]	Cr(VI) ^a Langzeit-Mittelwert (40 J.) [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Beobachtet	Erwartet			
0,00045	0,01	26	27,1	28.512	91,2	0,96 (0,63 - 1,38)
0,0042	0,05	28	19,8	14.879	188,2	1,42 (0,95 - 2,01)
0,030	0,39	30	19,1	15.194	197,4	1,57 (1,07 - 2,20)
0,449	5,84	38	17,0	13.409	283,4	2,24 (1,60 - 3,03)

^a Bei Gibb et al. (2000) sind - zusätzlich zu den Klassengrenzen - die Mittelwerte der kumulativen Exposition für CrO₃ je Expositions-kategorie angegeben (Klassengrenzen der obersten Kategorie: 0,077 - 5,25). Bei der Berechnung des Langzeit-Mittelwerts haben wir gleichzeitig anhand der Atomgewichte auf Cr umgerechnet

^b Lungenkrebsraten von uns aus der Zahl der beobachteten Lungenkrebsfälle und der Personenjahre berechnet

Chromatproduktion Ohio, USA (Mancuso, 1997; Luippold et al., 2003)

Die Veröffentlichungen von Mancuso (1997) und Luippold et al. (2003) beziehen sich auf Arbeiter in der Chromatproduktion in Ohio, USA. Bei Luippold et al. (2003) ist die Stadt Painesville genannt, die Arbeit von Mancuso (1997), in der wir keinen Städtenamen gefunden haben, bezieht sich offensichtlich grundsätzlich auf dieselbe Fabrik. Studienergebnisse zu den Lungenkrebshäufigkeiten von Beschäftigten dieser Fabrik

wurden bereits früher veröffentlicht. US EPA (1998) nennt ein Unit Risk von $1,2 \times 10^{-2}$ pro $\mu\text{g Cr/m}^3$ und als Datengrundlage eine Arbeit von Mancuso (1975). Mancuso (1997) ist das Update der Arbeit von Mancuso (1975).

Die Kohortengröße wird bei Mancuso (1997) mit 332 Männern angegeben, die in den Jahren 1931 bis 1937 in die Jobs eintraten. Beim Stichtag Ende 1993 waren 283 Personen verstorben, davon 66 (23,3 %) an Lungenkrebs. Bereits der Anteil von 23 % Lungenkrebsfällen an allen Todesursachen fällt als besonders hoch auf (zum Vergleich: der von uns benutzte Standardwert für das Lungenkrebs-Hintergrundrisiko bei Männern entspricht einem Anteil von 5 % des „Grundleidens“ Lungenkrebs an allen Todesfällen). Die Arbeit enthält zum Teil sehr detaillierte Aufstellungen der Ergebnisse, unter anderem die beobachteten Zahlen an Lungenkrebstodesfällen (O), Personenjahre der Beobachtung (PJ) und entsprechende jährliche Raten für alle Altersklassen sowie für einzelne Altersklassen in Abhängigkeit von Expositionsmaßen. Als Expositionsmaße sind Werte für Chrom „gesamt“, „unlöslich“ und „löslich“ verwendet. Mancuso (1997) geht davon aus, dass es sich beim unlöslichen Chrom im Wesentlichen um dreiwertiges, beim löslichen Chrom um sechswertiges handelt. Er betont ferner, dass die Daten aus seiner Sicht für eine Abhängigkeit des Lungenkrebsrisikos von der Chromexposition sprechen, wobei auch dem dreiwertigen Chrom ein Anteil zukommen mag. Demgegenüber gehen wir hier, der allgemeinen Einschätzung der Gremien folgend, davon aus, dass das expositionsbedingte Risiko ganz wesentlich nur dem sechswertigen Chrom zuzuschreiben ist. In Tab. 6 sind daher die diesbezüglichen Daten aufgeführt.

Tab. 6 Expositions-Alters-Häufigkeitsbeziehungen für Lungenkrebs nach Exposition in der Chromatproduktion in Ohio, USA; Daten für einzelne Altersklassen nach Mancuso (1997).

Altersklasse [Jahre]	Lungenkrebstodesfälle (O) und Personenjahre (PJ) je Expositions-kategorie (Klassenmitte, lösliche Chromverbindungen)							
	0,5 mg Cr/m ³ -J		1,5 mg Cr/m ³ -J		3 mg Cr/m ³ -J		5 mg Cr/m ³ -J	
	O(0,5)	PJ(0,5)	O(1,5)	PJ(1,5)	O(3)	PJ(3)	O(5)	PJ(5)
40-44	2	945	0	270	0	146	0	20
45-49	1	967	1	287	2	149	0	20
50-54	6	957	2	288	3	135	0	20
55-59	1	901	3	265	4	107	0	15
60-64	8	796	5	212	1	80	0	15
65-69	2	682	3	166	2	65	0	15
70-75	4	547	1	122	1	50	1	9
75+	7	652	4	141	1	62	1	3
Alle	31	9.003	19	2.526	14	1.180	2	172
Rohrate 10⁵ O/PJ	344,3		752,2		1.186,4		1.162,8	

Mancuso (1997) gibt zwar Daten detailliert aufgeschlüsselt z.B. nach Altersklassen wieder, er gibt jedoch keine relativen Raten oder SMR-Werte an. Um eine Auswertung entsprechend üblicher Methodik vornehmen zu können, haben Roller et al. (2006) entsprechende Maßzahlen aus den Angaben von Mancuso (1997) berechnet. Da inzwischen jedoch eine ganze Reihe weiterer Arbeiten erschien, ist die Bedeutung der älteren Publikation von Mancuso (1997) zurückgetreten.

Die Veröffentlichung von Luippold et al. (2003) betrifft offensichtlich dieselbe Fabrik wie in der Studie von Mancuso (1997), jedoch ein nicht-überlappendes Kollektiv von Beschäftigten, die später eingestellt wurden. In eine SMR-Analyse konnten 482 von 493 ursprünglich eingeschlossenen Arbeitern einbezogen werden, Einschlusskriterium war eine Beschäftigung von mindestens einem Jahr im Zeitraum 1940 bis 1972. Beim Stichtag 31.12.1997 waren 303 Personen verstorben, davon 51 (16,3 %) an Lungenkrebs. Tab. 7 zeigt Ergebnisse einer SMR-Analyse in Abhängigkeit von der Exposition. Ebenso wie in die Tab. 5 haben wir in Tab. 7 die Personenjahre je Expositionskategorie aufgenommen und jährliche Rohraten der Lungenkrebsmortalität berechnet. Dies geschah insbesondere zu Vergleichszwecken mit den oben aufgeführten Daten der Arbeit von Mancuso (1997), in der solche Raten, aber keine relativen Raten bzw. SMR-Werte angegeben sind. Luippold et al. (2003) weisen auf erhebliche Schwächen der Expositionserfassung in der von Mancuso (1997) analysierten Kohorte hin: Die Expositionsklassifizierung basiere auf einer einzelnen Arbeitsplatzanalyse aus dem Jahr 1949, obwohl die in die Kohorte eingeschlossenen Beschäftigten bereits 1931-1937 eingestellt worden seien; man müsse von einer Unterschätzung der Chrom-Exposition in den Jahren vor 1949 ausgehen. Im Folgenden wird deshalb nur noch die von Luippold et al. (2003) beschriebene „Painesville“-Kohorte weiter betrachtet.

Tab. 7 Exposition-Risikobeziehungen für Lungenkrebs nach Exposition in der Chromatproduktion in Painesville, Ohio, USA, nach Luippold et al. (2003)

Cr(VI)-Exposition ^a		Lungenkrebs-todesfälle		Perso-nenjahre	Rohrate, Lungen-krebs-mortali-tät [100000 ⁻¹ J ⁻¹] ^b	SMR für Lungen-krebs bezogen auf State of Ohio (95%-Vertrauensbereich)
kumula-tiv [mg/m ³ -J]	Langzeit-Mittelwert [µg/m ³]	Beob-achtet	Erwar-tet			
0 - 0,19	2,4	3	4,5	2.952	101,6	0,67 (0,14 - 1,96)
0,20-0,48	8,5	8	4,4	2.369	337,7	1,84 (0,79 - 3,62)
0,49-1,04	19,1	4	4,4	3.077	130,0	0,91 (0,25 - 2,34)
1,05-2,69	46,8	16	4,4	3.220	496,9	3,65 (2,08 - 5,92)
2,7-23	(93,5)	20	4,3	2.482	805,8	4,63 (2,83 - 7,16)

^a Bei Luippold et al. (2003) sind die Klassengrenzen der kumulativen Exposition für Cr(VI) angegeben, Langzeit-Mittelwerte von uns aus den Klassenmitten berechnet, für die oberste Kategorie (gerundet) als das Doppelte der zweithöchsten Kategorie geschätzt

^b Lungenkrebsraten von uns aus der Zahl der beobachteten Lungenkrebsfälle und der Personenjahre berechnet

Chromatproduktion Texas und North Carolina, USA, + Leverkusen und Uerdingen, Deutschland („Multi-plant study“, Mundt et al., 2002)

Für das Expositionspotential bei der Chromatherstellung wird als bedeutend erachtet, ob dem Erz größere Mengen an Kalk (*lime*) zugesetzt werden. Dies war früher üblich und wurde im Zeitraum 1960 bis 1980 geändert. Ein umfangreicher Bericht von Mundt et al. (2002) berichtet über eine so genannte Multi-plant study. Dies bezieht sich auf 4 Betriebe der chromatherstellenden Industrie, in denen spätestens ab 1980 nur noch wenig oder kein Kalk verwendet wurde. Der Zeitraum nach der Produktionsumstellung wird als „Postchange“-Ära bezeichnet, in der mit wesentlich geringeren Cr(VI)-Expositionen der Beschäftigten im Vergleich mit der „Pre-change“-Ära gerechnet wird. Fragestellung der Multi-plant study von Mundt et al. (2002) war es zu untersuchen, ob sich für die Postchange-Ära noch ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko entdecken lässt. Deshalb wurden nur Personen eingeschlossen, die ausschließlich nach der Produktionsumstellung beschäftigt waren. Für den Bericht von Mundt et al. (2002) wurden die Einzelkohorten der 4 Fabriken zu *einer* Kohorte zusammengefasst.

Die wesentlichen Angaben zu Exposition in diesen Fabriken sind in den Tabellen 8 und 9 sowie der Abb. 1 zusammengefasst.

Tab. 8 Expositionsdaten der beiden deutschen Fabriken der Studie von Mundt et al. (2002) an Beschäftigten in der Chromatproduktion der Postchange-Ära.

Typ, Kenngröße	Uerdingen	Leverkusen
Urinproben		
n	2.074	2.829
Arithm. Mittelwert	8,12 µg Cr/L	6,80 µg Cr/L
Standardabweichung ^a	19,4 µg Cr/L	14,8 µg Cr/L
Luftmessungen		
n	215	256
Arithm. Mittelwert	8,83 µg Cr(VI)/m ³	8,04 µg Cr(VI)/m ³
Standardabweichung ^a	30,7 µg Cr(VI)/m ³	16,5 µg Cr(VI)/m ³

^a Bei Mundt et al. (2002) ist die Varianz (*variance*) angegeben. Daraus wurde hier die Standardabweichung = $\sqrt{\text{Varianz}}$ berechnet.

Tab. 9 Daten zur Expositions- und Follow-up-Dauer in der Studie von Mundt et al. (2002) an Beschäftigten in der Chromatproduktion der Postchange-Ära.

Typ, Kenngröße	Leverkusen, NRW	Uerdingen, NRW	Castle Hayne, NC	Corpus Christi, TX
	Deutschland		USA	
Expositions-dauer [J.]				
Mittelwert	9,2	11,0	12,4	7,8
Standardabweichung	6,3	6,6	9,5	5,1
Spannweite	1,0 - 40,7	1,0 - 29,4	1,0 - 27,9	1,0 - 17,9
Zeit zwischen erster Exposition und Stichtag der Erhebung [J.]				
Mittelwert	16,4	19,1	20,1	10,1
Standardabweichung	9,9	8,2	7,7	5,0
Spannweite	1,0 - 40,9	1,0 - 34,9	1,4 - 28,8	1,0 - 17,9

Figure 5: Plantwide geometric means (raw data) from personal air sampling

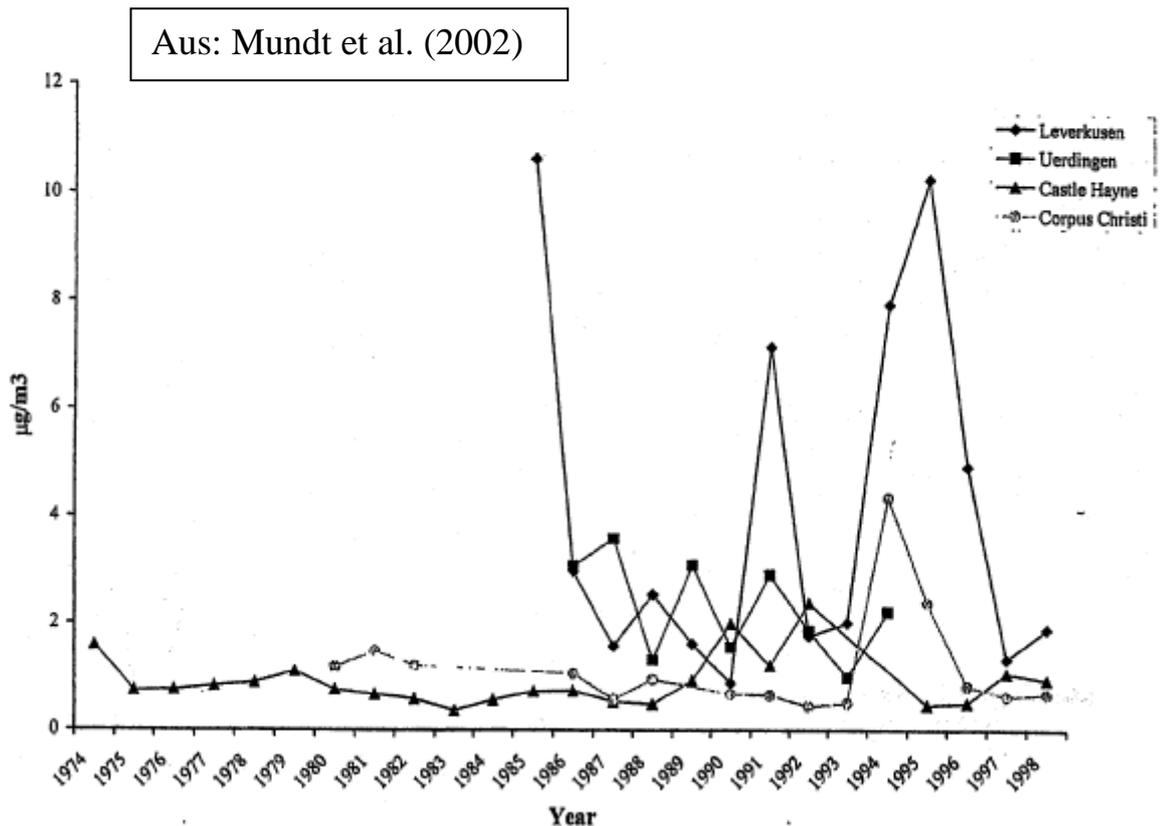


Abb. 1 Grafik zum zeitlichen Verlauf der Cr-Konzentrationen ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) auf S. 114 bei Mundt et al. (2002)

Chromatproduktion Texas und North Carolina, USA (Luippold et al., 2005, Teil der „Multi-plant study“ von Mundt et al., 2002)

Luippold et al. (2005) berichten über den amerikanischen Teil der Multi-plant study von Mundt et al. (2002; s.o.). Es wurden nur Personen eingeschlossen, die ausschließlich nach der Produktionsumstellung (kalkfrei bzw. kalkarm) beschäftigt waren („no prior history of working in a high-lime chromium production process“). Die Autoren geben ferner an, dass ihr Kollektiv die „current US chromium chemical industry“ umfasst. Tab. 10 zeigt das wesentliche Ergebnis der Studie.

Tab. 10 SMR-Ergebnis der Studie von Luippold et al. (2005) an Beschäftigten in der Chromatproduktion der Postchange-Ära (North Carolina und Texas).

Anzahl Personen	Verstorben	Lungenkrebstodesfälle	„erwartet“ (Referenz: jeweilige US-Bundesstaaten)	SMR (95%-Vertrauensbereich)
617	27 (4,4 %)	3 (11,1 % d. Verst.)	3,59	0,84 (0,17 - 2,44)

Die nicht erhöhte SMR für Lungenkrebs ist vor dem Hintergrund der kurzen Beobachtungsdauer (erst 4,4 % verstorben) und der Expositionsstärke zu bewerten. Die Publikation von Luippold et al. (2005) enthält keine präzise Angabe zum Mittelwert der kumulativen Exposition, zu Kategorien der kumulativen Exposition oder zu mittleren Konzentrationen oder Expositionsjahren. Offensichtlich war die Exposition aber vergleichsweise niedrig, die Langzeit-Mittelwerte der Cr(VI)-Konzentrationen dürften zumindest für die Mehrheit der Kohorte unterhalb von $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ anzusetzen sein. Entsprechende Information geht aus dem Bericht von Mundt et al. (2002; s.o.) hervor. Auch die Veröffentlichung von Luippold et al. (2005) gibt entsprechende Hinweise, z.B. folgendermaßen: „Exposures were typically less than $1.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Cr(VI) for most years and the work areas with the highest annual average air measures generally sustained exposures less than $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Cr(VI).“ Dabei lagen die Expositionszeiten gemäß Mundt et al (2002) im Mittel bei 12 bzw. 8 Jahren und nur im Einzelfall bei maximal 28 Jahren. Insofern ist dieser Teil der Multi-plant-Study von Mundt et al. (2002) für quantitative Aussagen wenig hilfreich und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Chromatproduktion Leverkusen und Uerdingen, Deutschland (Birk et al., 2006a, Teil der „Multi-plant study“ von Mundt et al., 2002)

Birk et al. (2006a) berichten über den deutschen Teil der Multi-plant study von Mundt et al. (2002; s.o.). Es wurden nur Personen eingeschlossen, die ausschließlich nach der Produktionsumstellung (kalkfrei bzw. kalkarm) beschäftigt waren. Tab. 11 zeigt das globale Ergebnis der Studie sowie das SMR-Ergebnis für die höchste Expositions-kategorie (gemäß Urin-Messung).

Tab. 11 SMR-Ergebnisse der Studie von Birk et al. (2006a) an Beschäftigten in der Chromatproduktion der Postchange-Ära (Nordrhein-Westfalen)

Kollektiv	Anzahl Personen	Verstorbenen	Lungenkrebstodesfälle	„erwartet“	SMR (95%-Vertrauensbereich)
				Referenz: Deutschland	
Gesamt	739	130 (17,6 %)	22 (16,9 % d. Verst.)	14,83	1,48 (0,93 - 2,25)
				Referenz: Nordrhein-Westfalen	
Gesamt	739	130 (17,6 %)	22 (16,9 % d. Verst.)	18,0	1,22 (0,76 - 1,85)
Kumulative Cr-Belastung gemäß Urin-Messung $\geq 200 \mu\text{g/L-J.}$			No Lag: 12 10-Year Lag: 8 20-Year Lag: 4		2,09 (1,08-3,65) 2,05 (0,88-4,04) 2,74 (0,75-7,03)

Zur Bewertung ist zunächst die Frage zu prüfen, inwiefern die erhöhte Gesamt-SMR sowie die bei den stärker Exponierten erhöhten Maßzahlen des Lungenkrebsrisikos auf das Rauchverhalten zurückgeführt werden können. Zumindest das deutlich erhöhte Odds Ratio innerhalb der Kohorte spricht auch ohne eingehendere Analyse gegen eine wesentliche Bedeutung des Rauchverhaltens. Auch nach weiteren Analysen kommen Birk et al. (2002) explizit zu dem Schluss, dass die erhöhten Risikomaßzahlen schwerlich durch Zigarettenrauchen oder andere plausible Einflüsse außer der Cr-Exposition erklärt werden können: *„These, too, remained unchanged when smoking was added to the model, indicating that these results are unlikely confounded by smoking (ie, prevalence of smoking between groups being compared were similar).“* und *„Although many other chemicals were produced at both facilities and employees at the chromium plant often worked elsewhere at the plant either before or after working in the chromium production units, we found no evidence in the plant and medical history data of occupational exposure to other lung carcinogens. Therefore, the association between the high cumulative urinary chromium group and lung cancer is unlikely to be due to or substantially confounded by other occupational exposures.“*

Die andere Frage ist, inwiefern die Daten Information über quantitative Relationen von Exposition und Risiko enthalten. Leider geben Birk et al. (2006a) nicht so etwas wie eine mittlere kumulative Exposition oder deren Verteilung in ihrer „am höchsten

exponierten“ Gruppe an. Die Zusammenschau der Arbeiten von Mundt et al. (2002, s.o.) und Birk et al. (2006a) lässt aber begründete Rückschlüsse zu. Aus den Messwerten von Cr im Urin lassen sich die Cr-Konzentrationen in der Atemluft quantitativ abschätzen. Nach der EKA-Korrelation entsprechen sich die Werte von 40 µg Cr/L Urin und 52 µg Cr(VI)/m³ Atemluft am Arbeitsplatz. Mundt et al. (2002) geben mittlere Cr-Konzentrationen im Urin von zirka 7 bis 8 µg/L an (Tab. 8). Nach Anwendung des EKA-Faktors (52/40 = 1,3) entspricht dies Konzentrationen von 9 bis 10 µg/m³ in der Atemluft. Dies ist sehr nahe an den in Tab. 8 angegebenen Ergebnissen der Arbeitsplatzmessungen in den Werken Uerdingen und Leverkusen (obwohl das Unternehmen die Aussagekraft der Luftmessungen wegen vermuteter ungenügender Qualifikation der Mitarbeiter bezweifelte: *„All measurements were conducted by plant personal and analyzed in the plant laboratory. ... The Industrial Hygiene Department of Uerdingen expressed concern about the quality of the measurements and the validity of the results because personnel conducting the sampling were not adequately qualified and the measurement process was not standardized“*; Mundt et al., 2002, S. 35). Nach diesen Daten sowie dem Bild bei Mundt et al. (2002) über den Verlauf der Luftkonzentrationen (hier Abb. 1) ist auszuschließen, dass der Langzeit-Mittelwert der Cr(VI)-Konzentration in der Atemluft über all die Jahre hinweg bei 50 µg/m³ oder höher lag. Diese Schlussfolgerung wird gestützt durch eine Grafik bei Birk et al. (2006a) über den Verlauf der Urin-Werte. Demnach lagen im Zeitraum 1958 - 1966 in beiden Werken die Urin-Werte im Mittel unterhalb von 30 µg Cr/L. In einem der Werke nahmen in der Folge die Werte beständig, zum Teil stark, ab. Im anderen Werk stieg ungefähr zwischen 1967 und 1969 der Mittelwert auf maximal ungefähr 50 µg/L an, um anschließend ebenfalls stark zu fallen. Von der Mitte der 70er Jahre an lagen die Mittelwerte nur noch unterhalb von 15 µg/L und gingen beständig bis auf unter 5 µg/L zurück. Der Bericht von Mundt et al. (2002) enthält außerdem Angaben zu den Expositionsjahren (Tab. 9). In den deutschen Werken lag die mittlere Expositionsdauer bei ungefähr 10 Jahren. Aus den Angaben zur Streuung und zur Spannweite geht hervor, dass nur sehr wenige Personen länger als 30 Jahre exponiert waren. Einige Personen waren nur gut 1 Jahr lang exponiert.

Nach diesen Informationen zur Exposition ist auszuschließen, dass die Exposition der mit der Angabe „≥ 200 µg/L-J.“ charakterisierten Beschäftigten im Mittel bei einem rechnerischen Langzeit-Mittelwert von 50 µg Cr(VI)/m³ für einen Zeitraum von 40 Jahren, mithin einer kumulativen Exposition von 2.000 µg/m³-Jahren lag. Vielmehr ist es plausibel, dass die Erhöhung des Lungenkrebsrisikos um den Faktor 2 (gemäß SMR; oder mehr - gemäß OR) in der Studie von Birk et al. (2006a) einer kumulativen Exposition von 1.000 µg/m³-Jahren oder eher weniger zuzuordnen ist (Beispiel: 20 Jahre Exposition gegenüber Langzeit-Mittelwert von 40 µg/m³ = 800 µg/m³-Jahre).

8. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

Der genaue Mechanismus der Krebsentstehung durch Chrom(VI) ist nicht bekannt, aber in den letzten Jahren sind große Fortschritte in der Aufklärung des Wirkungsmechanismus gemacht worden (zusammengefasst in IARC 2012; Hartwig, 2010; Beyersmann und Hartwig, 2008; Salnikow und Zhitkovich, 2008; Roller et al., 2006). Wasserlösliche Chrom(VI)-Verbindungen werden effektiv über den Sulfat-Transporter in die Zellen aufgenommen und intrazellulär zu Chrom(III) reduziert. Wasserunlösliche Chrom(VI)-Verbindungen gelangen über Endozytose ins Zellinnere, wo Chroma-

tionen freigesetzt werden, die dann ebenfalls reduziert werden. Sowohl wasserlösliche Chrom(VI)-Verbindungen als auch wasserunlösliche, partikuläre Chrom(VI)-Verbindungen waren in zahlreichen Studien mit Bakterien und Säugerzellen genotoxisch. In vivo wurden nach intraperitonealer Gabe Mikronuklei im Knochenmark von Mäusen induziert. Die intrazelluläre Reduktion erfolgt beim Menschen hauptsächlich durch direkten Elektronentransfer von Ascorbat; hierbei werden toxische Intermediate wie Sauerstoff- und Schwefelradikale gebildet. Die nachgewiesenen DNA-Schäden umfassen Chrom(III)-DNA-Addukte, DNA-Protein- und DNA-DNA-Vernetzungen, DNA-Strangbrüche und in geringem Umfang oxidative DNA-Schäden. Insbesondere ternäre DNA-Addukte, die aus der Reaktion von Cr-Ascorbat und der DNA hervorgehen scheinen von besonderer Bedeutung für die Kanzerogenese zu sein, da sie nicht fehlerfrei repariert werden können. Der vergebliche Versuch der sog. Mismatch-Reparatur, diese DNA-Schäden zu entfernen, führt zur Ausbildung von Mismatch-Reparatur-defizienten Zellklonen, die einen hohen Grad an genomischer Instabilität aufweisen. Zusätzlich zu den direkten genotoxischen Effekten kommen weitere Wirkungen hinzu, die in späteren Phasen der Kanzerogenese eine Rolle spielen können. So weisen Untersuchungen in Säugerzellen auf Veränderungen der Genexpression durch Kaliumchromat-induzierte atypische DNA-Methylierungen hin. Ferner bewirken niedrige Chrom(VI)-Konzentrationen eine anhaltende Aktivierung der mitogenaktivierten Proteinkinasen ERK-1, ERK-2, JNK und p38 und die Phosphorylierung der mitogenen Transkriptionsfaktoren NFκB, ATF-2 und c-Jun. Da die genannten Proteinkinasen und Transkriptionsfaktoren wichtige Mediatoren bei Entzündungsprozessen und Tumorstadium darstellen, ist bei Chrom(VI) auch mit Wirkungen auf die zelluläre Signaltransduktion zu rechnen, die das Zellwachstum deregulieren. Zusammenfassend liegen sowohl direkt genotoxische Wirkungen als auch relevante weitere Wirkungen vor, die sowohl die Tumoriinitiation als auch die Tumorpromotion beeinflussen können.

9. Ableitung der ERB

9.1 ERB-Ableitung anhand epidemiologischer Daten

9.1.1 Vorbemerkung - Methodische Hinweise

Zunächst einige Vorbemerkungen zu Cr(VI)-Verbindungen. IARC (1990) gibt einen Überblick über epidemiologische Studien, die ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach inhalativen Chromexpositionen an verschiedenen Arbeitsplätzen angezeigt haben. Wegen der meist gleichzeitigen Expositionen gegenüber verschiedenen Formen von Cr ist die eindeutige Zuordnung von spezieller Ursache und Wirkung allein anhand der epidemiologischen Daten kaum möglich. Da aber Langzeit-Tierversuche konsistent eine tumorerzeugende Wirkung nur von Chrom(VI)-Verbindungen gezeigt haben, geht man auch beim Menschen von Cr(VI) als dem ursächlichen Agens aus und spricht Chrom(III)-Verbindungen kein kanzerogenes Potential zu. Exposition-Risikobeziehungen sind daher anhand der Chrom(VI)-Expositionen zu beschreiben. Wie bei anderen Stoffen auch stellt die quantitative Abschätzung der Expositionen, denen die beobachteten Risikoerhöhungen zuzuordnen sind, eine Quelle der Aussageunsicherheit der quantitativen Risikoabschätzung dar. Daneben ist relevant, dass Basisinformationen zum Rauchverhalten der Chromexponierten vorliegen, da das Rauchen als potenziell relevantester Confounder im Hinblick auf Lungenkrebs zu betrachten ist.

9.1.2 Begründete Auswahl und Charakterisierung epidemiologischer Studien im Hinblick auf eine Exposition-Risiko-Beziehung

a) „Baltimore“-Kohorte

Die sogenannte „Baltimore“-Kohorte umfasst mehr als 4200 Beschäftigte in der Chromatproduktion aus den Jahren 1945 bis 1974, von denen etwa die Hälfte wiederholt für Risikoschätzungen analysiert wurden. Wie bereits zuvor dargelegt, haben Gibb et al. (2000) eine eingehende statistische Auswertung der Mortalität von 2357 Personen dieser Kohorte publiziert, die in dem Chromatwerk erstmalig in der Zeit von 1950-1974 beschäftigt waren.

Zur Ermittlung der Exposition wurde zwar eine große Zahl unterschiedlicher Messdaten (ca. 70.000) in eine Job-Exposure-Matrix zur Bewertung von Cr(VI) überführt. Messwerte liegen allerdings nur für die Zeiträume von 1950-56, 1960-61 und 1971-1985 vor. Ab 1977 wurden Schichtmessungen nach einer NIOSH-Methode durchgeführt. Frühere Messungen waren stationäre Kurzzeitmessungen, teilweise in Nähe des Probanden. Da Messdaten zu Cr(III) nicht ermittelt wurden, wurde die Exposition unter der Annahme von bestimmten Cr(III)/Cr(VI)-Relationen abgeschätzt. Die kumulativen Belastungen gegenüber Cr(III) und Cr(VI) korrelieren stark. Eine Zuordnung von Wirkungen zu einer Oxidationsform wird dadurch erheblich erschwert.

Die Aussagefähigkeit dieser Studie ist jedoch zusätzlich dadurch sehr eingeschränkt, dass die Beschäftigungsdauer im Median 0,39 Jahre war (also nicht einmal 5 Monate, d.h. dass weniger als 1% der Lebensarbeitszeit dokumentiert ist!). Der Rauchstatus wurde nur zu Beschäftigungsbeginn als ja/nein-Information abgefragt. Mehr als 80% der Beschäftigten waren zu diesem Zeitpunkt Raucher. Weiterhin traten bei 60% der Beschäftigten Schädigungen des Nasenepithels auf, was auf hohe Belastungen schließen lässt; eine klare Assoziation zwischen festgestellten Reizsympto-

men und späterem Lungenkrebs gab es nicht. Die Gesamtsterblichkeit der Kohorte war nicht signifikant erhöht (SMR 1,06, 95% CI 0,99-1,13). Das Lungenkrebsrisiko (SMR) betrug 1.80 (95% CI 1,49-2,14), basierend auf 122 Fällen und im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung der USA. Für interne Vergleiche wurden verschiedene Expositionsmaße, Entzündungen der Atemwege, Rauchstatus und ethnische Zugehörigkeit berücksichtigt. Nur vier von 122 Lungenkrebsfällen traten unter Nichtrauchern auf. Für eine 10fache Erhöhung der kumulativen Cr(VI)-Belastung schätzten die Autoren ein relatives Risiko von 1,66 (P=0,045). Die statistischen Modelle waren instabil, wenn Cr(III) berücksichtigt wurde. Kumulative Cr(VI)-Exposition blieb jedoch ein signifikanter Risikofaktor.

Aufgrund der extrem kurzen Beschäftigungsdauer in Kombination mit erheblichen Schwächen in der Abschätzung der kumulativen Exposition gegenüber Cr(VI) sowie der minimalen Informationen über Rauchen in Kombination mit der Tatsache, dass fast nur Raucher Lungenkrebs entwickelten, ist die sogenannte „Baltimore“-Kohorte für quantitative Expositions-Wirkungs-Abschätzungen nicht geeignet.

b) „Painesville-Kohorte“

Die „Painesville-Kohorte“ umfasst 493 Beschäftigte, die in den Jahren 1940-1972 exponiert waren (Luippold *et al.* 2003). Insgesamt traten 51 Lungenkrebsfälle bis 1997, 25 Jahre nach Schließung der Werke, auf (SMR 2,4, 95% CI 1.8-3.2). Neben einer kumulativen Belastung wurden auch Peak-Expositionen analysiert, da bei kurzzeitig hoher Belastung die Reduktionskapazität der Lungen überschritten werden kann (De Flora 2000; Crump *et al.* 2003). Da personenbezogene Messungen fehlen, wurde eine Job-Expositions-Matrix aufgestellt, um die Exposition der Beschäftigten abzuschätzen. Deren mittlere kumulative Exposition betrug $1580 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$. Obwohl umfangreiche Anstrengungen unternommen wurden, die Expositionsdaten zusammenzustellen, bleiben Limitationen bestehen (Proctor *et al.* 2004). Die mittlere Cr(VI)-Exposition wurde mit $720 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bis etwa 1950 angegeben, danach bis in die 1960er Jahre mit $270 \mu\text{g}/\text{m}^3$ unter weiterer Reduktion auf etwa $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Etwa die Hälfte der Beschäftigten hat sechs Jahre in den Chromatwerken gearbeitet. Nur für 35% konnte der Rauchstatus ermittelt werden. Ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko wurde nur in den vor 1960 eingestellten Beschäftigten gefunden. In den drei Expositions-kategorien bis $1 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ wurde kein Exzessrisiko gefunden, weshalb die Autoren die Möglichkeit einer Wirkungsschwelle hinsichtlich Lungenkrebses diskutieren. Die geringe statistische Power der Studie muss einschränkend beachtet werden, woraus große Unsicherheiten in den Risikoschätzern entstehen und die Daten auch mit einer linearen Exposition-Wirkungs-Beziehung konsistent sind.

Wenngleich in dieser Kohorte eine längere Beschäftigungsdauer als in der „Baltimore“- vorliegt, ist auch diese Kohorte aufgrund der unpräzisen Cr(VI)-Expositionsabschätzung und insbesondere eines wahrscheinlichen Confoundings durch Rauchen (Adjustierung nicht möglich) für eine quantitative Exposition-Risiko-Analyse nicht geeignet. Die Autoren beschreiben z.B. eine Erhöhung der SMR für Tode aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen von 143 (95% KI 96-204), die sie am ehesten auf Rauchen zurückführen.

c) Deutsche Chromatproduktion

Auch in zwei deutschen Chromatbetrieben wurde das Lungenkrebsrisiko nach Umstellung der Produktion ermittelt (Birk *et al.* 2006). Umfangreiche Biomonitoring-Daten zu Chrom im Urin wurden zur Ermittlung der lebenslangen Exposition hinzugezogen. In diesen Betrieben war die Lungenkrebssterblichkeit (22 Fälle) gegenüber

der deutschen Allgemeinbevölkerung zwar insgesamt erhöht (SMR 1,48, 95% CI 0,93-2,25), allerdings nur in der höchsten Belastungskategorie (mehr als 200 µg/L-Jahre). Im Vergleich zum Erwartungswert aus der lokalen Bevölkerung erhöht ergab sich eine SMR von 2,09, (95% CI 1,08-3,65), basierend auf 12 Fällen und bei einer Lagerperiode = 0. Nimmt man längere Lagerperioden an, dann ist die Lungenkrebssterblichkeit in der höchsten Belastungsstufe ebenfalls ähnlich ausgeprägt erhöht, wobei die Konfidenzintervalle aufgrund der geringeren verbleibenden Fallzahlen deutlich weiter werden. Etwa 65% der Beschäftigten waren Raucher. Rauchen wurde bei einigen Analysen berücksichtigt und scheint die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflusst zu haben.

Diese Studie weist ebenfalls – neben der geringen Fallzahl - eindeutige Schwachpunkte auf:

Insbesondere liegt keine spezifische Expositionsabschätzung gegenüber Cr(VI) vor, sondern nur eine Abschätzung der Cr(VI)-Exposition über Chrom-Messungen mittels Biomonitoring im Urin. Um eine Kontamination zu vermeiden, waren in Anbetracht der langsamen Elimination die Urinproben jeweils zu Schichtbeginn gesammelt worden, was zu einer allenfalls geringfügigen Unterschätzung der Exposition und damit Überschätzung des Risikos geführt haben könnte.

Cr(VI) wird in den Atemwegen und im Blut zu Cr(III) reduziert und im Urin wird nur Gesamt-Chrom bestimmt. Deshalb spiegeln die Chrom-Konzentrationen im Urin die Expositionen sowohl gegenüber Cr(VI) als auch gegenüber Cr(III) wider. Allerdings handelt es sich bei den beiden Betrieben, die der Studie zugrunde liegen, um Chromatproduktionsbetriebe, in denen Chrom als Cr(VI) vorgelegen hat. Da zusätzlich die Resorption vom hydrophoben Cr(III) deutlich schlechter ist und die Werte zumindest in den höheren Expositionsgruppen um ein Vielfaches über der 95. Perzentile der deutschen Bevölkerung liegen, ist davon auszugehen, dass die in dieser Studie im Urin gemessenen Chromkonzentrationen die Cr(VI)-Exposition am Arbeitsplatz reflektieren.

Da die Biomonitoring-Werte zunächst schief verteilt waren, wurden in der Job-Exposure-Matrix geometrische Mittelwerte innerhalb der einzelnen Matrixzellen mit ähnlicher Exposition gebildet.

Für über 90% der Studienteilnehmer war zumindest der Rauchstatus bekannt. Da die Prävalenz des Rauchens in den verschiedenen Expositionsgruppen ähnlich war, ist ein Confounding durch Rauchen wenig wahrscheinlich. Dennoch kann aufgrund unzureichender quantitativer Angaben ein Confounding nicht generell ausgeschlossen werden.

Insofern kann die Studie von Birk et al. (2006) als die einzige aufgefasst werden, die einigermaßen verlässliche Angaben zu einer Quantifizierung einer Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Cr(VI)-Exposition und Lungenkrebs liefert.

Aufgrund der relativ geringen Fallzahl und Erhöhung des Lungenkrebsrisikos nur in der höchsten Expositionsgruppe lässt sich allerdings keine Aussage zur Form einer Dosis-Wirkungs-Kurve machen, sondern nur feststellen, dass eine Exposition gegenüber Chrom im Urin ≥ 200 µg/L Jahre ungefähr zu einer Verdopplung des Lungenkrebsrisikos geführt hat. Die Autoren interpretieren dies als Schwellenwert für eine kanzerogene Wirkung.

Da nach persönlichen Angaben der Autoren die maximale kumulative Exposition in der letztgenannten Gruppe bei ca. 600 µg/L Jahre lag, wird für weitere Berechnungen davon ausgegangen, dass der Mittelwert dieser Gruppe – also 400 µg/L Jahre bzw. eine mittlere Urinkonzentration in Höhe von 10 µg/L über das Arbeitsleben - mit einer Verdopplung des Lungenkrebsrisikos einhergeht.

Die DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe hat für Alkalichromate und Chromat aus Schweißrauchen eine sog. EKA-Korrelation (Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe, EKA) aufgestellt, die die Beziehungen zwischen der Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz und der Konzentration in verschiedenen biologischen Matrices beschreibt (DFG 1989, DFG 2008). Die im Urin vorhandenen Konzentrationen spiegeln dabei sowohl die Exposition (inhalativ und dermal) gegenüber Cr(III) als auch Cr(VI) wider. Danach ist der Umrechnungsfaktor von Urin zu Luft 0,77 (auch basierend auf den Daten eines der deutschen Werke). In dem ausführlichen Bericht über die Studie in Uerdingen und Leverkusen sind - auf Grundlage dort ebenfalls erfolgter Luftmessungen - für die beiden Werke Umrechnungsfaktoren von 0,92 und 0,85 ermittelt worden, so dass hier insgesamt ein Faktor von 0,8 unter Berücksichtigung möglicher Unsicherheiten Verwendung finden kann.

Dementsprechend könnte man folgern, dass eine dauerhafte Exposition gegenüber $12,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Cr(VI) am Arbeitsplatz mit einer Risikoverdopplung für Lungenkrebs assoziiert ist.

9.1.3 Berechnung der Beziehungen zwischen Exposition und Exzess-Risiko

Zur Umrechnung zwischen relativem und absolutem Risiko im Rahmen der Berechnung des Exzess-Risikos gemäß dem Konzept von AGS (2008) sind verschiedene Ansätze möglich. Die Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den verschiedenen Verfahren sind - in Relation zu den sonstigen Unsicherheiten der quantitativen Risikoabschätzung - gering, insbesondere im Vergleich zu den Unsicherheiten, die bei der Übertragung von Information einer anderen Spezies (z.B. Ratten oder Mäusen) bestehen. Das Lungenkrebsrisiko der männlichen Allgemeinbevölkerung in den letzten Jahrzehnten in den Industriestaaten variiert zwischen ungefähr 5 % und 10 % (Becher und Steindorf, 1993; Goldbohm et al., 2006; Roller et al., 2006). Weil die epidemiologischen Daten aus Zeiträumen stammen, für die tendenziell eher niedrigere als die aktuellen Lungenkrebsrisiken anzusetzen sind, wird hier als Wert für das Hintergrundrisiko P_0 die untere Grenze der genannten Spanne verwendet, d.h. 5 %.

In diesem Fall würde man davon ausgehen, dass eine Risikoverdopplung wie oben beschrieben bei einer Luftkonzentration von $12,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zu erwarten ist.

Während es epidemiologisch Hinweise auf einen sublinearen Expositions-Wirkungsverlauf gibt, liegen mechanistisch keine ausreichenden Hinweise für die Existenz einer sublinearen Expositions-Wirkungs-Beziehung vor. Wenn man im Sinne des Leitfadens eine lineare Extrapolation zur Ableitung des Toleranzrisikos vornimmt, so müsste man $12,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mit einem Risiko von ca. 5/100 gleichsetzen, und damit wäre ein Risiko von 4/1000 bei einer Konzentration von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zu erwarten.

Aufgrund der bereits in diesem Bereich vorhandenen Unsicherheiten würde eine weitere Extrapolation zur Ermittlung von Akzeptanzkonzentrationen (entsprechend dem gegenwärtigen Leitfaden) zu Werten führen, die als extrem unsicher zu betrachten sind. So könnte bei einer Konzentration von $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ das Risiko bei 4/100.000 (lineare Extrapolation) oder nahe 0 (Annahme einer deutlich sublinearen Wirkung) liegen.

9.2 Risikoquantifizierungen anderer Autoren

Sorahan et al. (1998b)

Sorahan et al. (1998b) benutzten Daten der Studie von Sorahan et al. (1998a), um beispielhaft eine quantitative Risikoabschätzung (QRA) nach der Sterbetafelmethode zu demonstrieren und um im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Abhängigkeit des Ergebnisses von verschiedenen Annahmen zu untersuchen. Diese Annahmen betreffen insbesondere den Anteil des als tatsächlich expositionsbedingt zu wertenden Risikos an den ermittelten SMR-Werten und die Expositionswerte. Für die ausgewertete Kohorte von 1.201 Personen betrug das SMR für Lungenkrebs 1,62 (55 Fälle; 33,98 erwartet; 95%-Vertrauensbereich 1,22 - 2,11). Wenn man davon ausgeht, dass die gesamte Erhöhung des Risikos gegenüber der Referenzpopulation auf der Chromexposition beruht - diese Annahme ist allgemein bei QRA die Regel - dann kann man von einem expositionsbedingten *excess relative risk* von 0,62 sprechen. Sorahan et al. (1998b) ziehen jedoch auch die Möglichkeit in Betracht, dass ein Teil der Risikoerhöhung auf anderen Gründen, wie Zigarettenrauchen oder dem Zufall beruht und sie untersuchen daher die Szenarien, dass ein *excess relative risk* von 0,42 sowie von 0,22 für das Cr-bedingte Risiko in Anrechnung zu bringen ist. Wie üblich bestehen außerdem Unsicherheiten der genauen Expositionswerte. Die mittlere Expositionsdauer betrug 2,14 Jahre. Sorahan et al. (1998b) betrachten drei Szenarien: je einen 8h-Schichtmittelwert von 100, 500 und 1.000 $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$, entsprechend kumulativen Expositionen von 214, 1.070 und 2.140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahren.

Grundsätzlich ist es natürlich möglich, dass ein SMR von 1,62 ermittelt wird, dass aber nur ein Teil dieser Risikoerhöhung tatsächlich auf die untersuchte Exposition zurückzuführen ist. Aber dies ist dann eine Interpretation am Ende der Analysen. Es ist nicht üblich, quantitative Risikoabschätzungen „von vornherein“ unter der rein spekulativen Annahme durchzuführen, dass ein nicht exakt quantifizierbarer Anteil einer beobachteten Risikoerhöhung auf unbekanntem Einflüssen außerhalb der untersuchten Exposition beruht. Sorahan et al. (1998b) ziehen Zufallsstreuung als Mitursache des SMR-Wertes in Betracht und begründen damit die Verwendung eines *excess relative risk* für ihre Berechnungen, das kleiner ist als es dem festgestellten SMR entspricht (also z.B. 0,42, s.o.). Nach dieser Logik müsste dann unter Bezug auf Zufallsstreuung auch das Szenario eines höheren *excess relative risk* in die Berechnungen eingehen als es dem SMR von 1,62 entspricht, also z.B. ein *excess relative risk* von 0,82. Wegen des spekulativen Charakters solcher Überlegungen und in Konsistenz zu den übrigen Berechnungen, für die jeweils die SMR-Werte bzw. relativen Risiken so verwendet werden wie sie in den Studien ermittelt wurden, gehen wir auf die entsprechenden Szenarien von Sorahan et al. (1998b) hier nicht ein. Es seien daher hier lediglich die Berechnungsergebnisse von Sorahan et al. (1998b) für die drei unterschiedlichen Annahmen zu den Schichtmittelwerten der für im Mittel 2,14 Jahre exponierten Arbeiter der Sorahan-Studie ausgehend von dem SMR von 1,62 genannt. Wenn man spekulativ anstatt der festgestellten SMR eine wahre „expositionsbedingte“ SMR von 1,42 bzw. 1,92 annimmt, dann erniedrigt oder erhöht sich das resultierende Risiko um einen Faktor von zirka 1,5.

Folgende Steigungswerte für die Beziehung zwischen kumulativer Cr(VI)-Exposition und SMR (relativem Risiko) wurden für die drei unterschiedlichen Annahmen für die mittlere Exposition der Kohorte erhalten:

Annahme 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ → Steigung 0,0028972 pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -J. = 2,897 pro mg/m^3 -J

Annahme 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ → Steigung 0,0005794 pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -J. = 0,579 pro mg/m^3 -J.

Annahme $1.000 \mu\text{g}/\text{m}^3 \rightarrow$ Steigung $0,0002897$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-J.} = 0,2897$ pro $\text{mg}/\text{m}^3\text{-J.}$

Die Angaben der Berechnungsergebnisse mit der Sterbetafelmethode bei Sorahan et al. (1998b) lauten in „*predicted numbers of occupational lung cancer deaths ... in a cohort of 1,000 male chrome bath workers exposed for a working lifetime*“. Werden die Zahlen in Prozent ausgedrückt, ergeben sich z.B. Exzess-Risiken von 31,3 % bzw. 7,69 % bzw. 3,95 % pro $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (jeweils für die Annahme mittlerer Expositionen der beobachteten Kohorte gegenüber 100 bzw. 500 bzw. $1.000 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Die Abschätzungen werden in einer Tabelle angegeben in Stufen bis hinunter zu einem Konzentrationswert von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Es ergibt sich dort die Spanne von **0,08 bis 0,8 % pro $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$** .

Die anderen im Folgenden genannten Risikoabschätzungen basieren auf Daten einer der drei o.g. Kohorten, die Informationen über Relationen zwischen kumulativer Cr(VI)-Exposition und dem Lungenkrebsrisiko enthalten:

- Chromatproduktion in Baltimore, Maryland, USA (122 Lungenkrebsfälle; Braver et al., 1985; Gibb et al., 2000)
- Chromatproduktion in Painesville, Ohio (51 Lungenkrebsfälle; gemäß Luippold et al. (2003))
- Chromatproduktion in Leverkusen und Uerdingen, Deutschland (22 Lungenkrebsfälle; Birk et al., 2006a).

Crump et al. (2003)

Die quantitative Risikoabschätzung von Crump et al. (2003) stützt sich auf Daten aus der Chromatproduktion in Painesville (Luippold et al., 2003). Die Autoren sprechen im Grunde zwei Szenarien an: eine lineare ERB und eine Wirkungsschwelle. Im Szenario einer linearen ERB erhalten sie - je nach Berechnungsmethode - Schätzwerte des Exzess-Risikos in Höhe von $0,00205$ bis $0,00216$ pro $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ (45 Jahre Exposition am Arbeitsplatz), also ein Risiko von rund **2 : 1.000 pro $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$** . Crump et al. (2003) diskutieren außerdem eine Wirkungsschwelle (s. Abschnitt 9.3.2); sie geben an, dass auf der Grundlage statistischer Tests auf expositionsassoziierten Trend unterhalb einer kumulativen Exposition von $1 \text{mg}/\text{m}^3\text{-Jahren}$ kein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko feststellbar war.

Park et al. (2004)

Die quantitative Risikoabschätzung von Park et al. (2004) stützt sich auf Daten aus der Chromatproduktion in Baltimore (Gibb et al., 2000). Die Autoren untersuchten die Anpassungsgüte von 6 verschiedenen Kurvenmodellen. In der Zusammenfassung präferieren sie das lineare Modell. Als Ergebnis für eine Langzeit-Exposition (45 J.) in Höhe des OSHA-Grenzwertes von $100 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ geben sie ein Exzess-Risiko in Höhe von **255 : 1.000** an. Dies entspricht einem Risiko von **2,6 : 1.000 pro $1 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ (45 J.)** bzw. von **4,4 : 1.000 pro $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ (40 J.)**.

Goldbohm et al. (2006)

Goldbohm et al. (2006) werteten die Publikationen von Mancuso et al. (1997), Gibb et al. (2000) sowie Crump et al. (2003) insbesondere mit einem linearen relativen Risiko-Modell aus. Sie geben Ergebnisse für das Exzess-Risiko pro 1.000 Exponierte im Szenario einer 40jährigen Exposition in Höhe von $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ an. Für die drei Datensätze erhielten sie gemäß Sterbetafelmethode bis zum Alter von 89 Jahren Werte von **5,9 bzw. 16,4 bzw. 3,0 (jeweils pro 1.000 Exponierte pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$)**.

OSHA (2006)

OSHA (2006) hat einen Grenzwert in Höhe von $5 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ aufgestellt: „*The final rule establishes an 8-hour time-weighted average (TWA) exposure limit of 5 micrograms of Cr(VI) per cubic meter of air ($5 \mu\text{g}/\text{m}^3$)*“. Die Beschreibung, Erläuterung und Begründung nimmt 287 Seiten im US-amerikanischen Federal Register in Anspruch. Darin enthalten ist auch eine quantitative Risikoabschätzung. Als bevorzugte Datenbasis („*preferred cohorts*“) werden die Studien von Gibb et al. (2000) und Luipold et al. (2003) bezeichnet. In *Table VI-7* werden als Ergebnis aus diesen Daten für die Konzentration von **$1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ die Risikowerte von 9,1 : 1.000 bzw. 2,1 : 1.000** angegeben.

Roller et al. (2006)

Roller et al. (2006) führten für mehrere Kanzerogene, unter anderem für Cr(VI), quantitative Risikoabschätzungen auf Basis sowohl epidemiologischer als auch experimenteller Daten durch. Die Studie zielte vor allem auf den Speziesvergleich im bzw. nahe am Bereich signifikant erhöhter Risikowerte. Für die Vergleiche wurde derjenige Konzentrationswert als Langzeit-Mittelwert über 35 Jahre Arbeitsplatzexposition berechnet, der rechnerisch mit einem Exzess-Risiko in Höhe von 10 % assoziiert ist. Diese Größe wurde als ED₁₀ bezeichnet. Tab. 13 gibt die Ergebnisse für Cr(VI) an. Die Autoren empfehlen, als Basis für Arbeitsschutzüberlegungen die ED₁₀ in Höhe von $50 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ zugrunde zu legen. Linear umgerechnet entspricht dies einem Risiko von **2 : 1.000 pro $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$** .

Tab. 12 Risikoquantifizierungen von Roller et al. (2006) in Form der so genannten ED₁₀.

Datenbasis	Langzeit- Expositionskonzentration asso- ziiert mit Exzess-Risiko 10 %, ED₁₀ [$\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$]
Epidemiologie, Lungenkrebs	
Daten von Braver et al. (1985)	42
Daten von Gibb et al. (2000)	10
Daten von Mancuso (1997)	47
Daten von Luippold et al. (2003)	47
Berechnungen von Sorahan et al. (1998b)	16 - 127

Pesch et al. (2008)

Pesch et al. (2008) zitieren insbesondere die Studien von Gibb et al. (2002), Park et al. (2006), Luippold et al. (2003, 2005) sowie Birk et al. (2006a). Sie erachten die gesamte Datenlage zu Cr(VI) grundsätzlich als nicht geeignet für quantitative Risikoabschätzungen.

Die verschiedenen Ableitungen sind in Tabelle 13 noch einmal zusammengefasst.

Tab. 13 Risikoquantifizierungen für das Exzess-Lungenkrebsrisiko infolge von Arbeitsplatz-Expositionen gegenüber Chrom(VI)-Verbindungen. Ergebnisse des vorliegenden Berichts und Ergebnisse anderer Autoren sind zur Vergleichbarkeit auf das Szenario einer Langzeit-Exposition in Höhe von durchschnittlich $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bezogen.

Autor(en)	Datenbasis	Risiko [pro 1.000] infolge kumulativer Exposition von $40 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3\text{-Jahre}$ ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 40 J.)
Dieser Bericht	Epidemiologie (alle hier zitierten Arbeiten)	4
Sorahan 98b	Epidemiologie (Sorahan 98a,b)	0,8-8
Crump 03	Epidemiologie, Painesville (Luippold 03)	2
Park 04	Epidemiologie, Baltimore (Gibb 00)	4
Goldbohm 06	Epidemiologie (Mancuso 97, Gibb 00, Crump 03)	3-16
OSHA 06	Epidemiologie (<i>preferred</i> : Gibb 00, Luippold 03)	2-9
Roller 06	Epidemiologie (Braver 85, Gibb 00, Mancuso 97, Luippold 03, Sorahan 98a,b)	2
Pesch 08	Epidemiologie (Gibb 02, Park 06, Luippold 03/05, Birk 06)	nicht quantifizierbar

^a Der jeweils größere Wert gibt das Ergebnis nach linearer Extrapolation mittels BMD₁₀-Methode auf der Grundlage des Multistage-Cancer-Modells an. Mittels logProbit-Modell (Tab. 12) ergeben sich für die Konzentration $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ so niedrige rechnerische Risiken ($1 : 10^{20}$ und zum Teil noch Größenordnungen niedriger), dass hier das Risiko Null einzusetzen ist (die Summe aller Menschen, die heute leben und die jemals zuvor gelebt haben, ist sicherlich viel kleiner als 10^{20}).

Seidler et al. (2012)

Seidler et al. (2012) haben ebenfalls das Krebsrisiko nach beruflicher Exposition gegenüber Chrom VI mittels einer Meta-Analyse von zwei historischen Studien in der Chromatherstellung quantifiziert. Die Unsicherheiten dieser Abschätzung wurden von Pesch et al. (2013) eingehend beschrieben. Dazu zählen z. B. der hohe Anteil von Kurzzeitbeschäftigten in der Baltimore-Kohorte, die Unsicherheiten der histori-

schen Expositionsmessungen, Mängel bei der Abschätzung von Koexpositionen bei der Chromatproduktion und der hohe Anteil von Rauchern unter den Fällen. Eine Publikation, die keine erhöhte Lungenkrebssterblichkeit zeigt (Luippold et al. 2005), ist nicht betrachtet worden. Seidler et al. berechnen Krebsrisikozahlen anhand der weiter oben zitierten Studien der Kohorten von Baltimore und Painesville und kommen wie die vorliegende ERB-Ableitung anhand der Studie von Birk et al. (2006a) zu einem "Toleranz"wert von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Seidler et al. (2012) schließen a priori die Studie von Birk et al. aus, da keine Cr(VI)-Luftmessungen vorgelegen hatten. Stattdessen wurde bei Birk et al. die luftgetragene CrVI-Exposition aus Biomonitoring-Messwerten von Gesamtchrom im Urin berechnet. Nach Auffassung von Seidler et al. sei jedoch die im Urin gemessene Chromkonzentration auch durch eine CrIII-Exposition beeinflusst, bzw. im Urin nicht zwischen CrIII- und CrVI-Expositionen zu differenzieren. Solche Abschätzungen sind allerdings nicht zwangsweise mit größeren Unsicherheiten verbunden als historische Messungen von Cr(VI), für das es auch heute noch keine hinreichend verlässliche Bestimmungsmethode gibt (Unceta et al. 2010).

Auch die Studie von Birk et al. weist verschiedene Schwachpunkte auf:

Wie bereits erwähnt, liegt keine spezifische Expositionsabschätzung gegenüber Cr(VI) vor, sondern nur eine Abschätzung der Cr(VI)-Exposition über Chrom-Messungen mittels Biomonitoring im Vorschicht-Urin. Aufgrund der EKA-Korrelation kann von den im Urin gemessenen Chromkonzentrationen auf die Cr(VI)-Exposition am Arbeitsplatz geschlossen werden. Insofern kann die Studie von Birk et al. (2006) durchaus orientierende Angaben zu einer Quantifizierung der Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Cr(VI)-Exposition und Lungenkrebs liefern.

9.3 Schlussfolgerung

Tab. 14 Exposition-Risikobeziehung (ERB) für Chrom(VI)-Verbindungen.

Risiko	Konzentration (bezogen auf Cr(VI); Langzeit-Mittelwert, 40 Jahre Arbeits- platz-Exposition)
“Point of Departure” (<i>Epidemiologie</i>): RR(Lungenkrebs) = 2 und ER = 5 % infolge kumulativer Exposition von 0,5 mg Cr(VI)/m³-Jahre	= 12,5 µg/m³
4:1.000	1 µg/m³ = 1.000 ng/m³

Anhand der Studie von Birk et al. ergibt sich bei Exposition gegenüber 1 µg/m³ über das gesamte Arbeitsleben ein Lungenkrebsrisiko in der Größenordnung von ca. 4/1000. Dabei ist zu beachten, dass zum einen auch diese Studie - wie oben beschrieben - deutliche Defizite und Unsicherheiten aufweist, zum anderen aber Abschätzungen anhand anderer Studien zu Risikozahlen in ähnlicher Größenordnung gekommen sind. Ein erhöhtes Krebsrisiko bei niedrigeren Expositionen kann zwar nicht ausgeschlossen werden, wird aber durch epidemiologische Daten nicht belegt. Aufgrund der insgesamt schwachen Datenlage ist eine weitere Extrapolation und damit eine nähere Charakterisierung noch geringerer Risiken nicht möglich.

10. Literatur

AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen - Bekanntmachung zu Gefahrstoffen - Bekanntmachung 910 - Ausgabe: Juni 2008 - bekannt gegeben vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) im Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBI). Anlagen (Anlage 2 zu Bekanntmachung zu Gefahrstoffen 910: Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz). Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung - BAuA - www.baua.de, 2008

Adachi, S.: Effects of chromium compounds on the respiratory system. 5. Long term inhalation of chromic acid mist in electroplating by C57BL female mice and recapitulation on our experimental studies. Japanese J. Ind. Health 29 (1987) 17-33

Adachi, S.; Yoshimura, H.; Katayama, H.; Takemoto, K.: Effects of chromium compounds on the respiratory system. Part 4. Long term inhalation of chromic acid mist in electroplating to ICR female mice. Japanese J. Ind. Health 28 (1986) 283-287

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry): Draft Toxicological Profile for Chromium. U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Division of Toxicology and Environmental Medicine/Applied Toxicology Branch. Atlanta, Georgia. 2008

- Becher, H.; Steindorf, K.: Epidemiologische Methoden und Wege der Risikoabschätzung. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 24 (1993) 14-27
- Beyersmann, D.; Hartwig, A.: Genotoxic effects of metal compounds. Arch. Toxicol. Suppl. 16 (1993) 192-198
- Birk, T., Mundt, K.A., Dell, L.D., Luippold, R.S., Miksche, L., Steinmann-Steiner-Haldenstaett, W., Mundt, D.J.: Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. J. Occup. Environ. Med. 48 (2006a) 426-433
- Birk, T., Mundt, K.A., Dell, L.D., Luippold, R.S., Mundt, D.J., Miksche, L., Steinmann-Steiner-Haldenstaett, W.: Authors' Response. J. Occup. Environ. Med. 48 (2006b) 997-998 (Antwort auf Michaels et al., 2006)
- Braver, E.R.; Infante, P.; Chu, K.: An analysis of lung cancer risk from exposure to hexavalent chromium. Teratog. Carcinog. Mutagen. 5 (1985), 365-378
- Breslow, N.E.; Day, N.E. (Hrsg.): Statistical Methods in Cancer Research, Volume II: The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Sci. Publ. No. 82. Intern. Agency for Research on Cancer, Lyon 1987
- Crump, C., Crump, K., Hack, E., Luippold, R., Mundt, K., Liebig, E., Panko, J., Pausenbach, D., Proctor, D.: Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. Risk Anal. 23 (2003) 1147-1163
- Dean, A.G.; Dean, J.A.; Coulombier, D.; Brendel, K.A.; Smith, D.C.; Burton, A.H.; Dicker, R.C.; Sullivan, K.; Fagan, R.F.; Arner, T.G.: Epi Info, Version 6: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, U.S.A., 1995
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Werte-Liste 2011. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 45. Weinheim: WILEY-VCH, 2011
- Dweck, A., Lurie, P., Michaels, D., Wolfe, S.: Hexavalent chromium study's conclusions unjustified. J. Occup. Environ. Med. 47 (2005) 980-981 (Kommentar zu Luippold et al., 2005)
- Esteve, J.; Benhamou, E.; Raymond, L.: Statistical Methods in Cancer Research Volume IV - Descriptive Epidemiology. IARC Scientific Publications No. 128. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994
- Fisher, R.A.: Statistical methods and scientific induction. Journal of the Royal Statistical Society / B 17 (1955) 69-78
- Gaggelli, E.; Berti, F.; D'Amelio, N.; Gaggelli, N.; Valensin, G.; Bovalini, L.; Paffetti, A.; Trabalzini, L.: Metabolic pathway of carcinogenic chromium. Environ. Health Perspect. 110 Suppl. 5 (2002) 733-738
- Gart, J.J.; Krewski, D.; Lee, P.N.; Tarone, R.E.; Wahrendorf, J.: Statistical methods in cancer research, Vol. III - The design and analysis of long-term animal experiments. IARC Sci. Publ. No. 79. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1986
- Gibb, H.J.; Lees, P.S.; Pinsky, P.F.; Rooney, B.C.: Lung cancer among workers in chromium chemical production. Am. J. Ind. Med. 38 (2000) 115-126
- Gigerenzer, G.: Mindless statistics. The Journal of Socio-Economics 33 (2004) 587-606

Gigerenzer, G.; Krauss, S.; Vitouch, O.: The null ritual - what you always wanted to know about significance testing but were afraid to ask. In: D. Kaplan (Hrsg.). The Sage handbook of quantitative methodology for the social sciences. Thousand Oaks, CA: Sage. 2004. S. 391-408

Glaser, U.; Hochrainer, D.; Klöppel, H.; Oldiges, H.: Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male wistar rats. Toxicology 42 (1986) 219-232

Goldbohm, R.A.; Tielemans, E.L.J.P.; Heederik, D.; Rubingh, C.M.; Dekkers, S.; Willemis, M.I.; Kroese, E.D.: Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: A structured approach, illustrated by an example on chromium. Regul. Toxicol. Pharmacol. 44 (2006) 294-310

Hartwig, A. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen) der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Chrom(VI)-Verbindungen (einatembare Fraktion), (mit Ausnahme von Barium- und Bleichromat). Loseblattsammlung, 48. Lieferung 2010. Wiley-VCH, Weinheim. 2010

IARC (International Agency for Research on Cancer): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 49. Chromium, Nickel and Welding. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1990

Klein, C.B.; Bowser, D.; Leszczynska, J.: Chromate-induced epimutations in mammalian cells. Environ. Health Perspect. 110, Suppl. 5 (2002) 739-743

LUA. Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen: Jahreskenngrößen der Luftqualität in Nordrhein-Westfalen. PM10 und Inhaltsstoffe / PM2,5. Jahresmittelwerte und Überschreitungshäufigkeiten (n) 01.01.2003 bis 31.12.2003. Jahreskenngrößen der Luftqualität in Nordrhein-Westfalen. Ruß in PM10. Jahresmittelwerte 01.01.2003 bis 31.12.2003. <http://www.lua.nrw.de>. 2005

Luippold, R.S.; Mundt, K.A.; Austin, R.P.; Liebig, E.; Panko, J.; Crump, C.; Crump, K.; Proctor, D.: Lung cancer mortality among chromate production workers. Occup. Environ. Med. 60 (2003) 451-457

Luippold, R.S., Mundt, K.A., Dell, L.D., Birk, T.: Low-level hexavalent chromium exposure and rate of mortality among US chromate production employees. J. Occup. Environ. Med. 47 (2005) 381-385

Mancuso, T.F.: Chromium as an industrial carcinogen: Part I. Am. J. Ind. Med. (1997) 129-139

Michaels, D., Lurie, P., Monforton, C.: Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. J. Occup. Environ. Med. 48 (2006) 995-997 (Kommentar zu Birk et al., 2006a)

Morfeld, P.: Kritischer Kommentar zur Verwendung des Exzessrisikos in der Ableitung von gesundheitsbasierten Arbeitsplatzgrenzwerten. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 45 (2010) 480-484

Mundt, K.A.; Dell, L.D.; Austin, R.P.; Luippold, R.S.; Skillings, A.; Gross, R.; Birk, Th.; Bigelow, C.; Noess, R.; Stewart, J.; Miksche, L.: Collaborative cohort mortality study of four chromate production facilities, 1958 - 1998. Final Report. Prepared for: Indus-

trial Health Foundation, Inc., Pittsburgh, PA. Prepared by: Applied Epidemiology, Inc., Amherst, Massachusetts. September 27, 2002. Veröffentlicht im Internet durch die US-amerikanische Arbeitsschutzbehörde, US. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration (OSHA):

<http://dockets.osha.gov/vg001/V047A/05/55/31.pdf>; Download am 09.07.2010

Mundt, K.A., Luippold, R.S., Dell, L.D., Birk, T.: Reply. J. Occup. Environ. Med. 47 (2005) 981 (Antwort auf Dweck et al., 2005)

Nettesheim, P.; Hanna, M.G.; Doherty, D.G.; Newell, R.F.; Hellman, A.: Effect of calcium chromate dust, influenza virus, and 100 R whole-body X-radiation on lung tumor incidence in mice. J. Natl. Cancer Inst. 47 (1971), 1129-1144

Neyman, J.: The use of the concept of Power in agricultural experimentation. J. Indian Soc. Agric. Statist. 9 (1957) 9-17

NTP (National Toxicology Program): NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). NTP TR 546. NIH Publication No. 08-5887. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, 2008

OSHA (Occupational Safety and Health Administration): Occupational Exposure to Hexavalent Chromium; Final Rule. Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Parts 1910, 1915, et al. Federal Register 71, 10100-10385. 2006

Park, R.M., Stayner, L.T.: A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. Risk Anal. 26 (2006) 79-88

Park, R.M., Bena, J.F., Stayner, L.T., Smith, R.J., Gibb, H.J., Lees, P.S.: Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment. Risk Anal. 24 (2004) 1099-1108

Pesch, B.; Weiss, T.; Pallapies, D.; Schlüter, G.; Brüning, T. Letter to the editor. Re: Seidler, A.; Jähnichen, S.; Hegewald, J.; Fishta, A.; Krug, O.; Rüter L.; Strik, C.; Hallier, E.; Straube, S.: Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium, Int Arch Occup Environ Health (2013), in press. DOI 10.1007/s00420-013-0887-4

Pesch, B.; Weiss, T.; Van Gelder, R.; Brüning, Th.: Chrom und seine Verbindungen am Arbeitsplatz - Literaturstudie untersucht Expositionen und Risiken. BGFA-Info 03/08 23 (2008) 20-23

Roller, M.; Akkan, Z.; Hassauer, M.; Kalberlah, F.: Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin - Forschung - Fb 1078. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW. 432 S., 2006

Seidler, A.; Jähnichen, S.; Hegewald, J.; Fishta, A.; Krug, O.; Rüter L.; Strik, C.; Hallier, E.; Straube, S.: Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. Int Arch Occup Environ Health (2012), in press DOI 10.1007/s00420-012-0822-0

Seidler, A.; Jähnichen, S.; Hegewald, J.; Fishta, A.; Krug, O.; Rüter L.; Strik, C.; Hallier, E.; Straube, S.: Reply to: Pesch B, Weiss T, Pallapies D, Schlüter G, Brüning T. Letter to the editor. Re: Seidler, A.; Jähnichen, S.; Hegewald, J.; Fishta, A.; Krug, O.; Rüter L.; Strik, C.; Hallier, E.; Straube, S. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* (2013), in press. DOI 10.1007/s00420-013-0888-3

Sorahan, T.; Burges, D.C.; Hamilton, L.; Harrington, J.M.: Lung cancer mortality in nickel/chromium platers, 1946-95. *Occup. Environ. Med.* 55 (1998a), 236-242

Sorahan, T.; Hamilton, L.; Gompertz, D.; Levy, L.S.; Harrington, J.M.: Quantitative risk assessments derived from occupational cancer epidemiology: a worked example. *Ann. occup. Hyg.* 42 (1998b), 347-352

Steindorf, K.; Becher, H.: Estimation of unit risk and unit loss of life expectancy in quantitative risk assessment. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 25 (1994) 225-232

Sugden, K. D.; Martin, B.D.: Guanine and 7,8-dihydro-8-oxo-guanine-specific oxidation in DNA by chromium(V). *Environ. Health Perspect.* 110 Suppl. 5 (2002) 725-728

Unceta N., Seby F., Malherbe J., Donard O.F., Chromium speciation in solid matrices and regulation: a review, *Anal. Bioanal. Chem.* 397 (2010) 1097-1111.

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee in the Effects of Atomic Radiation): Effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. Annex A. United Nations, New York, 2008.
<http://www.unscear.org>

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Health Assessment Document for Chromium. Final Report. U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC 1984

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System (IRIS). 0144. Chromium(VI); CASRN 18540-29-9; 09/03/1998.
<http://www.epa.gov/iris/subst/0144.htm>. 1998

WHO (World Health Organization): Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series, No. 23, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 1987

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

Zhitkovich, A.; Quievryn, G.; Messer, J.; Motylevich, Z.: Reductive activation with cysteine represents a chromium (III)-dependent pathway in the induction of genotoxicity by carcinogenic chromium(VI). *Environ. Health Perspect.* 110, Suppl. 5, (2002) 729-731