

Foredragresyméer
NORDISK MØTE OM KROM-ANALYSE OG KROM-
TOKSIKOLOGI

6. april 1978

Sverre Langård, Nils Gundersen

HD 764/78

Møte arrangører:

Yrkeshygienisk institutt og
Yrkesmedisinsk avdeling
(Telemark Sentralsjukehus)

ARBEIDSFORSKNINGSINSTITUTTENS
BIBLIOTEKET
Grefsen vei 8
Postboks 8149 Oslo Dep. Oslo 1

FORORD

Ved det 26. nordiske yrkeshygieniske møtet i Helsingfors i 1977, ble det presentert en rekke foredrag som behandlet analyse og toksikologiske aspekter ved bruk av krom og kromforbindelser i industrien.

Etter forslag fra Gøran Blomquist ble det lagt opp til et møte hvor en kunne få i gang en bredere diskusjon mellom forskerne ved de yrkeshygieniske enhetene i Norden som til daglig arbeider med problemer knyttet til krom og kromeksponering. Møtet skulle først og fremst behandle kjemisk analyse og yrkesmedisinsk kontroll.

Fra Nordisk Ministerråd var det for 1977 bevilget midler til virksomheten innen subgruppen for kjemisk analyse som en del av prosjektet 170.21-2.2, "Samvirke mellom de yrkeshygieniske enhetene". Av midlene ble en del brukt til å arrangere møtet. Møtet inngår derfor i det organiserte samarbeidet mellom de yrkeshygieniske enhetene i Norden.

Sverre Langård
Overlege
Yrkesmedisinsk avdeling
Telemark Sentralsjukehus

Nils Gundersen
Sjefskjemiker
Yrkeshygienisk institutt

Foreløpig PROGRAM for

NORDISK MØTE OM KROM-ANALYSE OG KROM-TOKSIKOLOGI

6. april 1978, i Møterommet ved Yrkeshygienisk

institutt i Oslo

- 09.00 - 10.00 Registrering og kaffe
- 10.00 - 10.10 Åpning (Gundersen)
- 10.10 - 10.30 Oversikt over Cr's toksiske virkninger (Langård)
- 10.30 - 10.50 A Chemical, Physical and Biological Assay of Welding Fume (Stern)
- 10.50 - 11.10 Kromanalyser i støv (Blomquist)
- 11.10 - 11.30 Helserisiko ved kromholdig sveiserøyk (Tola)
- 11.30 - 11.50 Bestemmelse av krom i biologisk materiale med elektrotermisk AAS (Kilpiö)
- 11.50 - 12.30 Diskusjon om arbeidene presentert i Scand J Work Environ Health, 3, 183-211, (1977)
- 12.30 - 13.30 Lunsj, Yrkeshygienisk institutt
- 13.30 - 13.50 "Normalverdier" ved forskjellige analysemetoder (Gundersen)
- 13.50 - 14.10 Undersøking av prøvetagnings- og analysemetoder for Cr VI (Einarsson, Christensson)

forts.

- 14.10 - 14.30 Cr-bestemmelse ved X-ray micro analysis (Nicholson).
Analyse av $\text{Cr}^{+6}/\text{Cr}^{3+}$ i afhængighet af matrix, opberedning og analysemetode (Ebbe Thomsen).
Determination of Chromium in Urine by AAS with Electrothermal Atomization (Gun Nise).
- 14.30 - 14.50 Erfaringer fra undersøkelser hos ferro-kromarbeidere (Rylander, Axelsson).
- 14.50 - 15.10 Hvilke Cr-forbindelser er kreftfremkallende? (Langård).
- 15.10 - 15.30 Medisinsk/yrkeshygienisk kontroll av kromeksponerte (Norseth).
- 15.30 - 15.50 Diskusjon om institusjonens rutiner for kontroll; medisinsk og teknisk-hygienisk kontroll.
- 15.50 - 16.30 Fremtidige prosjekter, planer og samarbeid, diskusjon.
- 16.30 Avslutning (Langård).

MØTEREFERAT: Minnesanteckningar från Nordiskt möte om kromanalyser och kromtoxikologi (Göran Blomquist).

BIOLOGISKE VIRKNINGER AV KROM HOS MENNESKET

av Sverre Langård

(Yrkesmedisinsk avdeling, Telemark Sentralsjukehus, Norge)

INNLEDNING

Metallet krom ble isolert for 180 år siden (1798) og forekommer praktisk talt overalt i naturen, men vanligvis i små mengder. Den viktigste naturlige kromforbindelse er kromit, en jern-kromforbindelse som kan inneholde opp til 55 vektprosent med Cr_2O_3 . I naturen forekommer krom vanligvis i tre-verdig form, men i bearbeidet tilstand kan metallet også ha andre valenser, spesielt to-verdig og seks-verdig. Den tre-verdige form er absolutt den mest stabile.

Det har lenge vært kjent at forskjellige kromforbindelser er mer eller mindre toksiske. De seks-verdige forbindelsene av krom skiller seg ut som de desidert mest toksiske forbindelsene. Allerede i 1820-årene ble de toksiske virkninger av seks-verdig kromforbindelser testet på hunder, noe som tilsier at kromatenes toksisitet allerede var kjent før den tid.

En av grunnene til at seks-verdige forbindelser er erkjent som mer toksiske enn andre kromforbindelser, er uten tvil at de seks-verdige forbindelsene tas mye letter opp, både gjennom mage-tarm-kanalen og luftveiene, enn hva som er tilfelle med de andre kromforbindelsene. Dersom en ønsker å tilføre et forsøksdyr en gitt mengde krom, må en altså gi en langt større dose tre-verdige forbindelser enn hva som er tilfelle med seks-verdige forbindelser for å oppnå denne dosen. Denne forskjell i det prosentvise opptak må tas i betraktning når en skal vurdere den toksiske virkning av tre-verdige forbindelser mot den toksiske virkning av seks-verdige forbindelser.

Når det gjelder opptak av kromater i mage-tarm-kanal og i luftveier, er det også åpenbart at det er forskjeller mellom de vannløselige kromatene og de tungtløselige kromatene. Det gjenstår imidlertid mye forskning når det gjelder å klargjøre hvilken betydning løseligheten av kromater har for opptak i disse organer. For at krom skal kunne tas opp i celler, ser det ut til at kromet må foreligge i seks-verdig form, men dersom krom foreligger i partikulær form i blod, kan det fagosytteres selv om metallet foreligger i tre-verdig form.

Det har vært vist at seks-verdig krom tas opp i seks-verdig form i lunger og går videre over i erythrocytter uten på forhånd å bli redusert til tre-verdig form. Selv om det ikke har vært vist eksperimentelt, antas dette også å være tilfelle når det gjelder opptak i mage-tarm-kanalen. Erythrocytter har i det hele tatt stor evne til å ta opp krom, men forutsetningen er at krom presenteres for erythrocyttene i seks-verdig form. Dette er av betydning når en skal vurdere industriell eksposisjon overfor kromforbindelser. Det har nemlig vært vist at krom som er bundet til serumproteinene, er meget løst bundet og derfor skilles lett ut, hovedsaklig gjennom urinen. Når det gjelder bindingen i erythrocyttene, er denne langt mere stabil, og kromet er bundet i disse cellene helt til de går til grunne. Dersom en ønsker å få et inntrykk av kromateksposisjonen som har foregått like forut for en blodprøvetaking, vil en derfor kunne benytte plasma/serum og få et relativt godt inntrykk av graden av eksposisjonen forut for blodprøven. Har en derimot ikke anledning til å ta blodprøve like etter en eksposisjon, og eksposisjonen har foregått, la oss si mer enn 24 timer forut for blodprøvetakingen, bør en måle krominnholdet i erythrocyttene. Fordi krom er relativt løst bundet til serumproteinene og fordi krom som kan måles i urin hovedsaklig stammer fra proteinbundet krom, er heller ikke urinprøver særlig godt egnet til vurdering av forutgående kromateksposisjon, dersom avstanden mellom eksposisjonen og urinprøvetakingen er vesentlig mer enn ett døgn.

LOKALE VIRKNINGER AV KROM

Kromhull i hud

Seks-verdige kromforbindelser som deponeres på hud som på forhånd er mer eller mindre skadet i overflaten, kan etse seg meget dype hull igjennom alle hudlagene og helt ned til underliggende vevslag. Slike hull ble beskrevet i medisinsk litteratur allerede for mer enn 150 år siden. Hvorvidt slike hull også kan oppstå når seks-verdige kromforbindelser deponeres på hud som på forhånd ikke er skadet, er ikke helt kjent. Slike kromhull i huden er som oftest subakutte av karakter og utvikles i løpet av to uker eller mer etter at kromatene er deponert på huden.

Sårdannelser på slimhinner

De mest kjente sårdannelsene er de som oppstår på neseskilleveggen hos arbeidstakere som inhalerer kromatstøv eller kromsyredamp. Disse sårene opptrer først og fremst i slimhinnen som dekker brusken i neseskilleveggen og medfører at slimhinnen tæres bort. Dermed bortfaller også blodtilførselen til brusken, i hvertfall dersom ulcerasjonen foreligger på begge sider av neseskilleveggen. Deretter vil det i løpet av kort tid opptre henfall av bruskev, slik at det oppstår en åpning (perforasjon) av neseskilleveggen. En slik perforasjon kan variere i diameter fra noen få millimeter og opp til ca. 3 cm. Slike hull i neseskilleveggen kan opptre allerede etter 2 - 3 ukers eksposisjon og må derfor kunne karakteriseres som subakutt opptredende skader.

Tilsvarende sårdannelser har også vært beskrevet på stemmebåndene, i forskjellige deler av svelg og munnhule og også på kjønnsorganene.

Mageblødninger og magesår

I litteraturen er en rekke beskrivelser av akutt opptredende mageblødninger etter at personer i suicidal hensikt har inntatt store doser seks-verdige kromforbindelser. Magesår og sår i spiserøret har også vært beskrevet etter slike store kromatinntak. Akutte mage- og tarmlblødninger vil vanligvis opptre dersom kromatinntaket er på mer enn ca. 2 gr. Denne dosen er selvsagt avhengig av om hvorvidt

magen på forhånd er fylt med mat. Dødelig kromatdose for mennesker er naturlig nok ikke sikker, men noe avhengig av om hvorvidt det opptrer mageblødning eller ikke, må en regne med at det er risiko for livet dersom den inntatte dose er mellom 20 og 40 mg pr. kg legemsvekt. Dersom en pasient overlever det akutte stadium ved en slik forgiftning, vil det fortsatt kunne være risiko for livet som følge av de subakutte effekter som inntreffer etter 3 - 6 døgn.

Toksisk eksem og allergisk eksem

Toksisk eksem kan opptre umiddelbart etter en første gangs hudkontakt med kromater, men denne type hudutslett har en tendens til å avta ved gjentagne kontakter. Den allergiske dermatitt er imidlertid et meget stort sosialt problem for svært mange personer som er eksponert overfor krom. Det ser ut til at seks-verdige kromforbindelser har størst evne til å sensibilisere og dermed vekke den allergiske reaksjon, men det er også mulig at tre-verdige forbindelser kan utløse sensibilisering overfor krom. Så snart sensibiliseringen har funnet sted, er det i hvertfall helt sikkert at tre-verdige forbindelser kan utløse allergi og sannsynligvis i like sterk grad som seks-verdige forbindelser. Når en tester personer som lider av allergiske eksemer, er krom det allergen som er hyppigst positivt - i hvertfall i Norden; 12 - 14% av alle menn med allergiske eksemer reagerer på krom. Hos kvinner er imidlertid kromallergi langt mindre hyppig enn hos menn, noe som sannsynligvis har sin årsak i at kvinner mindre hyppig yrkesmessig eksponeres overfor kromforbindelser.

Kromeffekter på lungene

I litteraturen har det vært beskrevet en rekke enkelt-tilfelle hvor asthma har utviklet seg hos personer som har vært eksponert overfor kromatstøv eller kromsyredamp. Etter langvarig eksposisjon overfor både seks-verdig og overfor tre-verdig kromstøv, har det vært beskrevet utvikling av bindevev i lungene (pneumoconioser), men holdepunktene for dette er ennå ikke særlig sterke. Etter langvarig eksposisjon overfor tre-verdige kromforbindelser har det også vært beskrevet overhyppighet av kroniske luftveislidelser.

SYSTEMISKE KROM EFFEKTER

Nyre- og leverskader

Tubulus-nekrose i nyrene er trolig den hyppigste toksiske effekten som følge av små og mellomstore doser av kromater. Litt avhengig av dosens størrelse vil disse skadene inntre fra 24 - 72 timer etter at personen har fått kromatene i seg. Mindre grad av tubulus-nekrose vil allerede kunne inntre ved intravenøse doser på fra 1 - 2 mg ipr. kg kroppsvekt. I alvorlige tilfelle vil nyrefunksjonen være satt helt ut av bildet etter 3 - 4 døgn, og pasienten vil lide av en tilstand som ligner svært mye på det man kaller "sjokk-nyre". Tilheling av nyreskaden vil vanligvis begynne 5 - 6 døgn etter forgiftningen og to uker etter forgiftningen vil nyrefunksjonen igjen kunne være tilnærmet normal.

Leverskadene ved kromatforgiftningen har vært svært lite utforsket, men det tidsmessige forløpet av levernekrose synes å følge forløpet av nyreskadene. Levernekrosen synes ikke å ha en bestemt lokalisasjon i leveren, men være spredt diffust i hele levervevet.

Mekanismen ved levernekrosen er ennå helt uklar, men når det gjelder den proksimale tubulus-nekrose i nyrene, er bildet noe klarere. Det ser ut til at cellenekrosen i de proksimale tubuli følger de vanlige prinsipper i utviklingen av enhver cellenekrose. Imidlertid er det vanskelig å forstå at tubulus-nekrosen skal være så utbredt og massiv som den viser seg å være. Det synes derfor sannsynlig at den væskeopphoping som inntreer i tidlige stadier av cellenekrose muligens kan medføre økt intrarenalt vaskulært trykk som følge av at muligheten for ekspansjon i størrelse er begrenset av nyrekapselen. Den massive nekrose kan derfor muligens i noen grad forklares av nedsatt arteriell blodtilførsel til alle nyretubuli. Da de proksimale tubuluscellene er mere følsomme enn andre tubulusceller, vil disse nekrotisere først.

Det er visse holdepunkter for at nyre- og leverskadene også kan inntre etter inhalering av relativt store konsentrasjoner kromater. Det er dog kun spredte kliniske holdepunkter for dette, men dyreeksperimentelt synes det også å være grunnlag for en slik antagelse.

Skader på lunger og milt

Etter langvarig kromatinhalasjon har det vært påvist både akutte og kroniske skader på epitelcellene i lunger. Imidlertid har det vært svært begrensede undersøkelser når det gjelder dette punktet. Nye dyreeksperimenter gir holdepunkt for at krom som er akkumulert i kroppen og etter hvert frigjøres for utskillelse, tas opp i milt og lunger (fagocytose) og i noen grad utskilles gjennom lungene. Dette krom vil være tilstede i tre-verdig form uansett i hvilken valensform det er tatt opp i kroppen. Det er også holdepunkter for at denne fagocytose av tre-verdig krom i lungene kan være av så stort omfang at det i akutte tilfelle kan være av vesentlig toksikologisk betydning.

Kreftutvikling hos kromeksponerte

Det første krefttilfelle hos en kromateksponert person ble beskrevet i Skotland i 1890. Først på 1930-tallet ble dette spørsmål viet større oppmerksomhet, men allerede i 1936 var det grunnlag for å si at langvarig eksposisjon overfor seks-verdige kromforbindelser kunne forårsake kreftutvikling i lungene. I Tyskland ble derfor "kromat-kreft" godkjent som yrkessykdom på dette tidspunktet. I løpet av 1950-årene kom det en rekke undersøkelser som ga ytterligere holdepunkt for at langvarig kromateksposisjon kunne forårsake lungekreft hos arbeidstakere i forskjellige yrkesgrupper med slik eksposisjon. Det har vært noen tvil om hvorvidt både tungtløselige og vannløselige kromater kan forårsake lungekreft. I en årrekke har de fleste holdt fast ved at kun tungtløselige kromater kan medføre slik kreftutvikling. I det senere har det imidlertid også kommet sterke holdpunkter som tilsier at lettløselige kromater kan forårsake lungekreft.

Enkelte undersøkelser tilsier at langvarig kromateksposisjon også kan medføre økt hyppighet av kreft i andre organer enn lungene. Etter hvert ser det ut til at kromatarbeidere har noe økt hyppighet av kreft i mage-tarm-kanalen og muligens også i nese-bihulene, men flere undersøkelser bør foretas før en konkluderer at det er sammenheng mellom langvarig kromateksposisjon og økt hyppighet av kreft i disse organer.

Det har også vært hevdet at tre-verdige kromforbindelser kan forårsake lungekreft etter langvarig inhalasjon. Holdepunktene for dette er imidlertid meget svake.

REFERANSELISTE

"Chromium". (1974) Committee on Biologic Effects of Atmospheric Pollutants. National Academy of Sciences, Washington, D.C.

"Effects of Chromium in the Canadian Environment". (1976) Publication No. 15017 of the Canadian Environmental Secretariat, Ottawa, Canada.

Langård, S. (1977) The Fate of Chromium after intravenous Administration of Na_2CrO_4 and $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ to the Rat. M.Sc. Toxicology, University of Surrey, Thesis. 66p.

Langård, S. and Norseth, T. "Chromium" in: Toxicology of Metals, Volume II. (Ed. Friberg, L), Elsevier, Amsterdam. (In press).

Fra:

A chemical, physical and biological assay of welding fume, part II:
Implications of positive mutagenic tests.

Richard M Stern

PUBLICATION 77.08

The Danish Welding Institute
SVEJSECENTRALEN

6. DISCUSSION AND CONCLUSIONS.

The previous discussion based on stainless steel welding fume demonstrates the type of problems which will be encountered when fast screening processes for mutagenic testing give positive results for industrial aerosols with widespread human exposure. The difficulties in protecting the working population from suffering unnecessary and



hazardous exposure, and industry from suffering unnecessary economic penalties pending the confirmation of the exact nature of the risk are apparent. It is also clear that the necessary research programs and methodology must exist if there is to be a realistic attempt made to reduce the genetic burden being placed on mankind by industrial development. It is estimated that 80% of human cancer is currently due to environmental exposure (41-43), and this fraction can only increase unless specific steps are taken to the contrary. The methodology described above has also been used to detect the presence of mutagens in particulate air pollutants in urban and industrial areas (51). Some of these undoubtedly come from secondary processes (combustion of fuels, incinerators etc.), but most industrial aerosols are vented to the external environment directly, and contribute significantly on a world wide basis to the total biological load of the non-working population.

It should be pointed out that the arguments presented above explicitly assume that Cr(VI) is the active mutagen in welding fume. There may as well be other mutagens which are also possible carcinogens: the presence of Ni, a recognized human carcinogen (50) has been mentioned. Nickel does not presently pose a problem because the threshold limiting value of 100 microgram/m³ is high compared to the proposed value of 1 microgram/m³ for carcinogenic Cr(VI). The possibility that the TLV for Ni may be reduced downward is great (it was reduced from 1000 microgram/m³ to its present value in 1974): at such time the same type of problem as with Cr(VI) will probably occur.

The immediate strategy to be taken with respect to stainless steel welding fumes is not completely clear. Exposure to the fumes from MMA/SS welding must in any case be reduced by all practical means. The fume is completely respirable, and the retention of the fume high and somewhat dependent of particle size and chemistry: chromium retention,



the highest for elements of hygienic interest (52), is of the order of 38%. The particle size distribution for MIG/SS fumes is smaller than that for MMA/SS (mass median diameters of approximately 0.25 and 0.50 microns respectively) indicating an even higher pulmonary retention for the MIG/SS fume, perhaps by a factor of two (53). Fumes from MMA processes are 40-60% water soluble, while MIG process fumes have water solubilities which range from 0.2-1.5%. These two properties may make MIG fume four times more effective than MMA fume with respect to long term deposition and retention in the lung. The effect of the special morphology of MIG fume on its biological activity is unknown: segregation of crystalline and noncrystalline particles by lung macrophages has been reported (54).

The total lung burden of magnetic welding fume in "old" MMA welders has recently been measured to reach a maximum of 1000-2000 mg after the order of 20 years (55): the total Fe content in these lungs may reach 70 grams or more (56): maximum retention in MIG welders is unknown. As a result of these unknown, long term effects, it is difficult to recommend replacing MMA processes with MIG processes without further consideration: They both can lead to identical deposition of insoluble Cr(VI).

The presence in various welding fumes of other mutagens which are possible carcinogens cannot be excluded. In shops where machining operations are also carried out, cutting oil mist is ubiquitous, and hygienic samples contain respirable mixtures of organic and inorganic substances. The problems presented by such complicated materials are formidable. The general increase of cancer incidence in industrial populations is only now being detected by epidemiological techniques (57), but may become more evident as the methods are improved (58). The ultimate solution would appear to be a reduction of the biological activity of industrial aerosols through direct feedback from bio-



logical testing to process development: a procedure which is beginning to occur in the stainless steel welding industry as the nature and origin of the risk becomes known. As more sophisticated and higher order screening tests become available, more data concerning their relevance will be accumulated, and hopefully fewer mutagenic substances will require long term animal tests to verify or exclude their carcinogenicity. We are only now beginning to have some understanding of the extreme complexity of the problem of the human toxic reaction to industrial aerosols (59): the discussion in this article is intended to provoke steps to find the remedy for a specific practical problem without waiting for all the answers to all the remaining questions. The current decade must be considered one of transition, where few generalizations can be safely made (except regarding to prevalence of mutagens in the environment), and caution and restraint on behalf of all parties concerned must be practiced.

7. ACKNOWLEDGEMENTS.

The close cooperation of H. Berg and E. Thomsen of The Chemi-Technic Division of the Technological Institute, Tåstrup, is gratefully acknowledged.

Glostrup, the 15th December, 1977

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Richard M. Stern", written over a horizontal line.

Richard M. Stern

Analys av krom.

Göran Blomquist, Arbetarskyddsstyrelsen, Arbetsmedicinska filialen, Kemiska enheten, Regionsjukhuset i Umeå, S-901 85 UMEA.

Krom förekommer i arbetsmiljön förutom som metalliskt krom i tre olika valenstal, nämligen som tvåvärt, trevärt och sexvärt. Det valenstal hos kromet som är mest intressant ur toxikologisk synpunkt är valenstalet sex. Krom med det valenstalet svarar för många medicinska förändringar hos människan¹. Då det sexvärda kromet lätt reduceras speciellt i sur miljö är analysen komplex. En väg att undvika risken av reduktion av det sexvärda kromet vid analysen är att först undersöka miljön där kromet förekommer för att avgöra om kromet kan förekomma i flera olika valenstal. Därefter kan man bestämma sig för ett lämpligt analytiskt förfaringssätt. I fortsättningen skall jag försöka att diskutera analys av krom på olika arbetsplatser med den utgångspunkten.

Analys av trevärt krom.

Den vanligaste metoden vid analys av trevärt krom i luftprover är i dag med atomabsorptionsspektrofotometri². Principen är som följande. Luftprover uppsamlas på filter som därefter vanligtvis upplöses i kungsvatten. Efter utspädning till en lämplig volym analyseras provet på krom med atomabsorptionsspektrofotometer i en kväveoxid acetylen låga vid 357.9 nm. Störningar vid analysen ger bland annat krom och nickel.

Våtkemiska metoder som t ex titrering med tvåvärt krom efter oxidation av det trevärda kromet till sexvärt har ej samma känslighet som AAS-metoder och är mer tidskrävande³.

Gaskromatografiska metoder har ej vunnit några större framgångar vid analys av trevärt krom. De gaskromatografiska metoderna bygger på en komplexbildning mellan en organisk förening (t ex trifluoroacetylaceton) och krom. Det bildade komplexet kan sedan analyseras med gaskromatograf⁴.

Analys av sexvärt krom.

Sexvärt krom kan förekomma som dimma (förkromningsindustrin) eller damm (lackeringsverkstäder, svetsrök). I förkromningsindustrin förekommer kromet som kromsyra vilken sprids i luften som en fin aerosol vid elektrolysen. Luftprover kan insamlas ettdera med impinger innehållande 0.1 M Natriumacetatbuffert pH 4.0 eller på filter. Natriumacetatbufferten är att föredra före 0.1 M H_2SO_4 som absorptionslösning då det sexvärda kromet i den senare lösningen lätt reduceras⁵.

Av en mängd olika filter som har testats har två stycken visat sig vara mest lämpliga för provtagning av kromsyra dimma, nämligen Millipors BSWP 03700 och Gelmans DM 800.⁶

Analysen av det sexvärda kromet kan ske ettdera med den så kallade difenylkarbazidmetoden (DPCI)⁶ eller med atomabsorptionsspektrofotometri. I DPCI-metoden löses kromet ut från filtret genom att skaka filtret med 0.1 M Natriumacetatbuffert pH 4.0 i c:a två minuter, därefter tillsättes difenylkarbazid samt 0.3 M H_2SO_4 för att justera pH. Den rödvioletta färgen läses i spektrofotometer vid 540 nm. I AAS-metoden komplexbindes först det sexvärda kromet med en organisk förening varefter det extraheras från det övriga kromet och kan därefter analyseras med AAS.⁷

I den dimma som bildas vid förkromningsbadet förekommer kromet uteslutande som sexvärt varför man enklast kan analysera på sexvärt krom genom att göra en totalkromanalys och sedan sätta den funna mängden krom som sexvärd. På samma sätt finner man i lackeringsindustrin, där olika kromater som används som färgpigment att kromet endast förekommer som sexvärt. Analysen utförs i det fallet enklast genom inaskning av provet varefter provet löses och analyseras med AAS.

Svetsrök är ett mer komplext prov. Förutom att kromet finns som sexvärt och trevärt förekommer det även tvåvärt och trevärt järn i provet. I det fallet kan man ej göra en totalkromanalys och ansätta den funna mängden krom som sexvärt. Filtret elueras först med 0.1 M Natriumacetatbuffert pH 4.0 genom att skaka kraftigt i två minuter. Därefter kan halten sexvärt krom bestämmas med DPCI-metoden.

Referenser:

1. A. De Bruin "Biochemical Toxicology of Environmental Agents" Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1976.
2. NIOSH Manual of Analytical Methods, 1974.
3. A.J. Vogel "Quantitative Inorganic Chemistry" Longmans, Green and Co Ltd, London, 1968.
4. W.R. Wolf, "Analytical Chemistry, 48:12 (1976) 1717-1720.
5. Göran Blomquist, Arbetarskyddsstyrelsen, Undersökningsrapport 1977:32.
6. Göran Blomquist, B. Christenson, S. Krantz och L. Lundgren, Arbetarskyddsstyrelsen, Undersökningsrapport 1978 under tryckning.
7. F. Kazumi m fl. Japan, Analyst 23 (2), 187-192, 1974.

Hälsorisker i kromhaltig svetsrök

Sakari Tola, Institutet för arbetshygien, Helsingfors

Vid svetsning av rostfritt syrafast stål frigörs i svetsröken såväl sexvärdigt som trevärdigt krom. Det är svetsmetoden som avgör typen och mängden av det krom som frigörs i luften. Koncentrationer, som överstiger de giltiga rekommenderade gränsvärdena, förekommer tydligen allmänt, isynnerhet vid elektrodsvetsning av rostfritt stål.

Ehuru de av svetsning orsakade hälsoriskerna har undersökts i mycket stor utsträckning, är det publicerade materialet om de hälsovådliga effekterna i samband med svetsning av rostfritt stål ganska begränsat. Fregert och Övrum påvisade år 1963, att det sexvärda krom, som alstras vid svetsning av rostfritt stål, kan ge upphov till eksem. Ett fall av astma, sannolikt framkallat av sexvärdigt krom som frigjorts vid svetsning av rostfritt stål, har nyligen beskrivits (Kalliomäki m.fl. 1977). Det finns även rapporter om olika slag av symptom på irritationer i slemhinnorna på grund av svetsning av rostfritt stål, men det är svårt att veta till vilken grad kromet är deras specifika upphov. I varje fall verkar det sannolikt, att det sexvärda kromet i svetsröken till sin riskverkan på hud och slemhinnor inte väsentligt skiljer sig från kromet i andra slag av expositioner, som blivit beskrivna. Mig veterligen har inga kromsårnader eller septumperforeringar i samband med svetsning av rostfritt stål blivit rapporterade.

Den allvarligaste hälsoriskerna vid exposition för krom är den ökade risken för lungkräfta. Att epidemiologiska undersökningar skulle ha gjorts och därigenom erhållits belägg på en dylik risk i samband med svetsning av rostfritt stål är mig icke bekant. Å andra sidan bör man beakta, att denna svetsningstyp är relativt ny och att de aktuella arbetargrupperna inte är lätta att få tag på - inom en arbetsplats är antalet personer, som utför detta arbete, i allmänhet inte tillräckligt stort för att möjliggöra en framgångsrik epidemiologisk undersökning. De senaste *in vitro*-undersökningarna (Stern 1977) tyder på att den rök, som alstras vid svetsning av rostfritt stål, är mutagen. Emedan många sexvärda kromföreningar i epidemiologiska undersökningar har visat sig vara cancerframkallande också för människan, är det skäl att ta

allvarligt på de resultat mutagenestesten i detta fall gett och, tills motsatsen bevisats, förutsätta en potentiell risk för cancer genom exposition för krom i svetsrök.

BESTÄMNING AV KROM I BIOLOGISKT MATERIAL MED
ELEKTROTERMISK AAS

Jukka Kilpiö, Institutet för arbetshygien, Helsingfors

Elektrotermisk AAS är en fysikalisk mätningssmetod med många goda egenskaper, när det gäller att bestämma krom i låga koncentrationer. Krombestämningen i lösningar, i vilka krom inte är bundet med organiska molekyler, är relativt fri från interferenser och bestämningens känslighet är tillräcklig för många tillämpningar. Olika instrumenttillverkare meddelar följande absoluta känsligheter: IL 455 3,5 pg, P-E HGA-2100 20 pg, V-T CRA 63 5 pg.

Problemet i bestämningen av krom i biologiskt material är, hur provet skall förbehandlas utan att man kontaminerar det eller förlorar krom. En direkt analys, där man askar provet i grafitröret, är den möjlighet, som kontaminerar minst, men man har rapporterat att man förlorar mest krom på det sättet^{1,2}. Orsaken är, att normalt fysiologisk krom är starkt bundet med organiska ligander. De här organiska kromkomplexen förgasas lätt och försvinner från grafitröret vid askingen. Man får för låga resultat därför, att instrumentkalibreringen sker med oorganiska kromstandarder. Provet skall alltså askas före mätningen och lågtemperaturaskning är den rekommenderade askningsmetoden³ till exempel med urinprov.

Organiska kromföreningars lätta förgasning är dock inte helt klart. Nyligen har rapporterats, att recovery av ⁵¹Cr från jäst, som innehåller mycket organiskt krom, var 98 %, när askningen gjordes i muffelugn vid 550°C⁴. Det ser ut, som om den här saken borde utredas vidare.

När det är fråga om analys av ofysiologiska krommängder, har man vanligtvis antagit, att ovannämnda problem inte förekommer och att en direkt analys med elektrotermisk AAS ger noggranna resultat. Bestämning av krom i urin hos kromexponerade är en tillämpning, som grundar sig på denna princip.

I själva bestämningen har vi hittat, att det är nyttigt, att späda ut urinprovet i 1:10, Med hjälp av utspädningen undvikar man eventuell bakgrundsabsorption och grafitrören håller längre. Trots utspädningen är bestämningens känslighet tillräcklig. Med 20 µl:s injiserade volym (P-E HGA -74) kan man bestämma 5 µg Cr/l.

Referenser

- 1 Wayne, W., Mertz, W. och Masironi, R.: Determination of chromium in refined and unrefined sugars by oxygen plasma ashing flameless atomic absorption. J. Agr. Food Chem., Vol. 22, 1974, nr 6, s. 1037-1042
- 2 Wolf, W.R. och Greene, F.E.: Preparation of biological material for chromium analysis. Proc. of the 7th IMR Symp., Gaithesburg, 1974, s. 605-610
- 3 Mitman, F.W., Wolf, W.R., Kelsay, J.L. och Prather, E.S.: Urinary chromium levels of nine young women eating freely chosen diets. J. Nutr., Vol. 105, 1975, nr. 1, s. 64-68
- 4 Kumpulainen, J.: Effect of volatility and adsorption during dry ashing on determination of chromium in biological materials. Anal. Chim. Acta, 91, 1977, s. 403-405

EVALUATION OF CHROMIUM EXPOSURE BASED ON A SIMPLIFIED METHOD
FOR URINARY CHROMIUM DETERMINATION

GYLSETH, B., GUNDERSEN, N. and LANGÅRD, S. Evaluation of chromium exposure based on a simplified method for urinary chromium determination. Scand. j. work environ. & health 3 (1977) 28-31. The urine chromium levels for unexposed and chromium exposed persons were determined by a simplified method which is well suited for routine, large-scale use. A group of welders working on chromium alloyed steel were investigated. For these welders a high degree of correlation was found between the concentration of inhaled chromium and the chromium concentration in the urine immediately after work. At an exposure level of 0.05 mg/m^3 , measured as chromium, a urinary chromium concentration of approximately 40 ug/l was measured after work. This urinary chromium level is suggested as a guideline indicating the need for a thorough investigation of chromium exposure.

TRACE-ELEMENT CONCENTRATIONS IN BLOOD SAMPLES FROM WELDERS
OF STAINLESS STEEL OR ALUMINIUM AND A REFERENCE GROUP

ULFVARSON, U. and WOLD, S. Trace-element concentrations in blood samples from welders of stainless steel or aluminium and a reference group. Scand. j. work environ. & health 3 (1977) 183-191. The concentrations of 17 trace elements (e.g., copper, cobalt, iron, manganese, chromium, silicon and magnesium) were determined in whole blood samples of 81 persons working with different welding methods on stainless steel or aluminium and 68 nonwelders. Inorganic spark source mass spectrometry was used for the chemical analyses. The data were analyzed by the SIMCA method for pattern recognition (discriminant analysis). No differences were found between the five groups, either in the average levels of the trace elements or in the correlation structures between the trace elements. Thus no blood concentration data on the analyzed elements and collected from a single person contained any information with respect to exposure to the welding fumes investigated.

URINARY CHROMIUM AS AN INDICATOR OF THE EXPOSURE OF WELDERS
TO CHROMIUM

TOLA, S., KILPIÖ, J., VIRTAMO, M. and HAAPA, K. Urinary chromium as an indicator of the exposure of welders to chromium. Scand. j. work environ. & health 3 (1977) 192-202. Five welders working with high alloy Cr-Ni steel and one working with mild steel were followed during one work week. The chromium concentration in air was measured concomitantly with urinary chromium determinations. The water-soluble chromium concentrations in air exceeded 0.05 mg/m^3 during welding with coated electrodes, but metal inert-gas (MIG) welding produced much lower concentrations. The proportion of water-soluble hexavalent chromium in the air was usually more than 50% of the total chromium concentration during welding with coated electrodes, whereas less than 10% of the chromium produced during MIG welding was in a water-soluble form. Since water-soluble chromium (hexavalent) is the more important biologically, the determination of both water-soluble and water-insoluble chromium concentrations is emphasized instead of the measurement of the total concentration. The urinary chromium concentration proved to be a good indicator of short-term exposure to water-soluble chromium when exposure was above the current threshold limit value of 0.05 mg/m^3 , concentrations of more than 30 ug/g of creatinine representing an exposure level higher than the threshold limit value.

MUTAGENICITY OF FUME PARTICLES FROM STAINLESS STEEL WELDING

HEDENSTEDT, A., JENSSEN, D., LIDESTEN, B.-M., RAMEL, C., RANNUG, U. and STERN, R.M. Mutagenicity of fume particles from stainless steel welding. *Scand.j.work environ. & health* 3 (1977) 203-211. Welding fume particles collected from different welding procedures were tested for mutagenicity in *Escherichia coli*, with the inhibition zone in pol A⁻ as compared to pol A⁺, and in *Salomonella typhimurium*, TA 100 strain. While no mutagenicity was found with mild steel welding, a mutagenic effect was established with samples from stainless steel welding. This mutagenicity was particularly associated with manual metal arc (MMA) welding, and less so with metal inert-gas welding. A decrease in or an elimination of the effect occurred with a liver microsomal metabolizing system (S-9 mix). The MMA samples produced the strongest mutagenic effect. More-detailed investigations on these samples showed that the mutagenic agent(s) is water soluble. An increased mutagenicity, which also revealed the induction of frame shift mutations, was found with TA 98. The same welding fume sample was used for a mutagenicity test (resistance to 6-thioguanine) with V 79 hamster cells. Because of the high toxicity of these welding fume particles on the cells, only very low concentrations could be tested, but the increase of mutations, when compared to the negative control, was significant. It is suggested that hexavalent chromium may be involved in the mutagenic effect of the welding fumes.

ANALYSE AV KROM I BIOLOGISKE PRØVER OG "NORMALVERDIER"

NILS GUNDERSEN

Innledning

Av biologiske prøver for analyse av krom ved yrkesmessig eksponering er det kun blod og urin som har praktisk interesse. Innen klinisk kjemi er det dessuten vanlig å benytte seraprøver.

Krom regnes i dag som et essensielt spormetall, og det opptrer mangelsykdommer dersom tilførselen av krom er for liten. Større mengder krom er helseskadelig og seksverdig krom er vesentlig mer skadelig enn treverdig kromforbindelser.

Disse momenter sammen med ønsket om å benytte biologiske parametere for vurdering av eksponeringsforhold, gjør det viktig å finne frem til normalområdet for krom i biologisk materiale.

For kartlegging av normalnivået for krom, må en ha klart for seg at det kan variere med inter- og intrakulturelle kostholdsvaner.

Det naturlige nivå av krom i urin og blod vil være lavt, og det er derfor nødvendig å benytte de mest følsomme analyseteknikker. Det er også meget kritisk at alt analyseutstyr og kjemikalier som benyttes ikke kan kontaminere prøvene.

Analyseteknikker

Det foreligger en rekke alternative metoder som er følsomme nok til å detektere krom i ppb-området

- 1) Emissions spektroskopi (ES)
- 2) Atomabsorpsjons spektroskopi (AAS)
- 3) Gasskromatografi (GC)
- 4) Kolorimetri
- 5) Neutronaktiverings analyse

Den klassiske metode for sporanalyse av krom bygger på at seksverdig krom danner et violett kompleks med diphenyl-carbazide.

Gasskromatografisk bestemmelse bygger på dannelsen av flyktig kromtrifluoracetyl acetonater.

Neutronaktiveringsanalyse er en følsom, men kostbar og tidkrevende metode.

Elektrotermisk atomiseringsteknikk har forbedret følsomheten vesentlig i forhold til vanlig flamme AAS. For krom er typisk deteksjonsgrenser med slikt utstyr 10^{-11} som tilsvarer 100 µg prøve, 0,1 µg/l.

Krom i blod (B-Cr)

Det er blitt benyttet en rekke ulike metoder for å fastlegge normalområdet i serum, plasma, blodlegemer og fullblod. GC bestemmelse av krom i serum (1) har gitt 2,7 - 24 µg/l som normalverdi. I plasma er det med elektrotermisk AAS funnet middelvei på 5,1 µg/l (2). Undersøkelse av krom i plasma ved ekstraksjon og flammeteknikk (3) ga i gjennomsnitt om-

kring 30,ug/l.

Det er nylig publisert en artikkel om krom og kobolt bestemmelse i serum (4) med neutronaktiverings analyse.

De har prøvd å foreta en meget kritisk analysebestemmelse for å komme frem til "sann" normalverdi. Det angis i artikkelen at tidligere publiserte middelveidier varierer fra 0,73,ug/l til 150,ug/l. I sin undersøkelse finner de middelveid og standardavik for krom i serum på $0,160 \pm 0,083$,ug/l.

I en undersøkelse av krom i serum, utført ved vårt institutt (5), har vi ved elektrotermisk AAS for prøver fra to befolkningsgrupper i Norge funnet:

Kautokeino	$1,53 \pm 0,63$,ug/l
Vestre Slidre	$0,69 \pm 0,34$,ug/l.

I et noe eldre arbeid (6) hvor serum krom også er blitt bestemt ved elektrotermisk AAS, fant de en midlere serumkonsentrasjon på 1,58 ppb (SE på ± 0.08). Dette resultat er i bedre overensstemmelse med våre.

I en artikkel av U. Ulvarson (7) finner de ingen systematisk forskjell i verdiene av metallinnholdet i blod hos ulike sveisegrupper og en kontrollgruppe. Typisk verdi for krom i blod ble bestemt til 0,03,ug/g med minimum 0,002 og maksimum verdi på 0,34,ug/g. Blodprøvene var lavtemperaturforasket og metallene bestemt med gnist massespektrometer.

I en finsk undersøkelse av sveisere i samme nummer (8) angir de at normalkonsentrasjonen av krom i blod er mindre enn 0,5,ug/100 ml for ikke sveisere, mens for sveisere fant de verdier fra 1 til 5,ug/100 ml. Krom i urin og blod var

bestemt elektrotermisk AAS etter fortynning av prøvene.
 Deteksjonsgrense var på 2,ug/l.

- (1) Jour. of Chrom. Science 10 (1972) s 247
- (2) Anal. Chem. 44 (1972) p 1808
- (3) Anal. Chem. Acta 38 (1967) s 489
- (4) Clin. Chem 24 (1978) s 303
- (5) Bestemmelse av Cr og Mn i serum YHI Oslo HD 745/77
- (6) Anal. biochem. 59 (1974) s 283
- (7) Scand. j. W.E.H. 3 (1977) s 183
- (8) " " " " " " " " " 192

Krom i urin (U-Cr)

For kontroll av yrkesmessig kromeksponerte er antekelig urinprøver bedre egnet enn blodprøver.

Det er tidligere angitt åpenbart for høye normalområder for krom i urin. Med elektrotermisk AAS skulle slike analyser kunne utføres direkte i fortynnede prøver. Vår erfaring fra de siste år med slike bestemmelser indikerer at normalområdet for kromutskillelse i urin i norsk befolkning, er omkring 1,ug/l og lavere.

I følgende tabell er gitt en oversikt over en del publiserte resultater fra andre landsundersøkelser.

KROM I URIN

Ref. nr.	Metode	Område /ug/L	Middelveirdi /ug/L
1	FLAA	max 4,6	1,8 ± 1,1
3	AAS	0,6 - 6,5 K max 140 E	3 K 24,3 E
4	FLAA	2,6 - 10,6	5,23
5	FLAA	3 - 38	11,65 ± 10,16
6	ES	0 - 18	9
7	COL	1,8 - 11	4,0
8	FLAA		8
9	COL		50
10	XFS		0,7 ± 0,2
11	GC	14 - 70	60 ± 4,8
12	COL	0 - 20 K 0 - 30 E	

FLAA : Flammeløs atomabsorpsjon

AAS : Vanlig atomabsorpsjon

ES : Emmisjonsspektrografi

COL : Colorimetri

XFS : Røntgenfluoresensanalyse

GC : Gasskromatografi

K : Kontrollgruppe

E : Eksponert gruppe

- (1) Atomic Absorption Newsletter 12, No. 6 (1973).
- (2) Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 10 (1972) 434-437.
- (3) Jap. Journ. of Ind. Health 13, No. 6 (1971) 525.
- (4) Anal. Chem. 44, No. 11 (1972) 1808.
- (5) Anal. Chim. Acta 63 (1973) 205-209.
- (6) Anal. Chem. 43 (1971) 103.
- (7) Archives of Environmental Health 6 (1963) 112.
- (8) Perkin Elmer Application
- (9) Anal. Chem. 22 (1950) 1317.
- (10) Anal. Chim. Acta 45 (1969) 51-55.
- (11) Jour. of Chrom. Science 11 (1973) 46.
- (12) Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete Hefte 9, Sep. 1970, s. 657-661.

Konklusjoner

Jeg vil hevde at det fortsatt er systematiske forskjeller mellom de rapporterte normalverdier for krom i biologiske prøver, funnet ved ulike analysemetoder. De er alle angitt å være meget lave, og en må kunne si at en ikke kjenner de "sanne" normalområder for krom i biologisk materiale. Når det gjelder praktisk yrkeshygieniske kontrollanalyser, hvor det inngår analyse av biologiske prøver som blod og urin, bør det alltid inngå en kontrollgruppe fra samme populasjon, som ikke er yrkesmessig kromeksponerte. Vurderingen av resultatet fra de kromeksponerte må så relateres til data som en finner hos kontrollgruppen.

Distribusjon og utskillelsen av krom i kroppen er så hurtig at ved yrkeshygienisk undersøkelse, må en ha nøye relatering av prøvetakningstidspunktene til eksponeringsperiodene.

Det skulle fortsatt være et stort behov for å forberede analysemetodene for krombestemmelse med hensyn på følsomhet og nøyaktighet.

ASF-projekt nr 77/20

UNDERSÖKNING AV PROVTAGNINGSG- OCH ANALYSMETODER

FÖR HEXAVALENTA KROMFÖRENINGAR

Delrapport II

Sammanfattning av resultaten
från laboratorie- och fältförsök

Staffan Krantz, Bengt Christensson,
Östen Einarsson och Lennart Lundgren

UNDERSÖKNINGENS OMFATTNING

Under augusti och september 1977 har de i delrapport 1 beskrivna metoderna studerats. På laboratoriet har två metoder studerats som bygger på analys med atomabsorption och en metod som bygger på kolorimetrisk utvärdering med difenylkarbazid. Dessutom har en enkel fältmetod testats som baseras på difenylkarbazid.

På provtagningsidan har förutom impinger fem olika filtermaterial testats. Vid laboratorieförsöken utfördes ca 400 kromanalyser.

De fyra analysmetoderna testades på prover tagna vid fyra företag där olika provtagnings- och analysproblem förväntades. Industrityperna och förväntade problem är följande:

Ytbehandling, upptagning av vätske aerosoler på membranfilter (dimma).

Metallurgisk industri, redoxreaktioner med andra metaller, rök (ovan ugn för tillverkning av ferrokrom).

Metallurgisk industri, redoxreaktioner, rök (tillverkning av rostfria produkter) vid ugn, pelletering av avgaser från ugn och pulverskärning av rostfritt stål.

Färgindustri, redoxreaktioner med andra metaller och organiska komponenter, damm vid satsning av pigment, damm av svårlösligt krom vid slipning av målad yta.

Totalt togs ca 500 st prov under fältmätningarna. De variabler som undersöktes vid fältförsöken är följande:

1. Provtagning
2. Lakning
3. Lagring
4. Analys.

RESULTATREDOVISNING

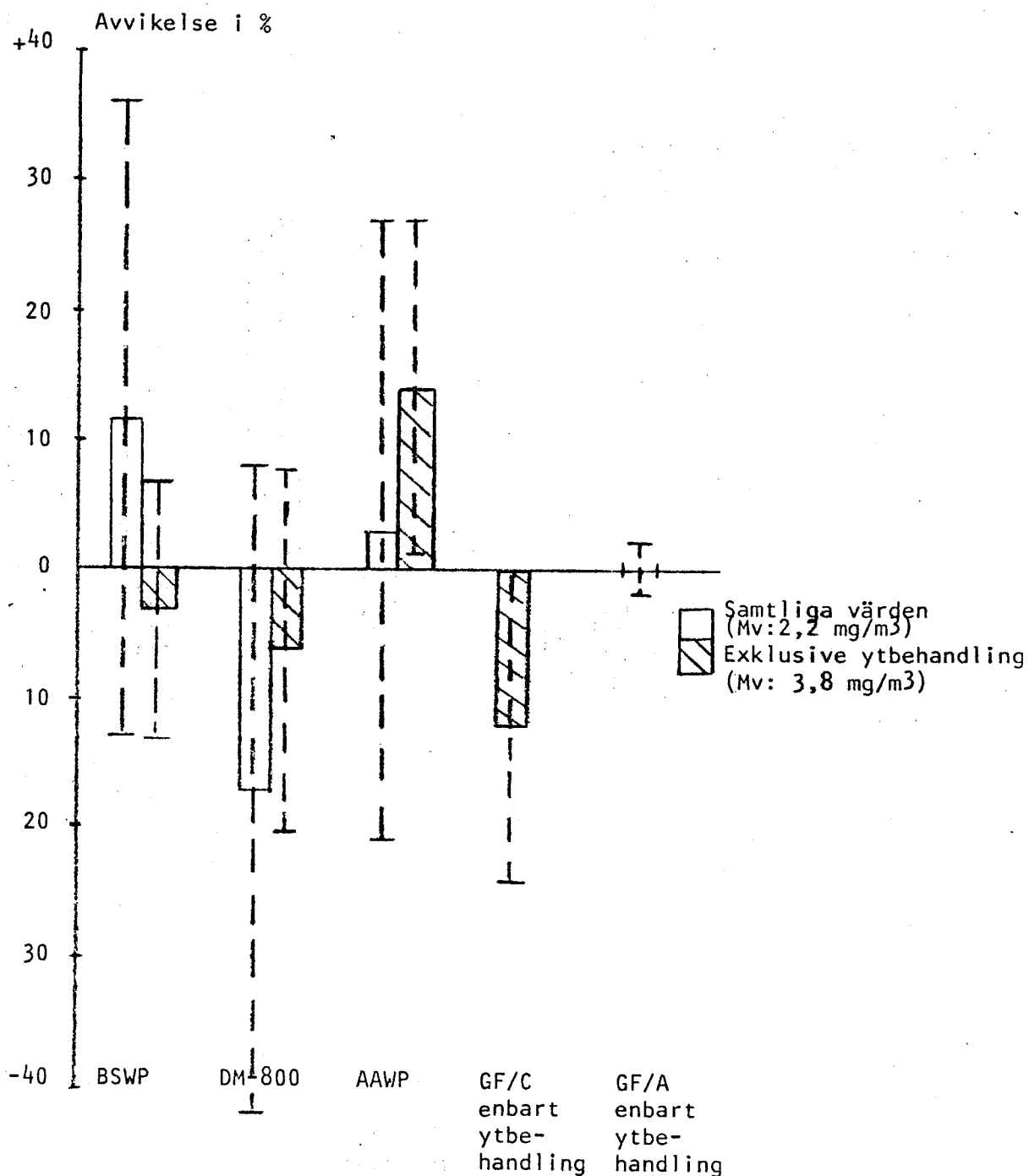
Provtagning

Vid denna undersökning jämfördes Millipore AAWP (cellulosaestrar) med Whatman GF/A (glasfiber), Whatman GF/C (glasfiber), Gelman DM-800 (huvudsakligen PVC), Millipore BSWP (PVC) och impinger. Testen gjordes med avseende på totaldamm och hexavalent krom med atomabsorption. På varje industri togs minst 24 st prov. Studerar man totaldamhalten

finner man högre värden för Millipore AAWP vid tre av de fyra industrierna. Vid ytbehandling blev totaldamnhalterna mycket låga (i storleksordningen 0,11 mg/m³), och därigenom osäkra.

Resultaten redovisas i diagram 1 nedan.

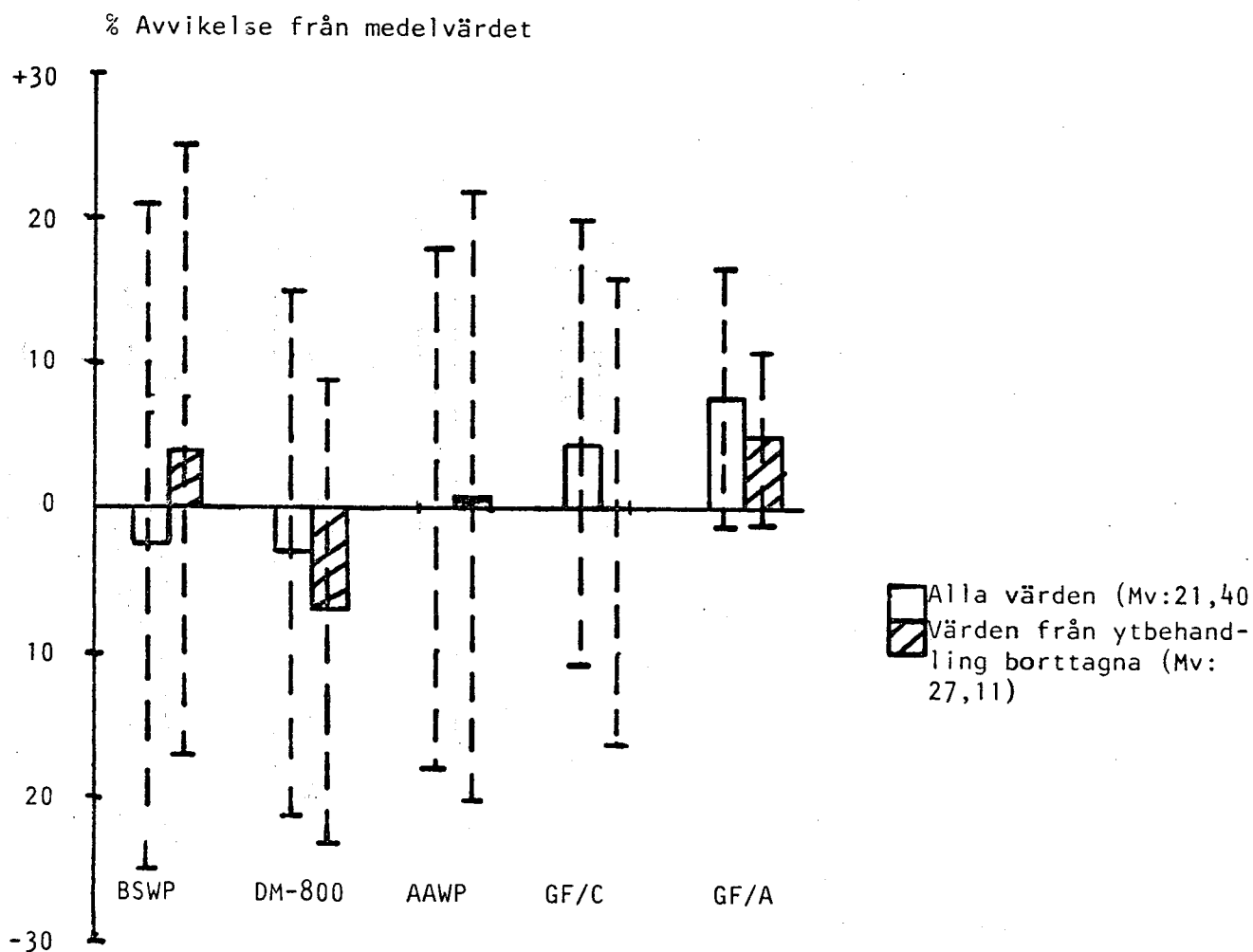
Diagram 1. Provtagning av totaldamm med olika filtermaterial. För olika filtermaterial redovisas i diagrammet avvikelser från mätningarnas medelvärde (3,8 mg/m³) samt spridningen.



Beträffande glasfiberfiltrens lägre värden, vid jämförelse med cellulosaeesterfiltret bedöms detta bero på att filtren är skörare. Vid filterhanteringen har man sannolikt förlorat glasfibrer.

Enligt analysen med avseende på hexavalent krom är glasfiberfiltret Whatman GF/A att föredra då detta gav betydligt högre värden än andra filter. Resultaten för de olika filterfabrikaten framgår av diagram 2 nedan. I samband med lakning av glasfiberfilterna GF/A och GF/C går dessa sönder. Detta innebär att före analysen måste lösningen filtreras. Detta filtreringssteg undviks om t ex PVC-filter eller cellulosafilter används. PVC-filter gav för kromsyradimma betydligt lägre värde än övriga filter. De lägre värdena kan bero på att längre lakningstid krävs. Alltför många impingerprov blev förstörda i samband med provtagningen och transporten till laboratoriet, för att en jämförelse skall kunna göras med membranfilterresultaten.

Diagram 2. Halt sexvärt krom enligt provtagning med olika filtermaterial. För respektive filtertyp redovisas avvikelser i % från mätningarnas medelvärde ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) samt spridningen.



Lakning

Lakningen utfördes vid sex olika pH (från pH 1 - pH 13) och med och utan EDTA. På avsatt damm testades, utbytet för olika lakningstider (15 min - 20 timmar)*, "återfynd" av sexvärt krom och inverkan av "svagt" oxidationsmedel (bromat). För varje industri togs minst 24 prov. Av de försök som utfördes framgår att val av lakningsförfarande är av större betydelse än val av filter och analysmetod.

I diagram 3 (se nästa sida) redovisas resultaten från lakning med olika pH. I diagrammet har resultat från pulver-skärning av rostfritt stål ej medtagits eftersom man ej fann sexvärt krom vid lakning under pH 13. Vid högre pH erhöles klart detekterbara halter. Resultaten tyder på att pH 12 är lämpligt. Vid pH under 7 erhöles alltid förluster. Vid pH över 12 finns det tendens till oxidation av krom från trevärt till sexvärt.

Vid den metallurgiska industri, där rostfritt stål tillverkades, reduceras sannolikt en stor del av den sexvärda kromen. Vid laboratorieförsök på avsatt damm konstaterades att tillsatt sexvärt krom förbrukades. Tillsats av EDTA blockerade ej reduktionen nämnvärt. Tillsats av ett oxidationsmedel (bromat) med oxidationstal nära kromatet påverkade halten sexvärt krom något. Enligt gjorda försök kan bromat oxidera trevärt krom till sexvärt. Förfarandet med tillsats av bromat kan således ej rekommenderas förrän ytterligare tester utförts. Tills vidare rekommenderas för denna typ av industri lakning vid pH 12.

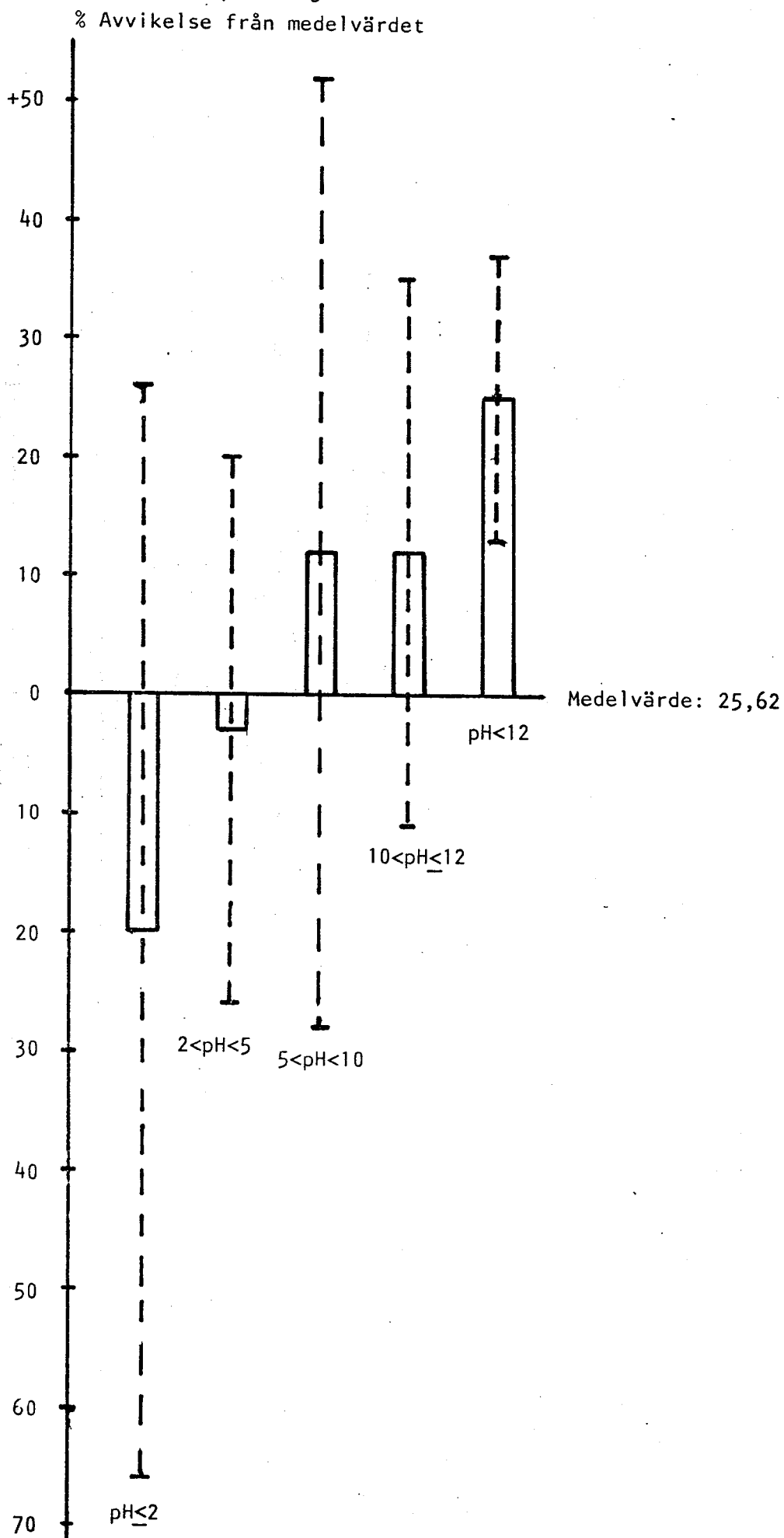
Försöken med EDTA-tillsats gav positiva resultat vid laboratorieförsök bl a där man hade sexvärt krom i lösning och efter tillsats av EDTA tillsatte något reduktionsmedel t ex tvåvärt järn. Motsvarande resultat erhöles ej för de metallurgiska industrierna. Proverna tagna inom färgindustrin krävde längre lakningstid (1 timme). Föreslagna lakningsförfaranden för de olika industrierna finns sammanställda i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderade lakningsförfaranden.

Industri	pH	EDTA-tillsats	Lakningstid
Ytbehandling	12	Nej	<1 timme
Metallurgisk industri	12	Nej	<15 min
Färgindustri	12	Ja	>1 timme

Anm. * Gäller ej ytbehandlingsföretaget.

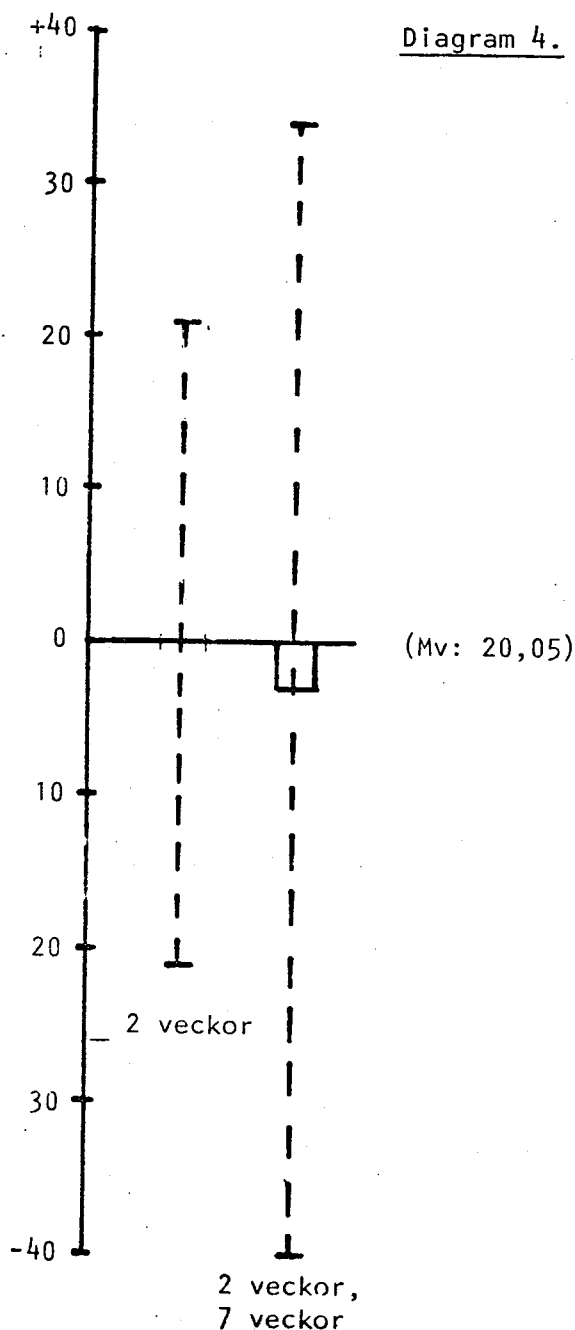
Diagram 3. Laknig vid olika pH. I diagrammet redovisas avvikelser för olika pH i % av medelvärdet för samtliga resultat ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) samt spridningen.



Lagring

Den tredje variabeln som undersöktes var lagringstiden. Filterprov skulle analyseras efter ca 3, 7 och 14 dygn. Denna uppläggning kunde ej fullföljas eftersom man inom en fjortondagars period ej erhöll signifikanta skillnader. Den senare delen av projektet utfördes med uppdelning i två olika lagringstider ≤ 2 veckor och >2 men <7 veckor. Resultatet från denna uppdelning redovisas i diagram 5 nedan. Proverna från ytbehandlingen är i detta försök samtliga analyserade inom 15 dagar. Proverna var tagna med glasfiberfilter och PVC-filter. De undersökta filtermaterialen påverkar ej kromhalten. Eventuellt bör försöken upprepas med längre lagringstid för ytbehandlingsprover och upprepas med cellulosaeesterfilter. Antalet prov var minst 24 st/industri.

% Avvikelse från medelvärdet



Analys

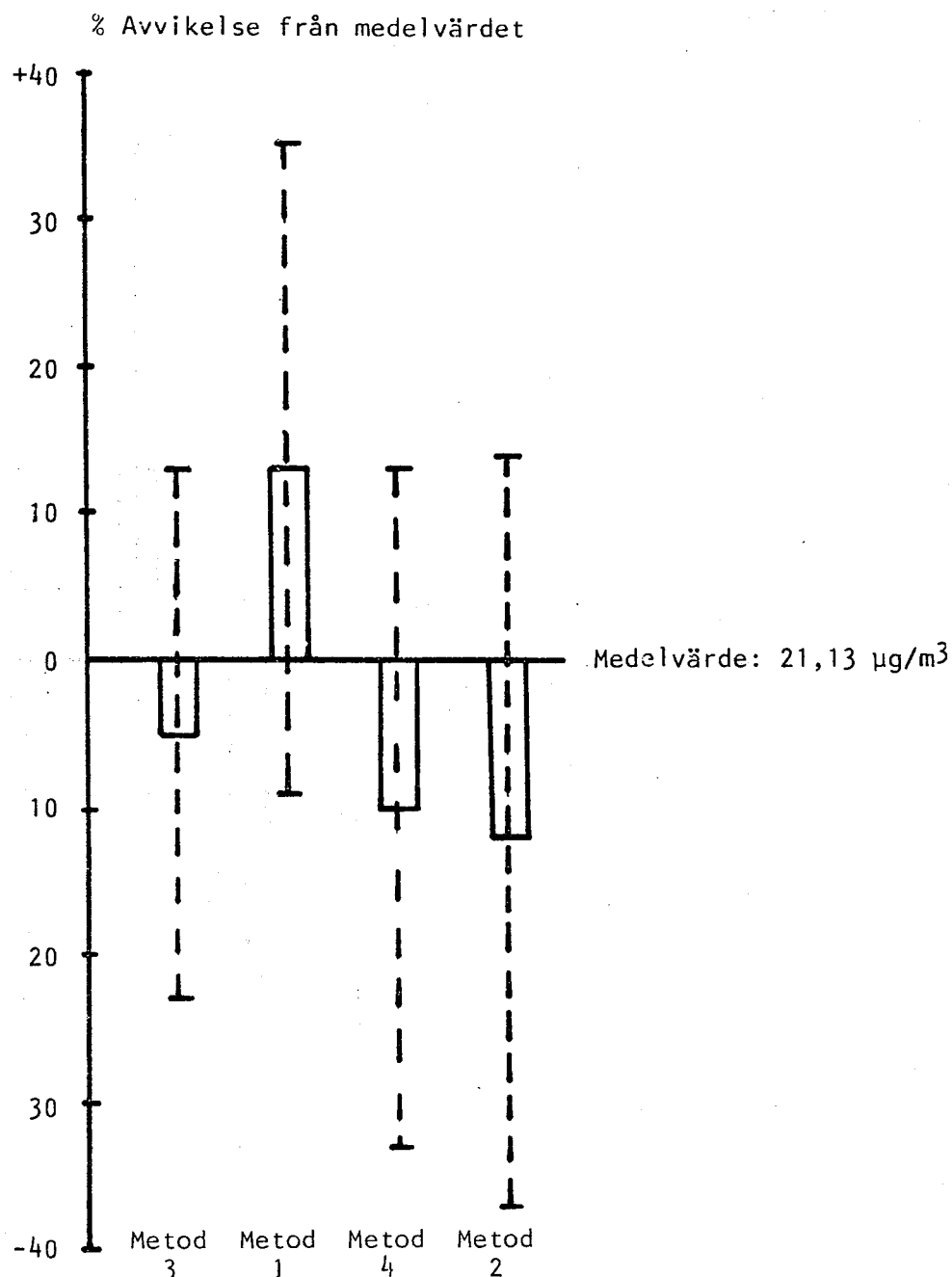
De analysmetoder som studerats är:

1. Atomabsorption. Efter lakning justeras pH till ca 3. Zephiramin tillsättes först och därefter metylisobutylketon. Provet skakas varvid det sexvärda kromatet överförs till ketonfasen. Denna analyseras slutligen genom atomabsorption.
2. Atomabsorption. Metoden snarlik 1, men skiljer sig på tre punkter, dels justeras pH till 4, dels i stället för zephiramin används natriumdetylditiokarbamat (DEDTC) och slutligen sker analysen med atomabsorption med grafitugn. Det sistnämnda för att erhålla acceptabel reproducerbarhet. Enligt litteraturreferens (2) skall dock grafitugn ej behövas.
- 3,4. Kolorimetrisk metod. PH justeras till ca 3 och difenylkarbazid tillsättes. Det därvid bildade färgade komplexet bestäms kolorimetriskt vid 540 nm (3). I laboratorimetoden används en kolorimeter. I fältmetoden används en sk komparator där provets färg jämföres med färgade glasskivor (4).

Resultaten redovisas i diagram 5 på nästa sida.

Proverna till analys med atomabsorption var tagna med PVC-filter typ DM-800 och proverna till difenylkarbazidmetoden var tagna med PVC-filter typ BSWP. Enligt tabell 2 gav DM-800 i genomsnitt 3% lägre värden än BSWP. De i diagram 5 redovisade värdena för atomabsorption bör därför räknas upp med motsvarande värde. Av resultaten framgår att samtliga analysmetoder gav värden av samma storleksordning. Zephiraminmetoden gav dock ett högre värde än övriga metoder. Difenylkarbazidmetoderna är lättare att utföra och kräver ej tillgång till laboratorium, varför dessa rekommenderas som fältmetod när snabba resultat krävs.

Diagram 5. Halten hexavalent krom enligt olika analysmetoder. I diagrammet redovisas för varje analysmetod den genomsnittliga avvikelsen i % från medelvärdet av samtliga i försöket tagna prov.



De använda analysmetoderna finns beskrivna i följande litteratur:

1. Kazumi, F m fl: The atomic-absorption spectrophotometric determination of micro amounts of chromium(VI) by using solvent extraction of chromium(VI) with Zephiramin. Japan Analyst 23(2), 187-192, 1974. (Anal. Abst. 28(4), 4B 127, 1975)
2. Yanagisawa, M m fl: Atomic-absorption spectrometry of traces of tri- and hexavalent chromium. Microchimica Acta, 475-480, 1973.

3. Blomquist, G: Analys och provtagning av sexvärt krom. 1. Undersökning av difenylkarbazidmetoden. Arbetarskyddsstyrelsens Undersökningsrapport 1977:32, Arbetsmedicinska filialen i Umeå. Umeå 1977.
4. Arbetarskyddsstyrelsens meddelanden 1977:20. Stockholm nov 1977.

Arbetet kommer, tillsammans med tidigare redovisat arbete (delrapport 1), att sammanställas i en undersökningsrapport från aerosolsektionen.

Atomabs-metod för bestämning av sex-värt krom i dammprov

Krom i sexvärd form anses vara allergiframkallande och ev också cancerframkallande. Därför är det av betydelse att kunna bestämma mängden sexvärt krom i dammprov innehållande krom av olika valenstal. Atomabsmetoderna är störningsfria och har hög känslighet, men de kan ej skilja på metallens olika valensstadier. För att kunna skilja på kroms olika valensstadier i ett dammprov har vi gjort försök med en metod som går ut på att jonparsextrahera sexvärt krom med "Zephiramin" (benzyl-dimethyl-tetradecyl-ammoniumklorid) och metyl-isobutylketon. Eftersom 2-värt järn kan finnas med i dammprovet och reducera kromatet vid kontakt med vatten, så var tanken den att laka provet vid alkaliskt pH med tillsats av EDTA. EDTA skulle komplexbinda järnet och förhindra att det reducerade kromatet. Vid alkaliskt pH har kromat dessutom mindre benägenhet att reduceras. Efter lakningen skulle pH sänkas med buffert och extr. ske.

Etraktionen är pH-beroende. Intervallet 1-4 kan användas, men vi har valt att arbeta vid pH 3, då vid lägre pH risken ökar för att kromatet reduceras. I bästa fall extraheras ca 97 % av kromatet över till ketonfasen.

Val av buffert var ej okritiskt. Citrat gick ej att använda, då det tycks komplexbinda kromat, så att extraktionsgraden sjunker. F talat är också olämpligt, eftersom förstoffaren i atomabs-apparaten sätts igen.

Acetat-saltsyra-buffert visade sig fungera relativt bra.

För att se om acetat-konc påverkade extraktionsgraden gjordes ett försök med olika mängd ättiksyra i bufferten. Det visar sig att hög koncentration av acetatjonen kan försämra extr.utbytet till nära nog noll.

I praktiken gick extraktionen till så, att ca 30 ml lakvätska från provet extraherades med 7 ml MIBK i 2 min. De lab.försök vi gjorde visade goda resultat. Tyvärr blir extraktionsutbytet sämre med EDTA närvarande, men det kan kompenseras genom att standardproverna behandlas på samma sätt som proverna.

De försök som gjordes på verkliga prover från metallurgisk industri gav delvis andra resultat.

Även till proverna tillsatt kromat reducerades genast vid kontakt med bufferten. Det kan bero på att andra starkt reducerande ämnen än järn förekom i proverna. För att skydda kromat mot dessa andra reducerande ämnen gjordes försök med tillsats av bromat, som har ungefär samma red-ox-potential som kromat. Det visade sig ge ett relativt gott skydd mot reduktion, men samtidigt oxiderades en del närvarande trevärt krom till kromat.

När nu kromatet i det här dammet reduceras så snabbt vid kontakt med vatten, kan man kanske fråga sig om det är rätt att till varje pris försöka frysa det red-ox-tillstånd som föreligger i det torra dammet. När detta damm kommer in i lungan, så torde kromatet ögonblickligen reduceras vid kontakt med fuktigheten till trevärt krom, innan det hunnit få kontakt med vävnaden.

Prov bestående av slipdamm från kromathaltig färg gav högre kromathalt ju längre som provet lakades vid pH 12 med EDTA. Det tyder på att pigmentet är inkapslat i färgens övriga komponenter, så det kan ta lång tid (\sim 24 tim) att laka ut allt kromat. Extr.utbytet blir lägre ju längre som provet förvaras vid pH 3. Extr. bör ske så snabbt som möjligt sedan provets pH sänkts till 3. Om samma minskning av utbytet sker vid lakningen vid pH 12 med EDTA har ej undersökts men bör göras.

Östen Einarsson

Lennart Lundgren

X-RAY MICROANALYSIS

David G. Nicholson

Energy dispersive X-ray analysis is a powerful analytical technique developed recently for carrying out nondestructive simultaneous multielement analyses for all elements from sodium to uranium. The technique is especially useful when coupled to an electron microscope because it provides the opportunity for carrying out microanalyses over very small areas. Detection limits are routinely 10^{-16} - 10^{-8} g of an element.

The heart of the energy dispersive x-ray spectrometer is a Si(Li) semiconductor detector which has the ability to sort out the different energies contained in the incident X-radiation. These energies are characteristic of the different elements present. The resulting energy spectrum is outputted on a multichannel analyser.

It is no exaggeration to state that the combination electron-microscope-X-ray spectrometer is indispensable in studies on microbiological systems. It opens up new possibilities for research. The areas analysed can be extremely small and one can distinguish between elemental analyses of small areas i.e. less than 2000Å diameter using conventional transmission

techniques and elemental analyses of microareas i.e. down to a diameter of 100Å using a scanning transmission electron microscope.

Applications of the electron microscope-X-ray microanalyser to studies on biological materials are:

- (i) analysis of naturally occurring elements in e.g. electrolytes and enzyme co-factors
- (ii) analysis of elements present in connection with pathological conditions. These may be "normal" elements in extremely high concentrations or elements such as Pb and Mg which are not normally found in the organism.
- (iii) localising elements originally added to the cell or organism as "probes" for certain chemical reactions.

Very little has been reported in the case of chromium chemistry using this method. Examples of the type of work which can be done are those reported by

"X-Ray Microanalytical Studies of Lead-implanted Rat Brains. T. Shirabe and A. Hirano, Acta Neuropathologica 40 189 (1977)

and "Identification of Stainless Steel Welding Fume Particulates in Human Lung....". L.E. Stettler et al. Am.Ind.Hyg. Assoc. J. 38, 76 (1977).



TABEL 1 : Analyse af Cr^{+6}/Cr^{+3} i afhængighed af matrix, opberedning og analysemetode

Mrk.	Prøvesammensætning	Opberedning	Analyseresultater					
			Tilsat		Atom-absorption		s-diphenyl-carbazid	
	PbCrO ₄ CaCr ₂ O ₇ ZnCrO ₄ K ₂ Cr ₂ O ₇ Fe ₃ O ₄ CrCl ₃ Seronorm	Kogning H ₂ O " 0,5 n H ₂ SO ₄ " NaA buffer pH 4 " 7,5% Na ₂ CO ₃ Smeltn. m. " Udrynstn. NaA buffer pH 4	mg Cr ⁺⁶	mg Cr ⁺³	mg Cr	%	mg Cr ⁺⁶	%
1	x	x	8,1		0,72	9	0,83	10
2	x	x	8,4		0,06	1	0,06	1
3	x	x	8,3	55,4	50,0	78		
4	x	x	9,6	64,2	57,0	77		
5	x	x	8,7		8,5	98	6,4	74
6	x	x	9,9		9,5	96	0,1	1
7	x	x	8,1	59,0	65,0	97		
8	x	x	8,4	74,2	81,0	98		
9	x	x	8,4		0,7	8	0,8	10
10	x	x	8,8		0,06	1	0,006	0
11	x	x	9,7		9,4	97	9,9	102
12	x	x	7,9		5,0	63	5,3	67
13	x	x	9,1	49,7	8,1	89		
14	x	x	9,2	41,3	5,9	64		
15	x	x	11,8		12,0	102		
16	x	x	6,85		6,25	91		
17	x	x	3,8		0,4	10	0,39	10
18	x	x	15,5		15,5	100		
19	x	x	14,5		15,3	106		
20	x	x	14,0		12,0	86		
21	x	x	12,5		12,5	100		
22	x	x	12,3		12,0	98		
23	x	x	12,5		9,4	75		
24	x	x	12,5	58,8	12,5	100		
25	x	x	11,8	73,2	5,1	43		
26	x	x	17,6		17,4	99		
27	x	x	18,2		16,7	92		
28	x	x	17,4	35,6	49,0	92		
29	x	x	17,4		17,6	101		
30	x	x	17,0		15,0	88		
31	x	x	18,7		16,0	86		
32	x	x	18,3	86,0	12,0	66		

Kopia ur manuskript under utarbetande: Determination of Chromium in Urine
by Atomic Absorption Spectrometry with Electrothermal Atomization.

Olof Vesterberg and Gun Nise

MATERIAL AND METHODS

Urinary samples were from welders and people no known occupational exposure to chromium. As a preservative NaN_3 was added to the polyethylene bottles for collection of urine to obtain a final concentration of about 0.1 % (w/v). The samples were stored at -20°C before analysis.

Chemicals: Chromium standard containing 1 mg/ml in HNO_3 1 mol/liter (BDH, Poole, England) was diluted in HNO_3 0.01 mol/liter upon use. Nitric acid Suprapure 85 % (w/v), was from Merck, Darmstadt, Germany. Water was distilled and deionized.

INSTRUMENTATION

An atomic absorption spectrophotometer model AA-6 (Varian Tectron, Melbourne, Australia) with a carbon rod CRA-63 and with a workhead model 90, background corrector, as well as a temperature control unit according to Lundgren (), which measures the temperature of the carbon rod with a photodiode, ^{x)} was used. Other details and instrument settings are given in Table 1.

A recorder Model TE 220/2 (Tekman Electronics Ltd, Oxfordshire, England) with a full scale deflection response time of less than 0.3 seconds was used. The recorder was modified so that when no atomizing signal was expected it could be shortcircuited.

The electronic signals were also evaluated by use of a Peak Reader Module (PRM 6; LL-Electronic, Umeå, Sweden) which gives a digital readout of the absorbance and integrated area of each peak.

When many samples were to be analyzed an Automatic Sample Dispenser ASD-53 (Varian) was used.

The instrument was modified by changing the damping of the output signal from 0.35 to 50 ms to obtain a fast response (). This increased the range of absorbance having linear response.

ANALYTICAL PROCEDURES

Testtubes of polystyrene (Haeger Plastics, Stallarholmen, Sweden) and of polystyrol (Nunc Roskilde, Danmark) were washed in metal free water containing RBS-25 (Chem. Prod., Brussels, Belgium) and then thoroughly rinsed in metalfree water before use.

After addition of 0.10 ml of nitric acid to 10.0 ml of urine and thorough mixing the test tubes were allowed to stand for at least one hour before analyses. The method of standard addition was used. For analysis 5.0 μ l samples were pipetted either manuel with a Micro-pipette (Oxford Lab. Int. Corp. Ireland) with disposable teflon tube tips or by using the Automatic Sample Dispenser. Of each solution three pipettings were made. In order to get the best reproducibility threaded carbon tubes were used. Urine samples high in chromium were diluted with HNO_3 0.01 mol/l before analysis. Either the peak heights of the recorded signal or the peak absorbances from the PRM-6 were used for calculating chromium content in the urine samples.

Table 1

Instrument settings for determination of chromium in urine

Graphite atomizer:

Dry sequence	100 ^o	35 s		
Ash "	1050 ^o x)	40 s	Ramp rate	0.5 v/s x)
Atomize "	2500 ^o	3.5 s	Heating rate	10 V
Inert gas	Nitrogen with 10 % Hydrogen			

Spectrophotometer:

Operation mode:	corrected absorbance
Metal lamp (Varian)	4 mA
Hydrogen lamp (Varian)	8.5 arbitrary units
Photomultiplier	435
SBW	0.5 nn
Slit height	5 mm
Wave length	357.9 nm

x) Settings of the TCH-unit: ramprate 0.5v/s corresponds to a high heating rate of the tube during ashing, while during atomize sequence maximum heating rate is used.

ERFARENHETER FRÅN UNDERSÖKNING RÖRANDE ARBETARE
I FERRO-KROM-INDUSTRIN

R. Rylander och G. Axelsson

En kohortstudie över anställda i en ferrokromindustri i Trollhättan har utförts i avsikt att belysa sambandet mellan kromexponering och tumörmortalitet.

Materialet utgöres av 1 876 män som arbetat minst 1 år vid företaget under åren 1930 - 1975 samt befann sig i livet 1/1 1951. Arbetarna indelades efter 4 olika exponeringsnivåer. Vid de olika nivåerna bedömdes andelen 6-värd krom vara ca 10% av mängden 3-värd.

Primär dödsorsak bestämdes med hjälp av kopia på dödsbevis från Statistiska centralbyrån. Förväntat antal dödsfall grundas på mortaliteten i Älvsborgs län för åren 1951 - 1975.

Resultat:

Totala antalet funna dödsfall överensstämmer väl med det förväntade: 380 mot 382,3. För cirkulationssjukdomar och skador genom yttre våld och förgiftning ligger det observerade värdet över det förväntade bland arbetare anställda <5 år. (46 mot 29,3 resp 26 mot 9,9.). Antalet observerade fall av tumörer ligger något under det förväntade (70 mot 76,7.). Intet läge visar någon övermortalitet. Totalt erhöles 5 fall av tumörer i luftstrupe, luftrör, lunga och lungsäck mot förväntade 7,2. Då de anställda indelas efter arbetsplatskategori finner man ett större antal fall av tumörer än förväntat bland underhållsarbetare anställda < 15 år. 11 fall observerades mot förväntade 4,7. Intet speciellt läge överväger. Antalet dödsfall i tumörer relaterat till totala antalet dödsfall är 32,1% för underhållsarbetare medan värdet är 16,5 för ugnsarbetare, 14,5 för anställda inom transport, metallkross och malverk medan oexponerad personal visar 19,2%. Utöver kohorten på 1 876 personer finns uppgifter om dödsorsak från kyrkböcker på 56 personer som avlidit under perioden 1931 - 1950. Om dessa uppgifter jämförs med kyrkboksuppgifter över de 380 dödsfallen i kohorten finner man att andelen respirationstumörer under perioden 1931 - 50 var 11% av alla dödsfall medan motsvarande siffra 1951 - 75 var 2%. Totala andelen tumörer var 25% resp 17%. Andelen respirationstumörer av total antalet tumörer sjönk från 43% till 14%.

HVILKE Cr-FORBINDELSER ER KREFTFREMKALLENDE?

S. Langård, Telemark Sentralsjukehus, Porsgrunn.

Det har i 30-40 år vært alment akseptert at en del seks-verdige kromforbindelser kan forårsake kreft-utvikling i luftveiene hos personer som har vært eksponert for disse forbindelsene i mange år. På bakgrunn av epidemiologiske undersøkelser har det vært antatt at enkelte kromater er mer karsinogene enn andre; kalsium-kromat er antatt å være en av de mest karsinogene. Flere av de epidemiologiske undersøkelsene som har vært foretatt, har antydnet at tungtløselige kromater er kreftfremkallende, mens det av flere har vært antydnet at vannløselige kromater ikke skal være kreftfremkallende.

Denne vurdering ble også lagt til grunn da NIOSH i 1975 kom med sine siste anbefalinger om grenseverdier for kromatkonsentrasjoner i arbeidsatmosfæren.

Når en går gjennom litteraturen nøye, ser det ut til at denne differensieringen mellom kreftfremkallende- og ikke kreftfremkallende seks-verdige kromforbindelser i hovedsak grunner seg på de epidemiologiske studier som har vært gjennomført og som gir informasjon om overhyppighet av luftveis-kreft ved langvarig eksposisjon for tungtløselige kromater. Det er bare et fåtall publikasjoner som peker i retning av at vannløselige kromater kan være kreftfremkallende.

Det faktum at de fleste publikasjoner som berører overhyppighet av luftveis-kreft ved kromeksposisjon dreier seg om tungtløselige kromforbindelser, viser imidlertid ikke at de lettløselige kromatene i k k e er kreftfremkallende. Heller ingen dyreforsøk som har vært utført gir noen sikker indikasjon om at det skal være noen forskjell i karsinogenitet mellom tungtløselige og lettløselige kromater.

Ut fra en teoretisk vurdering synes det heller ikke sannsynlig at det skal være noen slik forskjell mellom lettløselige og tungtløselige kromater; snarere tvert imot. Dersom en går ut fra at det er somatiske mutasjoner som er utgangspunktet for kromat-indusert kreft, synes det ikke sannsynlig at løseligheten av det aktuelle kromat skal være av vesentlig betydning for kreft-induksjonen. Teoretisk sett er det da tilstrekkelig for at en kreftcelle skal kunne utvikle seg, at ett kromat-molekyl (evt. ett krom-atom) bindes til cellekjerneproteinene. Da løseligheten av den enkelte seks-verdige kromforbindelse egentlig bare er bestemmende for hvor mange molekyler som skal trenge inn i den enkelte cellen, synes det ikke sannsynlig at løseligheten skal være bestemmende for hvorvidt det enkelte kromat-molekyl (krom-atom) skal kunne binde seg til kjerne-proteinene eller ikke.

Et annet problem er imidlertid at seks-verdige kromforbindelser ikke har evnen til å binde seg til proteiner og dermed heller ikke til kjerneproteiner. For at krom-binding til kjerneproteiner i det hele tatt skal være mulig, må krom-atomet (kromat-molekylet) presenteres for kjerneproteinet i tre-verdig form. Umiddelbart synes det derfor noe selvmotsigende at kun seks-verdige kromforbindelser skal være kreftfremkallende. Denne "selvmotsigelse" har en relativt enkel forklaring: Tre-verdige kromforbindelser (kationer) kan ikke passere cellemembranen (uten ved fagocytose) og kan derfor ganske enkelt ikke være kreftfremkallende, sett ut fra et praktisk synspunkt. De seks-verdige forbindelsene trenger imidlertid lett gjennom cellemembraner og inn i cytoplasma. Av flere undersøkere har det vært antydning at kromatene reduseres til tre-verdig form i det de passerer cellemembranen. Dette synes imidlertid ikke å være riktig. I det senere har det vært presentert flere undersøkelser som indikerer at reduksjonen fra seks-verdig til tre-verdig form foregår på forskjellige nivåer inne i cellen. - På denne måten synes det helt opplagt at kun seks-verdige kromforbindelser kan være kreftfremkallende.

Pr. i dag synes det riktig å betrakte alle seks-verdige kromforbindelser som kreftfremkallende, selv om det ennå ikke har vært vist at alle kromatene har en slik virkning. Sett ut fra et praktisk synspunkt er det pr. i dag ikke holdepunkt for at tre-verdige kromforbindelser kan være kreftfremkallende, dog med forbehold om at tre-verdige forbindelser i partikulær form muligens kan forårsake "fremmedlegeme-kreft".

Langård, S. and Norseth, T. (1975). A cohort study of bronchial carcinomas in workers producing chromate pigments. *Brit. J. Ind. Med.* 32, 62-65.

Petrilli, F.L. and De Flora, S. (1977). Toxicity and mutagenicity of hexavalent chromium on salmonella typhimurium. *Appl. Environ. Microbiol.* 33, 805-809.

MEDISINSK/YRKESHYGIENISK KONTROLL AV KROMEKSPONERTE

av Tor Norseth

Yrkeshygienisk institutt, Oslo

Når det gjelder medisinsk/yrkeshygienisk kontroll av en risikogruppe av arbeidstakere, må en først ha klart for seg kontrollens hensikt. Det er åpenbart at de metoder som benyttes ikke kan være de samme dersom målet er å beskytte kromeksponerte mot performasjon av neseskilleveggen, sammenlignet med en beskyttelse mot lungekreft, eller for eksempel for å hindre kromallergier med hudmanifestasjoner.

Jeg har tolket min oppgave her til å innlede til en diskusjon omkring kontroll med den hensikt å minimalisere, eller få et inntrykk av størrelsen på en kreftrisiko. I dette tilfelle spesifikt lungekreft. Jeg vil ikke omtale medisinsk/klinisk kontroll, idet noen slike kontrollmuligheter, med forebyggende og/eller prognostiske konsekvenser, så vidt jeg ser i dag, ikke er dokumentert. Her ved har jeg i grunnen både avvist og behandlet dette problem.

La oss så gå over til den kjemiske kontroll. Dette er igjen nødvendig for en klargjøring av begreper. Det er ikke en miljøkontroll jeg skal omtale, men hvorvidt vi er i stand til ved analyse av miljøet, eller ved å benytte de såkalte biologiske prøver, å uttale noe om den enkeltes helserisiko. Vi er også interessert i den helserisiko, som den eksponerte gruppe måtte være utsatt for.

Dersom kjemiske analyser fra arbeidsmiljøet, eller en såkalt biologisk prøve, oftest blod eller urin, skal kunne

benyttes i en gradert helserisikovurdering av den art vi her ønsker, er det visse toksikokinetiske og toksikodynamiske betingelser som må være til stede. La oss analysere kromeksponeringen ut fra disse betingelser med utgangspunkt i de publikasjoner som er tilgjengelige.

Den grunnleggende betingelse for at en prøve av denne art skal kunne benyttes i en risikovurdering er at variasjoner i den målte parameter følges av systematiske og reproduerbare variasjoner i registrerte tilfeller av effekt. Det som kreves er en samvariasjon, ikke nødvendigvis en årsakssammenheng. Dette er spesielt viktig når det gjelder vurderingen av kjemisk betinget kreft, idet sykdomsutviklingen her må antas å være en 2 eller flertrinnsprosess hvor en risikoindikator kan tenkes knyttet både til det første, eller til senere trinn i prosessen. Når det gjelder kjemisk betinget kreft må en også huske på at sykdommens grad, eller om en vil sykdommens kliniske konsekvenser ikke er knyttet til induksjonsprosessen, til det vi vanligvis kaller årsaken. De kliniske konsekvenser er knyttet til senere trinn i prosessen, trinn som vi bare har dårlig kjennskap til. Praksis viser imidlertid at for mange kreftsykdommer vil et økende antall induksjoner føre til et økende antall sykdomstilfeller. Det økende antall induksjoner kan også være et resultat av nedsatt reparasjon av "spontane" induksjoner. Det ser altså ut som om de senere trinn i prosessen er så like fra individ til individ for de flestes vedkommende at økende mengde av den induserende substans fører til økt respons - dvs. et økende antall av sykdomstilfeller. En faktor av betydning er også at en rekke induserende substanser kan opptre som promotorer og/eller cocarsinogener, uten at vi vet om kromforbindelser har denne effekt.

På bakgrunn av dagens kunnskapsnivå når det gjelder kreft framkalt av krom eller kromforbindelser tillater vi oss å postulere

at risikoen for kreft øker med mengden 6-verdig krom deponert i luftveiens slimhinner, selv om vi altså ikke har vist med sikkerhet at det er slik.

Vi er da i vårt kontrollarbeid ute etter en indikator på denne mengde i den praktiske industrielle situasjon. Den ideelle løsning er naturligvis en direkte analyse av den mengde 6-verdig krom som deponeres på slimhinene. Dette er ikke mulig, hva er så alternativene?

Vi har tilsynelatende en rekke muligheter:

1. Analyse av 6-verdig krom ved bærbare pumper i arbeidsatmosfære.
2. Tilsvarende analyse av totalkrom i arbeidsatmosfære forutsatt kjent fordeling av de forskjellige kromforbindelser
3. Analyse av krom i blod evt. i plasma/blodlegemer separat.
4. Analyse av krom i urin

Når det gjelder blod og urinanalyser kommer ikke differensiering mellom kromater og andre kromforbindelser på tale idet kromater raskt i organismen omdannes til 3 verdige kromforbindelser.

Vi kjenner i dag ikke forholdet mellom krom i blod og 6-verdig krom som deponeres på luftveiseepitelet, heller ikke tilsvarende forhold mellom urin og epitel. Under spesifiserte betingelser med hensyn til tid etter eksponeringen og hvilke kromforbindelser eksponeringen omfatter synes det å være korrelasjon mellom eksponering og krom i blod og urin, rimeligvis mellom krom i blod og urin.

Denne samvariasjon er ikke gyldig i et tilfeldig valgt tilfelle på grunn av varierende absorpsjon for forskjellige kromforbindelser og flere kompartments for krom i blod selv om

eksponeringen bare omfatter en enkel forbindelse. Ved analyse av plasma og blodlegemer separat vil en kunne vurdere de 2 kompartments separat, og ved kinetiske studier kan muligens også utskillelsen i urinen fra de forskjellige kompartments karakteriseres. Det synes som om utskillelsen kort tid etter eksponeringen er et uttrykk for plasmabundet krom etter opptak av kromat.

Med dette utgangspunkt synes det mest rimelig å anbefale følgende doseindikator for kromeksponering:

1. Mengde 6-verdig krom i inspirasjonsluft
2. Mengde krom i plasma kort tid etter eksponering
3. Urinutskillelse kort tid etter eksponering

Pkt. 2 og 3 forutsetter kjennskap til støvets sammensetning med hensyn til de forskjellige kromforbindelser.

Selv om vi i dag muligens kan komme fram til en brukbar doseindikator for risikovurderingen, kan vi i dag ikke gjøre noen reell vurdering av risikograd.

Vi har i dag intet materiale for å sette opp en dose-respons-sammenheng. Vi kan ikke etablere noen yrkeshygienisk grenseverdi for kromateksponering dersom målet er å nå fram til en akseptabel risiko for lungekreft framkalt ved kromatpåvirkning. Det beste vi kan gjøre er å registrere doser til senere bruk i en eventuell risikovurdering - deretter, naturligvis, minimalisere eksponeringen.

Dette betyr i den praktiske situasjon på arbeidsplassen at vi i den sammenheng ikke bare er interessert i graden av eksponering, men er interessert i hvordan vi skal kunne oppdage den laveste eksponering - de biologiske prøver vil her komme til kort.

Minnesanteckningar från Nordiskt möte om kromanalyser och kromtoxikologi.

Förmiddagsprogrammet behandlade huvudsakligen analys av krom i damm. På eftermiddagen diskuterades kromets toxicologi samt biologiskt provtagning och analys av biologiska prover såsom urinprover och blodprover.

Vid bestämning av sexvärt krom i dammprover kan proverna delas upp i två typer.

1. Analys av "rena prover", d v s man kan från början avgöra i vilket valenstal kromet föreligger. Några sådana fall finner man inom lackeringsindustrin när man använder zinkkromat och blykromat som färgpigment. I detta fall finner man vid analys av slipdamm eller aerosoler som uppstår vid sprutlackering att kromet endast förekommer som sexvärt. Detta faktum gör att analysen kan utföras genom att provet upplöses och halten krom bestäms med atomabsorption. Man behöver således ej använda en metod som är specifik för Cr^{6+} för att bestämma mängden sexvärt krom. Vid elektrolytisk förkromning har vi samma situation, d v s vi har en "ren" kemisk miljö. Det innebär att i de flesta fall har vi endast krom i sexvärd form i badet. Man bör dock beakta att i vissa fall förekommer tillsats av socker till badet. Socker används vid igångkörning av baden för att reducera en del av det sexvärda kromet till trevärt. Det bildade trevärda kromet utgör emellertid endast ca 1% av den totala mängden krom i badet. Dessa tillsatser medför att dimman som bildas vid elektrolysen förutom sexvärt krom även kan innehålla trevärt krom. I sådana fall måste en metod som specifikt analyserar på sexvärt krom användas.

Vid symposiet presenterades två metoder för analys av sexvärt krom, den ena baserar sig på ett färgkomplex mellan difenylkarbazid och sexvärt krom och med den andra metoden bestäms mängden sexvärt krom med atomabsorption efter komplexbildning av det sexvärda kromet med zephiramin och extraktion med MIBK.

Då kromet förekommer endast i sexvärd form i badet kan provtagningen ske med cellulosaacetatfilter (eller liknande) varefter filtret upplöses och analyseras med atomabsorption.

2. Analys av komplexa prover.

Mera komplexa miljöer finner man vid svetsning av rostfritt stål.

I svetsröken som bildas vid svetsningen föreligger kromet huvudsakligen i sexvärd form. Men även i acetatbuffert eller 0,25 M svavelsyra svårlösta partiklar innehållande krom finns i svetsröken. Dessutom förekommer järn som tvåvärt och trevärt i svetsröken.

Då tvåvärt järn mycket snabbt reducerar sexvärt krom måste analysen ske så snabbt som möjligt efter upplösning av proverna. I annat fall riskerar man att det sexvärda kromet reduceras.

Då det sexvärda kromet i svetsrök förekommer i en redoxmiljö får längre lagring av filtren ej ske då det kan medföra reduktion av kromet på filtret.

Krom i urin.

Normalvärdena på krom i urin har de senaste åren minskat och efter den flamlösa teknikens intåg inom ASS har ännu lägre halter registrerats. Man räknar nu med normalvärde runt 1 μg Cr/100 ml urin.

En jämförelse mellan laboratorier i USA och Europa vad gäller analys av krom i urin gav resultat på mellan 2-3 μg Cr/100 ml urin för normalvärden.

En alldeles färsk rapport redovisade normalvärden på 0,6 μg /100 ml urin.

Vid en jämförelse mellan lågtemperaturinaskning före analys och inaskning direkt i grafitröret har skiftande halter på proverna erhållits. Brewers yeast innehållande krom visade ett mycket högre krominnehåll vid lågtemperaturinaskning före analysen än vid applicering av provet

direkt i röret på Atomabsorptionsspektrometern. Det visar att någon flyktig kromförening förmodligen bildas i jätten som försvinner vid högtemperaturinaskning. För att utröna om någon flyktig kromförening förekommer i urin, vilket skulle förklara de låga värdena diskuterades ett inter-nordiskt samarbete på krom i urin.

Normalprover och några typiska prover skall i utbytet sändas mellan de nordiska instituten. Proverna skall ej konserveras utan sändas som rena urinprover. Analysen skall utföras med lågtemperaturinaskning före analysen samt med vanlig inaskning i grafitröret på AAS. Den senare analysen kan även ske med annan metodik, d v s den som är rutin på laboratoriet.

Diskussionen rörande kromets kancerogenicitet handlade om huruvida det är någon skillnad på vattenlösligt och syralösligt sexvärt krom ur kancerogen synvinkel. Alla forskningsresultat som för närvarande föreligger visar ingen skillnad utan i båda fallen erhåller man sexvärt krom som är kancerogent.

Vid diskussionen rörande eventuella njurskador efterfrågades några kliniska fall på njurskador vid kromexposition. Några sådana undersökningar rapporterades inte. Däremot finns i litteraturen uppgifter på förhöjda kvävehalter i urin som författarna tolkar som en effekt av kromets inverkan på njurarna. Det synes klart att en hel del återstår att göra på den punkten och även hur kromet utsöndras.