

69 8 51 20 021

Rapport inzake grenswaarde Vanadium metaal en anorganische verbindingen

Gezondheidskundig advies van de
Werkgroep van Deskundigen ter
vaststelling van de MAC-waarden

Directoraat-Generaal van de Arbeid

000

-AIRA

7/10

ZW



RA 10/87

Rapport inzake grenswaarde Vanadium metaal en anorganische verbindingen

Gezondheidskundig advies van de
Werkgroep van Deskundigen ter
vaststelling van de MAC-waarden

Centrale Bibliotheek
en Documentatie van de
Arbeidsinspectie
Balen van Andelplein 2
Voorburg

46.489

juni 1987

Door de Werkgroep van Deskundigen is aan de hand van de beschikbare literatuur de toxiciteit van Vanadium metaal en anorganische verbindingen bestudeerd. Op basis hiervan is het voorliggend advies opgesteld omtrent de gezondheidkundig gezien aanvaardbare concentratie van deze stoffen in de lucht op de werkplek.

Voor de procedure welke gehanteerd wordt bij het vaststellen van een MAC-waarde wordt verwezen naar het rapport "Uitgangspunten bij advisering in zake MAC-waarden". Dit rapport is in 1978 gepubliceerd als supplement 1 bij nr. 25 van het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde. Overdrukken zijn verkrijgbaar door overmaking van f. 7,-- per exemplaar op postrekening 425088 ten name van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid te 's-Gravenhage (rekening Directoraat-Generaal van de Arbeid) onder vermelding van "Uitgangspunten advisering MAC-waarden".

Vanadium
Vanadium
Vanadium
Vanadium
Vanadium
Vanadium

<u>INHOUD</u>	Pag.
1. Fysische en chemische eigenschappen, voorkomen en toepassing	4
1.1 Fysische en chemische eigenschappen	4
1.2. Vóórkomen en toepassing in de industrie	5
1.3 Voorkomen in het milieu	6
2. Monitoring en analyse-methoden	7
2.1. Environmental monitoring	7
2.2. Biologische monitoring	7
3. Grenswaarden	8
4. Kinetiek	9
4.1. Opname	9
4.2. Transport en distributie	9
4.3. Biotransformatie	10
4.4 Uitscheiding met de urine en biologische monitoring	11
5. Effecten	16
5.1 Ademhaling en luchtwegen	16
5.1.1. Acute blootstelling	16
5.1.2. Chronische blootstelling	18
5.1.3. Dierexperimenteel onderzoek	21
5.2. Hart, bloed en bloedvaten	23
5.3. Nieren en urinewegen	24
5.4. Het maagdarmkanaal	25
5.5. De huid	26
5.6. Zenuwstelsel	27
5.7. Effect op de stofwisseling	28
5.8 Mutageniteit, carcinogeniteit	29
5.9. Reproductie effecten	29
5.10. Immunologische reactie	30
6. Risicogroepen	33
7. Gewenst onderzoek	33
8. Samenvatting	34
9. Evaluatie	38
9.1. Onderbouwing van grenswaarden in andere landen	38
9.2. Onderbouwing door de WGD	39
10. WGD-advies	41
11. Geraadpleegde literatuur	42

REVIEWS

Van de volgende reviews is met name gebruik gemaakt:

1. Scriptie van L.G.Fransman, F.van Geen en Y.A.P.Heukelom-van Schie: Advies voor een MAC-waarde van vanadium, gemaakt in het kader van de nascholingsopleiding Toxicologie.
2. WHO 1984/85: Environmental health criteria for vanadium.
3. Vouk, V.: Vanadium. In: Handbook on the toxicology of metals. Friberg, Nordberg en Vouk (eds). Elsevier/North Holland, amsterdam, 1979, pp 659-674.

1. FYSISCHE EN CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN, VOORKOMEN EN TOEPASSING

1.1. Fysische en chemische eigenschappen

Vanadiummetaal (V) bezit de volgende eigenschappen:

Vorm	: staalgrijze vaste stof in pure staat relatief zacht en corrosie-resistent
Atoomnummer	: 23
Atoomgewicht	: 50,94
Dichtheid (bij 18,1°C)	: 6,11
Smeltpunt	: $1890 \pm 10^\circ\text{C}$
Kookpunt	: 3380°C
Gebruikelijke valenties	: 3-, 4- en 5-waardig
Oplosbaarheid	: niet oplosbaar in water, HCl en alkalische vloeistoffen oplosbaar in HNO_3 , H_2SO_4 , HF en aqua regia

Een overzicht van de chemische en fysische eigenschappen van V (verbindingen) geeft Tabel 1:

Tabel 1. Chemische en fysische eigenschappen van vanadium en -verbindingen (Weast, 1978/1979)

Verbinding (CAS no.)	Relatieve molecuul- massa	Relatieve dichtheid (°C)	Smeltpunt (°C)	Kookpunt (°C)	Oplosbaarheid in g/100 ml	
					koud water	heet water andere oplosmid.
Vanadium metaal (7440622)	50,942	5,96	1890	3380	niet oplosb.	oplosb. in aqua regia, HNO ₃ , H ₂ SO ₄ , HF, niet in HCl, alkali
Vanadiumcarbide	62,95	5,77	2810	3900	niet oplosb.	oplosb. in HNO ₃ , niet in HCl, H ₂ SO ₄
Vanadiumtetra- chloride (007632511)	192,75	1,816 ³⁰	- 28	148,5 ⁷⁵⁵	oplosb. ontleedt	oplosb. in absolute alkohol, ether, chloorazijnzuur
Vanadiumtrichloride (007718981)	157,30	3,00	ontleedt		oplosb. ontleedt	oplosb. in absolute alkohol, ether
Vanadylsulfaat (001344645)	163,00				oplosb.	
IJzer metavanadaat	352,67				niet oplosb.	oplosb. in zuur, niet in alkohol
Ammonium metavana- daat (007803556)	116,98	2,326	ontleedt		0,52 ¹⁵	6,95 ⁹⁶ ontleedt
Natrium metavana- daat (013718268)	121,93		630		21,1 ²⁵	38,8 ⁷⁵
Vanadiumoxide	66,94	5,758 ¹⁴	ontbrandt		niet oplosb.	niet oplosb. oplosb. in zuur
Vanadiumdioxide	82,94	4,339	1967		niet oplosb.	niet oplosb. oplosb. in zuur, alkali
Vanadiumpentoxide (001314621)	181,88	3,357 ¹⁸	690	ontleedt	0,8 ²⁰	oplosb. in zuur, alkali, niet in absolute alkohol
Vanadiumoxidichloride	137,85	2,88 ¹³			ontleedt	oplosb. in verdunde HNO ₃

1.2. Vóórkomen en toepassing in de industrie

Van de ongeveer 60 mineralen welke Vanadium (V) bevatten, zijn er twee, die met name als bron voor V dienen, namelijk carnatiet (hetgeen Uranium en V bevat) en vanadiniet (dat Pb en V bevat).

Hoge concentraties Vanadium zijn te vinden in aardolie, met name die uit het Midden Oosten en Venezuela. Ook in sommige soorten kolen wordt soms een grote (tot 1%) hoeveelheid V aangetroffen. Afgeleid hiervan treft men V derhalve ook aan in vliegias, waardoor V in bodem en oppervlaktewater terecht kan komen. Verbranding van fossiele brandstoffen levert de grootste bijdrage aan de concentratie van V in de buitenlucht.

Industriële expositie geschiedt vooral bij de winning en verwerking van V-houdende stoffen en bij het verwijderen van V-houdende afvalproducten.

Er bestaan vier oxydes van Vanadium:

- Vanadiumoxyde (VO) en Vanadiumtrioxyde (V_2O_3) zijn basisch
- Vanadiumtetraoxyde (V_2O_4) is basisch of zwak zuur
- Vanadiumpentoxyde (V_2O_5) is amphoteer

Met name bij de volgende processen bestaat kans op blootstelling:

- productie van metaallegeringen
- schoonmaken van ketels en schoorstenen
- productie van aardewerk
- productie van kleurstoffen
- productie van glas
- productie van inkt
- organisch-chemische synthese
- olie-raffinage
- fotografische procedes
- textielkleurstof bewerking
- uranium smelters
- productie van V-legeringen
- V smelters
- V-erts winning
- het verwerken van vliegias.

1.3. Voorkomen in het milieu

De volgende gegevens zijn ontleend aan de WHO (1984/85).

Buitenlucht. De V-concentratie in de buitenlucht varieert sterk. Hoge gehalten worden toegeschreven aan lokale bronnen: verbranding van sterk V-houdende brandstof. Rondom een Amerikaanse staalfabriek werden concentraties tussen 0,04 tot 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ gevonden. De concentraties correspondeerden met buitenlucht gehalten in 13 steden in Pennsylvanië (gemiddeld 0,072 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) in 1967.

Drinkwater. In bron-water in Polen werden in 1972 concentraties van 0,06-6 $\mu\text{g}/\text{l}$ gevonden, soms hoger. Volgens Haring (1984) was rondom 1980 het gemiddelde V-gehalte van drinkwater in 19 steden in Nederland 1 $\mu\text{g}/\text{l}$ (proportional sampling).

Voeding. Gegevens over vanadium gehalten in humane voeding zijn schaars. In tegenstelling tot gegevens uit het verleden blijkt dat vetten en olie weinig bevatten. Recent onderzoek heeft aangetoond dat in de meeste voedingsmiddelen de gehalten van vanadium erg laag zijn. Het dagelijkse aanbod wordt geschat op "enkele tientallen microgrammen".

2. MONITORING EN ANALYSE-METHODEN

2.1. Arbeidsplaatsmetingen

NIOSH (1977, 1979) beschrijft een aantal methoden ter bepaling van V en -verbindingen in werkpleklucht, gebaseerd op monsternamen m.b.v. een cellulose-ester membraanfilter, destructie van het beladen filter, en analyse van het des-truaat m.b.v. grafietoven-atomaire absorptie spectrometrie. De gevoeligste methode (P & CAM 290) heeft een bereik van 0,02 - 0,5 mg/m³ voor een 15-min. monster, en een analytische precisie van 1,9%

(Zie NIOSH Manual of Analytical Methods, 2^e edition, Vol.1,5, U.S. DHEW, Cincinnati, OH, 1977, 1979, methods P & CAM 173 and 290)

De WHO (1984/1985) beschrijft een aantal analysemethoden, waaronder atomaire absorptie spectrometrie, neutron-activerings-analyse, massaspectrometrie, emissiespectrometrie, voltammetrie, colorimetrie, chromatografie en kinetische en reagens-methodes.

2.2. Biologische monitoring

Het beste criterium voor het vaststellen van recente blootstelling aan oplosbare vanadiumverbindingen bij werknemers is het vanadiumgehalte in de urine. Voor de analyse wordt in de meeste gevallen de AAS methode toegepast.

In de literatuur wordt ook wel bloed, serum of plasma als biologisch medium genoemd, maar meer gegevens dienen beschikbaar te komen om de betekenis voor de schatting van de expositie duidelijk te maken.

3. GRENSWAARDEN

Voor Vanadium op zich is in geen enkel land een grenswaarde vastgesteld in verband met snelle oxidatie, bijv. aan lucht. Voor Vanadiumverbindingen gelden als grenswaarden:

In Nederland: (Nationale MAC-lijst 1985)

V_2O_5 rook	0,05 mg/m ³ C
V_2O_5 stof	0,5 mg/m ³

In Duitsland: (DFG 1983)

V_2O_5 als rook	0,1 mg/m ³	0,01 mg/m ³ *
V_2O_5 als stof	0,5 mg/m ³	0,05 mg/m ³ *
Ferrovanadium	1,0 mg/m ³	

* (DFG voorstel, 1984)

In Rusland: (Patty 1981)

V_2O_5 als rook	0,1 mg/m ³
V_2O_5 (V_2O_3) als stof	0,5 mg/m ³
Ferrovanadium	1,0 mg/m ³

In Amerika: (ACGIH 1985)

Vanadium as V_2O_5 dust and fume	0,05 mg/m ³
---------------------------------------	------------------------

NIOSH-aanbeveling (1977)

V-verbindingen:	0,05 mg V/m ³ -C (tgg 15 min)
V-metaal en V-carbide:	1 mg V/m ³ -tgg 10 u, 40 u/wk.

4. KINETIEK

4.1. Opname

Tijdens de arbeid is inhalatie de voornaamste porte d'entrée. Goed oplosbare Vanadiumverbindingen worden, naar schatting, voor 25% in de longen geresorbeerd. Deeltjesgrootte en aerodynamische eigenschappen zijn hierbij van belang (Vouk 1979). V-verbindingen worden over het algemeen slecht geresorbeerd in het maag-darmkanaal. Men schat voor een goed water oplosbare V-verbinding de resorptie op 0,1-1% (WHO 1984/85). Waarschijnlijk is de huid als route voor opname van minder belang (Vouk 1979).

Dierexperimenteel heeft Roshchin (1980) onderzoek gedaan naar de verschillende manieren van opname. Hij diende het isotoop $^{48}\text{V}^*$ i.p., i.t., s.c. en via sonde voeding toe aan 1060 ratten. De grootste procentuele opname bestond 5 minuten na i.t. en 30 min. na i.p. toediening. De s.c. en intragastrische toedieningen werden pas na 15 minuten tot 1 uur opgenomen; zij bereikten een top pas na 1-6 uur. Deze gegevens betreffen overigens een vermoedelijk zeer oplosbare verbinding.

4.2. Transport en distributie

Vanadium wordt binnen 30 minuten na intraperitoneale, intratracheale, orale en subcutane toediening van radioactief ^{48}V -isotoop verdeeld over alle weefsels, waarbij het in de meer gevasculariseerde organen in meerdere mate aantoonbaar is (Roshchin 1980). Over de wijze van transport van Vanadium bestaan verschillen van inzicht. Roshchin (1980) beschouwt het plasma als transportmedium terwijl Vouk (1979) het serum noemt. Een transferrine-achtige verbinding speelt daarbij een rol, doordat V hieraan wordt gebonden (Wetterhahn Jennette 1981). Deze carrier wordt "transvanadin" genoemd, maar men heeft deze stof nog niet kunnen isoleren.

* Vanadiumverbinding: V-nitraat

Normaalwaarden voor Vanadium in menselijke weefsels en extracellulair vocht lijken laag te zijn, maar er bestaat slechts weinig informatie over en deze informatie is moeilijk op haar waarde te schatten (Vouk, 1979). De concentratie van V in het bloed van niet in het beroep blootgestelde personen wordt geschat op minder dan $0,1 \mu\text{g/l}$ (Gylseth et al, 1979), maar volgens Thürauf et al (1979) lag het beneden $2,5 \mu\text{g/l}$.

Roshchin (1980) nam bij zijn proeven een opmerkelijk fenomeen waar. Onafhankelijk van de wijze van toediening, bleek dat na 4 dagen geen ^{48}V meer in het bloed kon worden aangetoond. Echter, na 8-16 dagen werd opnieuw ^{48}V in het bloed waargenomen. Hierop baseerde hij de stelling dat bij herhaalde blootstelling aan Vanadium, zoals bij industriële omstandigheden, de bloedspiegel niet alleen wordt bepaald door de externe blootstelling, maar ook door het vrijkomen van V vanuit de depots in de organen. Dit bifasisch kinetisch verloop van Vanadium wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het verschil in oplosbaarheid van de Vanadium complexen in het organisme. Hij acht dit van groot belang bij de ontwikkeling van consequenties op langere termijn.

4.3. Biotransformatie

Er is weinig bekend omtrent de biotransformatie van V bij de mens. Blijkens in vitro/vivo dierexperimenteel onderzoek wordt een belangrijke rol toegedacht aan de vorming van oxyde-complexen zoals het Vanadaat en het oxy-anion Vanadyl, waardoor membraanpassage mogelijk zou zijn. Zo maakt het Vanadaat gebruik van het fosfaat-transportstelsel in de membraan van de erythrocyt, waarbij er een remming optreedt van de fosfaatopname. Eénmaal in de cel kan het celmetabolisme verstoord worden bij een ontregeling, middels enzyminhibitie, van de oxydatieve phosphorylering en de ATP'asen (nier van de hond, het varken). Opmerkelijk is dat in de lever en nieren van de rat het Vanadaat een redox-reactie kan ondergaan ($\text{V}^{5+} \rightarrow \text{V}^{4+}$), waardoor de toxiciteit van het Vanadium verlaagd wordt: het anion met een V^{4+} blijkt een veel minder effectieve inhibitor van het Na^+/K^+ ATP'ase te zijn dan het anion met een V^{5+} (Wetterhahn Jennette, 1981).

4.4. Uitscheiding met de urine en biologische monitoring

Roshchin (1980) vond bij zijn met ^{48}V (als Vanadium nitraat) belaste ratten dat de eerste 2 dagen de nieren de voornaamste uitscheidingsroute waren. In een door Vouk (1979) aangehaald artikel van Talvite en Wagner, waarbij ratten en konijnen i.v. en i.p. het zeer oplosbare natriummetavanadaat toegediend kregen, werd vermeld dat de ratio uitscheiding met urine : uitscheiding met de faeces 5 : 1 was, waarbij 61% van de dosis binnen 24 uur werd uitgescheiden. Oraal toegediend natriummetavanadaat werd voor 87.6% in de faeces teruggevonden en de rest in de urine. Het is overigens de vraag of bij toediening langs verschillende routes verschillende V-verbindingen gevormd zouden kunnen worden.

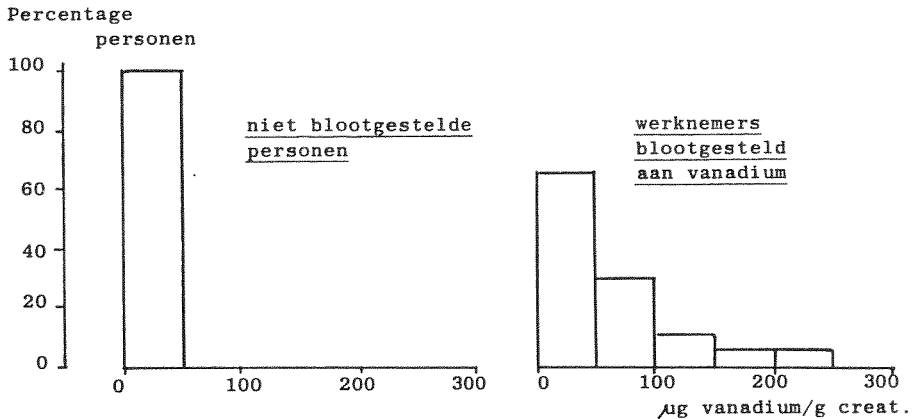
Bij de vijf vrijwilligers in het onderzoek van Zenz en Berg (1962) blootgesteld aan Vanadium-pentoxide ($0,2 \text{ mg/m}^3$, 8 uur) blijkt de grootste uitscheiding 3 dagen na de expositie te zijn, nl. in de urine vond men een gehalte van $130 \mu\text{g/l}$, één week later werd geen V meer in de urine gevonden. De max. faecale V-concentratie bedroeg $0,3 \text{ mg/100 g}$.

Wanneer Vanadium via de urine wordt uitgescheiden, geschiedt dat snel (Vouk, 1979). Er zijn te weinig gegevens bekend om een biologische halfwaardetijd vast te stellen. Alleen constateerden Kiviluoto et al (1979) dat de helft van het Vanadium binnen 24 uur in de urine werd uitgescheiden.

Volgens de huidige stand van kennis lijkt urine het beste biologische medium te zijn voor biologische monitoring in het beroep, met name voor recente blootstelling aan oplosbare V-verbindingen. Overigens werd in geen enkel onderzoek metal-speciation toegepast.

Thürauf et al (1979) stelden vast dat er een significant verschil bestond tussen de concentratie van Vanadium in de urine van Vanadiumgeëxponeerden en een controlegroep (zie Figuur 1). Op basis van oriënterende metingen werd de blootstelling geschat op minder dan de MAC voor V_2O_5 -stofdeeltjes. Het onderzoek vond plaats bij 54 werknemers. Het mediane V in urine gehalte was $37,8 \mu\text{g/l}$, duidelijk hoger dan in de controlegroep ($0,8 \mu\text{g/l}$). Gecorrigeerd voor de creatinine uitscheiding was de mediaan respectievelijk $33,9$ en $0,6 \mu\text{g/g creat.}$ Na één weekend bleven de concentra-

ties van V in bloed en urine verminderd en bij ongeveer 2-4 dagen na de blootstelling waren de gehalten de helft van de beginwaarden. Er bestaat derhalve een discrepantie t.a.v. de uitscheidingsnelheid en de halfwaardetijd van het gehalte van V in de urine tussen deze gegevens en die van Zenz en Berg (1962).



Figuur 1. Vergelijking van de concentratie V in de urine in µg/g creat. bij geëxponeerde en controle personen (Thürauf et al, 1979)

Roshchin et al (citaat WHO 1984) bestudeerden de Vanadium in urine gehalten bij 100 werknemers dagelijks blootgesteld aan V_2O_5 . Zij vonden V in de urine bij 50% van hen. De gemiddelde concentratie in de urine was 0,18 mg/l. Naar blootstellingsduur vonden zij de volgende V in urine gehalten:

- 2-6 maanden : 0,16 mg/l
- 1-2 jaar : 0,14 mg/l
- 2 jaar : 0,20 mg/l.

Er was derhalve geen invloed van de duur aanwezig. Zij zochten naar een verband tussen de V concentratie in de lucht en de gehalten in de urine. Werknemers blootgesteld aan gemiddeld 0,28 mg/m³ hadden V in urine gehalten van gemiddeld 0,20 mg/l, en bij V in lucht concentraties van 0,17 mg/m³ werd gemiddeld 0,19 mg/l gevonden. Er blijkt derhalve geen of nauwelijks enig verschil te bestaan.

Holzhauser en Schaller (1977) onderzochten 123 schoorsteenvegers in Duitsland. De geschatte dagelijkse opname gemeten via personal sampling gedurende 11 dagen was 1-7,7 mg V/dag (berekend bij 26 l ademminuutvolume en 40 W inspanning). De gemeten vanadium in urine concentraties varieerden van 0,15 μg V/l tot 13,0 μg V/l, met een gemiddelde van 2,69 μg /l. Ter vergelijking werden 31 mannelijke niet blootgestelde personen onderzocht, met zelfde leeftijdsopbouw en sociaal-economische omstandigheden. De spreiding bij deze groep was 0,2-2,45 μg V/l, met een gemiddelde van 1,36 μg V/l. Dit betekent dat bij een dagelijkse opname van 1-7,7 mg V het V in urine gehalte hoger was met ongeveer een factor 2 in vergelijking met niet op die wijze blootgestelde personen.

Gylseth et al (1979) vonden een correlatie-coëfficiënt tussen V-bloed en V-urine bij 16 werknemers van een ferrovanadium-fabriek (selcht oplosbare verbindingen) in Noorwegen, $r = 0,5$, tussen V-expositie en V-urine $r = 0,36$ en tussen V-expositie en V-bloed eveneens van $r = 0,36$.

Determination	No of subjects	Mean $\pm$ SD	Coefficient of correlation
<u>Vanadium group</u>	60		
Serum vanadium		11.2 $\pm$ 7.1 μg /l	
Urinary excretion (18 h)		13.2 $\pm$ 8.7 μg /l	
Serum V vs total V in breathing zone			0.04
Serum V vs total V in workroom air			0.05
Urine V vs total V in breathing zone			0.07
Urine V vs total V in workroom air			0.08
Urinary V vs V in serum			0.04
<u>Reference group</u>	24		
Urinary excretion (18 h)		not detectable	

The sensitivity of the determination method was 2 μg /l

Tabel 2: Serumconcentratie en urine-uitscheiding van Vanadium en de correlatie met de concentratie Vanadium in de lucht. Blootstellingsconcentratie: 0.01-0,04 mg/m³. De referentiegroep was niet blootgesteld aan vanadium.

Kiviluoto et al (1979) constateerden dat bij lage luchtconcentraties van 0,01-0,04 mg/m³ er geen correlatie bestond tussen het V-gehalte in serum en in de urine, zoals blijkt uit Tabel 2; dit zou er op wijzen dat bij blootstelling rondom de MAC biologische monitoring van de V-uitscheiding met de urine geen zin zou hebben. Er bestond overigens blootstelling aan een mengsel van V-verbindingen. In een latere studie bij een klein aantal personen (n=8) werden deze bevindingen niet bevestigd blijkens Tabel 3 (Kiviluoto et al, 1981): de blootstelling aan V was bij de onderzochte personen echter aanzienlijk hoger.

	V concentration (mean $\pm$ SD) in de urine	Correlation coefficient (r)
Serum V at the start of holiday Serum V at the end of holiday	20.0 $\pm$ 11.4 μ g/l 13.0 $\pm$ 4.2 μ g/l	
Urinary V at the start of holiday Urinary V at the end of holiday Urinary V of the family members	32.9 $\pm$ 26.0 μ g/g creat 21.6 $\pm$ 11.7 μ g/g creat 14.4 $\pm$ 7.7 μ g/g creat	
V in air	0.19 $\pm$ 0.24 mg/m ³	
Serum V vs V in air Serum V vs urinary V (at the start of holiday) Urinary V vs V in air		0.46 0.81* 0.41

* $P < 0.01$ (1 μ g/g creat = 2.22 nmol/mmol creat)

Tabel 3: Vergelijking van V-concentraties in serum, urine en in het bedrijf bij 8 werknemers in een Vanadiumverwerkend bedrijf (Kiviluoto et al, 1981)

Sjöberg (geciteerd door NIOSH, 1977) stelde echter vast dat er bij industriële blootstelling aan Vanadium-stof geen sprake is van correlatie. Zeer waarschijnlijk speelt de oplosbaarheid van de V-verbindingen hierbij een grote rol.

Een andere methode voor monitoring is de biologische effect monitoring (BEM). Het bleek dat bij een aantal personen blootgesteld aan Vanadium het cystinegehalte van de vingernagels ver-

laagd was. Thürauf et al (1979) vonden een concentratie van 9,9 mg/100 mg (mediaan) bij 38 niet in het beroep blootgestelde personen (V-U mediaan 0,6 μ g/g creat) en een mediaan van 8,9 mg/100 mg bij 23 in het beroep blootgestelde personen (V-U mediaan 33,9 μ g/g creat). De respectievelijke 5/95-percentielen waren (7,7-11,6) en (7,7-10,6) mg/100 mg. Dit betekent dat in dit bedrijf de vermindering van cystine concentratie in de vingernagels niet of nauwelijks als een indicator gebruikt kon worden voor opname van Vanadium. Verder onderzoek in dit opzicht is zeer gewenst. Zie verder (5.5).

Het feit dat er nog maar weinig onderzoek verricht is naar de BM van Vanadium-blootstelling in het beroep, mede in aanmerking genomen de aard (o.a. oplosbaarheid) van de V-verbindingen, de deeltjesgrootte, waaraan de werknemers blootgesteld worden, en naar de analytische validiteit (metal-speciation) van de V in urine (of plasma), houdt in dat de hierboven beschreven gegevens bij de huidige stand van kennis wel het verder onderzoek richten, maar dat kwantitatief gezien de getallen met voorzichtigheid beoordeeld moeten worden. Bij onderzoek van groepen werknemers kan biologische monitoring bij vrij hoge blootstelling wel haar nut hebben, maar voor monitoring op individuele basis lijkt dit weinig geschikt.

5. EFFECTEN

5.1. Ademhaling en luchtwegen

5.1.1. Acute blootstelling

De luchtwegen vormen het targetorgaan bij inhalatoire blootstelling. Zenz e.a. (1969) beschreven het klinische syndroom van een acute intoxicatie bij 18 werknemers tijdens het verwerken van V_2O_5 . De geschatte concentratie V_2O_5 was groter dan 0.5 mg/m^3 *, met een deeltjesgrootte van $0,1\text{-}10 \mu\text{m}$. Afhankelijk van de intensiteit van de blootstelling, zowel qua tijdsduur als qua opname van de stof (al of niet gebruiken van adembescherming) ontstonden binnen één dag bij drie werknemers klachten over brandende ogen, pijnlijke keel en droge hoest. Deze werknemers hadden geen adembescherming gebruikt. Na de 3e dag werd bij hen een lichte conjunctivitis, een duidelijk ontstoken keel en een voortdurend hoesten waargenomen. Ondanks verdergaande beschermingsmaatregelen werden meer mensen ziek. Nadat de eerste drie personen bij wie de symptomen werden geconstateerd na drie dagen afwezigheid opnieuw met V_2O_5 in aanraking kwamen, ontstonden binnen $\frac{1}{2}$ uur tot 4 uur opnieuw, nu in verhevigde mate, dezelfde symptomen. Tevens werden nu diffuus verspreide ronchi gehoord. Uiteindelijk bleken bij alle 18 personen die met de verwerking van V_2O_5 te maken hadden gehad, in meerdere of mindere mate het klinische beeld van conjunctivitis, nasopharyngitis, droge hoest, lichte ronchi en kortademigheid geconstateerd. Het bronchospastisch aspect bleef tot 48 uur na verwijdering uit de stoffige omgeving bestaan; de ronchi duurden 3-7 dagen, het hoesten hield twee weken aan. Bij degenen die opnieuw in de stoffige omgeving te werk werden gesteld, kwamen het hoesten en de kortademigheid in versnelde en verhevigde mate terug. De gebruikte adembescherming bleek geen nut te hebben. Het type adembescherming werd overigens niet gespecificeerd.

* Een groot probleem bij de evaluatie van expositie-effect relaties is dat de auteurs met name bij expositie aan V_2O_5 , niet expliciet medelen of de mg/m^3 slaat op V of op V_2O_5 ; de indruk bestaat dan wel dat het meestal V_2O_5 betreft. Dit houdt in een verschil met een factor van ongeveer 2.

Mede naar aanleiding van dit voorval hebben Zenz en Berg (1967) een onderzoek gedaan naar de reactie van mensen die aan een gecontroleerde hoeveelheid V_2O_5 werden blootgesteld. Hierbij werden eerst twee vrijwilligers gedurende 8 uur aan V_2O_5 stof blootgesteld in een concentratie van 1 mg/m³ respirabel stof (98% < 5 μ m). Tegen het einde van de testperiode ontstond als symptoom een frequent hoesten. Dit hield 8 dagen aan. Er werden geen andere tekenen van irritatie gevonden. Longfunctietest, bloed- en urine-onderzoek en neusslijmvliesonderzoek waren normaal. Drie weken na deze expositie werden de beide proefpersonen per ongeluk gedurende 5 minuten aan een flinke wolk V_2O_5 stof blootgesteld. Binnen 16 uur ontwikkelde zich een duidelijk hoesten met sputumproductie. De volgende dag werden ronchi en expiratoire stridor over de gehele longen geconstateerd.

Op basis van deze onverwachte klinische bevindingen werd voor de volgende test een lagere expositie genomen. Hieraan werden 5 vrijwilligers gedurende éénmaal 8 uur blootgesteld (de gemiddelde concentratie was 0,2 ± 0,06 mg/m³, waarbij meer dan 98% van het stof een diameter had kleiner dan 5 μ m). Bij deze concentratie ontwikkelde zich bij alle proefpersonen de volgende ochtend hoesten met sputumproductie. De longfunctietest en telling van leucocyten waren normaal. Dit duurde tot de 10e dag. Zelfs bij een concentratie van 0,1 mg/m³ gedurende 8 uur werden bij de twee proefpersonen die daaraan werden blootgesteld, symptomen van longirritatie waargenomen.

In een recent onderzoek van Ross (1983, als samenvatting beschikbaar) werden symptomen genoemd als pijnlijke keel, loopneus, hoesten met sputum, kortademigheid en stridor. Daarmee worden de bevindingen van Zenz bevestigd, al voegt Ross er aan toe dat ook andere elementen in het stof (i.e. roet uit ketels) tot deze symptomen konden bijdragen.

Pazynich et al (1967, citaat WHO, 1984/85) stelden 11 vrijwilligers bloot aan V_2O_5 aerosol. Bij een concentratie van 0,4 mg/m³ (duur van blootstelling niet vermeld) voelden alle personen prikkelingen van de luchtwegen die nog te verdragen was, bij een concentratie van 0,16 mg/m³ ontstond lichte prikkeling bij 5 proefpersonen en bij een concentratie van 0,08 mg/m³ werd door geen van de proefpersonen meer iets opgemerkt; dit kan beschouwd worden als de niet-nadelige-effect-concentratie.

Roshchin (1968, citeert WHO, 1984/85) vermeldde in zijn overzicht een lange latentieperiode bij acute vanadium vergiftiging (1-6 dagen). Deze periode was afhankelijk van de V concentratie in de lucht op de werkplek, de individuele gevoeligheid en de fysische/-chemische eigenschappen van de V-verbindingen. De sterker oplosbare zouten (vanadaten) van V_2O_5 hadden een kortere latentieperiode dan de matig/slecht oplosbare V-oxyden.

Het klinische beeld van een lichte acute vergiftiging is als volgt: rhinitis met neusbloedingen, prikkeling of brandend gevoel in de keel. Deze wordt gevolgd door droge hoestaanvalen en expectoratie van visceus sputum, algemene zwakte en vermoeidheid. Een subfebrile lichaamstemperatuur kan ook aanwezig zijn. Vaak komt conjunctivitis voor. Andere symptomen zoals diarree worden veroorzaakt door hyperperistaltiek van de dunne darm. Bovengenoemde symptomen verdwijnen 2-5 dagen na beëindiging van de blootstelling.

5.1.2. Chronische blootstelling

Volgens Vouk (1979) is het bewijs voor chronische effecten op het respiratoire systeem onvoldoende, al citeerde hij wel Roschin die als chronische effecten van Vanadium-expositie diffuse pneumosclerose, chronische bronchitis, -rhinitis en pharyngitis zag. Een overzicht van effecten bij industriële (langdurige) blootstelling aan Vanadium werd door Vouk in Tabel 4 gegeven. Overigens moet wel bedacht worden dat in de 50- en 60-er jaren de analytische methoden, het bepalen van de deeltjesgrootte en de meetstrategieën vermoedelijk nog al deficient waren, waardoor aan de blootstellingsgegevens maar een zeer betrekkelijke waarde kan worden toegekend.

Lees (1980) daarentegen constateerde tijdens een onderzoek bij 17 ketelwerkers wel longfunctieveranderingen. Zij hielden zich bezig met schoonmaakwerkzaamheden waarbij zij tijdens dit werk adembescherming (evenwel met lekken die tot 9% doorlieten) droegen. Eén proefpersoon droeg vrijwillig géén bescherming, slechts mondneuskapje. De gemiddelde expositie waaraan de mensen waren blootgesteld bedroeg 523 ug/m^3 respirabel stof, waarvan 15,3% Vanadium ($0,08 \text{ mg V/m}^3$). Lees onderzocht de Forced Vital Capacity (FVC) en de Forced Expiratory Volume (FEV). De resultaten

Industry	Investigator and reference*	Vanadium compounds	Concentration (mg/m ³)	Symptoms and signs
Vanadium refinery	Sjöberg (1950)	V ₂ O ₅	≤12	Mild respiratory irritation
Boiler cleaning	Sjöberg (1955)	V ₂ O ₅ (V ₂ O ₃)	2-85	Respiratory irritation
Boiler cleaning	Williams (1952)	V ₂ O ₅ (V ₂ O ₃)	30-104	Intoxication (used respirators to some extent)
Vanadium ore mining and processing	Vintinner et al (1955)	V ₂ O ₅	3-100	Local respiratory effects, no systemic poisoning
Boiler cleaning	McTurk et al (1956)	V ₂ O ₅	99	No intoxication (gauze filters worn)
V ₂ O ₅ processing	Gulko (1956)	(V ₂ O ₅)	0,5-2,2	Eye and bronchial irritation
Vanadium refinery	Lewis (1959)	(V ₂ O ₅)	0,2-0,5	Respiratory irritation
Phosphor plant	Tebrock and Machle (1968)	Yttrium europium vanadate	1,5 (as V ₂ O ₅)	Conjunctivitis, tracheobronchitis, and dermatitis
Vanadium refinery	Faulkner Hudson (1964)	V ₂ O ₅ and NH ₄ VO ₃	0,25	Green tongue, metallic taste, throat irritation and cough

Tabel 4: Overzicht van effecten bij industriële blootstelling (Vouk 1979).
 Een probleem bij de interpretatie van Tabel 4 is dat meer "symptoms" dan "signs" beschreven zijn en dat er geen scherpe criteria voor de gradatie zijn vermeld.

* Voor de referenties, zie Vouk (1979).

Serial spirometry in litres. Mean values for 16 subjects before and after exposure.

	FVC	FEV ₁	%FVC	%FEV ₁
Baseline (SD)	5.3 ±0.74	4.5 ±0.38	100	100
Postexposure day 1	5.2	4.4	98.1	97.7
2	4.8	3.9	90.5	86.6
3	4.7	4.0	88.6	88.8
4	4.9	4.1	94.0	91.0
8	5.2	4.3	98.1	95.5
Lowest mean value ± SD	4.7±0.38	3.9±0.4	88.6	86.6
Significance of difference between means	P<0.05 (t=2.2)	P<0.001 (t=3.75)		
Volunteer				
Baseline	5.9	4.7	100	100
Postexposure day 1	3.15	2.6	53.4	55.3
2	3.75	2.8	63.5	59.5
3	5.0	3.0	84.7	63.8

Tabel 5. Resultaten van het longfunctie-onderzoek (Lees, 1980)
De vrijwilliger droeg geen adembescherming. Bloot-
stellingsconcentratie: 0,08 mg V/m³

zijn in Tabel 5 weergegeven; voor beide trad er een verlaging op, het sterkst op dag 2-4 van de expositie bij degenen die maskers droegen. De enige roker in het gezelschap had geen sterkere verschijnselen dan zijn collega's.

Bijzonder aandacht verdient de éne proefpersoon die vrijwillig geen specifieke bescherming droeg, maar alleen een mond-neuskapje. Hij was blootgesteld aan $0,08 \text{ mg V/m}^3$ gedurende 1 uur. Een dag na de blootstelling waren de FVC alsook de FEV_1 met meer dan 40% gedaald. Urinemonsters werden genomen de volgende ochtend na de blootstelling; bij deze man werd een V concentratie van $280 \mu\text{g/l}$ gevonden, maar de 16 andere werknemers hadden een lagere concentratie dan de door hem toegepaste biologische grenswaarde van $40 \mu\text{g/l}$. Bij de onderzochte werknemers werden de volgende symptomen gevonden: hoesten met sputum (77%), piepende ronchi (53%), keelpijn (41%), rhinitis (29%), hoofdpijn (18%), droge hoest (18%) en prikkeling der ogen (12%). Wel wordt opgemerkt dat de blootstelling aan $523 \mu\text{g/m}^3$ respirabele stofdeeltjes ($d \leq 10 \mu\text{m}$) een concentratie van 26 mg/m^3 totaal stof betekende. De vraag kan gesteld worden, gezien de optredende klachten, of de werknemers de maskers wel steeds gedragen hebben, en/of de lekkende maskers soms de oorzaak waren. De NAEL was duidelijk lager dan $0,08 \text{ mg V/m}^3$ -8 uur.

Bij langdurige lage expositie ($0,01$ - $0,04 \text{ mg V/m}^3$, resp. fractie 20%) vond Kiviluoto (1980) in een bedrijf voor primaire productie van V (zie 4.4) geen significante verschillen tussen de longfunctiemetingen (FVC en FEV_1) van geëxponeerden en een referentiegroep (beide groepen $n=63$), paarsgewijze gematched naar leeftijd en rookgewoonte. Wel had de geëxponeerde groep meer symptomen van piepende ronchi dan de controle groep. Vermeld moet worden dat de geëxponeerde groep in het verleden gedurende gemiddeld 11 jaar blootgesteld was geweest aan $0,1$ - $3,9 \text{ mg V/m}^3$. Bij dezelfde groep was ook histologisch en cytologisch onderzoek verricht op basis van een neusbiopsie resp. neusuitstrijk (Kiviluoto et al, 1979). Een opvallende vondst bij degenen die het langst aan Vanadium waren geëxponeerd, was een zone-achtige infiltratie van mononucleaire cellen en een frequente papilvorming met hyperaemie in het slijmvliesoppervlak. Het aantal neutrofiele cellen en "round cells" bij de groep geëxponeerden was groter dan bij de controlegroep. Ook de hoeveelheid plasma-cellen was verhoogd, hoewel statistisch niet significant. Op basis van het ontbreken van eosinophilie werden allergische reacties minder waarschijnlijk geacht. Dit wijst er op dat MAEL $0,04 \text{ mg V/m}^3$ is.

5.1.3. Dierexperimenteel onderzoek

De WHO (1984/85) heeft de invloed van blootstelling aan V_2O_5 op de luchtwegen van proefdieren samengevat in een tabel (zie Tabel 6). De indruk bestaat dat de rook sterker werkt dan het stof. Uit deze gegevens kan overigens geen conclusie getrokken worden over de niet-nadelig effect concentratie omdat alle proeven effecten te zien gaven. Wel blijkt dat continue expositie aan V_2O_5 -rook (0,015 mg/m³-24 u/dag, 70 d) tot ernstige afwijkingen leidde.

Respiratory effects of vanadium pentoxide in experimental animals

Reference	Species	Form	Concentration (mg V_2O_5 /m ³)*	Exposure	Pathological findings
Sjöberg (1950)	rabbit	dust ($<10\mu$)	205 (115 mg V/m ³)	7h	Conjunctivitis, tracheitis, pulmonary edema, bronchopneumonia, enteritis, fatty liver, death
Sjöberg (1950)	rabbit	dust ($<10\mu$)	20-40 (11-22 mg V/m ³)	1 h/day several months	Chronic rhinitis, tracheitis, emphysema, atelectasis, bronchopneumonia, pyelonephritis
Gulko (1956)	rabbit	dust	10-30 (5.6-16.8 mg V/m ³)	continuous, acute	bronchitis, pneumonia, weight loss, bloody diarrhoea
Roshchin (1963)	rat	dust, fume	80-700 (45-390 mgV/m ³) 10-70 (5.6-39 mgV/m ³)	continuous, acute	hemorrhagic inflammation in lungs, hemorrhage in internal organs, paralysis, respiratory failure, death
Roshchin (1963)	rat	dust, fume	10-30 (5.6-17 mgV/m ³) 3-5 (1.7-2.8 mgV/m ³)	2 h/day, several months	hemorrhagic inflammation in lungs purulent bronchitis, pneumonia
Pazynich (1966)	rat	fume	0.027 (0.015 mgV/m ³)	continuous 70 days	hemorrhagic inflammation in lungs, vascular congestion, hemorrhage in liver, kidneys and heart

*) tussen haakjes V_2O_5 omgerekend naar V.

Tabel 6: Invloed van blootstelling aan V_2O_5 op de luchtwegen bij proefdieren (WHO, 1984/85)

5.2. Hart, bloed en bloedvaten

Vouk (1979) haalde ook een dierexperimenteel onderzoek aan van Lewis, waarbij een i.v. injectie van natriummetavanadaat bij honden een verhoging van de T-toppen in het ECG veroorzaakte met daarna een verlaging van het ST-segment. Hij noemde ook nog een aantal andere auteurs die bij mensen hartkloppingen bij inspanning en in rust constateerden (Wyers, Sjöberg en Milby), voorbijgaande coronairinsufficiëntie en onverwacht hoge incidentie van extrasystolen (Sjöberg), en bradycardie (Isicki et al) (Kwantitatieve gegevens werden niet vermeld). Het NIOSH-rapport (1977) citeerde Williams die in 1952 acht personen onderzocht die aan hoge concentraties (17.2 tot 58.6 mg/m³) V₂O₅ stof waren blootgesteld (waarbij ze adembescherming droegen). Er werden bij hen normale ECG's geregistreerd.

Bij blootstelling aan hoge concentraties Vanadium (geschatte V₂O₅ in luchtconc. 0,5 mg/m³, Ø <5 µ) constateerden Zenz e.a. (1962) een verhoging van het aantal leucocyten bij 9 van de 17 geëxponeerden (10.000-16.000/mm³), soms tot twee weken na de blootstelling en parallel aan de ernst van het ziektebeeld. Deze verhoging stond in directe relatie tot de ernst van het klinische beeld. Eén man had een verhoogd aantal leucocyten met een absolute lymphocytose gedurende de gehele observatieperiode van twee weken. De toename van de witte bloedcellen wijst waarschijnlijk op een secundair infectieus proces.

In een experimenteel onderzoek bij 9 vrijwilligers blootgesteld aan 0,25 mg V₂O₅/m³ gedurende 8 uur, vonden Zenz e.a. (1967) normale waarden voor leucocyten en de differentiatie. Het hoogste V-U gehalte was 130 µg/l, 3 dagen na de blootstelling. Kiviluoto e.a. (1980) vonden in hun reeds eerder aangehaald onderzoek van 63 aan Vanadium geëxponeerden en een controlegroep normale waarden voor haematologische parameters en geen verschillen tussen de geëxponeerden en de controlegroep.

Uit de bovenstaande gegevens kunnen we concluderen dat de leucocytose waarschijnlijk een aspecifiek teken is dat niet direct door de blootstelling aan V(-verbindingen) zelf veroorzaakt is; het ziektebeeld wees niet op snel reversibele metaaldampkoorts, maar eerder op bronchitis.

Vouk (1979) citeerde een aantal dierexperimentele onderzoeken w.o. haemopoietische effecten van Vanadiumchloride (Myers en Beard), reticulocytose en toename van erythrocyten na i.v. toediening van Vanadiumgluconaat (Trummert en Böhm) en een lichte toename van het aantal erythrocyten na s.c. toediening van Vanadylsulfaat met een significante verhoging van het haemoglobine werd geconstateerd. Anemie, leucopenie en toename van het percentage basofiele granulatie in de leucocyten werden door Roshchin en Watanabe ook aan Vanadiumexpositie toegeschreven.

Van pathologisch-anatomische veranderingen in hart en bloedvaten is weinig bekend, behoudens dat Vouk (1979) Roshchin aanhaalt die vette degeneratie van het myocard constateerde bij ratten en konijnen na chronische blootstelling aan Vanadiumpentoxide, Vanadiumtrioxide en Vanadiumchloride.

5.3. Nieren en urinewegen

Bij diverse onderzoeken (Williams, Dimond en Lewis, geciteerd door NIOSH, 1977) werden bij de mens geen klinische afwijkingen aan de nieren en urinewegen gevonden. Kiviluoto et al (1979) bevestigde ook dat de nierfunctie bij Vanadiumexpositie normaal blijft, overigens bij lage blootstelling (zie 4.4). MacIntosh (1976) echter stelde zonder een bron te vermelden, dat blootstelling aan hoge concentraties Vanadium wel de nieren zou kunnen aantasten.

Bello-Reuss (1979) constateerde bij negen nierpatienten een sterk verhoogde natriumuitscheiding. Nader onderzoek wees uit dat zij tevens een hoger serumvanadiumspiegel hadden dan een controlegroep. Zijn hypothese was dat bij mensen met een chronische nierdysfunctie Vanadium een natriuretisch effect zou hebben. Men kan zich overigens wel afvragen of dit juist is; het is ook niet duidelijk langs welke weg Vanadium door deze patienten opgenomen werd. Meer aannemelijk zou zijn dat de verschillen in de V in serum concentratie ontstaan door een gestoorde elektrolytenbalans die bij uremische patienten vaak voorkomt.

De waarneming dat Vanadium een sterke remming teweeg brengt in de renale ATP-ase, nodig voor de Na-K-pomp, deed Balfour et al (1978) de mogelijkheid opperen dat dit een natriuretisch en dus

diuretisch effect heeft bij levende dieren. Hun onderzoek bevestigde deze rol van het Vanadium. Daarbij dient opgemerkt te worden dat de nefronen intact bleven (er werden geen glucose en eiwitten in de urine gevonden). Tevens bleek dit effect reversibel te zijn.

Higashi en Bello-Reuss (1980) kwamen bij onderzoek van ratten tot de conclusie dat het vooral ging om een effect op de functie van proximale tubuli. Verder werd door Vouk gerapporteerd dat Faulkner Hudson een glomerulaire hyperaemie en necrose van de tubuli contorti waarnam.

Dierexperimenteel werd bij ratten en konijnen geëxponeerd aan vanadiumchloride ($10-70 \text{ mg/m}^3$, 2 uur/dag, gedurende 9-12 maanden) vette degeneratie in de nieren gevonden (Vouk, 1979). Bij ratten ontwikkelen zich volgens Roshchin e.a. (1980) dystrofische veranderingen in het epitheel van de tubuli contorti te zamen met verstoringen in de tubulaire secretie als begin van een toxisch effect bij lage doses Vanadium gedurende zowel acute als chronische intoxicatie. Deze veranderingen zijn blijvend.

5.4. Het maagdarmkanaal

Dierexperimenteel bestaat er verschil van mening over het effect van Vanadium op caries. Door Vouk (1979) werden drie onderzoeken geciteerd, waarbij Geyer stelde dat toevoeging van V_2O_5 in de voeding de incidentie van caries bij hamsters zou verlagen terwijl Hein en Wisotzky met 10 mg V/l in drinkwater het tegenovergestelde resultaat bereikten. Door Muhler werd geen effect geconstateerd bij toevoeging van $10-40 \text{ mg/l V}_2\text{O}_5$ in het drinkwater gedurende 140 dagen. Bij 140 mensen vonden Curzon et al (1974) geen relatie tussen het voorkomen van caries en het gehalte aan Vanadium in tandemaille.

Sjöberg (geciteerd door Hunter, 1978) vond bij 36 werknemers, geëxponeerd aan V_2O_5 , geen gastro-intestinale symptomen (mate van blootstelling niet bekend). Bij zeer hoge doses oraal toegediend slecht oplosbaar metallisch Vanadium, ferro-vanadium- of Vanadiumcarbide-stof werd gastritis bij muizen gevonden door Roshchin (citaat Vouk, 1979). Botta (1976) signaleerde bij werknemers meer of minder duidelijke misselijkheid met of zonder bra-

ken, buikpijn, soms met diarree en een metaalachtige smaak waarbij een enkeling geen sigarettenrook meer kon verdragen.

Roshchin e.a. (1980) namen in dierproeven fysiologische veranderingen in het ontgiftings- en uitscheidingsmechanisme van de lever waar, veroorzaakt door accumulatie van Vanadium, zowel na eenmalige als na sterke chronische blootstelling. Stokinger (in Patty 1981) refereerde aan hetzelfde artikel; hij merkte op dat de concentratie de toen geldende limiet van $0,5 \text{ mg/m}^3$ sterk overtrof. Vettige degeneratie en gedeeltelijke celnecrose in de lever werden waargenomen bij ratten en konijnen na langdurige blootstelling aan V_2O_5 , V_2O_3 en VCl_3 $10\text{--}70 \text{ mg/m}^3$, 2 u/d, 9-12 maanden, door Roshchin, 1968 werden waargenomen (citaat Vouk, 1979).

5.5. De huid en slijmvliezen

In een beschrijving van klinische symptomen bij 18 personen die aan een hoge dosis V_2O_5 waren geëxponeerd, noemden Zenz et al (1967) het verschijnsel van milde conjunctivitis. Slechts vier personen klaagden over jeukende huid. Er werden geen objectieve huidafwijkingen waargenomen. Experimenteel is vastgesteld dat een 20% oplossing van NaVO_3 huidirritatie bij konijnen teweegbrengt en een 10% oplossing irriterend op de menselijke huid werkt, aldus Stokinger (in Patty, 1981). Oplossingen van NH_4VO_3 en V_2O_5 veroorzaken geen irritatie. Jeukend erytheem en soms eczeem worden door Botta e.a. (1976) geconstateerd naast conjunctivale irritatie.

Een aantal auteurs vermeldde groen-zwarte verkleuring van de tong welke een paar dagen na de expositie weer verdwijnt (NIOSH, 1977). Ook Utsutani e.a. (1979) rapporteerden over zwarte pigmentatie met een diameter van 1-2 mm op de overgang van mucosa op de bovenlip van werknemers blootgesteld aan Vanadium; de prevalentie was 14,3%. Ook Murk en Tees (1982) beschreven groene pigmentatie op de tong (zie 5.10).

Thürauf e.a. (1976) constateerden bij 54 aan Vanadium geëxponeerde arbeiders een biochemisch effect van Vanadium op de cystinesynthese in nagels. Zij vonden een verlaging van 1 mg cystine/100 gr tussen geëxponeerden en controlegroep, overigens met een grote overlap tussen beide groepen (zie 4.4). Kiviluoto

e.a. (1980) vonden geen verschil in het cystinegehalte bij geëxposeerden (V_2O_5 conc. 0,1-0,6 mg/m³, gemiddeld 14 jaar blootsteldingsduur) en een controlegroep. Tevens werd geen correlatie gevonden tussen het cystinegehalte en de duur van de expositie. Daarom achten zij het cystinegehalte van vingernagels niet te gebruiken als expositietest voor V_2O_5 stof. Helaas zijn bij het onderzoek van Kiviluoto e.a. geen metingen verricht van het V-gehalte in urine of serum, wat Thürauf e.a. wel hadden gedaan. Een ander verschil is dat Thürauf e.a. de mediaan hebben gebruikt om "kleine" verschillen aan te tonen, terwijl Kiviluoto e.a. het rekenkundig gemiddelde toepasten, waardoor zij de scheefheid van de verdeling niet in aanmerking namen.

5.6. Zenuwstelsel

Botta e.a. (1978) noemden als algemene symptomen intense en voortdurende hoofdpijn, en tevens tremoren aan vingers en armen. Vouk (1979) citeerde een aantal onderzoekers (Sjöberg, Milby, Minden en Wyers) die als verschijnselen noemden duizeligheid, tremoren en neurasthene of vegetatieve symptomen.

Een editorial in The Lancet (1981) besprak een aantal onderzoeken naar de relatie tussen Vanadiumgehalte in het plasma en verschijnselen bij manisch-depressieve patienten; bij hen zou de concentratie hoog zijn in een manische of depressieve fase en laag in de herstelperiode. De onderzoekers trachten de verklaring te vinden in beïnvloeding van de ATPase-activiteit in de celmembraan door Vanadium.

De WHO (1984/85) rapporteerde onderzoek van Pazhynich (1966), waarbij ratten doorlopend blootgesteld waren aan 0, 2,6 en 27 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ V_2O_5 -aerosol gedurende 40-70 dagen. De toename van het lichaamsgewicht verliep normaal, maar op de 30ste dag van blootstelling traden afwijkingen in de chronaxie van de extensor-flexor spieren van de poten op bij de beide doseringen. In verband hiermee adviseerde Pazhynich een NAEL van 2 μg V_2O_5/m^3 als basis voor de gemiddelde dagelijkse grenswaarde voor de buitenlucht in Rusland; dit kwam neer op ongeveer 1 μg V/m³.

5.7. Effect op de stofwisseling

Zenz e.a. (1967) stelden dat bij blootstelling van vrijwilligers aan $0,2 \text{ mg V}_2\text{O}_5/\text{m}^3\text{-8 u}$ voor cholesterol, triglyceriden en totaal lipiden gedurende drie weken vóór en na de proef er zo veel variatie in de resultaten te zien was, dat er geen zinnige conclusies uit getrokken konden worden.

Usutani e.a. (1979) vonden tijdens onderzoek van 28 geëxponeerden (werkzaam 1-10 maanden in een Vanadiumfabriek in Japan) en 10 controles, dat de gemiddelde waarden van serumeiwit en serumcholesterol bij de geëxponeerden lager waren dan bij de controlegroep. Het verschil was statistisch significant. De gemiddelde V in de urine concentratie van de blootgestelde werknemers was ruim 2 maal hoger dan die van de controlegroep, respectievelijk 13,6 en 6,0 $\mu\text{g/l}$. Het gehalte aan serumeiwit was 7,3 en 7,6 g/100 ml, aan serum cholesterol 164 en 207 mg/100 ml. Geen verschillen werden gevonden in het serum ALP, GOT, GPT en TTT.

Het reeds vaker genoemde onderzoek van Kiviluoto et al (1981) waarin 31 klinisch-chemische parameters onderzocht werden, toont slechts significante verschillen tussen geëxponeerden en controles voor serum albumine, chloride, ureum, bilirubine en geconjungeerde bilirubine, maar de werkelijke verschillen waren zeer klein; zij noemden dan ook deze verschillen klinisch niet van belang. Biochemisch onderzoek door Siemon et al (1981) leerde dat het bivalente vanadyl-cation (VO^{2+}) net als Ca^{2+} , Mg^{2+} of Pb^{2+} het "kaliumkanaal" in de membraan van de erythrocyt zou kunnen openen.

5.8. Mutageniteit, carcinogeniteit

Naar carcinogeniteit was dierexperimenteel onderzoek verricht bij muizen, maar een bewijs dat opname van goed oplosbare Vanadyl-sulfaat de incidentie van tumoren bij deze dieren verhoogde, was niet te leveren.

Stokinger (in Patty, 1981) haalde een onderzoek van Kanisawa en Schroeder aan naar het effect van Vanadium-verbindingen op de spontane tumorincidentie bij muizen. VOSO_4 bleek bij een dosis van

5 mg/l V in drinkwater geen verhoogd aantal tumoren te veroorzaken bij geëxponeerde ten opzichte van de controledieren. Hij concludeerde daaruit dat VOSO_4 bij 5 mg/l niet carcinogeen is; dit kon bij deze lage dosering (ongeveer van 150 μg per dag) ook nauwelijks verwacht worden.

De mutageniteitstest met de *Bacillus subtilis* gaf volgens Wetterhahn Jennette (1981) voor vanadylchloride en vanadaat een positieve uitslag.

5.9. Reproductie effecten

Roshchin e.a. (1980) ontdekten dat Vanadium wel in de testes en de placenta van ratten accumuleerde, maar niet tot de foetus doordrong. Dit bracht hen er toe nader onderzoek te doen naar het gonado- en embryotoxisch effect van Vanadium (hoge doses, parenteraal toegediend). Het gonadotoxisch effect werd gekarakteriseerd door verstoring van de spermatogenese, van de functie van de spermatozoën en door morfologische veranderingen van de spermatozoën. Verder werd morfologische schade waargenomen in het epitheel van de tubuli seminiferi. Verstoring van de spermatogenese beïnvloedde de vorming van nageslacht en leidde tot de dood van embryo's voordat deze konden worden geïmplant. Vrouwtjesdieren werden niet bevrucht na copulatie met mannetjes die gedurende 20 dagen aan 0,85 mg/kg (1/20 deel van de LD_{50}) iedere dag Vanadium subcutaan kregen toegediend. Dit alles zou getuigen van een gonadotoxisch effect.

Het embryotoxisch effect werd gekarakteriseerd door een aanmerkelijke toename van de embryonale sterfte als gevolg van een toegenomen sterfte van embryo's na toediening van 0,85 mg/kg Vanadium per oraal op de 10de dag van de zwangerschap. Het aantal foeten per vrouwtje was 50% ten opzichte van dat bij controle dieren. Deze effecten werden waargenomen in afwezigheid van algemene vergiftigingsverschijnselen. Over effecten op de reproductie bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar.

5.10. Immunologische reactie

Het voorkomen van allergische reactie op de huid werd in hoofdstuk 5.5. terloops genoemd, o.a. als huideczeem en erytheem. Nadere informatie hierover ontbreekt.

Recentelijk werd het voorkomen van asthma bij werknemers blootgesteld aan Vanadium gerapporteerd. Musk en Tees (1982) vonden bij 4 werknemers werkzaam in een V_2O_5 -raffinaderij in Australië symptomen van groene pigmentatie van de tong, prikkeling van de bovenste luchtwegen en asthmatische klachten. Drie van hen waren niet-atopisch, op grond van anamnese, reacties op de huid-testen en serum IgE-gehaltes. De twee werknemers met de meest recente blootstelling aan Vanadium vertoonden hyperreactiviteit t.o.v. histamine. De klinische gegevens zijn in Tabel 7 samengevat. Dit onderzoek zou aantonen dat de effecten op de luchtwegen door blootstelling aan Vanadium-verbindingen kunnen worden veroorzaakt na een éénmalige episode van blootstelling en ook bij niet-atopische personen; dit wijst meer op een directe invloed dan op allergie. De mate van blootstelling kon niet achterhaald worden; er is ook geen test gedaan met V-metaal zelf.

Sharma et al (1981) bestudeerden de effecten van Vanadium op het immuun-systeem. Hun motivatie was dat V in grote hoeveelheden geaccumuleerd wordt in de milt, terwijl de milt tot de voornaamste organen behoort, die betrokken zijn bij immunologische reacties. Blootstelling van muizen aan Vanadium bleek een dosisafhankelijke maar niet significante afname van de anti-lichaam-producerende-cellen in de milt te doen ontstaan, tegen schapen-rode-bloedcellen (SRBC). Bij de gesensitizeerde dieren werd de delayed-hypersensitiviteit reactie niet beïnvloed en ook niet het serum immunoglobuline gehalte. De milt-lymphocyten verkregen op week 1, 4, 8 en 13 van blootstelling aan 0, 1, 10 en 50 mg V/l drinkwater vertoonden toename van de DNA-synthese, wanneer in de cultuur-media phytohemagglutinine aanwezig was, maar niet bij de aanwezigheid van bacteriele lipopolysacharide. Toevoeging van Vanadium aan milt-cultuur media in vitro veroorzaakte toename van de lymphocytenantformatie bij lage concentraties, maar vermindering van celdeling bij hoge concentraties van Vanadium. Uit dit

	1	2	3	4
<u>Eigenschappen</u>				
- leeftijd	52	22	24	41
- rookgewoonte (sig/dag)	in verleden	10-12	20	20
- Rô-foto thorax	-	-	-	-
- week na laatste blootstelling aan V ₂ O ₅	6	1	1/7	1/7
<u>Longfunctie vóór bronchodilator</u>				
- FEV ₁ (l)	4,0(3,7)	2,7(4,0)	3,1(4,1)	3,6(3,8)
- FVC ⁻ (l)	6,2(5,0)	4,7(4,7)	4,4(4,8)	4,8(4,7)
- Totale longcapaciteit (l)	8,9(7,7)	5,9(6,2)	5,5(6,4)	7,5(6,9)
- Transferfactor (mmol/min/kPa)	12,2(11,0)	10,9(11,1)	9,0(11,2)	10,1(10,7)
- Transferfactor/effectief alveolair volume (mmol/min/kPa/l)	1,34(1,47)	1,94(1,81)	1,81(1,81)	1,41(1,61)
<u>Longfunctie na bronchodilator</u>				
FEV ₁ (l)	4,2	3,4	3,4	4,1
Histamineprovocatie (dosis om vermindering van 20% FEV ₁ te induceren (mg/ml)	>8(>8)	8(8)	5,6(8)	<0,5(>8)
Perifeer bloed eosinophil (X 10 ³ /l)	480	-	76	-
Totaal serum IgE (g/l)	0,01 (<0,2)	0,12 (0,2)	0,035 (<0,2)	2,5 (<0,2)
Huidtest (graspollen, huisstof, aspergillus, huisdierproduct)	neg.	neg.	neg.	positief

Tabel 7
Eigenschappen en klinische gegevens van 4 werknemers met asthma (referentiewaarden tussen haakjes) (Musk en Tees, 1982)

onderzoek werd geconcludeerd dat Vanadium geen duidelijk en consistent effect uitoefende op het immuun-systeem van de muis.

6. RISICOGROEPEN

Daar de luchtwegen het doelorgaan zijn bij inhalatoire blootstelling in de werksituatie, behoren werknemers met CARA tot een risicogroep gerekend te worden. Hetzelfde geldt voor werknemers met chronische conjunctivitis, keratitis, rhinitis en sinusitis.

7. GEWENST ONDERZOEK

- Verdere ontwikkeling van BM voor de praktijk, met name t.a.v. de relatie tussen V-uitscheiding met de urine en EM parameters als aggregatietoestand, deeltjesgrootte, oplosbaarheid en soort verbinding. Voorts onderzoek naar de betekenis van V in bloed/plasma/serum als parameter voor BM. Dit alles voor zover mogelijk met metal speciation.
- Onderzoek naar het effect van blootstelling aan V-verbindingen op het cystinegehalte van de nagels, en de betekenis van onderzoek in kader van BEM voor het schatten van blootstelling in het verleden en het risico op andere effecten.
- Onderzoek naar reproductie-effecten t.a.v. effecten op de spermatogenese.
- Er is behoefte aan onderzoek van de analytische precisie en juistheid van V in biologische media.
- Verdere evaluatie van respiratoire verschijnselen bij concentraties tussen $\frac{1}{2}$ en 1 maal de voorgestelde MAC waarden.

8. SAMENVATTING

- Naar de fysische eigenschappen en de waarschijnlijk hiermede samenhangende verschillen in kinetiek, kunnen we V-verbindingen in drie groepen indelen, m.n. metallisch Vanadium, water-oplosbare V-verbindingen en de niet goed in water oplosbare V-verbindingen (1.1.).
- Industriële expositie aan V(-verbindingen) vindt vooral plaats bij mijnbouw en winning van V(-verbindingen), bij het verwijderen van vanadiumhoudende afval producten en ook bij het verwerken en toepassen (1.2.).
- Vanadium komt ook voor in het milieu (buitenlucht, drinkwater en voeding) (1.3.).
- Naar schatting wordt 25% van in water oplosbare verbindingen via de longen geresorbeerd; hierbij is de verdeling naar deeltjesgrootte van belang. Wanneer V-verbindingen opgenomen worden via ingestie wordt V en niet goed oplosbare verbindingen slecht geresorbeerd; voor de in water oplosbare V-verbindingen schat men de resorptie op 0,1-1%. Weinig is bekend over opname via de huid, maar het lijkt niet waarschijnlijk dat deze van veel betekenis is (4.1.).
- Transport vindt plaats via serum door binding aan een hoog molecuulair eiwit (transvanadin). Niet in het beroep blootgestelde personen hebben een V in bloed gehalte lager dan 2,5 µg/l (4.2.).
- V wordt vooral teruggevonden in de meer gevasculiseerde organen. Uit één dierexperiment blijkt dat uitscheiding plaatsvindt via urine en faeces met een ratio van 5:1, waarbij 60% van de dosis (oplosbare V-verbindingen) binnen 24 uur wordt uitgescheiden (4.2.-4.4.).
- Voor de biologische monitoring van recente blootstelling wordt geadviseerd het Vanadium in de urine gehalte te gebruiken (4.5.).

- De luchtwegen vormen het doelorgaan bij zowel acute als chronische blootstelling aan V-verbindingen in de lucht. Locale effecten treden in ieder geval op bij de mens die kortdurend blootgesteld is aan concentraties hoger dan $0,5 \text{ mg V}_2\text{O}_5/\text{m}^3$ ($0,28 \text{ mg V/m}^3$) met deeltjesgrootte van $0,1\text{-}10 \mu\text{m}$.

In experimenteel onderzoek (respirabel stof) met vrijwilligers werden de volgende resultaten verkregen:

$1 \text{ mg V}_2\text{O}_5/\text{m}^3$ ($0,56 \text{ mg V/m}^3$), 8 uur: 2/2 sterke irritatie gedurende 8 dagen.

$0,25 \text{ mg V}_2\text{O}_5/\text{m}^3$ ($0,14 \text{ mg V/m}^3$), 8 uur: 5/5 sterke irritatie gedurende 10 dagen

$0,1 \text{ mg V}_2\text{O}_5/\text{m}^3$ ($0,06 \text{ mg V/m}^3$), 8 uur: 2/2 nog steeds irritatie der luchtwegen waargenomen.

In ander onderzoek werden de volgende resultaten verkregen:

$0,4 \text{ mg V}_2\text{O}_5/\text{m}^3$ ($0,22 \text{ mg V/m}^3$) (duur?): 11/11 prikkelingen van bovenste luchtwegen.

$0,16 \text{ mg V}_2\text{O}_5/\text{m}^3$ ($0,09 \text{ mg V/m}^3$) (duur?): 5/11 lichte prikkeling.

$0,08 \text{ mg V}_2\text{O}_5/\text{m}^3$ ($0,04 \text{ mg V/m}^3$) (duur?): niet meer opgemerkt bij alle proefpersonen.

Deze gegevens leveren een aanwijzing dat bij kortdurende expositie ($\leq 8 \text{ u}$) de minimaal effect-drempel $\leq 0,09 \text{ mg V/m}^3$ is; de NAEL wellicht bij $0,03\text{-}0,06 \text{ mg V/m}^3$ (5.1.1.).

- Uit epidemiologische gegevens over 63 werknemers langdurig blootgesteld aan $0,01\text{-}0,04 \text{ mg V/m}^3$ (20% respirabele fractie) bleek er geen verschil in symptomatologie van het respiratoir systeem met even grote controlegroep te bestaan, behoudens een subjectief gevoel van "wheezing" (piepen op de borst): de MAEL was vermoedelijk $\leq 0,04 \text{ mg V/m}^3$.

16 Ketelschoonmakers die langdurig blootgesteld waren aan $0,08 \text{ mg V/m}^3$ (ofschoon met gebruik van adembescherming) vertoonden significante vermindering van de longfunctie (FVC en FEV_1); bij één vrijwilliger die geen adembescherming droeg, was het effect groter. Na blootstelling gedurende 1 uur van deze vrijwilliger werd de volgende dag een daling van FVC en FEV_1 van 40% gevonden; het V in urinegehalte was op deze dag $280 \mu\text{g V/l}$.

Uit bovenstaande gegevens kan geconcludeerd worden dat de minimaal-effect-concentratie voor langdurige blootstelling waarschijnlijk rond de 0,04 mg V/m³ zal liggen (5.1.2.). De interpretatie van epidemiologische gegevens wordt overigens bemoeilijkt door het vaak ontbreken van gegevens over meetstrategie, deeltjesgrootte, analytische validiteit en omdat het niet steeds duidelijk is of de concentratie berekend is op V₂O₅ of op V; voorts waren de aantallen onderzochte personen in de recente studies nog al klein.

- Uit experimenten met proefdieren blijkt dat blootstelling aan Vanadium dampen toxischer lijkt te zijn dan die van Vanadium stofdeeltjes. De dierproeven bieden geen inzicht in de niet-nadelige-effect-concentraties (5.1.3.).
- Aanwijzingen voor effecten op cardiovasculaire en haematologische systemen zijn niet éénduidig. Waarschijnlijk treden zij pas op bij zeer hoge doseringen (5.2.). Hetzelfde geldt voor effecten op nieren (5.3.) en spijsverteringsorganen (5.4.).
- Donkere (zwart-groen) pigmentatie in huid of slijmvliezen wordt vaak vermeld; een biologische verklaring hiervoor is nog niet gegeven. De mogelijkheid dat het zou kunnen samenhangen met verstoring van het aminozuur metabolisme zoals cystine, is nog niet onderzocht (5.5.).
- Eén dierexperiment geeft aanwijzingen voor een dosis afhankelijke afwijking van de chronaxie van de extensor-flexor spieren van rattenpoten. De niet-nadelige-effect-concentratie werd geschat op 0,002 mg/m³. Door werknemers zijn klachten van vegetatieve aard gerapporteerd: duizeligheid, tremoren, neurasthenie, maar expositie aan V is hierbij niet gemeten (5.6.).
- Over beïnvloeding van het metabolisme kan geen uitspraak worden gedaan. Gerapporteerd is over verlaging van het serum eiwit en cholesterolgehalte bij 28 geëxponeerden werkzaam gedurende 1-10 maanden in een vanadiumfabriek in Japan. De

gemiddelde VU bij de geëxponeerde groep en een controlegroep (n=10) was respectievelijk 13,6 en 6,0 ug/l. Er is twijfel mogelijk aan de analytische validiteit, gezien het hoge VU-gehalte bij de controles. Geen verschillen werden gevonden in de ALP-, GOT-, GPT- en TTT-activiteiten in serum (5.7.).

- Er bestaan nauwelijks gegevens over mogelijke mutageniteit en carcinogeniteit (5.8.). Effecten op de reproductieorganen van mannelijke ratten en wellicht hiermee samenhangende embryotoxische effecten zijn beschreven. Een verantwoorde conclusie is nog niet te trekken. Over de effecten op humane reproductie zijn geen gegevens beschikbaar (5.9.).
- Een recent onderzoek bij werknemers met asthma gaf aanwijzingen dat het niet om een allergische, maar om een primair toxische werking ging. De mate van blootstelling kon niet achterhaald worden (5.10.).

Addendum

Recent publiceerden Knecht et al (1985) een 6-uur inhalatie onderzoek bij mannelijke cynomolgus apen (4 à 5 kg, n=16); deze werden blootgesteld gedurende 6 uur aan 0,5 mg V_2O_5/m^3 en 5,0 mg V_2O_5 (stof, median area equivalent 0,59 en 0,6 μm) met een tussentijd van één week. Longfunctietests werden uitgevoerd één dag na elke blootstelling. Er trad wel een effect op de longfunctie op bij de hoogste blootstelling, niet bij die aan 0,5 mg V_2O_5/m^3 ; er werden indirect (bronchiale spoeling) geen aanwijzingen gevonden voor ontsteking van de longen. De NAEL was 0,5 mg V_2O_5 -6 uur, d.i. 0,3 mg V/ m^3 .

E.W.Knecht. W.J.Moorman, J.C.Clark et al. Pulmonary effects of acute Vanadium pentoxyde inhalation in monkeys. Am. Rev. Resp. Diseases 132 (1985) 1181-1185.

9. EVALUATIE

9.1. Onderbouwing van grenswaarden in andere landen

ACGIH - V.S. (1984/85)

De ACGIH heeft de TLV van vanadiumpentoxide stof en rook op 0,05 mg/m³ (als V₂O₅ respirabel stof) (0,03 mg V/m³) - ttg 8 u - gesteld, gebaseerd op het onderzoek van Zenz en Berg (1967); bij éénmalige blootstelling van twee vrijwilligers aan 0,1 mg V₂O₅/m³ (=0,06 mg V/m³) bleken late klachten van hoesten en verhoogde slijmproductie op te treden.

NIOSH - V.S. (1977)

NIOSH stelde voor een grenswaarde van 0,05 mg V/m³ als tgg-15 min. monstername voor vanadiumverbindingen. Voor metaalisch vanadium en vanadiumcarbide was het voorstel 1,0 mg V/m³, tgg-10 u, 40 u/wk.

NIOSH deelde de vanadiumverbindingen dus in twee groepen in met als achtergrond dat de eerste groep (vanadium-oxyden, vanadaten, vanadium haliden) tot de sterk irriterende verbindingen behoorde, terwijl de tweede groep (ferrovanadium, andere legeringen van vanadium, vanadium metaal en vanadium carbide, niet of nauwelijks oplosbaar) minder actief zou zijn.

Ook NIOSH gebruikte het werk van Zenz en Berg (1967) als onderbouwing: lichte prikkeling kwam voor bij blootstelling aan V₂O₅ (0,06 mg V/m³) gedurende 8 uur. Een tgg-15 min zou beter bij de praktijk aansluiten. Dit zou in de praktijk een tgg-10 u tussen 0.01 en 0.03 mg V/m³ betekenen.

De tweede groep zou wel meer toxisch zijn dan inert stof (dat in 1977 een grenswaarde had van 15 mg/m³), maar zeker minder dan de eerste groep vanadiumverbindingen. Daarom werd voor de tweede groep de federale grenswaarde van 1 mg V/m³-10 u aangehouden.

DFG - Duitsland (1983)

De DFG heeft de MAK van V_2O_5 als rook op $0,1 \text{ mg } V_2O_5/m^3$ ($0,06 \text{ mg V/m}^3$), en als stof op $0,5 \text{ mg } V_2O_5/m^3$ ($0,3 \text{ mg V/m}^3$) en voorts van ferrovanadium op $1,0 \text{ mg V/m}^3$ vastgesteld. Een onderbouwing is echter niet gegeven.

Note: In de DFG-bijeenkomst van 12 oktober 1984 werd de problematiek van de invloed van de deeltjesgrootte besproken. De prikkelende werking van V_2O_5 op de slijmvliezen van de bovenste luchtwegen zou te wijten zijn aan de grotere deeltjes. Een van de deelnemers meende dat in de praktijk "rook" als zodanig eigenlijk niet zou bestaan. De vergadering heeft toen besloten om voor V_2O_5 alleen maar een "Feinstaub-Wert" te geven: dus in de MAK-lijst van 1985 zal vanadiumpentoxide met een MAK van $0,05 \text{ mg/m}^3$ (Feinstaub) genoteerd worden. (Bovenstaande gegevens zijn op dit moment nog vertrouwelijk).

9.2 Onderbouwing door de WGD

De WGD gaat er van uit dat zowel bij kort- als langdurende blootstelling de luchtwegen het kritisch orgaan vormen. Daar het om een lokaal effect gaat, is onderverdeling naar goed en slecht in water oplosbare V-verbindingen niet relevant t.a.v. mogelijke systeemwerking op afstand.

Wel is de wateroplosbaarheid van belang voor kans op en de ernst van locale effecten op de luchtwegen. Daarom neemt de WGD de indeling vlg NIOSH over: groep 1: sterk prikkelende V-verbindingen, en groep 2: niet of niet sterk prikkelende vrijwel niet oplosbare V-verbindingen.

Daar het om locale irritatie gaat ook al bij kortdurende blootstelling, dient de MAC in de eerste plaats begrensd te worden door een gemiddelde waarde over korte tijd; uit deze waarde wordt dan secundair een t.g.g. over de werkdag (8 u) bij 40 u per week, gehele arbeidsleven, afgeleid. Een op die manier gepostuleerde waarde kan vervolgens op zijn betekenis getoetst worden door vergelijking met wat bekend is omtrent NAEL's of AEL's bij langdurige expositie.

De MAEL ligt bij V_2O_5 -rook en stof bij kortdurende expositie (maximaal 8 u eenmalig) tussen 0,05 en 0,1 mg V_2O_5/m^3 (0,03-0,06 mg V/m^3). Bij langdurige expositie aan V_2O_5 (0,01-0,04 mg V/m^3) met 20% respirabele fractie werden geen significante effecten op de longfunctie gevonden (maar wel piepende rhonchi), maar wel bij expositie aan 0,08 mg V/m^3 . Dit betekent dat de vermoedelijke NAEL lager ligt dan 0,04 mg V/m^3 -lange duur.

Op grond van de beschreven gegevens en het uitgangspunt om de kortdurende expositie primair te begrenzen en mede gezien de kleine marge tussen NAEL en AEL, adviseert de WGD voor groep 1 (sterk prikkelende verbindingen: V-oxydes, V-halides, V-sulfaat en vanadaten) als tgg-15 min een waarde van 0,03 mg V/m^3 . Dit betekent een flinke marge t.a.v. de MAEL-8 uur en een redelijke marge t.o.v. de vermoedelijke NAEL-lange duur. Dit betekent dat de op dit ogenblik gehanteerde waarde van V_2O_5 van 0,05 mg/ m^3 gehandhaafd blijft, met dien verstande dat de aantekening C dient te vervallen.

Voor groep 2 (niet of niet sterk prikkelende niet oplosbare V-verbindingen: V-metaal, V-legeringen, V-carbide) adviseert de WGD de huidige waarde van 0,5 mg/ m^3 -tgg 8 u te behouden.

Op grond van de huidige kennis is het niet mogelijk een verantwoorde uitspraak te doen over een biologische grenswaarde. De WGD stelt voor de tentatieve grenswaarde van 50 μg V/g creatinine, zoals door Lauwerys (1983) gegeven, als waarschuwingssignaal te hanteren. Monsternamen moeten dan aan het einde van de werkdag aan het einde der werkweek plaatsvinden.

10. WGD-ADVIES

- Vanadium-oxydes, vanadium-halides, vanadium sulfaat en vanadaten
0,03 mg V/m³ als tgg = 15 min.
0,01 mg V/m³ als tgg-8 uur
- Vanadium-metaal, vanadium-legeringen, vanadium-carbide
0,5 mg V/m³ als tgg-8 uur
- Als waarschuwingssignaal een V-gehalte in de urine 50 µg V/g creat., op eind van werkdag, eind van werkweek.

11. GERAADPLEEGDE LITERATUUR

Akselsson, K.R. e.a.: Particle size distribution and human respiratory deposition of trace metals in indoor work environments. Ann. Occup. Hyg. 19 (1976) 225-238

American Conference Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): Documentation of the threshold limit values, fourth edition, 1980, suppl. 1983. Cincinnati, Ohio

Balfour, W.E. e.a.: Vanadate-stimulated natriuresis. Nature 275 (1978), 768

Bello-Reuss, E.N. e.a.: Serum vanadium levels in chronic renal disease. Am. Coll. Physicians (1979) 743

Botta, A. e.a.: Le médecin du travail face aux intoxications par le vanadium. Sociétés provence (1976) 723-726

Byrne, A.R. e.a.: Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. Sc. Tot. Environm. 10 (1978) 17-30

Carpenter, G.: Vanadate, epidermal growth and the stimulation of DNA synthesis. Biochem. Biophys. Res. Comm. 102/4 (1981) 1115-1121

Chemiekaarten. Uitgave NVVK, VI, VNCI 1980 (2e uitgave), 928-931

Clayton, G.D. en F.E. Clayton: Patty's industrial hygiene and toxicology. New York (1981) vol. 2A, 2013-2033
Stokinger, H.E. Vanadium, V

Climent, F. e.a.: Effect of vanadate on phosphoryl transfer enzymes involved in glucose metabolisms. Biochem. Biophys. Res. Comm. 101/2 (1981) 570-576

Comstock, E.G.: Current literature on medical toxicology and a bibliography of vanadium. Clin. Toxicol. 16(1980) 541-548

Curzon, M.E.J.: Vanadium in whole human enamel and its relationship to dental caries. Arch. Oral. Biol. (1974) 19/12

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1983

Editorial: Vanadium in manic-depressive illness. Lancet II (1981) 511-512

Golden, M.H.N. en B.E. Golden: "Trace elements" potential importance in human nutrition with particular reference to zinc and vanadium. Brit. Med. Bull. 37 (1981) 31-36

Gylseth, B. e.a.: Vanadium in the blood and urine of workers in a ferroalloy plant. Scand. J. work environm. & health 5 (1979) 188-194

Haring, B.J.A.: Lead in drinking water (thesis). University of Amsterdam, Amsterdam 1984

Higashi, Y. en E. Bello-Reus: Effects of sodium orthovanadate on whole kidney and single nephron function. Kidney International 18 (1980) 302-308

Hoffman, D.J.: Embryotoxic effects of crude oil containing nickel and vanadium in mallards. Bull. Environm. Contam. Toxicol. 23 (1979) 203-206

Holzhauser, K.P. en K.H. Schaller: Arbeitsmedizinische Untersuchungen bei Schorsteinfegern. Arbeit und Gesundheit Heft 91, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977

Hunter, D.: The newer metals. In: The disease of occupations. London, Hodder and Stroughton 6e ed. (1978) 475-478

Kacew, S. e.a.: Effects of parenteral vanadium administration on pulmonary metabolism of rats. Toxicol. Let. 11 (1982) 119-124

- Kanamatsu, N. e.a.: Rec. assay and mutagenicity studies on metal compounds. Mut. Res. 77 (1980) 109-116
- Kiviluoto, M.: Observations on the lungs of vanadium workers. Brit. Ind. Med. 37 (1980) 363-366
- Kiviluoto, M.e.a.: Clinical laboratory results of vanadiumexposed workers. Arch. Environm. Health 36 (1981a) 109-113
- Kiviluoto, M. e.a.: Effects of vanadium on the upper respiratory tract of workers in a vanadium factory. Scand. J.Work Environm. Health 5 (1979) 50-58
- Kiviluoto, M. e.a.: Fingernail cystine of vanadium workers. Int. arch. occup. environm. Health 46 (1980) 179-182
- Kiviluoto, M. e.a.: Serum and urinary vanadium of vanadiumexposed workers. Scand. J.Work Environm. Health 5 (1979) 362-367
- Kiviluoto, M. e.a.: Serum and urinary vanadium of workers processing vanadium pentoxide. Int. Arch. occup. environm. Health 48 (1981b) 251-256
- Lauwerys, R.R. e.a.: Industrial chemical exposure: guidelines for biological monitoring. California (1983) 49-50
- Lees, R.E.M.: Changes in lung function after exposure to vanadium compounds in fuel oil ash. Brit. J. Ind. Med. 37 (1980) 253-256
- MacIntosh, O.C. e.a.: Vanadium poisoning from fuel oil ash. The Nova Scotia Medical Bull. (1976) 85-86
- Musk, A.W. and J.G.Tees: Asthma caused by occupational exposure to vanadium compounds. Case reports. Med. J.Austr. (1982) 183-184

- Myron, D.R. e.a.: Intake of nickel and vanadium by humans. A survey of selected diets. The Am. J. Clin. Nut. (1978) 527-531
- Nechay, B.R. e.a.: Inhibition by vanadium of sodium and potassium dependent adenosinetriphosphatase derived from animal and human tissues. J. Environm. Pathol. Toxicol. 2 (1978) 247-262
- Nieder, G.L. e.a.: The effect of vanadate on human kidney potassium dependent phosphatase. N.-S. Arch. Pharmacol. 307/2 (1979) 191-197
- Nielsen, F.H.e.a.: Are nickel, vanadium, silicon, fluorine and tin essential for men? The Am. J. Clin. Nut. (1974) 515-520
- NIOSH: Occupational exposure to vanadium. Criteria for a recommended standard. Publication No.77 - 222 (1977) (DHEW NIOSH)
- Project: External/internal dose-response relationship for mercury and vanadium in occupationally exposed and normal persons. Project leader: H.Valentin.
- Roshchin, A.V. e.a.: Vanadium-toxicity, metabolism, carrier state. J.Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. 24 (1980) 377-383
- Ross, D.S.: Exposure to vanadium pentoxide. Occ. Health Febr. (1983) 67-71
- Sax, N.I. e.a.: Dangerous properties of industrial materials. New York (1979) 1082-1084
- Schaller; K.H. e.a.: Untersuchungen über die ökologisch und beruflichen Exposition durch Vanadiumverbindungen. Ergonomische Aspekte der Arbeitsmedizin, April 1975
- Sharma, R.P. e.a.: Effects of vanadium on immunologic functions. Am. J. Ind. Med. 2 (1981) 91-99

- Siemon, H. e.a.: Vanadium increases selective K^+ -permeability in human erythrocytes. *Toxicology* 22 (1981) 271-278
- Sittig, M.: Toxic metals: pollution control and worker protection. Noyen, Data Corp., Park Ridge N.J., (1976) 326-338
- Smith, R.G.: Vanadium. In: *Metallic Contaminants and human health*. London (1972) 153-157
- Sweet, D.V. e.a.: Chemical and statistical studies of contaminants in urban lungs. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 39 (1978) 515-526
- Teraoka, H.: Distribution of 24 elements in the internal organs of normal males and the metallic workers in Japan. *Arch. Environm. Health* 36/4 (1981), 155-165
- Thürauf, J. e.a.: Felduntersuchungen zur beruflichen Vanadium-Exposition. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. orig. B* 168 (1979) 273-290
- Usutani, S. e.a.: Results of the special physical examination of workers in a vanadium plant. *Jap. J. Ind. Health* 21 (1979) 21-28
- Vaasjoki, R. e.a.: Determination of toxic metals in blood by X-ray fluorescence spectrometry. *Scand. J. Work Environm. Health* 1/3 (1975) 184-192
- Vanadium: *Nat. Acad. of Sciences, Washington D.C.* (1974)
- Verberk, M.M. en R.L. Zielhuis: Giftige stoffen uit het beroep. *Alphen a/d Rijn* (1980) 115-116
- Vives-Corrons, J.L. e.a.: Vanadate increases oxygen affinity and affects enzyme activities and membrane properties of erythrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 103/1 (1981) 111-117

Vouk, V.: Vanadium. In: Handbook on the toxicology of metals, L.Friberg et al. (eds). Elsevier, North-Holland Biomedical Press (1979) Ch. 41

Vyskocil, F. e.a.: The disparity between effects of vanadate (V) and vanadyl (IV) ions on ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$) - ATPase and K^+ -phosphatase in skeletal muscle. Biochem. Biophys. Res. Comm. 100/3 (1981) 982-987

Wetterhahn Jennette, K.: The role of metals in carcinogenesis: biochemistry and metabolism. Environm. Health Persp. 40 (1981) 233-252

World Health Organization: Environmental health criteria for vanadium. Geneva 1984/1985 (nog niet gepubliceerd concept)

Yukawa, M.e.a.: Distribution of trace elements in the human body determined by neutron activation analysis. Arch. Environm. Health 35 (1980) 36-44

Zenz, C. e.a.: Acute vanadiumpentoxide intoxication. Arch. Environm. Health 5 (1962) 542-546

Zenz, C. e.a.: Human responses to controlled vanadiumpentoxide exposure. Arch. environm. Health 14 (1967) 709-712

an Sociale