

Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung - Chrom

Claudia Schroeder

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Straße 17,
D-55218 Ingelheim; claudia.schroeder@bioscientia.de

1. Einleitung

Chrom ist ein silberglänzendes, zähes, dehn- und schmiedbares Metall. Sein Name leitet sich vom griechischem chrôma (χρῶμα, Farbe) ab [1,2]. Louis-Nicolas Vauquelin (1797/98) entdeckte erstmals das Chrom. Zunächst vom Rotbleierz (Krokoit) fasziniert, analysierte er dieses und bestätigte es als Bleimineral. Nachdem er das Rotbleierz mit Säure aufgeschlossen und das Blei abgetrennt hatte, isolierte er Chrom durch Reduktion mit Kohlenstoff aus dem entstandenem Chromoxid [1,3,4]. Reines Chrom wurde 1894 almothermisch von Hans Goldschmidt gewonnen [1].



Abb. 1. Elementares Chrom (links) und Krokoit (rechts) [5,6].

Große Relevanz besitzen Chrombelastungen und Chromvergiftungen heutzutage hauptsächlich im arbeitsmedizinischen Bereich. So zählen „Erkrankungen durch Chrom oder seine Verbindungen“ zu den Berufskrankheiten [7]. Ebenfalls zu beachten ist, dass selbst Chrom(III) als essentielles Spurenelement in deutlich erhöhter Dosierung als humanpathologisches Gift wirkt [8-10]. Umweltbedingte Chrombelastungen treten heutzutage meist in den Hintergrund.

Dennoch erlangte das Chrom durch die Hinkley Grundwasserkontamination an Aufmerksamkeit. Die ansässige Firma Pacific Gas & Electric verwendete zur Kühlung von frisch komprimiertem Gas in Kühltürmen chrom(VI)haltiges Wasser, um einer Rostbildung auf den Maschinen vorzubeugen. Dieses chrom(VI)haltige Wasser sickerte zwischen 1952 und 1964 in das städtische Grundwasser. Spätestens seit dem Film „Erin Brockowich“ im Jahre 2000 ist dieser Fall weltweit bekannt [11].

Die vorliegende Übersicht stellt das Spurenelement und Schwermetall Chrom in seinen für die menschliche Physiologie und Toxikologie wichtigen Oxidationsstufen (III) und (VI) vor. Vergiftungsfälle aus der neueren Literatur sollen den anhaltenden Bedarf an einer validen Chromanalytik belegen.

2. Chrom in der Umwelt

2.1. Natürliche Chromquellen

Chrom ist mit einem durchschnittlichen Anteil von 2 bis 60 mg/kg in den Erdgesteinen enthalten [12]. Im Periodensystem steht es mit dem Elementsymbol Cr, der Ordnungszahl 24 und einer relativen Atommasse von 51,99 in der 6. Nebengruppe. Natürlich vorkommende Chromisotope sind ^{50}Cr (4,35 %), ^{52}Cr (83,79 %), ^{53}Cr (9,5 %) und ^{54}Cr (2,36 %). Als künstliches Chrom-Isotop wird u. a. ^{51}Cr als Tracer und in der Medizin verwendet [1]. Chrom liegt in Verbindungen in allen Oxidationsstufen von $-II$ bis $+VI$ vor [1]. Die Hauptvorkommen der Chromerze, wie Chromeisenstein (Chromit FeCr_2O_4), Rotbleierz (Krokoit PbCrO_4) und Chromocker (Cr_2O_3) befinden sich in Südafrika, den Philippinen und Kleinasien [1]. In Deutschland kommt Chrom hauptsächlich als Krokoit bspw. in Callenberg / Sachsen vor [8]. Elementares Chrom findet man in der Natur nur in sehr geringen Mengen in Form von Sphärolithen und abgerundeten Körnern in Schwersanden sowie in sog. Kimberlit Röhren in China, Russland und Taiwan [14,15]. Im Korund führen geringe Beimengungen an Chrom zu einer roten Verfärbung; einer Varietät, die als Rubin bekannt ist [16]. Natürliche Emissionsquellen für Chrom stellen Vulkanausbrüche und die Verwitterung von Gesteinen dar [17].



Abb. 2. Kaliumchromat, Kaliumdichromat, Chrom(VI)oxid (oben von links nach rechts), Chrom(III)chlorid (wasserfrei), Chrom(III)oxid und Chrom(III)sulfat (unten von links nach rechts) [18-23].

Chrom liegt in einer Vielzahl von anorganischen Verbindungen, wie Intermetallverbindungen (Chrom-Antimon: CrSb , Chrom-Arsen: Cr_2As), in Form von Oxiden (Chrom(III)oxid: Cr_2O_3 , Chrom(II, III)oxid: Cr_3O_4 , Chrom(VI)oxid: CrO_3), Sulfiden (Chrom(III)sulfid: Cr_2S_3) und Halogeniden (Chrom(II)chlorid, Chrom(III)bromid, Chrom(IV)iodid, Chrom(V)fluorid) vor. Für sechswertiges Chrom ist die Bildung von Chromaten (Na_2CrO_4) und Dichromaten ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) charakteristisch. Zweiwertiges und dreiwertiges Chrom besitzt eine hohe Tendenz zur Ausbildung von Komplexverbindungen, wie z. B. Hexaaquachromat(II): $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ und Hexacyanochromat(III): $[\text{Cr}(\text{CN})_6]^{3-}$ [1]. Organische Chromverbindungen sind sehr instabil bzw. sehr reaktiv. Zu nennen sind hier Chrom(II)- bzw. Chrom(III)alkylverbindungen sowie das organometallische Chromocen [1].

2.2. Anthropogene Chromexpositionsquellen

„Anthropogenes Chrom“ wird, hauptsächlich bei der Verbrennung von fossilen Brenn- und Rohstoffen freigesetzt. Weitere Quellen sind die Stahlindustrie, Zementproduktion, Müllverbrennung und die chromverarbeitende Industrie, welche Chrom über Klärschlämme und Abwässer in die Umwelt einbringen [17,24]. In Deutschland werden jährlich ca. 1000 t Chrom industriell verarbeitet [25]. So wird Chrom bspw. als Beschichtungsmaterial (Verchromen), in Legierungen, in Schamottsteinen, als Katalysator zur Oxidation organischer Verbindungen, als Farbstoff, in der Glasindustrie, als Bestandteil von CKF-Salzen (Chrom, Kupfer, Fluor) bei der Holzimpregnierung, zur Herstellung von Magnetbändern und in der Lederverarbeitung als Gerbstoff eingesetzt [24,25]. Seit 2006 empfiehlt das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ein Verbot nach dem Stand der Analytik (ab 3 mg/kg) für den Einsatz von Chrom(VI) bei Lederwaren des täglichen Bedarfs [26].

Medizinisch verwendet wird Chrom als Zahnmetall (Edelstahl 316L: enthält 16-18 % Chrom) in Prothesen, Zahnspangen und Brückendrähten oder neben Titan für Endoprothesen und Implantate in einer Kobalt-Basis-Legierung (27 bis 30 % Cr, 5 bis 7 % Mo, bis zu 0,35 % C, je max. 1 % Mn, Si, Fe und/oder Ni, der Rest ist Co) [25,27].

2.3. Chrom in unserer Lebensumwelt

In Böden liegen Chromkonzentrationen von 10 bis 90 mg/kg vor [25]. Hierbei ist der Chromgehalt jedoch stark abhängig von der jeweiligen Zusammensetzung. So enthalten Kalk etwa 24 bis 99 mg/kg, Löss 37 mg/kg, Sandstein 18 mg/kg, Tonstein ca. 50 mg/kg [28] und chromreiche ultrabasische Gesteine und Serpentinböden bis zu 3000 mg/kg [2,29,30]. Zum Vergleich: In Deutschland liegt der Prüfwert von Chrom im Boden von Kinderspielflächen bei 200 mg/kg Trockenmasse [31].

In der Außenluft liegen die Chromkonzentrationen, unbelasteter nichtindustrieller Gegenden bei 0 bis 3 ng/m³, in städtischen Räumen bei 4 bis 70 ng/m³ und in Industriegebieten bei 5 bis 200 ng/m³ [32]. In den Abgasen von Kohlefeuerungen können sogar Werte bis zu 2 000 000 ng/m³ gemessen werden [25]. Zum Vergleich: Die technische Richtkonzentration für Chrom(VI) am Arbeitsplatz, die durch die Exposition-Risiko-Beziehung ermittelt wurde, liegt bei 1 000 ng/m³ [33].

In 68 % von 196 in Schleswig Holstein untersuchten Trinkwasserproben konnte kein Chrom(VI) nachgewiesen werden (Nachweisgrenze: 0,02 µg/L). Der ermittelte höchste Wert war 1,34 µg/L [34]. Ebenso liegt der Chromgehalt des Rheinwassers unter der Bestimmungsgrenze [35]. Die Chromkonzentrationen liegen damit deutlich unter dem von der Trinkwasser- sowie Mineral- und Tafelwasserverordnung vorgeschriebenem Grenzwert von <50 µg/L für den Gesamtchromgehalt [36,37].

In der Nahrung liegt Chrom im allgemeinen als Chrom(III) vor [38]. Wichtige Chrom(III)-Lieferanten sind Fleisch, Schalentiere, Fisch, Eier, Nüsse, nicht raffinierter Zuckerrohr- und Zuckerrübensaft, Weizenkeime, schwarzer Pfeffer und Bierhefe. So enthalten Pflanzen bspw. 0,02 bis 14 mg/kg, Meeresfische 0,03 bis 2 mg/kg, Säugetierfleisch 0,002 bis 0,8 mg/kg Chrom (bezogen auf die Trockenmasse) [25,39].

Zigaretten tabak enthält 0,24 bis 14,6 mg/kg Chrom [40], bspw. in Form des 1:1-Chromkomplexes von α -(3-Nitro-5-sulfo-6-hydroxyphenylazo)-acetessigsäureanilid und des 1:1-Chromkomplexes von 4-(3-Nitro-5-sulfo-6-hydroxyphenylazo)-1-phenyl-3-methyl-pyrazolon-5 [41]. Als Folge dessen kann Tabakrauch einen bis zu 100fach erhöhten Chrom(VI)gehalt im Ver-

gleich zur Außenluft aufweisen [38]. Der Hauptstromrauch einer Zigarette enthält zwischen 4 und 70 ng (Vergleich Cadmium: 41 bis 62 ng) [41].

3. Chrom im menschlichem Organismus

Chrom(III) ist ein essentielles (Bedarf 30 bis 100 µg/d) [42], Chrom(VI) ein für den menschlichen Organismus toxisches Ultraspurenelement. Der tägliche Chrom(III)bedarf wird durch normale Ernährung mit Mischkost gedeckt [43]. Im menschlichen Körper ist Chrom(III) ein Bestandteil der low-molecular-weight-Chrombindungssubstanz (LMWCr), einem ~1500 Da großem Oligopeptid, auch Chromodulin genannt. Dieses besteht aus nur vier verschiedenen Aminosäuren (Asparagin, Glycin, Cystein und Glutaminsäure) und besitzt vier Chrom(III)-Bindungsstellen [44-46]. Chromodulin bindet an den insulinstimulierten Insulin-Rezeptor mit Kinase-Aktivität, hilft so, dessen aktive Konformation aufrecht zu erhalten und die Glukoseabsorption zu fördern [44,47]. Der Glukose-Toleranzfaktor (GTF: aus Chrom(III), 2x Nikotinsäure, Cystein, Glycin und Glutaminsäure bestehend) [25,43] ist nicht die biologisch aktive Form des Chrom(III), sondern ein eventuelles Hydrolyseprodukt des LMWCr [48,49]. Positive Effekte des GTF im Organismus beruhen wahrscheinlich auf der Bereitstellung von Chrom [50].

Belastungsquellen für eine Chrom(VI)exposition stellen die chromverarbeitende Industrie bzw. ihre Produkte, die Inhalation aus der Luft und von Zigarettenrauch sowie die Aufnahme von kontaminiertem Trinkwasser dar [9,38].

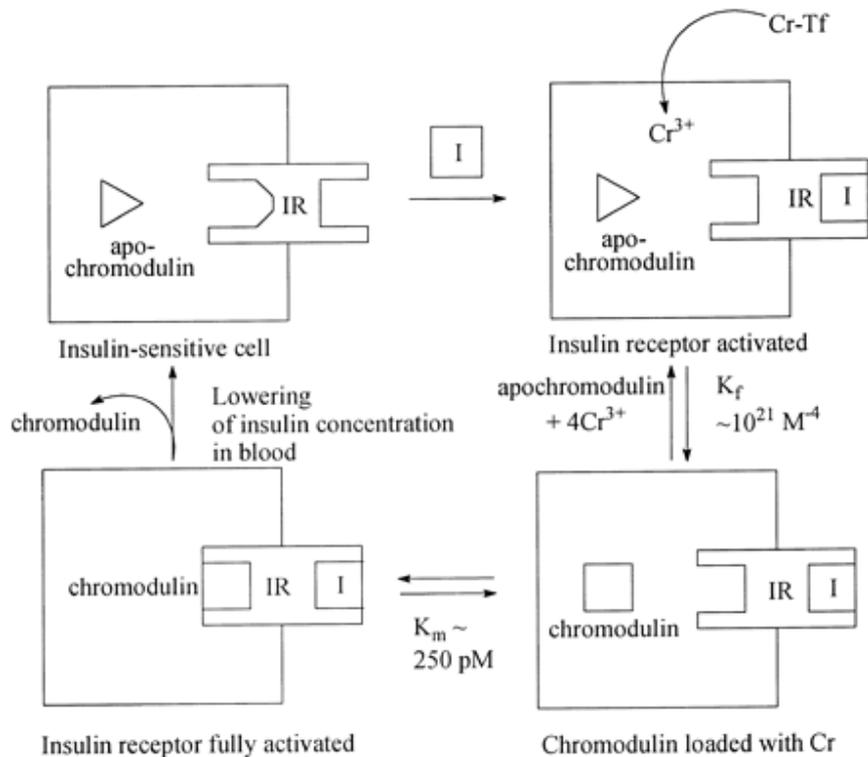


Abb. 3. Vorgeschlagener Mechanismus der insulinbedingten Stimulation der Insulin-Rezeptor-Kinase-Aktivität durch Chromodulin. Die inaktive Form des Insulinrezeptors (IR) wird durch Insulinbindung in ihren aktiven Zustand (I) überführt. Als Folge wird Chrom in den Kern insulinabhängiger Zellen geschleust und bindet an Apo-chromodulin, wobei Chromodulin entsteht. Dieses dockt an den Insulinrezeptor und hilft, dessen aktive Konformation aufrecht zu erhalten und die Glukosespeicherung zu fördern. Nach Absinken der Insulinkonzentration wird Chromodulin aus der Zelle eliminiert und im Urin ausgeschieden [44,47].

3.1. Aufnahme, Verteilung, Speicherung und Ausscheidung

Aufnahme: Oral aus der Nahrung aufgenommenes Chrom(III) wird an Aminosäuren gebunden und im Magen und Darm-Trakt zu etwa 1 % über die Mukosazellen resorbiert [10,43]. Gut lösliches Chrom(VI) hingegen kann leichter über Anionen-Kanäle in die Zellen diffundieren, so dass bis zu 10 % desselbigen im Darm resorbiert werden können [40,51]. Auch bei der inhalativen Chromaufnahme wird Chrom(VI) aufgrund seiner besseren Löslichkeit sehr viel schneller als Chrom(III) durch Endozytose in die Lungenepithelzellen resorbiert [43]. Die Aufnahme von Chrom(III) erfolgt hierbei hauptsächlich über Phagozytose durch Makrophagen [10]. Die dermale Resorption von Chrom(VI) findet bei intaktem Hautgewebe um bis zu 10 000fach schneller als die von Chrom(III) statt; Wunden jedoch beschleunigen das Einsickern von Chrom(III) [52]. Antagonisten des Chroms sind bspw. Calcium, Eisen, Blei, Vanadium und Mangan [53].

Verteilung, Metabolismus, Speicherung: Vom Körper resorbiertes Chrom(III) wird im Plasma zu 85 % über die Eisenbindungsstellen an Transferrin, zu 6 % an Albumin, zu 5 % an andere Proteine und an Oligopeptide wie das LMWCr gebunden [10,25]. Chrom(VI) wird im Magensaft sowie den Lungenepithelzellen rasch zu dreiwertigem Chrom reduziert, wobei Ascorbat, Cystein und Glutathion als Elektronen-Donatoren dienen [10,25,43]. Lösliches Chrom(VI) gelangt über Phosphat- bzw. Sulfat-Anionen-Austausch-Carrier, partikuläres sechswertiges Chrom über Phagozyten in die Zellen. Dieses intrazelluläre Chrom(VI) wird über die Zwischenstufen Chrom(V) und Chrom(IV) zu Chrom(III) unter Entstehung von radikalen Sauerstoff- und Schwefelverbindungen reduziert [51]. Nichtreduziertes sechswertiges Chrom bindet in den Erythrozyten an den Globinanteil des Hämoglobins und verbleibt dort ihre restliche Lebensdauer [25,43]. Die Hauptspeicherorte des Chroms sind die Lunge, Leber, Milz und Knochen, wohingegen komplexiertes Chrom(III) auch in den Nieren sowie im Uterus nachzuweisen ist [10,25,43].

Ausscheidung: Oral aufgenommenes Chrom(III) wird zu 99 % in den Faeces und lediglich zu 0,5 % über die Nieren ausgeschieden. Durch Inhalation resorbiertes Chrom(III) zeigt etwas höhere renale Ausscheidungsraten [10,40]. Für die Chrom(III)eliminierung nach inhalativer Aufnahme wurde anhand eines kinetischen Modells eine Halbwertszeit von 4 bis 10 Stunden berechnet [10]. Nach kohlenhydrathaltiger Nahrungsaufnahme wird vermehrt Chrom(III) im Urin ausgeschieden [44,54,55]. Die Ausscheidung von Chrom(VI) nach oraler Exposition erfolgt hingegen zu 80 % in 4 Tagen über die Nieren [51]. In den ersten 8 h Stunden werden jedoch schon 60 % des aufgenommenen Chrom(VI) über die Nieren exkretiert, so dass bei hohen Chrom(VI)konzentrationen eine Schädigung der Tubuli zu beobachten ist [25]. Nach 14 Tagen erreichen die Chrom(VI)konzentrationen wieder Werte der Hintergrundbelastung [51].

3.2. Chrommangel

Anfällig für einen Chrom(III)mangel sind Patienten mit Diabetes mellitus und somit einer hohen renalen Chromausscheidung bei Hyperglykämie, Patienten unter Diuretikatherapie und ältere Menschen, die einen erniedrigten Chromstatus aufweisen [56]. Desweiteren steigt der Chrom(III)bedarf bei Infektionen, Stress und Leistungssport [57]. Eine unzureichende Chrom(III)versorgung kann ebenso durch eine Diät, parenterale Ernährung oder eine Malabsorption bedingt sein [56,57].

Bei Chrom(III)mangel sind u. a. Hyperglykämie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Arteriosklerose, sowie Gewichtsverlust, periphere Neuropathie und Verwirrungserscheinungen zu beobachten [25,43,56,58]. Sie werden hervorgerufen durch eine chrom(III)mangelbedingte,

verminderte Glukosetoleranz und Insulinfunktion sowie Störungen im Lipidstoffwechsel mit erhöhtem Serum Cholesterin, Triglyceriden, reduzierten HDL-Cholesterin und einem Anstieg verschiedener hämatologischer Parameter, z. B. Hämoglobin, Erythrozyten und Leukozyten [47,57,59-62].

3.3. Toxizität

Anhand von epidemiologischen sowie tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Chrom(III) lediglich eine geringe Toxizität besitzt und nicht krebserregend ist [10,40]. Dies lässt sich durch die geringe Löslichkeit und Resorptionsrate des dreiwertigen Chroms erklären [9,63]. Sehr hohe Konzentrationen an basischem Chrom(III)sulfat führen jedoch trotz schlechter Resorptionsraten zum Tod durch Herzversagen [10]. Chrom(III)verbindungen können auch zu Schädigungen der Haut, Leber und Nieren führen [9,10].

Chrom(VI)verbindungen besitzen hingegen eine hohe akute und chronische Toxizität auf die Haut, Schleimhäute der Atemwege und des Magen-Darm-Traktes, Lunge, Nieren, Leber sowie das neurologische und kardiovaskuläre System als auch das Reproduktionssystem [9,43,51].

In der Zelle können bei der Reduktion von Chrom(VI) entstehendes Chrom(III), die reaktiven Intermediate Chrom(V) und Chrom(IV) sowie Thiyl- und Hydroxylradikale die DNA, Proteine und Membranlipide angreifen und so die zelluläre Integrität und Funktion zerstören [64]. Hierbei bildet Chrom(III) tertiäre Komplexe mit der DNA und kleineren Molekülen wie Ascorbat, Glutathion, Cystein und Histidin. Ebenso sind DNA-Protein- und DNA-DNA-Quervernetzungen zu beobachten. Diese Chrom(III)-DNA-Komplexe können zu Doppelstrangbrüchen und somit zu Chromosomenbrüchen und der Ausbildung von Mikronuklei führen [51]. Ein Überschuss an Chrom(III) hemmt in den Zellen die Superoxiddismutase und vermindert so den Schutz gegen Sauerstoffradikale [43]. Chrom(VI) hingegen stört die Zellproliferation durch eine anhaltende Aktivierung der mitogenaktivierten Proteinkinasen ERK-1, ERK-2, JNK und p38 und bewirkt die Phosphorylierung der mitogenen Transkriptionsfaktoren NFκB, ATF-1, ATF-2 und c-Jun, die als Mediatoren bei Entzündungsprozessen und bei Tumorwachstum wirken. Desweiteren kann Chrom(VI) eine Aneuploidie induzieren [51].

3.3.1. Akute Chromvergiftung

Von Chrom(III) sind 48 g dibasisches Chromsulfat, die in einer Lösung zum Gerben von Leder enthalten waren, innerhalb von 36 h tödlich. Die Schädigungen reichen hierbei von einer hämorrhagischen erosiven Gastroenteritis des kompletten Darms, einer hämorrhagischen Pankreatitis, pulmonarem Blutdrang und Ödemen, einer Aszites in der Bauchhöhle bis hin zu weitverteilten flohstichartigen Blutungen [10,65].

Bei Chrom(VI)verbindungen, die neben arbeitsmedizinischer Bedeutung auch heute noch bei Suizidversuchen eine Rolle spielen, liegt die letale Dosis bei oraler Aufnahme von Dichromaten und Chromtrioxid im Bereich von 2,5-195 mg/kg Körpergewicht [9]. Als Symptome einer akuten oralen Chrom(VI)intoxikation sind eine Verfärbung, Schwellung und Verätzung der Mund- und Rachenschleimhaut, starke Leibschmerzen, Erbrechen gelbgrüner und zum Teil blutiger Massen, starke oft blutige Diarrhoe, blutiger Urin sowie schwerste Leber- und Nierenschäden, Krämpfe und Ödeme zu nennen. Final kommt es zu akutem Nierenversagen mit Anurie, Ikterus, kardiovaskulärem Schock und zum Tod [25,51]. Nach Einatmen von Chrom(VI) wurden Pneumonien und Lungenödeme beobachtet; es kam zu Hautabschuppungen, zur Schädigung der Nieren sowie der Konjunktiven und Schleimhäute sowohl der Atemwege als auch des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Dyspnoe und Methämo-

globinämie [9,25,51]. Die Symptomatik nach Hautkontakt reicht je nach Menge und Chrom(VI)-Verbindung von Verätzungen mit Chromatgeschwüren, allergischen Reaktionen bis hin zur Schädigung des renalen, hämatologischen und kardiovaskulären Systems, einer Hyperämie der Magenschleimhaut und dem Tod [25,51,66].

3.3.2. Chronische Chromvergiftung

Die Aufnahme von 1,2 bis 2,4 mg Chrom(III)-picolat pro Tag über einen Zeitraum von 4 bis 5 Monaten führt zu Gewichtsverlust, Anämie, Hämolyse, Nierenversagen und Leberstörungen [8,9]. Patienten, die über viele Jahre mit 1 mg Chrom(III)-chlorid pro Tag behandelt wurden, zeigten hingegen keine Auffälligkeiten [10]. Die chronische Inhalation von 0,24 bis 13 mg/m³ Chrom(III)-oxid kann sich in Atemnot und einer leichten Häufung von Atemwegserkrankungen, wie Asthma und Husten, äußern [9,10]. Langfristiger Hautkontakt kann zu Allergien, einer Kontaktdermatitis und Ekzemen führen [9,10].

Bei einer längerfristigen oralen Aufnahme von Chrom(VI) zeigten die Betroffenen Schädigungen des Gastrointestinaltraktes, wie Geschwüre, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerzen und Veränderungen des Blutbildes (Leukozytose und unreife neutrophile Granulozyten) [9,43,51]. Die chronische Inhalation von Chrom(VI)-verbindungen kann in Reizungen, Entzündungen und Geschwüren der Atemwege, Hyperämie der nasalen Schleimhäute, Atrophie und Septumperforationen, Dyspnoe, Cyanose, Husten und Keuchen, Niesen, Rhinorrhoe, Nasenbluten sowie Asthma, Bronchitis und Pneumonie resultieren [9,51].

Regelmäßiger Hautkontakt kann zu einer Kontaktdermatitis und Kontaktallergien (Maurerkrätze), Ekzemen sowie Chromlöchern führen [9,43]. In Deutschland wird bei 0,6 % der Allgemeinbevölkerung eine Chromsensibilisierung beobachtet [51].

Krebserkrankungen: Metallisches Chrom sowie Chrom(III) wurden von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als bzgl. ihrer kanzerogenen Wirkung nicht klassifizierbar (Gruppe 3), chromhaltiger Schweißrauch als möglicherweise beim Menschen krebs-erzeugend (Gruppe 2B) und Chrom(VI) als krebs-erzeugend beim Menschen (Gruppe 1) eingestuft [10,38,51]. So konnte bei Arbeitern aus der Chromat(pigment)produktion und Betrieben der galvanischen Verchromung ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko sowie eine erhöhte Lungenkrebsmortalität festgestellt werden [25,51]. Desweiteren ergaben sich Hinweise auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Nasenepitel- bzw. Nasennebenhöhlenkrebs [51].

4. Präanalytik der Chrombestimmung

4.1. Auswahl des geeigneten Untersuchungsmaterials

Analysenmatrices für Chrom sind Urin, Plasma/Serum und Blut [43]. Für die Untersuchung der körpereigenen Chrom(III)-versorgung wird Plasma verwendet und bei Diabetikern Urin nach Insulinstimulation [43,56]. Am besten geeignet ist bei Letzteren die Bestimmung des Chromstatus in den Leukozyten, welche jedoch kein Routineparameter ist [56].

Urinuntersuchungen spiegeln die aktuelle Chrombelastung wieder und können bei arbeitsmedizinischen Fragestellungen hilfreich sein [25,67].

Die Chrom(VI)-bestimmung in den Erythrozyten spielt ebenfalls bei arbeitsmedizinischen Indikationen eine Rolle [67]. In den Erythrozyten kann eine Chrom(VI)-intoxikation über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten nachgewiesen werden. Chrombelastungen über einen längeren Zeitraum lassen sich anhand von Gewebeproben der Niere und Lunge nachweisen [25].

4.2. Probennahme und Stabilität

Für die Chromanalytik von Plasma bzw. Blut sind spezielle Röhrchen für die Spurenelementanalytik zu verwenden. Die Blutabnahme muss hierbei mit metallfreien oder beschichteten Kanülen stattfinden, wobei die ersten 1 bis 2 ml zu verwerfen sind [43]. Blut-, Plasma- bzw. Serumproben sind bei 20 °C bis zu 7 Tagen stabil, letztere können bei 4 bis 8 °C 14 Tage und bei -20 °C 1 Jahr gelagert werden. Chromhaltige Urinproben hingegen sind bei 20 °C 3 Tage, bei 4 bis 8 °C 7 Tage und bei -20 °C bis zu 1 Jahr stabil [43].

5. Analytik

Die Bestimmung von Chrom wird hauptsächlich mittels Atomabsorptionsspektrometrie (AAS), Induktiv gekoppelter Plasma Atomemissionsspektrometrie bzw. Massenspektrometrie (ICP-AES bzw. ICP-MS) durchgeführt [32,68]. Bei den AAS-Methoden wird die Absorption der Chromatome bei 357,9 nm gemessen. Da die verschiedenen Matrices eine unterschiedliche Suppression des Messsignals bewirken, erfolgt die Kalibration der Messung über das Standardadditionsverfahren [69]. Bei der ICP-MS kann die Bestimmung von Chrom bspw. im dynamischen Reaktionszellmodus unter Verwendung von Ammoniakgas zur Beseitigung der ArC^+ Interferenz durchgeführt werden [70]. Zur Differenzierung zwischen Chrom(III) und Chrom(VI) kann den genannten Verfahren eine chromatographische Methode, wie die HPLC oder Ionenchromatographie vorangestellt werden [71-75]. Weitere Methoden, die zur Analyse des Chromgehaltes verwendet werden können, sind die Neutronenaktivierungsanalyse, Polarographie und Spektralphotometrie [32,72-79].

6. Interpretation

Der Referenzwert für Chrom(III) im Serum/Plasma ist 0,5 µg/L, für Chrom(VI) in den Erythrozyten 0,7 µg/L und für Gesamtchrom im Urin 0,6 µg/L [25,43,80,81]. Bei insulinpflichtigen Diabetikern wurden im Urin um den Faktor 2 bis 3 und im Plasma 3,5fach erhöhte Chromspiegel beobachtet; bei gleichzeitig erniedrigtem Chromstatus, bestimmt in den Leukozyten (18 % pro % HbA1c) [25,82]. Im Gegensatz liegen bei Dialysepatienten 10 bis 14fach erhöhte Chromkonzentrationen im Vollblut vor [19]. Akuter Stress sowie eine kohlenhydratreiche Diät können zu 2fach erhöhten und körperliche Trauma sogar zu > 50fach erhöhten Chromwerten im Urin führen [47,84-87]. Im Lungengewebe reichert sich der Chromgehalt im Laufe des Lebens an. Hierbei zeigen Raucher (4,3 µg/g Trockenmasse) deutlich höhere Chromwerte im Lungengewebe als Nichtraucher (1,3 µg/g Trockenmasse) [83]. Ebenso konnte eine altersabhängige Abnahme des Gesamtchromgehaltes in allen Geweben (außer der Lunge) und im Serum sowie signifikant niedrigere mittlere Chromkonzentrationen für Männer im Serum beobachtet werden [25,88]. Demnach sind für eine korrekte Interpretation der Chromwerte individuelle und klinische Daten sowie die Abklärung der Lebensumstände der untersuchten Person unumgänglich.

6.1. Referenz- und andere Grenzwerte

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind zurzeit gültige Referenz- und Grenzwerte für Chrom in den verschiedenen Matrices zusammengefasst. Um Fehlinterpretationen von Analyseergebnissen zu vermeiden, muss im konkreten Fall für die jeweilige Fragestellung das richtige Transversalbezugssystem gewählt und dieses in seiner Aussagekraft kritisch bewertet werden.

6.2. Bewertung der Chrombestimmung

Ein Chrom(III)mangel ist nur schwer nachzuweisen, da die Referenzwerte nahe der Nachweisgrenze liegen [43]. Liegen leicht erhöhte Chromkonzentrationen im Urin, Plasma und den Erythrozyten vor, so gilt es die individuellen Faktoren (Geschlecht, Alter), den Lebensstil (Arbeitsplatz, Leistungssport, Ernährung, Rauchen), klinische Daten (Diabetes mellitus, Dialysepatient) und regional bedingte Aspekte (Luft, Wasser, Böden) des untersuchten Patienten abzuklären. Zu empfehlen ist eine Kontrolle des bestimmten Chromwertes zum Ausschluss präanalytischer Faktoren und Kontaminationen.

Tab. 1. Referenz- und weitere Grenzwerte für Chrom.

Referenzbereiche	
Urin:	< 0,6 µg/L (Cr _{Ges}) [51,81] < 0,7 µg/24 h (Cr _{Ges}) [56]
Plasma/ Serum:	< 0,5 µg/L Cr(III) [80]
Vollblut:	0,5 – 4,0 µg/L (Cr _{Ges}) [56]
Erythrozyten:	< 0,7 µg/L Cr(VI) [25,43]
Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) [81]	
< 0,6 µg/L Urin Cr(VI)	
Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) [81]	
< 12 bis < 40 µg/L Urin 5 EKA-Werte abhängig von der Luftkonzentration an Alkalichromaten (Cr(VI)), gilt auch für Schweißrauchexpositionen; beginnend bei 0,03 mg/m ³ Luft	
< 9 bis 35 µg/L Erythrozytenfraktion des Vollbluts 5 EKA-Werte abhängig von der Luftkonzentration an Alkalichromaten (Cr(VI)), gilt nicht für Schweißrauchexpositionen; beginnend bei 0,03 mg/m ³ Luft	
Derived No Effect Level DNEL (systemisch) [89]	
0,5 mg/m ³ Chrom u. anorganische Cr(II) und (III)verbindungen	
Chrom(VI)verbindungen wurden als zulassungspflichtiger Stoff in den Anhang XIV der REACH-Verordnung aufgenommen [90]	
Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) [33, 91]	
Risiko 4:1000:	1 µg/m ³ (0,001 mg/m ³) entspricht ~ 0,8 µg/L Urin
Tolerables Erkrankungsrisiko für Chrom(VI)verbindungen	
Trinkwasser: < 50 µg/L [36,37]	

Desweiteren muss ein geringfügig erhöhter Chrom(VI)wert nicht automatisch ein erhöhtes gesundheitliches Risiko bedeuten, genauso wie ein Wert im Referenzbereich nicht den absoluten Ausschluss bspw. einer Lungenkrebserkrankung bedeutet. Hierbei ist zu bedenken, dass z. B. der arbeitsmedizinische Grenzwert BAR anhand der 95. Perzentile einer Referenzpopulation im erwerbsfähigen Alter, die nicht beruflich mit Chrom exponiert ist und ohne Bezug

auf gesundheitliche Effekte ermittelt wurde [81]. Es könnte z. B. ein für eine Referenzpopulation mit durchschnittlich geringer Hintergrundbelastung ermittelter BAR Wert für Personen in industriereichen Großstädten nicht repräsentativ sein. Desweiteren zeigt der in Tabelle 1 aufgeführte ERB für Chrom, dem ein tolerables Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs von 4:1000 zu Grunde liegt, dass selbst bei niedrigen Werten eine Gefährdung nicht auszuschließen ist [33]. Für eine Erhöhung des Chromgehaltes auf $12,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($10 \mu\text{g}/\text{L}$ in Urin) wurde anhand von Kohorten- und Fallstudien eine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos extrapoliert [33,91]. Wichtig ist, die Quelle der erhöhten Chromwerte zu finden und diese, wenn es sich nicht um eine klinische Ursache (wie Diabetes mellitus) handelt, zu beseitigen.

Im Falle von deutlich erhöhten Chromwerten, oft bedingt durch akute Intoxikationen, ist ein Monitoring der Laborwerte potentiell betroffener Organsysteme unabdingbar [92,93].

7. Therapie

Chrom(III)mangel kann durch Substitution behoben werden [56]. Bei akuten Chromvergiftungen durch orale Aufnahme wird als Sofortmaßnahme empfohlen viel Milch zu trinken und den Intoxiierten erbrechen zu lassen. Darüber hinaus helfen eine Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle [25]. Nach direktem Hautkontakt die betroffene Hautstelle gründlich mit Seife und Wasser bzw. Milch reinigen. Bei großflächigen Verbrennungen und Chromkontakt sollte der betroffene Bereich wenn möglich weggeschnitten werden. Werden Chromdämpfe eingeatmet ist Dexamethasonspray zu verabreichen [25]. Zur Eliminationsförderung werden die Hämodialyse, Blutaustauschtransfusion, Plasmapharese und Diurese mit Flüssigkeitsbilanzierung eingesetzt [8,25,92-94]. Als Chelatbildner zeigte Zn-Ca-Edetat die besten Resultate, jedoch kommt dieser nicht an die im Fall von chronischen Chromintoxikationen gebildeten Chromspeicher heran [19]. Unterstützend können Vitamin C zur Chrom(VI)reduktion sowie schmerzlindernde Mittel verabreicht werden [25,93]. Desweiteren ist der Kreislauf und der Elektrolythaushalt zu überwachen [25]. Bei Allergien oder geringfügig erhöhten Chromwerten sollte die Chromquelle gefunden und sofort entfernt werden [8,95].

8. Schlussfolgerung

Der Chrom(III)status ist nur schwer zu überprüfen, da die Referenzbereiche nahe der Nachweisgrenze liegen. Chrom(III)mangel sollte bei einem gesunden Menschen selten vorliegen, da der tägliche Bedarf durch eine normale Mischkost gedeckt wird. Personen mit erhöhtem Chrom(III)bedarf können diesen durch Supplementierung leicht decken.

Chrom als humanpathologisches Gift besitzt heutzutage im arbeitsmedizinischen Bereich eine hohe Relevanz. Neben diesen oftmals bei Unfällen auftretenden akuten Chromintoxikationen, können chronische Vergiftungen bspw. durch Inhalation, Fehldosierungen von Nahrungsergänzungsmitteln sowie Endoprothesen und Implantate hervorgerufen werden. Je nach Dosis und Dauer kann sich die Vergiftung in einer vielseitigen Symptomatik, meist inklusive einer Leber- und Nierenschädigung, zeigen.

Zum Monitoring bei arbeitsmedizinischen Fragestellungen und zur Abklärung einer möglichen Chromvergiftung, kann die Diagnostik mittels AAS, ICP-MS und ICP-AES in Urin, Blut sowie Plasma/Serum durchgeführt werden. Zur eindeutigen Interpretation der Chromergebnisse müssen jedoch individuelle Faktoren, der Lebensstil, klinische Daten und regional bedingte Aspekte des Untersuchten berücksichtigt werden.

9. Beispiele für Chrombelastungen und Chromvergiftungen aus der neueren Literatur

Tab. 2. Kasuistiken für Chromintoxikationen.

Patient	Chrom	Bemerkungen	Quelle
55-Jähriger: Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, wässrige (später blutige) Diarrhoe, dann 38,5 °C, Tachykardie, Hypotonie, blutiger Urin, Anurie, Nieren- und Leberschaden, ödematöser Cortex	5 h nach Intoxikation: Blut mit 3,4 mg/L Cr	Versehentliches Trinken eines Schlucks 20 % Chromsäure (Getränk wurde für Wein gehalten), anschließend Trinken von 2,5 L Wasser und Milch, Erbrechen und erneutes Trinken. Mehrere Tage Gabe von Antibiotika, Protonenpumpenhemmer, Hämodialyse. Nach 30 Tagen Verbesserung der Leber- und Nierenfunktion, letztere jedoch nicht vollständig; am 45. Tag Entlassung.	[92]
22-jähriger Mann: Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Schwindel, Verbrennungen 1. Grades an beiden Beinen mit brauner Pigmentierung, dann Leberschädigung, Nierenversagen, Hautgeschwüre	Anfang: Cr in Urin 88,2 µg/L (Ref. 0,5 – 2 µg/L) Nach 5 Tagen: Cr im Dialysat 763 µg/L und am 8 Tag 61 µg/L	Patient stand bei Reinigungsarbeit in Chromtank mit beiden Beinen in chromhaltiger Galvanisierungslösung. Chelattherapie mit DMPS, Gabe von N-Acetylcystein und Ascorbinsäure, Hämofiltration, Plasmaphere bis Tag 10, sowie Hämodialyse bis Tag 30. Nach 3 Monaten asymptomatisch.	[93]
54-Jähriger: Verbrennungen an 70 % des Körpers, abnormes Blutbild, verlangsamte Gerinnung, Hämolyse, akutes Nierenversagen, Tod 74 h nach Unfall	Nach 5,5 h: 47 mg/l Cr im Plasma. Bei Autopsie: Niere 16,8; Stuhl 2,4; Leber 5,5 µg/g (Kontrollgruppe 1,1; 0,2; < 0,05 µg/g Gewebe)	Akute Chrom(III)vergiftung nach Arbeitsunfall, bei dem der Mann fast vollständig in 80 °C heiße, saure 40 %ige Chrom(III)-sulfatlösung fällt. Blutaustauschtransfusion.	[94]
33 Jahre alte Frau zeigt Gewichtsverlust, Anämie, Thrombozytopenie, Leberfunktions- und Nierenversagen	Cr im Plasma 2-3fach erhöht	4,5 Monate lang tägliche Einnahme von 1,2 bis 2,4 mg Chrompicolat als Maßnahme zur Gewichtsreduktion. Bluttransfusion und Hämodialyse. Nach 6 Tagen Stabilisierung der Leberfunktion, nach 12 Tagen auch der Nierenfunktion; 1 Jahr später asymptomatisch.	[8]
41 jährige Schwangere mit wiederholt auftretenden Pseudotumoren in der rechten Hüfte	Maternales Blut: 7./ 15./ 38. Gestationswoche 39/ 33/ 20 µg/L Cr (138/ 139/ 143 µg/L Co); Pseudotumor: 1011 µg/L Cr (258 µg/L Co) Nabelschnurblut: 2,1 µg/L Cr (75 µg/L Co) Kind nach 8 Wochen, Blut: 2,5 µg/L Cr (13 µg/L Co)	Beidseitige Metall auf Metall Hüftimplantate. Geplanter Austausch des rechten Implantats gegen Metall auf Polyethylen Variante. Neugeborenes bis 14 Lebenswoche unauffällige Entwicklung, danach keine weiteren Daten.	[95]

11. Literatur

- [1] Wiberg N. Holleman-Wiberg Lehrbuch der Anorganischen Chemie. de Gruyter Berlin – New York, 1995; 101. Auflage. 2005; 13. Auflage, 1438-1457.
- [2] Motzer WE, Engineers T. Chemistry, Geochemistry, and Geology of Chromium and Chromium Compounds. In: Guertin J, Jacobs JA, Avakian CR. (ed.) Chromium(VI) Handbook. CRC Press 2005; 24-88.

- [3] <http://www.rsc.org/periodic-table/element/24/chromium#history> (Stand: 29.06.2015).
- [4] Kyle R.A. und Shampo M.A. Nicolas-Louis Vauquelin – Discoverer of Chromium. *Mayo Clin Proc* 1989; 6:643.
- [5] <https://de.wikipedia.org/wiki/Chrom> (Stand: 29.06.2015).
- [6] <https://de.wikipedia.org/wiki/Krokoit> (Stand 29.06.2015).
- [7] <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Berufskrankheiten/Rechtsgrundlagen/Anlage-BKV.html> (Stand:09.04.2016).
- [8] Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, McGoldrick MD. Chromium picolinate toxicity. *Ann Pharmacother* 1998; 32(4):428-431.
- [9] Assem L, Zhu H. Chromium – Toxicological Overview, HPA Center for Radiation, 2007, Version 1, 1-14.
- [10] DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Chromium(III) and its Inorganic Compounds, The MAK-Collection Part I, MAK Value Documentations. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014.
- [11] Izbicki JA, Groover K. A Plan for Study of Natural and Man-Made Hexavalent Chromium, Cr(VI), in Groundwater near a Mapped Plume, Hinkley, California. US Geological Survey Open-File Report 2016–1004.
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc61.htm> (Stand: 29.06.2015).
- [12] <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc61.htm> (Stand: 29.06.2015).
- [13] Leonhardt H, Leonhardt W. Das berühmte deutsche Krokoitvorkommen von Callenberg/Sachsen. *LAPIS* 91; 9:13.
- [14] Fleischer M, Chao GY, Mandarino JA. New Mineral Names. *American Mineralogist* 1982; 67:854.
- [15] www.handbookofmineralogy.org/pdfs/chromium.pdf (Stand: 30.06.2015).
- [16] <http://www.chemie.de/lexikon/Rubin.html> (Stand: 10.04.2016).
- [17] Jacobs JA, Testa SM. Sources of Chromium Contamination in Soil and Groundwater. In: Guertin J, Jacobs JA, Avakian CR. (ed.) Chromium(VI) Handbook. CRC Press 2005; Kapitel 4, 139-160.
- [18] <https://de.wikipedia.org/wiki/Kaliumchromat> (Stand: 08.07.2015).
- [19] <https://de.wikipedia.org/wiki/Kaliumdichromat> (Stand 08.07.2015).
- [20] [https://de.wikipedia.org/wiki/Chrom\(VI\)-oxid](https://de.wikipedia.org/wiki/Chrom(VI)-oxid) (Stand: 08.07.2015).
- [21] [https://de.wikipedia.org/wiki/Chrom\(III\)-chlorid](https://de.wikipedia.org/wiki/Chrom(III)-chlorid) (Stand 08.07.2015).
- [22] [https://de.wikipedia.org/wiki/Chrom\(III\)-oxid](https://de.wikipedia.org/wiki/Chrom(III)-oxid) (Stand: 08.07.2015).
- [23] [https://de.wikipedia.org/wiki/Chrom\(III\)-sulfat](https://de.wikipedia.org/wiki/Chrom(III)-sulfat) (Stand 08.07.2015).
- [24] Jacobs JA, Testa SM. Overview of Chromium(VI) in the Environment: Background and History In: Guertin J, Jacobs JA, Avakian CR. (ed.) Chromium(VI) Handbook. CRC Press 2005; Kapitel 1, 1-22.
- [25] Daunderer – Handbuch der Umweltgifte Ausgabe 6/2006 19.10.2007 unter: <http://toxcenter.org/stoff-infos/c/chrom.pdf> (Stand: 10.07.2015).
- [26] BfR empfiehlt, Allergie auslösendes Chrom (VI) in Lederprodukten streng zu begrenzen Stellungnahme Nr. 017/2007 des BfR vom 15. September 2006* Bundesinstitut für Risikobewertung. (*aktualisiert am 24. Mai 2007); http://www.bfr.bund.de/cm/343/bfr_empfiehlt_allergie_ausloesendes_chrom_in_lederprodukten_streng_zu_begrenzen.pdf (Stand. 10.07.2015).
- [27] Endoprothese und Verfahren zur Herstellung einer Endoprothese. <http://www.google.com.ar/patents/DE4224333A1> (Stand: 13.07.2015).
- [28] Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg. Handbuch Boden – Schwermetallgehalte in Böden aus verschiedenen Ausgangsgesteinen Baden-Württembergs. Karlsruhe 1994; 2. Auflage.
- [29] Papke G. Chrom-Studie.- Hessische Landesanstalt für Umwelt, Wiesbaden 1981.
- [30] Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie. Beiträge zum Bodenschutz in Hessen - Bodenschutz im Hessischen Landesamt f. Umwelt und Geologie. Umwelt u. Geologie Böden und Bodenschutz in Hessen, Heft 1, Wiesbaden 2001.
- [31] Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV) 1999, letzte Änderung Artikel 5 Absatz 31 des Gesetzes vom 24. Februar 2012 (BGBl. I S. 212).
- [32] WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition 2000; Chapter 6.4 unter: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/123074/AQG2ndEd_6_4Chromium.PDF (Stand: 29.03.2016).
- [33] Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS). Begründung zu Chrom VI in TRGS 910, Stand November 2013.
- [34] Landesamt für soziale Dienste des Landes Schleswig-Holstein Dezernat 34. Untersuchungen zu sechswertigem Chrom im schleswig-holsteinischen Trinkwasser. Projektbericht Dezember 2014.
- [35] http://www.deutschlandfunk.de/schwimmender-wassertester-der-rhein-ist-sauberer-als-gedacht.697.de.html?dram:article_id=303079 (Stand. 28.08.2015).
- [36] Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch. Trinkwasserverordnung – TrinkwV 2001, Neuf. vom 2.8.2013.
- [37] Verordnung über natürliches Mineralwasser, Quellwasser und Tafelwasser. Mineral- und Tafelwasser-Verordnung 1984, letzte Änderung Artikel 1 der Verordnung vom 22. Oktober 2014 (BGBl. I S. 1633).
- [38] International Agency for Research on Cancer. Chromium (VI) compounds. IARC Monographs 2012;100:147-167. unter: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-9.pdf>. (Stand: 05.01.2016).
- [39] <http://www.eufic.org/article/de/artid/Chrom-in-der-Nahrung/> (Stand. 28.08.2015).
- [40] International Agency for Research on Cancer. Chromium, Nickel and Welding. IARC Monographs 1990;49:49-256. unter: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol49/mono49.pdf> (Stand: 05.01.2016).
- [41] Thielmann HW., Pötschke-Langer M. Erhöhte Gesundheitsgefährdung durch Zusatzstoffe in Tabakerzeugnissen – Konsequenzen für die Produktregulation. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, 2005, 1-12.
- [42] D-A-CH, 2000. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau Braus GmbH, Verlagsges., Frankfurt a. M., 1. Auflage 2000, 179-184.
- [43] Meissner D. Chrom. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg.) Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, 2. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg, 2013, 330-331.
- [44] Vincent JB. The Biochemistry of Chromium. *The Journal of Nutrition* 2000; 130(4):715-718.
- [45] Yamamoto A., Wada O, Ono T. Isolation of a biologically active low-molecular-mass chromium compound from rabbit liver. *Eur J Biochem* 1987; 165:627-631.
- [46] Davis C M, Vincent JB. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* 1997; 36:4382-4385.
- [47] Pechova A, Pavlata L. Chromium as an essential nutrient: a review. *Veterinari Medicina* 2007; 52(1):1-18.
- [48] Vincent JB, Starling D. Introduction: A history of chromium studies (1955-1995) In: Vincent JB. (ed.) *The Nutritional Biochemistry of Chromium(III)*. Elsevier – Amsterdam 2007; 1st edition; Kapitel 1, 1-40.
- [49] Sumrall KH, Vincent JB. Is glucose tolerance factor an artifact produced by acid hydrolysis of low-molecular-weight chromium-binding substance? *Polyhedron* 1997; 16:4171-4177.
- [50] Vincent JB. Relationship between Glucose Tolerance Factor and Low-Molecular-Weight Chromium-Binding Substance. *The Journal of Nutrition* 1994; 124:117-118.
- [51] DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Chrom(VI)-Verbindungen, The MAK, 53. Lieferung, 2012.
- [52] Guertin J. Toxicity and Health Effects of Chromium (All Oxidation States). In: Guertin J, Jacobs JA, Avakian CR. (ed.) Chromium(VI) Handbook. CRC Press 2005; Kapitel 6, 213-232.
- [53] Watts DL. The Nutritional Relationships of Chromium. *Journal of Orthomolecular Medicine* 1989; 4:17.
- [54] Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, Reiser S. Urinary chromium excretion and insulogenic properties of carbohydrates. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 51:864-868.
- [55] Kozlovsky AS, Moser PB, Reiser S, Anderson RA. Effects of diets high in simple sugars on urinary chromium losses. *Metabolism* 1986; 35:515-518.
- [56] Lothar T. Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books 2012; 8. Auflage.

- [57] Stearns DM, Belbruno JJ, Wetterhahn KE. A prediction of chromium(III) accumulation in humans from chromium dietary supplements. *The FASEB Journal* 1995; 9:1650-1657.
- [58] Newman HAI, Leighton RF, Lanese RR, Freedland NA. Serum Chromium and Angiographically Determined Coronary Atery Disease. *Clin.Chem.* 1978; 24(4):541-544.
- [59] Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Roginski EE, Mertz W, Glinsmann W. Chromium supplementation of human subjects: effects on glucose, insulin, and lipid variables. *Metabolism* 1983; 32:894-899.
- [60] Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Canary JJ. Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low-chromium diets. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:909-916.
- [61] Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX. Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and nd blood lipids in elderly subjects. *Diabetes* 1980; 29:919-925.
- [62] Abraham AS, Brooks BA, Eylath U. The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1992; 41:768-771.
- [63] Zhitkovich A. Chromium in Drinking Water: Sources, Metabolism, and Cancer Risks. *Chemical Research in Toxicology* 2011; 24:1617-1629.
- [64] Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy Metals Toxicity and the Environment. *EXS*, 2012; 101:133-164.
- [65] van Heerden PV, Jenkins IR, Woods WP, Rossi E, Cameron PD. Death by tanning – a case of fatal basic chromium sulphate poisoning. *Intensive Care Med*, 1994; 20:145-147.
- [66] Merkblatt zur BK Nr. 1103: Erkrankungen durch Chrom oder seine Verbindungen. *Bek. des BMA vom 25.2.1981 im BArbBl* 1981; Heft 4.
- [67] Arbeitsmedizinische Leitlinie „Biomonitoring“. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Stand 03/2013.
- [68] World Health Organisation. Inorganic Chromium(III) compounds - Concise International Chemical Assessment Document 76. WHO Press, 2009. unter: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad76.pdf> (Stand 16.03.2016).
- [69] Lewalter J, Domik C, Weidemann H. Chrom. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Abgeschlossen im Februar 1990.
- [70] Nixon DE, Butz J, Eckdahl SJ, Burritt MF. Determination of chromium in serum and urine. *PerkinElmer SCIEX instruments Application Note*, 2000.
- [71] Swietlik R. Speciation Analysis of Chromium in Waters. *Polish Journal of Environmental Studies*, 1998;7(5):257-266.
- [72] Ball JW, McCleskey RB. A New Cation-Exchange Method for Accurate Field Speciation of Hexavalent Chromium. *Water-Resources Investigations Report 03-4018*. U.S. Geological Survey Boulder Colorado 2003.
- [73] Posta J, Bernt H, Luo S-K, Schaldach G. High-performance flow flame atomic absorption spectrometry for automated on-line separation and determination of Cr(III)/Cr(VI) and preconcentration of Cr(VI). *Anal Chem* 1993; 65:2590.
- [74] Powell MJ, Boomer DW, Wiederin DR. Determination of chromium species in environmental samples using high-pressure liquid chromatography direct injection nebulization and inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 1995; 67(14):2474.
- [75] Wang HJ, Du XM, Wang M, Wang TC, et al. Using ion-pair reversed-phase HPLC ICP-MS to simultaneously determine Cr(III) and Cr(VI) in urine of chromate workers. *Talanta*, 2010; 81(4-5):1856-1860.
- [76] Lavi N, Alfassi ZB. Determination of trace amounts of cadmium, cobalt, chromium, iron, molybdenum, nickel, selenium, titanium, vanadium and zinc in blood and milk by neutron activation analysis. *Analyst*, 1990; 115(6):817-22.
- [77] Sendil O, Mohammed N, Somer G. Simultaneous determination of Cr(III) and Cr(VI) using differential pulse polarography and application to Gereede River. *Turk J Chem*, 2012; 36:335-346.
- [78] Maheswari V, Balasubramanian. Spectrophotometric Determination of Chromium Based on Ion-Pair Formation. *Chem. Ana. (Warsaw)*, 1996; 41:596-576.
- [79] Cherian T, Narayana B. Spectrophotometric determination of chromium using saccharin. *Indian Journal of Chemical Technology*, 2005; 12:596-600.
- [80] Meißner D. Chrom In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg). *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2002; 235-236.
- [81] Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK- und BAT-Werte-Liste 2015. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe 51. Mitteilung 2015; Wiley-VCH.
- [82] Rückgauer M, Schmitt Y, Zeyfang A. Bedeutung von Chrom, Kupfer, Selen und Zink bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ2 mit Folgeerkrankungen. *J Lab Med* 2006; 30(4):192-200.
- [83] Pääkkö P, Kokkonen P, Anttila S, Kalliomäki PL. Cadmium and chromium as markers of smoking in human lung tissue. *Environ Res.* 1989; 49(2):197-207.
- [84] Anderson RA, Polansky MM, Byrden NA, Roginski EE, Patterson KY, Reamer DC. Effects of exercise (running) on serum glucose, insulin, glucagon and chromium excretion. *Diabetes* 1982;32:212-216.
- [85] Anderson RA, Polansky MM, Byrden NA, Patterson KY, Veillon C, Glinsmann WH. Effects of chromium supplementation on urinary Cr excretion oh human subjects and correlation of Cr excretion with selected clinical parameters. *Journal of Nutrition* 1983;113:276-281.
- [86] Borel JS, Majerus TC, Polansky MM, Moser PB, Anderson RA. Chromium intake and urinary chromium excretion of trauma patients. *Biological Trace Element Research* 1984;6:317-326.
- [87] Kozłowski AS, Moser PB, Reiser S, Anderson RA. Effects of diets high in simple sugars on urinary chromium losses. *Metbolism* 1986;35:515-518.
- [88] Davies S, McLaren HJ, Hunnisett A, Howard M. Age-related decreases in chromium levels in 51,665 hair, sweat, and serum samples from 40,872 patients—implications for the prevention of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus. *Metabolism*. 1997; 46(5):469-473.
- [89] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Überprüfung der Stoffe aus der 2. Registrierungsphase nach REACH in Bezug auf Luftgrenzwerte für den Arbeitsplatz: www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/REACH/pdf/REACH-2.pdf?__blob=publicationFile&v=5 (Stand: 10.04.2016).
- [90] <http://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/de/REACH/Zulassung-Beschaerung/Zulassung/Anhang-XIV/Anhang14.html> Stand 14.08.2014.
- [91] Brüning T, Pesch B, Zschiesche W, Welge P, Hagemeyer O, Weiß T, Schlüter G, Nies E, Bochmann F, Stamm R, Palfner S, Pallapies D. Wissenschaftliche Datenlage zur BK-Nr. 1103 im Hinblick auf die kanzerogene Wirkung von Chrom(VI)-Verbindungen. *ASU Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 015;50:666-676.
- [92] Baresic M, Gornik I, Radonic R, Zlopasa O, Gubarev N, Gasparovic V. Survival after Severe acute Chromic Acid Poisoning Complicated with Renal and Liver Failure. *Inter Med* 2009;48:711-715.
- [93] Lin C-C, Wu M-L, Yang C C, Ger J, Tsai W-J, Deng J-F. Acute Severe Chromium Poisoning After Dermal Exposure to Hexavalent Chromium. *J Chin Med Assoc* 2009;72(4):219-221.
- [94] Kelly WF, Ackrill P, Day JP, O'Hara M, Tye CT, Orton BC, Harriss M. Cutaneous absorption of trivalent chromium: tissue levels and treatment by exchange transfusion. *British Journal of Medicine* 1982;39:397-400.
- [95] Fritzsche J, Borisch C, Schaefer C. High Chromium and Cobalt Levels in a Pregnant Patient with Bilateral Metal-on-Metal Hip Arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:2325-2331.