

Ausgabe: April 2024
Stand: Dezember 2023

Chrom(III)oxid
(CAS-Nr.: 1308-38-9)

Mit nachstehender ausführlicher Begründung wurde im AGS vorgeschlagen, **Chrom(III)-oxid** in die „**Liste** von Stoffbeispielen, die unter den Geltungsbereich der **Allgemeinen Stoffgrenzwerte** fallen“ (Abschnitt 2.5 der TRGS 900) aufzunehmen.

Allerdings gilt der allgemeine Staubgrenzwert gemäß Abschnitt 2.5 der TRGS 900 sowohl für die **alveolengängige Fraktion als auch für die einatembare Fraktion**: „Für folgende Stoffe wird kein stoffspezifischer Arbeitsplatzgrenzwert aufgestellt, da dem AGS bisher keine [...] Erkenntnisse bekannt wurden.“, Abschnitt 2.5 Satz 1 der TRGS 900.

Für die **einatembare Fraktion** ist im Fall von Chrom(III)oxid jedoch ein IOELV der Richtlinie 2006/15/EG national umzusetzen. In Abschnitt 3 der TRGS 900 ist daher ein **stoffspezifischer AGW von 2 mg/m³** mit einem Ü-Faktor 1 (**E-Staub**) festgelegt. Der Überschreitungsfaktor bzw. die Spitzenbegrenzung 1(I) ist durch die EG-RL allerdings nicht vorgegeben

Nach weiterer Beratung wurde aus pragmatischen Gründen beschlossen, die Ergänzung von „Chrom(III)-oxid (A-Staub)“ in der Liste von Stoffbeispielen, die unter den Geltungsbereich des Allgemeinen Staubgrenzwertes fallen – Abschnitt 2.5 der TRGS 900 – nicht umzusetzen.

Begründung:

- Die Aufnahme von „Chrom(III)-oxid (A-Staub)“ in Abschnitt 2.5 kann in der Praxis zu dem Missverständnis führen, dass für die E-Staubfraktion von Chrom(III)-oxid auch der allgemeine E-Staubgrenzwert von 10 mg/m³ anzuwenden wäre.
- Für Stoffe, die unter den allgemeinen Staubgrenzwert fallen, darf eine Dichtekorrektur vorgenommen werden. Der AGW für die A-Staubfraktion von 1,25 mg/m³ gilt für Stäube mit einer Dichte von 2,5 g/cm³. Für Cr(III)-oxid dürfte eine Dichte von 5,2 g/cm³ berücksichtigt werden, was zu einem rechnerischen Grenzwert von 2,6 mg/m³ führen und damit über dem stoffspezifischen AGW für Cr(III)-oxid (E-Staubfraktion) liegen würde.
- Der Anteil der A-Staubfraktion kann nicht höher als die erfasste E-Staubfraktion sein. Ein AGW für Cr(III)-oxid für die A-Staubfraktion darf nicht höher als der AGW für Cr(III)-oxid für die E-Staubfraktion sein. Außerdem führt die Überwachung der A-Staubfraktion für Cr(III)-oxid nicht zu einer Erhöhung des Schutzniveaus und ist daher in der Praxis nicht notwendig.
- Eine Umsetzung als stoffspezifischer Eintrag für Cr(III)-oxid (A-Staub) in der TRGS 900 würde obligatorisch zu einem erhöhten analytischen Aufwand führen, da Cr(III)-oxid zusätzlich auch in der A-Fraktion bestimmt werden müsste.

Begründung für einen möglichen Eintrag von Chrom(III)oxid (A-Fraktion) in Abschnitt 2.5 Allgemeiner Staubgrenzwert der TRGS 900

AGW **Allgemeiner Staubgrenzwert (A-Staub)***

Überschreitungsfaktor -

Schwangerschaftsgruppe Y

Sensibilisierung -

Hautresorption -

Kommentierung

*Der Allgemeine Staubgrenzwert (ASGW) für den A-Staub liegt unter Berücksichtigung einer arbeitsplatztypischen Staubdichte von $2,5 \text{ g/cm}^3$ bei $1,25 \text{ mg/m}^3$.

1 Stoffcharakterisierung

In dieser Bewertung wird ein AGW für Chrom(III)oxid (schwerlöslich) abgeleitet. Für eine umfassende Darstellung verschiedener Chrom(III)verbindungen siehe WHO (2009) oder ATSDR (2012).

In Nahrungsergänzungsmitteln werden dreiwertige Chromverbindungen eingesetzt, wie Chrom(III)chlorid und Chrom(III)sulfat, die in der EG-Richtlinie 2002/46/EG gelistet sind. Daneben werden auch organische Chromverbindungen, wie z.B. Chromzitat, Chrompicolinat und Chromnicotinat eingesetzt (BfR, 2004; EFSA, 2014b).

1.1 Stoffidentität

Stoffname:	Chrom(III)-oxid
Summenformel:	Cr_2O_3
Molekulargewicht (g/Mol):	151,99
CAS-Nr.:	1308-38-9
Schmelzpunkt (°C):	2435
Wasserlöslichkeit (mg/L):	unlöslich

Quelle: (Greim, 2009; Hedberg et al., 2010)

1.2 Einstufung

CLP –Verordnung (1272/2008): Zu Chrom(III)oxid liegt keine harmonisierte Einstufung vor.

Vgl. auch Abschnitt 9.3

1.3 Allgemeines Wirkungsprofil

Chrom(III)verbindungen zeigen eine geringe orale Toxizität. Selbst nach chronischer Exposition sind bis zur höchsten Dosis von 50000 ppm im Futter bei Ratten und Mäusen keine Effekte beobachtet worden. Nach inhalativer Exposition treten lokale Effekte in der Lunge auf (Entzündung), Reduktion der Organgewichte. Intrazellulär wirkt Chrom(III) gentoxisch und kann zu DNA-DNA-Quervernetzungen oder Punktmutationen führen. Im Gegensatz zu Chrom(VI), welches die Zellmembran leicht durch Ionenkanäle passieren kann und nach intrazellulärer Reduktion zu Chrom(III) gentoxisch wirkt, wird Chrom(III) sehr langsam von Zellen aufgenommen. Chrom(III) wirkt daher mit Ausnahme von Untersuchungen in zellfreien Systemen nicht gentoxisch. In tierexperimentellen und epidemiologischen Studien konnte bisher keine kanzerogene Wirkung von Chrom(III)verbindungen nachgewiesen werden.

1.4 Bewertungsrahmen

In dieser Bewertung wird ein AGW für Chrom(III)oxid (schwerlöslich) abgeleitet. Für den allgemeinen Teil werden jedoch auch Daten zu anderen Chrom(III)verbindungen beschrieben. Die Bewertungsmethodik entspricht AGS (1998, 2010) mit Berücksichtigung methodischer Prinzipien nach AGS (2008, 2013).

Eine ausführlichere Beschreibung relevanter toxikologischer Studien mit Chrom(III)verbindungen findet sich in ATSDR (2012) sowie in weiteren Bewertungen (EFSA, 2014b; Greim, 2009; WHO, 2009). Literaturrecherchen für den Zeitraum ab 2010 wurden in den Datenbanken Toxline, Medline, Scifinder und Web of Science durchgeführt. Die relevanten Ergebnisse der Recherchen werden jeweils in den nachfolgenden Kapiteln diskutiert.

2 Toxikokinetik/ Metabolismus

Umfangreiche Darstellungen zur Toxikokinetik und Metabolismus finden sich in der MAK-Begründung (Greim, 2009) sowie bei ATSDR (2012).

Dreiwertiges Chrom wurde als essentielles Spurenelement angesehen (BfR, 2004; Greim, 2009). Diese Annahme wird durch aktuelle Untersuchungen jedoch nicht mehr unterstützt (EFSA, 2014a). Es ist in den Fett- und Glukosestoffwechsel bei Säugetieren eingebunden. Von dem über die Nahrung aufgenommenen Chrom(III) wird nur ca. 0,5 bis 1% absorbiert. Nach inhalativer Exposition wird Chrom(III) über Phagozytose durch Makrophagen aufgenommen. Eine Aufnahme direkt durch das Lungenepithel wurde nicht beobachtet. Über die Haut wird Chrom(III) nur in sehr geringem Maß absorbiert. Es dringt in die obersten Hautschichten ein, ist über diesen Pfad jedoch nicht systemisch verfügbar.

Im Blut ist Chrom(III) zu mehr als 85% an große Proteine wie Transferrin gebunden. Geringe Anteile liegen auch Albumin gebunden vor. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin.

Ein Metabolismus von Chrom(III) findet aufgrund des hohen Energiebedarfs für die Oxidation im Körper nicht statt. In zellfreien Systemen ist bei hohen Konzentrationen von H₂O₂ (500 µM) eine Oxidation zu Chrom(VI) beschrieben.

3 Akute, subakute lokale und systemische Toxizität

Daten zur chronischen Reizwirkung finden sich in Abschnitt 5.

3.1 Humandaten

Bei Greim (2009) sind einige Hinweise zur Wirkung beim Menschen aufgeführt, die sich jedoch hauptsächlich auf eine Exposition gegenüber löslichen Chrom(III)-verbindungen am Arbeitsplatz z.B. beim Gerben von Leder beziehen. Hier war hauptsächlich die Lunge betroffen.

3.2 Tierexperimentelle Daten

3.2.1 Akute Toxizität

Bezüglich Studien mit akuter Exposition wird auf die Darstellung in der Sekundärliteratur verwiesen.

Chrom(III)-verbindungen haben eine geringe Toxizität nach oraler Verabreichung. Für Chrom(III)oxid liegen die LD₅₀-Werte für die Ratte >5000 mg/kg KG. Für Chrom(III)sulfat wurden Werte von 2700 und >5000 mg/kg KG ermittelt. Etwas geringere Werte von 1540 mg/kg KG sind für Chrom(III)nitrat verfügbar. Für wasserlösliche Chrom(III)-verbindungen (ohne weitere Angaben) werden LD₅₀-Daten im Bereich von 140-450 mg/kg KG (BfR, 2004) berichtet. Aktuelle Studien mit einem Chrom(III)propionat-Komplex oder einem Chrom(III)glycinat-Komplex nach OECD 423 führten zu LD₅₀-Werten >2000 mg/kg KG (Staniek et al., 2010b; Staniek et al., 2011).

Chrom(III)-chlorid zeigte bei Ratten in Konzentrationen von 8,0 mg Chrom/m³ keine Effekte, wenn diese 6 h lang exponiert wurden.

3.2.2 Ätzende und reizende Wirkung

Chrom(III)oxid ist weder haut- noch augenreizend, wie Untersuchungen nach Standard-Prüfverfahren am Kaninchen belegen (Greim, 2009). Für basisches Chrom(III)sulfat wurde ebenfalls keine Reizwirkung auf die Haut beobachtet (Greim, 2009).

Nach aktuellen Richtlinien durchgeführte Tests liegen für einen organischen Chrom(III)-Komplex (Chromium(III)nicotinate) vor. Die direkte Applikation auf die rasierte Haut zeigte bei New Zealand Albino Kaninchen nach 1 h leichte Rötungen, die nach 48 h vollständig reversibel waren. Bei männlichen (1) und weiblichen (2) New Zealand Albino Kaninchen führte die direkte Applikation von 0,1 ml der Substanz (0,05 g) in das Auge nach 1 h zu Konjunktivitis; es wurde keine Trübung der Hornhaut und Iritis beobachtet (Shara et al., 2005). Nach 24 h zeigte keines der Tiere mehr Symptome.

4 Sensibilisierung

4.1 Humandaten

In der MAK-Begründung zu Chrom(III) und seinen anorganischen Verbindungen (Greim, 2009) sind Hinweise zur Sensibilisierung beim Menschen beschrieben. Chrom(III)-Ionen können als Haptene fungieren. In der Haut können Chrom(VI)-verbindungen zu Chrom(III) reduziert werden. In wenigen

Fällen wurde auch eine Sensibilisierung durch Chrom(III) direkt beschrieben. Chrom(III)verbindungen werden jedoch bereits in der Hornhaut abgefangen, während Chrom(VI)verbindungen in tiefere Hautschichten migrieren können.

4.2 Tierexperimentelle Daten

Zur sensibilisierenden Wirkung von Chrom(III)-Verbindungen liegen keine Studien vor, die aktuellen Prüfvorschriften z.B. OECD-Richtlinien entsprechen. Ältere Untersuchungen an Meerschweinchen und Mäusen deuten auf eine sensibilisierende Wirkung von (löslichen) Chrom(III)verbindungen (Chrom(III)chlorid, Chrom(III)acetat, Chrom(III)nitrat und Chrom(III)sulfat) hin.

5 Toxizität nach subchronischer und chronischer Belastung

5.1 Humandaten

Es liegen arbeitsmedizinische Untersuchungen in zwei deutschen Betrieben vor, in denen insgesamt durchschnittlich 128 Beschäftigte entweder gegenüber Chrom(III)oxid ($0,78\text{-}2,92 \text{ mg Cr}_2\text{O}_3/\text{m}^3$ bzw. $0,53\text{-}2,0 \text{ mg Cr}/\text{m}^3$) oder gegenüber Chrom(III)sulfaten ($0,85\text{-}2,70 \text{ mg Cr}_2(\text{SO}_4)_3/\text{m}^3$ bzw. ca. $0,23\text{-}0,72 \text{ mg Cr}/\text{m}^3$) über mehrere Jahre exponiert waren (Korallus et al., 1974a, 1974b, 1974c). Es traten bezüglich Todesursachen und Gründen für Versetzung oder Arbeitsunfähigkeit keine Häufung gravierender Erkrankungsschwerpunkte auf. Die Untersuchungen zeigten zudem keine Häufung von Hauterkrankungen oder allergischen Reaktionen. Die klinischen und hämatologischen Parameter waren unauffällig. Bei Betrachtung aller Erkrankungen der Atmungsorgane war die Erkrankungsfrequenz zwischen Chrombetrieben und Gesamtwerk vergleichbar. Bei Betrachtung von Asthma, Bronchitis und sonstigen Atemwegserkrankungen unter Ausschluss von akuten oder infektiösen Atemwegserkrankungen ergab sich jedoch eine erhöhte Fallzahl im Chromsulfatbetrieb (12,03 %) gegenüber dem Gesamtwerk sowie dem Chromoxidbetrieb (5,58 %). Allerdings ergab sich insgesamt auch eine umgekehrte Relation zwischen Betriebszugehörigkeitsdauer und Häufigkeit von Atemwegserkrankungen, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert.

In einer Studie an Arbeitern einer Produktionsstätte für rostfreien Stahl wurden Atemwegseffekte nach Langzeitexposition gegenüber verschiedenen Chromspezies in den Jahren 1993 und 1998 (Follow-up) untersucht (Huvinen et al., 2002b). Darunter waren 68 Chrom(III)-Exponierte (Sinterprozesse) und 31 Arbeiter einer Chromerzmine, die vorwiegend gegenüber Chrom(III)oxid exponiert waren. Chrom(III)-Konzentrationen für diese Arbeitsplätze sind nicht angegeben. Die Lungenfunktion wurde anhand von Fragebögen, spirometrisch und über Röntgenaufnahmen untersucht. Kurzatmigkeit, Schleimproduktion und Atemnot bei Anstrengung wurden häufiger bei den Chrom(III)-Exponierten und bei den Arbeitern der Chromerzmine im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Die Messung der Lungenfunktion zeigte jedoch zwischen Exponierten und Kontrollgruppe keine Unterschiede und die radiographischen Bilder waren unauffällig. Nur bei Rauchern der Chromerzminenbeschäftigten wurden leicht, aber signifikant, reduzierte FVC-Werte beobachtet. Die übrigen Lungenfunktionsparameter waren auch in dieser Gruppe nicht signifikant reduziert.

In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe wurden Symptome oder Erkrankungen im nasalen Bereich bei 19 Chrom(III)-exponierten Arbeitern untersucht, von denen 14 mit Sinterprozessen und 5 in einer Chromerzmine beschäftigt waren (Huvinen et al., 2002a). Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Exponierten bezüglich Mikrokernbildung, atypischen Zellen, Einwanderung von Immunzellen, klinischen Symptomen oder Krankheiten wurden nicht beobachtet. Eine Ausnahme waren

erhöhte Lymphozytenwerte bei den Arbeitern der Chromerzmine sowie leichte inflammatorische Veränderungen in der nasalen Mukosa.

Studien zu Arbeitern in Gerbereien werden im Begründungspapier zu basischem Chromsulfat behandelt.

5.2 Tierexperimentelle Daten

5.2.1 Inhalationsstudien

Es liegen nur wenige tierexperimentelle Studien mit wiederholter inhalativer Verabreichung von Chrom(III)verbindungen vor. In einer Inhalationsstudie an F344 Ratten mit 13-wöchiger Nachbeobachtung (Derelanko et al., 1999) wurden die Tiere für 13 Wochen (5 d/w; 6 h/d) gegenüber 4,4; 15 und 44 mg/m³ Chrom(III)oxid (MMADs und GSDs 1,8-1,9 µm, schwerlöslich) oder 17, 54 und 168 mg/m³ basischem Chrom(III)sulfat (Basic Chromium Sulfate: BCS; leicht löslich) exponiert (entspricht jeweils 3; 10; 30 mg Cr(III)/m³). Mit beiden Stoffen traten primär Effekte im Respirationstrakt auf, die Befunde nach Exposition gegenüber BCS waren jedoch bei gleicher Dosis bezogen auf den Chromgehalt schwerwiegender und weitreichender. Bei keiner Substanz traten jedoch eine erhöhte Mortalität, Effekte in den ophthalmologischen Untersuchungen oder veränderte Spermienparameter auf. Da sich dieses Begründungspapier nur auf Chrom(III)oxid (schwerlöslich) bezieht, werden im Folgenden nur die Effekte dieser Chrom(III)verbindung näher betrachtet.

Die Exposition gegenüber Chrom(III)oxid führte zu keiner Veränderung der Körpergewichts-entwicklung und die klinischen Untersuchungen blieben ohne Befund. Auch die Parameter der BAL (gemessen nach fünftägiger Exposition, n=5, Satellitengruppe) unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrolltieren. Bezüglich Organgewichte waren am Ende der Expositionszeit die absoluten und relativen Lungen- und Tracheagewichte bei den Männchen der Hochdosisgruppe erhöht. Bei den weiblichen Tieren der beiden höheren Dosisgruppen waren die Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsengewichte erhöht. Die Organgewichtsveränderungen waren nur schwach ausgeprägt, aber statistisch signifikant. Am Ende der Nachbeobachtungsperiode traten jedoch keine Unterschiede zu den Kontrolltieren mehr auf.

In den histopathologischen Untersuchungen der Lunge wurden bei allen exponierten Tieren Pigment-beladene Makrophagen beobachtet. Bei den Tieren der beiden höheren Dosisgruppen traten zudem eine minimale bis leichte chronische interstitielle Entzündung sowie eine septale Hyperplasie von Typ II-Pneumozyten auf (Tabelle 1). Weiterhin wurde eine Hyperplasie der Lymphknoten bei allen Dosisgruppen beobachtet. Die histopathologischen Befunde korrelierten mit dem Auftreten von Pigmenten, die auf die Testsubstanz zurückzuführen sind. Im Nasalbereich traten keine Effekte auf.

Am Ende der Nachbeobachtungsperiode waren weiterhin Pigment-beladene Makrophagen und Pigmente in den Lymphknoten nachweisbar. Bei 2/5 männlichen Tieren trat eine minimale bis leichte chronische interstitielle Entzündung sowie eine septale Hyperplasie von Typ II-Pneumozyten auf. Bei den weiblichen Tieren war dies nur in den beiden höheren Dosisgruppen der Fall. Beim männlichen Geschlecht trat in der niedrigsten Dosierung von 4,4 mg/m³ bei einem Tier septale Hyperplasie sowie eine chronische interstitielle Entzündung in minimaler Ausprägung auf, bei einem Tier lediglich chronische interstitielle Entzündung in minimaler Ausprägung. Am Ende der Expositionszeit war dieser Effekt in der niedrigsten Dosisgruppe jedoch auch bei den männlichen Tieren nicht beobachtet worden.

Tabelle 1 Ausgewählte bewertungsrelevante histologische Befunde mit Chrom(III)oxid in der Lunge aus der Studie von Derelanko et al. (1999) nach MPI Research (1996)

männliche Tiere						
mg/m ³			0	4,4	15	44
n			10	10	10	10
nach 90 Tagen Exposition	septale Hyperplasie, Typ II-Pneumozyten	minimal („trace“)				3
		mild				7
	chronische Entzündung, interstitiell	minimal („trace“)			2	7
	chronische Entzündung, multifokal	mild				3
	chronische Entzündung, fokal	minimal („trace“)			2	
n			5	5	5	5
nach zusätzlichen 90 Tagen Nachbeobachtung	septale Hyperplasie, Typ II-Pneumozyten	minimal („trace“)		1	5	
		mild				4
	chronische Entzündung, interstitiell	minimal („trace“)		2	5	
	chronische Entzündung, multifokal	mild				5
weibliche Tiere						
mg/m ³			0	4,4	15	44
n			10	10	10	10
nach 90 Tagen	septale Hyperplasie, Typ II-Pneumozyten	minimal („trace“)			4	2
		mild			1	8
	chronische Entzündung, interstitiell	minimal („trace“)			1	
	chronische Entzündung, multifokal	mild				
	chronische Entzündung, fokal	minimal („trace“)				
n			5	5	5	5
nach zusätzlichen 90 Tagen Nachbeobachtung	septale Hyperplasie, Typ II-Pneumozyten	minimal („trace“)			3	
		mild			2	5
	chronische Entzündung, interstitiell	minimal („trace“)			3	
	chronische Entzündung, multifokal	mild			2	5

Leeren Tabellenfeldern ist jeweils die Inzidenz 0 zuzuordnen.

In der Studie mit Chrom-Metall (Johansson et al., 1980) wurden vier Kaninchen pro Dosisgruppe für 4 Wochen (5 d/w; 6 h/d) gegenüber 0,6 oder 3,1 mg/m³ exponiert. Die Makrophagen der höheren Dosisgruppe zeigten eine signifikant erhöhte phagozytische Aktivität im Vergleich zu den Kontrolltieren. Dies stellt jedoch keinen adversen Effekt dar. Andere Endpunkte hinsichtlich Toxizität wurden nicht untersucht.

5.2.2 Studien mit oraler Verabreichung

Es liegen Studien mit wiederholter oraler Verabreichung für verschiedene Chrom(III)-verbindungen vor. In diesen Studien wurden auch bei hoher Dosis keine adversen Effekte beobachtet.

Nach oraler Verabreichung von bis zu 5 % Chrom(III)oxid im Futter wurden bei Ratten weder nach 90 Tagen noch nach 2 Jahren Exposition adverse Effekte beobachtet (Ivankovic and Preussman, 1975).

In einer anderen Studie wurden Chrom(III)chlorid oder Chrompicolinat in Dosierungen von 5, 25, 50 oder 100 mg Chrom/kg Futter (entspricht bis zu 7 mg/kg KG/d) an Ratten verabreicht (Anderson et al., 1997). Körpergewichte und Organgewichte waren im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht verändert. Die Befunde der Blutanalyse und die histopathologischen Untersuchungen der Leber und der Nieren waren unauffällig. Chrompicolinat als Monohydrat (CPM) wurde weiterhin detailliert im Rahmen des NTP untersucht. In einer subchronischen Studie an Ratten und Mäusen wurden die Tiere gegenüber 0, 80, 240, 2000, 10.000, oder 50.000 ppm CPM im Futter für 13 Wochen (entspricht bis zu 11,89 mg/kg KG/d bei Mäusen und bis zu 4,25 mg/kg KG/d bei Ratten) exponiert (Rhodes et al., 2005). Es wurden keine Effekte auf Körper- und Organgewichte beobachtet. Die hämatologischen und klinischen Parameter waren gegenüber den Kontrolltieren nicht verändert. Die histopathologischen Untersuchungen waren unauffällig. Daten einer NTP-Langzeitstudie sind zudem in Kapitel 8.2 aufgeführt. Auch andere Chrompicolinat-Derivate zeigten nach Exposition für 90 Tage in Dosierungen bis 500 mg/ kg KG/d keine histopathologischen Auffälligkeiten in Niere, Leber oder Pankreas (Liu et al., 2016).

In einer weiteren Studie wurden Ratten für bis zu 90 Tage gegenüber 5, 50 oder 125 ppm eines Niacin-gebundenen Chrom(III)-Komplex (NBC) im Futter exponiert (Shara et al., 2005). Körper- und Organgewichte, hämatologische und klinische Parameter sowie die histopathologischen Untersuchungen blieben ohne Befund.

6 Reproduktionstoxizität

6.1 Fertilität

6.1.1 Humandaten

Es liegen keine Studien vor.

6.1.2 Tierexperimentelle Daten

Es liegen keine Studien zur Reproduktionstoxizität von Chrom(III)oxid nach aktuellen Prüfvorschriften vor. Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden jedoch mit Chrom(III)polynicotinat (Chromium polynicotinate: ChromeMate® CM-100 M (powder) an Ratten durchgeführt (Deshmukh et al., 2009a). In einer 2 Generationenstudie wurden Sprague-Dawley Ratten (Alter 7-9 Wochen, 30/Geschlecht/Dosis) Konzentrationen von 0, 4, 15 und 60 ppm über das Futter exponiert. Die höchste Dosierung orientierte sich an der als Nahrungsergänzung verwendeten Dosis. Die Exposition begann 10 Wochen vor der Verpaarung und dauert über die Verpaarung bis zur Geburt und Laktation bei den Weibchen über die 2 untersuchten Generationen. Folgende Dosen wurden aufgrund des Futtermittelsverbrauch abgeschätzt: F0 Männchen 0, 0,38, 1,48 und 5,88 mg/kg KG/d; F0 Weibchen 0, 0,49, 1,94 und 8,24 mg/kg KG/d, F1 Männchen 0, 0,43, 2,47 und 9,71 mg/kg KG/d sowie F1 Weibchen 0, 0,66, 2,53 und 9,83 mg/kg KG/d. Bis zur höchsten Dosierung wurden bei folgenden

Reproduktionsparametern keine Effekte beobachtet: Fertilität, Reproduktionserfolg der Elterntiere, Spermienmorphologie und Beweglichkeit, Lebensfähigkeit, Geschlechterverhältnis sowie sexuelle Entwicklung und Reifung der Nachkommen. Systemische Toxizität wurde bis zur höchsten Dosisgruppe nicht beobachtet. Ein NOAEL für systemisch-toxische Wirkungen kann daher nicht abgeleitet werden (> 60 ppm). Dies schränkt die Aussagekraft der Studien für die Abschätzung des Gefährdungspotentials ein. Der NOAEL für Fertilität und Reproduktionstoxizität wird mit > 60 ppm angegeben.

Ältere Arbeiten sind in MAK-Begründung (Greim, 2009) und ASTDR (2012) beschrieben.

In einer Studie (Zahid et al., 1990) wurde Swiss-Albino-Mäusen (7 männliche Tiere/Dosisgruppe) Chrom(III)sulfat über das Futter in Konzentrationen von 100, 200 oder 400 mg/kg Futter über 35 d verabreicht. Es zeigten sich histopathologische Veränderungen an den Hoden der Tiere (Degeneration der samenführenden Tubuli sowie eine verminderte Zahl der Spermatogonien und Spermien). Aufgrund methodischer Mängel wird die Arbeit von der MAK-Kommission als nicht geeignet eingestuft (Greim, 2009).

In einer weiteren Studie (Elbetieha and Al-Hamood, 1997) an Swiss Mäusen wurde Männchen (9-10 Tiere/Dosisgruppe) über 12 Wochen Chrom(III)chloridhexahydrat über das Trinkwasser in Konzentrationen von 2000 oder 5000 mg/L verabreicht (interne Dosis ca. 82 oder 204 mg Chrom/kg KG/d) und diese anschließend mit unbehandelten Weibchen verpaart. Bei 2000 mg/L waren das Körpergewicht und das relative Präputialdrüsengewicht signifikant verringert, die relativen Hodengewichte signifikant erhöht. In der höchsten Dosisgruppe war die Fertilität signifikant verringert. Bei Weibchen, die mit den gleichen Konzentrationen im Trinkwasser behandelt und mit unbehandelten Männchen verpaart wurden, waren die relativen Ovar- und Uterusgewichte in der höchsten Dosisgruppe signifikant verringert. Ebenso zeigte sich eine signifikante Verringerung der Implantationszahl und der Anzahl lebender Feten.

Bei männlichen Ratten zeigten sich bei einem ähnlichen Versuchsdesign ähnliche Effekte (Batatineh et al., 1997). In diesem Ansatz wurden 10 Männchen mit Chrom(III)chlorid-hexahydrat im Trinkwasser über 12 Wochen bei 1000 mg/l (entspricht ca. 24 mg Chrom/kg KG/d) exponiert. Wurden diese Männchen anschließend mit unbehandelten Weibchen verpaart, war das Körpergewicht der Männchen signifikant verringert, außerdem die Hodengewichte (abs.), die Gewichte der Präputialdrüse und der Samenblase (abs. und rel.).

Die intraperitoneale Applikation von Chrom(III)chlorid in Konzentrationen von 1, 2 oder 4 mg/kg KG/d über 5 Tage, zeigte nach 7 oder 70 Tage keine Effekte auf die Hoden, Nebenhoden oder die Spermien der exponierten Tiere (Ernst, 1990).

In einer subchronischen Inhalationsstudie an Ratten mit Exposition gegenüber 4,4, 15, 44 mg/m³ Cr₂O₃ oder 17, 54, 168 mg/m³ basischen Chrom(III)sulfates (entspricht jeweils 3, 10, 30 mg Cr(III)/m³) für 13 Wochen wurden keine Effekte bezüglich Spermienmorphologie oder Spermienbeweglichkeit beobachtet. Die absoluten und relativen Hodengewichte waren mit Ausnahme eines erhöhten relativen Hodengewichtes in der Gruppe der höchsten Dosis mit basischem Chrom(III)sulfat nicht verändert. Korrespondierende histopathologische Befunde wurden nicht beobachtet (Derelanko et al., 1999).

6.2 Entwicklungstoxizität

6.2.1 Humandaten

Es liegen keine Studien vor.

6.2.2 Tierexperimentelle Daten

Es liegen keine Studien zur Entwicklungstoxizität mit Chrom(III)oxid nach aktuellen Prüfvorschriften vor. Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität wurden jedoch mit Chrom(III)polynicotinat an Ratten durchgeführt (Deshmukh et al., 2009b). Hierzu wurden F2 Tiere der 2-Generationenstudie (siehe oben) eingesetzt und gegenüber den gleichen Konzentrationen exponiert. Die Weibchen wurden an Tag 20 nach der Verpaarung getötet und die Föten auf entwicklungstoxische Effekte untersucht. Es wurden keine Effekte auf die Wurfgröße, Postimplantationsverluste oder Variationen der Weichteile und des Skeletts beobachtet. Da auch in dieser Studie bei der höchsten Dosierung keine maternalt-oxische Wirkungen auftraten, ist die Aussagekraft der Studie eingeschränkt.

Chrom(III) in Konzentrationen von 3,3 und 26 mg Cr/kg KG/d und Chrom(III)picolinat (25mg Cr/kg KG/d) wurde weiblichen CD-1 Mäusen an Tag 6 bis 17 der Trächtigkeit über das Futter verabreicht (Trächtigkeitstag (GD) 6-GD17). Die Weibchen wurden an Tag 17 nach der Verpaarung getötet und die Föten auf entwicklungstoxische Effekte untersucht. Maternale Toxizität wurde nicht beobachtet. Das Gewicht der Föten war unbeeinflusst, ebenso traten keine Effekte auf die Entwicklung des Skeletts der Föten auf (Bailey et al., 2008).

In einer weiteren Studie wurde männlichen CD-1 Mäusen 4 Wochen vor der Verpaarung Chrom(III)picolinat (25mg Cr/kg KG/d) mit dem Futter verabreicht. Bei den weiblichen Mäusen, die an Tag 17 nach der Verpaarung getötet wurden, wurden keine Effekte in Bezug auf die Wurfgröße, Postimplantationsverluste oder Variationen des Skeletts der Föten beobachtet (McAdory et al., 2011).

7 Gentoxizität

Eine Übersicht zur Gentoxizität in vitro und in vivo findet sich in den bisherigen Bewertungen (ATSDR, 2012; Greim, 2009). Aus den Literaturrecherchen liegen einige neue Informationen vor. Studien nach aktuellen Prüfvorschriften zur Gentoxizität von Chrom(III)oxid liegen jedoch nicht vor.

7.1 In vitro

In Untersuchungen zu Genmutationen in Bakterien waren Chrom(III)verbindungen in der überwiegenden Anzahl an Studien negativ (z.B. in *S. typhimurium*, *B. subtilis* und *E. coli*). Nur in Einzelfällen wurden schwach positive Befunde beobachtet. Chrompicolinat (chromium picolinate monohydrate, CAS 27882-76-4) war negativ in den *S. typhimurium* Stämmen TA98 und TA100, sowie im *E. coli* Stamm WP2 uvrA/pKM101 (NTP, 2010).

In Säugerzellen sind die Ergebnisse in der Mehrzahl auch negativ. In Ovarzellen des Chinesischen Hamsters und Maus-Lymphomzellen zeigten sich positive Ergebnisse. Exposition gegenüber Chrom(III)picolinat führte zu Chromosomenschäden und Mutationen in Säugerzellen.

Untersuchungen mit humanen Zelllinien sind folgend beschrieben.

Primäre Humanfibroblasten wurden gegenüber Chrom(III)chlorid-Konzentrationen von 2, 20 und 40 ppb über 24 h exponiert. Chromosomenaberrationen wurden mittels 24-Farb-M-FISH Technik nach

24 h und nach 30 d untersucht (Figgitt et al., 2010). Nach 24 h zeigte sich eine konzentrationsabhängige Zunahme der Chromosomenaberrationen (hauptsächlich numerisch). Über die Versuchsdauer von 30 d zeigte sich bei Chrom(III) nur einfache Aneuploidien; komplexe Aneuploidien oder Chromosomenfragmente traten nicht auf.

Humane Hepatomzellen (HepG2) wurden mit Chrom(III)nitrat in Konzentrationen von 0,04 bis 25 µg Cr/mL über 24 h behandelt (Novotnik et al., 2016). Bis zur höchsten Konzentration trat keine Zytotoxizität auf. DNA-Strangbrüche wurden nur in Konzentrationen bis 5 µg Cr/mL getestet. Bei der niedrigsten Konzentration von 0,2 µg Cr/mL wurden keine Effekte beobachtet. In den beiden höchsten Konzentrationen von 1 und 5 µg Cr/mL zeigte sich eine geringe statistisch signifikante Erhöhung bei den induzierten Strangbrüchen (nicht dosisabhängig). Eine erhöhte Anzahl an Mikrokernen wurde nicht beobachtet.

A549 Zellen aus humanen Lungenkarzinomen sowie HaCaT Zellen (Ursprung humane Keratinozyten) wurden mit Chrom(III)oxid-Nanopartikeln für 24 h in Konzentrationen von 0,1 bis 10 mg Cr₂O₃/ml behandelt (Horie et al. 2013). Es zeigte sich ein intrazellulärer Anstieg der Spiegel von reaktiven Sauerstoffspezies. Die Zytotoxizität war mit sechswertigem Kaliumchromat (K₂Cr₂O₇) vergleichbar. Auf gentoxische Effekte wurde nicht untersucht.

In einer neueren Untersuchung mit Chrom(III)oxid-Nanopartikeln (gleiche Partikel vom selben Hersteller; gemessener mittlerer Partikeldurchmesser 42 nm) konnte nachgewiesen werden, dass die Effekte bei Horie et al. (2013) durch Verunreinigungen mit Chrom(VI) verursacht worden waren (Schumacher et al. 2022). Die Verunreinigung mit Chrom(VI) lag bei ca. 4 Gewichtsprozent. Chrom(VI) wurde in Löslichkeitsversuchen in Wasser und artifizieller lysosomaler Flüssigkeit umgehend aus den Partikeln zu 4% freigesetzt. Mittels high-throughput RT-qPCR zeigte sich in A549 und HaCaT Zellen mit diesem Material ein mit Kaliumchromat vergleichbar verändertes Profil der Genexpression, was auf das freigesetzte Cr(VI) zurückgeführt werden kann. Die untersuchten Gene umfassten unter anderem ‚DNA damage signaling‘ und ‚oxidative stress response‘. In der Arbeit von Schumacher et al. (2022) wurden daneben zwei weitere Chrom(III)oxid-Materialien mit mittleren Partikeldurchmessern von 78 nm und 146 nm untersucht. Das 78 nm-Material zeigte eine marginale Freisetzung von Cr(VI) und ebenfalls marginale Effekte in der high-throughput RT-qPCR. Das 148 nm-Material zeigte keine messbare Freisetzung von Cr(VI) und ebenfalls keine Effekte in der high-throughput RT-qPCR. Dieses Material hatte nach Herstellerangaben (Lanxess, Sicherheitsdatenblatt) eine Verunreinigung mit Cr(VI) von < 5 ppm. Das 148-nm Material war identisch mit dem von Derelanko et al. (1999) in der subchronischen Inhalationsstudie eingesetzten Material. Insgesamt lässt sich aus diesen Daten schließen, dass sich für Chrom(III)oxid keine Hinweise auf eine gentoxische Wirkung ergeben. Letztere Effekte können allerdings auftreten, falls das verwendete Chrom(III)oxid-Material nicht frei von relevanten Mengen an Cr(VI) ist.

7.2 In vivo

Neben den bereits bekannten Studien, die in den vorliegenden Bewertungen diskutiert wurden, wurden aktuelle Studien mit Chrom(III)propionat und Chrom(III)picolinat in der Literatur identifiziert.

Aus den Bewertungen geht hervor, dass Chrom(III)-Verbindungen keine Mikrokerne in Erythrozyten, Knochenmarkszellen oder peripheren Blutzellen der Maus induzieren. Chrom(III)chlorid verursachte nach intraperitonealer Gabe bei der Ratte keine DNA-Quervernetzungen und Strangbrüche. In Untersuchungen mit *Drosophila melanogaster* wurde nach Exposition gegenüber Chrom(III) keine Induktion von Genmutationen beobachtet.

Nach oraler Gabe über 90 d zeigte Chrom(III)picolinat (chromium picolinate monohydrate, CAS 27882-76-4) bei weiblichen Mäusen eine leicht erhöhte Anzahl von Mikrokernen in der höchsten Dosisgruppe (NTP, 2010). Dieser Effekt war bei Männchen nicht zu beobachten. Eine andere Form von Chrom(III)picolinat (CAS 14639-25-9) zeigte keine Induktion von Mikrokernen im Knochenmark von männlichen F334/N Ratten, die dreimal mittels Gavage im Abstand von 24 h exponiert wurden.

Chrom(III)propionat war negativ im Comet Assay mit peripherem Blut der Ratte. Die Tiere (Wistar, 12 Wochen alt) wurden über 4 Wochen mit einer Konzentration von 1000 mg/kg Futter (interne Dosis 100 mg/kg KG/d) exponiert (Staniek et al., 2010a). Die Gewichtszunahme und die Gewichte der internen Organe waren nicht beeinflusst.

Männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten wurden über 90 Tage und 52 Wochen über das Futter mit einem Niacin-gebundenem Chrom(III)-Komplex (ChromeMate CM-100M) exponiert. In den Lebern der Ratten wurden bei Futterkonzentrationen bis 125 ppm (interne Dosis 621.6 mg Chrom(III)/kg KG/d) über 90 Tage und bis 25 ppm (HEQ 1000 µg Chrom(III)/d) über 52 Wochen keine DNA Fragmente beobachtet (Shara et al., 2007; Shara et al., 2005).

8 Kanzerogenität

8.1 Humandaten

Eine ausführliche Darstellung der Humandaten zur Kanzerogenität findet sich u.a. bei IARC, ATSDR und in der MAK-Begründung (ATSDR, 2012; Greim, 2009; IARC, 1990). Insgesamt ergibt sich aus den epidemiologischen Daten kein Nachweis eines erhöhten Krebsrisikos bei Exposition gegenüber metallischem Chrom oder Chrom(III)verbindungen. Neue Studien zu Krebsinzidenz und Mortalität bei Arbeitern eines finnischen Ferrochrombetriebes ergeben ebenfalls keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko der Chromexponierten (Huvinen and Pukkala, 2013, 2016).

8.1.1 Fall-Kontroll-Studien

Es liegen Fall-Kontroll-Studien zu Ferrochrom-Betrieben in Norwegen, Schweden und der ehemaligen Sowjetunion vor (IARC, 1990). Die Beschäftigten waren an diesen Arbeitsplätzen hauptsächlich gegenüber Chrom(III)verbindungen und metallischem Chrom exponiert. Die Exposition gegenüber Chrom(VI)verbindungen war gering. Die Studien sind jedoch mangelbehaftet und bezüglich einer erhöhten Lungentumorinzidenz nicht aussagekräftig (keine Angaben zu Confoundern und Expositionshöhe).

8.1.2 Kohortenstudien

Studien zu Beschäftigten aus Stahlproduktionsstätten:

Es liegt eine relativ aktuelle Kohortenstudie zu Beschäftigten eines finnischen Ferrochrombetriebes mit Produktion von rostfreiem Stahl (Huvinen and Pukkala, 2013). Die Kohorte umfasste 8146 Personen, die zwischen 1967 und 2004 in der Mine und den Produktionsstätten beschäftigt waren. Zur Exposition liegen Daten zum Gesamtstaub und zum Gesamtchromanteil (1-5 % bezogen auf den Gesamtstaub) sowie zur Chrom(VI)-Konzentration vor. Der Median der Exposition der Minenarbeiter lag bei 22 µg Cr/m³, Chrom(VI) wurde hier nicht detektiert. Höhere Werte von 143 µg Cr/m³ traten bei Schmelzprozessen auf, der Chrom(VI)-Gehalt lag jedoch auch hier unterhalb der Bestimmungsgrenze von 0,5 µg/m³. Für die Stahlgießerei wird ein Median von 30 µg/m³ angegeben, der Chrom(VI)-Gehalt war im Bereich der Bestimmungsgrenze. Da bei diesem Prozess auch Nickel zur Legierung hinzugegeben wird, liegt hier eine Ko-Exposition gegenüber Nickel vor (1,8 µg Ni/m³ bei

personenbezogener Messung). In der Schleiferei lag die Chromkonzentration bei $66 \mu\text{g Cr/m}^3$, wobei der Chrom(VI)-Gehalt auch hier unterhalb der Bestimmungsgrenze lag. Das Gesamtkrebsrisiko war bei den Chromexponierten nicht erhöht. Das Risiko für Lungenkrebs (SIR 0,79; 95% CI 0,65-1,08) und Nierenkrebs (SIR 0,38; 95% CI 0,14-0,82) war über die gesamte Kohorte reduziert. Auch für einzelne Arbeitsbereiche war das standardisierte Inzidenzverhältnis für Lungenkrebs nicht signifikant von 1 verschieden. Krebs im nasalen Bereich trat nicht auf. Beobachtet wurde hingegen eine erhöhte Inzidenz an Prostatakrebs (SIR 1,31; 95% CI 1,05-1,61). Dies wird jedoch auf ein intensiveres Screening und bessere Diagnosemethoden zurückgeführt. Weiterhin war auch die Mortalität in diesem Betrieb nicht erhöht (Huvinen and Pukkala, 2016). Die Gesamtmortalität war signifikant erniedrigt (SMR 0,77; 95% CI 0,70-0,84), was vor allem auf eine geringere Mortalität bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen zurückzuführen ist (SMR 0,71; 95% CI 0,61-0,81). Das SMR für Lungenkrebs lag bei 0,60 (95% CI 0,33-1,01).

Weiterhin liegt eine Kohortenstudie zu Mortalität mit eingebetteter Fall-Kontroll-Studie zu Lungenkrebs für eine Stahlproduktionsstätte vor (Moulin et al., 2000). Die Kohorte umfasste 4288 männliche und 609 weibliche Beschäftigte, die mindestens ein Jahr zwischen 1968 und 1991 in den Produktionsstätten gearbeitet hatten. Die Fall-Kontroll-Studie basierte auf 54 Fällen und 162 Kontrollen. Expositionsmessungen liegen in dieser Studie nicht vor. Abhängig von den Arbeitsplätzen waren die Beschäftigten neben Chrom auch gegenüber Nickel, Eisen, Kobalt, PAH, Siliziumdioxid oder Asbest exponiert. Das SMR für die Gesamtmortalität lag bei 0,91 (95% CI 0,84-0,98). Auch das SMR für Lungenkrebs (SMR 1,19; 95% CI 0,88-1,55) war nicht signifikant erhöht. In der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie trat kein signifikant erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko für die gegenüber Chrom und/oder Nickel Exponierten auf (OR=1,18; 95% CI 0,62 –2,25). Nach Adjustierung auf Rauchstatus und/oder Ko-Exposition gegenüber PAH und Siliziumdioxid lagen die Werte für das Odds Ratio unter 1.

Studien zu Beschäftigten aus Gerbereien:

Studien zu Arbeitern in Gerbereien werden im Begründungspapier zu basischem Chromsulfat behandelt.

Studien zu Beschäftigten aus Chromatherstellungsbetrieben:

In einer Kohortenstudie wurden 2357 männliche Beschäftigte eines Chromatherstellungsbetriebes in den USA hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Exposition gegenüber hexavalentem und trivalentem Chrom und Lungenkrebs untersucht (Gibb et al., 2000). Die Beschäftigten wurden zwischen 1950 und 1974 im Betrieb eingestellt und der Gesundheitsstatus wurde bis zum Jahr 1992 verfolgt. Die kumulative Chrom(VI)-Expositionshöhe wurde anhand einer Tätigkeit-Exposition-Matrix berechnet. Aus dem Verhältnis von Chrom(III)/Chrom(VI) an verschiedenen Arbeitsplätzen und historischen Staub-

Messdaten wurde die kumulative Chrom(III)-Expositionshöhe abgeleitet. Das Verhältnis von beobachteter und erwarteter Lungenkrebsmortalität wurde für die gesamte Kohorte berechnet. Die Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und kumulativer Exposition gegenüber Chrom(VI), nicht aber für die Exposition gegenüber Chrom(III).

Eine weitere Studie an 332 Arbeitern, die zwischen 1931 und 1937 in einem Chromat-Herstellungsbetrieb beschäftigt waren, ergab sowohl für lösliches Chrom(VI) als auch für unlösliches Chrom(III) eine erhöhte Lungenkrebsmortalität mit zunehmender Beschäftigungsdauer (Mancuso, 1997). Wegen erheblicher Mängel wie ungenauen Expositionsdaten und fehlender Berücksichtigung des Rauchstatus kann diese Studie jedoch nicht für die Bewertung der Kanzerogenität von Chrom(III)-Verbindungen herangezogen werden.

8.2 Tierexperimentelle Daten

Studien zur Kanzerogenität nach inhalativer und dermaler Exposition liegen für Chrom(III)verbindungen nicht vor. Studien mit oraler Exposition liegen für Chrompicolinat oder einem Niacin-gebundenem Chrom(III)komplexvor, nicht aber für Chrom(III)oxid.

In einer Studie, die im Rahmen des National Toxicology Program in den USA durchgeführt wurde (NTP, 2010), wurden Ratten (F344/N) und Mäuse (B6C3F1) für 2 Jahre über das Futter mit Chrompicolinat (chromium picolinate monohydrate, CAS No. 27882-76-4) in Konzentration von 2000 bis 50000 ppm exponiert. Je 50 männliche und weibliche Tiere wurden pro Konzentration eingesetzt. Bei Mäusen wurden bis zur höchsten Konzentration keine biologisch relevanten und statistisch signifikanten Effekte auf das Überleben, die Entwicklung des Körpergewichtes sowie den Futterverbrauch beobachtet. Nicht-neoplastische und neoplastische Veränderungen wurden nicht beobachtet. Aus der höchsten Futterkonzentration von 50000 ppm lässt sich eine tägliche Dosis bei Mäusen von 783,0 (m) und 727,5 (f) mg Cr(III)/kg KG/d berechnen. Bei Ratten lagen diese Werte bei 286,2 (m) und 313,7 (f) mg Cr(III)/kg KG/d.

Bei Ratten wurden ebenfalls bis zur höchsten Konzentration keine biologisch relevanten und statistisch signifikanten Effekte auf das Überleben, die Entwicklung des Körpergewichtes sowie den Futterverbrauch beobachtet. Als einziger Effekt wurde eine signifikant erhöhte Inzidenz der Adenome der Präputialdrüse bei Männchen in der mittleren Dosisgruppe von 10000 ppm im Futter (= 54,9 mg Cr(III)/kg KG/d) festgestellt. Da dieser Effekt nicht dosisabhängig war und bei dem entsprechend Korrelat der Weibchen (Adenome oder Hyperplasie der Klitorisdrüse) nicht auftrat, wurde die Substanz vom EFSA (2014b) als nicht kanzerogen eingestuft. Die Einstufung von NTP bei dieser Datenlage ist „equivocal“.

Nach oraler Exposition über 52 Wochen mit einem Niacin-gebundenem Chrom(III)komplex (ChromeMate CM-100M) bei Futterkonzentrationen bis 25 ppm (HEQ 1000µg Chrom(III)/d) war das Körpergewicht nach 26, 39 und 52 Wochen bei männlichen und weiblichen Sprague-Dawley Ratten reduziert (5,5 bis 14,9%). Weitere Effekte wurden bei Hämatologie, klinischer Chemie sowie Organen und Histopathologie nicht beobachtet (Shara et al., 2007).

9 Ableitung eines AGW

9.1 Ableitung eines AGW basierend auf lokalen Effekten im Atemtrakt

Tierexperimentelle Inhalationsstudien mit chronischer Exposition liegen nicht vor. Für die Ableitung des AGW werden Atemwegseffekte, die in der tierexperimentellen Studie nach Exposition für 13 Wochen gegenüber Chrom(III)oxid (schwerlöslich) aufgetreten sind (Derelanko et al., 1999), als kritisch angesehen. Das basische Chrom(III)sulfat (BCS; leicht löslich) induzierte in derselben Studie bei gleicher Dosis bezogen auf den Chromgehalt weitreichendere und schwerwiegendere Effekte. Da sich die beiden Verbindungen in der Löslichkeit und auch in der Schwere der Effekte deutlich

unterschieden, erfolgt eine getrennte AGW-Ableitung. An dieser Stelle wird die AGW-Ableitung basierend auf Daten zu Chrom(III)oxid behandelt.

In der Inhalationsstudie an F344 Ratten mit 13-wöchiger Nachbeobachtung (Derelanko et al., 1999) wurden die Tiere gegenüber 4,4; 15 und 44 mg/m³ Cr₂O₃ (entspricht 3; 10; 30 mg Cr(III)/m³) exponiert. Die eingesetzten Partikel stellen A-Staub dar (MMAD 1,8 µm). Die Autoren der Studie geben an, dass leichte Effekte in der niedrigsten Dosisgruppe auftraten und die korrespondierende Dosis nahe einer NOAEC für subchronische Exposition liegt. Auch im ATSDR und der MAK-Begründung sowie im REACH Dossier für Chrom(III)oxid wird die niedrigste Dosisgruppe als LOAEC gewertet. Die Befunde waren auf den unteren Atemtrakt beschränkt. Am Ende der Expositionszeit wurde eine Hyperplasie der Lymphknoten bei 3 von 10 weiblichen Tieren in minimaler Ausprägung beobachtet. Dieser Effekt korreliert mit dem Auftreten von schwarzen Chrompigmenten und ist daher auf den Abtransport von Partikeln über die Lymphbahnen zurückzuführen. Dieser Effekt wird nicht als advers eingeordnet. Ein weiterer Hinweis auf einen substanzbedingten Effekt zum Ende der Nachbeobachtungszeit kann aus dem Satz „Trace to mild cell hyperplasia and trace to mild chronic interstitial inflammation persisted in males of all treatment groups“ abgeleitet werden. Beim männlichen Geschlecht trat in der niedrigsten Dosierung von 4,4 mg/m³ bei einem Tier septale Hyperplasie und eine chronische interstitielle Entzündung in minimaler Ausprägung auf, bei einem Tier lediglich chronische interstitielle Entzündung in minimaler Ausprägung. Am Ende der Expositionszeit war dieser Effekt in der niedrigsten Dosisgruppe jedoch auch bei den männlichen Tieren nicht beobachtet worden. Auch bei den weiblichen Tieren trat dieser Effekt in der niedrigsten Dosisgruppe nicht auf. Besonders aufgrund der fehlenden Befunde am Ende der Expositionszeit ist der Befund in der niedrigsten Dosisgruppe zum Ende der Nachbeobachtung als nicht relevant anzusehen. Die niedrigste Expositionskonzentration wird daher als NOAEC eingeordnet. Weiterhin ist anzumerken, dass selbst in der höchsten Dosis keine Effekte in der BAL nach fünftägiger Exposition gegenüber Chrom(III)oxid beobachtet wurden.

9.2 Vergleich mit anderen subchronischen Inhalationsstudien zu GBS

Als kritischer Effekt wurden die Effekte auf die Lunge nach *inhalativer Applikation* angesehen. Die niedrigste Dosis von 4,4 mg Cr(III)/m³ wird als NOAEC angesehen. Im Vergleich mit subchronischen Inhalationsstudien mit verschiedenen mikroskaligen GBS-Materialien zeigt sich, dass diese NOAEC auf vergleichbarem Niveau mit diesen Materialien liegt (Tabelle 2). Dabei ist zu beachten, dass TiO₂ und Magnetit eine ähnliche Materialdichte aufweisen. Dies spricht dafür, dass Chrom(III)oxid ebenfalls als GBS anzusehen ist. Die Materialdichte für Toner liegt bei etwa 1 g/cm³, die NOAEC hätte daher etwas niedriger sein müssen, geht man davon aus, dass Toner ebenfalls als GBS anzusehen ist und die GBS-Volumenbeladung in der Lunge den Effekt bestimmt. Allerdings lag der MMAD in der Studie von Morimoto et al. (2013) sehr hoch, was die hohe NOAEC erklären könnte. Von den für Chrom(III)oxid in der Lunge beschriebenen Effekten und ihrer Ausprägung her kann ebenfalls davon ausgegangen werden, dass die Wirkung durch eine reine Wirkung als GBS zu beschreiben ist. Insgesamt wird Chrom(III)oxid als GBS angesehen und fällt damit unter den Geltungsbereich des Allgemeinen Staubgrenzwertes.

Tabelle 2 Vergleich mit anderen subchronischen Inhalationsstudien (alle 6 h/d, 5 d/Woche Exposition), die mit mikroskaligen GBS durchgeführt wurden

Stoff	MMAD/GSD (μm)	NOAEC (mg/m^3)	LOAEC (mg/m^3)	Materialdichte (g/cm^3)	Quelle
Cr_2O_3	1,8	4,4	15	5	Derelanko et al. (1999)
TiO_2 (Rutil)	1,4-1,9/-	5	50	4,26	Warheit et al. (1997)
TiO_2 (Rutil)	1,44/1,71	10	50	4,26	Bermudez et al. (2002)
Magnetit	1,3-1,5/1,9-2,2	4,7	16,6	5,1	Pauluhn et al. (2011)
Toner	3,76/1,7	4	16	~ 1	Morimoto et al. (2013)

9.3 Ableitung eines AGW (A-Staub) für Chrom(III)oxid

Die Wirkungen von Chrom(III)oxid scheinen maßgeblich durch Wirkungen als granulärer biobeständiger Staub ohne bekannte signifikante spezifische Toxizität geprägt zu sein; die Ergebnisse der Inhalationsstudie an Ratten von Derelanko et al. (1999) und der Vergleich mit anderen GBS bestätigt dies (s. Tabelle 2). Auch die in vitro-Untersuchungen von Schumacher et al. mit einem Chrom(III)oxid, das eine Cr(VI)-Verunreinigung von < 5 ppm hatte (Sicherheitsdatenblatt), zeigte keine intrazelluläre Cr(VI)-Wirkung bei der Auswertung von Genexpressionsprofilen. Auch bei Löslichkeitsversuchen mit diesem Cr(III) konnte kein gelöstes Chrom quantifiziert werden. Die Entscheidung Chrom(III)oxid-Staub mit einer Cr(VI)-Verunreinigung von kleiner 5 ppm als ein GBS anzusehen, wird durch diese Untersuchungen gestützt. In der folgenden Tabelle 3 sind verschiedene Möglichkeiten gegenübergestellt, wie man einen AGW für Chrom(III)oxid ableiten könnte. In allen Fällen wird ein reduzierter Variabilitätsfaktor von 3 verwendet. Bei GBS gilt die Ratte als empfindlichste Spezies im Vergleich zu z.B. Maus und Hamster (Elder et al. 2005). Eine Ableitung nach BekGS 901 führt zu einem AGW von $0,73 \text{ mg}/\text{m}^3$. Eine Ableitung mittels des HEC-Verfahrens führt zu einem AGW von $0,32 \text{ mg}/\text{m}^3$. Diese Ableitung verwendet den Parameter Makrophagenvolumen anstatt der vergleichenden Lungenoberflächen als Parameter. Dies liegt daran, dass das Makrophagenvolumen als entscheidend für den für die Grenzwertableitung zu Grunde liegenden Effekt chronische Entzündung angesehen werden kann. Bei Anwendung des ASGW (angenommene GBS- Mischstaubexposition mit einer mittleren Dichte von 2,5) für Chrom(III)oxid, ergäbe sich ein AGW von $1,25 \text{ mg}/\text{m}^3$. Würde man nicht von einer GBS-Mischstaubexposition am Arbeitsplatz (ASGW) ausgehen, sondern von einer nahezu ausschließlichen Exposition gegenüber Chrom(III)oxid, könnte der AGW für Chrom(III)oxid mit einer Materialdichte von $5,2 \text{ g}/\text{cm}^3$ berechnet werden.

Insgesamt zeigt sich, dass eine Ableitung des AGW für Chrom(III)oxid nach den Vorgaben des AGS zu niedrigeren AGW als die Anwendung des ASGW führt, obwohl Chrom(III)oxid Wirkungen als typisches GBS zeigt. Diese GBS-Wirkung des Chrom(III)oxids bedingt aber die Anwendung des ASGW, der auf der Basis einer Wirkung von GBS-Mischstaub am Arbeitsplatz mit einer mittleren Dichte von 2,5 abgeleitet worden ist.

Tabelle 3 Mögliche Ansätze der Ableitung eines AGW für Chrom(III)oxid (A-Staub)

Parameter	Als GBS nach Be- kGS 901	Als GBS mit HEC über Makrophagenvolumen	Zum Vergleich	
			ASGW TiO ₂	ASGW Toner
„Point of departure“ (POD)*: NOAEC	4,4 mg Cr ₂ O ₃ /m ³	4,4 mg Cr ₂ O ₃ /m ³	5	1
Faktor Zeitextrapola- tion:	2	2	1	1
Variabilitätsfaktor:	3	3	3	3
Dichte (g/cm ³)	5,2	5,2	4,3	1,2
Bei gewähltem POD resultierender AGW:	bei Dichte 1 4400/2/3/5,2 = 141 µg/m ³	bei Dichte 1 4400x0,43/2/3/5,2 = 60,6 µg/m ³	bei Dichte 1 500 µg/m ³	
	4400/2/3 = 733 µg Cr ₂ O ₃ /m ³	4400x0,43/2/3 = 318 µg Cr ₂ O ₃ /m ³	2500 µg/m ³ bei Dichte 5,2	

Anm.:

Standardkonvention schwerlösliche Stäube nach Leitfaden:

$HEC/CT=0,008 \times 150 \times 0,15 \times (DFT/DFH) = 0,18 \times (DFT/DFH)$

HEC bei Verwendung Makrophagenvolumen:

$HEC/CT=0,008 \times 1110 \times 0,15 \times (DFT/DFH) = 1,33 \times (DFT/DFH)$

Verhältnis deponierte Fraktion Ratte zu deponierter Fraktion Mensch:

$1,33 \times 0,0339/0,1038$ (MPPD3.04; KGW Ratte 250 g)= 0,43; Details siehe Anhang

Ergebnis

9.3 Bewertungen anderer Organisationen

SCOEL leitete für Chrom und anorganische, unlösliche Chrom (II) und Chrom (III) Verbindungen einen EU-Grenzwert für einatembaren Staub von 2 mg Cr/m^3 ab (SCOEL, 2002). Als Basis dienten die arbeitsmedizinischen Untersuchungen von Korallus et al. sowie die tierexperimentellen Studien von Johansson et al. an Kaninchen, bei denen nach SCOEL keine adversen Effekte beobachtet wurden. Die tierexperimentelle Studie an Ratten von Derelanko et al. wurde bei SCOEL hingegen nicht berücksichtigt. In der derzeit aktuellen MAK-Begründung (Greim, 2009) wird diese Studie jedoch ausführlich diskutiert und als bewertungsrelevant angesehen. Da jedoch keine NOAEC abgeleitet werden konnte, wurde ein MAK-Wert nicht festgelegt. Auch im ATSDR wird die Studie von Derelanko et al. für die Ableitung von Luftgrenzwerten herangezogen (ATSDR, 2012). Der MRL-Wert¹ für unlösliche Chrom(III)verbindungen wurde unter Berechnung einer LOAEC_{HEC} für Cr_2O_3 von $0,43 \text{ mg Cr(III)/m}^3$ und Anwendung eines Extrapolationsfaktors von 90 (3 für Extrapolation auf NOAEC; 3 für Interspeziesunterschiede; 10 für Intraspeziesunterschiede) ein MRL von $5 \text{ } \mu\text{g Cr(III)/m}^3$ abgeleitet.

Die Studie von Derelanko et al. wurde weiterhin auch für die Ableitung des DNEL² für Chrom(III)oxid und, über „Read-Across“, für Chrommetall verwendet. In den entsprechenden REACH-Dossiers wurde ausgehend von einer LOAEC von 3 mg Cr/m^3 und einem „Overall assessment factor“ von 6 ein DNEL von $0,5 \text{ mg Cr/m}^3$ abgeleitet.

Weitere Bewertungen liegen u.a. von HSE, NIOSH und ACGIH vor. Die britische Behörde für Arbeitssicherheit (HSE, 2011) hat für Chrom(III)verbindungen einen Langzeitgrenzwert³ (8h) von $0,5 \text{ mg /m}^3$ festgelegt (0,24 ppm). In den USA wurde von NIOSH ein Grenzwert REL von $0,5 \text{ mg/m}^3$ für einen 10 h Arbeitstag und eine 40 h Arbeitswoche festgelegt (NIOSH, 2005). Den gleichen Wert legte auch ACGIH auf Basis von Reizungen im Atemtrakt bzw. der Haut im Jahre 2007 fest (ACGIH, 2007).

¹ Minimal Risk Level (Intermediate inhalation exposure)

² Derived No Effect Level (Long-term exposure)

³ Long-term exposure limit (8-hour TWA limit)

9.4 Ergebnistabelle

AGW	A-Staub
Kritische Toxizitätspunkte	Lokale Effekte am Atemtrakt
„Point of Departure“	NOAEC: 4,4 mg Cr ₂ O ₃ /m ³
Schlüsselstudie	Derelanko et al. (1999)
Anwendung des Allgemeinen Staubgrenzwertes	
Überschreitungsfaktor	
Schwangerschaftsgruppe	Y
Sensibilisierung	-
Hautresorption	-

9.5 **Abgrenzung der Gültigkeit**

Im Gegensatz zu Chrom(VI)verbindungen liegen für Chrom(III)verbindungen und Chrom-Metall keine Nachweise einer kanzerogenen Wirkung vor. Als kritischer Endpunkt wurden lokale Effekte am Atemtrakt identifiziert, die in der subchronischen Studie von Derelanko et al. (1999) mit Exposition gegenüber Chrom(III)oxid (schwerlöslich) bzw. basischem Chrom(III)sulfat (BCS; leicht löslich) beobachtet wurden. Zwischen diesen beiden Verbindungen bestehen deutliche Unterschiede in der Löslichkeit sowie in der Art und der Schwere der induzierten Effekte. Der abgeleitete AGW ist daher nur auf Chrom(III)oxid zu beziehen. Für basisches Chromsulfat erfolgte eine separate AGW-Ableitung.

Da bei der Ableitung des AGW-Wertes auf die tierexperimentelle Inhalationsstudie mit A-Staub relevanten Partikeln abgehoben wird, gilt dieser AGW nur für A-Staub.

Für den Arbeitsplatz und bei der Überwachung der Einhaltung des AGW ist sicherzustellen, dass das verwendete Material frei von relevanten Mengen an Chrom(VI) ist (s. Kapitel 9.3)

9.6 **Begründung des Kurzzeitwerts**

Für Chrom(III)oxid wird kein spezieller Kurzzeitwert festgelegt.

9.7 Begründung der Schwangerschaftsgruppe

Siehe Allgemeiner Staubgrenzwert.

9.8 Begründung der Bewertung zur Sensibilisierung

Chrom(III) ist von der MAK-Kommission als hautsensibilisierend eingestuft. Diese Einstufung gilt jedoch nicht für Chrom(III)oxid und vergleichbar schwerlösliche Chrom(III)verbindungen.

Vgl. auch Daten in Abschnitt 4.

9.9 Begründung der Bewertung zur Hautresorption

Aufgrund der geringen Penetrationsfähigkeit ist eine relevante dermale Resorption von Chrom(III) über die Haut auszuschließen.

9.10 Der E-Staubwert für Chrom(III)oxid

In der TRGS 900 wird seit 05/2018 ein E-Staubwert für „Chrom und anorganische Chrom(II) und (III)-Verbindungen (ausgenommen namentlich genannte)“ von $2\text{mg}/\text{m}^3$ als Übernahme des entsprechenden indikativen EU-Wertes aufgeführt.

10 Literatur

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2007): Chromium. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices, 20.

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (1998): Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage. Das Gemeinsame Ministerialblatt, GMBL 10, 74-76.

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010): Bekanntmachung zu Gefahrstoffen. Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. BekGS 901. Das Gemeinsame Ministerialblatt, GMBL 32, 691-696.

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (Arbeitskreis Risikoableitung im Unterausschuss „Gefahrstoffbewertung“ (UA III) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS). Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden. http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.pdf?__blob=publicationFile&v=5), (2008): Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz. 92p.

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS), (2013): Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013. 140p.

Anderson RA, Bryden NA and Polansky MM, (1997): Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats. J Am Coll Nutr, 16, 273-279.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service), (2012): Toxicological profile for Chromium. 592p.

Bailey MM, Sturdivant J, Jernigan PL, Townsend MB, Bushman J, Ankareddi I, Rasco JF, Hood RD and Vincent JB, (2008): Comparison of the potential for developmental toxicity of prenatal exposure to two dietary chromium supplements, chromium picolinate and $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, in mice. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 83, 27-31.

Bataineh H, al-Hamood MH, Elbetieha A and Bani Hani I, (1997): Effect of long-term ingestion of chromium compounds on aggression, sex behavior and fertility in adult male rat. Drug Chem Toxicol, 20, 133-149.

Bermudez E, Mangum JB, Asgharian B, Wong BA, Reverdy EE, Janszen DB, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI (2002). Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. Toxicol Sci.; 70(1): 86-97.

BfR, Bundesinstitut für Risikobewertung, (2004): Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln: Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte. Bundesinstitut für Risikobewertung, 323p.

Derelanko MJ, Rinehart WE, Hilaski RJ, Thompson RB and Loser E, (1999): Thirteen-week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. Toxicol Sci, 52, 278-288.

Deshmukh NS, Bagchi M, Lau FC and Bagchi D, (2009a): Safety of a novel oxygen-coordinated niacin-bound chromium(III) complex (NBC): I. Two-generation reproduction toxicity study. J Inorg Biochem, 103, 1748-1754.

- Deshmukh NS, Bagchi M, Lau FC and Bagchi D, (2009b): Safety of an oxygen-coordinated niacin-bound chromium(III) complex (NBC): II. Developmental toxicity study in rats. *J Inorg Biochem*, 103, 1755-1760.
- EFSA, NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), (2014a): Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium. *EFSA Journal*, 12, 3845.
- EFSA, Panel on Contaminants in the Food Chain, (2014b): Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. *EFSA Journal*, 12, 3595.
- Elbetieha A and Al-Hamood MH, (1997): Long-term exposure of male and female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds: effect on fertility. *Toxicology*, 116, 39-47.
- Elder A, Gelein R, Finkelstein JN, Driscoll KE, Harkema J, Oberdörster G. Effects of subchronically inhaled carbon black in three species. I. Retention kinetics, lung inflammation, and histopathology. *Toxicol Sci*. 2005 88(2):614-29. DOI: 10.1093/toxsci/kfi327.
- Ernst E, (1990): Testicular toxicity following short-term exposure to tri- and hexavalent chromium: an experimental study in the rat. *Toxicol Lett*, 51, 269-275.
- Figgitt M, Newson R, Leslie IJ, Fisher J, Ingham E and Case CP, (2010): The genotoxicity of physiological concentrations of chromium (Cr(III) and Cr(VI)) and cobalt (Co(II)): an in vitro study. *Mutat Res*, 688, 53-61.
- Gibb HJ, Lees PSJ, Pinsky PF and Rooney BC, (2000): Lung cancer among workers in chromium chemical production. *American Journal of Industrial Medicine*, 38, 606-606.
- Greim H, (2009): Chrom(III) und seine anorganischen Verbindungen [MAK Value Documentation in German language, 2009]. In: *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 34p.
- Hedberg Y, Gustafsson J, Karlsson HL, Moller L and Odnevall Wallinder I, (2010): Bioaccessibility, bioavailability and toxicity of commercially relevant iron- and chromium-based particles: in vitro studies with an inhalation perspective. *Part Fibre Toxicol*, 7, 23.
- Horie M, Nishio K, Endoh S, Kato H, Fujita K, Miyauchi A, Nakamura A, Kinugasa S, Yamamoto K, Niki E, Yoshida Y, Iwahashi H. Chromium(III) oxide nanoparticles induced remarkable oxidative stress and apoptosis on culture cells. *Environ Toxicol*. 2013;28(2):61-75. DOI: 10.1002/tox.20695.
- HSE, Health and Safety Executive (2011): *EH40/2005 Workplace Exposure Limits* (second edition, published 2011). 74p.
- Huvinen M and Pukkala E, (2013): Cancer incidence among Finnish ferrochromium and stainless steel production workers in 1967-2011: a cohort study. *BMJ Open*, 3, e003819.
- Huvinen M and Pukkala E, (2016): Cause-specific mortality in Finnish ferrochromium and stainless steel production workers. *Occup Med (Lond)*, 66, 241-246.
- Huvinen M, Makitie A, Jarventaus H, Wolff H, Stjernvall T, Hovi A, Hirvonen A, Ranta R, Nurminen M and Norppa H, (2002a): Nasal cell micronuclei, cytology and clinical symptoms in stainless steel production workers exposed to chromium. *Mutagenesis*, 17, 425-429.
- Huvinen M, Uitti J, Oksa P, Palmroos P and Laippala P, (2002b): Respiratory health effects of long-term exposure to different chromium species in stainless steel production. *Occup Med (Lond)*, 52, 203-212.

IARC, International Agency for Research on Cancer (1990): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Chromium, Nickel and Welding. 687p.

Ivankovic S and Preussman R, (1975): Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. Food Cosmet Toxicol, 13, 347-351.

Johansson A, Lundborg M, Hellström PA, Camner P, Keyser TR, Kirton SE, Natusch DFS (1980) Effect of iron, cobalt, and chromium dust on rabbit alveolar macrophages: A comparison with the effects of nickel dust. Environmental Research 21(1), 165-176

Korallus U, Ehrlicher H and Wüstefeld E, (1974a): Dreiwertige Chromverbindungen. Ergebnisse einer arbeitsmedizinischen Untersuchung: Teil 1 - Allgemeines; Technologie; Nachgehende Untersuchung. Arbeitsmedizin - Sozialmedizin - Präventivmedizin, 3, 51-54.

Korallus U, Ehrlicher H and Wüstefeld E, (1974b): Dreiwertige Chromverbindungen. Ergebnisse einer arbeitsmedizinischen Untersuchung: Teil 2 - Krankenstandsanalyse. Arbeitsmedizin - Sozialmedizin - Präventivmedizin, 4, 76-79.

Korallus U, Ehrlicher H and Wüstefeld E, (1974c): Dreiwertige Chromverbindungen. Ergebnisse einer arbeitsmedizinischen Untersuchung: Teil 3 - Klinische Studie. Arbeitsmedizin - Sozialmedizin - Präventivmedizin, 11, 248-252.

Liu B, Liu Y, Chai J, Hu X, Wu D and Yang B, (2016): Chemical properties and biotoxicity of several chromium picolinate derivatives. J Inorg Biochem, 164, 110-118.

Mancuso TF, (1997): Chromium as an industrial carcinogen: Part I. American Journal of Industrial Medicine, 31, 129-139.

McAdory D, Rhodes NR, Briggins F, Bailey MM, Di Bona KR, Goodwin C, Vincent JB and Rasco JF, (2011): Potential of chromium(III) picolinate for reproductive or developmental toxicity following exposure of male CD-1 mice prior to mating. Biol Trace Elem Res, 143, 1666-1672.

Morimoto Y, Oyabu T, Horie M, Kambara T, Izumi H, Kuroda E, Creutzenberg O, Bellmann B, Pohlmann G, Schuchardt S, Hansen T, Ernst H (2013). Pulmonary toxicity of printer toner following inhalation and intratracheal instillation. Inhal Toxicol.; 25(12): 679-90.

Moulin JJ, Clavel T, Roy D, Dananche B, Marquis N, Fevotte J and Fontana JM, (2000): Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. Int Arch Occup Environ Health, 73, 171-180.

MPI Research (1996) Thirteen week subchronic inhalation toxicity (with recovery) study on chromic oxide and basic chrome sulfate in rats.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH Centers for Disease Control and Prevention), (2005): Chromium. NIOSH pocket guide to chemical hazards.

Novotnik B, Scancar J, Milacic R, Filipic M and Zegura B, (2016): Cytotoxic and genotoxic potential of Cr(VI), Cr(III)-nitrate and Cr(III)-EDTA complex in human hepatoma (HepG2) cells. Chemosphere, 154, 124-131.

NTP, National Toxicology Program (NIEHS, Research Triangle Park, NC.), (2010): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chromium Picolinate Monohydrate (CAS No. 27882-76-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). NIH Publication, 556, 196p.

Pauluhn J (2012). Subchronic inhalation toxicity of iron oxide (magnetite, Fe_3O_4) in rats: pulmonary toxicity is determined by the particle kinetics typical of poorly soluble particles. *J Appl Toxicol.*; 32(7): 488-504.

Rhodes MC, Hebert CD, Herbert RA, Morinello EJ, Roycroft JH, Travlos GS and Abdo KM, (2005): Absence of toxic effects in F344/N rats and B6C3F1 mice following subchronic administration of chromium picolinate monohydrate. *Food Chem Toxicol*, 43, 21-29.

Schumacher P, Fischer F, Sann J, Walter D, Hartwig A. Impact of Nano- and Micro-Sized Chromium(III) Particles on Cytotoxicity and Gene Expression Profiles Related to Genomic Stability in Human Keratinocytes and Alveolar Epithelial Cells. *Nanomaterials (Basel)*. 2022;12(8):1294. DOI: 10.3390/nano12081294.

SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2002): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for chromium metal, inorganic chromium (II) compounds, and inorganic chromium (III) compounds. SCOEL/SUM/50, 4p.

Shara M, Kincaid AE, Limpach AL, Sandstrom R, Barrett L, Norton N, Bramble JD, Yasmin T, Tran J, Chatterjee A, Bagchi M and Bagchi D, (2007): Long-term safety evaluation of a novel oxygen-coordinated niacin-bound chromium (III) complex. *J Inorg Biochem*, 101, 1059-1069.

Shara M, Yasmin T, Kincaid AE, Limpach AL, Bartz J, Breneman KA, Chatterjee A, Bagchi M, Stohs SJ and Bagchi D, (2005): Safety and toxicological evaluation of a novel niacin-bound chromium (III) complex. *J Inorg Biochem*, 99, 2161-2183.

Staniek H, Kostrzevska-Poczekaj M, Arndt M, Szyfter K and Krejpcio Z, (2010a): Genotoxicity assessment of chromium(III) propionate complex in the rat model using the comet assay. *Food Chem Toxicol*, 48, 89-92.

Staniek H, Krejpcio Z and Iwanik K, (2010b): Evaluation of the acute oral toxicity class of tricentric chromium(III) propionate complex in rat. *Food Chem Toxicol*, 48, 859-864.

Staniek H, Krejpcio Z, Iwanik K, Szymusiak H and Wieczorek D, (2011): Evaluation of the acute oral toxicity class of trinuclear chromium(III) glycinate complex in rat. *Biol Trace Elem Res*, 143, 1564-1575.

Warheit DB, Hansen JF, Yuen IS, Kelly DP, Snajdr SI, Hartsy MA (1997). Inhalation of high concentrations of low toxicity dusts in rats results in impaired pulmonary clearance mechanisms and persistent inflammation. *Toxicol Appl Pharmacol.*; 145(1):10-22.

WHO, World Health Organization (2009): Inorganic chromium(III) compounds. Concise International Chemical Assessment Document, CICAD 76, 100p.

Zahid ZR, Al-Hakkak ZS, Kadhim AHH, Elias EA and Al-Jumaily IS, (1990): Comparative effects of trivalent and hexavalent chromium on spermatogenesis of the mouse. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 25, 131-136