

Vanadium und seine anorganischen Verbindungen

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords

Vanadium; anorganische;
Vanadiumverbindungen;
Lunge; Nase; Reizwirkung;
Lungentumoren;
MAK-Wert; maximale
Arbeitsplatzkonzentration

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated vanadium [7440-62-2] and its inorganic compounds considering all toxicological end points. The critical effects are irritation in the upper respiratory tract and carcinogenicity in the lungs of rats and mice. The available data do not provide sufficient evidence of carcinogenic effects in humans. Under physiological conditions, vanadium occurs as the tetravalent vanadyl cation or the pentavalent vanadate anion; these two forms readily convert from one to the other. As the cytotoxic, irritant and carcinogenic effects are induced by the vanadium ions, all inorganic vanadium compounds of varying solubility are included in the evaluation. Inorganic vanadium compounds cause (oxidative) DNA damage, clastogenicity and aneugenicity in mice and rats after administration by inhalation, intraperitoneal injection or with the drinking water. The induction of (oxidative) DNA damage is the most sensitive genotoxic effect. However, the primary carcinogenic mode of action is assumed to be initiated by inflammation leading to an increase in cell proliferation. Thus, it is possible to establish a concentration at which these effects do not occur and vanadium and its inorganic compounds have been classified in Carcinogen Category 4. The subacute NOAEC for the induction of inflammatory, histopathological and genotoxic effects in the lungs of mice was 0.14 mg vanadium/m³ (respirable fraction). On this basis, a concentration of 0.005 mg/m³ was derived for the respirable fraction at which no carcinogenic effects are to be expected. No NOAEC can be determined for effects on the upper respiratory tract from either animal data or data in humans. Therefore, the NOAEC of 0.14 mg vanadium/m³ for the induction of inflammatory, histopathological and genotoxic effects in the lungs of mice after subacute exposure is used to derive a limit value for the inhalable fraction to keep these effects from occurring in the upper respiratory tract. The concentration of 0.005 mg/m³ that was derived for the respirable fraction is set as the MAK value for the inhalable fraction. As the critical effect of vanadium and its inorganic compounds is systemic, the substances have been assigned to Peak Limitation Category II. Based on human data, an excursion factor of 2 has been set. Neurotoxic effects were observed in humans at mean concentrations of 0.216 mg/m³. As there are no studies suitable for deriving a NOAEC for developmental neurotoxic effects, vanadium and its inorganic compounds have been assigned to Pregnancy Risk Group D. Germ cell mutagenicity is observed in animal studies only at very high doses. As no appreciable contribution to the genetic risk in humans is to be

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
Vanadium und seine
anorganischen Verbindungen.
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health Saf.
2023 Dez;8(4):Doc076. https://doi.org/10.34865/mb744062d8_4ad

Manuskript abgeschlossen:
16 Mrz 2022

Publikationsdatum:
20 Dez 2023

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



expected if the MAK value is observed, vanadium and its inorganic compounds have been classified in Category 5 for germ cell mutagens. Limited data show no sensitization. There are no data indicating that vanadium and its inorganic compounds are absorbed through the skin.

MAK-Wert (2022)	0,005 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2022)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2022)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2022)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung (2022)	Kategorie 5
BAR (2022)	0,15 µg Vanadium/l Urin

Tab. 1 Physikalisch-chemische Daten von Vanadium und relevanten anorganischen Vanadiumverbindungen

Stoff	CAS-Nr.	Formel	Oxidations- stufe	Molmasse [g/mol]	pH-Wert in Wasser	in Wasser (g/l)	Löslichkeit		
							in Gamble's- Lösung (pH 7,4)	in künstlicher lysomaler Flüssigkeit (pH 4,5)	in PBS (pH 7,2-7,4)
Vanadium	7440-62-2	V		50,94	5,8 ^{d)}	0,00015 ^{b),1)} (Einwaage 110 mg/l) max. 0,0000396 (Einwaage 1 mg/l bei pH-Wert 6) ^{d)}	1,1% ⁱ⁾ 1,1±0,22 mg/l ⁱ⁾	1,2% ⁱ⁾ 1,2±0,01 mg/l ⁱ⁾	1,8% ⁱ⁾ 1,8±0,07 mg/l ⁱ⁾
Ammoniummetavanadat	7803-55-6	NH ₄ VO ₃	V	116,98	6,0 ^{h)} k.A. k.A.	7,81 ^{h)} 58 ^{e)} 48 ^{f)}	k.A.	k.A.	k.A.
Ammoniumtri- vanadiumoctaoxid	12207-63-5	NH ₄ V ₃ O ₈	V	298,9	3,9 ^{d)}	0,18 ^{d)}	k.A.	97% ^{e)} 49,4±0,6 mg/l	k.A.
Divanadiumpentoxid	1314-62-1	V ₂ O ₅	V	181,9	2,7 ^{b),f)} k.A.	0,92 ^{b),f)} 8 ^{e)}	99% ^{j)} 55,2±0,7 mg/l ^{j)} 8,6±0,3 g/l ^{b)} (Einwaage 100 g/l)	96% ^{j)} 54±0,3 mg/l ^{j)}	97% ^{j)} 54±0,4 mg/l ^{j)}
Divanadiumtrioxid	1314-34-7	V ₂ O ₃	III	149,9	4,2 ^{h)} k.A.	0,471 ^{h)} 0,1 ^{f)}	6% ^{k)} 3,8±0,3 mg/l ^{k)} 20±30 g/l ^{b)} (Einwaage 100 g/l)	16% ^{k)} 10,7±0,4 mg/l ^{k)}	9% ^{k)} 5,8±0,1 mg/l ^{k)}
Divanadiumtrisulfat	13701-70-7	V ₂ (SO ₄) ₃	III	390,07	0 ^{r)}	660,2 ^{r)}	k.A.	k.A.	k.A.
Kaliumvanadiumtrioxid	13769-43-2	KVO ₃	V	138,04	9	124 ^{d)}	k.A.	k.A.	k.A.
Natriummetavanadat	13718-26-8	NaVO ₃	V	121,93	9,5 ^{d)} k.A.	225 ^{d)} 211 ^{e)}	90% ^{l)} 37,4±0,2 mg/l ^{l)}	93% ^{l)} 38,9±0,2 mg/l ^{l)}	91% ^{l)} 38,1±0,3 mg/l ^{l)}
Natriumorthovanadat	13721-39-6	Na ₃ VO ₄	V	183,91	k.A.	löslich ^{e)}	k.A.	k.A.	k.A.
Vanadiumcarbid	12070-10-9	VC	Halbmetall	62,95	5,2 ^{p)} 7,8 ^{d)}	0,0021 ^{p)} 13,95±0,35 µg V/l ^{d)}	k.A.	0,8% ^{l)} 0,69±0,009 mg/l ^{l)}	k.A.
Vanadiumcarbidnitrid	12069-91-9	VCN	Halbmetall	76,96	6,9 ^{q)}	4,3 × 10 ^{-6m)}	k.A.	0,5% ^{s)} 0,36±0,001 mg/l ^{s)}	k.A.
Vanadiumdioxid (Divanadiumtetraoxid)	12036-21-4	VO ₂ (V ₂ O ₄)	IV	82,94	k.A. 4,2 ^{d)}	< 1 ^{a)} 0,039 ^{q)}	1,7±0,2 g/l ^{b)}	12,1±0,3 ^{u)}	k.A.
Vanadyldichlorid	10213-09-9	VOCl ₂	IV	137,85	k.A.	zerfällt ^{e)}	k.A.	k.A.	k.A.
Divanadyldi(hydrogenphosphat)- Hydrat	93280-40-1	(VO) ₂ (HPO ₃) ₂ × H ₂ O	IV	180,93	k.A.	148 (Einwaage 250 g/l)	k.A.	k.A.	k.A.

Tab. 1 (Fortsetzung)

Stoff	CAS-Nr.	Formel	Oxidations- stufe	Molmasse [g/mol]	pH-Wert in Wasser	in Wasser (g/l)	Löslichkeit		
							in Gamble's- Lösung (pH 7,4)	in künstlicher lyosomaler Flüssigkeit (pH 4,5)	in PBS (pH 7,2-7,4)
Vanadiumoxalokomplexe	98903-75-4	VO(C ₂ O ₄)	IV	154,96	1,9	145,1 ^{d)}	k. A.	k. A.	k. A.
Vanadyl(IV)sulfat (Vanadium(IV)-oxidsulfat)	27774-13-6	VOSO ₄	IV	163	1,1 ^{b)} k. A. ^{a)}	467 ^{f)} 100% (≈500 g/l) ^{a)} 100% ^{d)} (0,0002, Einwaage 1 mg/l bei pH-Wert 6 bis 8 (Einwaage 500 g/l)	95% ^{m)} 19 ± 0,1 mg/l ^{m)} 310 ± 20 g/l ^{a)}	99% ^{m)} 19,9 ± 0,2 mg/l ^{m)}	97% ^{m)} 19,6 ± 0,1 mg/l ^{m)}
Vanadyl(IV)sulfat-Pentahydrat	12439-96-2	VOSO ₄ × 5 H ₂ O	IV	253,08	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vanadyltrichlorid	7727-18-6	VOCl ₃	V	173,3	k. A.	löslich, zerfällt ^{g)}	k. A.	k. A.	k. A.
Vanadiumtrichlorid	7718-98-1	VCl ₃	III	157,3	k. A.	Hydrolyse	k. A.	k. A.	k. A.
Divanadylpyrophosphat	58834-75-6	(VO) ₂ P ₂ O ₇	IV	307,82	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vanadiumhydroxid- oxidphosphat (Vanadylphosphat)	65232-89-5	H ₅ O ₃₀ P ₅ V ₆	V	945,54	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

PBS: phosphatgepufferte physiologische Kochsalzlösung

- ^{a)} Rajendran et al. 2016
- ^{b)} dieser Wert ist unsicher laut der Autoren (Rajendran et al. 2016)
- ^{c)} ATSDR 2018
- ^{d)} ECHA 2019, 2021 a, c, e, f, 2022 a, h
- ^{e)} WHO 2001
- ^{f)} NCBI 2022
- ^{g)} Greim 2006
- ^{h)} AGS 2015 (die dort zitierte Literatur "EBRC (2013) Summary & discussion of bioaccessibility & genotoxicity of vanadium substances. Report prepared for the Vanadium Consortium for the REACH registration of vanadium substances. 2013-01-17" ist nicht verfügbar)
- ⁱ⁾ Fraunhofer IME 2010 a
- ^{j)} Fraunhofer IME 2010 b
- ^{k)} Fraunhofer IME 2011 a
- ^{l)} Fraunhofer IME 2011 b
- ^{m)} Fraunhofer IME 2012
- ⁿ⁾ Fraunhofer IME 2014 b
- ^{o)} Fraunhofer IME 2022 a
- ^{p)} Fraunhofer IME 2014 a
- ^{q)} Fraunhofer IME 2013 b
- ^{r)} Fraunhofer IME 2013 a
- ^{s)} Fraunhofer IME 2022 b
- ^{t)} Vanadium Konsortium 2023
- ^{u)} Fraunhofer IME 2023

Zu Divanadiumpentoxid sind eine Begründung (Henschler 1984) sowie Nachträge (Greim 2002; Henschler 1986) publiziert worden. Zu Vanadium und seinen anorganischen Verbindungen liegt eine Begründung aus dem Jahr 2006 vor (Greim 2006), in der auch alle Daten zum Divanadiumpentoxid enthalten sind. Seit Erscheinen dieser Begründung sind zahlreiche Studien zu Vanadiumverbindungen veröffentlicht worden, die eine Neubewertung erforderlich machen.

Divanadiumpentoxid ist das stabilste und technisch wichtigste Oxid des Vanadiums. Divanadiumpentoxid entsteht beim Verbrennen des feinverteilten Metalls in Sauerstoff oder beim Erhitzen zahlreicher Vanadiumverbindungen wie **Ammoniummetavanadat** an der Luft. Aus der Schmelze kristallisiert es in Form orangefarbener rhomboedrischer Nadeln.

Divanadiumpentoxid wird als Katalysator bei der Schwefelsäure-Gewinnung nach dem Kontaktverfahren eingesetzt. Weiterhin dient es als Katalysatormaterial bei der Rauchgasreinigung u. a. in Müllverbrennungsanlagen, sowie einer Vielzahl organischer Synthesen, beispielsweise bei der Malein- und Phthalsäureanhydrid-Synthese. Divanadiumpentoxid dient ferner zur Erzeugung von Ferrovandium und Vanadium-Metall. Weiterhin werden Vanadate für die Textilfärberei, zur UV-Absorption oder zur Gelbgrünfärbung von Gläsern und zur Erniedrigung des Schmelzpunkts bei der Emailleherstellung genutzt (ECHA 2022 a).

Löslichkeit: Die Löslichkeit verschiedener Vanadiumverbindungen in Wasser nach OECD-Prüfrichtlinie 105 und in Gambel's-Lösung (simulierte Lungenflüssigkeit) bei 37 °C wurde ermittelt. Die Daten sind in [Tabelle 1](#) dargestellt. Vanadium aus Divanadiumpentoxid kann in Wasser oder Körperflüssigkeiten teilweise in ionisierter Form als Kation oder Anion vorliegen.

Relevante Vanadiumverbindungen unter physiologischen Bedingungen: Unter physiologischen Bedingungen, bei pH-Wert 7 in menschlichen Geweben und im Blut, sind nur das Vanadylkation (VO^{2+} , vierwertiges Vanadium) und das Vanadatanion (VO_4^{3-} , fünf-wertiges Vanadium), die leicht durch Redoxreaktionen ineinander überführt werden können, von Bedeutung. Über Vanadiumoxide mit niedriger Oxidationsstufe wie Divanadiumtrioxid (V_2O_3) ist bekannt, dass sie Oxidationsschritte zu Divanadiumpentoxid durchlaufen. Allerdings ist die Bioverfügbarkeit von Divanadiumtrioxid durch eine schlechtere Löslichkeit in biologischen Flüssigkeiten deutlich geringer (6 % gegenüber 100 %), so dass damit zu rechnen ist, dass dreiwertige Vanadiumverbindungen erst bei deutlich höheren Konzentrationen toxische und gegebenenfalls kanzerogene Wirkungen entfalten können (AGS 2015).

Hintergrundbelastung: Zur Hintergrundbelastung im Urin werden folgende Werte angegeben: 0,26–0,8 µg Vanadium/l Urin (Mittelwertbereich) (Schaller 1996); 0,24 µg Vanadium/l (95. Perzentil, 24-h-Sammelurin, Umweltprobenbank 2002–2009) (Dobler et al. 2011); 0,166 µg Vanadium/l (95. Perzentil, Spontanurin) (Heitland und Köster 2006); 0,13 µg Vanadium/l (95. Perzentil, Spontanurin) (Heitland und Köster 2004). Die tägliche Aufnahme über die Nahrung beträgt 0,09–0,34 µg Vanadium/kg KG (ATSDR 2018) bzw. 0,2–0,3 µg Vanadium/kg KG (EFSA 2004).

Messungen der Luftkonzentrationen in Fabriken mit Vanadiumexposition ergaben Werte von 0,02–5 mg Vanadium/m³ (Ehrlich et al. 2008; IARC 2006).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Vanadiumverbindungen zeigen reizende und kanzerogene Wirkungen. Divanadiumpentoxid verursacht in einer Zwei-Jahre-Studie bei B6C3F1-Mäusen nach Exposition gegen 0,56 mg Vanadium/m³ und bei männlichen F344/N-Ratten nach Exposition gegen 0,28 mg Vanadium/m³ eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz von bronchioalveolären Adenomen und Karzinomen. Bei diesen Expositionskonzentrationen zeigen sich zudem histiozytäre Hyperplasien und Degenerationen in der Lunge sowie chronische Entzündung, Hyperplasien und Degenerationen im Kehlkopf. Nach 16-tägiger Divanadiumpentoxid-Exposition gegen 0,56 mg Vanadium/m³ treten bei Mäusen oxidative DNA-Schäden in der Lunge auf. Verschiedene Vanadiumverbindungen führen in In-vitro-Untersuchungen und in vivo bei Ratten und Mäusen nach Inhalation, Trinkwassergabe und intraperitonealer Gabe zur Induktion von (oxidativen) DNA-Schäden, Klastogenität und Aneugenität. Es kommt in vitro zur Hemmung der Reparatur der durch UV-Licht oder Bleomycin hervorgerufenen DNA-Schäden.

Neurotoxische Effekte sind bei Beschäftigten bei einer mittleren Konzentration von 0,216 mg Vanadium/m³ beobachtet worden und bei Nagetieren bei Exposition gegen 0,8 mg Vanadium/m³.

Studien zur Entwicklungsneurotoxizität *in vitro* und bei Ratten zeigen, dass Oligodendrozytenvorläuferzellen eine höhere Empfindlichkeit gegen Vanadium besitzen als reife Oligodendrozyten. Die Störung der Oligodendrozyten geht mit Effekten auf die Myelinisierung und motorischen Beeinträchtigungen einher. Bei Ratten liegt die Effektkonzentration bei 1,25 mg Vanadium/kg KG und Tag.

Eine sensibilisierende Wirkung von Vanadiumverbindungen an der Haut lässt sich mit der vorhandenen Literatur nicht eindeutig belegen. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Befunde vor.

2 Wirkungsmechanismus

Studien zum Wirkungsmechanismus bis zum Jahr 2005 sind ausführlich bei Greim (2006) dargestellt. Im Folgenden werden die intrazellulären Wirkmechanismen beschrieben.

2.1 Entzündung, Genotoxizität

Die **Vanadatanionen** gelangen über Anionenkanäle und die **Vanadylkationen**, gebunden an Transferrin, über passive Diffusion in die Zellen. Intrazellulär können Vanadatanionen im Zytoplasma zu Vanadylkationen reduziert werden. Bei dieser Reaktion werden reaktive Sauerstoffspezies freigesetzt. Hohe Konzentrationen von Vanadatanionen führen somit innerhalb der Zelle zu oxidativem Stress. Gleichzeitig können Vanadylkationen in einer Fenton-Reaktion mit Wasserstoffperoxid zu Metavanadat- und Orthovanadatanionen oxidiert werden, diese binden an freie Cysteinreste von Proteinen. In zahlreichen Enzymen sind freie Cysteinreste im aktiven Zentrum lokalisiert und für die katalytische Funktion verantwortlich. Die Oxidation dieser Cysteinreste führt z. B. in Konzentrationsbereichen unter 1 µM zur Inaktivierung von Tyrosin-Phosphatasen. Diese regulieren über Dephosphorylierung von Proteinen verschiedene intrazelluläre Signalwege. Eine Inaktivierung der Tyrosin-Phosphatasen führt z. B. zu einer Aktivierung von mitogenaktivierten-Proteinkinase-Kaskaden. Weiterhin greifen verschiedene Vanadiumverbindungen unterschiedlich stark in die Regulation der Expression und Aktivierung von Cyclooxygenasen ein. Metavanadate und Orthovanadate induzieren den Calciumeinstrom in die Zelle. Ab einer Konzentration von 7,5 µM verschiedener Vanadiumverbindungen (bezogen meist auf Orthovanadate) wird die calciumabhängige Phospholipase A₂ im Zytoplasma aktiviert, was wiederum zu einer vermehrten Freisetzung von Arachidonsäure führt. Die Folge davon ist eine erhöhte Prostaglandinsynthese. Vanadiumverbindungen können direkt oder über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies über die NFκB-induzierende Kinase die IκB-Kinase aktivieren, was zu einer Freisetzung des Transkriptionsfaktors NF-κB führt. Dieser hat große Bedeutung bei der Regulation der Immunantwort, der Zellproliferation und der Apoptose (Korbecki et al. 2015 a, b).

In der unter [Abschnitt 4.2](#) beschriebenen Arbeitsplatzstudie an 52 Beschäftigten der Vanadiumproduktion wiesen die isolierten Blutlymphozyten der Beschäftigten im Vergleich zu denen der Kontrollpersonen eine beeinträchtigte Reparaturkapazität für Bleomycin-induzierte DNA-Schäden auf. Auch die Hemmung der Reparatur von UVC-induzierten DNA-Schäden wurde in Lymphozyten *in vitro* gezeigt. Die Autoren diskutieren, dass **Divanadiumpentoxid** Reparaturprozesse hemmt, die für die Reparatur von Bleomycin-induzierten Schäden zuständig sind, wie homologe Rekombination, nicht-homologe Endverknüpfung oder Basen-Exzisionsreparatur. In einem geringeren Ausmaß wird auch die Nukleotid-Exzisionsreparatur gehemmt, die für die Reparatur UVC-induzierter Schäden notwendig ist (Ehrlich et al. 2008).

Bei zwei von drei Mäusestämmen korrelierte das Auftreten von Entzündungszeichen mit einer gestiegenen Tumorzinzidenz nach oropharyngealer Aspiration von **Divanadiumpentoxid** und Initiation mit 3-Methylcholanthren. Bei den behandelten Tieren wurden erhöhte DNA-Bindungs-Aktivitäten der Transkriptionsfaktoren NFκB und c-fos sowie eine verstärkte ERK1/2-Aktivierung im Lungengewebe beobachtet (Rondini et al. 2010).

Die Untersuchung von zytotoxischen Mechanismen von fünfwertigem Vanadium in Konzentrationen von 0, 50, 100 oder 2000 µM in isolierten Mitochondrien aus Rattenhepatozyten zeigte einen Anstieg an Lipidperoxidation und

reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) bei gleichzeitiger Abnahme von Glutathion (GSH). Zudem waren Zerstörung der lysosomalen Membranen, Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials sowie Cytochrom c-Freisetzung mit der Zytotoxizität von Vanadium assoziiert (Hosseini et al. 2012, 2013).

Fazit: Durch die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und den Einfluss auf die Aktivierung/Inhibierung unterschiedlichster Enzyme greifen Vanadiumverbindungen in Signalkaskaden ein, die für Proliferation, Zellwachstum und DNA-Reparatur verantwortlich sind, was letztendlich zur Tumorbildung führen kann.

2.2 Neurotoxizität

2.2.1 In vivo

Die Aufnahme von Vanadium über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn und die Verteilung in unterschiedliche Regionen wurde nach intraperitonealer und inhalativer Exposition bei Mäusen nachgewiesen (Avila-Costa et al. 2005; Folarin et al. 2017).

Für die neurotoxische Wirkung wird ebenfalls die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies durch die unterschiedlichen Vanadiumionen in verschiedenen neuronalen Zellen als initialer Wirkungsmechanismus gesehen. Das Gehirn ist mit seinem hohen Lipidgehalt besonders anfällig für oxidativen Stress. Bei neugeborenen und juvenilen Mäusen führte **Natriummetavanadat** nach Aufnahme über die Muttermilch und anschließender intraperitonealer Behandlung zu Beeinträchtigungen der Oligodendrozytenreifung sowie zu Astrozytenaktivierung und Demyelinisierung. Es zeigten sich im Gehirn im Bereich des Neocortex und des Hippocampus demyelinisierte Bereiche. Auch das Corpus callosum und weitere Bereiche waren von der Demyelinisierung betroffen. Zudem waren Mikrogliaaktivierungen sowie Hinweise auf neuroentzündliche Prozesse festzustellen (Azeez et al. 2016; Mustapha et al. 2014). Auch bei neugeborenen und juvenilen Ratten führte Natriummetavanadat zu einer Störung der Myelinisierung (Soazo und Garcia 2007; Todorich et al. 2011). Nach intraperitonealer Injektion von Natriummetavanadat nahm bei männlichen Ratten in einigen Gehirnnarealen die Myelinfaserdichte ab. Im Hippocampus und Cerebellum zeigten sich ein reduziertes Verhältnis von GSH zu GSH-Disulfid, erhöhte Lipidperoxidation sowie eine durch Vanadium vermittelte Bildung freier Radikale (Cuesta et al. 2011; García et al. 2004, 2005).

Nach Ganzkörperexposition gegen **Divanadiumpentoxid** sank bei männlichen CD1-Mäusen die Anzahl der dendritischen Dornenfortsätze im Striatum. Diese Strukturen sind entscheidend an der neuronalen Plastizität beteiligt (Avila-Costa et al. 2006).

Bei männlichen BALB/c-Mäusen traten nach intraperitonealer Gabe von **Natriummetavanadat** morphologische Veränderungen im präfrontalen Cortex und Zelldegenerationen und Zelltod im Hippocampus und im Cerebellum auf. Gleichzeitig wurden verminderte Aktivitäten der Superoxiddismutase (SOD) und der Katalase sowie erhöhte Malondialdehyd- und H₂O₂-Gehalte beobachtet. Weiterhin trat eine Aktivierung von Mikrogliazellen auf (Adebiyi et al. 2018; Folarin et al. 2017). Diese Effekte verstärkten sich mit der Zeit (Folarin et al. 2018).

Je sechs Mäuse (k. A. zum Stamm, unklare Altersangabe) erhielten täglich, einen Monat lang, intraperitoneal steriles Wasser oder 3 mg **Natriummetavanadat**/kg KG. Die Studie wurde zur Untersuchung von drei neuen Verbindungen in Hinblick auf die Behandlung von neurotoxischen Effekten durchgeführt. Vanadium wurde zur Auslösung der Neurotoxizität verwendet. Bei den gegen Vanadium exponierten Mäusen wurden Zytotoxizität und unterschiedliche morphologische Veränderungen der Purkinje-Zellen/Dendriten der CA1-Region des Hippocampus und des Cerebellums beobachtet. Gekennzeichnet waren diese Effekte durch Bildung von Zellclustern, Verlust der apikalen Dendriten, Verlust des Schichtungsmusters und der Vakuolisierung, was auf eine Verschlechterung der Zellfunktion hindeutet, die letztlich zur Zerstörung der Zellstrukturen und zum Zelltod führt. Nachgewiesen wurden diese Effekte über unterschiedliche immunhistochemische Untersuchungen (Ladagu et al. 2020).

Nach intranasaler Applikation von 182 µg **Divanadiumpentoxid** in 50 µl Wasser dreimal wöchentlich, einen Monat lang, an männliche C57BL/6-Mäuse nahmen das Gewicht des Bulbus olfactorius statistisch signifikant um 26 % und in der glomerulären Schicht des Bulbus olfactorius der Gehalt an Tyrosinhydroxylase um 84 % sowie Dopamin um

82 % und dessen Metaboliten um 88 % ab. Weiterhin wurde eine deutliche Proliferation der Astrozyten in der glomerulären Schicht beobachtet. Bei den Mäusen kam es zu einer beeinträchtigten geruchlichen Wahrnehmung weiblicher Pheromone. Laut der Autoren deuten die Ergebnisse auf adverse Effekte auf den Bulbus olfactorius hin, die in neurochemischen Störungen und Beeinträchtigungen des neurologischen Verhaltens münden können (siehe auch [Tabelle 8](#)) (Afeseh Ngwa et al. 2014).

2.2.2 In vitro

In mesencephalen Dopamin-produzierenden neuronalen Zellen wurden in vitro, bedingt durch oxidativen Stress nach Exposition gegen **Divanadiumpentoxid**, verschiedene Signalwege aktiviert. Es konnte eine gesteigerte Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien ins Zytosol, eine Aktivierung von Caspase-9, -3 und der Protein-Kinase C delta gemessen werden. Diese Prozesse können zu DNA-Fragmentierung und Apoptose führen (Afeseh Ngwa et al. 2009).

Immunologisch wurden sowohl eine Vanadium-abhängige Hemmung von Cytokin-induzierbaren Funktionen als auch eine Stimulation der Immunreaktion durch verstärkte Cytokin-Produktion, die zu Entzündungen führen kann, beobachtet. An isolierten Neuronen oder Gliazellen zeigte Vanadium eine zytotoxische Wirkung (Zwolak 2014).

2.3 Genexpression

In immortalisierten humanen bronchiolären Epithelzellen (BEAS-2B-Zellen) führte die achtwöchige Behandlung mit 10 µM **Natriummetavanadat** mit anschließender dreiwöchiger metallfreier Wachstumsphase in Weichagar zu einem veränderten Genexpressionsmuster, das in Verbindung mit unkontrolliertem Wachstum transformierter Zellen steht. Diese Veränderungen sind auch in Abwesenheit von Vanadium noch mehrere Generationen in den transformierten Zellklonen nachweisbar. Unter anderem kam es zur Herunterregulierung eines wichtigen DNA-Reparaturgens (BRCA1), zur Hochregulierung von SATB2 (auch „DNA-binding protein SATB2“), einem Gen, das durch Veränderung der Chromatinstruktur die Transkription zahlreicher Gene aktiviert und die Aktivität anderer Transkriptionsaktivatoren erhöht, oder auch zur Hochregulierung eines Enzyms zur Demethylierung eines Histons (H3K4), was zur Abschaltung bestimmter Gene führt (Clancy et al. 2012). Mit der gleichen Zelllinie wurden Genexpressionsveränderungen durch fünfwertiges Vanadium untersucht. Die fünfwöchige Inkubation der Zellen mit 10 µM **Natriummetavanadat** führte bei über 460 Genen zu Veränderungen, darunter Gene für Zellproliferation, -differenzierung, -adhäsion und DNA-Reparatur. Viele dieser Veränderungen waren auch elf Wochen nach der Behandlung noch nachweisbar. Ebenso erhöhte sich nach vierwöchiger Inkubation die Migrationsfähigkeit der Zellen und die transformierten Zellen stiegen dosisabhängig an (Passantino et al. 2013).

In menschlichen Lungenfibroblasten kam es nach Behandlung mit **Divanadiumpentoxid** zur Induktion zahlreicher Gene, die bei Entzündungsreaktionen und Immunantworten involviert sind, aber auch zur Hemmung von Genen, die Zellzyklus bzw. -adhäsion kontrollieren. Ferner war die Expression von Genen, die bei oxidativem Stress eine Rolle spielen, verändert (Ingram et al. 2007).

Bei Mäusen, die 90 Tage gegen 2 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ exponiert wurden, traten Hyperplasien des Alveolarepithels, Entzündung und Degeneration des Bronchialepithels auf und es wurden im Vergleich zu anderen Lungentumor-induzierenden Stoffen 1026 verschiedene Gene exprimiert, 483 davon waren nur bei Divanadiumpentoxid verändert. Laut „functional ontology enrichment“-Analyse waren Gene in der Lunge betroffen, die im Lipidmetabolismus, c-AMP-Signalweg und bei Entzündungen eine Rolle spielen. Keine Veränderungen wurden jedoch für Gene beobachtet, die mit Zellzyklus, Proliferation, DNA-Schäden oder oxidativem Stress in Verbindung stehen (Black et al. 2015). Bei der Genexpressionsanalyse handelt es sich um eine Momentaufnahme, die Ergebnisse bezüglich des nicht-genotoxischen Wirkungsmechanismus, d. h. der Interaktion mit dem Phosphat-Haushalt und assoziierten Membranschädigungen, liefert. Die Vorgänge, die unter den Bedingungen dieser Studie erfasst werden, sind nicht zwangsläufig identisch mit denjenigen, die bei niedrigen Konzentrationen zu einem früheren Zeitpunkt ablaufen, wie beispielsweise die in der Studie von Schuler et al. (2011).

2.4 Sonstiges

Ursache für die irritative Wirkung des **Vanadiumtrichlorids** ist wahrscheinlich dessen Hydrolyse auf der feuchten Haut (Bircher 2018).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

3.1.1 Mensch

Arbeitsplatzstudien zeigen, dass **Divanadiumpentoxid** nach inhalativer Exposition aufgenommen wird (AGS 2015). Bei 60 gegen 0,002–0,42 mg Vanadium/m³ (Schichtmittelwert 0,028 mg/m³) exponierten Beschäftigten einer Eisenerz-Mine wurde der Vanadiumgehalt direkt nach der Schicht im Serum und im 18-Stunden-Sammelurin bestimmt. Die mittleren Konzentrationen lagen bei 220 nmol Vanadium/l Serum und 260 nmol Vanadium/l Urin (Kiviluoto et al. 1979 a). Angaben über die Dauer der Schicht werden nicht gemacht.

Bei acht hauptsächlich gegen **Divanadiumpentoxid** exponierten Arbeitern einer Eisenerz-Mine wurden Blutkonzentrationen von Vanadium zu Beginn und am Ende eines drei oder 16 Tage dauernden Urlaubs gemessen. Die Messzeitpunkte für die Urinproben waren 0–8; 8–16; 16–24; 24–48 und 48–72 Stunden, sowie 16 Tage nach der letzten Exposition. Die Luftkonzentrationen am Arbeitsplatz wurden mit 0,03–0,77 mg Vanadium/m³ (Mittelwert 0,28 mg/m³) angegeben (keine Angabe der täglichen Schichtdauer). Der Anteil der alveolengängigen Fraktion (< 5 µm) betrug im Mittel 58 % (Bereich 41–71 %). Es konnte gezeigt werden, dass das über die Lunge resorbierte Vanadium in einer anfänglich schnellen und einer zweiten langsamen Phase mit dem Urin ausgeschieden wird. Nach acht Stunden betrug die Vanadiumkonzentrationen im Urin 73 ± 50 nmol/mmol Kreatinin, nach drei Tagen ohne Exposition 46 ± 24 nmol/mmol Kreatinin und nach 16 Tagen 48 ± 26 nmol/mmol Kreatinin. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen der Luftkonzentration in der Fabrik und der Serumkonzentration bzw. der Kreatinin-adjustierten Urinkonzentration ermittelt. Zu Beginn der Ferien korrelierte die Serumkonzentration mit der Urinkonzentration. Am Ende der Arbeitsschicht betrug die Vanadiumkonzentration im Serum 393 ± 223 nmol/l, die nicht statistisch signifikant höher war als die während der Ferien (225 ± 83 nmol/l) (Kiviluoto et al. 1981 b).

Bei 20 Arbeitern, die zehn Stunden am Tag, sechs Tage pro Woche mit der Überholung eines großen Ölheizkessels beschäftigt und Vanadiumkonzentrationen zwischen 0,36 und 32,19 µg/m³ (Mittel 19,1 µg/m³) ausgesetzt waren, lagen die Urinkonzentrationen bei 0,83 mg Vanadium/g Kreatinin vor dem Arbeitsbeginn und bei 1,52 mg Vanadium/g Kreatinin nach der Schicht (Hauser et al. 1998).

Verschiedene Messungen am Arbeitsplatz wiesen darauf hin, dass die Exposition gegen 0,1 mg **Divanadiumpentoxid**-Äquivalent/m³ annähernd einen Vanadiumspiegel von 200–400 µg Vanadium/l Urin zur Folge hatte. Bei Personen ohne nennenswerte Vanadiumexposition betrug die Konzentration 0,8 µg Vanadium/l Urin (Leuschner et al. 1994).

Bei Arbeitern mit einem Vanadiumspiegel von 7,73 ± 7,86 mg/l Serum (nicht Exponierte 3,43 ± 3,18 mg/l) betrug die Vanadiumausscheidung 14,57 ± 13,31 mg/g Kreatinin (nicht Exponierte 1,13 ± 0,26 mg/g Kreatinin) (Ivancsits et al. 2002).

3.1.2 Tier

3.1.2.1 Oral

Eine einmalige Schlundsondengabe von 0 oder 5 µmol [⁴⁸V]-**Natriummetavanadat** (= 610 µg/Tier) an je zwölf weibliche Sprague-Dawley-Ratten führte über einen Zeitraum von vier Tagen zu einer Exkretion von 17,5 % des ⁴⁸V mit dem Urin und 69 % mit den Faeces (Wiegmann et al. 1982).

Nach siebentägiger oraler Gabe von 100 mg **Natriummetavanadat**/kg Futter (41,49 mg Vanadium/kg Futter) an weibliche Wistar-Ratten betrug die tägliche Dosis 7060 ± 574 µg Vanadium/kg KG. Die Resorption wurde mit 16,5 % angegeben. Von der Dosis wurden mit dem Urin 0,86 % und mit den Faeces 83,5 % ausgeschieden und 15,7 % verblieben damit im Organismus. Die höchste Vanadiumkonzentration wurde mit 1,84 µg Vanadium/g im Schienbein nachgewiesen, gefolgt von Oberschenkelknochen, Milz und Niere, die niedrigste im Gehirn mit 0,13 µg/g (Adachi et al. 2000 b).

Die vierzehntägige Gabe von **Natriummetavanadat** (5 oder 25 mg/kg Futter, ca. 0,18 oder 2,1 mg Vanadium/kg KG und Tag) führte bei je sieben weiblichen Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe zu einer oralen Resorption von $43 \pm 13,7$ % bzw. $39 \pm 20,3$ % (Bogden et al. 1982).

Insgesamt 36 männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten einmalig per Schlundsonde 1,8 mg Vanadium/kg KG als **Ammoniummetavanadat**. Die orale Resorption nach 24 Stunden betrug 4,2 % (Al-Bayati et al. 1991).

Nach täglichen Schlundsondengaben von 37,5 oder 75 mg **Vanadylsulfat**/kg KG (7,6 oder 15,1 mg Vanadium/kg KG und Tag), die 21 Tage lang an je sechs oder sieben männliche Wistar-Ratten verabreicht wurden, betrug die Resorption ca. 16 % (Azay et al. 2001).

Je acht männliche Wistar-Ratten erhielten 0,5; 0,75 oder 1,25 g **Vanadylsulfat**/l im Trinkwasser über einen Zeitraum von 52 Wochen. Gruppe 1 erhielt 52 Wochen lang 0,5 g Vanadylsulfat/l, Gruppe 2 eine Woche 0,5 g/l und 51 Wochen 0,75 g/l und Gruppe 3 wurde die erste Woche mit 0,5 g/l, die zweite Woche mit 0,75 g/l und die restlichen 50 Wochen mit 1,25 g/l behandelt. Die nach Beendigung der Applikation bestimmte Vanadiumkonzentration im Plasma war dosisabhängig erhöht ($0,2 \pm 0,04$; $0,33 \pm 0,04$; $0,46 \pm 0,11$ µg Vanadium/ml), jedoch lag der Vanadiumgehalt nach 16-wöchiger Nachbeobachtungszeit unterhalb der Nachweisgrenze von 0,01 µg Vanadium/ml. Der höchste Gehalt von Vanadium war in den Knochen (6,45; 11,0 und 11,8 µg Vanadium/g), gefolgt von den Nieren, den Testes, der Leber, dem Pankreas und dem Gehirn. Nach der Nachbeobachtungszeit konnten in allen Geweben noch geringe Mengen an Vanadium detektiert werden, nur in den Knochen war der Gehalt mit 5,32 µg Vanadium/g (von insgesamt acht Tieren aller drei Dosisgruppen gepoolt) nur auf etwa die Hälfte abgesunken (Dai et al. 1994).

In einer nur als Abstract erhältlichen und daher für die Bewertung nicht verwertbaren Publikation wird für **Vanadyl-dichlorid** eine orale Resorption von 2,5 % nach viertägiger Gabe per Schlundsonde bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten berichtet (k. w. A.; ECHA 2022 a).

In einer Publikation mit sehr kurzer Methodenbeschreibung und Ergebnisdarstellung, die daher nicht für die Bewertung geeignet ist, betrug die orale Resorption bei weiblichen Ratten (zwischen vier und sieben Tiere), die per Schlundsonde 0,3 mg Vanadium/kg KG in Form von **Divanadiumpentoxid** erhielten, $2,6 \pm 1,6$ % über einen Zeitraum von drei Tagen (Conklin et al. 1982).

Eine einmalige orale Gabe von 100 ng vier- oder fünfwertigem ⁴⁸**Vanadium** (k. w. A.) in 0,5 ml Natriumchlorid-Lösung an je vier Ratten führte nach 24 Stunden zu Vanadiumgehalten in der Leber von 11–12 % und in der Niere von 5–7 % der applizierten Menge. Ein Unterschied zwischen der Gabe des vier- oder fünfwertigen Vanadiums wurde nicht beobachtet (Edel und Sabbioni 1988).

Je fünf männliche und weibliche SD-Ratten erhielten **Vanadylsulfat** oder **Natriummetavanadat** mit dem Trinkwasser. Es wurden 0, 83,8; 167,5; 335; 670 oder 1340 mg Vanadylsulfat/l bzw. 0, 125, 250, 500, 1000 oder 2000 mg Natriummetavanadat/l Trinkwasser 14 Tage lang verabreicht. Die relative Konzentration von Vanadium in Blut, Plasma und Leber (in ng Vanadium/ml pro mg appliziertes Vanadium) war für das fünfwertige Metavanadat höher als für das vierwertige Vanadylsulfat, womit die Autoren die stärkere Toxizität der fünfwertigen Vanadiumverbindung erklären (Harrington et al. 2021).

Vanadylsulfat und **Divanadiumpentoxid** (vier- und fünfwertige Vanadiumverbindungen) können die Plazentabarriere passieren (Greim 2006). Bei Mäusen führte die Schlundsondengabe von Vanadylsulfat-Pentahydrat in den Dosierungen 7,6; 15,1; 30,2 mg Vanadium/kg KG und Tag zu einem signifikanten Anstieg der Vanadiumkonzentrationen in der Plazenta und in geringerem Maße im Fetus (Paternain et al. 1990).

Fazit zur oralen Resorption: Unter Berücksichtigung der Studien von Wiegmann et al. (1982), Adachi et al. (2000 b) und Azay et al. (2001) mit ausführlicher Methoden- und Ergebnisdarstellung sowie wiederholter Vanadiumgabe wird für Vanadiumverbindungen, wie von den Erstellern des REACH-Dossiers vorgeschlagen (ECHA 2022 f), eine orale Resorption von 16 % angenommen.

3.1.2.2 Inhalativ

Daten zur inhalativen Aufnahme und Elimination von Vanadiummetallstaub stehen nicht zur Verfügung (ECHA 2022 f).

Divanadiumpentoxid, inhalativ verabreicht, kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Je 48 männliche CD1-Mäuse wurden über einen Zeitraum von 1–12 Wochen zweimal wöchentlich für je eine Stunde gegen 0 oder 1,4 mg Divanadiumpentoxid/m³ ganzkörperexponiert. Die Vanadiumkonzentration im Gehirn war bereits nach einer Woche statistisch signifikant erhöht, jedoch stieg die Konzentration in den folgenden Wochen nicht mehr an. Ependymzellen zeigten konzentrationsabhängige Schädigungen (Avila-Costa et al. 2005).

Jeweils fünf männliche F344-Ratten wurden fünf Stunden täglich, an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, gegen **Divanadiumpentoxid** oder **Natriummetavanadat** (ca. 0,1 mg Vanadium/m³) nur über die Nase exponiert. Die genauen Expositionskonzentrationen der eingesetzten Vanadiumverbindungen und deren massenmedianer aerodynamischer Durchmesser (MMAD) sind in der [Tabelle 2](#) dargestellt. Direkt nach der letzten Exposition war der Vanadium-Gehalt in der Lunge mit **Divanadiumpentoxid** deutlich höher als mit **Natriummetavanadat** (Cohen et al. 2007).

Je 60 weibliche Ratten wurden 16 Tage gegen 0, 1 oder 2 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ an sechs Stunden Tag, fünf Tage pro Woche exponiert. Die MMAD und die Vanadiumbelastung in der Lunge sind in [Tabelle 2](#) dargestellt (NTP 2002).

Tab. 2 Vanadiumgehalte der Lunge nach fünftägiger Exposition (männliche Ratte, Cohen et al. 2007) und nach 16-tägiger Exposition (weibliche Ratte, Greim 2006; NTP 2002)

Vanadiumverbindung (Expositionsdauer)	Expositionskonz. [$\mu\text{g V/m}^3$]	MMAD [μm]	Gehalt Lungengewebe [ng V/g]
NaVO ₃ (5 d)	110,4	0,21	170
V ₂ O ₅ (5 d)	132,62	0,74	1157
V ₂ O ₅ (16 d)	560	1,2	5040
	1120	1,0/1,3	9890

Je sechs weibliche B6C3F1/Hsd-Mäuse wurden 16 Tage lang, sechs Stunden pro Tag, gegen 0; 0,25; 1 oder 4 mg **Divanadiumpentoxid**-Aerosol/m³ (0; 0,14; 0,56; 2,24 mg Vanadium/m³) nur über die Nase exponiert. Nach Exposition gegen 0,14 mg Vanadium/m³ konnte im Blut kein Vanadium nachgewiesen werden (Detektionsgrenze 13 μg Vanadium/l Blut) und in der Lunge betrug die Konzentration $8,02 \pm 0,84$ μg Vanadium/g Gewebe. In den beiden höheren Konzentrationsgruppen wurden im Blut $51,15 \pm 6,02$ bzw. $160,13 \pm 16,48$ μg Vanadium/l, sowie in der Lunge $31,01 \pm 2,22$ bzw. $64,35 \pm 7,45$ μg Vanadium/g Gewebe bestimmt (Schuler et al. 2011).

In der nachfolgend beschriebenen Studie erfolgte die Exposition der Tiere an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche. Bei weiblichen F344-Ratten, die 14 Tage lang gegen 0,5; 1 oder 2 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ (0,28; 0,56 oder 1,12 mg Vanadium/m³) exponiert worden waren, betrug die Halbwertszeit der Lungenclearance 4,4 bis 5,0 Tage. Die Halbwertszeiten für die Lungenclearance nach 18-monatiger Exposition lagen mit 37, 59 bzw. 61 Tagen deutlich über den in der 14-Tage-Studie errechneten Werten. Bei weiblichen B6C3F1-Mäusen, die 14 Tage lang gegen 1, 2 oder 4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ (0,56; 1,12 oder 2,24 mg Vanadium/m³) exponiert worden waren, betrug die Halbwertszeit der Lungenclearance 2 bis 3 Tage. Bei weiblichen Mäusen, die 18 Monate lang gegen 1, 2 oder 4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ exponiert worden waren, betrug sie in den drei Gruppen 6, 11 bzw. 14 Tage. Damit verlief die Elimination des Vanadiums aus der Lunge bei den Mäusen ca. sechsmal schneller als bei den Ratten. Die 18-monatige Exposition führte zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Erhöhung der Blut-Vanadiumkonzentration sowie zu einer statistisch signifikanten Steigerung des Lungengewichtes und der Vanadiumkonzentration in der Lunge in Abhängigkeit von der äußeren Exposition bei beiden Spezies. Die Zunahme der pathologischen Veränderungen in

der Lunge mit zunehmender Konzentration und mit steigender Expositionsdauer wirkte sich auch auf die Deposition in der Lunge aus (Dill et al. 2004; Greim 2006). Nach kurzer Exposition scheint Vanadium schneller aus der Lunge ausgeschieden zu werden als nach längeren Expositionszeiten. Es zeigt sich ein deutlicher Speziesunterschied bei der Lungenclearance.

3.1.2.3 Intratracheale Instillation

Drei Stunden nach einmaliger intratrachealer Instillation von fünf- oder vierwertigem ⁴⁸Vanadium (k. w. A.) (40 ng Vanadium/kg KG) an je vier männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden 15 bzw. 17 % der jeweils applizierten Menge in der Lunge gefunden sowie je 2,8 % in der Leber und 2 % in den Nieren. Damit wurden ca. 80–85 % des Vanadiums durch die Lungenclearance innerhalb von drei Stunden eliminiert. Nach zwölf Tagen befanden sich noch ca. 2 % des Vanadiums in der Lunge. Im Zytosol der Lungenzellen war Vanadium hauptsächlich an Proteine mit einer Molmasse > 100 000 Dalton und daneben an niedermolekulare Komponenten (< 5000 Dalton) gebunden. Die Autoren vermuten, dass die Interaktion von Vanadium mit hochmolekularen Komponenten zu einer Akkumulation von Vanadium in der Lunge bei chronischer Exposition führen kann (Edel und Sabbioni 1988).

Einen Tag nach intratrachealer Instillation von ⁴⁸Vanadyltrichlorid war bei männlichen Wistar-Ratten bereits mehr als 50 % aus der Lunge eliminiert (Oberg et al. 1978).

3.1.2.4 Dermal

Zur Aufnahme von Vanadium und Vanadiumverbindungen durch die Haut liegen keine experimentellen Daten vor. Da die Modelle zur Hautresorption nicht mit Metallverbindungen validiert sind, lässt sich die Aufnahme über die Haut auch nicht modellieren.

3.2 Metabolismus

Das Element **Vanadium** wird als solches nicht metabolisiert. Allerdings können die verschiedenen Oxidationsstufen durch Redoxvorgänge ineinander überführt werden (ECHA 2022 f). Unter physiologischen Bedingungen, bei pH-Wert 7 in menschlichen Geweben und im Blut, sind nur die Vanadylkation (VO^{2+} , vierwertiges Vanadium) und das Vanadatanion (VO_4^{3-} , fünfwertiges Vanadium), die leicht durch Redoxreaktionen ineinander überführt werden können, von Bedeutung (Greim 2006). Bei Anwesenheit reduzierender Verbindungen, wie GSH, sowie NADPH, NADH und Sauerstoff, kann Vanadium reduziert und reoxidiert werden und somit dem Redoxcycling unterliegen (ECHA 2022 a).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine neuen Informationen vor.

Bei zwei Arbeitern, die zwei bis drei bzw. sechs Stunden lang **Ammoniumvanadatpulver** geschaufelt hatten, und bei zwei weiteren, die einige Stunden lang in **Divanadiumpentoxid**-Raffinerien tätig waren, trat mit einer Verzögerung von Stunden bis zu drei Tagen Husten mit und ohne Schleimproduktion, Dyspnoe, pfeifendes Atemgeräusch, geschwollene Nasenschleimhaut, rauher Hals und heisere Stimme sowie Übelkeit auf. Bei allen vier exponierten Personen kam es zur Grünfärbung der Zunge, bei einem Arbeiter zusätzlich zu Grünfärbung der Haut der Finger, der Oberschenkel und des Hodensacks. Zwei der Exponierten klagten über Augenreizungen. Die Reizerscheinungen an den Atemwegen hielten mehrere Tage bis Wochen an und traten bei erneuter Exposition wieder auf. Angaben über die Expositionshöhe liegen nicht vor (Greim 2006).

Bei elf Freiwilligen ließ sich nach der Exposition gegen **Divanadiumpentoxid**-Rauch und -Staub (Partikelgröße: 98 % < 5 µm; k. A. zur Expositionsdauer) eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung ableiten: Während die Inhalation von

0,4 mg Divanadiumpentoxid-Rauch/m³ (0,22 mg Vanadium/m³) bei allen Probanden zu deutlichen Reizerscheinungen führte, reagierten bei 0,16 mg/m³ (0,08 mg Vanadium/m³) nur noch fünf Personen mit leichten Reizerscheinungen und 0,08 mg/m³ (0,04 mg Vanadium/m³) wurden nicht mehr wahrgenommen (Greim 2006). Die achtstündige Inhalation von 1 mg Divanadiumpentoxid-Staub/m³ (Partikelgröße: 98 % < 5 µm; 0,56 mg Vanadium/m³) führte nach fünf Stunden zu sporadischem Hustenreiz, der sich nach sieben Stunden verstärkte. Bei 0,25 mg/m³ (0,14 mg Vanadium/m³) kam es am nächsten Morgen zu leichtem Hustenreiz und bei 0,1 mg/m³ (0,056 mg Vanadium/m³) hatten die Probanden vermehrt Husten sowie eine verstärkte Schleimbildung. Unmittelbar während und auch direkt nach der Exposition wurden keine subjektiven Reizerscheinungen angegeben (Greim 2006).

4.2 Wiederholte Exposition

In einer **Vanadiumpentoxidfabrik** wurden 63 Beschäftigte, die mindestens vier Monate und im Durchschnitt elf Jahre dort gearbeitet hatten, mit 63 Kontrollpersonen, angepasst nach Alter und Raucherstatus, bezüglich Lungenfunktion untersucht. In Abstrichen der Nasen- und Gaumenschleimhaut wurde die Zellzahl bestimmt. Respiratorische Symptome wurden mittels Fragebogen erhoben. Die Lungenfunktionstests wurden im Sommer 1975 und die Röntgenuntersuchungen im April 1976 durchgeführt. Die Konzentrationen von Vanadium wurden von März bis Mai 1976 gemessen und personenbezogen in der Atemluft über eine ganze Schicht mit 0,002–0,42 mg Vanadium/m³ für die „total dust“-Fraktion angegeben. Der Schichtmittelwert betrug 0,028 mg Vanadium/m³. Davon war etwa 20 % alveolengängig (< 5 µm). Frühere Expositionskonzentrationen („total dust“) im Zeitraum von März 1970 bis Mai 1975 lagen im Bereich von 0,01–1,9 mg Vanadium/m³ neben den Schmelzöfen und bis zu 10 mg/m³ beim Schleifen. Die Konzentrationen im Serum wurden mit 0,22 ± 0,14 µmol Vanadium/l und im Urin (18-Stunden-Sammelurin) mit 0,26 ± 0,17 µmol/l bei insgesamt 60 Exponierten angegeben. Im Urin der 24 Kontrollpersonen wurde kein Vanadium nachgewiesen (Bestimmungsgrenze 0,04 µmol/l) und Konzentrationsangaben im Serum liegen nicht vor (Kiviluoto et al. 1979 a). Hämatologische Parameter waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen Exponierten und Kontrollpersonen. Bei 16–18 Exponierten waren im Vergleich zu 16–18 Kontrollpersonen die biochemischen Parameter Serum-Albumin und Bilirubin statistisch signifikant erhöht und Serum-Chlorid, Serum-Harnstoff und konjugiertes Bilirubin statistisch signifikant erniedrigt (Kiviluoto et al. 1981 a). Die Befunde bei der vorderen Rhinoskopie ergaben im McNemar-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Exponierten und den Kontrollpersonen. Effekte auf die Gaumenschleimhaut, die Rachenhinterwand, den Kehlkopf und die Stimmbänder wurden nicht beobachtet. Im Röntgenbild hatten vier der Kontrollpersonen und zwei der Exponierten fibrotische Foci in der Lunge. Von den 63 Exponierten berichteten 25 von Giemen an den meisten Tagen oder in der Nacht, was statistisch signifikant häufiger als bei den Kontrollpersonen (11 von 63) auftrat. In den Nasenabstrichen war die Zahl der Neutrophilen bei 16 Exponierten im Vergleich zu den Kontrollpersonen erhöht und statistisch signifikant unterschiedlich. In Biopsien der Nasenschleimhaut von 15 Exponierten war die Zahl an Plasmazellen und Lymphozyten („runden Zellen“) erhöht und ebenfalls statistisch signifikant unterschiedlich zu den Kontrollpersonen. Nach sieben bis elf Monaten wurden 31 Beschäftigte nochmals untersucht. In den verschiedenen Altersgruppen (19–29 (n = 18), 30–39 (n = 14), 40–56 Jahre (n = 31)) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Zellzahl in Biopsien der Nasenschleimhaut beobachtet. Die Zahl der Eosinophilen blieb in allen Gruppen unverändert. In der exponierten Gruppe ergab sich keine Korrelation zwischen der Zellzahl und der Dauer der Vanadiumexposition (4–109 (n = 23), 110–169 (n = 20), 170–241 Monate (n = 20)). Auch die Lungenfunktionswerte waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen der Expositionsgruppe und der Kontrollgruppe, auch nicht in Abhängigkeit von der Expositionsdauer. Die Autoren gehen von einer irritativen Wirkung von Vanadium in der Nase aus (Kiviluoto 1980; Kiviluoto et al. 1979 b).

In den folgenden Studien waren die Beschäftigten inhalativ gegen unterschiedliche Vanadiumverbindungen exponiert (Woodin et al. 2000; Zhou et al. 2007 in US EPA 2009), die nicht weiter spezifiziert wurden. Eine Koexposition gegen andere Chemikalien ist nicht ausgeschlossen.

An 18 Kessel-Wartungsarbeitern (Alter 26 bis 61 Jahre, sieben Raucher) wurden drei Wochen lang die Häufigkeit und Schwere respiratorischer Symptome der oberen und unteren Atemwege untersucht. In den Kesseln waren die Wartungsarbeiter gegen vanadiumreiche Brennölflasche exponiert. Als Kontrollgruppe dienten elf Beschäftigte (Alter 30 bis 55 Jahre, zwei Raucher), die ausschließlich außerhalb der Kessel arbeiteten. Keiner der Beschäftigten zeigte

während der Wartung Asthmasymptome. Alle Teilnehmer wurden am Beginn der Studie, unmittelbar vor und während der Arbeit nach respiratorischen Infektionen (z. B. Schnupfen) befragt. Fünfmal am Tag dokumentierten die Beschäftigten die Schwere von Symptomen der oberen und unteren Atemwege auf einer Skala von 0 bis 3. Zusätzlich wurden Angaben über Dauer der Arbeit, Arbeitsplatz, Schweißarbeiten und das Tragen von Schutzkleidung erfragt. Die Expositionserfassung von Feinstaub (PM₁₀), Metallen und Ozon erfolgte personengebunden und stationär. Die geometrischen Mittelwerte der Konzentrationen an Vanadium wurden bei den Kessel-Wartungsarbeitern vor der Wartung mit 1,2 µg/m³ und während der Wartung mit 8,9 µg/m³ angegeben. Die geometrischen Mittelwerte der Konzentrationen an Vanadium für die Kontrollgruppe lagen im Bereich von 1,1–1,4 µg/m³. Die Konzentrationen an Cadmium, Chrom, Mangan, Blei, Arsen und Nickel waren gering und lagen 1–3 Größenordnungen unterhalb der gültigen TLV (Threshold Limit Values) im Jahr 1996. Es wurden vier Dosisgruppen bezüglich der abgeschätzten Vanadiummenge in der Lunge, in der Nase und PM₁₀ in Lunge und Nase gebildet (Tabelle 3).

Tab. 3 Dosisgruppen bezüglich Vanadium und PM₁₀ in der Lunge und der Nase (Woodin et al. 2000)

	Lunge (µg V)	Nase (µg V)	Lunge (mg PM ₁₀)	Nase (mg PM ₁₀)
Quartil 1	≤ 0,9	≤ 2,5	≤ 0,2	≤ 0,6
Quartil 2	> 0,9 ≤ 5,3	> 2,5 ≤ 23,2	> 0,2 ≤ 0,5	> 0,6 ≤ 1,6
Quartil 3	> 5,3 ≤ 22,3	> 23,2 ≤ 68,3	> 0,5 ≤ 1,5	> 1,6 ≤ 5,24
Quartil 4	> 22,3	> 68,3	> 1,5	> 5,24

PM₁₀: particulate matter < 10 µm; V: Vanadium

Während der Überholung berichteten 72 % der Kessel-Wartungsarbeiter über Symptome der unteren Atemwege (27 % der Kontrollgruppe) und 67 % über Symptome der oberen Atemwege (36 % der Kontrollgruppe). Bei den Kessel-Wartungsarbeitern traten häufigere und schwerere Symptome der oberen und unteren Atemwege auf als in der Kontrollgruppe und dieser Unterschied war während der Arbeiten im Kessel am größten. Eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung für Häufigkeit und Schwere der Symptome der unteren und oberen Atemwege wurde für Vanadium und PM₁₀ in den drei unteren Dosisgruppen beobachtet. In der höchsten Dosisgruppe waren die Schwere und Häufigkeit in der gleichen Größenordnung wie in der zweitniedrigsten Dosisgruppe. Dies erklären die Autoren mit einem Healthy-Worker-Effekt (Woodin et al. 2000).

Bei 106 Arbeitern, die gegen durchschnittliche Vanadiumkonzentrationen (nicht näher spezifiziert) von 0,034 bis 0,805 mg/m³ exponiert waren, wurden mehr negative Gemütslagen und schlechtere Leistungen in neuropsychologischen Tests beobachtet („Santa Ana dexterity“, „Benton visual retention“ und „pursuit aiming“) als bei nicht exponierten Arbeitern. Die Informationen liegen nur als Sekundärzitat vor (Zhou et al. 2007 in US EPA 2009).

In einer Fabrik zur Herstellung vanadiumhaltiger Produkte waren 463 Beschäftigte im Durchschnitt gegen 0,216 mg **Vanadium-Rauch**/m³ exponiert. Ob die Messungen stationär oder personenbezogen erfolgten, wurde nicht angegeben. Die Kontrollpersonen aus einer vergleichbaren Fabrik waren im Durchschnitt gegen 0,013 mg **Vanadium-Rauch**/m³ exponiert. Neurotoxisch wirkende Metalle wie Blei und Mangan wurden nicht gemessen. Das Alter der Teilnehmer lag zwischen 20 und 60 Jahre, bei den Exponierten im Durchschnitt bei 39,5 und bei den Kontrollpersonen bei 37,1 Jahren. Beide Gruppen hatten einen ähnlichen sozioökonomischen Status und es wurde keine Exposition gegen andere toxische Substanzen angegeben. Bezüglich des Raucherstatus und des Alkoholkonsums unterschieden sich die beiden Gruppen nicht voneinander. Die Auswertung der Daten zu den neuropsychologischen Tests erfolgte mit einem „general linear model“, das auch mögliche Confounder berücksichtigte, die jedoch nicht weiter erläutert wurden. Insgesamt waren sieben der 13 untersuchten Parameter bei den Exponierten statistisch signifikant verschlechtert. Es zeigten sich adverse Effekte auf kognitive Leistungen (Zahlen-Symbol-Test) oder Gedächtnisleistungen. Nicht verschlechtert hatten sich Reaktionszeitparameter und die manuelle Geschicklichkeit. Gerade in diesem Motorik-Parameter wären Effekte bei unterschiedlichen Manganexpositionen der Gruppen zu erwarten gewesen. Somit liegt ein indirekter Hinweis auf die Vergleichbarkeit der Gruppen vor. Aus der Tabelle 4 ergeben sich Hinweise, dass längere Expositionen zu größeren Unterschieden bei einigen Tests (Zahlen-Symbol-Test, Gedächtnistest) führen. Unterstützt werden die Verhaltenseffekte durch die verlängerte P3 (P300), einem elektrophysiologischen Indikator der auditiven

Informationsverarbeitung. Insgesamt sind die Ergebnisse der Studie belastbar und die Stärke der Effekte liegt für einige Tests mit einer Cohen's Effektstärke d von über 0,5 im Bereich mittelstarker Effekte. Die Ergebnisse sind in [Tabelle 4](#) dargestellt (Li et al. 2013).

Tab. 4 Stimmungszustände und Ergebnisse neuropsychologischer Tests (Kovariate: Geschlecht, Alter, Kulturkreis) (Li et al. 2013)

	< 10 Beschäftigungsjahre		≥ 10 Beschäftigungsjahre	
	Kontrollpersonen (n = 32)	Exponierte (n = 53)	Kontrollpersonen (n = 219)	Exponierte (n = 410)
Stimmungszustände				
Wut/Feindseligkeit	19,4 ± 6,2	21,5 ± 5,3	21,5 ± 6,1	23,1 ± 8,1*
Verwirrung	12,9 ± 2,9	14,1 ± 3,5	14,2 ± 3,5	14,4 ± 4,2
Depression	23,7 ± 6,8	26,7 ± 7,8*	25,9 ± 7,6	27,3 ± 11,0*
Müdigkeit/Trägheit	12,9 ± 5,1	14,5 ± 3,7	13,4 ± 3,5	14,4 ± 4,4*
Anspannung/Angst	15,2 ± 4,1	16,8 ± 4,7	16,6 ± 4,1	17,1 ± 5,7
Vitalität/Aktivität	22,2 ± 6,2	22,3 ± 6,0	19,6 ± 5,3	17,3 ± 6,1**
Neuropsychologische Tests				
einfache Reaktionszeit				
schnellste Zeit	257,4 ± 49,2	256,6 ± 32,5	275,5 ± 53,7	278,2 ± 40,0
langsamste Zeit	613,6 ± 228,8	521,8 ± 198,4	603,1 ± 233,4	619,2 ± 284,4
mittlere Zeit	352,7 ± 68,8	329,4 ± 47,0	370,0 ± 81,9	369,0 ± 70,3
Error dot score	0,5 ± 0,7	0,6 ± 0,8	0,4 ± 0,6	0,6 ± 0,8**
Gedächtnistests				
Gedächtnistest (forward)	12,6 ± 1,5	11,2 ± 1,5*	12,4 ± 1,5	11,5 ± 1,8**
Gedächtnistest (backward)	7,5 ± 2,5	7,2 ± 2,4	7,0 ± 2,4	6,3 ± 2,2*
Geschicklichkeitstests				
bevorzugte Hand	15,7 ± 2,3	16,4 ± 2,6	16,1 ± 2,8	15,8 ± 2,6
nicht-bevorzugte Hand	15,2 ± 2,3	15,1 ± 2,3	14,8 ± 2,4	14,8 ± 2,5
Zahlen-Symbol-Test	64,5 ± 11,9	65,9 ± 10,4	57,9 ± 8,8	53,5 ± 11,7**
Benton visual retention	7,7 ± 1,4	7,8 ± 1,3	7,5 ± 1,6	7,0 ± 1,6
Pursuit aiming				
total pursuit aiming	117,1 ± 26,1	114 ± 35,9	108,1 ± 24,2	108,1 ± 28,4
correct pursuit aiming	84,8 ± 32,8	91,4 ± 28,0	90,1 ± 24,3	84,1 ± 25,7
error pursuit aiming	32,3 ± 34,5	28,6 ± 25,1	18,0 ± 22,0	24,1 ± 24,6*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

In einer Studie an 49 Beschäftigten (Alter $41,4 \pm 7,3$ Jahre), die beruflich im Mittel $12,2$ Jahre ($\pm 7,9$) lang gegen Vanadium exponiert waren (k. w. A.), wurden die Vanadiumkonzentrationen im Urin und im Blut mit kognitiven Leistungen in folgenden Tests korreliert: Block-Design-Test, Digit-Span-Test, Simple-Reaction-Time-Test, Digit-Symbol-Substitution-Test, Choice-Reaction-Test und zusätzlich mit einer nicht exponierten Kontrollgruppe (Alter $40,5 \pm 7,7$) verglichen. Beide Gruppen hatten einen ähnlichen sozioökonomischen Hintergrund und es bestanden keine neurologischen und psychischen Vorerkrankungen. Die Gruppen wurden nach Alter und verbaler Intelligenz angepasst. Die Vanadiumkonzentrationen betragen bei den Exponierten im Mittel im Urin $14,4 \pm 13,8 \mu\text{g/l}$ ($2,1\text{--}95,3 \mu\text{g/l}$) und im Serum $7,5 \pm 7,7 \mu\text{g/l}$ ($2,2\text{--}46,4 \mu\text{g/l}$); bei den Nicht-Exponierten im Urin $0,4 \pm 0,3 \mu\text{g/l}$ ($0,07\text{--}1,35 \mu\text{g/l}$) und im Serum $0,8 \pm 0,6 \mu\text{g/l}$ ($0,3\text{--}3,12 \mu\text{g/l}$). Im Block-Design-Test und im Digit-Substitution-Test waren die exponierten Beschäftigten statistisch signifikant schlechter als diejenigen der Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung der Expositionsdauer und nach Adjustierung

für das Alter korrelierte die Vanadiumkonzentration statistisch signifikant im Serum mit den Ergebnissen aus dem Block-Design-Test und im Urin mit dem Block-Design-Test sowie mit Ergebnissen aus dem Digit-Substitution-Test. Die Autoren fassen zusammen, dass es bereits bei mittleren Konzentrationen von 14,4 µg Vanadium/l Urin bzw. 7,5 µg Vanadium/l Serum zu ersten Effekten auf visuell-räumliche Fähigkeiten und Aufmerksamkeit kommt (Barth et al. 2002).

Die Studien von Cavallari et al. (2008), Lagorio et al. (2006) und Kim et al. (2004) werden aufgrund von Mischexposition gegen mehrere Metalle wie Aluminium, Kupfer, Eisen, Mangan, Nickel, Blei und Zink nicht zur Bewertung von Vanadium herangezogen.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Der wiederholte Umgang mit verschiedenen Vanadiumverbindungen in Form von Staub oder Rauch führte zu lokalen Reizerscheinungen an Augen und Atemwegen. Hautreizungen traten nur in Einzelfällen auf (Greim 2006).

Neuere Informationen liegen nicht vor.

4.4 Allergene Wirkung

4.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Es gibt mehrere Studien und Fallberichte zur vermuteten sensibilisierenden Wirkung von Vanadium oder Vanadiumverbindungen (siehe Tabellen 5 und 6). Einige Befunde sind jedoch bezüglich bewertungsrelevanter Aspekte unvollständig dokumentiert. Beispielsweise fehlen häufig Angaben zur maßgeblichen Exposition und oftmals lagen Mischexpositionen vor, sodass eine eindeutige Expositions-Wirkungs-Zuordnung nicht immer möglich ist. Einige Untersuchungen wurden mit sehr hohen Substanzmengen durchgeführt, der zeitliche Verlauf der Reaktionsstärke und entsprechende Ablesezeitpunkte wurden nicht angegeben oder wichtige Aspekte der Methodik entsprachen nicht den Standards, wie sie in den Leitlinien zur Durchführung eines Epikutantests (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. 2019) aufgeführt sind.

Seitens der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) liegt keine Positiv-Empfehlung für eine geeignete Testzubereitung von Vanadium oder anderen anorganischen Vanadiumverbindungen zur Diagnostik einer Typ-IV-Sensibilisierung vor (Geier et al. 2008). Derzeit ist in Deutschland keine zugelassene Testzubereitung kommerziell verfügbar und Vanadium oder eine Vanadiumverbindung sind derzeit auch nicht Bestandteil einer der von der DKG empfohlenen Testreihen.

Ebenso wie bei Chloriden von anderen Übergangsmetallen, beispielsweise Manganchlorid und Rhodiumchlorid, sind auch vermeintlich positive Reaktionen, vor allem schwach „positive“ Decrescendo-Reaktionen auf **Vanadiumtrichlorid** häufig eher als irritativ zu werten. Ursache für die irritative Wirkung ist wahrscheinlich vor allem die Hydrolyse des Vanadiumtrichlorids auf der feuchten Haut (Bircher 2018). Folglich sind als „positiv“ interpretierte Epikutantest-Reaktionen auf Vanadium(-verbindungen), insbesondere auf Vanadiumtrichlorid, kritisch zu bewerten (Geier et al. 2008; Geier und Schubert 2021).

In den meisten klinischen Untersuchungen wurde für den Epikutantest eine 1%ige Zubereitung von **Vanadiumtrichlorid** bzw. eine 5%ige Zubereitung von **elementarem Vanadium** in Vaseline verwendet (Tabelle 5 und 6). Bei der Epikutantestung mit 5% **Vanadium** entwickelte eine von 39 Personen eine irritative Reaktion und eine Person eine fraglich positive Reaktion. Bei der Testung der 39 Personen mit 1% **Vanadiumtrichlorid** wurde bei einer Person eine Irritation, bei zwei Personen eine fraglich positive Reaktion und bei zehn Personen eine einfach positive Reaktion beobachtet (Spiewak 2018).

4.4.1.1 Berufliche Exposition

In einer Studie wurden 316 Personen mit Verdacht auf beruflich bedingte Kontaktdermatitis untersucht und bei 118 Personen wurde eine irritative Kontaktdermatitis bestätigt. Es wird angegeben, dass davon sieben Personen gegen Metalle, davon eine Person explizit gegen Vanadium exponiert waren (k. w. A.). Es wurde keine positive Reaktion auf **Vanadiumtrichlorid** beobachtet (Friis et al. 2014). Es geht allerdings nicht hervor, wie viele Personen mit Vanadiumtrichlorid getestet wurden.

Nur in einem Fall (siehe [Tabelle 6](#), „Mögliche berufliche Exposition“) wird über die berufliche Exposition gegen Vanadium als vermutete Ursache eines allergischen Kontaktekzems berichtet. Dabei handelt es sich um einen 39-jährigen Patienten, der seit acht Jahren in einer Stahlfabrik tätig war und sechs Monate an einem pruriginösen Handekzem litt. Während eine Behandlung mit Corticosteroiden nur geringe Verbesserung zeigte, verringerten sich die Beschwerden deutlich an den Wochenenden und während seines Jahresurlaubs. Im Epikutantest wurde schließlich eine zweifach positive Reaktion auf 1% Vanadiumtrichlorid am 2. und 4. Tag festgestellt. Auch ein Lymphozytentransformationstest (LTT) mit einer sehr hohen Konzentration (1 mg Vanadiumtrichlorid/ml, k. A. über weitere getestete Konzentrationen) lieferte ein positives Ergebnis (k. w. A.), während der LTT mit Kaliumdichromat (0,5 mg/ml) und Aluminiumchlorid (6,5 mg/ml) negativ war. Bei fünf Kontrollpersonen waren sowohl der Epikutantest als auch der LTT mit Vanadiumtrichlorid negativ (Garcia-Nunez et al. 2019). Die im LTT gewählte Konzentration erscheint sehr fragwürdig. Weiterhin fehlt ein eindeutiger Expositions-Nachweis.

4.4.1.2 Nicht berufliche Exposition

Eine Patientin, die unter einem Ekzem am Handgelenk litt, welches vermutlich durch ihre Keramik-Armbanduhr ausgelöst wurde, reagierte positiv auf **Vanadiumtrichlorid** (zweifach positive Reaktion auf 0,1% Vanadiumtrichlorid am 2. und 4. Tag), jedoch negativ auf elementares Vanadium (Jordan et al. 2018). Auch hier fehlt ein eindeutiger Expositions-Nachweis.

4.4.1.3 Implantate

Der weit überwiegende Teil der berichteten Epikutantestreaktionen steht im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen auf Implantate. Diese Untersuchungen sind meist unzureichend dokumentiert und es fehlen Angaben über die Reaktionsstärke, den zeitlichen Verlauf und Angaben über (weitere) irritative Reaktionen. Häufig ist auch die verwendete Testzubereitung nicht oder unvollständig charakterisiert. Dennoch weisen diese Befunde auf systemische Verfügbarkeit und mögliche Sensibilisierung hin. Diese Fälle sind nicht direkt auf die Situation am Arbeitsplatz übertragbar, untermauern jedoch das Wirkprinzip der Materialien und vervollständigen das Gesamtbild.

Ein gängiges Material für orthopädische Implantate ist Ti_6Al_4V , eine Titanlegierung, die 4% Vanadium enthält. Aber auch Dentalimplantate oder kardiovaskuläre Implantate können aus vanadiumhaltigen Legierungen bestehen. Einige positive Epikutantests fanden sich im Rahmen von präoperativen Untersuchungen im Vorfeld von geplanten orthopädischen Implantaten. Hierbei reagierten in einzelnen Studien bis zu 9% der getesteten Patienten positiv auf **elementares Vanadium** (5% in Vaseline) (Tam et al. 2020 a) oder auf **Vanadiumtrichlorid** (1% oder 2% in Vaseline) (Granchi et al. 2006, 2008). In den meisten Untersuchungen wurden hingegen nur selten positive Reaktionen auf Vanadium(-verbindungen) beobachtet ([Tabelle 5](#)).

In den meisten anderen Fällen wurde die Testung aufgrund der nach dem Einsatz von Implantaten auftretenden Unverträglichkeitsreaktion vorgenommen. Postoperativ auftretende Beschwerden waren Schmerzen, Schwellungen und Rötungen im Bereich des Implantats, jedoch auch an weiteren Körperteilen (z. B. am Rumpf). Oftmals wurde auch eine Lockerung des Implantats beobachtet. Diese Komplikationen traten in der Regel nicht unmittelbar nach der Operation, sondern erst einige Monate später auf. Wenn bei anhaltenden Beschwerden keine anderen Ursachen wie beispielsweise Infektionen festgestellt werden konnten, wurden die Implantate in den meisten Fällen etwa ein bis zwei Jahre später wieder entfernt bzw. ersetzt. Nach Entfernung der Implantate trat zumeist eine sofortige Besserung der Symptome bis zur vollständigen Genese ein. Bei den durchgeführten Epikutantestungen war jedoch

die Reaktionshäufigkeit bei Patienten mit Symptomen einer Implantatunverträglichkeit ähnlich wie bei Patienten ohne Symptome.

In einer Studie mit 223 Patienten reagierten sechs von 66 Patienten mit geplanter totaler Hüftarthroplastik positiv auf **Vanadiumtrichlorid**. Postoperativ zeigten neun von insgesamt 53 Patienten, deren Prothese sich stabil verhielt, und von denen 51 ein Implantat mit einer vanadiumhaltigen Legierung trugen, eine positive Reaktion. Postoperativ wurde bei 16 von insgesamt 104 Patienten, bei denen eine Lockerung des Implantats auftrat, und von denen 47 ein vanadiumhaltiges Implantat trugen, ebenfalls eine positive Reaktion auf Vanadiumtrichlorid beobachtet (Granchi et al. 2006).

In einer analogen Studie der gleichen Arbeitsgruppe wurde die Häufigkeit der Sensibilisierung von Patienten mit totaler Kniearthroplastik untersucht. Präoperativ reagierte einer von 20 Patienten positiv auf **Vanadiumtrichlorid**. Postoperativ fand sich bei neun von 23 Patienten mit einem stabilen vanadiumhaltigen Implantat und bei sieben von 27 Personen mit gelockertem Implantat eine positive Reaktion. Die 27 Patienten mit stabilem Implantat wurden nochmals unterteilt in Fälle ohne und mit klinischen Symptomen (moderate Schmerzen). In der Gruppe der Patienten mit Schmerzen reagierten sechs von 14, in der Gruppe der Patienten ohne klinische Symptome drei von 13 Patienten auf Vanadiumtrichlorid. Insgesamt lag die Häufigkeit positiver Reaktionen postoperativ höher als bei Patienten, bei denen präoperativ eine Epikutantestung durchgeführt wurde (Granchi et al. 2008).

In einer Studie mit 311 Patienten wurde präoperativ in einer Epikutantestung bei keinem bzw. bei einem von 73 Patienten eine positive Reaktion auf **Vanadium** und **Vanadiumtrichlorid** beobachtet. Bei postoperativen Epikutantestungen mit Verdacht auf eine Metallallergie reagierten einer bzw. fünf von 238 Patienten, von denen 18 ein vanadiumhaltiges Implantat trugen, positiv auf **Vanadium** und **Vanadiumtrichlorid**. Eine der fünf positiven Reaktionen auf **Vanadiumtrichlorid** trat bei einem Patienten, bei dem kein vanadiumhaltiges Implantat eingesetzt wurde, auf (Furrer et al. 2018).

In einem weiteren Fall entwickelte eine 46-jährige Patientin zwei Wochen nach Einsetzen eines Implantats im Kiefer lichenoidale Veränderungen am angrenzenden Zahnfleisch sowie gastrointestinale Beschwerden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits seit zehn Wochen bestanden. Weiterhin berichtete die Patientin von einer Unverträglichkeit von Modeschmuck und hatte Jahre zuvor bereits an einer chronischen Gastritis gelitten, welche nach Entfernung amalgamhaltiger Füllungen abklang. Auch wurde über gastrointestinale Beschwerden nach potentiell Nickel-haltigen Nahrungsmitteln berichtet. Im Epikutantest fand sich am 2. Tag eine zweifach positive Reaktion auf 1% **Vanadiumtrichlorid**, die auch nach 14 Tagen noch sichtbar war. Es wurden positive Reaktionen auf weitere (Metall-)Allergene einschließlich Nickelsulfat festgestellt (Tabelle 6), von denen die Autoren die Reaktionen auf Natriumthiosulfatoaurat, Palladiumchlorid und Zirkoniumchlorid als für die klinischen Reaktionen relevant erachteten (Pfähler et al. 2012). Demgegenüber fehlen Angaben zu einer Exposition gegen Vanadium.

Weitere Studien und Einzelbefunde, bei denen Epikutantestungen mit Vanadium oder Vanadiumverbindungen bei Patienten mit Verdacht auf eine Metallallergie vor oder nach Einsatz eines Implantats durchgeführt wurden, sind in den Tabellen 5 und 6 aufgelistet.

Ebenfalls nicht für die Bewertung heranziehbar sind die in zwei Publikationen aufgeführten In-vitro-Befunde. In einer Untersuchung an Patienten mit postoperativen Schmerzen nach totaler Knie- bzw. Hüftarthroplastik wurden aus einem Gesamtkollektiv von 2081 Personen 313 Patienten (289 ♀, 24 ♂) mit bestehender Metallallergie und 34 Kontrollpersonen (17 ♀, 17 ♂) zwischen 23 und 94 Jahren im LTT getestet. Die Patienten, bei denen Nickel zu einem Stimulationsindex (SI) > 8 führte, wurden auch auf 0,001; 0,01 und 0,1 mM **Vanadiumtrichlorid** getestet. Es wird lediglich angegeben, dass bei insgesamt 16 % der Getesteten ein positives Ergebnis (SI > 4) für Vanadium oder Aluminium erhalten wurde (Caicedo et al. 2014). Die Zahl der Getesteten und die einzelnen Ergebnisse sind jedoch nicht dokumentiert.

In einem Fallbericht über eine Patientin mit bekannter Modeschmuck-Unverträglichkeit, bei der ein Austausch von Implantatschrauben im Fuß vorgenommen und etwa zeitgleich eine Zahnspange aus Metall eingesetzt wurde, wird ein positives Ergebnis in einem kommerziellen modifizierten LTT (Memory Lymphocyte Immuno Stimulation Assay, MELISA) mit „Vanadium“ aufgeführt. Außerdem geben die Autoren positive Befunde für „Nickel“ und Titandioxid an

(FDA CDRH 2019). Die Testsubstanz sowie die getesteten Konzentrationen wurden jedoch nicht näher charakterisiert und es liegen keine weiteren Angaben zum positiven Testergebnis vor.

Tab. 5 Studien über Hautreaktionen auf Vanadium und seine anorganischen Verbindungen in Epikutantests bei Patienten mit Verdacht auf Kontaktallergie ab 2004

getestete Personen	Testsubstanz (Konzentration, Vehikel)	Ergebnis: Reaktion ^{a)} bei	Bemerkungen	Literatur
Studien mit Personen mit (möglicher) beruflicher Exposition				
7 (fraglich)	VCl ₃ (k. w. A.)	0 von 7 (fraglich)	Testzeitraum: 2010–2011, Kollektiv: Von einem Gesamtkollektiv von 316 Personen mit Verdacht auf beruflich bedingte Handdermatitis wurde die Diagnose bei 228 Personen bestätigt. 118 Personen (74 ♀, 44 ♂, durchschn. 34 Jahre alt) litten an irritativer beruflich bedingter Kontaktdermatitis, davon waren 7 gegen Metalle exponiert (Cu, Cr, V, Ni), 1 davon explizit gegen V, Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2, D3 oder D4 und D7. Es geht aus den Angaben nicht hervor, ob alle 7 oder weniger Personen mit VCl ₃ getestet wurden	Friis et al. 2014
150	V (5 %, Vaseline) VCl ₃ (1 %, Vaseline)	11 von 150 (7,5 %) 4 von 150 (2,7 %)	Testzeitraum: 01/2007–12/2016, Kollektiv: 108 ♀, 42 ♂, durchschn. Alter 54 Jahre, verschiedene Indikationen (prä- und postimplantativ, berufliche Exposition bei 4 von 150 Patienten, davon ein Metallschweißer), Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 und an D3 oder D4. Von den Autoren wurden 6 positive Reaktionen auf V und 2 positive Reaktion auf VCl ₃ als relevant bewertet. K. w. A. über zeitlichen Reaktionsverlauf und Reaktionsstärke. Unerklärlich hohe Reaktionsquote auf V und unklar, wie viele Patienten auf beide Zubereitungen reagierten, Kollektivüberschneidung mit Tam et al. 2020 a	Tam et al. 2020 b
1790	VCl ₃ (2 %, Vaseline)	65 von 1790 (3,6 %; 95-%-KI: 2,8–4,6)	Testzeitraum: 2007–2016, Kollektiv: Patienten mit beruflich und nicht beruflich bedingten Hautveränderungen, Ablesezeitpunkt und Ergebnis: Reaktion bei 8/430 Patienten (1,9 %; 95-%-KI: 0,8–3,6) mit beruflich und bei 51/1252 Patienten (4,1 %; 95-%-KI: 3,0–5,3) mit nicht beruflich bedingten Hautveränderungen,	Geier und Schubert 2021
4156	V ₂ O ₅ (k. w. A.)	15 von 4156 (0,4 %; 95-%-KI: 0,2–0,6)	Reaktion bei 14/3751 Patienten (0,4 %; 95-%-KI: 0,2–0,6) mit nicht beruflich bedingten Hautveränderungen, k. w. A. über zeitlichen Reaktionsverlauf und Reaktionsstärke	
Studien im Zusammenhang mit Implantaten				
14	VCl ₃ (1 %, Vaseline)	3 von 14 (jeweils 1+)	Testzeitraum: k. A., Kollektiv: 9 ♀, 5 ♂, 27–76 Jahre, durchschnittl. 61 Jahre alt, mit Beschwerden durch orthopädische Implantate, Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 und D4. Reaktionen bei 3 Frauen, jeweils 1+-Reaktionen, mit starker (3+, 1×) oder deutlicher (2+, 2×) Reaktion auf Ni ₂ SO ₄	Krećisz et al. 2006
223	VCl ₃ (2 %, Vaseline)	6 von 66 präoperativ 25 von 157 postoperativ	Testzeitraum: 2001–2004, Kollektiv: 161 ♀, 57 ♂, 24–83 Jahre, vor bzw. nach totaler Hüftarthroplastie, Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2–D3, präoperativ: 9,1 % positiv (n = 66) postoperativ: – Patienten mit stabilem Implantat, davon 17,0 % positiv (n = 53, davon 51 mit einer V-haltigen Legierung) – Patienten mit gelockertem Implantat, 15,4 % positiv (n = 104, davon 47 mit einer V-haltigen Legierung) k. w. A über zeitlichen Reaktionsverlauf und Reaktionsstärke und keine klare Abgrenzung der irritativen von allergischen Reaktionen	Granchi et al. 2006

Tab. 5 (Fortsetzung)

getestete Personen	Testsubstanz (Konzentration, Vehikel)	Ergebnis: Reaktion ^{a)} bei	Bemerkungen	Literatur
94	VCl ₃ (2%, Vaseline)	1 von 20 präoperativ 18 von 74 postoperativ	Testzeitraum: k. A., Gesamtkollektiv von 94 Patienten (67 ♀, 27 ♂, 42–84 Jahre), bei 10 bereits Sensibilisierung gegen andere Allergene. Patienten vor bzw. nach totaler Kniearthroplastie auf V-Allergie getestet. Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 oder D3, postoperativ: nur Patienten mit V-haltigem Implantat berücksichtigt – 27 Patienten mit stabilem Implantat, davon 9 positiv – 47 Patienten mit gelockertem Implantat, davon 9 positiv k. w. A. über zeitlichen Reaktionsverlauf und Reaktionsstärke und keine klare Abgrenzung der irritativen von allergischen Reaktionen; unklar, wieviele Patienten sowohl prä- als auch postoperativ getestet wurden	Granchi et al. 2008
239	„Vanadium einer ergänzenden Metallreihe“ (k. w. A.)	5 von 239	Testzeitraum: 2002–2007, Kollektiv: 155 ♀, 84 ♂, durchschn. 63 Jahre alt. Patienten mit Verdacht auf Osteosynthesen- / Endoprothesen-Materialunverträglichkeit, Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2, D3 und D7, k. w. A. über Testzubereitung, zeitlichen Reaktionsverlauf und Reaktionsstärke	Eben et al. 2009
5	V (5%, Vaseline) VCl ₃ (1%, Vaseline)	0 von 5 0 von 5	Testzeitraum: k. A., Kollektiv: 3 ♀, 2 ♂, 39–78 Jahre, mit vorangegangenen Operationen zum Einsatz von Implantaten, Ablesezeitpunkt: D2 und D3 oder D4	Bircher et al. 2011
100	V (5%, Vaseline)	0 von 100 präoperativ 0 von 72 postoperativ	Testzeitraum: 2007–2008, Kollektiv: 73 ♀, 27 ♂, 51–84 Jahre, getestet wurde vor (n = 100) und nach Einsatz eines Implantats (Hüfte bzw. Knie; n = 72), 80 der 100 getesteten Personen erhielten ein V-haltiges Implantat. Davon wurden 72 postoperativ getestet, Ablesezeitpunkt: D4 und teilweise an D7	Frigerio et al. 2011
60	V (5%, Vaseline) VCl ₃ (1%, Vaseline) V (5%, Vaseline) VCl ₃ (1%, Vaseline)	0 von 60 präoperativ 0 von 60 präoperativ 0 von 48 postoperativ 1 (♀) von 48 postoperativ	Testzeitraum: k. A., Kollektiv: 43 ♀, 17 ♂, durchschn. 62 Jahre alt, vor bzw. nach Einsatz von Implantaten 48 der 60 zuvor getesteten Personen wurden auch postoperativ getestet, Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 und D4, k. w. A. über zeitlichen Reaktionsverlauf und Reaktionsstärke und keine klare Abgrenzung einer irritativen von einer allergischen Reaktion	Krcisz et al. 2012
87	„Vanadium“ (k. w. A.)	0 von 87	Testzeitraum: 2012–2013, Kollektiv: Aus Gesamtkollektiv von 96 (57 ♀, 39 ♂; 22–76 Jahre) wurden 87 getestet, Untersuchung vor totaler Knie- bzw. Hüftarthroplastik, Ablesezeitpunkt: D3	Zeng et al. 2014
311	V (5%, Vaseline) VCl ₃ (1%, Vaseline) V (5%, Vaseline) VCl ₃ (1%, Vaseline)	0 von 73 präoperativ 1 von 73 präoperativ 1 von 238 postoperativ 5 von 238 postoperativ	Testzeitraum: 2004–2017, Kollektiv: 220 ♀, 91 ♂, durchschn. Alter 64 Jahre, getestet wurde prä- und postoperativ (bei Komplikationen und Verdacht auf Metallallergie) bei Patienten bei (Hüft- und Knie-) Implantaten, Osteosynthese, 18 Implantate waren V-haltig, es geht nicht hervor, ob und wie viele der Patienten sowohl prä- als auch postoperativ getestet wurden, Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 und einmal zwischen D3 und D6, k. w. A. über zeitlichen Reaktionsverlauf und Reaktionsstärke und keine klare Abgrenzung der irritativen von allergischen Reaktionen	Furrer et al. 2018

Tab. 5 (Fortsetzung)

getestete Personen	Testsubstanz (Konzentration, Vehikel)	Ergebnis: Reaktion ^{a)} bei	Bemerkungen	Literatur
100	„Vanadiumpartikel“ (10 %, k. w. A.)	2 von 100	Testzeitraum: 2009–2017, Kollektiv: 100 Personen, davon 46 in Bezug auf ein (geplantes) Implantat, die restlichen mit Verdacht auf Metallallergie (k. w. A.), 2 Gruppen: Gruppe 1: 60 Patienten (32 ♀, 28 ♂, durchschn. Alter 53 Jahre, mit Dermatitis-Vorgeschichte) getestet, davon 8 Personen prä-, 13 postoperativ, Gruppe 2: 40 Patienten (26 ♀, 14 ♂, durchschn. Alter 39 Jahre), ohne Dermatitis-Vorgeschichte getestet, 20 Personen prä-, 5 postoperativ, Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 und D4. Insgesamt jeweils 1 Person aus Gruppe 1 und Gruppe 2 positiv, jedoch k. A. ob prä- oder postoperativ, k. w. A. über zeitlichen Reaktionsverlauf und Reaktionsstärke	Haddad et al. 2019
101	V (5 %, Vaseline)	3 von 33 präoperativ	Testzeitraum: 07/2006–09/2016, Kollektiv: Aus einem Gesamtkollektiv von 127 Patienten wurde prä- und postoperativ getestet. Präoperativ wurden 33 von insgesamt 40 Patienten (32 ♀, 8 ♂, 11–90 Jahre, durchschn. 49 Jahre alt) auf eine V-Allergie getestet. Von den 3 positiven Reaktionen wurde von den Autoren 1 als relevant bewertet	Tam et al. 2020 a
	V (5 %, Vaseline)	3 von 68 postoperativ	Postoperativ (bei Komplikationen und Verdacht auf Metallallergie) wurden bei Patienten mit orthopädischen (49), kardiovaskulären (4), Dental- (28) und sonstigen (6) Implantaten 68 von 87 Patienten (62 ♀, 25 ♂, 14–85 Jahre, durchschn. 58 Jahre alt) auf eine V-Allergie getestet.	
	VCl ₃ (1 %, Vaseline)	4 von 68 postoperativ	Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 und an D3 oder D4. Alle 3 positiven Reaktionen auf V, und 1 auf VCl ₃ wurden von den Autoren als relevant bewertet. Es geht aus den Daten nicht hervor, wie viele Patienten auf beide Zubereitungen reagierten. K. w. A. über zeitlichen Reaktionsverlauf und Reaktionsstärke und keine klare Abgrenzung der irritativen von allergischen Reaktionen	
364 (vermutlich)	V (5 %, Vaseline)	2 von 364 (vermutlich)	Testzeitraum: 2008–2017, Kollektiv: 257 ♀, 107 ♂, durchschn. Alter 64 Jahre; mit Verdacht auf Metallallergie (Indium und Iridium) auf orthopädische und andere Implantate, Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 und zwischen D4 und D7, bei beiden Patienten jeweils (2+)-Reaktion, k. A. zum Zeitpunkt, aber auch jeweils (3+)-Reaktion auf Nickel und Palladium sowie (2+)-Reaktion auf IrCl ₃ und 1× (2+)-Reaktion auf RhCl ₃ , 23 von 364 Patienten reagierten positiv auf Indium oder Iridium, 20 davon gleichzeitig auch auf ein anderes Metall. Es ist nicht ersichtlich, ob die positiven Reaktionen durch V oder VCl ₃ verursacht wurden	Terrani et al. 2020
	VCl ₃ (1 %, Vaseline)			

^{a)} Positiv interpretierte Epikutantestreaktionen auf Vanadium(-verbindungen), insbesondere auf Vanadiumtrichlorid, sind aufgrund des irritativen Potentials sehr kritisch zu bewerten.

D: Tag nach Applikation; KI: Konfidenzintervall; k. w. A: keine weiteren Angaben; V: Vanadium; V₂O₅: Divanadiumpentoxid; VCl₃: Vanadiumtrichlorid

Tab. 6 Berichte über Einzelbefunde durch Epikutantestungen bei Verdacht auf eine Metallallergie

getestete Personen	Testsubstanz (Konzentration, Vehikel)	Ergebnis: Reaktion ^{a)} bei	Bemerkungen	Literatur
Mögliche berufliche Exposition				
39-jähriger Metallarbeiter	VCl ₃ (1 %, Vaseline)	2+ (D2 und D4)		Garcia-Nunez et al. 2019

Tab. 6 (Fortsetzung)

getestete Personen	Testsubstanz (Konzentration, Vehikel)	Ergebnis: Reaktion ^{a)} bei	Bemerkungen	Literatur
Nicht-berufliche Exposition				
Patientin mit Ekzem am Handgelenk durch Keramik-Uhr	VCl ₃ (0,1 %, Vaseline) V (k. w. A.)	2+ (D2 und D4) –	Außerdem an D2 und D4 (2+)-Reaktion auf Kolophonium, Abietinsäure und Abitol, wahrscheinlich bestehende Nickel-Sensibilisierung	Jordan et al. 2018
Exposition durch Implantate				
46-jährige Patientin nach Zahnimplantat	VCl ₃ (1 %, Vaseline)	– (D1) 2+ (D2, D3, D7 und D14)	Patientin entwickelte 2 Wochen nach Implantation im Kiefer juckende Veränderungen am angrenzenden Zahnfleisch sowie gastrointestinale Beschwerden, außerdem positive Reaktionen auf MnCl ₂ , Palladiumchlorid, Natriumthiosulfatoaurat, Zirkoniumchlorid, Nickelsulfat und Duftstoffmische	Pföhler et al. 2012, 2016
35-jährige Patientin mit Ekzem nach Einsatz einer Platte zur Fixierung einer Tibiafraktur	„Vanadium“ (erweiterte DKG-Metallreihe)	– (D2 und D3)	Patientin mit vorbestehender Nickelallergie	Thomas et al. 2006
46-jährige Patientin mit Beschwerden 6 Wochen nach einer Kniearthroplastik	„Vanadium“ (k. w. A.)	–	Linderung der Beschwerden nach Austausch des Implantats; k. w. A.	Van Opstal und Verheyden 2011
52-jähriger Patient mit HVI (Hals-Stabilisation)	„Vanadium“ (k. w. A.)	Positiv (k. w. A.)	Fixierungsstifte aus vanadiumhaltiger Titanlegierung, k. w. A.	Coulter et al. 2012
50-jährige Patientin mit Fadenanker	„Vanadium“ (k. w. A.)	–	alle Epikutantestergebnisse negativ, jedoch sofortige Besserung der Symptome nach Entfernung des Fadenankers, k. w. A.	Goto et al. 2013
Patientin nach Spinalfusion	V (k. A. zur Konz., Vaseline)	1+ (k. w. A.)	Einsatz von V-haltigem Implantat, 3 Wochen später pruriginöse Eruptionen um Operationswunde sowie an Rumpf und Extremitäten, pos. Reaktion u. a. auf V, Pd, k. w. A.	Asemota et al. 2016
16-jährige Patientin nach Spinalfusion	V (k. A. zur Konz., Vaseline)	3+ (k. w. A.)	Patientin mit Ehlers-Danlos-Syndrom (Störungen im Bindegewebe) mit Rückenschmerzen nach Einsatz eines V-haltigen Implantats, positive Reaktion auf NiSO ₄ und „Vanadium“	Asemota et al. 2016
62-jährige Patientin mit Fußimplantat	V ₂ O ₅ (10 %, Vaseline)	Positiv (k. w. A.)	Von 90 Patienten mit Verdacht auf V-Allergie nach Implantation reagierte keiner positiv auf V	Engelhart und Segal 2017
	VCl ₃ (1 %, Vaseline) V (5 %, Vaseline)	1+ (D3 und D4) –	bereits bekannte Metallallergien durch Schmuck, Einsatz von vanadiumhaltigem Implantat, 3 Wochen später pruriginöse, nummuläre, ekzematöse Plaques an Armen, Beinen, Rücken und Gesäß	
68-jährige Patientin mit totaler Kniearthroplastie	VCl ₃ (k. w. A.)	1+		Peat et al. 2018
39-jähriger Patient mit Tattoo	V (5 %, Vaseline)	– (D2 und D4)	Patient mit 20 Jahre altem, plötzlich entzündetem Tattoo nach Osteosynthese, Verdacht auf Kontaktallergie durch Metalle in den schwarzen Farbpigmenten, letztlich Titan-Allergie erkannt, nach Entfernung des Implantats beschwerdefrei	de Cuyper et al. 2017

Tab. 6 (Fortsetzung)

getestete Personen	Testsubstanz (Konzentration, Vehikel)	Ergebnis: Reaktion ^{a)} bei	Bemerkungen	Literatur
64-jähriger Patient mit Knochenleitungshörgerät	VCl ₃ (1 %, Vaseline)	1+ (D3 und D7)	Hörgerät aus Titan, partiell mit Silikon ummantelt, auch Reaktion auf Titanoxalat (1+)	Alves et al. 2020
	V ₂ O ₅ (10 %, Vaseline)	–		
	V (5 %, Vaseline)	–		
64-jährige Patientin mit Kniearthroplastik	V (5 %, Vaseline)	–	positiv auf Titanoxalat	Dear et al. 2020
	V ₂ O ₅ (10 %, Vaseline)	–		

a) Positiv interpretierte Epikutantestreaktionen auf Vanadium(-verbindungen), insbesondere auf Vanadiumtrichlorid, sind aufgrund des irritativen Potentials sehr kritisch zu bewerten.

D: Tag nach Applikation; k. w. A.: keine weiteren Angaben; Konz.: Konzentration; V: Vanadium; V₂O₅: Divanadiumpentoxid; VCl₃: Vanadiumtrichlorid

4.4.1.4 Fazit

Sowohl die klinisch-epidemiologischen Befunde als auch die Fallberichte liefern insgesamt keine hinreichenden Hinweise auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung von Vanadium, insbesondere nicht auf eine arbeitsmedizinisch relevante eventuelle hautsensibilisierende Wirkung nach topischer Exposition gegen Vanadium oder anorganische Vanadiumverbindungen.

4.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Neben den in der Begründung von 2006 (Greim 2006) beschriebenen Einzelfällen beruflicher Exposition gegen **Vanadylpyrophosphat** (Divanadylpyrophosphat) und vanadiumhaltige Erze liegen keine neuen Befunde vor. Einzelne Berichte über die akute Toxizität nach Inhalation von **Divanadiumpentoxid** (Henschler 1984) weisen auf eine Irritation der Atemwege hin, jedoch nicht auf eine atemwegssensibilisierende Wirkung.

Neuere Befunde hierzu liegen nicht vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

4.5.1 Studien mit Bestimmung der Vanadiumkonzentration im Urin

Studien zu prä- und postnatalen Effekten wurden auf Basis einer Kohorte von Mutter-Kind-Paaren in der chinesischen Provinz Hubei aus drei Entbindungsstationen in Wuhan, Ezhou und Macheng publiziert, deren Daten in der Zeit von September 2012 bis Oktober 2014 erhoben wurden. Dabei wurden in multivariaten Regressionsanalysen die Konzentrationen der verschiedensten Metalle im Urin mit unterschiedlichen Endpunkten korreliert. Frauen, die keine Urinproben zur Verfügung stellten, Alkohol während der Schwangerschaft tranken oder deren Neugeborene Geburtsfehler hatten, wurden aus den Studien ausgeschlossen. Als Frühgeburten wurden Geburten vor der 36. Schwangerschaftswoche und als vorzeitige Geburten solche zwischen der 37. und 38. Schwangerschaftswoche definiert. Mit dem Begriff „geringes Geburtsgewicht“ ist ein Geburtsgewicht unter 2500 g gemeint. Die Auswertung der Ergebnisse berücksichtigte das Alter der Mutter bei der Geburt, Ausbildung, Erstgebärende oder Mehrfachgebärende, BMI (Body-Mass-Index) vor der Schwangerschaft, Raucherstatus, Passivrauchexposition, Bluthochdruckerkrankungen, Schwangerschaftsdiabetes und Geschlecht des Neugeborenen. Weiterhin wurde auch nach anderen Metallkonzentrationen im Urin, wie Chrom, Mangan, Nickel, Arsen, Cadmium, Thallium und Blei adjustiert.

Folgende Studien basieren im Wesentlichen auf dieser Datenbasis: Jin et al. (2018), Hu et al (2017, 2018), Jiang et al. (2016). Wenn weitere Confounder berücksichtigt wurden, werden diese gesondert bei der Studienbeschreibung aufgeführt.

An einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie aus der oben beschriebenen Kohorte zur Untersuchung des Einflusses von Vanadium auf geringes Geburtsgewicht nahmen insgesamt 816 Mutter-Kind-Paare teil. Als Kontrollgruppe dienten 612 bezüglich der Parameter Krankenhausgeburt, Geschlecht des Kindes und Alter der Mutter bei Konzeption übereinstimmende Mutter-Kind-Paare. Bei 204 Kindern war das Geburtsgewicht unter 2500 g. Das Geburtsgewicht wurde eine Stunde nach der Entbindung dokumentiert. Die Mütter wurden nach der Entbindung zusätzlich zu den oben beschriebenen Confoundern nach Haushaltseinkommen, Beruf, Menstruation (z.B. Alter bei Eintritt der Menarche), Schwangerschafts- und Gesundheitsfürsorge (z.B. Einnahme von Multivitaminpräparaten während Schwangerschaft) sowie körperlicher Betätigung befragt. Die mütterliche Schwangerschaftsgeschichte (z.B. Anzahl an Schwangerschaften und der Geburten) und Informationen zur Geburt wurden aus Krankenakten gewonnen. Das Gestationsalter wurde aus der selbstberichteten letzten Monatsblutung bestimmt. Eine zusätzliche Adjustierung für die folgenden Variablen veränderten die Parameterschätzungen des Haupteffekts um nicht mehr als 10 %, daher wurden sie nicht in die späteren Modellberechnungen aufgenommen: Haushaltseinkommen, beruflicher Status, Verwendung von Multivitaminpräparaten während der Schwangerschaft und die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Die Vanadiumkonzentration im Urin betrug im Mittel 2,11 µg/g Kreatinin (1,22 µg/l Urin). Die Mütter mit Kindern, bei denen das Geburtsgewicht unter 2500 g lag, hatten statistisch signifikant höhere Vanadiumkonzentrationen im Urin (Median: 3,04 µg/g Kreatinin, 1,27 µg/l) als die Mütter der Kontrollgruppe (Median: 1,93 µg/g Kreatinin, 1,22 µg/l). Es wurden drei Vanadiumkonzentrationsgruppen gebildet: $\leq 1,42$; $1,42-2,91$; $\geq 2,91$ µg/g Kreatinin (von den Autoren so angegeben). Bei Berücksichtigung aller Geburten, inklusive Frühgeburten, war für die höchste Konzentrationsgruppe das Risiko für geringes Geburtsgewicht statistisch signifikant erhöht (Odds Ratio (OR): 2,95; 95%-KI: 1,93–4,51), auch nach Adjustierung für Gestationsalter bei der Entbindung, Bildung, Erstgeburt, BMI vor der Schwangerschaft und Passivrauchen (OR: 2,23; 95%-KI: 1,23–4,05). In Abhängigkeit von der Vanadiumkonzentration ergab sich ein statistisch signifikanter Trend für geringes Geburtsgewicht. Nach Adjustierung für Blei, Nickel, Arsen und Cadmium blieben die OR unverändert. Wenn die Kinder, die vor der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen, nicht berücksichtigt wurden, war auch in der mittleren Konzentrationsgruppe das adjustierte OR statistisch signifikant erhöht (Jiang et al. 2016). Die volumenbezogenen Vanadiumkonzentrationen im Urin waren in der Kontrollgruppe und in der Expositionsgruppe in der gleichen Größenordnung im Gegensatz zu den kreatininbezogenen Konzentrationen. Bei Frauen liegt normalerweise die volumenbezogene und die kreatininbezogene Konzentrationsangabe im Urin in der gleichen Größenordnung. Für die großen Unterschiede zwischen der kreatininbezogenen Konzentration von Vanadium in der Expositionsgruppe zu der volumenbezogenen Angabe geben die Autoren keine Erklärung, ebenso erfolgte keine Angabe der Kreatiningehalte im Urin. Diese Diskrepanz ist wahrscheinlich damit zu erklären, dass der Urin sehr stark verdünnt war, was in einer überproportional hohen Metallkonzentration bezogen auf Kreatinin resultiert. Dies führt zu einer Überschätzung der Metallkonzentration im Urin.

Bei 7297 Frauen, nur aus Wuhan, wurden die Vanadiumkonzentrationen in die Quartile $< 0,84$ µg Vanadium/g Kreatinin (n = 1825), $0,84-1,4$ µg Vanadium/g Kreatinin (n = 1824), $1,4-2,96$ µg Vanadium/g Kreatinin (n = 1824) (von den Autoren so angegeben) und $> 2,96$ µg/g Kreatinin (n = 1824) eingeteilt. In allen Gruppen wurde bei 10–13 % der Frauen Schwangerschaftsdiabetes diagnostiziert und in der gesamten Kohorte haben nur sieben Frauen (0,1%) während der Schwangerschaft geraucht, jedoch waren 23 % gegen Passivrauch exponiert. Nach Adjustierung für die oben genannten Confounder war mit steigender Vanadiumkonzentration (pro Einheit Anstieg der in den natürlichen Logarithmus transformierten mütterlichen Urin-Vanadiumkonzentration (µg/g Kreatinin)) das Risiko für geringes Geburtsgewicht (< 2500 g) für alle Mütter statistisch signifikant erhöht (OR 1,22; 95%-KI: 1,04–1,43) ebenso wie für Mütter mit rechtzeitiger Geburt (OR 1,41; 95%-KI: 1,18–1,7). Für die Frauen, deren Vanadiumkonzentrationen im Urin über $2,96$ µg/g Kreatinin lagen, betrug das statistisch signifikant erhöhte OR für beide Endpunkte 3,56 (95%-KI: 1,79–7,1) bzw. 4,62 (95%-KI: 2,04–10,47). Bei den Frauen, die dem höchsten Quartil zugeordnet wurden, waren die Risiken für eine Frühgeburt (OR 8,86; 95%-KI: 5,66–13,86) und für eine vorzeitige Geburt (OR 1,53; 95%-KI: 1,32–1,77) statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu den Frauen im niedrigsten Quartil. Nach Adjustierung für andere Metallkonzentrationen verminderten sich die Risiken, blieben aber für alle Endpunkte in der höchsten

Konzentrationsgruppe statistisch signifikant erhöht (Hu et al. 2017). Weiterhin wurden aus dieser Kohorte bei 3025 Mutter-Kind-Paaren der Zusammenhang zwischen der Vanadiumkonzentration im Urin und dem Geburtsgewicht, der Körperlänge, dem Abdominalumfang, der Oberschenkellänge und dem Kopfumfang der Neugeborenen untersucht. Das Geschlechterverhältnis, das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, die Körperlänge, und der Ponderalindex (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts) waren im gesamten Kollektiv im Normbereich. Die Mütter wurden zusätzlich zu den oben genannten Confoundern nach Folsäure-Ergänzung sowie Größe und Gewicht des Vaters befragt. Den Krankenakten wurden Informationen zur Parität, zu hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft, Schwangerschaftsdiabetes und Geschlecht des Kindes entnommen. Die Bestimmung der Vanadiumkonzentrationen erfolgte in der 13., 23.3. und 37.8. Woche. Von 864 Teilnehmerinnen (28,6 %) standen drei Urinproben, von 1344 (44 %) zwei und von 817 (27 %) eine Urinprobe zur Verfügung. Zusätzlich wurden Arsen, Cadmium und Blei gemessen. Nur zwei Urinproben waren unterhalb der Nachweisgrenze von 0,0077 µg V/l. Es wurden vier Vanadiumkonzentrationsgruppen gebildet: $\leq 0,6$ µg/l Urin (Kontrolle); 0,6–0,83 µg/l; 0,83–1,18 µg/l; $> 1,18$ µg/l (von den Autoren so angegeben). Mit multivariaten Modellen wurden Abnahmen des biparietalen Durchmessers, des Kopfumfangs und des occipitofrontalen Durchmessers bei Verdopplung der Vanadiumkonzentration im Urin berechnet. Für die meisten der oben genannten Parameter war der Trend statistisch signifikant (Hu et al. 2018). Die Relevanz und Bedeutung der mit den multivariaten Modellen berechneten Veränderungen in Abhängigkeit der Vanadiumkonzentration ist unklar.

Bei 7290 Müttern wurde der Zusammenhang zwischen Metallkonzentrationen im Urin und vorzeitigem Blasensprung (Blasensprung vor Einsetzen der Wehen), sowie Blasensprung vor der 37. Schwangerschaftswoche untersucht. Urinproben wurden innerhalb von drei Tagen vor dem errechneten Entbindungstermin gesammelt. Bei Schwangeren, die vaginal entbunden hatten und bei denen sich Fruchtwasser oder Blut angesammelt hatte, wurden keine Urinproben entnommen; bei Schwangeren, die per Kaiserschnitt entbunden hatten, wurden die Urinproben über den Urinkatheter gesammelt. Weitere Angaben zum Zeitpunkt der Sammlung von Urin wurden nicht gemacht. Bei den Müttern mit Blasensprung vor Einsetzen der Wehen, sowie Blasensprung vor der 37. Schwangerschaftswoche war der Median aller Metallkonzentrationen (Aluminium, Vanadium, Chrom, Mangan, Cobalt, Nickel, Kupfer, Selen, Cadmium, Thallium, Blei) statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu denjenigen Müttern, die keinen vorzeitigen Blasensprung hatten. Für Vanadium und Chrom waren die nicht adjustierten und adjustierten OR für vorzeitigen Blasensprung statistisch signifikant erhöht (Jin et al. 2018). Da bei den Müttern mit vorzeitigem Blasensprung alle Metallkonzentrationen statistisch signifikant erhöht waren, kann keine Aussage zur Wirkung von Vanadium erfolgen.

Von Januar 2014 bis Oktober 2016 wurden ebenfalls in Wuhan von insgesamt 1865 Mutter-Kind-Paaren die Vanadiumkonzentrationen im Urin der Schwangeren in der 13., der 24. und der 34. Woche gemessen. Die Vanadiumkonzentrationen betragen im Mittel für die verschiedenen Zeitpunkte 0,84; 0,74; 0,68 µg Vanadium/l und über die gesamte Schwangerschaft 0,77 µg Vanadium/l. Die Neugeborenen wurden bei der Geburt und 6, 12 und 24 Monate nach der Geburt weiter untersucht. Im linearen Regressionsmodell wurde keine Assoziation der durchschnittlichen Vanadiumkonzentration während der Schwangerschaft mit Körpergewicht, Länge, Gewicht zu Länge und BMI bei den Neugeborenen und allen Kindern bis zum 2. Lebensjahr beobachtet; die getrennte Auswertung der Jungen ergab für diese Endpunkte eine statistisch signifikante Assoziation (Li et al. 2021). Eine plausible Erklärung, warum nur für die Jungen die Assoziation statistisch signifikant war, wurde nicht gegeben.

Bei 675 Mutter-Kind-Paaren wurden bei den Schwangeren vor der 18. Schwangerschaftswoche die Schilddrüsenhormone und Vanadium im Urin gemessen. Genauere Angaben zu Messzeitpunkten wurden nicht gemacht. Alle bis auf eine Mutter waren Nichtraucher. Die Mittelwerte lagen für das Geburtsgewicht mit $3361,4 \pm 422,1$ g, die Körperlänge mit $50,5 \pm 1,7$ cm und das Gestationsalter bei der Geburt mit $39,3 \pm 1,1$ Wochen im Normbereich. Nach Adjustierung für das Alter der Mutter, Ausbildung, Parität, BMI vor der Schwangerschaft, Passivrauchexposition und Geschlecht des Neugeborenen war die Vanadiumkonzentration statistisch signifikant mit abnehmendem Geburtsgewicht sowie verringerter Körperlänge assoziiert. Es wurden auch die Konzentrationen von Arsen, Cadmium, Chrom, Blei und Thallium im Urin bestimmt; eine signifikante Assoziation zwischen Geburtsgewichtabnahme oder verringerter Körperlänge und diesen Metallkonzentrationen ergab sich nicht. Es wurde keine Assoziation der Vanadiumkonzentration im Urin, sowie den anderen Metallen, mit der Konzentration der Schilddrüsenhormone TSH und freies T4 (fT4) gefunden. Eine inverse Assoziation ergab sich für die Urinkonzentrationen von Vanadium, Arsen und Blei mit den

Serumkonzentrationen des Schilddrüsenhormons freies T3 (fT3) und nur für Vanadium mit dem Verhältnis von fT3 zu fT4. Eine positive Assoziation wurde zwischen den Serumkonzentrationen an fT3 und fT3/fT4 mit dem Geburtsgewicht beobachtet. Laut Autoren legen die Mediationsanalysen nahe, dass 5,33 % bis 30,57 % der Zusammenhänge zwischen Vanadium-, Arsen- und Bleikonzentrationen im Urin und der Geburtsgröße durch die Änderungen von mütterlichem fT3 oder fT3/fT4-Verhältnis vermittelt werden (Sun et al. 2019).

4.5.2 Studien mit Bestimmung der Vanadiumkonzentration im Nabelschnurblut und im Serum

In einer Studie mit insgesamt 227 Mutter-Kind-Paaren (116 männliche/111 weibliche Neugeborene) wurden die Vanadiumkonzentrationen im Serum der Mütter in drei Zeitintervallen (15.–19.; 24.–28.; 31.–35. Woche) während der Schwangerschaft und im Nabelschnurblut von 55 männlichen und 60 weiblichen Neugeborenen bestimmt. Die medianen Vanadiumkonzentrationen im Serum der Mütter lagen zwischen 2,17 µg Vanadium/l und 2,47 µg Vanadium/l, wobei im zweiten Trimester die Konzentration an Vanadium statistisch signifikant höher bei den Müttern mit Jungen als mit Mädchen war. Im Plasma der Mütter und im Nabelschnurblut wurden weiterhin die Zytokine „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF), „Insulin-like growth factor-binding protein 3“ (IGFBP-3) und „growth hormone“ (GH) gemessen. Für Assoziationen wurden multivariate Regressionsmodelle verwendet. Die Mütter wurden nach Bildung, Einkommen, Raucherstatus, Alkoholkonsum, körperlicher Aktivität, Bluthochdruck während der Schwangerschaft, Schwangerschaftsdiabetes und Parität befragt. Den Krankenhausakten wurde das Alter der Mutter bei der Geburt und der BMI vor der Schwangerschaft entnommen. Bei den neugeborenen Jungen war mit Zunahme der Vanadiumkonzentration um 1 µg/l eine berechnete Abnahme der Körpergröße um 0,1 cm assoziiert und bei den Mädchen eine berechnete Abnahme des Körpergewichts um 64,73 g. Weitere Berechnungen ergaben, dass mit der Zunahme der Vanadiumkonzentration um 1 µg/l der biparietale Durchmesser um 0,87 mm, der Kopfumfang um 3,00 mm, die Oberschenkelknochenlänge um 0,71 mm und Oberarmknochenlänge um 0,62 mm statistisch signifikant abnahmen. Mit Zunahme der Vanadiumkonzentration um 1 µg/l war bei den Jungen die Abnahme an GH im Nabelschnurblut und bei den Mädchen eine Abnahme an BDNF signifikant assoziiert. Die Vanadiumkonzentrationen im mütterlichen Serum waren signifikant negativ mit GH bei den Jungen und positiv mit IGFBP-3 bei den Mädchen assoziiert. Von den Autoren werden folgende Limitierungen der Studie genannt: keine Messung von anderen Schwermetallen, das kleine Kollektiv, dadurch geringe statistische Power. Jedoch weisen die Autoren auch darauf hin, dass die Effekte unterschätzt werden könnten und es weiterer Studien zur Abklärung der Befunde bedarf (Zhou et al. 2019).

Bei 81 Mutter-Kind-Paaren wurden im Nabelschnurblut und bei der Mutter nach der Geburt die Serumkonzentrationen folgender Metalle bestimmt: Vanadium, Blei, Thallium, Cadmium, Selen, Arsen, Nickel, Cobalt und Quecksilber. Multiple lineare Regressionsanalysen, adjustiert nach Alter und BMI der Mutter, Gestationswoche und Geschlecht des Neugeborenen wurden zum Zusammenhang zwischen den Metallkonzentrationen und dem Geburtsgewicht durchgeführt. Alle Frauen tranken während der Schwangerschaft keinen Alkohol und rauchten nicht, neun waren Passivrauch ausgesetzt. Acht Neugeborene wogen weniger als 2500 g. Der Median der Vanadiumkonzentrationen lag unterhalb der Nachweisgrenze und das 75. Perzentil bei 0,2 ng Vanadium/g Blut bei den Müttern und bei 1,3 ng Vanadium/g im Nabelschnurblut. Eine Assoziation zwischen Vanadiumkonzentration und Geburtsgewicht wurde nicht beobachtet (Hu et al. 2015).

In der Studie von Basu et al. (2014) liegen keine Angaben zu Expositionskonzentrationen oder Biomonitoring-Daten von den Müttern vor, so dass diese bei der Bewertung der reproduktionstoxischen Effekte nicht berücksichtigt wird.

4.5.3 Fazit

Inwieweit die Ergebnisse aus reinen multivariaten Regressionsanalysen als advers zu betrachten sind, ist unklar. Die beobachteten geringfügigen Effekte, die innerhalb der biologischen Schwankungsbreite liegen, werden nicht als advers betrachtet. Aufgrund der nur geringen Unterschiede bezüglich der Vanadiumkonzentration im Urin sind die beschriebenen Effekte jedoch nicht plausibel. Weiterhin ist nicht bekannt, gegen welche weiteren Chemikalien aufgrund der Umweltverschmutzung in China die Frauen noch exponiert waren. Es ist daher unklar, ob die Effekte alleine auf Vanadium zurückgeführt werden können. In der Studie von Jiang et al. (2016) wird angegeben,

dass die Körpergewichtsentwicklung der Mutter während der Schwangerschaft die Parameterschätzungen des Haupteffekts um nicht mehr als 10 % veränderte und deshalb nicht in die Auswertung mit einbezogen wurde. Wahrscheinlich findet sich deshalb in allen weiteren Studien, die auf dieser Geburtskohorte beruhen, keine Angabe zur Körpergewichtsentwicklung der Mutter während der Schwangerschaft. Es liegen jedoch Studien vor, die einen erheblichen Einfluss der Körpergewichtsentwicklung der Mutter während der Schwangerschaft auf das Geburtsgewicht belegen (Marshall et al. 2022).

Aufgrund der dargestellten Limitierungen werden die beschriebenen Studien nicht zur Bewertung der reproduktionstoxischen Wirkung herangezogen.

4.6 Genotoxizität

Bereits in der Begründung von Greim (2006) ist die Untersuchung an 49 männlichen Arbeitern aus der Vanadiumproduktion auf die Induktion von DNA-Schäden und Schwesterchromatidaustausche (SCE) in Leukozyten des peripheren Blutes beschrieben. Angaben zur Expositionskonzentration der Beschäftigten fehlen, die durchschnittliche Expositionszeit betrug 12,4 Jahre. Die Konzentrationen an Vanadium im Serum der Exponierten betragen im Mittel $7,73 \pm 7,86 \mu\text{g/l}$ mit einem Median von $5,38 \mu\text{g/l}$ (Bereich 2,18–46,35), bei den Kontrollpersonen waren die Werte $3,43 \pm 3,13 \mu\text{g/l}$ bzw. $2,54 \mu\text{g/l}$ (Bereich 1,01–12,5). Im Urin wurden für die Exponierten als Mittelwert $14,57 \pm 13,81 \mu\text{g Vanadium/g Kreatinin}$ und als Median $11,25 \mu\text{g Vanadium/g Kreatinin}$ (Bereich 2,11–95,2) bestimmt, für die Kontrollpersonen $1,13 \pm 0,26 \mu\text{g Vanadium/g Kreatinin}$ bzw. $0,74 \mu\text{g Vanadium/g Kreatinin}$ (0,41–3,37). Die Vanadiumkonzentrationen in Serum und Urin der Exponierten waren im Vergleich zu denen der Kontrollpersonen signifikant erhöht. Es zeigte sich keine erhöhte Inzidenz an DNA-Schäden (DNA-Strangbrüche im Comet-Assay, oxidative DNA-Schäden (8-Oxo-2'-desoxyguanosin)) in den Leukozyten oder SCE in den Lymphozyten, auch dann nicht, wenn das Rauchverhalten berücksichtigt wurde. Auch Beschäftigte, die Grün- oder Schwarzverfärbung der Zunge berichtet hatten, wiesen weder signifikant erhöhte Vanadiumkonzentrationen in Serum oder Urin noch erhöhte DNA-Schäden im Vergleich zu den Exponierten auf, die dieses Symptom nicht angegeben hatten (Ivancsits et al. 2002).

Bei 52 Beschäftigten aus der Vanadiumproduktion, die gegen **Divanadiumpentoxid-Staub** exponiert waren, wurden die Blutleukozyten auf DNA-Schäden mit dem alkalischen Comet-Assay untersucht. Oxidative DNA-Schäden wurden mit dem Comet-Assay durch den Einsatz von Formamidopyrimidinglykosylase (FPG) und Endonuklease III detektiert. Außerdem erfolgte die Behandlung der Leukozyten mit Bleomycin und die Untersuchung der DNA-Reparaturkapazität der durch diese Substanz hervorgerufenen Schäden im Comet-Assay. Als Kontrollgruppe dienten 52 nicht exponierte Gefängnisaufseher. Zusätzlich wurden von 24 Beschäftigten die Lymphozyten auf Induktion von Mikronuklei mit Cytokinese-Block untersucht und mit einer entsprechenden Kontrollgruppe von 23 Personen verglichen. Dazu wurden 2000 Lymphozyten pro Person ausgewertet. Das Alter, die Größe, das Gewicht und der Raucherstatus wurden über eine Befragung erhoben. Die Beschäftigten waren acht Stunden pro Schicht exponiert und das Tragen von Masken und Handschuhen war vorgeschrieben. Die Exponierten waren im Durchschnitt 43 Jahre alt, zwölf davon waren Raucher (7 Zigaretten/Tag). Die Kontrollpersonen waren 38 Jahre alt, elf davon Raucher (5 Zigaretten/Tag). Die Konzentrationen an Vanadium im Blutplasma betragen bei den Exponierten $2,2 \mu\text{g Vanadium/l}$ (1,54–3,89; 25.–75. Perzentil) und bei den Kontrollpersonen $0,3 \mu\text{g Vanadium/l}$ (0,24–0,39; 25.–75. Perzentil). Es wurden keine Unterschiede bei den DNA-Strangbrüchen im Standard-Comet-Assay zwischen den Exponierten und den Kontrollpersonen beobachtet. Nach Zugabe von FPG bzw. Endonuklease III war ein Anstieg oxidierter Purinbasen um 7 % bzw. oxidierter Pyrimidinbasen um 33 % nachweisbar. Die Empfindlichkeit der Leukozyten gegen Bleomycin-induzierte DNA-Schäden war bei den Exponierten um 25 % höher und gleichzeitig war die Reparatur der Schädigungen im Vergleich zu den Kontrollpersonen reduziert. In den Lymphozyten der exponierten Beschäftigten wurde eine Zunahme an Mikronuklei und mikronukleihaltiger Zellen (jeweils 2,5-fach), nukleoplasmatischer Brücken (nucleoplasmic bridge, NPB; siebenfach) und Kernknospen (nuclear buds, Nbuds; dreifach), sowie ein erhöhter Anteil apoptotischer Zellen (+50 %, nicht statistisch signifikant) bzw. nekrotischer Zellen (+55 %, statistisch signifikant) gemessen. Die Zellteilungsrate war bei Exponierten und Kontrollen gleich. Bei den exponierten Rauchern war die Mikronukleushäufigkeit niedriger als bei den exponierten Nichtrauchern und die Häufigkeit von NPBs und Nbuds in der gleichen Größenordnung, so dass der Rauchstatus keinen Einfluss auf diese Parameter hatte. Die Induktion oxidierter Purine und Pyrimidine korrelierte nicht mit der Induktion

der Mikronuklei, was auf einen Einfluss unterschiedlicher Mechanismen für die genotoxische Wirkung hinweist. Auch wurde keine Korrelation zwischen den Vanadiumkonzentrationen im Plasma und der Induktion oxidierter Basen und Mikronuklei erhalten. In diesem Zusammenhang wiesen die Autoren auf Polymorphismen von Reparaturenzymen hin, die bei anderen Metallen einen starken Einfluss auf die Mikronukleusbildung haben (Ehrlich et al. 2008). Angaben zur Exposition gegen andere Substanzen oder Metalle wurden in der Publikation nicht gemacht. Auf die Anfrage nach zusätzlichen Informationen zu den Expositionsbedingungen erläuterten die Autoren, dass die Beschäftigten der Studie drei bis vier Wochen vor der Probenahme ausschließlich in der Produktion von Vanadiumsalzen gearbeitet hatten. Im Betrieb wurden jedoch auch andere Metallverbindungen hergestellt. Die Autoren selbst hatten nicht die Möglichkeit, diese Angaben zu überprüfen (Knasmüller 2021). Somit besteht eine Unsicherheit, ob die beobachteten DNA-Schäden alleine auf Vanadium zurückgeführt werden können. Die Vanadiumkonzentration im Vollblut ist ein Indikator für eine Vanadiumexposition, jedoch sind die unter beruflicher Belastung auftretenden Anstiege der Vanadiumkonzentrationen in diesem Untersuchungsmaterial nicht so ausgeprägt wie im Harn (Schaller 1996). Daher kann von den gemessenen Vanadium-Blutspiegeln nicht auf die Expositionskonzentration geschlossen werden.

Ein positiver Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von 8-Oxo-2'-desoxyguanosin in Lymphozyten von 49 Studenten aus Kopenhagen und den Konzentrationen von Vanadium und Chrom in Feinstaubproben (PM_{2,5}) (9,4–27,7 µg/m³, 25.–75. Perzentil) wurde beobachtet. In den wässrigen PM_{2,5}-Suspensionen betragen die Vanadiumkonzentrationen 0,3–5,7 µg/l und die Chromkonzentrationen 2,3–5,8 µg/l. Die Konzentrationen von Platin, Nickel, Kupfer und Eisen standen in keinem Zusammenhang mit den Ergebnissen zur DNA-Schädigung. Im Urin wurde keine Korrelation zwischen der 8-Oxo-2'-desoxyguanosin-Konzentration und den Vanadium- oder Chromkonzentrationen im Feinstaub festgestellt, ebenso wenig wie eine Korrelation zwischen der Konzentration von 8-Oxo-2'-desoxyguanosin in Urin und in Lymphozyten (Sørensen et al. 2005).

Fazit: Bei Beschäftigten aus der Vanadiumproduktion, die im Vergleich zu den Kontrollpersonen erhöhte Vanadiumkonzentrationen im Urin aufwiesen, zeigte sich keine erhöhte Inzidenz an DNA-Schäden in den Lymphozyten (SCE) oder Leukozyten (DNA-Strangbrüche im Comet-Assay, oxidative DNA-Schäden) (Ivancsits et al. 2002). In einer zweiten Studie, die ebenfalls an Beschäftigten der Vanadiumproduktion durchgeführt wurde (Ehrlich et al. 2008), traten oxidative DNA-Schäden in den Leukozyten und Mikronuklei sowie eine erhöhte Häufigkeit an apoptotischen (nicht statistisch signifikant) und nekrotischen Zellen in den Lymphozyten auf. In dieser Studie wurden nur Messungen von Vanadium im Serum, jedoch nicht im Urin durchgeführt, wobei die Messung im Serum zwar einen Indikator für eine Vanadiumexposition darstellt, einen Rückschluss auf die Expositionskonzentration jedoch nicht zulässt. Auch wurden keine Messungen der Expositionskonzentrationen durchgeführt und es wurden keine Angaben zu weiteren Co-Expositionen gemacht. Daher können die beobachteten Effekte nicht auf Vanadium zurückgeführt werden.

4.7 Kanzerogenität

In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie mit 440 Lungenkrebsfällen und 1320 angepassten gesunden Kontrollpersonen aus der Dongfeng-Tongji-Kohorte wurde eine Risikoabschätzung für Lungenkrebs basierend auf den Plasmakonzentrationen von elf Metallen (Cobalt, Kupfer, Eisen, Mangan, Molybdän, Rubidium, Selen, Strontium, Zinn, Vanadium und Zink) vorgenommen. Im Vordergrund der Studie stand das verminderte Lungenkrebsrisiko mit zunehmender Zinkkonzentration im Plasma und die damit verbundenen molekularen Wirkmechanismen. Die medianen Plasmakonzentrationen betragen bei den Lungenkrebs-Fällen 1,38 µg Vanadium/l (1,03–2,26; 25.–75. Perzentil) und bei den Kontrollpersonen 1,51 µg Vanadium/l (1,07–2,33; 25.–75. Perzentil) und waren damit nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Es wurden keine statistisch signifikant erhöhten Lungenkrebsrisiken weder für Männer (OR 0,78; 95%-KI: 0,59–1,05) noch für Frauen (OR 0,93; 95%-KI: 0,63–1,36), sowie für alle gemeinsam (OR 0,89; 95%-KI: 0,79–0,99) in Bezug auf die Vanadium-Plasmakonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet (Bai et al. 2019). Die Plasmakonzentrationen von Vanadium korrelieren nur sehr unzureichend mit der äußeren Exposition. Da keine Angaben zur äußeren Exposition gemacht wurden, ist die Belastung mit Vanadium unklar und die Studie ist zur Bewertung der kanzerogenen Wirkung ungeeignet.

In einer Krankenhaus-basierten Fall-Kontroll-Studie wurde das Brustkrebsrisiko bezüglich der Konzentrationen von Titan und Vanadium im Urin von 240 Frauen mit Brustkrebs und 246 Frauen ohne Brustkrebs untersucht. Im Interview wurde nach den folgenden Informationen gefragt: Menstruations- und Reproduktions-Geschichte, Lebensstil, Familienhistorie bezüglich Krebserkrankungen, Größe, Gewicht und demographische Faktoren. Die Urinproben der Brustkrebspatientinnen wurden direkt nach Einweisung in die Klinik genommen, diejenigen der gesunden Frauen direkt nach dem Interview (Gesundheitsscreening). Es wurden mediane Konzentrationen im Urin von 1,7 µg Vanadium/g Kreatinin (1,08–2,75; 25.–75. Perzentil) bei den Brustkrebspatientinnen und 2,01 µg Vanadium/g Kreatinin (1,36–3,03; 25.–75. Perzentil) bei den gesunden Frauen bestimmt. Nach Adjustierung für mögliche Confounder für Brustkrebs, wie Alter, Gewicht, Eintritt in die Pubertät, Familienstand, Bildung, Herkunft, Menopause und Familienhistorie bezüglich Krebserkrankungen, wurde in der Gruppe mit der höchsten Belastung an Vanadium eine Abnahme des Risikos um 64 % (OR 0,36; 95%-KI: 0,21–0,60) und in der Gruppe mit der mittleren Belastung um 40 % (OR 0,6; 95%-KI: 0,43–1,01) im Vergleich mit dem Tertil der am niedrigsten belasteten Frauen beobachtet. Die Autoren sehen in Vanadium und seinen Verbindungen eine mögliche Chemoprävention, die für die Entwicklung neuer Krebsmedikamente geeignet wäre (Tang et al. 2012). Hinweise auf eine tumorpräventive Wirkung von Vanadiumverbindungen sind nicht Gegenstand dieser Bewertung.

In Form einer Dissertation wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie dargestellt, deren Daten über einen Fragebogen erhoben wurden. Beschäftigte (n=196) einer Fabrik zur **Divanadiumpentoxid**-Herstellung, die mindestens fünf Jahre beschäftigt waren, waren gegen 20–30 µg Divanadiumpentoxid/m³ exponiert. Die kumulative Exposition wird mit 0,17 ± 0,46 mg × Jahre/m³ angegeben. Es konnten keine Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko festgestellt werden (AGS 2015).

Fazit: Die vorliegenden Studien weisen nicht auf eine kanzerogene Wirkung von Vanadium und seinen anorganischen Verbindungen beim Menschen hin.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die LC₅₀-Werte bei der Ratte betragen 0,68–7,5 g **Vanadium**/m³ in verschiedenen Untersuchungen (Greim 2006).

Nach vierstündiger Exposition gegen 2 g **Divanadiumpentoxid**/m³ nur über die Nase von je fünf weiblichen und männlichen Ratten und Mäusen verendeten alle Tiere. **Divanadiumtrioxid** erwies sich unter den gleichen Expositionsbedingungen als weniger toxisch, da nur bei den weiblichen Tieren mit 2/5 Ratten und 3/5 Mäusen Mortalität auftrat (Vanadium Producer & Reclaimers Association 2010 c).

Eine vierstündige Exposition gegen 1 g **Divanadiumtrioxid**/m³ nur über die Nase von je sechs weiblichen und männlichen Ratten und Mäusen führte zu einer Mortalität von 1/6 der weiblichen Ratten und 3/6 der weiblichen Mäuse. Es wurden gefleckte Lungen und bei einem Tier Foci in der Lunge beobachtet (Vanadium Producer & Reclaimers Association 2010 a).

Eine vierstündige Exposition gegen 0,5 g **Divanadiumtrioxid**/m³ nur über die Nase von sechs weiblichen Mäusen führte zu einer Mortalität von 2/6 der Mäuse. Die Autoren leiten aus den Studien eine LC₅₀ für **Divanadiumtrioxid** von 0,5–1 g/m³ ab (Vanadium Producer & Reclaimers Association 2010 b).

Jeweils fünf männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse sowie jeweils fünf männliche und weibliche F344/N-Ratten wurden gemäß OECD-Prüfrichtlinie 436 nur über die Nase gegen 0,05; 0,5; 1,0 oder 2 g/m³ (**Divanadiumpentoxid** oder **Vanadylsulfat**) und gegen 1,0 oder 2,0 g/m³ (**Divanadiumtetraoxid** oder **Divanadiumtrioxid**) exponiert. Die Reinheiten der eingesetzten granulären Substanzen betragen 99,9% **Divanadiumpentoxid** mit einem MMAD von

2,71 μm , 95,7% **Divanadiumtetraoxid** mit einem MMAD von 2,46 μm , 97,1% **Divanadiumtrioxid** mit einem MMAD von 2,49 μm und 97,4% **Vanadylsulfat** mit einem MMAD von 1,92 μm . Die LC_{50} -Werte sind in der [Tabelle 7](#) dargestellt. Bei den weiblichen Mäusen wurde in allen Expositionsgruppen Hypoaktivität beobachtet, bei den männlichen lediglich in der höchsten. Hypoaktivität trat bei den Ratten in allen Gruppen mit konzentrationsabhängiger Steigerung auf. Histopathologisch zeigten sich bei allen Tieren ab 0,5 g/m^3 unabhängig von der Vanadiumverbindung verfärbte, gefleckte Lungen mit dunkelroten Foci. Mühsames Atmen wurde nur bei den Vanadylsulfat-exponierten Mäusen beobachtet (Rajendran et al. 2016).

Tab. 7 LC_{50} -Werte (g/m^3) nach vierstündiger Exposition nur über die Nase (Rajendran et al. 2016)

Spezies	Geschlecht	V_2O_5	V_2O_4	V_2O_3	VO_2
B6C3F1-Mäuse	männlich	0,25	1,5	2,0	0,125
	weiblich	0,25	1,5	1,0	0,125
F344/N-Ratten	männlich	0,25	1,5	2,0	1,5
	weiblich	0,25	1,5	1,0	1,5

Die Bestimmung von LC_{50} -Werten führte bei **Vanadiumcarbid**, **Vanadiumcarbidnitrid** und **Vanadiumdioxid** zu Werten $> 5,05 \text{ g}/\text{m}^3$. Bei **Divanadyldi(hydrogenphosphat)-Hydrat** lag die LC_{50} zwischen 1,078 g/m^3 und 4,27 g/m^3 . Für **Ammoniumtrivanadiumoctaoxid** wurde für die männliche Ratte eine LC_{50} von 0,67 g/m^3 und für die weibliche Ratte eine LC_{50} von 1,08 g/m^3 ermittelt (ECHA 2021 b, 2022 c, d, e, g). Die LC_{50} nach vierstündiger Exposition nur über die Nase betrug bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten 1,85 $\text{g Kaliumvanadiumtrioxid}/\text{m}^3$ und bei weiblichen 4,16 $\text{g Kaliumvanadiumtrioxid}/\text{m}^3$; für männliche und weibliche Tiere zusammen lag sie bei 2,89 $\text{g Kaliumvanadiumtrioxid}/\text{m}^3$ (ECHA 2019).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die orale LD_{50} verschiedener Vanadiumoxide lag bei Ratten zwischen 5,6 und 470 $\text{mg Vanadium}/\text{kg KG}$. Bei Mäusen betrug die LD_{50} 13–93 $\text{mg Vanadium}/\text{kg KG}$ (Greim 2006).

Die LD_{50} -Werte von **Vanadiummetall**, **Vanadiumcarbidnitrid** und **Divanadiumtrioxid** waren für Ratten $> 2000 \text{ mg}/\text{kg KG}$. Für **Divanadyldi(hydrogenphosphat)-Hydrat** lag die LD_{50} zwischen 50 und 300 $\text{mg}/\text{kg KG}$ (ECHA 2021 c, d, 2022 c, e, f). Bei männlichen Ratten konnte eine LD_{50} mit 448 $\text{mg}/\text{kg KG}$ für **Vanadylsulfat-Pentahydrat** bestimmt werden, daraus abgeleitet wurde eine LD_{50} von 288,5 $\text{mg}/\text{kg KG}$ für das **Vanadylsulfat** (Llobet und Domingo 1984). Für **Kaliumvanadiumtrioxid** lag die LD_{50} bei Ratten bei 322,8 $\text{mg}/\text{kg KG}$ (ECHA 2019).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD_{50} für **Divanadiumpentoxid** sowie für **Kaliumvanadiumtrioxid**, **Kalium-** und **Ammoniummetavanadat** war bei männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten höher als 2500 $\text{mg}/\text{kg KG}$ (ECHA 2019; Leuschner et al. 1994). Bei männlichen und weiblichen Kaninchen lag die dermale LD_{50} bei > 200 und $< 1000 \text{ mg}/\text{kg KG}$ für **Divanadiumpentoxid** (> 112 und $< 560 \text{ mg Vanadium}/\text{kg KG}$). In diesem Versuch erfolgte eine 24-stündige okklusive Applikation. Alle vier Kaninchen starben bei 1000 $\text{mg}/\text{kg KG}$, jedoch keines von zehn exponierten Tieren bei 200 $\text{mg}/\text{kg KG}$. Bei allen Tieren traten bereits am 1. Tag nach der Applikation Ödeme auf; Erytheme persistierten bei den gestorbenen Tieren bis zum Todestag (3–6 Tage nach Applikation), bei den Überlebenden traten Erytheme nur am 1. Tag nach Applikation auf (BRRC und UCC 1994). **Vanadyldi(hydrogenphosphat) (Divanadyldi(hydrogenphosphat))** führte bei dermalen Auftragung von 2000 $\text{mg}/\text{kg KG}$ nicht zu Mortalität bei Ratten (ECHA 2021 g). Nach dermalen okklusiver Applikation von 5000 $\text{mg}/\text{kg KG}$ wurde bei Kaninchen keine Mortalität beobachtet (ECHA 2021 d).

5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

Je sechs männliche Wistar-Ratten erhielten eine einmalige intraperitoneale Injektion von 0, 10, 20 oder 40 mg Vanadium/kg KG. Eingesetzt wurde **Natriummetavanadat**. Die behandelten Tiere zeigten einen statistisch signifikanten Aktivitätsanstieg der Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) im Serum. In den isolierten Rattenleber-Mitochondrien wurde ex vivo ab 20 mg Vanadium/kg KG eine statistisch signifikante Zunahme an ROS und des Membranpotentials (MMP) sowie eine Abnahme an GSH und ab 40 mg/kg KG auch statistisch signifikant verstärkte Lipidperoxidation beobachtet (Hosseini et al. 2013).

Nach intraperitonealer Gabe lagen die LD₅₀-Werte für **Natriummetavanadat** bei 18,4 mg/kg KG (Ratte) und 35,9 mg/kg KG (Maus) und für **Vanadylsulfat-Pentahydrat** bei 74,1 mg/kg KG (Ratte) und 113,0 mg/kg KG (Maus) (Llobet und Domingo 1984).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Die ausführlichen Daten der nachfolgend beschriebenen Studien sind in der [Tabelle 8](#) dargestellt.

Jeweils zehn männliche F344-Ratten wurden acht Stunden täglich, an vier aufeinanderfolgenden Tagen, gegen 0 oder 2 mg Vanadium/m³ in Form von **Ammoniummetavanadat** nur über die Nase exponiert. Die Lungenbelastung mit Vanadium nahm zeitabhängig zu. Einen Tag nach der letzten Behandlung war der Vanadiumgehalt in der Lunge wieder um ca. 40 % niedriger im Vergleich zum letzten Expositionstag. In der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit (BALF) war 24 Stunden nach der viertägigen Exposition der prozentuale Anteil an Makrophagen statistisch signifikant verringert, wobei Makrophagen mit Durchmesser < 15 µm prozentual erhöht und größere Makrophagen hingegen reduziert waren. Die Anzahl an polymorphkernigen Neutrophilen (PMN) war ebenso wie der Gehalt an Proteinen und die Aktivität der Laktat-Dehydrogenase gestiegen (Cohen et al. 1996 b).

Jeweils fünf männliche F344-Ratten wurden fünf Stunden täglich, an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, gegen ca. 0,1 mg Vanadium/m³ nur über die Nase exponiert. Die genauen Expositionskonzentrationen der eingesetzten Vanadiumverbindungen und deren MMAD sind in der [Tabelle 2](#) dargestellt. Die Exposition gegen **Divanadiumpentoxid** oder **Natriummetavanadat** führte in der BALF zu statistisch signifikant erhöhten Eisen- und Ferritingehalten. Die Transferritingehalte waren nur nach **Divanadiumpentoxid**-Exposition erhöht. Ebenso stiegen die Gehalte an Tumornekrosefaktor α (TNF-α) und MIP-2 („macrophage inflammatory protein“) statistisch signifikant an, jedoch zeigte sich kein Einfluss auf die Konzentration der Interleukine IL-6, IL-10 und IL-12. Nicht statistisch signifikant erhöhte Werte wurden für MCP-1 („monocyte chemoattractant protein“) gefunden. Die Anzahl an PMN war bei den Vanadium-exponierten Tieren niedriger als bei den Kontrollen. Eine Infizierung der Lungen 24 Stunden nach der letzten Exposition mit Bakterien (*Listeria monocytogenes*, 4 × 10⁶/Ratte) führte beim löslichen **Natriummetavanadat** nach 72 Stunden zu einer starken Zunahme der Listerien und damit einer reduzierten Clearance der Bakterien. **Divanadiumpentoxid** bewirkte dagegen im Vergleich zur infizierten Kontrolle eine geringe, nicht signifikante Abnahme der Bakterienbelastung von 24 %. Aufgrund der Effekte bei **Natriummetavanadat** wurde auch gegen 0,01 und 0,001 mg Vanadium/m³ als **Natriummetavanadat** exponiert. Nach Exposition gegen 0,01 mg Vanadium/m³ als **Natriummetavanadat** war die Bakterienanzahl nach 72 Stunden nicht erhöht ([Abschnitt 3.1.2.2](#); Cohen et al. 2007, 2010).

In einer 14-Tage-Inhalationsstudie wurden je sechs männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe gegen 0; 1,5; 15 oder 170 mg Vanadium/m³ in Form von **Divanadiumtrioxid** sechs Stunden pro Tag an fünf Tagen in der Woche exponiert. Divanadiumtrioxid lag als aerosolisiertes Pulver vor mit MMAD von 1,92; 2,02 bzw. 2,25 µm. Ab 15 mg Vanadium/m³ waren die Körpergewichtszunahme und die Futteraufnahme bei den männlichen Tieren reduziert, diese Effekte waren bei allen Tieren der höchsten Konzentrationsgruppe statistisch signifikant. Das erhöhte Lungengewicht und die Zunahme der teilweise pigmentierten Makrophagen sind als adaptiv anzusehen, da diese Prozesse im Rahmen der Clearance erfolgen. In der BALF wurden ab 21,5 mg Vanadium/m³ erhöhte Entzündungsmarker (Gesamtzellzahl,

Neutrophilenanzahl, Proteingehalt) bei den männlichen Tieren beobachtet. Die in der höchsten Konzentrationsgruppe zum Teil wieder niedrigeren Werte wurden mit der geringen Menge der zurückgewonnenen BALF aufgrund des schlechten Zustandes der Tiere begründet. Die Studie wurde von den Autoren als non-GLP Studie bezeichnet. Die Analyse der Filter auf Vanadiumgehalte erfolgte nach OECD ENV/MC/CHEM(98)17 (ECHA 2021 c; IITRI 2011). Da keine Tiere nachbeobachtet wurden, kann nicht beurteilt werden, ob eine vollständige Lungenclearance erfolgte. In der niedrigsten Konzentrationsgruppe wurde bei den männlichen Tieren der zu den erhöhten Neutrophilen histologisch korrelierende Effekt nicht untersucht. Aufgrund der geringen Tierzahl ist die Aussagekraft der Studie begrenzt.

Je fünf männliche und weibliche F344/N-Ratten sowie B6C3F1-Mäuse pro Gruppe wurden 16 Tage lang, fünf Stunden pro Tag und fünf Tage pro Woche gegen Aerosole von 0, 2, 4, 8, 16 oder 32 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ (0; 1,12; 2,24; 4,48; 8,96; 17,92 mg Vanadium/m³) exponiert. In der höchsten Konzentrationsgruppe verwendeten drei männliche Ratten und alle männlichen Mäuse. Die Körpergewichtsentwicklung war ab 8 mg/m³ statistisch signifikant niedriger bei Ratten beider Geschlechter und bei den männlichen Mäusen. Das relative Lungengewicht lag bei den männlichen Ratten und den Mäusen ab 4 mg/m³ und bei den weiblichen Ratten bereits ab 2 mg/m³ statistisch signifikant über den Kontrollwerten. Zur Testung des Immunsystems wurden je zehn männliche Ratten und je zehn weibliche Mäuse gegen 0, 4, 8 oder 16 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ (0; 2,24; 4,48 oder 8,96 mg Vanadium/m³) exponiert. In der BALF wurden ab 2,24 mg Vanadium/m³ erhöhte Entzündungsmarker (Gesamtzellzahl, Proteingehalt, Lymphozytenanzahl) beobachtet. Die Immunfunktion war bei den behandelten Tieren nach viraler oder bakterieller Infektion nicht beeinträchtigt. Diese Versuche wurden vom Labor IITRI durchgeführt, das jedoch nicht mit der 2-Jahre-Kanzerogenitätsstudie beauftragt wurde (NTP 2002).

MacGregor et al. (2020) weisen darauf hin, dass in der Studie des NTP (2002) Entzündungen bei Ratten und Mäusen bei den gleichen Konzentrationen beginnen, die Tumorzinzidenz aber nur bei den Mäusen in diesem Konzentrationsbereich ansteigt.

Das Labor Batelle Toxicology Northwest, das auch mit der 2-Jahre-Kanzerogenitätsstudie des NTP beauftragt war, führte eine weitere 16-Tage-Studie mit **Divanadiumpentoxid** durch: Je 60 weibliche Ratten wurden gegen 0, 1 oder 2 mg Divanadiumpentoxid/m³ und 40 Ratten gegen 4 mg Divanadiumpentoxid/m³ sowie je 60 weibliche B6C3F1-Mäuse gegen 0, 2 oder 4 mg Divanadiumpentoxid/m³ und 40 Mäuse gegen 8 mg Divanadiumpentoxid/m³ exponiert. Bei den Ratten traten in der Lunge Hyperplasien und Entzündungen ab der niedrigsten Konzentration auf. Alle exponierten Mäuse zeigten bereits nach sechs Tagen Hyperplasien in der Lunge mit minimaler Ausprägung. Verstärkte Zellproliferation in der Lunge wurde bei beiden Spezies nach subkutaner Bromdesoxyuridin-Gabe beobachtet (Abschnitt 3.1.2.2, NTP 2002).

Die NTP-Studien mit 13-wöchiger (Labor IITRI) und 104-wöchiger Exposition (Labor Batelle Toxicology Northwest) von F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen gegen **Divanadiumpentoxid** (NTP 2002) sind ausführlich bei Greim (2006) beschrieben und die wesentlichen Ergebnisse in Tabelle 8 aufgenommen. Aus diesen Studien kann eine LOAEC von 0,5 mg Divanadiumpentoxid/m³ (0,28 mg Vanadium/m³) abgeleitet werden. Die kanzerogene Wirkung ist in Abschnitt 5.7.2 dargestellt.

Weibliche B6C3F1/Hsd-Mäuse, je 48 Tiere pro Konzentrationsgruppe, wurden sieben bis 16 Tage lang, sechs Stunden pro Tag, gegen 0; 0,25; 1 oder 4 mg **Divanadiumpentoxid**-Aerosol/m³ (0; 0,14; 0,56; 2,24 mg Vanadium/m³) nur über die Nase exponiert. Divanadiumpentoxid hatte eine Reinheit von 99,8 % mit einer 0,13%igen Verunreinigung durch Divanadiumtetraoxid. Der MMAD der Aerosole lag zwischen 1,22 und 1,43 µm. Die Indikatoren für oxidativen Stress zeigten nur in der niedrigsten Konzentrationsgruppe geringe Veränderungen. Es wurden Abnahmen von GSH und α -Tocopherol beobachtet, jedoch nicht bei höheren Konzentrationen. Die Messungen des F2-Isoprostan ergaben keinen Anstieg. Bei dem Anstieg von GSSG auf 159 %, 223 % bzw. 215 % des Kontrollwertes wurde eine schwache Konzentrationsabhängigkeit beobachtet. Das Verhältnis GSH/(2 × GSSG) zeigte mit 53 %, 55 % bzw. 53 % des Kontrollwertes eine nicht konzentrationsabhängige Abnahme. Lungengewichtserhöhungen und entzündliche Veränderungen der Lunge wie Histozytose und Alveolitis traten ab 1 mg Divanadiumpentoxid/m³ mit konzentrationsabhängiger Steigerung auf. Die Zunahme des Lungengewichtes kann nicht auf eine Divanadiumpentoxid-Ablagerung zurückgeführt werden, obwohl die Vanadium-Gehalte in Blut und Lunge dosisabhängig zunahmten, sondern auf die

Entzündungsreaktion mit daraus resultierender Flüssigkeitseinlagerung sowie der Immunreaktion (Schuler et al. 2011). Der Anstieg an GSSG wird als adaptiv betrachtet. Die stabileren Parameter für oxidativen Stress sind Isoprostan und 8-Oxo-2'-desoxyguanosin. Diese nehmen nicht bzw. 8-Oxo-2'-desoxyguanosin erst ab der mittleren Konzentration zu. Aus dieser Studie wird daher eine NOAEC von 0,14 mg Vanadium/m³ für oxidative DNA-Schäden (siehe [Abschnitt 5.6.2](#)), für entzündliche und histopathologische Effekte in der Lunge abgeleitet.

In den nachfolgend beschriebenen Studien wurden Mäuse eine Stunde pro Tag, zweimal pro Woche ganzkörperexponiert. Diese Expositionsbedingungen wurden damit begründet, dass die Halbwertszeit von Vanadium 48 Stunden beträgt. Versuche mit Exposition gegen 0,005 oder 0,01 M vernebelter **Divanadiumpentoxid-Suspensionen** führten bei CD1-Mäusen nicht zu Veränderungen (lichtmikroskopische Untersuchung, k. w. A.), daher wurde die Divanadiumpentoxid-Expositionskonzentration 0,02 M (Avila-Costa et al. 2004) (ca. 3,6 g/l, 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³, Avila-Costa et al. 2005) gewählt. In den nachfolgend geschilderten Studien mit diesen Expositionsbedingungen betrug die Reinheit des **Divanadiumpentoxid** 99,99 % (Ustarroz-Cano et al. 2012) und 80 % des Aerosols hatte einen MMAD (von den Autoren so angegeben, gemeint ist vermutlich der Durchmesser) von 0,5–5,0 µm (Colín-Barenque et al. 2015).

Je 20 männliche CD1-Mäuse wurden über einen Zeitraum von vier Wochen zweimal wöchentlich für jeweils eine Stunde gegen Aerosol, hergestellt aus einer Suspension von 0 oder 0,02 M **Divanadiumpentoxid** (ca. 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³) in Tween-Puffer ganzkörperexponiert. Die behandelten Tiere entwickelten einen Rückgang dendritischer Thymuszellen; dies konnte durch die Abnahme an CD11c-Oberflächenmarkern gezeigt werden. Dieser Effekt könnte zur negativen Selektion von T-Zellen führen, und letztendlich zum Auftreten von autoreaktiven T-Zellen und somit zu autoimmunen Reaktionen (Ustarroz-Cano et al. 2012).

Nach einer vierwöchigen Ganzkörperexposition zweimal wöchentlich für jeweils eine Stunde gegen Aerosol, hergestellt aus einer Suspension von 0 oder 0,02 M **Divanadiumpentoxid** in Kochsalzlösung (ca. 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³), zeigten männliche CD1-Mäuse (n = 10) eine durch Vanadium eingeschränkte olfaktorische Funktion (Schokoladen-Riechtest). Die an je fünf Tieren durchgeführte mikroskopische Betrachtung des Bulbus olfactorius machte kleinere Körnerzellen („granule cells“), eine reduzierte Dichte der dendritischen Dornenfortsätze und Veränderungen der Ultrastruktur sichtbar. Vanadium führte zudem zu einer verstärkten Lipidperoxidation im Bulbus olfactorius. Eine Untersuchung der Metalloproteinase 2 (MMP2) und 9 (MMP9) zeigte deutliche Erhöhungen der MMP9 im Gehirn, wobei MMP9 im Hippocampus bereits nach einer Woche erhöht war, jedoch kaum Anstiege der MMP2 und diese zeigten sich nur im Hippocampus und Striatum (nur in der 2. Woche) (Colín-Barenque et al. 2008, 2015).

Nach Ganzkörperexposition von je 48 männlichen CD1-Mäusen gegen 0 oder 0,02 M **Divanadiumpentoxid** (ca. 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³) eine Stunde lang, zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von acht Wochen, sank die Anzahl der dendritischen Dornenfortsätze im Striatum (Teil der Basalganglien im Gehirn) der vanadium-exponierten Mäuse. In der Substantia nigra war ab der dritten Woche eine Abnahme immunreaktiver Zellen zu verzeichnen (Avila-Costa et al. 2004).

Je 48 männliche CD1-Mäuse wurden eine Stunde lang, zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 1–12 Wochen gegen 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ ganzkörperexponiert. Die Vanadiumkonzentration im Gehirn war bereits nach einer Woche statistisch signifikant erhöht, jedoch stieg die Konzentration in den folgenden Wochen nicht mehr an. Die Ependymzellen zeigten konzentrationsabhängige Schädigungen (Avila-Costa et al. 2005).

Nach Ganzkörperexposition von je 24 männlichen CD1-Mäusen gegen 0 oder 0,02 M **Divanadiumpentoxid** (ca. 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³) eine Stunde lang, zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen, sank die Anzahl der Dornenfortsätze im Hippocampus der vanadiumexponierten Mäuse. Zudem wurden Nekrosen und ultrastrukturelle Veränderungen im Hippocampus beobachtet. Vanadiumexponierte Mäuse zeigten eine eingeschränkte räumliche Gedächtnisleistung (Avila-Costa et al. 2006).

Ganzkörperexposition von je zehn männlichen CD1-Mäusen gegen 0 oder 0,02 M **Divanadiumpentoxid**/m³ (ca. 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³) eine Stunde lang, zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von sechs Wochen, führte bei den behandelten Tieren in der Leber zu statistisch signifikant vermehrten entzündlichen Infiltrationen

(Eosinophile, Neutrophile, mononukleäre Zellen), verstärkter Lipidperoxidation und einer erhöhten Anzahl an Makronuklei („meganucleus“). Statistisch signifikant erhöhte ALT- und AST-Werte im Serum ließen zudem auf Zellschädigungen in der Leber schließen (Cano-Gutiérrez et al. 2012).

Nach Ganzkörperexposition von je zehn männlichen CD1-Mäusen gegen 0 oder 0,02 M **Divanadiumpentoxid** (ca. 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³) eine Stunde lang, zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von vier oder acht Wochen, traten mit erhöhten Protein- und Erythrozytgehalten im Urin entzündliche Niereneffekte auf (Espinosa-Zurutuza et al. 2018).

Nach Ganzkörperexposition von je zehn männlichen CD1-Mäusen gegen 0 oder 0,02 M **Divanadiumpentoxid** (ca. 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³) eine Stunde lang, zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von vier, acht oder zwölf Wochen, entwickelte sich in den behandelten Mäusen eine Hemmung von Thrombozytenaggregationen im Plasma nach vier Wochen, die sich nach acht Wochen wieder normalisierte. Im Serum und Knochenmark fanden sich statistisch signifikant erhöhte Vanadiumkonzentrationen. Eine zwölfwöchige Exposition führte zu einem deutlichen Anstieg der Thrombozyten, der bereits ab der dritten Woche statistisch signifikant war. Die Autoren mutmaßen, dass Divanadiumpentoxid die Thrombozytenfunktion beeinträchtigt (González-Villalva et al. 2006, 2011).

Männliche CD1-Mäuse wurden über einen Zeitraum von zwölf Wochen zweimal wöchentlich, je eine Stunde lang gegen 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ ganzkörperexponiert. In Milz und Knochenmark von männlichen CD-1-Mäusen bewirkte Divanadiumpentoxid einen Anstieg der Anzahl und Größe von Megakaryozyten. Es wurden Modifikationen in Zytoplasma, Körnchengehalt und der nuklearen Ultrastruktur beobachtet. Nach Meinung der Autoren könnte dies zu einer erhöhten Thrombozytenproduktion führen und damit einhergehend das Risiko thromboembolischer Erkrankungen erhöhen (Fortoul et al. 2008).

Männliche CD1-Mäuse wurden zweimal über einen Zeitraum von zwölf Wochen, wöchentlich je eine Stunde lang, gegen 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ ganzkörperexponiert. Zur Untersuchung der Spermatogenese wurde der Gehalt an Connexin 43 in den Samenleitern bestimmt. Es ergab sich eine Umverteilung und ein reduzierter Gehalt in den Membranen. Zudem zeigte die histologische Prüfung schwere Zellschäden der Epithelien (Bizarro-Nevarés et al. 2016).

Je zwölf männliche und weibliche CD1-Mäuse wurden über einen Zeitraum von zwölf Wochen zweimal wöchentlich, je eine Stunde lang, gegen 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ ganzkörperexponiert. Es zeigte sich bereits nach einer Woche Behandlungsdauer eine statistisch signifikante Erhöhung an Ki-67-positiven Lymphozyten (Kern und Cytoplasma) in der Milz der männlichen behandelten Mäuse, die sich mit der Expositionsdauer steigerte. Bei den männlichen Kontrolltieren trat eine niedrigere Ki-67-Markierung ausschließlich im Zellkern auf. Bei den weiblichen Tieren wurde, auch bei den gegen Divanadiumpentoxid-exponierten, nur im Kern eine geringe Markierung beobachtet (Rodríguez-Lara et al. 2016 b).

Nach zwölfwöchiger Exposition von je 112 männlichen CD-1-Mäusen gegen 0 oder 0,02 M **Divanadiumpentoxid** (ca. 0 oder 1,4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ (mittlere Konzentration $1436 \pm 273 \mu\text{g}/\text{m}^3$)) eine Stunde lang, zweimal wöchentlich, zeigte sich ein Anstieg des Milzgewichtes mit einem Peak in der neunten Woche. Das Milzgewicht sank danach wieder und erreichte in der 12. Woche etwa das Gewicht der Kontrolltiere. Bei den Divanadiumpentoxid-exponierten Tieren traten sowohl eine erhöhte Anzahl als auch sehr große, nicht klar abgegrenzte Keimzentren mit hohen Gehalten an Lymphozyten und Megakaryozyten in der Milz auf. Die rote Pulpa war nicht klar abgegrenzt und es zeigten sich vermehrt CD19+-Zellen in den hyperplastischen Keimknoten. Laut den Autoren können die funktionalen und histopathologischen Veränderungen der Milz zu einer ernsthaft beeinträchtigten Immunantwort führen (Piñon-Zarate et al. 2008).

Nach zweimaliger **laryngealer Aspiration** bei je fünf weiblichen AKR-Mäusen von 50 µl Phosphatpuffer (PBS) mit 0 oder 4 mg **Divanadiumpentoxid**/kg KG, ausgeführt am 1. und 7. Tag, wurden 24 Stunden später die Lungen entnommen. Die gegen Vanadium exponierten Tiere zeigten deutliche Entzündungszeichen und erhöhte Mukusproduktion in der Lunge (Yu et al. 2011).

Männliche C57BL/6J- oder DBA/2J-Mäuse wurden über **oropharyngeale Aspiration** von 0; 0,1; 0,5; 1; 2 oder 4 mg **Divanadiumpentoxid**/kg KG zweimalig (1. und 8. Tag) exponiert (je 4–8 Tiere/Konzentration und Stamm). Bereits bei der niedrigsten Dosierung wurden signifikante Zunahmen der Gesamtzellzahl in der BALF beobachtet, mit der stärksten Ausprägung bei der DBA/2J-Maus (Walters et al. 2014).

Jeweils drei bis acht männliche Tiere der Mäusestämme A/J, BALB/cJ und C57BL/6J wurden vier Wochen lang, einmal pro Woche, mittels **oropharyngealer Aspiration** gegen 0 oder 4 mg **Divanadiumpentoxid**/kg KG exponiert. Divanadiumpentoxid wurde in PBS suspendiert. Die Kontrollen erhielten nur PBS. Nach der letzten Aspiration sowie einen Tag, drei, sechs oder 21 Tage danach wurden in den Stämmen A/J und BALB/cJ deutlich mehr Entzündungszeichen in der BALF gefunden verglichen mit dem C57BL/6J-Stamm. Untersucht wurden Proteingehalt, Gesamtzellzahl sowie Makrophagen-, PMN- und Lymphozyten-Anzahl. Nach 21 Tagen fanden sich in der BALF keine Entzündungszeichen mehr bei den Mäusen des C57BL/6J-Stammes, jedoch bei den beiden anderen Stämmen. Bei den A/J-Mäusen war zudem die Proliferation des bronchiolären und alveolären Epithels erhöht. In den Stämmen A/J und BALB/cJ zeigten sich gesteigerte Chemokin-Gehalte im homogenisierten Lungengewebe, während diese im C57BL/6J-Stamm kaum anstiegen (Rondini et al. 2010).

Je fünf männliche C57BL/6-Mäuse wurden gegen 0 oder 182 µg **Divanadiumpentoxid** in 50 µl Wasser dreimal wöchentlich, einen Monat lang, **intranasal** exponiert. Sowohl das Gewicht der Riechkolben als auch der Gehalt an Tyrosinhydroxylase sowie Dopamin und dessen Metaboliten in der glomerulären Membran des Riechkolbens waren statistisch signifikant verringert. Neurochemisch konnten ein beeinträchtigter Geruchssinn für weibliche Pheromone sowie eingeschränkte Mobilität mittels Aktivitätsmonitoren ermittelt werden. Laut der Autoren deuten die Ergebnisse auf adverse Effekte am Riechkolben hin, die in neurochemischen Störungen und Beeinträchtigungen des neurologischen Verhaltens münden können (Afeseh Ngwa et al. 2014).

Tab. 8 Wirkung von Vanadiumverbindungen nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, 2 ♂ pro Expositions-dauer (V-Gehalt), 10 ♂ (BALF)	1 bis 4 d (V-Gehalt), 4 d (BALF), 0, 2 mg V/m ³ (NH ₄ VO ₃ , MMD 0,32 µm), 8 h/d, Untersuchungszeitpunkt: direkt nach Expositionsende, nur über die Nase	2 mg V/m³: <u>Lunge:</u> V ↑ (zeitabh.), BALF: prozentualer Anteil an Makrophagen ↓* (klein ↑, groß ↓) u. PMN ↑*, LDH ↑*, Proteingehalt ↑*	Cohen et al. 1996 b
Ratte, F344, 5–10 ♂	5 d, 0; 0,1 mg V/m ³ (V ₂ O ₅ u. NaVO ₃ , MMAD 0,74 bzw. 0,21 µm, GSD 2,1 bzw. 2,8), 5 h/d, 24 h nach finaler Exp. = Tag 0, 24 h nach letzter Exp. mit Bakterien infiziert, Untersuchung 72 h später = 3. Tag, nur über die Nase	0,1 mg V/m³: Tag 0: <u>Lunge:</u> V ↑* (V ₂ O ₅ 7-fach höher als NaVO ₃), BALF: Fe ↑* (V ₂ O ₅ um 72 %, NaVO ₃ um 82 %), Ferritin ↑* (V ₂ O ₅ um 75 %, NaVO ₃ um 133 %), Transferritin ↑* (um 47 %, nur V ₂ O ₅), TNF-α ↑*, MIP-2 ↑*, 3. Tag: Bakterienbelastung: NaVO ₃ : +435 %, Pathogen-Clearance ↓*, V ₂ O ₅ : -24 %	Cohen et al. 2007, 2010
Ratte, F344, 5–10 ♂	5 d, 0; 0,01 mg V/m ³ (NaVO ₃), 5 h/d, 24 h nach letzter Exp. mit Bakterien infiziert, Untersuchung 72 h später = 3. Tag, nur über die Nase	0,01 mg V/m³: 3. Tag: Bakterienbelastung: NaVO ₃ : + 1,73 % (nicht sign.)	Cohen et al. 2007

Tab. 8 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague-Dawley, 6 ♂, 6 ♀	14 d, 0; 1,5; 15; 170 mg V/m ³ (0; 2,2; 22; 250 mg V ₂ O ₅ /m ³) 6 h/d, 5 d/Wo, nur über die Nase	ab 1,5 mg V/m³: BALF: Makrophagen ↑*, Lymphozyten ↓*, ♀: Gesamtzellzahl ↑*, ♂: Neutrophile ↑*, LDH ↑*, Proteingehalt ↑*, Lunge: pigmentierte Makrophagen in den Alveolen, alveoläre Histiozytose (nur diese Konzentration), ♀: Pigmentierung, Lymphknoten, bronchial: vergrößert, ♂: Hyperplasien der parakortikalen Zone; ab 15 mg V/m³: KG ↓, Futterkonsum ↓ (nicht signifikant), BALF: ♂: Gesamtzellzahl ↑*, ♀: LDH ↑*, Proteingehalt ↑*, Lunge: rel. Gewicht ↑**, Pigmentierung, Lymphknoten, bronchial und mediastinal: vergrößert, Hyperplasie der parakortikalen Zone des mediastinalen Lymphknotens, ♀: Hyperplasien der parakortikalen Zone der bronchialen Lymphknoten; 170 mg V/m³: KG ↓*, Futterkonsum ↓*, BALF: ♀: Neutrophile ↑*, Lunge: Infiltrate in Alveolen und Interstitium, Milz: ♂: rel. Gewicht ↓*, Gehirn: rel. Gewicht ↑**, Testis: ♂: rel. Gewicht ↑**, Leber: ♀: rel. Gewicht ↑*, Thymus: ♂: Atrophie	IITRI 2011
Ratte, F344, 5 ♂, 5 ♀, BAL: je 10 ♂	16 d, 0, 2, 4, 8, 16, 32 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 1,12; 2,24; 4,48; 8,96; 17,92 mg V/m ³), BALF: ♂: 0, 4, 8, 16 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 2,24; 4,48; 8,96 mg V/m ³), 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper, Labor IITRI	ab 1,12 mg V/m³: ♀: rel. Lungengew. ↑*, ab 2,24 mg V/m³: ♂: rel. Lungengew. ↑*, ♂: BALF: Lysozyme ↑*, Proteingehalt ↑*, Gesamtzellzahl ↑*, ab 4,48 mg V/m³: KG ↓*, BALF: ♂: Makrophagen ↓*, Neutrophile ↑*, ab 8,96 mg V/m³: schnelle Atmung, nasaler und okulärer Ausfluss; 17,92 mg V/m³: Hypoaktivität, gekrümmte Haltung, Diarrhoe, Speichelfluss ↑, Urin verfärbt, ♂: Mortalität (3/5)	NTP 2002
Ratte, F344, 60 ♀, 4 mg/m ³ 40 ♀, BrdU-Einbau: 10 ♀: subkutane Gabe von BrdU am Tag vor und am 7. Tag der Exposition	16 d, 0, 1, 2, 4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,56; 1,12; 2,24 mg V/m ³), 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper, Labor Batelle Toxicology Northwest	ab 0,56 mg V/m³: Lunge: Hyperplasie (3/10), Makrophagen ↑ (10/10), Entz. (8/10), Zellproliferation in Bronchiolen und Alveolargewebe (BrdU- Einbau); ab 1,12 mg V/m³: Lunge: Hyperplasie (10/10), Entz. (10/10); ab 2,24 mg V/m³: Lunge: Fibrose (6/10)	NTP 2002
Ratte, F344, 10 ♂, 10 ♀	13 Wo, 0, 1, 2, 4, 8, 16 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,56; 1,12; 2,24; 4,48; 8,96 mg V/m ³), 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper, Labor IITRI	0,56 mg V/m³: NOAEC; 1,12 mg V/m³: Lunge: Hyperplasie** (10/10), ♂: Entz.** (9/10), Fibrose (2/10), Mikrozytose ↑; ab 2,24 mg V/m³: ♂: KG ↓*, Lunge: Fibrose (10/10), ♀: Entz.** (10/10), rel. Gew. ↑, Nase: ♀: Hyperplasie** (10/10), Metaplasie** (8/10); ab 4,48 mg V/m³: Nase: ♂: Hyperplasie** (10/10), Metaplasie** (10/10)	Greim 2006; NTP 2002

Tab. 8 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, 50 ♂, 50 ♀	104 Wo, 0; 0,5; 1; 2; 4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,28; 0,56; 1,12; 2,24 mg V/m ³), 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper, Labor Batelle Toxicology Northwest	0 mg V/m³ : Lunge: ♂: Hyperplasie (7/50 alv., 3/50 bron.), chron. Entz. (5/50), Fibrose (7/50), Larynx : chron Entz. (3/49, 8/50), Hyperplasie (0/49, 0/50), Degeneration (0/49, 2/50), Plattenepithelmetaplasie (0/49, 2/50), Nase : ♂: Becherzellhyperplasie (4/49); ab 0,28 mg V/m³ : LOAEC, Lunge: alveoläre histiozytäre Infiltration**, ♂: Hyperplasie** (24/49 alv., 17/49 bron.), Larynx : chron. Entz.** (20/50, 26/49), Hyperplasie** (18/50, 25/49), Degeneration** (22/50, 33/49), Plattenepithelmetaplasie (9/50, 7/49), Nase : ♂: Becherzellhyperplasie (15/50); ab 0,56 mg V/m³ : Lunge: ♂: chron. Entz.** (24/48), interstitielle Fibrose* (16/48), ♀: alveoläre Pigmentierung*, Hyperplasie** (14/50); ab 1,12 mg V/m³ : Lunge: alveoläre Metaplasie, ♀: chron. Entz.**; interstitielle Fibrose**, ♂: alveoläre Pigmentierung, Nase : ♀: Becherzellhyperplasie	Greim 2006; NTP 2002
Maus, B6C3F1/Hsd, 48 ♀ pro Konzentrationsgruppe, davon je 6 ♀ pro Endpunkt	7 und 16 d, 0; 0,25; 1; 4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,14; 0,56; 2,24 mg V/m ³), 6 h/d, nur über die Nase	0,14 mg V/m³ : NOAEC; ab 0,56 mg V/m³ : KG ↓ (nur 7 d), Lunge: (16 d): rel. Gew. ↑*, multifokale, diffuse, alveoläre Histiozytose (6/6), multifokale, subakute Alveolitis (5/6), multifokale Infiltration von Granulozyten (4/6), Zellproliferation ↑ (Ki-67 und PCNA); 2,24 mg V/m³ : Lunge: (7 d) Gew. ↑*, multifokale, subakute Alveolitis verstärkt (k. w. A.), multifokale Infiltration von Granulozyten (5/6)	Schuler et al. 2011
Maus, B6C3F1, 5 ♂, 5 ♀, BAL: je 10 ♀	16 d, 0, 2, 4, 8, 16, 32 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 1,12; 2,24; 4,48; 8,96; 17,92 mg V/m ³), 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper, Labor IITRI	ab 1,12 mg V/m³ : ♀: Hyperplasie mediastinale Lymphknoten; ab 2,24 mg V/m³ : rel. Lungengew. ↑*, ♂: Hyperplasie mediastinale Lymphknoten, ♀: BALF: Lysozym ↑*, Protein ↑*; ab 4,48 mg V/m³ : ♀: KG ↓*, ♀: BALF: Makrophagen ↓*, Gesamtzellzahl ↑*; ab 8,96 mg V/m³ : ♂: KG ↓*, rel. Lebergew. ↑*, ♀: BALF: Neutrophile ↑*; 17,92 mg V/m³ : Hypoaktivität, ♂: Mortalität (5/5)	NTP 2002
Maus, B6C3F1, 60 ♀, 8 mg/m ³ 40 ♀, BrdU-Einbau: 10 ♀: subkutane Gabe von BrdU am Tag vor und am 7. Tag der Exposition	16 d, 0, 2, 4, 8 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 1,12; 2,24; 4,48 mg V/m ³), 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper, je 10 Tiere untersucht am 6. und 13. Tag Labor Batelle Toxicology Northwest	ab 1,12 mg V/m³ : Lunge: Hyperplasie (ab dem 5. Tag) mit minimaler Ausprägung, Zellproliferation in Bronchiolen und Alveolargewebe (BrdU-Einbau); ab 2,24 mg V/m³ : Lunge: Hyperplasie mit geringer Ausprägung	NTP 2002
Maus, B6C3F1, 10 ♂, 10 ♀	13 Wo, 0, 1, 2, 4, 8, 16 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,56; 1,12; 2,24; 4,48; 8,96 mg V/m ³), 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper	0,56 mg V/m³ : NOAEC; ab 1,12 mg V/m³ : Lunge: Hyperplasie (♂: 4/10*, ♀: 6/10**), ♀: Entz.** (7/10); ab 2,24 mg V/m³ : ♀: KG ↓**, Lunge: rel. Gew. ↑*, ♂: Entz.* (4/10); ab 4,48 mg V/m³ : ♂: KG ↓**, Spermienmotilität ↓, Lunge: Hyperplasie** (10/10), Entz.** (10/10), Foci, Verfärbung	Greim 2006; NTP 2002

Tab. 8 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, B6C3F1, 50 ♂, 50 ♀	104 Wo, 0, 1, 2, 4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,56; 1,12; 2,24 mg V/m ³), 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper	0 mg V/m³ : Lunge: Hyperplasie (alv.: 3/50, 0/50, bron.: 0/50, 0/50), chron. Entz. (6/50, 4/50), interstitielle Fibrose (1/50, 0/50), alveoläre histiozytäre Infiltration (10/50, 0/50), <u>Larynx</u> : Plattenepithelmetaplasie (2/49, 0/50), <u>resp. Nasenepithel</u> : ♂: Degenerationen (8/50); ab 0,56 mg V/m³: LOAEC , Lunge: Hyperplasie* (alv.: 41/50, 31/50, bron.: 15/50, 12/50), chron. Entz.** (42/50, 12/50), interstitielle Fibrose (6/50, 1/50), alveoläre histiozytäre Infiltration** (36/50, 34/50), <u>Larynx</u> : Plattenepithelmetaplasie** (45/50, 39/50), <u>resp. Nasenepithel</u> : respiratorische Metaplasie; ♂: Degenerationen** (22/50), <u>Lymphknoten, bronchial</u> : ♀: Hyperplasien**	Greim 2006; NTP 2002
Studien mit 1 h/d, 2 × pro Woche, V₂O₅ (Reinheit 99,99%), 80 % mit 0,5–5,0 µm, Ganzkörper			
Maus, CD1, 20 ♂	4 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	1,4 mg/m³ : <u>Thymus</u> : dendritische Zellen: CD11c ↓*	Ustarroz- Cano et al. 2012
Maus, CD1, 10 ♂	4 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	1,4 mg/m³ : <u>Bulbus olfactorius</u> : Riechfunktion ↓, Zellveränderungen, <u>Gehirn</u> (präfrontaler Cortex, Bulbus olfactorius, Striatum, Hippocampus): MMP9 ↑*	Colín- Barenque et al. 2008, 2015
Maus, CD1, 24 ♂	4 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	1,4 mg/m³ : räumliche Gedächtnisleistung ↓* (bereits nach 24 h), <u>Gehirn</u> (Hippocampus): Anzahl dendritischer Dornenfortsätze ↓* (bereits nach 24 h), Nekrosen ↑*, ultrastrukturelle Veränderungen ↑	Avila- Costa et al. 2006
Maus, CD1, 10 ♂	6 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	1,4 mg/m³ : ALT ↑*, AST ↑*, <u>Leber</u> : Eosinophile, Neutrophile, mononukleäre Zellen ↑*	Cano- Gutiérrez et al. 2012
Maus, CD1, 10 ♂	1–8 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	1,4 mg/m³ : <u>Gehirn</u> : Anzahl dendritischer Dornenfortsätze ↓ (Striatum), TH-immunreaktive Neuronen ↓* (Substantia nigra, ab 3. Woche)	Avila- Costa et al. 2004
Maus, CD1, 10 ♂	4 oder 8 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	4 Wo : keine Effekte 1,4 mg/m³ (8 Wo) : Urin: Protein ↑*, Erythrozyten ↑*, <u>Niere</u> : oxidative Schäden	Espinosa- Zurutuza et al. 2018
Maus, CD1, 10 ♂	1–12 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	1,4 mg/m³ : <u>Blut</u> : V-Konz. ↑*, Thrombozyten ↑* (ab 3. Wo), Thrombozytenaggregation ↓* (ab 8. Wo), Knochenmark: V-Konz. ↑*	González- Villalva et al. 2006, 2011
Maus, CD1, 5 ♂, Kontrolle 24 ♂	1–12 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	1,4 mg/m³ : <u>Samenleiter</u> : Connexin 43 ↓* (Membranlokalisierung, ab 8. Wo), Epithelzellen ↓	Bizarro- Nevares et al. 2016
Maus, CD1, 10 ♂	1–12 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	1,4 mg/m³ : <u>Gehirn</u> : V-Konz. ↑*, Veränderung Ependym (Zilien ↓, Ablösung)	Avila- Costa et al. 2005

Tab. 8 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, CD1, ♂ (k. w. A.)	12 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	1,4 mg/m³: <u>Milz:</u> Megakaryozyten ↑, <u>Knochenmark:</u> Megakaryozyten ↑	Fortoul et al. 2008
Maus, CD1, 12 ♂, ♀	12 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	1,4 mg/m³: <u>Milz:</u> ♂: Proliferation ↑ (Ki-67-Markierung)	Rodríguez-Lara et al. 2016 b
Maus, CD1, 112 ♂	12 Wo, 0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,78 mg V/m ³), 1 h/d, 2 × pro Wo	1,4 mg/m³: <u>Milz:</u> Gew. ↑ (Peak 9. Wo, k. A. zum KG), Anzahl und Größe Keimzentren ↑, CD19+ ↑, rote Pulpa nicht klar abgegrenzt	Piñon-Zarate et al. 2008
Aspirationsversuche			
Maus, C57BL/6J, DBA/2J, 49 BXD recombinant inbred, 4–8 ♂	1. und 7. Tag, 0; 0,1; 0,5; 1; 2; 4 mg V ₂ O ₅ /kg KG, <u>oropharyngeale</u> Aspiration, Nachbeobachtung 7 d	0,1 mg/kg KG: <u>DBA/2J:</u> LOAEC, <u>BALF:</u> Zellzahl ↑*; 0,5 mg/kg: <u>C57BL/6J:</u> <u>BALF:</u> Zellzahl ↑*; 1 mg/kg: <u>DBA/2J:</u> Lunge: Funktion ↓*; 2 mg/kg: <u>C57BL/6J:</u> Lunge: Funktion ↓*	Walters et al. 2014
Maus, AKR, 5 ♀	1. und 7. Tag, 0, 4 mg V ₂ O ₅ /kg KG, <u>laryngeale</u> Aspiration, Nachbeobachtung 24 h	4 mg/kg KG: <u>Lunge:</u> Entz., Mukusproduktion ↑	Yu et al. 2011
Maus, A/J, BALB/cJ, C57BL/6J (B6), 3–8 ♂	4 Wo, 0, 4 mg V ₂ O ₅ /kg KG, 1 × pro Wo <u>oropharyngeale</u> Aspiration, Nachbeobachtung 1–21 d	4 mg/kg KG: <u>BALF:</u> A/J, BALB/cJ: Entzündungszeichen ↑* (Proteingehalt, Gesamtzellzahl, Makrophagen-, PMN- und Lymphozyten-Anzahl), <u>Lungengewebe:</u> A/J, BALB/cJ: Chemokine ↑*, A/J: Proliferation ↑*; <u>BALF:</u> C57BL/6J (nur nach 1–6 d Nachbeobachtung): Entzündungszeichen ↑*	Rondini et al. 2010
Maus, C57BL/6, 5 ♂	4 Wo, 0, 182 µg V ₂ O ₅ in 50 µl H ₂ O, 3 × pro Wo, <u>intranasale Gabe</u>	182 µg: Aktivität ↓*, Geruchssinn Pheromone ↓***, <u>Bulbus olfactorius:</u> Gew. ↓*, Tyrosinhydroxylase-Gehalt ↓***, Dopamin ↓***, DOPAC ↓***, Astrozyten-Proliferation ↑	Afeseh Ngwa et al. 2014

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001

ALT: Alaninaminotransferase; alv.: alveolär; AST: Aspartataminotransferase; BAL: bronchoalveoläre Lavage; BALF: bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit; BrdU: 5-Brom-2-deoxyuridin; bron.: bronchiolär; CD11c: Oberflächenmarker dendritischer Zellen; CD19: B-Zell-spezifisches Oberflächenmolekül; d: Tag; DOPAC: 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure; Entz.: Entzündung; Exp.: Exposition; Gew.: Gewicht; Konz.: Konzentration; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MMAD: massenmedianer aerodynamischer Durchmesser; MMD: massenmedianer Durchmesser; MMP9: Matrix-Metalloproteinase 9; PMN: Polymorphkernige Neutrophile; rel.: relativ; TH: Tyrosinhydroxylase; V: Vanadium; Wo: Woche

Affen

Nach siebentägiger Ganzkörperexposition gegen 0,5 oder 5,0 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ (0,28 oder 2,8 mg V/m³) an sechs Stunden pro Tag zeigten je acht Javaneraffen (*Cynomolgus*) bei 2,8 mg Vanadium/m³ Beschränkung des Atemstromes („airflow limitation“) und eine beeinträchtigte Lungenfunktion. Als Kontrollwerte dienten Lungenfunktionsmessungen der Affen vor der Exposition. In der BALF zeigte sich ebenfalls bei dieser Konzentration

ein signifikanter Anstieg des Gesamtzellgehaltes, der auf die starke Erhöhung der PMN und damit auf eine Entzündungsreaktion zurückgeführt wird (Knecht et al. 1985).

Je neun Javaneraffen (*Cynomolgus*) wurden 26 Wochen (sechs Stunden/Tag, fünf Tage/Woche) gegen 0 oder 0,5 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ (0 oder 0,28 mg Vanadium/m³) und anschließend zwei Wochen gegen 3,0 mg Divanadiumpentoxid/m³ (1,7 mg Vanadium/m³) exponiert. Lungenfunktionsmessungen ergaben keine beeinträchtigte Lungenfunktion. Die Reaktivität im Methacholintest war leicht, aber nicht statistisch signifikant herabgesetzt. Die Untersuchung der BALF ergab nur eine statistisch signifikant reduzierte Anzahl an Eosinophilen (Greim 2006; Knecht et al. 1992).

5.2.2 Orale Aufnahme

Je fünf männliche und weibliche SD-Ratten oder B6C3F1/N-Mäuse pro Gruppe erhielten **Vanadylsulfat** (VOSO₄) oder **Natriummetavanadat** (NaVO₃) mit dem Trinkwasser, das bei Vanadylsulfat einen pH-Wert von 3,5 und bei Natriummetavanadat einen pH-Wert von 7 hatte. Es wurden 0, 125, 250, 500, 1000 oder 2000 mg/l Trinkwasser 14 Tage lang verabreicht (Angabe in mg/kg KG und Tag siehe [Tabelle 9](#)). Die Trinkwasseraufnahme war bei allen Tieren ab einer Konzentration von 500 mg/l um 26 % bis 80 % reduziert. In den beiden höchsten Konzentrationsgruppen betrug die Expositionsdauer aufgrund der hohen Mortalität und klinischen Symptome nur acht Tage. Klinische Symptome, Körpergewichts- und Organgewichtsveränderungen sind in [Tabelle 9](#) dargestellt. Natriummetavanadat hatte eine höhere Toxizität als Vanadylsulfat, obwohl ähnliche Mengen an Vanadium aufgenommen wurden (Roberts et al. 2016).

Tab. 9 Befunde an SD-Ratten und B6C3F1/N-Mäusen nach Aufnahme von Natriummetavanadat und Vanadylsulfat mit dem Trinkwasser (Roberts et al. 2016)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition, 14 bzw. 8 ^{b)} Tage [mg V/kg KG und d]	Befunde ^{a)}
Natriummetavanadat		
Ratte, SD		
5 ♂	0; 5,4; 10,4; 16,3; 18,1; 20,1	ab 5,4 mg V/kg KG: Lebergewicht ↑; ab 10,4 mg V/kg KG: KG ↓, nicht dosisabhängig: Nierengewicht ↑, Lungengewicht ↓; 16,3 mg V/kg KG: NOAEL für klinische Symptome; ab 18,1 mg V/kg KG: gesträubtes Fell, gekrümmte Haltung, flache Atmung, Lethargie, abnormaler Gang, verfärbte Augen u. Nase, Mortalität: 1/5
5 ♀	0; 6,0; 10,5; 17,7; 24,8; 18,3	17,7 mg V/kg KG: NOAEL für klinische Symptome, KG ↓; ab 24,8 mg V/kg KG: Lethargie; 18,3 mg V/kg KG: gesträubtes Fell, gekrümmte Haltung, Lethargie, abnormaler Gang, verfärbte Nase, Mortalität: 1/5
Maus, B6C3F1/N		
5 ♂	0; 7,7; 17,1; 24,3; 25,1; 46,9	ab 7,7 mg V/kg KG: Lungengewicht ↓; 17,1 mg V/kg KG: NOAEL für klinische Symptome; ab 24,3 mg V/kg KG: gesträubtes Fell, gekrümmte Haltung, flache Atmung, Lethargie, abnormaler Gang, Mortalität 1/5, KG ↓; 25,1 mg V/kg KG: Mortalität 3/5
5 ♀	0; 6,4; 11,0; 16,1; 20,3; 19,5	ab 6,4 mg V/kg KG: Lungengewicht ↓; 11,0 mg V/kg KG: NOAEL für klinische Symptome; ab 16,1 mg V/kg KG: gesträubtes Fell, gekrümmte Haltung, schnelle u. flache Atmung, abnormaler Gang, verfärbte Augen u. Nase, KG ↓; 20,3 mg V/kg KG: Mortalität 1/5

Tab. 9 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition, 14 bzw. 8 ^{b)} Tage [mg V/kg KG und d]	Befunde ^{a)}
Vanadylsulfat		
Ratte, SD		
5 ♂	0; 4,1; 8,1; 14,3; 23,6; 24,0	ab 4,1 mg V/kg KG: Lebergewicht ↑; 23,6 mg V/kg KG: NOAEL für klinische Symptome, KG ↓, Nierengewicht ↑, Lungengewicht ↓; 24,0 mg V/kg KG: Lebergewicht ↓, Nierengewicht ↓
5 ♀	0; 4,7; 9,0; 16,0; 23,5; 24,8	9,0 mg V/kg KG: NOAEL für klinische Symptome; 16,0 mg V/kg KG: 4/5 dünn; ab 23,5 mg V/kg KG: KG ↓; 24,8 mg V/kg KG: 2/5 gekrümmte Haltung
Maus, B6C3F1/N		
5 ♂	0; 5,4; 10,7; 16,5; 25,2; 35,7	16,5 mg V/kg KG: NOAEL für klinische Symptome; 25,2 mg V/kg KG: 2/5 dünn, KG ↓; 35,7 mg V/kg KG: gestäubtes Fell, gekrümmte Haltung, Thymusgewicht ↓
5 ♀	0; 4,6; 7,8; 13,1; 18,8; 25,9	13,1 mg V/kg KG: NOAEL für klinische Symptome; 18,8 mg V/kg KG: KG ↓; 25,9 mg V/kg KG: gestäubtes Fell, Lungengewicht ↓, Thymusgewicht ↓

^{a)} wenn nicht anders angegeben, sind die aufgeführten Veränderungen statistisch signifikant

^{b)} Die Tiere der beiden höchsten Dosisgruppen wurden jeweils nur acht Tage lang exponiert.

d: Tag; KG: Körpergewicht

Nach vierwöchiger Schlundsondengabe von 0, 30, 300 oder 1000 mg **Vanadiumcarbidnitrid**/kg KG und Tag in Maiskeimöl (7 Tage/Woche) an je fünf männliche und weibliche Charles-River-Ratten zeigte die hämatologische Untersuchung minimale Effekte ab 300 mg/kg KG. Diese, ebenso wie minimale Organgewichtsveränderungen, wurden von den Autoren als nicht advers bewertet. Weitere Effekte wurden nicht beobachtet (ECHA 2022 e). Der NOAEL liegt bei 1000 mg **Vanadiumcarbidnitrid**/kg KG und Tag.

Die motorische Aktivität („open field“) und das Lernverhalten („two way shock avoidance test“) von je zwölf männlichen Sprague-Dawley-Ratten, die acht Wochen lang tägliche Schlundsondengaben von 0; 4,1; 8,2 oder 16,4 mg **Natriummetavanadat**/kg KG und Tag (0; 1,71; 3,42 oder 6,84 mg Vanadium/kg KG und Tag) erhielten, wurde in den drei Wochen nach der letzten Gabe untersucht. Ab der mittleren Dosis wurde eine statistisch signifikant reduzierte Aktivität beobachtet. Der Test zum Lernverhalten der Tiere wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Am dritten Tag zeigten alle behandelten Tiere eine verzögerte Reaktion. Das Körpergewicht der Tiere der höchsten Dosisgruppe war bereits ab der dritten Woche statistisch signifikant reduziert. Die Bestimmung des Vanadiums nach der angeschlossenen dreiwöchigen Testphase ohne Vanadiumgabe ergab statistisch signifikant erhöhte Konzentrationen in Leber, Milz, Nieren, Gehirn, Knochen und Muskeln ab der niedrigsten Dosis (Sanchez et al. 1998). Der LOAEL liegt in dieser Studie bei 1,71 mg Vanadium/kg KG und Tag, diese Dosis entspricht einer Luftkonzentration von 0,95 mg/m³ für eine sechsstündige Exposition (Umrechnung siehe Fußnote zu Tabelle 14).

Je sieben weibliche Wistar-Ratten erhielten zehn Wochen lang Futter, das 0, 50 oder 100 mg **Natriummetavanadat** (NaVO₃)/kg enthielt ca. 0; 4,5 oder 9 mg NaVO₃/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,09 (subchronisch) nach EFSA (2012), ca. 0; 1,875 oder 3,75 mg Vanadium/kg KG und Tag). Die Körpergewichtsentwicklung der behandelten Tiere war statistisch signifikant erniedrigt. Vanadiumgehalte von Leber und Nieren stiegen dosisabhängig an und in den Nieren wurden zudem erhöhte Metallothioneinwerte beobachtet. Im Plasma sanken die Aktivitäten der ALT, Cholinesterase und der alkalischen Phosphatase in der hohen Dosisgruppe. Hämoglobin und Hämatokritwerte nahmen statistisch signifikant ab, jedoch ohne Dosisabhängigkeit (Adachi et al. 2000 a).

Mit dem Trinkwasser erhielten je acht männliche Sprague-Dawley-Ratten zwölf Wochen lang 0, 500, 1000 oder 2000 mg **Natriummetavanadat**/l eine tägliche Dosis von ca. 0, 45, 90 oder 180 mg Natriummetavanadat/kg KG

(Umrechnungsfaktor 0,09 (subchronisch) nach EFSA (2012), ca. 0; 18,83; 37,5; 75,31 mg Vanadium/kg KG und Tag). Im Morris-Wasserlabyrinth-Test („morris water maze“), der an den vier Tagen nach Beendigung der Trinkwassergabe ausgeführt wurde, zeigten die Tiere der mittleren Dosis eine statistisch signifikant erhöhte Flucht-Latenzzeit („escape latency“) und seltenere Überquerungen („crossing platform“). Im Striatum wurde eine statistisch signifikante und dosisabhängige Vanadium-Anreicherung und Zunahme der Neurotransmitter Acetylcholin (Ach), 5-Hydroxytryptamin (Serotonin, 5-HT) und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ab der niedrigsten Dosis beobachtet. Die Expression des Proteins Synapsin-1 war ab der niedrigsten Dosis statistisch signifikant reduziert (Sun et al. 2017). Die toxikokinetische Übertragung der LOAEC von 18,83 mg Vanadium/kg KG und Tag führt zu einer Luftkonzentration von 10,5 mg/m³ für eine sechsstündige Exposition der Ratte (Umrechnung siehe Fußnote zu Tabelle 14).

Je 35 SD-Ratten erhielten 24 Wochen lang tägliche Schlundsondengaben von **Vanadylsulfat** in Dosierungen von 0; 0,25 oder 1,2 mg/kg KG und Tag (0; 0,08 oder 0,38 mg Vanadium/kg KG und Tag). Statistisch signifikante Abnahmen zeigten der Plasma-Glukosegehalt, der Insulingehalt im Serum und der High-Density-Lipoprotein-Gehalt. Cholesterin- und Low-Density-Lipoprotein-Werte stiegen dagegen an (Hussain Shah et al. 2016).

Je acht männliche Wistar-Ratten erhielten 0, 500, 750, 1250 oder 1500 mg **Vanadylsulfat**/l im Trinkwasser (ca. 0; 45; 67,5; 112,5 oder 135 mg/kg KG, Umrechnungsfaktor 0,09 (subchronisch) nach EFSA (2012), ca. 0; 14,1; 21,1; 35,2 oder 42,25 mg Vanadium/kg KG und Tag) über einen Zeitraum von 52 Wochen. Die Plasma-Aktivitäten von AST, ALT und der Gehalt an Harnstoff zeigten nach Expositionsende und nach 16 Wochen Nachbeobachtung keine Unterschiede im Vergleich zur Kontrolle. Auch die histopathologische Untersuchung vieler Organe war ohne adersen Befund (Dai et al. 1994).

Zur Untersuchung der hämatologischen Effekte wurde an je acht männliche Wistar-Ratten mit dem Trinkwasser 0,15 mmol Vanadium/kg KG und Tag als **Vanadylsulfathydrat** (7,65 mg Vanadium/kg KG und Tag) oder 0,19 mmol Vanadium/kg KG und Tag als **Ammoniummetavanadat** (9,69 mg Vanadium/kg KG und Tag) zwölf Wochen lang verabreicht. Die Blutuntersuchungen wurden vor dem Start und in der 1., 2., 4., 8. und 12. Woche durchgeführt. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den hämatologischen Parametern auf (Dai et al. 1995).

Eine Studie mit dreimonatiger Trinkwassergabe von 0; 31,3; 62,5; 125; 250 oder 500 mg **Natriummetavanadat**/l oder 0; 21,0; 41,9; 83,8; 168 oder 335 mg **Vanadylsulfat**/l an weibliche und männliche Ratten und Mäuse führte noch bei der niedrigsten Natriummetavanadat-Konzentration von 31,3 mg/l (2,8 mg Natriummetavanadat/kg KG und Tag, 1,4 mg V/kg KG und Tag) bei den männlichen Mäusen zu hämatologischen Effekten und Hyperplasien im Gastrointestinaltrakt. Mit Vanadylsulfat wurden erst bei höheren Konzentrationen Effekte beobachtet (NTP 2023).

Je sechs männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten sechs Monate lang 0, 1, 10 oder 40 mg **Natriummetavanadat**/l Trinkwasser (ca. 0; 0,09; 0,9 und 3,6 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,09 (subchronisch) nach EFSA (2012), ca. 0; 0,038; 0,38 oder 1,5 mg Vanadium/kg KG und Tag). In einem zweiten Versuch erhielten die Ratten 180 Tage lang Trinkwasser mit 0 oder 1 mg Natriummetavanadat/l. Bei der histopathologischen Untersuchung wurden keine Effekte auf Gehirn, Leber, Lunge, Herz oder Blutgefäße beobachtet. In der hohen Dosisgruppe war das Lumen der proximalen Tubuli verengt und enthielt amorphes Material. Hydropische Degenerationen wurden in einigen proximalen und distalen Tubuli beobachtet. Die Na⁺-K⁺-ATPase-Aktivität war statistisch signifikant reduziert. Die Urin-Kinase I- und II-Aktivitäten waren ab 10 mg/l statistisch signifikant erhöht und der Kaliumgehalt statistisch signifikant erniedrigt. Ohne Befund waren die Kreatinin-, Gesamtstickstoff-, Protein- und Natrium-Ausscheidung im Urin. Bei allen exponierten Tieren war der Blutdruck statistisch signifikant erhöht und die Herzfrequenz unverändert (Boscolo et al. 1994).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.4 Intraperitoneale Aufnahme

Je 17 männliche Ratten (k. A. zum Stamm) erhielten eine intraperitoneale Injektion von 0 oder 3 mg **Natriummetavanadat**/kg KG und Tag (0 oder 1,25 mg Vanadium/kg KG und Tag) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Natriummetavanadat war in Kochsalzlösung gelöst und die Kontrolltiere erhielten nur Kochsalzlösung. Es traten

keine Veränderung des Körpergewichtes oder des Gehirngewichtes auf. Einen Tag nach der letzten Gabe wurde eine statistisch signifikant reduzierte lokomotorische Aktivität, verminderte Körperpflege sowie Piloarrektion beobachtet. In einigen Gehirnarealen nahm die Myelinfaserdichte ab. Im Hippocampus und Cerebellum zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Lipidperoxidation sowie eine durch Vanadium vermittelte Bildung freier Radikale (García et al. 2004, 2005).

Eine intraperitoneale Injektion von 0, 3 oder 7,2 mg **Natriummetavanadat**/kg KG (0, 1,25 oder 3 mg Vanadium/kg KG und Tag) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen an je 20 männlichen Wistar-Ratten führte in der höchsten Dosisgruppe im Cerebellum zu statistisch signifikant erhöhten OH-Radikalen, jedoch nicht im Hippocampus. Im Cerebellum und im Hippocampus traten keine erhöhten Aktivitäten der Cu-Zn-SOD und der Katalase auf, jedoch wurde ein reduziertes GSH/GSSG-Verhältnis beobachtet (Cuesta et al. 2011).

Je zwölf männliche BALB/c-Mäuse erhielten intraperitoneal 0 oder 3 mg **Natriummetavanadat**/kg KG und Tag (0 oder 1,25 mg Vanadium/kg KG und Tag) an sieben aufeinanderfolgenden Tagen. Bei den behandelten Mäusen wurden verminderte Gedächtnisleistung, eingeschränktes lokomotorisches Verhalten und gestörte Koordination festgestellt. Im Hippocampus wurden verminderte Aktivitäten der SOD und der Katalase sowie erhöhte Malondialdehyd- und H₂O₂-Gehalte beobachtet (Adebiyi et al. 2018).

Je zwölf männliche BALB/c-Mäuse erhielten intraperitoneal 0 oder 3 mg **Natriummetavanadat**/kg KG und Tag (0 oder 1,25 mg Vanadium/kg KG und Tag) dreimal pro Woche über einen Zeitraum von 3, 6, 9 oder 12 Monaten. Im Morris-Wasserlabyrinth-Test zeigten sich bereits nach drei Monaten verminderte Gedächtnisleistungen. Einschränkungen der Lernfähigkeit sowie motorischer Fähigkeiten im „forelimb grip strength test“ wurden nicht beobachtet (Folarin et al. 2016).

Je zwölf männlichen BALB/c-Mäusen wurde intraperitoneal 0 oder 3 mg **Natriummetavanadat**/kg KG und Tag (0 oder 1,25 mg Vanadium/kg KG und Tag) dreimal pro Woche über einen Zeitraum von 18 Monaten appliziert. Eine weitere Gruppe erhielt über einen Zeitraum von drei Monaten 3 mg/kg KG und Tag, dreimal pro Woche, intraperitoneal und wurde 15 Monate lang nachbeobachtet. Die Vanadiumkonzentration im Bulbus olfactorius, im Gehirnstamm und Cerebellum erhöhte sich mit der Zeit, auch in der Nachbeobachtungsgruppe waren 15 Monate nach der letzten Gabe noch erhöhte Vanadiumkonzentrationen sichtbar. In der Gruppe der 18 Monate lang exponierten Tiere zeigten sich morphologische Veränderungen im Frontallappen sowie Zelldegenerationen und Zelltod im Hippocampus und im Cerebellum. Bei höherem Alter der Tiere war die signifikante neuropathologische Veränderung auch in der Nachbeobachtungsgruppe eine Mikrogliose, während sich die vorher beobachtete progressive Astrogliose abschwächte (Folarin et al. 2017).

In einer Nachfolgestudie zeigten sich unter den bei Folarin et al. (2017) dargestellten Versuchsbedingungen im Gehirn der Mäuse statistisch signifikant erhöhte Konzentrationen an Malondialdehyd, als Marker für Lipidperoxidation, Wasserstoffperoxid und Stickstoffmonoxid ab dem sechsten Monat der Exposition. Diese Effekte verstärkten sich mit der Zeit (bis 18 Monate). Wurde die Vanadiumgabe nach drei Monaten gestoppt, waren die Effekte reversibel (Folarin et al. 2018). Die von den Autoren berichtete Abnahme der Aktivitäten von SOD, GSH-Peroxidase, GSH-S-Transferase und GSH nach sechs Monaten sind aufgrund der großen Schwankungen der Kontrollwerte nicht eindeutig belegt.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Bei gegen **Divanadiumpentoxid**-Staub exponierten Tieren kam es zu Entzündungen der Augenbindehaut und der Schleimhaut von Nase, Rachen, Luftröhre, Bronchien und Lunge (Greim 2006; NTP 2002). Informationen zu anderen Vanadiumverbindungen liegen nicht vor.

5.3.1 Haut

Nach OECD-Prüfrichtlinie 404 waren **Ammoniummetavanadat** und **Divanadylpyrophosphat** (dieser Stoff ist bei der ECHA unter der CAS-Nummer 65232-89-5 geführt, die angegebene CAS-Nummer gehört jedoch zu Vanadiumhydroxidoxidphosphat (Vanadylphosphat) unbestimmter Zusammensetzung (IFA 2022)) nicht hautreizend an der

Kaninchenhaut (ECHA 2021 a, d). Nicht angeteigtes pulverförmiges Vanadylpyrophosphat (**Divanadylpyrophosphat**) führte ebenfalls zu keinen Reaktionen an der Haut von drei Kaninchen. Die Haut der Tiere war bis 24 bzw. 72 Stunden nach der Behandlung schwarz gefärbt. Laut REACH-Dossier hatte die Färbung jedoch keinen Einfluss auf die Ableseung der Hautreaktionen (ECHA 2021 g).

Im EpiSkinTM-Test in Anlehnung an die OECD-Prüfrichtlinie 439 von 2019 waren **Vanadium-Metallpulver**, **Natriummetavanadat**, **Ammoniumtrivanadiumoctaoxid**, **Divanadiumtrioxid** und **Divanadiumpentoxid** nicht hautreizend (ECHA 2021 c, e, 2022 a, f). **Vanadylsulfat-Pentahydrat** hingegen führte mit dieser Testmethode zu Reizeffekten. Das negative Ergebnis einer In-vitro-Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 435 zur hautätzenden Wirkung („in vitro membrane barrier test method for skin corrosion“) mit nicht angeteigter Substanz wurde als nicht geeignet angesehen, um die ätzende Wirkung in wässriger Lösung abzubilden (ECHA 2022 h). **Vanadiumoxalatkomplexe**, aufgetragen in kristalliner Form, besaßen in diesem Test kein hautätzendes Potenzial (ECHA 2021 f), während sich **Divanadiumtrisulfat** in Pulverform als ätzend erwies (ECHA 2022 b).

Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften (HCl-Bildung) und den Erfahrungen aus der Praxis wurden keine Studien zur Hautreizwirkung von **Vanadyltrichlorid** durchgeführt. Die Substanz wurde von den REACH-Registranten laut CLP-Verordnung (Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures) als ätzend an der Haut eingestuft (ECHA 2022 i). Dasselbe gilt für **Vanadiumtrichlorid** (ECHA 2018).

5.3.2 Auge

Nach OECD-Prüfrichtlinie 405 wurde drei männlichen Himalaya-Kaninchen 100 mg **Divanadiumpentoxid** in den Konjunktivalsack eines Auges appliziert. Das jeweils unbehandelte Auge der Tiere diente als Kontrolle. Eine Stunde nach der Gabe wurde das behandelte Auge gespült. Alle drei Tiere zeigten Trübungen der Cornea (Index ≤ 3 von max. 4), Reizwirkungen an der Iris (Index $\leq 1,5$ (1/3) bzw. $\geq 1,5$ (2/3) von max. 3), Bindehautrötungen (Index 3 (2/3) von max. 3) und -schwellungen (Index 2 (3/3) von max. 4). Da die Stärke der Effekte mit zunehmender Beobachtungsdauer zunahm, wurde der Versuch nach 72 Stunden beendet. Basierend auf den GHS-Kriterien wurde Divanadiumpentoxid als schwer reizend bewertet und in die Kategorie 1 (irreversible Effekte auf das Auge) eingeordnet (ECHA 2022 a). **Ammoniumtrivanadiumoctaoxid** bewirkte schwere Augenschäden bei den behandelten Tieren, weshalb die Studie nach fünf Tagen beendet wurde. Die Einordnung erfolgte ebenfalls in die Kategorie 1 (irreversible Effekte auf das Auge) (ECHA 2021 b). Auch **Divanadylpyrophosphat** (siehe oben) führte in einer Studie mit sechs Kaninchen zu schweren Augenschädigungen, die nicht innerhalb von 28 Tagen reversibel waren (ECHA 2021 d). In einer zweiten Studie gemäß OECD-Prüfrichtlinie 405 wurde der Stoff, im ECHA-Dossier als Vanadylpyrophosphat geführt, als augenreizend eingestuft (ECHA 2021 g).

Nach OECD-Prüfrichtlinie 437 mit dem Trübungs- und Durchlässigkeitstest an der Rinderhornhaut (BCOP-Test, „bovine cornea opacity and permeability“) wurde die Cornea von drei Rindern mit 750 μ l einer 20%igen **Ammoniummetavanadat-** bzw. **Natriummetavanadat-**Suspension in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für 240 Minuten behandelt. Beide Stoffe waren nicht ätzend oder stark reizend am Rinderauge. Die im Anschluss daran nach OECD-Prüfrichtlinie 405 durchgeführten Augenreiztests an jeweils drei Kaninchen ergaben als reversible Effekte Trübungen der Cornea sowie Rötungen und Schwellungen der Bindehaut mit einer Bewertung als reizend am Auge (Kategorie 2 nach GHS) (ECHA 2021 a, e). **Vanadiumoxalatkomplexe** hingegen hatten in dem In-vitro-Test an der Rinderhornhaut eine ätzende bzw. starke reizende Wirkung (ECHA 2021 f).

Auch **Divanadiumtrioxid** wurde anhand der Studien gemäß OECD-Prüfrichtlinie 405 als augenreizend eingestuft. **Vanadium-Metallpulver** wurde als nicht augenreizend bewertet (ECHA 2021 c, 2022 f). Anhand eines BCOP-Tests nach OECD-Prüfrichtlinie 437 würde **Vanadylsulfat-Pentahydrat** nicht als ätzend oder schwer augenreizend klassifiziert werden. In wässriger Lösung hingegen erfüllt der Stoff aufgrund des pH-Wertes von < 2 die Voraussetzungen für die Klassifizierung als schwer augenschädigend (ECHA 2022 h). Aufgrund der physiko-chemischen Eigenschaften (Säurebildung) und den Erfahrungen aus der Praxis wurden keine Studien zur Haut- und Augenreizwirkung von **Vanadyltrichlorid** durchgeführt. Die Substanz wurde von den REACH-Registranten laut CLP-Verordnung als schwer augenschädigend eingestuft (ECHA 2022 i). Dasselbe gilt für **Vanadiumtrichlorid** (ECHA 2018).

In [Tabelle 10](#) ist eine Übersicht über die Ergebnisse aus den oben erläuterten Untersuchungen zusammengefasst.

Tab. 10 Ergebnisse von Studien zur Reizwirkung an Haut und Auge von verschiedenen Vanadiumverbindungen

Verbindung	Physiko-chemische Eigenschaften	Ergebnisse aus Studien nach OECD-Prüfrichtlinie 404, 435, 439, 405, 437
Vanadium V		in vitro: nicht hautreizend in vivo: nicht augenreizend
Ammoniummetavanadat NH ₄ VO ₃		in vivo: nicht hautreizend in vitro: nicht ätzend/stark reizend am Auge in vivo: augenreizend
Ammoniumtrivanadiumoctaoxid NH ₄ V ₃ O ₈		in vitro: nicht hautreizend in vivo: irreversible Augenschäden
Natriummetavanadat NaVO ₃		in vitro: nicht hautreizend in vitro: nicht ätzend/stark reizend am Auge in vivo: augenreizend
Divanadiumtrioxid V ₂ O ₃		in vitro: nicht hautreizend in vivo: augenreizend
Divanadiumpentoxid V ₂ O ₅		in vitro: nicht hautreizend in vivo: schwer augenreizend
Divanadylpyrophosphat (VO) ₂ P ₂ O ₇		in vivo: nicht hautreizend in vivo: augenreizend bzw. schwer augenreizend
Vanadyltrichlorid VOCl ₃	HCl-Bildung in wässriger Lösung: ätzend	n. d.
Vanadiumtrichlorid VCl ₃	HCl-Bildung in wässriger Lösung: ätzend	n. d.
Vanadylsulfat-Pentahydrat VOSO ₄ × 5 H ₂ O	Säurebildung in wässriger Lösung: schwer augenschädigend	in vitro: hautreizend
Divanadiumtrisulfat V ₂ (SO ₄) ₃		in vitro: ätzend an der Haut
Vanadiumoxalatkomplexe VO(C ₂ O ₄)		in vitro: nicht ätzend an der Haut in vitro: ätzend / stark reizend am Auge

n. d.: nicht durchgeführt

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 mit **Divanadiumtrioxid** an zehn weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen erfolgte eine intradermale Induktion mit einer 0,01%igen wässrigen Lösung und eine topische Induktion mit einer 50%igen wässrigen Suspension. Sowohl 24 als auch 48 Stunden nach der Provokation mit einer 25%igen wässrigen Suspension zeigte keines der Tiere eine positive Reaktion (ECHA 2021 c).

In den REACH-Dossiers wird zu Vanadium sowie zu verschiedenen Vanadiumverbindungen (z.B. Ammoniumtrioxovanadat, Ammoniumtrivanadiumoctaoxid, Divanadiumpentoxid, Kaliummetavanadat) ein Maximierungstest mit **Vanadylsulfat-Pentahydrat** aufgeführt. Nach OECD-Prüfrichtlinie 406 erfolgte an zehn männlichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen nach intradermaler Induktion mit einer 0,01%igen wässrigen Lösung und einer topischen Induktion mit einer 10%igen wässrigen Lösung eine Provokation mit einer 0,5%igen wässrigen Lösung. Keines der Tiere zeigte nach 24 bzw. 48 Stunden eine positive Reaktion (ECHA 2022 f).

Ein Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 mit Vanadylpyrophosphat (**Divanadylpyrophosphat**, zur Identität siehe [Abschnitt 5.3.1](#)) lieferte ein positives Testergebnis. Die Induktion an 20 Dunkin-Hartley-Meerschweinchen

erfolgte durch intradermale Injektion einer 0,5%igen (G/V) Testzubereitung und anschließender epikutaner Applikation einer 50%igen (G/V) Testzubereitung in Paraffinöl. Die Provokation erfolgte mit einer 10- und 50%igen Testzubereitung, wobei die 50%ige Zubereitung bei acht von 20 getesteten Tieren eine positive Reaktion nach 24 und 48 Stunden bewirkte. Insgesamt reagierten offenbar zu einem der Zeitpunkte elf der behandelten Tiere, aber keines der 20 Kontrolltiere auf die 50%ige Zubereitung, während weder die Kontrolltiere noch die vorbehandelten Tiere auf die 10%ige Zubereitung reagierten (ECHA 2021 g). Es ist unklar, ob die Reaktionen bei den behandelten Tieren möglicherweise auf Verunreinigungen zurückzuführen sind. Weiterhin ist das Ergebnis wegen der gewählten hohen Auslösekonzentration nicht zur Bewertung der sensibilisierenden Wirkung verwendbar.

Ein weiterer Maximierungstest mit **Divanadylpyrophosphat** (zur Identität siehe [Abschnitt 5.3.1](#)) führte zu einem positiven Testergebnis. Die Induktion an 20 Dunkin-Hartley-Meerschweinchen erfolgte durch intradermale Injektion einer 0,5%igen (G/V) Testzubereitung und anschließender epikutaner Auftragung von 0,6 ml einer 30%igen (G/V) Testzubereitung in Wasser. Die Provokation erfolgte mit jeweils 0,03 ml einer 5%- und 30%igen Testzubereitung. Von den 20 FCA-vorbehandelten Kontrolltieren reagierten nach 24 und 48 Stunden zwei bzw. eines positiv auf die 30%ige Testsubstanz, jedoch keines auf die 5%ige Testsubstanz. Von den zuvor behandelten Tieren reagierten jeweils zehn (24 Stunden) und fünf (48 Stunden) von 20 Tieren positiv auf die 30%ige Testzubereitung. Insgesamt reagierten zu einem der Zeitpunkte zwölf der behandelten Tiere und drei der 20 Kontrolltiere auf die 30%ige Zubereitung. Die 5%ige Testzubereitung führte nach 24 Stunden bei drei von 20 Tieren zu einer positiven Reaktion, während nach 48 Stunden keines der Tiere eine positive Reaktion zeigte (ECHA 2021 d). Es ist unklar, ob Reaktionen bei behandelten Tieren möglicherweise auf Verunreinigungen zurückzuführen sind. Weiterhin ist das Ergebnis wegen der gewählten hohen Auslösekonzentration und der Reaktion der Kontrolltiere auf Basis der vorliegenden Informationen nicht zur Bewertung der sensibilisierenden Wirkung verwendbar.

In einer Publikation wurde für einen nicht Prüfrichtlinien-konformen Test mit **Vanadylsulfat** an Meerschweinchen mit einmaliger intradermaler oder wiederholter offener Applikation ein positives Ergebnis angegeben (Roshchin et al. 1982). Wegen des sehr ungewöhnlichen Studiendesigns sowie der fehlenden bzw. weitgehend fehlenden Angaben in der Dokumentation werden diese Befunde nicht zur Bewertung herangezogen.

Ein weiterer Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 mit **Natriummetavanadat** wurde an zehn Dunkin-Hartley-Meerschweinchen durchgeführt. Die intradermale Induktion erfolgte mit einer 0,01%igen wässrigen Lösung, die topische Induktion mit einer 1%igen wässrigen Lösung. Auch hier wurde 24 und 48 Stunden nach der Provokation mit einer 0,05%igen wässrigen Lösung bei keinem der Tiere eine positive Reaktion beobachtet (ECHA 2021 e). Dieser Test ist auch in Registrierungs dossiers für weitere Vanadiumverbindungen aufgeführt (Vanadium, Ammoniumtrioxovanadat, Ammoniumtrivanadiumoctaoxid, Divanadiumpentoxid, Kaliummetavanadat).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

In einer bereits im Nachtrag aus dem Jahr 2006 (Greim 2006) zitierten Studie mit Affen wurden Veränderungen der Lungenreaktivität nach wiederholter **Divanadiumpentoxid**-Staubinhalation untersucht. Die subchronische Exposition führte nicht zu einem Anstieg der Lungenreaktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Testergebnisse von zytologischen und immunologischen Untersuchungen sowie Hauttests lieferten keine Hinweise auf eine allergische Reaktion (Knecht et al. 1992).

Es liegen keine weiteren Untersuchungen zur atemwegssensibilisierenden Wirkung vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Für Vanadium und seine anorganischen Verbindungen liegen keine Generationenstudien vor.

Oral verabreichtes **Ammoniummetavanadat** beeinträchtigte bei männlichen und weiblichen Mäusen die Fertilität. Spermenschädigungen wurden bei Mäusen beobachtet, die **Natriummetavanadat** erhalten hatten (Greim 2006).

In den nachfolgend beschriebenen Studien wurden männliche CD1-Mäuse über einen Zeitraum von zwölf Wochen zweimal pro Woche für je eine Stunde gegen 0 oder eine vernebelte 0,02 M Suspension von **Divanadiumpentoxid** (ca. 1,4 mg/m³; 0,8 mg V/m³) ganzkörperexponiert. Diese Expositionsbedingungen wurden damit begründet, dass die Halbwertszeit von Vanadium 48 Stunden im Blut beträgt. Durch die Ganzkörperexposition ist wahrscheinlich auch eine orale Aufnahme der Substanz durch die Fellpflege erfolgt.

Die 60 behandelten Tiere, es wurden je fünf Tiere pro Woche und drei Kontrolltiere pro Woche untersucht, entwickelten Nekrosen in Spermatogonien, Spermatozyten und Sertolizellen. Die Vanadiumkonzentrationen in den Testes blieben nach einer Woche stabil und lagen bei 1,63 ± 0,15 µg/g Trockengewicht im Vergleich zu 0,05 ± 0,02 µg/g bei den Kontrolltieren (Fortoul et al. 2007).

Um die Auswirkungen von Vanadium auf die männlichen Reproduktionsorgane zu untersuchen, wurden männliche CD-1-Mäuse nach oben angegebenem Schema exponiert. Untersuchungen fanden wöchentlich statt. Die Tiere wiesen immunhistochemische Veränderungen in Form von Aktin-Abnahmen in testikulären Zellen ab der dritten Woche der Exposition auf. Dieser Effekt war statistisch signifikant und expositions- und zeitabhängig. Laut Autoren könnte dieser Effekt die expositionsbedingte eingeschränkte Fertilität erklären (Rodríguez-Lara et al. 2016 b).

Zur Untersuchung der Spermatogenese wurde in einer weiteren Studie der Gehalt an Connexin 43 in den Samenleitern bestimmt. Es ergab sich eine Umverteilung und ein reduzierter Gehalt von Connexin 43 in den Membranen. Zudem zeigte die histologische Untersuchung schwere Zellschäden an den Epithelien der Samenleiter (Bizarro-Nevarés et al. 2016).

Die 60-tägige orale Gabe (vermutlich per Schlundsonde) von 100 mg **Vanadylsulfat**/kg KG und Tag (31,25 mg V/kg KG und Tag) führte bei männlichen Wistar-Ratten (je sieben pro Gruppe) zu verminderten relativen Gewichten von Hoden und Nebenhoden, Samenbläschen und Prostata. Die behandelten Tiere zeigten im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Körpergewichtszunahme, stattdessen eine nicht statistisch signifikante Abnahme des Körpergewichtes. Die Anzahl und Motilität der Spermien in den Nebenhoden waren im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant reduziert. Die histopathologische Untersuchung erbrachte Atrophie von Hodenkanälchen sowie verringerte Durchmesser von Hodenkanälchen und Leydigzellnuklei. Der Gehalt an Protein und Sialinsäure in Hoden und Hodenkanälchen war verringert, der von Cholesterin in den Hoden erhöht und der von Fruktose in den Samenbläschen verringert. Nach Verpaarung mit jeweils zwei weiblichen Tieren während der letzten fünf Behandlungstage wurden 50 % trächtig (5/10, Kontrolle 10/10) und die Wurfgröße war reduziert. Diese Studie zeigt, dass Vanadylsulfat in hohen Dosierungen die Fertilität beeinträchtigt (Jain et al. 2007).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Sowohl die Blut-Hirn- als auch die Plazentaschranke können von Vanadiumverbindungen (gezeigt für vier- und fünfwertige Verbindungen) passiert werden (siehe [Abschnitt 2.2.1](#) und [Abschnitt 3.1.2](#)). Bei Mäusen führte die Schlundsondengabe von Vanadylsulfat-Pentahydrat zu einem signifikanten Anstieg der Vanadiumkonzentrationen in der Plazenta und in geringerem Maße im Fetus (Paternain et al. 1990).

5.5.2.1 Prä- und postnatale Entwicklungstoxizität

Es liegen einige Studien zur Entwicklungstoxizität vor. Die bewertungsrelevanten Studien sind in [Tabelle 11](#) dargestellt. Weitere finden sich bei Greim (2006).

Tab. 11 Bewertungsrelevante Entwicklungstoxizitätsstudien mit Verabreichung von anorganischen Vanadiumverbindungen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 20 ♀, 20 ♂	60 d vor Verpaarung (♂), 2 Wo vor Verpaarung, während Verpaarung (♀) bis GD 14 bzw. bis zum PND 21 (♀), Expositionsdauer: ♂: 6 Wo, ♀: 6 bzw. 10 Wo, 0, 5, 10, 20 mg NaVO ₃ /kg KG u. d (0; 2,1; 4,2; 8,4 mg V/kg KG u. d), Schlundsonde, Reinheit 99%, etwa die Hälfte der Tiere Untersuchung GD 14 bzw. PND 21	8,4 mg V/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität; 4,2 mg V/kg KG: NOAEL perinatale Toxizität; bei 8,4 mg V/kg KG: <u>Feten, Nachkommen</u> : Zahl der Würfe ↓ (14, 14, 12, 8 Würfe/Gruppe), KG und Körperlänge ↓ am PND 1, 4 und 21, keine weiteren Effekte auf die Wurfparameter	Domingo et al. 1986
Ratte, Sprague Dawley, 20 ♀	GD 6–14, 0, 5, 10, 20 mg NaVO ₃ /kg KG u. d (0; 2,1; 4,2; 8,4 mg V/kg KG u. d), Schlundsonde, Reinheit: analysenrein, Vehikel: destilliertes Wasser, Untersuchung GD 20	Maternaltoxizität: vgl. Domingo et al. (1986), gleiche Arbeitsgruppe, gleicher Rattenstamm 4,2 mg V/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität, Resorptionen ↑, aber Resorptionsrate nicht verändert; bei 8,4 mg V/kg KG: <u>Feten</u> : Zahl der Würfe ↓ (14, 14, 12, 8 Würfe/Gruppe), 2 Feten mit Hydrocephalus (2%; 0 in den anderen Gruppen, aber gleichzeitig erniedrigte Wurfgröße), Hämorrhagien im Gesichtsbereich ↑; Hämorrhagien in anderen Bereichen nicht dosisabhängig ↑ (kein spezifischer entwicklungstoxischer Effekt), keine weiteren auffälligen Befunde bei: Anzahl Corpora lutea u. Implantationen, Feten-KG und -Länge, Geschlechterverhältnis, Resorptionsrate, Anzahl lebender und toter Feten, keine Teratogenität	Paternain et al. 1987
Maus, Swiss, 20 ♀	GD 6–15, 0; 37,5; 75; 150 mg VOSO ₄ × 5 H ₂ O/kg KG u. d (0; 7,6; 15,1; 30,2 mg V/kg KG u. d), Schlundsonde, Reinheit k. A., Vehikel: destilliertes Wasser, Untersuchung GD 18, OECD-TG 414	Kein NOAEL für Maternaltoxizität, Entwicklungstoxizität 7,6 mg V/kg KG: <u>Muttertiere</u> : 2 Tiere verendet (vermutlich Applikationsfehler); ab 7,6 mg V/kg KG: KG-Zunahme ↓ (GD 6–15, GD 0–18), KG ↓ um 20 %, gravidus-Uterus-Gew. ↓, <u>Feten</u> : Zahl der frühen Resorptionen/Wurf ↑, KG ↓, Kopf-Steiß-Länge ↓, Gesamtzahl an externen Defekten und an Ossifikationsverzögerungen insgesamt ↑ pro Feten und auch pro Wurf; 15,1 mg V/kg KG: <u>Muttertiere</u> : absolutes Leber- und Nieren-Gew. ↓; 30,2 mg V/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG ↓ um 25 %, Plazenta-Gew. ↓, <u>Feten</u> : Gesamtzahl an externen Defekten (Gaumenspalte, Mikrognathie) und an Ossifikationsverzögerungen insgesamt ↑ pro Feten und auch pro Wurf dosisabhängige Zunahme der Vanadiumkonzentration in Leber, Nieren, Plazenta und Milz der Muttertiere und in den Feten	Paternain et al. 1990
Maus, Swiss, 20 ♀	GD 6–15, 0; 7,5; 15; 30; 60 mg Na ₃ VO ₄ /kg KG u. d (0; 2,1; 4,2; 8,3; 16,6 mg V/kg KG u. d), Schlundsonde, Reinheit k. A., Vehikel: destilliertes Wasser, Untersuchung GD 18	2,1 mg V/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität; 4,2 mg V/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität; ab 4,2 mg V/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Futterraufnahme ↓ GD 0–18; 8,3 mg V/kg KG: <u>Muttertiere</u> : 4/18 verendet; ab 8,3 mg V/kg KG: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme um 20 % ↓ von GD 6–15, <u>Feten</u> : Ossifikationsverzögerungen bei Kreuzbeinwirbel, Finger- und Zehenendgliedern, keine Embryoletalität und Teratogenität; 16,6 mg V/kg KG: <u>Muttertiere</u> : 17/19 verendet, keine weiteren Untersuchungen vorgenommen	Sanchez et al. 1991

Tab. 11 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
prä- u. postnatale Exposition, postnatale Untersuchung			
Ratte, Sprague Dawley, mind. 14 ♀	GD 0–PND 21, 0, 75 mg V/kg Futter, gegeben als NaVO ₃ (ca. 0, 9 mg V/kg KG u. d ^{a)}), Reinheit k. A., Untersuchung: PND 21	9 mg V/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Futtermittelaufnahme während der Gestation ↓, KG-Zunahme während Gestation ↓ (109 g, Kontrolle: 135 g), <u>Nachkommen</u> : Überlebensrate während der Laktation ↓, KG-Zunahme während Laktation ↓ (PND 20 um 34 % zur Kontrolle), Durchfall und Lethargie ↑, rel. Leber-, Gehirn- und Hoden-Gew. ↑	Elfant und Keen 1987

^{a)} Umrechnungsfaktor 0,12 (subakut) nach EFSA (2012)

GD: Gestationstag; k. w. A.: keine weiteren Angaben; Mo: Monat; PND: Postnataltag

Nach oraler Gabe treten bei Ratten bei 8,4 mg Vanadium/kg KG und Tag, eingesetzt als **Natriummetavanadat**, eine erniedrigte Wurfzahl pro Gruppe sowie bei Feten ein erniedrigtes Körpergewicht auf (Domingo et al. 1986; HSE 2002; WHO 2001). Bei Mäusen kommt es nach oraler Gabe von **Vanadylsulfat-Pentahydrat** ab 7,6 mg Vanadium/kg KG und Tag bei den Feten zu einem reduzierten Körpergewicht, einer reduzierten Kopf-Steiß-Länge sowie einer erhöhten Gesamtzahl von externen Defekten und Ossifikationsverzögerungen (Paternain et al. 1990). **Natriumorthovanadat** führt bei der gleichen Spezies ab 8,3 mg Vanadium/kg KG und Tag bei den Feten zu Ossifikationsverzögerungen an Kreuzbeinwirbeln, Finger- und Zehenendgliedern (Sanchez et al. 1991). Die Behandlung der Muttertiere (Sprague-Dawley-Ratten) führte nach Gabe von 500 mg Natriummetavanadat/l Trinkwasser (entspricht ca. 22,4 mg V/kg KG und Tag) zu erhöhter Mortalität unter den Muttertieren und Feten am Ende der Gestation (GD22) sowie bei den Nachkommen während der Laktation. Bei niedrigeren Konzentrationen von Natriummetavanadat wurden keine Effekte beschrieben, ebenso nicht mit Vanadylsulfat (k. w. A.; NTP 2023).

Bei Mäusen kam es nach intraperitonealer Verabreichung von **Natriummetavanadat** vom 6. bis zum 15. Gestationstag ab 0,8 mg Vanadium/kg KG und Tag zu erhöhter Embryoletalität und erniedrigtem Körpergewicht. Es ergab sich ein NOAEL von 0,4 mg Vanadium/kg KG und Tag (Gómez et al. 1992). Die intraperitoneale Gabe ist als Worst Case anzusehen wegen der 100%igen Resorption.

5.5.2.2 Entwicklungsneurotoxizität

Vanadium führte bei neugeborenen/juvenilen Ratten zu einer Störung der Myelinisierung sowie zu Beeinträchtigungen der motorischen Funktion. In-vitro- und In-vivo-Experimente an Sprague-Dawley-Ratten zeigten, dass die Oligodendrozytenvorläuferzellen empfindlicher gegen Vanadium sind als Astrozyten oder reife Oligodendrozyten (Todorich et al. 2011). Eine weitere Studie an Ratten mit Exposition drei Tage vor der Geburt bis zum 100. Postnataltag hatte ein beeinträchtigtes Arbeitsgedächtnis im Alter von vier Wochen zur Folge (Poggioli et al. 2001). Diese Studien sind ausführlich in [Tabelle 12](#) dargestellt.

Tab. 12 Entwicklungsneurotoxizitätsstudien mit Verabreichung von anorganischen Vanadiumverbindungen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
postnatale Untersuchung			
Ratte, Wistar, 5 ♀ Muttertiere, je 20 Nachkommen (je 10 ♂, 10 ♀)	3 d vor Geburt–PND 100, 0, 300 mg VOSO ₄ /l Trinkwasser (0, 10 mg V/kg KG u. d) u. jeweils 5000 mg NaCl/l bzw. Kontrollgruppe ohne Vanadium u. ohne NaCl, Untersuchung der Nachkommen: Alter 1 Mo: lokomotorische Aktivität, Open-Field-Test	10 mg V/kg KG: <u>Nachkommen</u> : Anzahl lebender Tiere beim Absetzen ↓, KG beim Absetzen ↓, ♂: Trinkwasseraufnahme ↑, Open-Field-Test: Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt („reduced outer ambulation“), Anzahl an Aufrichtungen reduziert, Fellpflegeverhalten reduziert, verstärkte Defäkation; keine auffälligen Befunde: lokomotorische Aktivität; k. A. zur Maternaltoxizität, geringe Tierzahl, kein NOAEL ableitbar, da nur eine Dosis, nicht zur Bewertung geeignet	Poggioli et al. 2001

Tab. 12 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 5 Nachkommen (k. w. A.)	PND 1–PND 15, Behandlung der Nachkommen 0, 3 mg NaVO ₃ /kg KG u. d (1,25 mg V/ kg KG u. d), i.p., Vehikel: Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung, Untersuchung der Nachkommen: PND 15: Rotarod, Immunhistologie	1,25 mg V/kg KG: Nachkommen: Rotarod-Test: Beeinträchtigung der motorischen Funktion, Corpus callosum: Anzahl der NG2-pos. Oligodendrozytenvorläuferzellen ↓ sowie Anzahl ↑ u. extensive Verzweigungen der Astrozyten (d. h. zytotoxisch für Oligodendrozyten, Stimulierung der Astrogliose); Hypomyelinisierung; kein NOAEL ableitbar, da nur eine Dosis; In-vitro-Experimente: Oligodendrozytenvorläuferzellen empfindlicher gegen Vanadium als Astrozyten od. reife Oligodendrozyten; Oligodendrozytenvorläuferzellen: ROS-Generierung ↑, AnnexinV-Labeling ↑ (Anzeichen für Apoptose), Mechanismus: Hinweise auf Beeinträchtigung der Eisenassimilation in Oligodendrozyten; kein NOAEL ableitbar, da nur eine Dosis	Todorich et al. 2011

NG2: Antikörper der Oligodendrozytenvorläuferzellen markiert; PND: Postnataltag; ROS: reaktive Sauerstoffspezies

5.5.2.3 Exposition über die Muttermilch

Wistar-Ratten wurden vom 10. bis zum 21. Postnataltag über die Muttermilch der intraperitoneal Vanadium-exponierten Muttertiere (vier Tiere/Gruppe; 0, 3 mg **Natriummetavanadat**, entspricht 0; 1,25 mg Vanadium/kg KG und Tag, Vehikel: destilliertes Wasser) exponiert. Alle 48 Stunden wurden die Nachkommen untersucht („surface righting reflex“, negative Geotaxis, Hinterpfoten-Tests). Bei den Nachkommen zeigte sich eine verzögerte Augenöffnung und eine verminderte muskuläre Stärke. Der Open-Field-Test am 21. Postnataltag ergab eine verminderte Anzahl von Querungen, was ein Beleg für eine reduzierte lokomotorische Aktivität ist. Am 22. Postnataltag wurde im Corpus callosum und im Cerebellum histochemisch und immunhistochemisch eine verminderte Myelinisierung nachgewiesen. Ein NOAEL lässt sich nicht ableiten, da nur eine Dosis eingesetzt wurde (Soazo und Garcia 2007).

Bei neugeborenen/juvenilen CD1-Mäusen (PND 1 bis PND 15 bzw. PND 22) führte Vanadium über die Muttermilch von Vanadium-exponierten Muttertieren (3 mg **Natriummetavanadat**/kg KG und Tag; 1,25 mg Vanadium/kg KG und Tag, i.p.) zu Beeinträchtigungen der Oligodendrozytenreife sowie zu Astrozytenaktivierung und Demyelinisierung. Während der Laktation wiesen die behandelten Tiere an den meisten Untersuchungszeitpunkten eine Reduktion der lokomotorischen Aktivität und eine negative Geotaxis im Open-Field-Test auf (Mustapha et al. 2014). In einer weiteren Studie wurden Mäuse ebenfalls über die Muttermilch mit derselben Dosis vom 1. bis zum 21. Postnataltag exponiert. Anschließend erfolgte eine Weiterbehandlung der Tiere mit dieser Dosis, die dreimal pro Woche für drei Monate intraperitoneal verabreicht wurde. Am 90. Postnataltag wurden die Tiere untersucht. Hier zeigten sich im Gehirn im Bereich des Neocortex und des Hippocampus demyelinisierte Bereiche. Auch das Corpus callosum und weitere Bereiche waren von der Hypomyelinisierung betroffen. Zudem waren Mikroglia- und Astrozytenaktivierungen sowie Hinweise auf neuroentzündliche Prozesse festzustellen. Am 60. und am 89. Postnataltag wurden im Open-Field-Test lokomotorische Beeinträchtigungen festgestellt (Azeez et al. 2016).

5.5.2.4 Fazit

Die Daten zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit der Oligodendrozytenvorläuferzellen gegen Vanadium im Vergleich zu den reifen Oligodendrozyten in vitro und bei Ratten (Todorich et al. 2011). Während bei Ratten die Myelinisierung erst ab dem 10. Postnataltag beginnt (dauert bis zum 90. Postnataltag), fängt diese beim Menschen bereits in utero (135. Embryonaltag) an und setzt sich in der frühen Postnatalzeit fort (Semple et al. 2013; Zeiss 2021). Daher sind die bei neugeborenen/juvenilen Ratten festgestellten Effekte auf die In-utero-Exposition beim Menschen übertragbar. Die Oligodendrozytenvorläuferzellen sind über das ganze ZNS verteilt und repräsentieren einen Pool von migrierenden und proliferativen adulten Vorläuferzellen, die zu Oligodendrozyten differenzieren können (Kuhn et al. 2019). Die Störung der Oligodendrozyten geht bei neonatalen/juvenilen Ratten und Mäusen mit Effekten auf die Myelinisierung

und motorischen Beeinträchtigungen einher (Azeez et al. 2016; Mustapha et al. 2014; Soazo und Garcia 2007; Todorich et al. 2011). Aus den vorliegenden Studien lässt sich kein NOAEL für derartige Effekte ableiten. Vanadium-induzierte Effekte wie Demyelinisierungen und motorische Beeinträchtigungen können auch über die Muttermilch vermittelt werden (Azeez et al. 2016; Mustapha et al. 2014; Soazo und Garcia 2007).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die im Jahr 2006 bewerteten Studien ergeben folgendes Bild: Genmutationsuntersuchungen mit Bakterien und Säugerzellen zeigen überwiegend negative Ergebnisse. Bei Untersuchungen zu Schwesterchromatidaustausch und Chromosomenaberrationen wurden uneinheitliche Ergebnisse erhalten. Vanadiumverbindungen hemmen in vitro die Reparatur der durch UV-Licht oder Bleomycin hervorgerufenen DNA-Schäden, verursachen DNA-Strangbrüche (Comet-Assay) und Aneuploidien, nachgewiesen im Mikronukleustest (Greim 2006).

Daten, die nach 2006 publiziert oder nicht im Nachtrag (Greim 2006) aufgeführt worden sind, bestätigen diese Aussage:

Divanadiumpentoxid zeigte in den Stämmen TA97, TA98, TA100, TA102 und TA1535 von *Salmonella typhimurium* ohne (0,03–10 µg/Platte) und mit Zugabe (0,03–333 µg/Platte) metabolischer Aktivierungssysteme keine mutagene Aktivität. Die höchste Konzentration in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems war zytotoxisch (NTP 2002).

Natriummetavanadat und Vanadylsulfat waren negativ in den *Salmonella typhimurium*-Stämmen TA98, TA100 oder in *E. coli uvrA*(pKM101) sowohl in An- als auch Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems. Die getesteten Konzentrationen für Natriummetavanadat betragen für den Stamm TA98 0,5–100 µg/Platte (mit und ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems), für TA100 0,5–100 µg/Platte (ohne metabolische Aktivierung) bzw. 1–500 µg/Platte (mit metabolischer Aktivierung). Die höchste Konzentration war jeweils zytotoxisch. Bei *E. coli* wurden Konzentrationen von 40–6000 µg/Platte (mit und ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems) getestet. Bei Vanadylsulfat wurden bei den Stämmen TA98 und TA100 Konzentrationen von 0,4–100 µg/Platte eingesetzt, wobei die höchste bei TA98 zytotoxisch wirkte. Für *E. coli* lagen die Konzentrationen zwischen 4 und 6000 µg/Platte (NTP 2023).

In den humanen Zelllinien HepG2- und LS-174T wurden mit **Vanadiumtrichlorid** (1–1000 µM) keine vermehrten Phosphorylierungen des Histons H2AX (γH2AX) festgestellt und somit auch keine DNA-Schäden. Die Zelllinien sind repräsentativ für Leber bzw. Colon (Kopp et al. 2018). Die Phosphorylierung von H2AX geschieht im Zuge der DNA-Reparatur. Meist sind DNA-Doppelstrangbrüche der Auslöser, aber auch Einzelstrangbrüche, z. B. ausgelöst durch UV-Strahlung oder oxidativen Stress (Mishima 2017) und DNA-Schäden während der Proliferation oder der Apoptose können die Phosphorylierung von H2AX bewirken.

Natriummetavanadat führte in HepaRG-Zellen zu einer Abnahme von Phosphorylierungen des Histons H2AX (γH2AX) mit einer LOEC von 1,25 µM und zu einer Zunahme von DNA-Schäden (Test auf alkalische Entwindung) mit einer LOEC von 5 µM (Desaulniers et al. 2021).

Die Induktion von DNA-Strangbrüchen scheint zellspezifisch zu sein: Die Behandlung mit **Divanadiumpentoxid**, **Natriumorthovanadat** oder **Vanadylsulfat** führte bei Fibroblasten und Lymphozyten zu positiven Ergebnissen im Comet-Assay, bei nasalen Schleimhautepithelzellen und Leukozyten, die nach Inkubation von Gesamtblut isoliert wurden, hingegen zu negativen. HeLa-Zellen (kultivierte Krebszellen) reagierten empfindlicher als Lymphozyten (AGS 2015; ATSDR 2018).

Im Comet-Assay mit Humanleukozyten induzierten Vanadiumverbindungen in drei verschiedenen Oxidationsstufen (**Divanadiumtrioxid**, **Divanadiumtetraoxid**, **Divanadiumpentoxid**) unter stark alkalischen Bedingungen (pH-Wert 13) DNA-Einzelstrangbrüche, nach Behandlung mit Divanadiumtetraoxid bei pH-Wert 9 auch DNA-Doppelstrangbrüche (Rodríguez-Mercado et al. 2011). Im Gegensatz dazu wurden in primären Humanlymphozyten nur

durch **Divanadiumtetraoxid** Chromosomenaberrationen (visuelle Auswertung) induziert, nicht jedoch durch drei- und fünfwertige Vanadiumverbindungen (**Divanadiumtrioxid**, **Divanadiumpentoxid**). Alle drei Verbindungen wirkten zytotoxisch (Rodríguez-Mercado et al. 2010). Die verursachten DNA-Schäden waren reparierbar, wobei die Zellen nach **Divanadiumtetraoxid**-Behandlung länger benötigten, bis das DNA-Schadensausmaß wieder den Bereich der Kontrolle erlangt (120 Minuten im Vergleich zu 90 Minuten nach Behandlung mit **Divanadiumtrioxid** bzw. **Divanadiumpentoxid**). Die Autoren vermuten einen anderen Schädigungstyp durch **Divanadiumtetraoxid** (Rodríguez-Mercado et al. 2011).

Die 48-stündige Inkubation humaner Leukozyten mit bis zu 16 µg **Divanadiumtrioxid**/ml führte zu keiner Induktion von SCE, allerdings wurde ein statistisch signifikanter Anstieg an Zellen verzeichnet, die eine vorzeitige Trennung der Schwesterchromatiden aufwiesen. Ferner kam es zu einer Abnahme von Mitose- und Replikationsindex und zur Zunahme der mittleren Zellteilungszeit (AGT, „average generation time“). Die beiden letztgenannten sind Parameter für die Anzahl an Replikationen einer Zellpopulation und deren Dauer. Die Autoren vermuten eine Wirkung auf das Zentromer mit der Folge einer Aneuploidie (Mateos-Nava et al. 2017).

Mikronuklei wurden durch **Divanadiumpentoxid** in V79-Zellen und durch **Natriummetavanadat**, **Ammoniummetavanadat**, **Natriumorthovanadat** sowie **Vanadylsulfat** in Humanlymphozyten ab 0,5 µg Vanadium/ml induziert, wobei die Mikronuklei meist ein Zentromer enthielten (Greim 2006), somit auf Aneuploidie hinwiesen. Neuere Studien zeigten ebenfalls klastogene Eigenschaften von Divanadiumpentoxid, Divanadiumtrioxid und Vanadylsulfat in höheren Konzentrationen (k. w. A.; AGS 2015).

Die in vitro durchgeführten Genexpressionsuntersuchungen sind in [Abschnitt 2](#) beschrieben.

Fazit: Die neuen Ergebnisse untermauern die Bewertung von 2006 (Greim 2006), wonach die Genotoxizität von Vanadiumverbindungen wie bei anderen Metallverbindungen sowohl durch eine klastogene als auch durch eine aneugene Wirkung ausgelöst wird. Als positiv erwiesen sich die meisten Untersuchungen zu DNA-Strangbrüchen und Mikronuklei. Daher werden Vanadiumverbindungen als genotoxisch in vitro angesehen.

5.6.2 In vivo

Die Datenlage zur Genotoxizität im Jahr 2006 wurde in der Begründung wie folgt beschrieben: Die orale Gabe von **Vanadylsulfat** führte bei Mäusen zu einem Anstieg struktureller Chromosomenaberrationen sowie zu Aneuploidien. Nach einmaliger oraler Applikation von Vanadium(IV)- und -(V)-verbindungen wurden bei Mäusen Mikronuklei in polychromatischen Erythrozyten induziert. Auch bei wiederholter inhalativer, subkutaner oder intraperitonealer Gabe von **Divanadiumpentoxid** wurden Mikronuklei bei Mäusen nachgewiesen. Intraperitoneale Gabe von Divanadiumpentoxid verursachte bei Mäusen DNA-Strangbrüche im Hoden. Dominant-Letaltests an Mäusen nach intraperitonealer Gabe von Divanadiumpentoxid und nach oraler Verabreichung an Ratten von **Ammoniummetavanadat** waren positiv (Greim 2006).

Für die Bewertung der Genotoxizität und für die Entscheidung, ob es sich bei den beobachteten genotoxischen Effekten um Hochdosiseffekte handelt, sind in der [Tabelle 13](#) alle validen, bewertungsrelevanten Studien aufgeführt, auch die, die bereits in Greim (2006) dargestellt wurden.

Tab. 13 In-vivo-Studien zur Genotoxizität von anorganischen Vanadiumverbindungen

Testsystem	Exposition	Ergebnis	Zytotox./Anmerkungen	Literatur	
Somazellen					
SCE, Knochenmark	Maus, CD-1, je 4 ♂	einmalig, 0; 5,75; 11,5; 23 mg V ₂ O ₅ /kg KG (0; 3,2; 6,4; 12,8 mg V/kg KG), i.p. Untersuchung 24 h nach Behandlung Reinheit: 99,6%	-	Altamirano- Lozano et al. 1993	
DNA-Schäden (Comet-Assay, alkalisch), Leber, Niere, Lunge, Milz, Herz, Knochenmark	Maus, CD-1, je 4 ♂	s. o.	+ : Leber, Herz, Lunge, Knochenmark: ab 3,2 mg V/kg KG Niere: ab 6,4 mg V/kg KG Milz: 3,2; 12,8 mg V/kg KG	eingesetzte Dosen: 1/4, 1/2 bzw. LD ₅₀ akut, Viabilität: Leber dosisabh. ↓ (12,8 mg/kg KG: 44 %), übrige Organe ≥ 70 %	Altamirano- Lozano et al. 1999
DNA-Schäden (Comet-Assay, alkalisch), Milz, Knochenmark, peripheres Blut	Maus, CD-1, je 5 ♂	5 Wochen, 0; 0,75; 7,5; 75; 750; 1500 mg Na ₃ VO ₄ /l (0; 0,06; 0,57; 5,49; 20,8; 33 mg V/kg KG u. d), Trinkwasser Reinheit: > 90 %	+ : Milz: 33 mg V/kg KG - : Knochenmark NOAEL: 20,8 mg V/kg KG u. d	ab 20,8 mg/kg KG: KG-Entwicklung ↓, Trinkwasserverbrauch ↓, Lethargie während der letzten 2 Wochen, abs. Milz-Gewicht ↓; 33 mg/kg KG: 1 Tier verendet (3. Woche), PCE/NCE im Mikronukleustest unverändert	Leopardi et al. 2005
oxidative DNA- Schäden (HPLC-MS/MS), Lunge	Maus, B6C3F1, je 6 ♀	7 oder 16 Tage, 6 h/d, 0; 0,25; 1; 4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,14; 0,56; 2,25 mg V/m ³), Inhalation, nur über die Nase Reinheit: 99,8%	+ : ab 0,56 mg V/m ³ NOAEC: 0,14 mg V/m ³	8-Oxo-dG/10 ⁶ Nukleoside: Kontrolle: 0,24 ± 0,04 0,14 mg/m ³ : 0,26 ± 0,07 0,56 mg/m ³ : 0,43 ± 0,14* 2,25 mg/m ³ : 0,49 ± 0,11** konzentrationsabh. ↑, dCyd341 unverändert, 8-Oxo-dAdo, 5-OH-dCyc, ThdGly, 5-hmdUrd, EdGuo, EdAdo nicht nachweisbar, GSH: 0,14 mg/m ³ ↓ GSSG ab 0,14 mg/m ³ ↑ (159 %, 223 %, 215 %) GSH/(2 × GSSG) ↓ (53 %, 55 %, 53 % der Kontrolle), keine konsistenten Veränderungen bei α-Tocopherol u. F2-Isoprostan	Schuler et al. 2011
DNA-Schäden (Comet-Assay, alkalisch), Lunge, BAL-Zellen	s. o.	s. o.	- NOAEC: 2,25 mg V/m ³	ab 0,56 mg V/m ³ : Lungengewicht ↑, histopathologische Lungenschäden, 2,25 mg/m ³ : KG ↓ (1. Woche)	
DNA-Schäden (Comet-Assay, alkalisch), Knochenmark, Hoden (siehe Keimzellen)	Maus, CD-1, je 8–10 ♂	5 Wochen, 0, 2, 10, 100, 500, 1000 mg VOSO ₄ × 5 H ₂ O/l (0; 0,519; 1,96; 26,8; 72,3; 148 mg/kg KG u. d (0; 0,105; 0,395; 5,4; 14,6; 29,9 mg V/kg KG u. d)), Trinkwasser Reinheit: 99,99 %	- NOAEL: 29,9 mg V/kg KG u. d	2 Experimente: 1) 10, 100, 500, 1000 mg/l 2) 2, 10 mg/l V-Gehalt ↑ (Knochenmark (linear, dosisabh.) > Milz, Leber, Niere, Hoden; nicht nachweisbar in Darm und Magen), ab 14,6 mg/kg KG: Trinkwasserverbrauch ↓, 2. Experiment: Trinkwasserverbrauch ↑ bei 0,105 mg/kg KG	Villani et al. 2007

Tab. 13 (Fortsetzung)

Testsystem	Exposition	Ergebnis	Zytotox./Anmerkungen	Literatur	
DNA-Schäden (Comet-Assay, alkalisch), peripheres Blut	Ratte, Sprague Dawley, 31–33, k. A. zum Geschlecht	24 Wochen, vermutlich tägliche Gabe, 0; 0,25; 1,2 mg VOSO ₄ /kg KG u. d (0; 0,08; 0,38 mg V/kg KG u. d), Schlundsonde	+: ab 0,08 mg V/kg KG u. d kein NOAEL, LOAEL: 0,08 mg V/kg KG u. d	ab 0,08 mg V/kg KG: ALT ↑, MDA im Serum ↑, DNA-Schäden dosisabhängig ↑, keine Angabe des Geschlechts, Methodenbeschreibung lückenhaft	Hussain Shah et al. 2019
CA, strukturell und numerisch, Knochenmark	Maus, CD-1, je 3 ♂, Kontrolle 4 ♂	einmalig, 0, 75 mg Na ₃ VO ₄ /kg KG (21 mg V/kg KG), Schlundsonde Untersuchung nach 24 u. 36 h	-: strukturelle CA: +: Hypo- od. Hyperploidie	PCE/NCE unverändert	Ciranni et al. 1995
		einmalig, 0, 50 mg NH ₄ VO ₃ /kg KG (22 mg V/kg KG)	-: strukturelle CA +: Hypo- od. Hyperploidie	PCE/NCE unverändert	
		einmalig, 0, 100 mg VOSO ₄ /kg KG (31 mg V/kg KG)	+: strukturelle CA, Hypo- od. Hyperploidie	strukturelle CA: Effekt nach 24 h höher als nach 36 h, PCE/NCE ↓	
CA, numerisch, Knochenmark	Maus, ICR, je 5 ♀, hormonell stimuliert	einmalig, 0, 5, 15, 25 mg Na ₃ VO ₄ /kg KG (1,4; 4,2; 6,9 mg V/kg KG), i.p. Untersuchung nach 18 h	+: ab 1,4 mg V/kg KG	ab 1,4 mg V/kg KG: tetraploide Zellen dosisabhängig ↑; 6,9 mg V/kg KG: Lethargie bei 20 % der Tiere, hyperploide Zellen ↑, Zellen mit vorzeitiger Trennung der Zentromere ↑	Mailhes et al. 2003
MN, Knochenmark	Maus, 102/El×C3H/El)F1, je 5 ♂	einmalig, 0, 1, 5, 15, 25 mg Na ₃ VO ₄ /kg KG (0,2; 1,4; 4,2; 6,9 mg V/kg KG), i.p. Untersuchung nach 24 h	-	PCE/NCE unverändert	Attia et al. 2005
MN, Knochenmark	Maus, CD-1, je 3 ♂, Kontrolle 4 ♂	einmalig, 0, 75 mg Na ₃ VO ₄ /kg KG (21 mg V/kg KG), Schlundsonde Untersuchung nach 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 72 h	+	PCE/NCE unverändert	Ciranni et al. 1995
		einmalig, 0, 50 mg NH ₄ VO ₃ /kg KG (22 mg V/kg KG)	+	PCE/NCE unverändert	
		einmalig, 0, 100 mg VOSO ₄ /kg KG (31 mg V/kg KG)	+	PCE/NCE ↓ (6, 36, 48 h)	
MN, Knochenmark	Maus, Balb-c, k. w. A.	einmalig, 0, 20 µM NH ₄ VO ₃ /kg KG (23,4 mg V/kg KG), i.p. k. w. A.	-	PCE/NCE unverändert	AGS 2015
MN, Knochenmark	Maus, CD-1, je 5 ♂	5 Wochen, 0; 0,75; 7,5; 75; 750; 1500 mg Na ₃ VO ₄ /l (0; 0,06; 0,57; 5,49; 20,8; 33 mg V/kg KG u. d), Trinkwasser	+: ab 20,8 mg V/kg KG u. d	ab 20,8 mg V/kg KG: KG-Zunahme ↓, Trinkwasserverbrauch ↓, Lethargie während der letzten 2 Wochen; 33 mg V/kg KG: 1 Tier verendet (3. Woche), PCE/NCE unverändert, Vanadium im Knochenmark nachgewiesen	Leopardi et al. 2005

Tab. 13 (Fortsetzung)

Testsystem		Exposition	Ergebnis	Zytotox./Anmerkungen	Literatur
MN, peripheres Blut (Retikulozyten)	s. o.	Untersuchung: 0, 1, 3, 5 Wochen	+ : 5,49 u. 20,8 mg V/kg KG u. d (3. Wo) + : 0,57; 5,49 u. 20,8 mg V/kg KG u. d (5. Wo) - : 0,06; 0,57 (3. Wo); 33 mg V/kg KG u. d	Untersuchung der Zeitabhängigkeit, + bedeutet: innerhalb der Gruppe stat. sign. ↑ im Vergleich zum Beginn der Behandlung, keine Dosisabhängigkeit, nur 1000 Retikulozyten pro Tier ausgezählt, nur graphische Darstellung	
MN, Knochenmark	Maus, CD-1, je 8–10 ♂	5 Wochen, 0, 2, 10, 100, 500, 1000 mg VOSO ₄ × 5 H ₂ O/l (0; 0,519; 1,96; 26,8; 72,3; 148 mg/kg KG u. d (0; 0,105; 0,395; 5,4; 14,6; 29,9 mg V/kg KG u. d)), Trinkwasser Reinheit: 99,99 %	-	2 Experimente: 1) 10, 100, 500, 1000 mg/l 2) 2, 10 mg/l PCE/NCE unverändert, weitere Anmerkungen siehe Comet-Assay	Villani et al. 2007
MN, peripheres Blut (Retikulozyten)	s. o.	Untersuchung an Tag 0, 7, 14, 21, 28 und 35	+/- + : 0,105 mg V/kg KG u. d (3. u. 4. Wo) + : 0,395 mg V/kg KG u. d (4. u. 5. Wo) - : ≥ 5,4 mg V/kg KG u. d	nicht dosis- und zeitabh., zytoplasmatischer RNA-Gehalt (Zytotoxizität) unverändert	
MN, peripheres Blut (Erythrozyten)	Maus, B6C3F1, je 10 ♂ und je 10 ♀	3 Monate, 6 h/d, 5 d/Wo, 0, 1, 2, 3, 8, 16 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,56; 1,12; 1,68; 4,48; 8,96 mg V/m ³), Inhalation, Ganzkörper-Exposition	- NOAEC: 8,96 mg V/m ³	PCE/NCE unverändert, zusätzliche orale Aufnahme wahrscheinlich	NTP 2002
MN, peripheres Blut (Retikulozyten)	Ratte, Sprague Dawley, je 5 ♂ u. 5 ♀	3 Monate, 0; 31,3; 62,5; 125; 250; 500 mg NaVO ₃ /l (♂: 0; 2,8; 5,5; 10,9; 36,2 mg NaVO ₃ /kg KG u. d (0; 1,17; 2,3; 4,55; 15,13 mg V/kg KG u. d); ♀: 0; 3,2; 6,5; 12,7; 21,4; 37,9 mg/kg KG u. d (0; 1,34; 2,72; 5,31; 8,94; 15,94 mg V/kg KG u. d)), Trinkwasser	- NOAEC: ♂: 15,13 mg V/kg KG u. d.; ♀: 15,94 mg V/kg KG u. d	♂ u. ♀: % PCE ↑ (Hinweis auf Erythropoese-Stimulation)	NTP 2023
MN, peripheres Blut (Erythrozyten)	Maus, B6C3F1/N, je 5 ♂ u. 5 ♀	3 Monate, 0; 31,3; 62,5; 125; 250; 500 mg NaVO ₃ /l (♂: 0; 3,3; 6,7; 13,1; 26,6; 46,6 mg NaVO ₃ /kg KG u. d (0; 0; 1,38; 2,8; 5,47; 11,12; 19,47 mg V/kg KG u. d); ♀: 0; 3,2; 6,7; 13,5; 25,9; 45,6 mg/kg KG u. d (0; 1,34; 2,8; 5,64; 10,81; 19,1 mg V/kg KG u. d)), Trinkwasser	- NOAEC: ♂: 19,47 mg V/kg KG u. d.; ♀: 19,1 mg V/kg KG u. d	♂ u. ♀: % PCE ↑ (Hinweis auf Erythropoese-Stimulation)	NTP 2023

Tab. 13 (Fortsetzung)

Testsystem	Exposition	Ergebnis	Zytotox./Anmerkungen	Literatur	
MN, peripheres Blut (Retikulozyten)	Ratte, Sprague Dawley, je 5 ♂ u. 5 ♀	3 Monate, 0; 21; 41,9; 83,8; 168; 335 mg VOSO ₄ /l (♂: 0; 1,9; 3,7; 7,2; 13,9; 25,2 mg/kg KG u. d (0; 0,59; 1,16; 2,25; 4,34; 7,88 mg V/kg KG u. d); ♀: 0; 2,1; 4,5; 9,2; 17,1; 29,9 mg/kg KG u. d (0; 0,66; 1,41; 2,88; 5,53; 9,34 mg V/kg KG u. d)), Trinkwasser	– NOAEC: ♂: 7,88 mg V/kg KG u. d.; ♀: 9,34 mg V/kg KG u. d	NTP 2023	
MN, peripheres Blut (Erythrozyten)	Maus, B6C3F1/N, je 5 ♂ u. 5 ♀	3 Monate, 0; 21; 41,9; 83,8; 168; 335 mg VOSO ₄ /l (♂: 0; 2,3; 4,8; 9,5; 20,0; 34,4 mg/kg KG u. d (0; 0,72; 1,5; 2,97; 6,25; 10,75 mg V/kg KG u. d); ♀: 0; 2,3; 4,3; 8,3; 17,1; 34,5 mg/kg KG u.d. (0; 0,72; 1,34; 2,59; 5,34; 10,78 mg V/kg KG u. d)), Trinkwasser	– NOAEC: ♂: 10,75 mg V/kg KG u. d.; ♀: 10,78 mg V/kg KG u. d	NTP 2023	
MN, peripheres Blut	Maus, CD-1, je 3 ♂ u. 3 ♀	4 Wochen, 1 h/d, 2 d/Wo, 0,02 M V ₂ O ₅ (1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0,78 mg V/m ³ , umgerechnet auf 6 h/d, 5 d/Wo: 0,052 mg V/m ³)), Inhalation, Ganzkörper-Exposition 24 h nach letzter Exposition pro Woche	+; ♂ (bereits nach 1. Exposition) –; ♀	zeitabhängige MN-Induktion bei ♂ ↑ im Vergl. zu ♀, Leukozytenzahl unverändert, Retikulozytenzahl ↓, keine klinischen Symptome, protektiver Effekt von Östrogen? Unstimmigkeit bei Angabe der Expositionsdauer (Abstract: 2 h/d, Methodenteil: 1 h/d), zusätzliche orale Aufnahme wahrscheinlich	Rojas- Lemus et al. 2014
MN, peripheres Blut	Maus, Hsd:ICR, je 5 ♂	einmalig, 0, 40 mg V ₂ O ₅ /kg KG (0; 22,5 mg V/kg KG), i.p. MN: Untersuchung 0, 24, 48, 72 h nach Behandlung, Apoptose und Zellviabilität: 48 h	+ apoptotische und nekrotische Zellen ↑, Gabe von Ascorbinsäure bzw. alpha- Tocopherol (Antioxidans), 4 h vor V-Behandlung → keine MN-Induktion durch V	Garcia- Rodriguez et al. 2016	
Genmutation (PCR und Sequenzierung, Kras, Codon 12, 13, 61), Lunge	Maus, B6C3F1, (40, ♂/♀, k. w. A.)	2 Jahre, 6 h/d, 5 d/Wo, 0, 1, 2, 4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,56; 1,12; 2,24 mg V/m ³), Inhalation, Ganzkörper-Exposition 40 Lungentumore, (♂/♀, k. w. A.) 0,56 mg/m ³ : 11; 1,12 mg/m ³ : 15; 2,24 mg/m ³ : 14 (Vergleich zu 84 Tumoren in hist. Kontrolle)	+; Mutationsrate Kras ↑ (Codon 12)	alle 40 Tumoren summiert verglichen mit hist. Kontr.; Kras-Mutationsrate: Kontr.: 25/84 (30 %) V ₂ O ₅ : 29/40 (73 %); Codon 12: V ₂ O ₅ : GGT → GTT: 7/40 (18 %) GGT → GAT: 12/40 (30 %) Kontr.: GGT → GTT: 1/84 (1 %) GGT → GAT: 9/84 (11 %) Codon 13 u. 61 n. s. ↑, zusätzliche orale Aufnahme wahrscheinlich	NTP 2002

Tab. 13 (Fortsetzung)

Testsystem		Exposition	Ergebnis	Zytotox./Anmerkungen	Literatur
Verlust eines <i>Kras</i> Allels, Lunge	s. o.	Exposition s. o. 0 mg/m ³ : 2; 0,56 mg/m ³ : 11; 1,12 mg/m ³ : 15; 2,24 mg/m ³ : 14	+	Vergleich nur zu mitgeführter Kontr.; 19/40 (48 %), davon 17/19 (oder 16/18; Zhang et al. 2001) mit <i>Kras</i> -Mutation, Kontrolle: 0/2 (0 %), zusätzliche orale Aufnahme wahrscheinlich	NTP 2002; Zhang et al. 2001
Genmutation (ACB-PCR, <i>Kras</i> , Codon 12, Mutationen GGT→GAT, GGT→GTT), Lunge	Maus, BigBlue B6C3F1, je 6 ♂	4 Wochen, 6 h/d, 5 d/Wo, 0; 0,09; 1,18 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,05; 0,66 mg V/m ³), Inhalation, nur über die Nase Reinheit: 100 %	-	0,66 mg V/m ³ : Lungen-Gew. ↑	Banda et al. 2015
		8 Wochen, 6 h/d, 5 d/Wo, 0; 0,1; 1,04 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,06; 0,58 mg V/m ³)	-	NOAEC: 0,58 mg V/m ³ 0,58 mg V/m ³ : Lungen-Gew. ↑	
Genmutation (<i>cII</i>), Lunge	s. o.	4 Wochen, (s. Banda et al. 2015)	-	0,66 mg V/m ³ : Lungen-Gew. ↑ Mutationsrate (× 10 ⁻⁶): Kontrolle: 30 ± 4,2 0,05 mg/m ³ : 39 ± 7,9 0,66 mg/m ³ : 24 ± 4,4	Manjanatha et al. 2015
		8 Wochen, (s. Banda et al. 2015)	-	Kontrolle: 29 ± 3,4 0,06 mg/m ³ : 48 ± 14,3 0,58 mg/m ³ : 17 ± 2,8	
Mutationen (Genomsequenzierung), Lunge, Leber	Maus, B6C3F1, (3 Lungentumore (Kontrolle aus anderen NTP-Studien))	2 Jahre (s. NTP 2002), 0; 1,12; 2,24 mg V/m ³ <u>3 Lungentumore</u> 2 ♂: 1,12 mg/m ³ 1 ♀: 2,24 mg/m ³ <u>6 Lebertumore</u> 4 ♂: 2,24 mg/m ³ 2 ♀: 1 × 1,12 mg/m ³ , 1 × 2,24 mg/m ³	im Vergleich zu Spontantumoren: <u>Lunge</u> : +: SNV -: DBS/INDELS -: substanzspezifische Mutationssignatur <u>Leber</u> : -: SNV -: DBS/ INDELS -: substanzspezifische Mutationssignatur	siehe Text: <u>Lunge</u> : SNV: stat. sign. ↑ (Leber nicht); DBS/INDEL: <u>Lunge/Leber</u> : nicht verschieden von Spontantumoren; <u>Lunge</u> : keine substanzspezifischen Mutationssignaturen; Übereinstimmungen mit humanen Mutationssignaturen: SBS1, 5, 17, 40: korrelieren m. Alter; SBS18: ROS-induziert; 1 Lungentumor zeigte Chromotripsis; <u>Leber</u> : keine substanzspezifische aber leberspezifische neue Mutationssignatur, nicht bekannt in humanen Tumoren (COSMIC), Aetiologie unbekannt (APOBEC, AID)	Riva et al. 2020
Mutationen (299 verschiedene cancer driver Mutationen wie: <i>Kras</i> ; <i>Trp53</i> , <i>Hras</i> , <i>Braf</i> , <i>Ctnnb1</i>), Lunge, Leber	s. o.	s. o.	- nicht verschieden von Spontantumoren	<u>Lunge</u> : <i>Kras</i> , <i>Trp53</i> <u>Leber</u> : <i>Hras</i> , <i>Braf</i> , <i>Ctnnb1</i>	

Tab. 13 (Fortsetzung)

Testsystem	Exposition	Ergebnis	Zytotox./Anmerkungen	Literatur	
Keimzellen					
DNA-Schäden (Comet-Assay, alkalisch), Hoden	Maus, CD-1, je 4 ♂	einmalig, 0; 5,75; 11,5; 23 mg V ₂ O ₅ /kg KG (0; 3,2; 6,4; 12,8 mg V/kg KG), i.p. Untersuchung 24 h nach Behandlung Reinheit: 99,6%	–	eingesetzte Dosen: 1/4, 1/2 bzw. LD ₅₀ akut, Viabilität: Leber dosisabhängig ↓ (12,8 mg/kg KG: 44%), übrige Organe ≥ 70%	Altamirano-Lozano et al. 1999
DNA-Schäden (Comet-Assay, alkalisch), Hoden	Maus, CD-1, ♂, k. w. A.	s. o.	+ : ab 3,2 mg V/kg KG	eingesetzte Dosen: 1/4, 1/2 bzw. LD ₅₀ akut, gesamter Hoden zerkleinert (Bindegewebe, Sertoli-Zellen, alle Keimzellstadien, Blutgefäße etc.) und analysiert	Altamirano-Lozano et al. 1993
DNA-Schäden (Comet-Assay, alkalisch), Hoden	Maus, CD-1, je 5 ♂	5 Wochen, 0; 0,75; 7,5; 75; 750, 1500 mg Na ₃ VO ₄ /l (0; 0,06; 0,57; 5,49; 20,8; 33 mg V/kg KG u. d), Trinkwasser Reinheit: > 90 %	–	ab 20,8 mg/kg KG: KG-Entwicklung ↓, Trinkwasserverbrauch ↓, Lethargie während der letzten 2 Wochen, abs. Milz-Gewicht ↓; 33 mg/kg KG: 1 Tier verendet (3. Woche); PCE/NCE im Mikronukleustest unverändert	Leopardi et al. 2005
DNA-Schäden (sperm chromatin structure assay (SCSA-Test)), Spermatozoen der Nebenhoden	s. o.	s. o.	–	Hodengewicht, DNA-Gehalt in den Hodenzellen, Chromatinstruktur der Spermien u. Zellpopulation der Hoden unverändert	
DNA-Schäden (strukturell, k. w. A.), Hoden	Maus, CD-1, je 5 ♂	12 Wochen, 1 h/d, 2 d/Wo, 0; 0,02 M V ₂ O ₅ (0; 1,4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,8 mg V/m ³)), Inhalation, Ganzkörper-Exposition wöchentliche Untersuchung nach letzter Exposition	+	neben der eigentlichen Fragestellung (Veränderungen des testikulären Aktinzytoskeletts) mikroskopische Beobachtung struktureller DNA-Schäden (k. w. A.), mglw. als Folge von Veränderungen des Zytoskeletts während der Zellteilung, zusätzliche orale Aufnahme wahrscheinlich	Rodriguez-Lara et al. 2016 a
DNA-Schäden (Comet-Assay, alkalisch), Hoden	Maus, CD-1, je 8–10 ♂	5 Wochen, 0, 2, 10, 100, 500, 1000 mg VO ₅ × 5 H ₂ O/l (0; 0,519; 1,96; 26,8; 72,3; 148 mg/kg KG u. d (0; 0,105; 0,395; 5,4; 14,6; 29,9 mg V/kg KG u. d)), Trinkwasser Reinheit: 99,99 %	– NOAEL: 29,9 mg V/kg KG u. d	2 Experimente: 1) 10, 100, 500, 1000 mg/l 2) 2, 10 mg/l V-Gehalt ↑ (Knochenmark (linear, dosisabhängig) > Milz, Leber, Niere, Hoden; nicht nachweisbar in Darm, Magen), ab 14,6 mg/kg KG: Trinkwasserverbrauch ↓, 2. Experiment: Trinkwasserverbrauch ↑ bei 0,105 mg/kg KG	Villani et al. 2007
DNA-Schäden (sperm nuclear DNA fragmentation index), Spermien	Ratte, Sprague Dawley, je 6 ♂	90 Tage, 0, 1 mg NaVO ₃ /kg KG u. d, i.p.	+	gleichzeitige Gabe von Antioxidans Glucosylhesperidin deutlich ↓, Malondialdehyd, SOD, Katalase ↓, Testosteron im Serum, Spermienzahl, -motilität ↓, abnorme Spermienmorphologie ↑, histopathologische Schädigung der Hoden	Vijaya Bharathi et al. 2015

Tab. 13 (Fortsetzung)

Testsystem	Exposition	Ergebnis	Zytotox./Anmerkungen	Literatur	
CA, Oozyten	s. o.	s. o.	–	Störung der Reifung (verfrühte Anaphasestadien)	Mailhes et al. 2003
CA, numerische (FISH, DNA-Sonden für Chromosom 8, X, Y), Spermien	Maus, 102/El×C3H/El)F1, je 5 ♂	einmalig, 0, 5, 15, 25 mg Na ₃ VO ₄ /kg KG (0; 1,4; 4,2; 6,9 mg V/kg KG), i.p. Untersuchung nach 22 d	+ ab 4,2 mg V/kg KG	Spermienanzahl, KG, Hodengewicht unverändert, ab 4,2 mg V/kg KG: hyperhaploide Spermien dosisabhängig ↑	Attia et al. 2005
Dominant-Letaltest	Ratte, Sprague Dawley, je 10 ♂	70 Tage, 0, ca. 20 mg NH ₄ VO ₃ /kg KG u. d (0; 8,7 mg V/kg KG u. d), Trinkwasser Verpaarung 5 Tage mit je 2 unbehandelten ♀	+	Postimplantationsverluste ↑ (47,36 %, Kontrolle 0,92 %), Fertilität bei behandelten ♂ ↓, Präimplantationsverluste ↑ (29,63 %, Kontrolle 0,9 %) (vermutlich durch reduzierte Spermienzahl u. dominante Letalwirkung), typisches Ergebnis für starke Keimzellmutagene bei hohen Dosierungen	Greim 2006; Morgan und El-Tawil 2003
Dominant-Letaltest	Maus, CD-1, je 15–20 ♂	60 Tage, jeden dritten Tag behandelt, 0; 8,5 mg V ₂ O ₅ /kg KG u. d (0; 4,7 mg V/kg KG u. d), i.p. Verpaarung 5 Nächte mit je 2 unbehandelten ♀	+	Dosis: 1/2 LD ₅₀ subchronisch, terminales KG ↓ (20 %), Postimplantationsverluste ↑ (0,41; Kontrolle 0,04), Zytotoxizität: Fertilität bei behandelten ♂ ↓, Präimplantationsverluste ↑ (29,63 %, Kontrolle 0,9 %), eindeutige dominante Letaleffekte zusätzlich zur Zytotoxizität	Altamirano-Lozano et al. 1993; Greim 2006

*p < 0,01; **p < 0,001

–: negatives Ergebnis; +: positives Ergebnis; +/-: Ergebnis nicht eindeutig; ABC-PCR: Allele-specific Competitive Blocker PCR; ALT: Alaninaminotransferase; APOBEC/AID: apolipoprotein B editing complex/activation induced cytidine deaminase; CA: Chromosomenaberrationen; DBS: doublet/dinucleotide base substitution; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung mit zentromerspezifischen DNA-Proben; EdAdo: Etheno-2'-desoxyadenosin; EdGuo: Etheno-2'-desoxyguanosin; GSH: Glutathion; GSSG: Glutathiondisulfid; 5-hmdUrd: 5-Hydroxymethyl-2'-desoxyuridin; INDEL: insertions/deletions; k. A.: keine Angaben; MDA: Malondialdehyd; MN: Mikronuklei; NCE: normochromatische Erythrozyten; n. s.: nicht statistisch signifikant; 5-OH-dCyc: 5-Hydroxy-2'-desoxycytidin; 8-Oxo-dAdo: 8-Oxo-2'-desoxyadenosin; 8-Oxo-dG: 8-Oxo-2'-desoxyguanosin; PCE: polychromatische Erythrozyten; ROS: reaktive Sauerstoffspezies; SBS: single base substitution; SCE: Schwesterchromatidaustausch; SNV: single nucleotide variants; s. o.: siehe oben; SOD: Superoxiddismutase; ThdGly: Thyminglykol

Bronchioalveoläre Lungenkarzinome der gegen **Divanadiumpentoxid**-exponierten B6C3F1-Mäuse der Langzeit-Inhalationsstudie des NTP (2002) wurden auf Mutationen in *Kras* oder Verlust eines *Kras*-Allels untersucht, wobei alle Expositionsgruppen gemeinsam ausgewertet wurden. Der Verlust eines Allels wurde mit zwei Kontrolltumoren derselben NTP-Studie, die Mutationen mit historischen Kontrollen verglichen. Exposition gegen Divanadiumpentoxid führte zu einer höheren Anzahl an Mutationen in *Kras* im Vergleich zu historischen Kontrollen. Speziell Mutationen an Codon 12 vom Typ GGT zu GTT und GGT zu GAT waren häufiger. Mutationen an Codon 13 und 61 waren nicht erhöht. Die Autoren argumentieren, dass diese unspezifische Art der Mutationen durch Divanadiumpentoxid über die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies bzw. durch Promotion endogen entstandener Mutationen induziert sein könnte. Divanadiumpentoxid-Exposition führte ebenfalls zum Verlust eines *Kras*-Allels in 19 von 40 Tumoren (48 %) und in 17 dieser 19 Tumoren (NTP 2002) bzw. 16 von 18 Tumoren (Zhang et al. 2001) trug das verbleibende Allel eine Mutation. Die zwei Kontrollen zeigten keine allelische Störung in *Kras*. Die Diskrepanz zwischen den Angaben aus NTP (2002) und Zhang et al. (2001) ist nicht nachvollziehbar. Die Untersuchung von zehn Tumoren (k. w. A.) lieferte keinen eindeutigen Hinweis auf eine Induktion von mutiertem P53-Protein (NTP 2002). Obwohl die Autoren angeben, dass selektiv mutiertes P53 untersucht wurde, detektiert der eingesetzte Antikörper sowohl Wildtyp- als auch mutiertes P53 (MGI 2022).

Lungen- und Lebertumore von Mäusen der NTP-Studie (NTP 2002) wurden auf somatische Mutationen mittels Sequenzierung untersucht. Als Kontrollen wurden spontan aufgetretene Tumore von unbehandelten Tieren aus verschiedenen NTP-Studien, jedoch kein Kontrolltier der Studie mit Divanadiumpentoxid, sowie normale Gewebe von 29 Mäusen verwendet. Die Häufigkeit an somatischen Einzelnukleotidvarianten („single nucleotide variants“; SNV) war in den Lungentumoren der gegen Divanadiumpentoxid exponierten Tiere statistisch signifikant erhöht (1,7-fach), jedoch nicht in den Lebertumoren. Auch die mittels hierarchischer Clusteranalyse aus den Mutationsspektren extrahierten Mutationssignaturen waren nicht unterschiedlich zu denen, die in spontan aufgetretenen Tumoren beobachtet wurden. Die Analyse der Orthologen von 299 humanen „hotspot driver Genmutationen“ für Krebs zeigte ebenfalls keine für Vanadiumpentoxid spezifischen driver Mutanten. Ein Lungentumor in der Divanadiumpentoxid-Gruppe zeigte Chromotripsis, eine sehr selten auftretende Vielzahl von Umlagerungen von Chromosomenabschnitten, die in keinem der Kontrolltumore auftrat. Zusammenfassend ergab die Genomsequenzierung, dass Divanadiumpentoxid-induzierte Tumore zwar eine leicht erhöhte Anzahl an SNV zeigten, jedoch qualitativ dieselbe Art an Mutationen (Mutationssignaturen, driver Mutanten) wie spontan induzierte Tumore aufwiesen. Da die in Tumorgeweben (spontan und Substanz-induziert) bei Mäusen gefundenen Mutationssignaturen beim Menschen ebenfalls in Tumor- und normalem Gewebe beschrieben sind, diskutieren die Autoren, dass sie wahrscheinlich auf eine Störung endogener Prozesse zurückzuführen sind (Riva et al. 2020). Einschränkend ist anzuführen, dass nur drei Lungentumore für Divanadiumpentoxid sequenziert wurden und die Kontrolltumore aus anderen NTP-Studien stammten. Es war allerdings kein qualitativer Unterschied an Mutationssignaturen bei den Kontrolltumoren zu beobachten.

Fazit in vivo: Die vorliegenden Studien zeigen DNA-Schäden im Comet-Assay, oxidative DNA-Schäden, klastogene und aneugene Wirkungen (Chromosomenaberrationen, Mikronuklei) verschiedener Vanadiumverbindungen nach Inhalation, Trinkwassergabe und intraperitonealer Gabe bei Mäusen und Ratten. Die (oxidativen) DNA-Schäden beginnen bei niedrigeren Konzentrationen bzw. Dosierungen im Vergleich zur Induktion von Mikronuklei oder Chromosomenaberrationen. Nach bis zu achtwöchiger inhalativer Exposition nur über die Nase gegen bis zu 0,58 mg V/m³ werden keine erhöhten Mutationshäufigkeiten in den *Kras*- und *cII*-Genen der Lunge von BigBlue-Mäusen beobachtet. In den nach zweijähriger inhalativer Exposition gebildeten Lungentumoren bei Mäusen kommt es vermehrt zu G→T-Transversionen in *Kras*, was auf ROS hindeutet. Das zusätzliche Auftreten von G→A-Transitionen spricht für das Vorhandensein von verschiedenen Mechanismen bei der Tumorigenese.

Bezogen auf das gesamte Genom war die Mutationsrate nach zweijähriger Exposition gegen bis zu 2,24 mg V/m³ in Lungentumoren nur geringfügig induziert, die Art der Mutationen unterschied sich jedoch nicht von der in spontan induzierten Tumoren.

In **Tabelle 14** sind nur die Studien mit oraler oder inhalativer Exposition aufgeführt, aus denen sich NOAEL(C) oder LOAEL(C) ableiten ließen.

Die Studie mit der niedrigsten LOAEC (Hussain Shah et al. 2019) zeigt zahlreiche Mängel und Schwächen hinsichtlich Dokumentation und Plausibilität. Beispielsweise fehlen im Methodenteil verschiedene Angaben wie die Durchführung der Cometenmessung und Untersuchungszeitpunkte und die angegebene Dimension des Tailmoments ist nicht korrekt. Ferner ist unklar, ob die Behandlung der Tiere täglich erfolgt ist. Aus den oben genannten Gründen werden die Ergebnisse dieser Studie bei der Festlegung der niedrigsten NOAEC bzw. LOAEC nicht berücksichtigt.

In einer fünfwöchigen Trinkwasserstudie wurde die Zeitabhängigkeit der Mikronuklei-Induktion im peripheren Blut der mit **Natriumorthovanadat** behandelten Mäuse untersucht. In der Publikation wurden die statistisch signifikanten Veränderungen innerhalb der jeweiligen Gruppe nach drei und fünf Wochen im Vergleich zum Beginn der Behandlung dargestellt. Im Vergleich zum Behandlungsbeginn waren die Inzidenzen der Gruppen, die mit 5,49 und 20,8 mg Vanadium/kg KG behandelt wurden, statistisch signifikant erhöht. Nach fünfwöchiger Behandlung bereits ab 0,57 mg/kg KG. Die höchste Dosisgruppe zeigte im gesamten Untersuchungszeitraum keine statistisch signifikante Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn. Ein Vergleich mit der mitlaufenden Kontrolle ist nicht dokumentiert (Leopardi et al. 2005). In der Abbildung der Publikation ist zu erkennen, dass es nach dreiwöchiger Behandlung im Vergleich zur mitlaufenden Kontrolle im peripheren Blut in etwa zu einer Verdopplung der Mikronuklei ab 5,49 mg Vanadium/kg KG kommt. Nach fünfwöchiger Behandlung zeigen die beiden niedrigen Dosisgruppen mindestens eine

Verdoppelung der Mikronukleusrate, die mittlere und hohe Dosisgruppe jedoch nicht. Da keine Dosisabhängigkeit gegeben ist, nur 1000 Retikulozyten pro Tier ausgewertet wurden und keine statistische Auswertung der Ergebnisse vorliegt, wird dieser Teilaspekt der Studie für die Festlegung eines NOAEL bzw. LOAEL nicht berücksichtigt.

Der bei männlichen Mäusen positiv verlaufene Mikronukleustest mit peripherem Blut an männlichen und weiblichen Mäusen, die eine Stunde pro Tag, zweimal pro Woche, vier Wochen lang, inhalativ gegen **Divanadiumpentoxid** (ca. 1,4 mg/m³; 0,78 mg V/m³; umgerechnet auf 6 h/d, 5 d/Wo: 0,052 mg V/m³) exponiert wurden (Rojas-Lemus et al. 2014) wird aus den folgenden Gründen nicht für die Bewertung der genotoxischen Wirkung herangezogen: Die Expositionserfassung ist schlecht beschrieben, der verwendete Aerosolgenerator ist ein handelsübliches Gerät im Gesundheitsbereich und es bestehen Zweifel daran, dass die angegebene Konzentration korrekt hergestellt und gemessen worden ist. Ferner ist das pulverförmige Divanadiumpentoxid zur Exposition in Suspension gebracht und dann vernebelt worden. Es wurde nur eine Konzentration getestet.

Dieser Untersuchung steht der ebenfalls mit peripherem Blut durchgeführte negative Mikronukleustest des NTP an Mäusen gegenüber. In dieser Studie erfolgte die dreimonatige Exposition, sechs Stunden pro Tag, an fünf Tagen pro Woche, gegen bis zu 8,96 mg Vanadium/m³ in Pulverform (NTP 2002).

Tab. 14 Zusammenstellung der NOAEC und LOAEC zur genotoxischen Wirkung von anorganischen Vanadiumverbindungen aus validen Studien

Endpunkt, Organ	Spezies, Exposition	NOAEL / NOAEC (bezogen auf V)	LOAEL / LOAEC (bezogen auf V)	Toxizität	Literatur
DNA-Schäden (Comet-Assay, alkalisch, falls nicht anders angegeben)					
Milz, Hoden, Knochenmark, peripheres Blut	Maus, CD-1, 5 Wo, Trinkwasser, Na ₂ VO ₄ 0,06–33 mg V/kg KG u. d	20,8 mg/kg KG (6,6 mg/m ³) ^{a)}	33 mg/kg KG (Milz) (10,5 mg/m ³) ^{a)}	≥ 20,8 mg/kg KG: Lethargie, KG-Entwicklung ↓, Trinkwasserverbr. ↓, abs. Milzgew. ↓	Leopardi et al. 2005
Lunge, BALF	Maus, B6C3F1, 7 oder 16 d, Inhalation, 6 h/d, V ₂ O ₅ 0,14–2,24 mg V/m ³	2,24 mg/m ³	keine LOAEC	≥ 0,56 mg/m ³ : Lungengew. ↑, histopathol. Lungenschäden; 2,24 mg/m ³ : KG ↓ (1. Wo)	Schuler et al. 2011
Lunge (oxidative DNA-Schäden)	s. o.	0,14 mg/m ³	0,56 mg/m ³	8-Oxo-dG konz.abhängig ↑, dCyd341 unverändert, 6 weitere nicht nachweisbar, GSH: ≥ 0,14 mg/m ³ ↓, GSSG: ≥ 0,24 ml/m ³ ↑, GSH/2 × GSSG: ↓	
Knochenmark, Hoden	Maus, CD-1, 5 Wo, Trinkwasser, VOSO ₄ × 5 H ₂ O 0; 0,105; 0,395; 5,4; 14,6; 29,9 mg V/kg KG u. d	29,9 mg/kg KG (9,5 mg/m ³) ^{a)}	kein LOAEL	≥ 14,6 mg/kg KG u. d: Trinkwasserverbr. ↓, 2. Exp.: Trinkwasserverbr. ↑ bei 0,105 mg/kg KG	Villani et al. 2007
Mikronukleustest					
Knochenmark	Maus, CD-1, 5 Wo, Trinkwasser, Na ₂ VO ₄ 0,06–33 mg V/kg KG u. d	5,49 mg/kg KG (1,74 mg/m ³) ^{a)}	20,8 mg/kg KG (6,6 mg/m ³) ^{a)}	PCE/NCE unverändert ≥ 20,8 mg/kg KG: systemische Toxizität, V im Knochenmark nachgewiesen	Leopardi et al. 2005
Knochenmark	Maus, CD-1, 5 Wo, Trinkwasser, VOSO ₄ × 5 H ₂ O 0; 0,105; 0,395; 5,4; 14,6; 29,9 mg V/kg KG u. d	29,9 mg/kg KG (9,5 mg/m ³) ^{a)}	kein LOAEL	PCE/NCE unverändert, weitere Anmerkungen siehe Comet-Assay	Villani et al. 2007

Endpunkt, Organ	Spezies, Exposition	NOAEL / NOAEC (bezogen auf V)	LOAEL / LOAEC (bezogen auf V)	Toxizität	Literatur
peripheres Blut	Maus, B6C3F1, 3 Mo, Inhalation, 6 h/d, 5 d/Wo, V ₂ O ₅ 0; 0,56; 1,12; 1,68; 4,48; 8,96 mg V/ m ³	8,69 mg/m ³	keine LOAEC	PCE/NCE unverändert, zusätzliche orale Aufnahme wahrscheinlich	NTP 2002
Mutationen					
Kras Codon 12 Mutationen GGT→GAT, GGT→GTT, Lunge	Maus, BigBlue B6C3F1, 4, 8 Wo, Inhalation, 6 h/d, 5 d/Wo, V ₂ O ₅ 4 Wo: 0; 0,05; 0,66 mg V/m ³ 8 Wo: 0; 0,6; 0,58 mg V/m ³	0,58 mg/m ³	keine LOAEC	0,58 bzw. 0,66 mg V/m ³ : Lungen-Gew. ↑	Banda et al. 2015
(cII), Lunge	s. o.	0,58 mg/m ³	keine LOAEC	0,58 bzw. 0,66 mg V/m ³ : Lungen-Gew. ↑	Manjanatha et al. 2015

^{a)} inhalative Konzentration (mg/m³), die in 6 h zu der oral gegebenen Dosis führen würde: orale Dosis (mg/kg KG und Tag) / (Atemminutenvolumen (AMV) der Spezies × 60 min × 6 h / orale Resorption / 1000) / inhalative Resorption (AMV: Maus: 1,4 l/min/kg KG, Ratte: 0,8 l/min/kg KG (Bide et al. 2000); orale Resorption: 16 % (s. Abschnitt 3.1); inhalative Resorption: 100%)
BALF: bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit; GSH: Glutathion; GSSG: Glutathiondisulfid; NCE: normochromatische Erythrozyten; 8-Oxo-dG: 8-Oxo-2'-desoxyguanosin; PCE: polychromatische Erythrozyten

Die niedrigste NOAEC für genotoxische Effekte beträgt 0,14 mg Vanadium/m³ und stammt aus einer bis zu 16-tägigen Inhalationsstudie mit B6C3F1-Mäusen (Tabelle 14). Ab der nächst höheren Konzentration von 0,56 mg Vanadium/m³ wurde ein konzentrationsabhängiger Anstieg an 8-Oxo-2'-desoxyguanosin mittels HPLC detektiert. Desoxycytosin-341 blieb unverändert, andere oxidierte Basen wie 8-Oxo-2'-desoxyadenosin, Etheno-2'-desoxyadenosin oder Etheno-2'-desoxyguanosin konnten nicht detektiert werden (Schuler et al. 2011).

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

Zur Überprüfung einer promovierenden Wirkung von Divanadiumpentoxid wurde männlichen Tieren der Mäusestämme A/J, BALB/cJ, C57BL/6J (n = 3–15) 10 µg 3-Methylcholanthren/kg KG als Initiatorsubstanz intraperitoneal injiziert. Nach einer Woche wurden sie fünf Wochen lang, einmal pro Woche, mittels **oropharyngealer Aspiration** gegen 0 oder 4 mg **Divanadiumpentoxid**/kg KG und Tag exponiert. Divanadiumpentoxid wurde in PBS suspendiert. Den Kontrolltieren wurde PBS verabreicht. Drei Wochen nach der letzten Divanadiumpentoxid-Applikation wurden in der BALF erhöhte Entzündungszeichen nach Divanadiumpentoxid-Exposition gefunden, jedoch nicht durch die einmalige Methylcholanthren-Injektion. Die Untersuchung auf Tumorentstehung in der Lunge erfolgte 20 Wochen nach der Initiatorgabe. Bei den Mäusen der Stämme A/J und BALB/cJ wurde eine statistisch signifikant erhöhte Tumorzinzidenz in der Lunge der initiierten und mit Divanadiumpentoxid behandelten Tiere beobachtet. Die histopathologische Analyse der Tumoren einiger Tiere ergab solide (80 %) und papilläre (20 %) Adenome. Divanadiumpentoxid führte ohne Initiation unter diesen Versuchsbedingungen nicht zu Tumoren (NTP 2002; Rondini et al. 2010). Aus den Daten kann auf eine tumorpromovierende Wirkung des Divanadiumpentoxids geschlossen werden.

5.7.2 Langzeitstudien

In einer Inhalationsstudie wurden jeweils 50 männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse pro Gruppe zwei Jahre lang gegen 0, 1, 2 oder 4 mg **Divanadiumpentoxid**/m³ (0; 0,56; 1,12 oder 2,24 mg Vanadium/m³) an fünf Tagen pro Woche sechs Stunden täglich exponiert. Bereits bei der niedrigsten Konzentration traten bei beiden Geschlechtern statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen an bronchoalveolären Karzinomen auf (siehe Tabelle 15). In der höchsten Konzentrationsgruppe war die Mortalität signifikant erhöht. Die Körpergewichte aller exponierten Tiere waren

konzentrationsabhängig erniedrigt und es wurde eine unregelmäßige Atmung beobachtet. In Lunge, Larynx und Nase traten konzentrationsabhängig Hyperplasien und Metaplasien auf. Sowohl in der Leber als auch in der Harderschen Drüse waren die Inzidenzen an Adenomen und Karzinomen rückläufig bei höheren Expositionskonzentrationen (Antitumorwirkung) (Greim 2006; NTP 2002).

Tab. 15 Kanzerogenitätsstudie mit Divanadiumpentoxid an B6C3F1-Mäusen (Greim 2006; NTP 2002)

Autor:	NTP 2002				
Stoff:	Divanadiumpentoxid (Staub, > 90 % der Partikel < 1 µm)				
Spezies:	Maus, B6C3F1, 50 ♂, 50 ♀ pro Gruppe				
Applikation:	Inhalation, Ganzkörper				
Konzentration:	0, 1, 2, 4 mg V ₂ O ₅ /m ³ (0; 0,56; 1,12; 2,24 mg Vanadium/m ³)				
Dauer:	104 Wochen, 5 d/Wo, 6 h/d				
Toxizität:	Siehe Tabelle 8, ab 0,56 mg V/m ³ : Lunge: Entzündungen, Fibrosen (Abschnitt 5.2.1)				
		Expositionskonzentration [mg V/m ³]			
		0	0,56	1,12	2,24
Überlebende	♂	39/50 (78 %)	33/50 (66 %)	36/50 (72 %)	27/50 (54 %)
	♀	38/50 (76 %)	32/50 (64 %)	30/50 (60 %)	32/50 (64 %)
Tumoren und Präneoplasien					
Lunge:					
Hyperplasien des alveolären Epithels	♂	3/50 (6 %)	41/50 (82 %)**	49/50 (98 %)**	50/50 (100 %)**
	♀	0/50	31/50 (62 %)**	38/50 (76 %)**	50/50 (100 %)**
Hyperplasien des bronchiolären Epithels	♂	0/50	15/50 (30 %)**	37/50 (74 %)**	46/50 (92 %)**
	♀	0/50	12/50 (24 %)**	34/50 (68 %)**	48/50 (96 %)**
bronchioalveoläre Adenome	♂	13/50 (26 %)	16/50 (32 %)	26/50 (52 %)*	15/50 (30 %)
	♀	1/50 (2 %)	17/50 (34 %)**	23/50 (46 %)**	19/50 (38 %)**
bronchioalveoläre Karzinome	♂	12/50 (24 %)	29/50 (58 %)**	30/50 (60 %)**	35/50 (70 %)**
	♀	0/50	23/50 (46 %)**	18/50 (36 %)**	19/50 (38 %)**
bronchioalveoläre Adenome oder Karzinome	♂	22/50 (44 %)	42/50 (84 %)**	43/50 (86 %)**	43/50 (86 %)**
	♀	1/50 (2 %)	32/50 (64 %)**	35/50 (70 %)**	32/50 (64 %)**
Lymphknoten:					
Hyperplasie des Bronchiallymphknotens	♀	3/39 (7 %)	13/40 (32 %)**	14/45 (31 %)**	20/41 (48 %)**
Milz:					
Hämangiokarzinome	♂	0/50	0/50	0/50	3/50 (6 %)

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01 (paarweiser Poly-3-Test)

Eine nachträgliche Auswertung der Studiendaten mit einem Poly-3-adjustierten Cochran-Armitage-Trendtest bestätigte, dass für die Inzidenz an Lungentumoren ein statistisch signifikanter Trend bestand, allerdings konnte innerhalb der drei Behandlungsgruppen keine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden (Starr und MacGregor 2014).

Gruppen von 62 bis 84 männlichen und weiblichen Mäusen wurden ein Jahr lang vier Stunden pro Tag gegen 0; 0,5; 2 oder 8 mg Divanadiumpentoxid-Staub/m³ (0; 0,3; 1,1 oder 4,5 mg Vanadium/m³) exponiert. Bei 2 und 8 mg Divanadiumpentoxid-Staub/m³ zeigten sich bei zwei von 79 bzw. drei von 62 Tieren papillomatöse oder adenomatöse Lungentumoren. In der Kontrollgruppe und bei 0,5 mg Divanadiumpentoxid-Staub/m³ wurden keine Tumoren gefunden (k. w. A.; WHO 2001). In dieser Studie fehlen weitere Angaben zu den Expositionsbedingungen sowie zur Partikelgröße.

Jeweils 50 männliche und weibliche F344/N-Ratten pro Gruppe wurden zwei Jahre lang gegen 0; 0,5; 1 oder 2 mg Divanadiumpentoxid/m³ exponiert. In der höchsten Konzentrationsgruppe wurden verringerte durchschnittliche

Körpergewichte bei den Weibchen festgestellt. Hyperplasien des alveolären und bronchiolären Epithels traten ab der niedrigsten Konzentration statistisch signifikant erhöht bei den männlichen Tieren auf und ab 1 mg/m^3 auch bei den weiblichen Tieren. Alveoläre Metaplasien waren bei der höchsten Konzentration statistisch signifikant bei beiden Geschlechtern erhöht, jedoch nur bei den männlichen Tieren auch die Inzidenz an Metaplasien des bronchioalveolären Epithels. Bei einzelnen exponierten Männchen, sowie einem Weibchen der höchsten Konzentrationsgruppe entwickelten sich zudem alveoläre Karzinome. Ein Anstieg an bronchioalveolären Adenomen und Karzinomen wurde bei den männlichen Tieren beobachtet, es lag jedoch weder statistische Signifikanz noch Konzentrationsabhängigkeit vor. Bei den behandelten Männchen und Weibchen traten in Lunge, Larynx und Nase nichtneoplastische Läsionen auf, die sich konzentrationsabhängig verstärkten. Die Autoren der NTP-Studie schlussfolgerten, dass bei männlichen Ratten Hinweise („some evidence“) auf kanzerogene Aktivität und bei weiblichen Ratten zweifelhafte Belege („equivocal evidence“) aufgrund des Auftretens alveolärer Hyper- und Metaplasien vorlägen (siehe [Tabelle 16](#)) (Greim 2006; NTP 2002).

Tab. 16 Kanzerogenitätsstudie mit Divanadiumpentoxid an F344-Ratten (Greim 2006; NTP 2002)

Autor:	NTP 2002				
Stoff:	Divanadiumpentoxid (Staub, > 90 % der Partikel < $1 \mu\text{m}$)				
Spezies:	Ratte , F344/N, 50 ♂, 50 ♀ pro Gruppe				
Applikation:	Inhalation, Ganzkörper				
Konzentration:	0; 0,5; 1; 2 $\text{mg V}_2\text{O}_5/\text{m}^3$ (0; 0,28; 0,56; 1,12 $\text{mg Vanadium}/\text{m}^3$)				
Dauer:	104 Wochen, 5 d/Wo, 6 h/d				
Toxizität:	siehe Tabelle 8 , ab $0,28 \text{ mg V}/\text{m}^3$: Lunge: Entzündungen (Abschnitt 5.2.1)				
		Expositionskonzentration [$\text{mg V}/\text{m}^3$]			
		0	0,28	0,56	1,12
Überlebende	♂	20/50 (40 %)	29/50 (58 %)	26/50 (52 %)	27/50 (54 %)
	♀	33/50 (66 %)	24/50 (48 %)	29/50 (58 %)	30/50 (60 %)
Tumoren und Präneoplasien					
Lunge:					
Hyperplasien des alveolären Epithels	♂	7/50 (14 %)	24/49 (49 %)**	34/48 (71 %)**	49/50 (98 %)**
	♀	4/49 (8 %)	8/49 (16 %)	21/50 (42 %)**	50/50 (100 %)**
Hyperplasien des bronchiolären Epithels	♂	3/50 (6 %)	17/49 (35 %)**	31/48 (65 %)**	49/50 (98 %)**
	♀	6/49 (12 %)	5/49 (10 %)	14/50 (28 %)*	48/50 (96 %)**
Metaplasien des alveolären Epithels	♂	1/50 (2 %)	0/49	0/48	21/50 (42 %)**
	♀	0/49	0/49	0/50	6/50 (12 %)*
Metaplasien des bronchioalveolären Epithels	♂	0/50	0/49	0/48	7/50 (14 %)**
	♀	0/49	0/49	0/50	1/50 (2 %)
bronchioalveoläre Adenome	♂	4/50 (8 %)	8/49 (16 %)	5/48 (10 %)	6/50 (12 %)
	♀	0/49	3/49 (6 %)	1/50 (2 %)	0/50
bronchioalveoläre Karzinome	♂	0/50	3/49 (6 %)	1/48 (2 %)	3/50 (7 %)
	♀	0/49	0/49	0/50	1/50 (2 %)
bronchioalveoläre Adenome oder Karzinome	♂	4/50 (8 %)	10/49 (20 %)	6/48 (12 %)	9/50 (18 %)
	♀	0/49	3/49 (6 %)	1/50 (2 %)	1/50 (2 %)
Kehlkopf:					
Hyperplasien des respiratorischen Epithels der Epiglottis	♂	0/49	18/50 (36 %)**	34/50 (68 %)**	32/49 (64 %)**
	♀	0/50	25/49 (51 %)**	26/49 (53 %)**	33/50 (66 %)**

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ (paarweiser Poly-3-Test)

Bei den männlichen Kontrolltieren waren in dieser Studie die Tumorinzidenzen der Lungenadenome bzw. der Adenome/Karzinome mit 8 % verglichen mit den historischen Kontrollen sehr hoch, dadurch reduzierte sich die statistische Signifikanz. Für NTP-Studien wurden folgende historische Kontrolldaten für die männlichen Tiere angegeben:

Adenome 1,34 % (2010) und 1,15 % (2009), Karzinome 1,34 % (2010) und 1,15 % (2009), Adenome und Karzinome 2,68 % (2010) und 2,29 % (2009) (NTP 2020).

Nachträglich publizierte historische Kontrolldaten (NTP 2020), die 25 Studien mit dem in der Kanzerogenitätsstudie von NTP (2002) verwendeten Futter enthalten, wurden gepoolt mit den historischen Kontrolldaten, die in der Kanzerogenitätsstudie angegeben sind. Signifikanzberechnungen mit den gepoolten Daten führten nach Meinung dieser Autoren zu der Schlussfolgerung, dass bei den Ratten für **Divanadiumpentoxid** weder eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz an Lungentumoren noch überhaupt ein Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung vorliegt (Starr et al. 2012). Die von NTP (2020) angegebenen historischen Kontrolldaten für männliche F344-Ratten aus 25 Studien, die alle Aufnahmewege einschließen, belegen, dass es sich bei den bronchioalveolären Karzinomen um einen sehr seltenen Tumor bei der F344-Ratte handelt. In 24 der berücksichtigten Studien trat kein oder nur ein bronchioalveoläres Karzinom bei den männlichen Kontrolltieren auf (Mittelwert 1,2 %, geometrisches Mittel 1,2 %, Standardabweichung $\pm 1,42$ %). Eine Studie mit dermalen Applikation berichtet jedoch von drei Fällen bei 50 Kontrolltieren und darauf beruht der von Starr et al. (2012) zur Signifikanzberechnung angegebene Bereich 0–6 %. Werden nur die historischen Kontrolldaten der Inhalationsstudien ($n=6$) zugrunde gelegt (NTP 2020), liegt der Bereich bei 0–2 %. Damit liegen die Inzidenzen an bronchioalveolären Tumoren von männlichen Ratten oberhalb des Bereiches der historischen Kontrollen. Die Kommission schließt sich daher nicht den Ausführungen von Starr et al. (2012) an.

Einige Autoren berichten über antikanzerogene Wirkungen von Vanadat(V)-ionen und organischen Vanadiumkomplexen (zusammengefasst bei Mukherjee et al. (2004); neuere Daten zitiert bei US EPA (2009)), die jedoch von der Kommission nicht bewertet werden.

5.8 Sonstige Studien

Mäuse-WHEL-3-Zellen zeigten nach **Ammoniummetavanadat-** und **Divanadiumpentoxid**-Inkubation eine beeinflusste Makrophagen-Interferon- γ -Bindung und -induzierbare Reaktionen nach vierstündiger Zugabe von Interferon- γ (Cohen et al. 1996 a).

Nach In-vitro-Inkubation mit **Divanadiumpentoxid** trat ab 500 μM bei isolierten Blutplättchen aus Humanblutproben eine Hemmung der Aggregation auf (González-Villalva et al. 2011).

6 Bewertung

Vanadiumverbindungen wirken tumorpromovierend in der Lunge und führen zu Lungentumoren bei Mäusen und Ratten. Vanadiumverbindungen rufen Reizerscheinungen im oberen Atemtrakt hervor und können zu chronischer Bronchitis und obstruktiven Atemwegserkrankungen führen. Vanadiumverbindungen haben ein neurotoxisches Potential.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine Daten vor, die eine humankanzerogene Wirkung von Vanadiumverbindungen belegen. **Divanadiumpentoxid** verursachte bei B6C3F1-Mäusen eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz von bronchioalveolären Adenomen und Karzinomen. Bei den F344/N-Ratten wurden erhöhte Inzidenzen von bronchioalveolären Adenomen und Karzinomen beobachtet, die nicht statistisch signifikant waren (NTP 2002). Für die kanzerogene Wirkung wird das Vanadat(V)- oder das im Stoffwechsel mit diesem im Gleichgewicht stehende Vanadyl(IV)-ion verantwortlich gemacht. Verschiedene Vanadiumverbindungen verursachen DNA-Schäden im Comet-Assay, oxidative DNA-Schäden, klastogene und aneugene Wirkungen (Chromosomenaberrationen, Mikronuklei) nach Inhalation, Gabe im Trinkwasser und intraperitonealer Gabe bei Mäusen und Ratten.

Die (oxidativen) DNA-Schäden beginnen bei niedrigeren Konzentrationen bzw. Dosierungen im Vergleich zur Induktion von Mikronuklei oder Chromosomenaberrationen; zudem werden DNA-Reparaturprozesse gehemmt. Vanadiumverbindungen induzieren ferner Zytotoxizität, was Entzündungsreaktionen auslösen kann. Dies kann in einer Aktivierung von Signalkaskaden resultieren, die für erhöhte Proliferation und Zellwachstum verantwortlich

sind und letztendlich zur Tumorbildung führen können. Die aneugene Wirksamkeit der Vanadiumverbindungen wird über eine Hemmung der Protein-Tyrosin-Phosphatasen vermittelt. Da für die kanzerogene Wirkung kein genotoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund steht, sondern eine entzündliche Wirkung, für die eine Konzentration ohne Effekte festgelegt werden kann, werden Vanadium und seine anorganischen Verbindungen in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft.

MAK-Wert. Neurotoxizität: Neurotoxische Effekte wurden bei Beschäftigten, die länger als ein Jahr in der Herstellung vanadiumhaltiger Produkte tätig waren, bei einer mittleren Konzentration von 0,216 mg Vanadium/m³ beobachtet. In tierexperimentellen Studien kam es nach inhalativer und nach intraperitonealer Exposition zu neurotoxischen Effekten und histopathologischen Veränderungen bei 0,78 mg Vanadium/m³ bzw. 1,25 mg Vanadium/kg KG. Da nur eine Konzentration bzw. Dosis getestet wurde, kann keine Aussage zur Expositions-Wirkungs-Beziehung getroffen werden.

Kanzerogenität: Aus den vorliegenden Studien zur kanzerogenen Wirkung kann keine NOAEC abgeleitet werden. Ab 0,28 mg Vanadium/m³ wurden in einer 2-Jahre-Inhalationsstudie (Exposition gegen **Divanadiumpentoxid**) bei der Ratte alveoläre histiozytäre Infiltration und Hyperplasien in der Lunge sowie nicht statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen von Adenomen und Karzinomen beobachtet. Im Kehlkopf traten chronische Entzündung, Hyperplasien und Degenerationen auf. Bei der Maus traten die beschriebenen Effekte sowie statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen von Adenomen und Karzinomen in der Lunge ab der niedrigsten Konzentration von 0,56 mg Vanadium/m³ auf (NTP 2002). Aus einer 16-Tage-Inhalationsstudie mit **Divanadiumpentoxid**-Aerosolen (A-Fraktion) an weiblichen B6C3F1-Mäusen lässt sich eine NOAEC von 0,14 mg Vanadium/m³ für oxidative DNA-Schäden, Zellproliferation und histopathologische Effekte in der Lunge ableiten. Es ist auch gleichzeitig die Studie mit der niedrigsten getesteten Konzentration von **Divanadiumpentoxid** (siehe [Tabelle 17](#)) (Schuler et al. 2011).

Tab. 17 Übersicht über NOAEC und LOAEC der empfindlichsten Endpunkte

Endpunkt, Organ, Spezies	NOAEC (bezogen auf V)	LOAEC (bezogen auf V)
8-Oxo-dG (HPLC-MS/MS), entzündliche und histopathologische Effekte, Lunge, Maus	0,14 mg/m³	0,56 mg/m ³
Mikronukleustest, Knochenmark, Maus (oral) ^{a)}	1,7 mg/m ³	6,6 mg/m ³
Mutationen, Lunge, BigBlue-Maus	0,58 mg/m ³	keine LOAEC
alveoläre histiozytäre Infiltration, Hyperplasien, Adenome/Karzinome, Lunge, Maus	–	0,56 mg/m ³
alveoläre histiozytäre Infiltration, Hyperplasien, Adenome/Karzinome, Lunge, Ratte	–	0,28 mg/m ³
Neurotoxizität, Maus	–	0,78 mg/m ³
Neurotoxizität, Ratte (oral) ^{a)}	–	0,95 mg/m ³

^{a)} Umrechnung in inhalative Konzentration siehe [Tabelle 14](#)

Für entzündliche, histopathologische Effekte und oxidative DNA-Schäden in der Lunge wird eine subakute NOAEC von 0,14 mg Vanadium/m³ (A-Fraktion) abgeleitet. Ausgehend von dieser NOAEC wird unter Berücksichtigung der Zeitextrapolation (1:6), der Übertragung von tierexperimentellen Daten auf den Menschen (1:2) und dem erhöhten Atemvolumen am Arbeitsplatz (1:2) eine Konzentration von 0,005 mg Vanadium/m³ für die A-Fraktion abgeleitet, bei der auch keine kanzerogene Wirkung zu erwarten ist.

Oberer Atemtrakt (E-Fraktion):

Ein E-Wert sollte vor zytotoxischen Wirkungen und Reizwirkungen im oberen Atemtrakt schützen, damit Tumoren auch dort verhindert werden. Die Lungentumoren treten als Folge von oxidativem Stress auf, der zu zytotoxischen Wirkungen und damit zur Reizwirkung führt. Eine NOAEC für histopathologische Effekte am oberen Atemtrakt lässt sich nicht ableiten. Informationen über oxidative DNA-Schäden am oberen Atemtrakt liegen nicht vor.

In einer finnischen Studie traten bei 25 von 63 Beschäftigten, die mindestens vier Monate und im Durchschnitt elf Jahre gegen im Mittel 0,028 mg Vanadium/m³ exponiert waren, Giemen, jedoch keine Lungenfunktionseinschränkungen auf. Die Rhinoskopie ergab keine Effekte an der Gaumenschleimhaut, Rachenhinterwand, am Kehlkopf und an den Stimmbändern. In den Nasenabstrichen war die Zahl der Neutrophilen bei 16 bis 21 von 45 bis 57 Exponierten, je nach Auswertung bezüglich Expositionsdauer, im Vergleich zu den Kontrollpersonen erhöht, sowie in der Nasenschleimhaut die Zahl an Plasmazellen und Lymphozyten („runden Zellen“). Aus dieser Studie kann für Effekte an den oberen Atemwegen eine LOAEC von 0,028 mg Vanadium/m³ abgeleitet werden.

Unter physiologischen Bedingungen (bei pH 7 in menschlichen Geweben) sind nur das Vanadylkation (VO²⁺) und das Vanadatanion (H₂VO₄⁻), die leicht durch Redoxreaktionen ineinander überführt werden können, von Bedeutung. Die Umwandlung in die wirksamen Vanadiumionen erfolgt mit größter Wahrscheinlichkeit auch bei anderen Vanadiumverbindungen als Divanadiumpentoxid. Daten nach subchronischer oder chronischer inhalativer Exposition liegen nur für Divanadiumpentoxid vor. Da für die zytotoxischen Effekte, Reizwirkungen und auch kanzerogenen Wirkungen das Vanadat(V)- oder das im Stoffwechsel mit diesem im Gleichgewicht stehende Vanadyl(IV)ion verantwortlich gemacht werden, erfolgt eine Gesamtbewertung aller unterschiedlich stark löslichen anorganischen Vanadiumverbindungen. Für Effekte am oberen Atemtrakt kann weder aus den tierexperimentellen Daten noch aus den Daten am Menschen eine NOAEC bestimmt werden. Deshalb wird für die Ableitung eines E-Wertes auch die NOAEC von 0,14 mg Vanadium/m³ für entzündliche, histopathologische und oxidative DNA-Schäden in der Lunge nach subakuter Exposition von Mäusen herangezogen, um diese Effekte auch im oberen Atemtrakt zu verhindern. Die abgeleitete Konzentration von 0,005 mg/m³ (A-Fraktion) wird daher als MAK-Wert für die E-Fraktion festgesetzt.

Informationen zum Vanadiummetallstaub fehlen. Da von anderen Metallen (z.B. Nickel) bekannt ist, dass sie im Körper bioverfügbar gemacht und oxidiert werden können, wird dies auch für das relativ unedle Vanadiummetall angenommen, solange keine Untersuchungen mit gegenteiligem Ergebnis vorliegen. Der MAK-Wert von 0,005 mg Vanadium/m³ (E-Fraktion) gilt für Vanadiummetall und seine anorganischen Verbindungen.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert aus Langzeit-Effekten an der Lunge abgeleitet worden ist, erfolgt die Spitzenbegrenzung nach Kategorie II. In Arbeitsplatzstudien sind Effekte nach langjähriger Exposition gegen im Mittel 0,028 mg Vanadium/m³ aufgetreten, daher wird der Überschreitungsfaktor 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Vanadium passiert die Blut-Hirn-Schranke und ist plazentagängig.

Entwicklungstoxizität:

Nach oraler Gabe treten bei Ratten bei 8,4 mg Vanadium/kg KG und Tag, eingesetzt als Natriummetavanadat, eine erniedrigte Wurfzahl sowie bei Feten ein erniedrigtes Körpergewicht auf (Domingo et al. 1986). Bei Mäusen kommt es nach oraler Gabe von Vanadylsulfat-Pentahydrat ab 7,6 mg Vanadium/kg KG und Tag bei den Feten zu einem reduzierten Körpergewicht, einer reduzierten Kopf-Steiß-Länge sowie einer erhöhten Gesamtzahl von externen Defekten und Ossifikationsverzögerungen (Paternain et al. 1990). Natriumorthovanadat führt bei der gleichen Spezies ab 8,3 mg Vanadium/kg KG und Tag bei den Feten zu Ossifikationsverzögerungen an Kreuzbeinwirbeln, Finger- und Zehenendgliedern. Als Fazit für die orale Gabe ist zu ziehen, dass für die in eine Luftkonzentration umgerechneten LOAEL für Entwicklungstoxizität bei Ratte und Maus die Abstände zum MAK-Wert von 0,005 mg > 100 sind. Für die Maus gibt es einen NOAEL von 4,2 mg/kg KG (Sanchez et al. 1991), der umgerechnet einem 134-fachen Abstand entspricht (16 % orale Resorption berücksichtigt). Nach intraperitonealer Gabe, die als Worst Case anzusehen ist, kommt es bei Mäusen nach Verabreichung von Natriummetavanadat vom 6. bis zum 15. Gestationstag ab 0,8 mg Vanadium/kg KG und Tag zu erhöhter Embryoletalität und erniedrigtem Körpergewicht. Es ergibt sich ein NOAEL von 0,4 mg Vanadium/kg KG und Tag (Gómez et al. 1992), was umgerechnet in eine Luftkonzentration am Arbeitsplatz (Annahme: Resorption 100 %) einem 80-fachen Abstand zum MAK-Wert entspricht. Insgesamt ließe sich für die klassische Entwicklungstoxizität die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C rechtfertigen.

Entwicklungsneurotoxizität:

Aus den vorliegenden In-vitro- und In-vivo-Studien an Ratten und Mäusen ergeben sich Effekte auf die Oligodendrozytenvorläuferzellen, die im Vergleich zu Astrozyten oder reifen Oligodendrozyten empfindlicher reagieren. Die Störung der Oligodendrozyten ruft bei neonatalen/juvenilen Ratten und Mäusen Effekte auf die Myelinisierung und motorische Beeinträchtigungen hervor (Azeez et al. 2016; Mustapha et al. 2014; Soazo und Garcia 2007; Todorich et al. 2011). Aus den vorliegenden Studien lässt sich keine NOAEC für entwicklungsneurotoxische Effekte ableiten.

Die Effektkonzentration liegt bei 1,25 mg Vanadium/kg KG und Tag (Todorich et al. 2011), was wegen der intraperitonealen Gabe dem Worst Case entspricht. Zur toxikokinetischen Übertragung dieser Effektkonzentration in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die intraperitoneale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 2,2 mg Vanadium/m³. Dies entspricht einem 440-fachen Abstand zum MAK-Wert von 0,005 mg Vanadium/m³. Es ist unklar, ob dieser Abstand ausreichend ist, da wie bereits erwähnt, eine NOAEC für Effekte auf Oligodendrozytenvorläuferzellen und motorische Beeinträchtigungen nicht vorliegt. Valide toxikokinetische Daten, die eine Abschätzung der inneren Belastung der Feten bei Exposition in der Höhe des MAK-Wertes erlauben, liegen nicht vor. Aufgrund der Unsicherheit werden Vanadium und seine anorganischen Verbindungen der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Keimzellmutagene Wirkung. Genmutationsuntersuchungen mit Bakterien und Säugerzellen zeigen für verschiedene Vanadiumverbindungen überwiegend negative Ergebnisse. Nach bis zu achtwöchiger inhalativer Exposition nur über die Nase gegen bis zu 0,58 mg Vanadium/m³ werden keine erhöhten Mutationshäufigkeiten in den *Kras*- und *cH*-Genen der Lunge von BigBlue-Mäusen beobachtet.

Vanadiumverbindungen induzieren bei sehr hohen Dosierungen nach oraler (Ratte) und intraperitonealer Applikation (Maus) Dominant-Letalmutationen. In Keimzellen männlicher Mäuse werden nach intraperitonealer Gabe DNA-Schäden und numerische Chromosomenaberrationen beobachtet. Die vorliegenden In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zeigen eine Induktion von DNA-Schäden im Comet-Assay, oxidative DNA-Schäden, Hemmung der Reparatur der durch UV-Licht oder Bleomycin hervorgerufenen DNA-Schäden (in vitro), klastogene und aneugene Wirkungen (Chromosomenaberrationen, Mikronuklei) in vitro und nach Inhalation, Trinkwassergabe und intraperitonealer Gabe bei Mäusen und Ratten. Die (oxidativen) DNA-Schäden treten bei niedrigeren Konzentrationen bzw. Dosierungen auf als Mikronuklei oder Chromosomenaberrationen.

Die Effekte auf die Keimzellen im Tierversuch werden nur unter sehr hohen Dosierungen beobachtet. Die Effektkonzentration des Dominant-Letaltests an der Ratte mit oraler Gabe liegt bei 7,8 mg Vanadium/kg KG und Tag (Morgan und El-Tawil 2003). Zur toxikokinetischen Übertragung dieser Effektkonzentration in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die orale Resorption (16 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Ferner wird die kontinuierliche Exposition (sieben Tage die Woche) über das Trinkwasser berücksichtigt, was von der Situation am Arbeitsplatz abweicht (7:5). Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 3,1 mg Vanadium/m³, was einem 620-fachen Abstand zum MAK-Wert von 0,005 mg Vanadium/m³ entspricht. Da bei Einhaltung dieses MAK-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum genetischen Risiko des Menschen zu erwarten ist, werden Vanadium und seine anorganischen Verbindungen in die Kategorie 5 für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Untersuchungen zur akuten Toxizität nach dermalen Applikation an Sprague-Dawley-Ratten zeigten sowohl für zwei wasserlösliche Vanadiumsalze als auch für das schwerer lösliche Divanadiumpentoxid LD₅₀-Werte von deutlich über 1000 mg/kg KG. Untersuchungen zur akuten Toxizität nach dermalen Applikation an Kaninchen können aufgrund lokaler Reizwirkungen nicht zur Beurteilung der systemischen Wirkung nach Hautresorption herangezogen werden.

Ansonsten liegen weder Beobachtungen bei ausschließlicher dermalen Exposition noch experimentelle Daten zur Hautresorption von Vanadium und seinen Verbindungen vor. Modellrechnungen sind nicht durchführbar.

Derzeit gibt es keine Daten, die auf eine Hautresorption von Vanadium und seinen anorganischen Verbindungen hinweisen. Deshalb werden Vanadium und seine anorganischen Verbindungen weiterhin nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen mehrere klinische Befunde über positive Reaktionen im Epikutantest auf Vanadium oder Vanadiumverbindungen vor. Diese sind jedoch wegen der fraglichen Eignung der verwendeten Testzubereitungen (siehe [Abschnitt 4.4.1](#)), insbesondere der Eignung von Vanadiumtrichlorid, nicht eindeutig zu bewerten. Mit zwei Ausnahmen stehen alle berichteten Befunde zudem im Zusammenhang mit vermuteten Unverträglichkeitsreaktionen auf Metallimplantate, die für die Beurteilung der Gefährdung durch eine mögliche topische Exposition am Arbeitsplatz nicht herangezogen werden können. Die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen lassen insgesamt keine kontaktsensibilisierende Wirkung erkennen. Neuere Angaben zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor. Vanadium und seine anorganischen Verbindungen werden daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Adachi A, Asai K, Koyama Y, Matsumoto Y, Okano T (2000 a) Subacute vanadium toxicity in rats. *J Health Sci* 46(6): 503–508. <https://doi.org/10.1248/jhs.46.503>
- Adachi A, Ogawa K, Tsushi Y, Nagao N, Okano T (2000 b) Balance, excretion and tissue distribution of vanadium in rats after short-term ingestion. *J Health Sci* 46(1): 59–62. <https://doi.org/10.1248/jhs.46.59>
- Adebiyi OE, Olopade JO, Olayemi FO (2018) Sodium metavanadate induced cognitive decline, behavioral impairments, oxidative stress and down regulation of myelin basic protein in mice hippocampus: ameliorative roles of β -spinasterol, and stigmasterol. *Brain Behav* 8(7): e01014. <https://doi.org/10.1002/brb3.1014>
- Afeseh Ngwa H, Kanthasamy A, Anantharam V, Song C, Witte T, Houk R, Kanthasamy AG (2009) Vanadium induces dopaminergic neurotoxicity via protein kinase Cdelta dependent oxidative signaling mechanisms: relevance to etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 240(2): 273–285. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.07.025>
- Afeseh Ngwa H, Kanthasamy A, Jin H, Anantharam V, Kanthasamy AG (2014) Vanadium exposure induces olfactory dysfunction in an animal model of metal neurotoxicity. *Neurotoxicology* 43: 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.12.004>
- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2015) AGW-Begründung zu Vanadiumverbindungen (CAS-Nr 1314-62-1) in TRGS 900. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRGS/pdf/900/900-vanadiumverbindungen.pdf?__blob=publicationFile&v=1, abgerufen am 11 Feb 2020
- Al-Bayati MA, Raabe OG, Giri SN, Knaak JB (1991) Distribution of vanadate in the rat following subcutaneous and oral routes of administration. *J Am Coll Toxicol* 10(2): 233–241. <https://doi.org/10.3109/10915819109078633>
- Altamirano-Lozano M, Alvarez-Barrera L, Roldán-Reyes E (1993) Cytogenetic and teratogenic effects of vanadium pentoxide on mice. *Med Sci Res* 21: 711–713
- Altamirano-Lozano M, Valverde M, Alvarez-Barrera L, Molina B, Rojas E (1999) Genotoxic studies of vanadium pentoxide (V_2O_5) in male mice. II. Effects in several mouse tissues. *Teratog Carcinog Mutagen* 19(4): 243–255. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6866\(1999\)19:4<243::aid-tcm1>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6866(1999)19:4<243::aid-tcm1>3.0.co;2-j)
- Alves F, Ribeiro JC, Alves M, Gonçalo M (2020) Titanium allergy as a possible cause of extrusion of a bone conduction ear implant. *Contact Dermatitis* 83(2): 148–149. <https://doi.org/10.1111/cod.13566>
- Asemota E, Scheman AJ, Brod BA (2016) Hypersensitivity reactions to metallic implants containing vanadium. *Dermatitis* 27(6): 387–388. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000229>

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2018) Toxicological profile for vanadium. Atlanta, GA: ATSDR. <https://www.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=276&tid=50>, abgerufen am 11 Feb 2020
- Attia SM, Badary OA, Hamada FM, de Angelis MH, Adler I-D (2005) Orthovanadate increased the frequency of aneuploid mouse sperm without micronucleus induction in mouse bone marrow erythrocytes at the same dose level. *Mutat Res* 583(2): 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2005.03.010>
- Avila-Costa MR, Montiel Flores E, Colin-Barenque L, Ordoñez JL, Gutiérrez AL, Niño-Cabrera HG, Mussali-Galante P, Fortoul TI (2004) Nigrostriatal modifications after vanadium inhalation: an immunocytochemical and cytological approach. *Neurochem Res* 29(7): 1365–1369. <https://doi.org/10.1023/b:mere.0000026398.86113.7d>
- Avila-Costa MR, Colín-Barenque L, Zepeda-Rodríguez A, Antuna SB, Saldivar O L, Espejel-Maya G, Mussali-Galante P, Avila-Casado M del C, Reyes-Olivera A, Anaya-Martínez V, Fortoul TI (2005) Ependymal epithelium disruption after vanadium pentoxide inhalation: a mice experimental model. *Neurosci Lett* 381(1–2): 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.01.072>
- Avila-Costa MR, Fortoul TI, Niño-Cabrera G, Colín-Barenque L, Bizarro-Nevarés P, Gutiérrez-Valdez AL, Ordóñez-Librado JL, Rodríguez-Lara V, Mussali-Galante P, Díaz-Bech P, Anaya-Martínez V (2006) Hippocampal cell alterations induced by the inhalation of vanadium pentoxide (V₂O₅) promote memory deterioration. *Neurotoxicology* 27(6): 1007–1012. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2006.04.001>
- Azay J, Brès J, Krosniak M, Teissedre P-L, Cabanis J-C, Serrano J-J, Cros G (2001) Vanadium pharmacokinetics and oral bioavailability upon single-dose administration of vanadyl sulfate to rats. *Fundam Clin Pharmacol* 15(5): 313–324. <https://doi.org/10.1046/j.1472-8206.2001.00043.x>
- Azeez IA, Olopade F, Laperchia C, Andrioli A, Scambi I, Onwuka SK, Bentivoglio M, Olopade JO (2016) Regional myelin and axon damage and neuroinflammation in the adult mouse brain after long-term postnatal vanadium exposure. *J Neuropathol Exp Neurol* 75(9): 843–854. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw058>
- Bai Y, Wang G, Fu W, Lu Y, Wei W, Chen W, Wu X, Meng H, Feng Y, Liu Y, Li G, Wang S, Wang K, Dai J, Li H, Li M, Huang J, Li Y, Wei S, Yuan J, Yao P, Miao X, He M, Zhang X, Yang H, Wu T, Guo H (2019) Circulating essential metals and lung cancer: risk assessment and potential molecular effects. *Environ Int* 127: 685–693. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.021>
- Banda M, McKim KL, Haber LT, MacGregor JA, Gollapudi BB, Parsons BL (2015) Quantification of Kras mutant fraction in the lung DNA of mice exposed to aerosolized particulate vanadium pentoxide by inhalation. *Mutat Res* 789–790: 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2015.07.003>
- Barth A, Schaffer AW, Konnaris C, Blauensteiner R, Winker R, Osterode W, Rüdiger HW (2002) Neurobehavioral effects of vanadium. *J Toxicol Environ Health A* 65(9): 677–683. <https://doi.org/10.1080/15287390252900377>
- Basu R, Harris M, Sie L, Malig B, Broadwin R, Green R (2014) Effects of fine particulate matter and its constituents on low birth weight among full-term infants in California. *Environ Res* 128: 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.10.008>
- Bide RW, Armour SJ, Yee E (2000) Allometric respiration/body mass data for animals to be used for estimates of inhalation toxicity to young adult humans. *J Appl Toxicol* 20(4): 273–290. [https://doi.org/10.1002/1099-1263\(200007/08\)20:4<273::aid-jat657>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1099-1263(200007/08)20:4<273::aid-jat657>3.0.co;2-x)
- Bircher AJ (2018) Metal allergy: other metals. In: Chen JK, Thyssen JP, Hrsg. Metal allergy. From dermatitis to implant and device failure. Cham: Springer. S. 467–479. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58503-1_35
- Bircher A, Friederich NF, Seelig W, Scherer K (2011) Allergic complications from orthopaedic joint implants: the role of delayed hypersensitivity to benzoyl peroxide in bone cement. *Contact Dermatitis* 66(1): 20–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01996.x>
- Bizarro-Nevarés P, Rojas-Lemus M, Colin-Barenque L, Gonzalez-Villalva A, Fortoul TI (2016) Inhalation of vanadium modifies gap junctions in mouse seminiferous tubules. *Toxicol Environ Chem* 98(2): 266–278. <https://doi.org/10.1080/02772248.2015.1116072>
- Black MB, Dodd DE, McMullen PD, Pendse S, MacGregor JA, Gollapudi BB, Andersen ME (2015) Using gene expression profiling to evaluate cellular responses in mouse lungs exposed to V₂O₅ and a group of other mouse lung tumorigens and non-tumorigens. *Regul Toxicol Pharmacol* 73(1): 339–347. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.07.017>
- Bogden JD, Higashino H, Lavenhar MA, Bauman JW Jr, Kemp FW, Aviv A (1982) Balance and tissue distribution of vanadium after short-term ingestion of vanadate. *J Nutr* 112(12): 2279–2285. <https://doi.org/10.1093/jn/112.12.2279>
- Boscolo P, Carmignani M, Volpe AR, Felaco M, Del Rosso G, Porcelli G, Giuliano G (1994) Renal toxicity and arterial hypertension in rats chronically exposed to vanadate. *Occup Environ Med* 51(7): 500–503. <https://doi.org/10.1136/oem.51.7.500>
- BRRC (Bushy Run Research Center), UCC (Union Carbide Corporation) (1994) Vanadium pentoxide: acute percutaneous toxicity limit test in the rabbit following the U.S. Department of Transportation (DOT) and United Nations Transport of Dangerous Goods Criteria. 94N 1437, 1994, Export, PA: BRRC, unveröffentlicht
- Caicedo MS, Solver E, Coleman L, Hallab NJ (2014) Metal sensitivities among TJA patients with post-operative pain: indications for multi-metal LTT testing. *J Long Term Eff Med Implants* 24(1): 37–44. <https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.2014010261>
- Cano-Gutiérrez G, Acevedo-Nava S, Santamaría A, Altamirano-Lozano M, Cano-Rodríguez MC, Fortoul TI (2012) Hepatic megalocytosis due to vanadium inhalation: participation of oxidative stress. *Toxicol Ind Health* 28(4): 353–360. <https://doi.org/10.1177/0748233711412424>
- Cavallari JM, Eisen EA, Fang SC, Schwartz J, Hauser R, Herrick RF, Christiani DC (2008) PM_{2.5} metal exposures and nocturnal heart rate variability: a panel study of boilermaker construction workers. *Environ Health* 7: 36. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-7-36>
- Ciranni R, Antonetti M, Migliore L (1995) Vanadium salts induce cytogenetic effects in in vivo treated mice. *Mutat Res* 343(1): 53–60. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(95\)90061-6](https://doi.org/10.1016/0165-1218(95)90061-6)

- Clancy HA, Sun H, Passantino L, Kluz T, Muñoz A, Zavadil J, Costa M (2012) Gene expression changes in human lung cells exposed to arsenic, chromium, nickel or vanadium indicate the first steps in cancer. *Metallomics* 4(8): 784–793. <https://doi.org/10.1039/c2mt20074k>
- Cohen MD, McManus TP, Yang Z, Qu Q, Schlesinger RB, Zelikoff JT (1996 a) Vanadium affects macrophage interferon- γ -binding and -inducible responses. *Toxicol Appl Pharmacol* 138(1): 110–120. <https://doi.org/10.1006/taap.1996.0104>
- Cohen MD, Yang Z, Zelikoff JT, Schlesinger RB (1996 b) Pulmonary immunotoxicity of inhaled ammonium metavanadate in Fisher 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 33(2): 254–263. <https://doi.org/10.1006/faat.1996.0163>
- Cohen MD, Sisco M, Prophete C, Chen L-C, Zelikoff JT, Ghio AJ, Stonehuerner JD, Smee JJ, Holder AA, Crans DC (2007) Pulmonary immunotoxic potentials of metals are governed by select physicochemical properties: vanadium agents. *J Immunotoxicol* 4(1): 49–60. <https://doi.org/10.1080/15476910601119350>
- Cohen MD, Sisco M, Prophete C, Yoshida K, Chen L-C, Zelikoff JT, Smee J, Holder AA, Stonehuerner J, Crans DC, Ghio AJ (2010) Effects of metal compounds with distinct physicochemical properties on iron homeostasis and antibacterial activity in the lungs: chromium and vanadium. *Inhal Toxicol* 22(2): 169–178. <https://doi.org/10.3109/08958370903161232>
- Colín-Barenque L, Martínez-Hernández MG, Baiza-Gutman LA, Avila-Costa MR, Ordóñez-Librado JL, Bizarro-Neves P, Rodríguez-Lara V, Piñón-Zarate G, Rojas-Lemus M, Mussali-Galante P, Fortoul TI (2008) Matrix metalloproteinases 2 and 9 in central nervous system and their modification after vanadium inhalation. *J Appl Toxicol* 28(6): 718–723. <https://doi.org/10.1002/jat.1326>
- Colín-Barenque L, Pedraza-Chaverri J, Medina-Campos O, Jimenez-Martínez R, Bizarro-Neves P, González-Villalva A, Rojas-Lemus M, Fortoul TI (2015) Functional and morphological olfactory bulb modifications in mice after vanadium inhalation. *Toxicol Pathol* 43(2): 282–291. <https://doi.org/10.1177/0192623314548668>
- Conklin AW, Skinner SC, Felten TL, Sanders CL (1982) Clearance and distribution of intratracheally instilled ^{48}V vanadium compounds in the rat. *Toxicol Lett* 11(1–2): 199–203. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(82\)90128-x](https://doi.org/10.1016/0378-4274(82)90128-x)
- Coulter I, Lee M, Zakaria R, Barrett C (2012) Pin site allergic contact dermatitis: an unusual complication of halo fixation. *Br J Neurosurg* 26(4): 566–567. <https://doi.org/10.3109/02688697.2012.683464>
- Cuesta S, Francés D, García GB (2011) ROS formation and antioxidant status in brain areas of rats exposed to sodium metavanadate. *Neurotoxicol Teratol* 33(2): 297–302. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2010.10.010>
- de Cuyper C, Lodewick E, Schreiver I, Hesse B, Seim C, Castillo-Michel H, Laux P, Luch A (2017) Are metals involved in tattoo-related hypersensitivity reactions? A case report. *Contact Dermatitis* 77(6): 397–405. <https://doi.org/10.1111/cod.12862>
- Dai S, Thompson KH, Vera E, McNeill JH (1994) Toxicity studies on one-year treatment of non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats with vanadyl sulphate. *Pharmacol Toxicol* 75(3–4): 265–273. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1994.tb00359.x>
- Dai S, Vera E, McNeill JH (1995) Lack of haematological effect of oral vanadium treatment in rats. *Pharmacol Toxicol* 76(4): 263–268. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1995.tb00141.x>
- Dear K, Boyce AE, Lee A (2020) Allergic contact dermatitis due to titanium in a total knee replacement. *Contact Dermatitis* 83(2): 161–162. <https://doi.org/10.1111/cod.13590>
- Desaulniers D, Cummings-Lorbetskie C, Leingartner K, Xiao G-H, Zhou G, Parfett C (2021) Effects of vanadium (sodium metavanadate) and aflatoxin-B1 on cytochrome p450 activities, DNA damage and DNA methylation in human liver cell lines. *Toxicol In Vitro* 70: 105036. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.105036>
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (2019) S3-Leitlinie. Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln. AWMF-Register-Nr. 013-018, 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-018.html>, abgerufen am 28 Sep 2023
- Dill JA, Lee KM, Mellinger KH, Bates DJ, Burka LT, Roycroft JH (2004) Lung deposition and clearance of inhaled vanadium pentoxide in chronically exposed F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 77(1): 6–18. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh005>
- Dobler L, Eckard R, Günzel A, Müller A, Oganowski M (2011) Umweltprobenbank des Bundes – Teilbank Humanproben und Datenbank – Vergleich der Schadstoffbelastung bei Studierenden in den neuen und alten Bundesländern zwischen 1997 und 2009. Projektbericht 2011. Münster: Umweltprobenbank für Humanproben und Datenbank Westfälische Wilhelms-Universität. https://www.umweltprobenbank.de/upb_static/fck/download/Bericht_West_Ost_FINAL2.pdf, abgerufen am 16 Sep 2021
- Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J (1986) Effects of vanadium on reproduction, gestation, parturition and lactation in rats upon oral administration. *Life Sci* 39(9): 819–824. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(86\)90460-1](https://doi.org/10.1016/0024-3205(86)90460-1)
- Eben R, Walk R, Summer B, Maier S, Thomsen M, Thomas P (2009) Implantatallergieregister – ein erster Erfahrungsbericht. *Orthopäde* 38(6): 557–562. <https://doi.org/10.1007/s00132-009-1414-x>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Vanadium trichloride (CAS Number 7718-98-1). Registration dossier. Joint submission, first publication 23 Mar 2018, last modification 15 Mar 2018. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/22897>, abgerufen am 21 Mrz 2023
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) Potassium vanadium trioxide (CAS Number 13769-43-2). Registration dossier. Joint submission, first publication 15 Jul 2013, last modification 2 Jan 2019. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/5313>, abgerufen am 21 Mrz 2023

- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 a) Ammonium trioxovanadate (CAS Number 7803-55-6). Registration dossier. Joint submission, first publication 15 Jul 2013, last modification 08 Oct 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/11226>, abgerufen am 14 Nov 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 b) Ammonium trivanadium octaoxide (CAS Number 12207-63-5). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Mar 2011, last modification 25 Jun 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/5206>, abgerufen am 18 Jan 2023
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 c) Divanadium trioxide (CAS Number 1314-34-7). Registration dossier. Joint submission, first publication 18 Mar 2011, last modification 11 Feb 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/13629>, abgerufen am 14 Nov 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 d) Divanadyl pyrophosphate (CAS Number 65232-89-5). Registration dossier. Joint submission, first publication 28 Jun 2019, last modification 11 Jun 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/29331>, abgerufen am 14 Nov 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 e) Sodium metavanadate (CAS Number 13718-26-8). Registration dossier. Joint submission, first publication 25 Jun 2013, last modification 27 Jul 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/10973>, abgerufen am 14 Nov 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 f) Vanadium, oxalate complexes (CAS Number: 98903-75-4). Registration dossier. Joint submission, first publication 2 Jul 2014, last modification 27 Aug 2021. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13428>, abgerufen am 21 Mrz 2023
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 g) Vanadyl pyrophosphate (CAS Number 58834-75-6). Registration dossier. Joint submission, first publication 13 Dec 2013, last modification 25 Nov 2014. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/8847>, abgerufen am 14 Nov 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022 a) Divanadium pentaoxide (CAS Number 1314-62-1). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Febr 2011, last modification 08 Mar 2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15418>, abgerufen am 14 Nov 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022 b) Divanadium tris(sulphate) (CAS Number: 13701-70-7). Registration dossier. Joint submission, first publication 15 Sept 2014, last modification 4 Mar 2022. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/10023>, abgerufen am 21 Mrz 2023
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022 c) Vanadate(1-), oxo[phosphato(3-)-kappa.O]-, hydrogen, hydrate (2:2:1) (CAS Number 93280-40-1). Registration dossier. Joint submission, first publication 06 Jun 2019, last modification 24 May 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/28374>, abgerufen am 18 Jan 2023
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022 d) Vanadium carbide (CAS Number 12070-10-9). Registration dossier. Joint submission, first publication 05 Sep 2013, last modification 15 Apr 2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/5389>, abgerufen am 18 Jan 2023
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022 e) Vanadium carbide nitride (V(C,N)) (CAS Number 12069-91-9). Registration dossier. Joint submission, first publication 16 Jul 2013, last modification 12 Aug 2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/11367>, abgerufen am 18 Jan 2023
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022 f) Vanadium (CAS Number 7440-62-2). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Febr 2011, last modification 08 Mar 2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15421>, abgerufen am 18 Okt 2017
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022 g) Vanadium dioxide (CAS Number 12036-21-4). Registration dossier. Joint submission, first publication 30 Jul 2013, last modification 28 Mar 2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/5797>, abgerufen am 14 Nov 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022 h) Vanadium oxide sulphate (CAS Number 27774-13-6). Registration dossier. Joint submission, first publication 15 Sep 2014, last modification 28 Jan 2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/5867>, abgerufen am 14 Nov 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022 i) Vanadium trichloride oxide (CAS Number 7727-18-6). Registration dossier. Joint submission, first publication 15 Jul 2013, last modification 21 Jan 2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/12388>, abgerufen am 14 Nov 2021
- Edel J, Sabbioni E (1988) Retention of intratracheally instilled and ingested tetravalent and pentavalent vanadium in the rat. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 2(1): 23–30
- EFSA (European Food Safety Authority) (2004) Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the tolerable upper intake level of vanadium. (Request N° EFSA-Q-2003-018) (adopted on 19 February 2004). *EFSA J* 2(3): 1–22. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.33>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10(3): 2579. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579>

- Ehrlich VA, Nersesyan AK, Hoelzl C, Ferk F, Bichler J, Valic E, Schaffer A, Schulte-Hermann R, Fenech M, Wagner K-H, Knasmüller S (2008) Inhalative exposure to vanadium pentoxide causes DNA damage in workers: results of a multiple end point study. *Environ Health Perspect* 116(12): 1689–1693. <https://doi.org/10.1289/ehp.11438>
- Elfant M, Keen CL (1987) Sodium vanadate toxicity in adult and developing rats. Role of peroxidative damage. *Biol Trace Elem Res* 14(3): 193–208. <https://doi.org/10.1007/BF02795686>
- Engelhart S, Segal RJ (2017) Allergic reaction to vanadium causes a diffuse eczematous eruption and titanium alloy orthopedic implant failure. *Cutis* 99(4): 245–249
- Espinosa-Zurutuza M, González-Villalva A, Albarrán-Alonso JC, Colín-Barenque L, Bizarro-Neves P, Rojas-Lemus M, López-Valdéz N, Fortoul TI (2018) Oxidative stress as a mechanism involved in kidney damage after subchronic exposure to vanadium inhalation and oral sweetened beverages in a mouse model. *Int J Toxicol* 37(1): 45–52. <https://doi.org/10.1177/1091581817745504>
- FDA CDRH (Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health) (2019) Immunology devices panel Nov 13 2019 transcript. Silver Spring, MD: FDA CDRH. <https://wayback.archive-it.org/7993/20201222111740/https://www.fda.gov/media/133730/download>, abgerufen am 09 Mrz 2021
- Folarin O, Olopade F, Onwuka S, Olopade J (2016) Memory deficit recovery after chronic vanadium exposure in mice. *Oxid Med Cell Longev* 2016: 4860582. <https://doi.org/10.1155/2016/4860582>
- Folarin OR, Snyder AM, Peters DG, Olopade F, Connor JR, Olopade JO (2017) Brain metal distribution and neuro-inflammatory profiles after chronic vanadium administration and withdrawal in mice. *Front Neuroanat* 11: 58. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00058>
- Folarin OR, Adaramoye OA, Akanni OO, Olopade JO (2018) Changes in the brain antioxidant profile after chronic vanadium administration in mice. *Metab Brain Dis* 33(2): 377–385. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0070-9>
- Fortoul TI, Bizarro-Neves P, Acevedo-Nava S, Piñón-Zárate G, Rodríguez-Lara V, Colín-Barenque L, Mussali-Galante P, Avila-Casado M del C, Ávila-Costa MR, Saldivar-Osorio L (2007) Ultrastructural findings in murine seminiferous tubules as a consequence of subchronic vanadium pentoxide inhalation. *Reprod Toxicol* 23(4): 588–592. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.03.004>
- Fortoul TI, Piñón-Zárate G, Diaz-Bech ME, González-Villalva A, Mussali-Galante P, Rodríguez-Lara V, Colín-Barenque L, Martínez-Pedraza M, Montaña LF (2008) Spleen and bone marrow megakaryocytes as targets for inhaled vanadium. *Histol Histopathol* 23(11): 1321–1326. <https://doi.org/10.14670/HH-23.1321>
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2010 a) Determination of the water solubility of vanadium metal powder. Test-Report EBR-044/7-80, 12 Okt 2010, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2010 b) Dissolution of divanadium pentoxide in artificial physiological media. Test-Report EBR-041/7-76, 01 Nov 2010, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2011 a) Dissolution of divanadium trioxide in artificial physiological media. Test-Report EBR-053/7-76, 14 Jun 2011, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2011 b) Dissolution of sodium metavanadate in artificial physiological media. Test-Report EBR-052/7-76, 30 Sep 2011, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2012) Dissolution of vanadium oxide sulphate in artificial physiological media. Test-Report EBR-054/7-76, 10 Jan 2012, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2013 a) Determination of the water solubility of divanadium (tris)sulphate. Test-Report EBR-098/7-80, 22 Apr 2013, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2013 b) Determination of the water solubility of vanadium dioxide. 09 Dez 2013, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2014 a) Determination of the water solubility of vanadium carbide. Test-Report EBR-089/7-80, 22 Apr 2014, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2014 b) Determination of the water solubility of vanadium carbide nitride. Test-Report EBR-087/7-80, 07 Mai 2014, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2022 a) Bioaccessibility of ammonium trivanadium octaoxide in various artificial media (i.e., GST and ALF). Test-Report EBR-040/5-51, 2022, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2022 b) Bioaccessibility of vanadium carbide nitride in various artificial media (i.e., GST and ALF). EBR-087/5-51, 2022, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Fraunhofer IME (Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie) (2023) Bioaccessibility of vanadium dioxide in various artificial media (i.e., GST and ALF). EBR-092/5-51, 2023, Schmallenberg: Fraunhofer IME, unveröffentlicht
- Frigerio E, Pigatto PD, Guzzi G, Altomare G (2011) Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants: a prospective study. *Contact Dermatitis* 64(5): 273–279. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01886.x>
- Friis UF, Menné T, Schwensen JF, Flyvholm M-A, Bonde JPE, Johansen JD (2014) Occupational irritant contact dermatitis diagnosed by analysis of contact irritants and allergens in the work environment. *Contact Dermatitis* 71(6): 364–370. <https://doi.org/10.1111/cod.12290>

- Furrer S, Scherer Hofmeier K, Grize L, Bircher AJ (2018) Metal hypersensitivity in patients with orthopaedic implant complications – A retrospective clinical study. *Contact Dermatitis* 79(2): 91–98. <https://doi.org/10.1111/cod.13032>
- García GB, Quiroga AD, Stürtz N, Martínez AI, Biancardi ME (2004) Morphological alterations of central nervous system (CNS) myelin in vanadium (V)-exposed adult rats. *Drug Chem Toxicol* 27(3): 281–293. <https://doi.org/10.1081/dct-120037747>
- García GB, Biancardi ME, Quiroga AD (2005) Vanadium (V)-induced neurotoxicity in the rat central nervous system: a histo-immunohistochemical study. *Drug Chem Toxicol* 28(3): 329–344. <https://doi.org/10.1081/dct-200064496>
- García-Núñez I, Algaba-Marmol M-A, Suarez-Vergara M, Fuentes-Soltero J, Fernandez-Barrera C, Bartolome B, Grau-Bonete A, Ignacio-García J-M (2019) Vanadium contact dermatitis: case report and studies performed. *Contact Dermatitis* 80(2): 127–128. <https://doi.org/10.1111/cod.13138>
- García-Rodríguez M del C, Hernández-Cortés LM, Altamirano-Lozano MA (2016) In vivo effects of vanadium pentoxide and antioxidants (ascorbic acid and alpha-tocopherol) on apoptotic, cytotoxic, and genotoxic damage in peripheral blood of mice. *Oxid Med Cell Longev* 2016: 6797851. <https://doi.org/10.1155/2016/6797851>
- Geier J, Schubert S (2021) Frequency of skin sensitization to specific substances and in specific occupational groups. Report, 1st edition. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. <https://doi.org/10.21934/baua:bericht20210122>
- Geier J, Lessmann H, Becker D, Thomas P (2008) Allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit: Hinweise für die Praxis: Eine Stellungnahme der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG). *Hautarzt* 59(7): 594–597. <https://doi.org/10.1007/s00105-008-1587-y>
- Gómez M, Sánchez DJ, Domingo JL, Corbella J (1992) Embryotoxic and teratogenic effects of intraperitoneally administered metavanadate in mice. *J Toxicol Environ Health* 37(1): 47–56. <https://doi.org/10.1080/15287399209531656>
- González-Villalva A, Fortoul TI, Avila-Costa MR, Piñón-Zarate G, Rodríguez-Lara V, Martínez-Levy G, Rojas-Lemus M, Bizarro-Nevarez P, Díaz-Bech P, Mussali-Galante P, Colín-Barenque L (2006) Thrombocytosis induced in mice after subacute and subchronic V₂O₅ inhalation. *Toxicol Ind Health* 22(3): 113–116. <https://doi.org/10.1191/0748233706th250oa>
- González-Villalva A, Piñón-Zarate G, De la Peña Díaz A, Flores-García M, Bizarro-Nevarez P, Rendón-Huerta EP, Colín-Barenque L, Fortoul TI (2011) The effect of vanadium on platelet function. *Environ Toxicol Pharmacol* 32(3): 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.08.010>
- Goto M, Gotoh M, Mitsui Y, Tanesue R, Okawa T, Higuchi F, Shiba N (2013) Hypersensitivity to suture anchors. *Case Rep Orthop* 2013: 932167. <https://doi.org/10.1155/2013/932167>
- Granchi D, Cenni E, Trisolino G, Giunti A, Baldini N (2006) Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 77B(2): 257–264. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30445>
- Granchi D, Cenni E, Tigani D, Trisolino G, Baldini N, Giunti A (2008) Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties. *Biomaterials* 29(10): 1494–1500. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.11.038>
- Greim H, Hrsg (2002) Vanadiumpentoxid. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 34. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb744062verd0034>
- Greim H, Hrsg (2006) Vanadium und seine anorganischen Verbindungen. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 41. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb744062d0041>
- Haddad SF, Helm MM, Meath B, Adams C, Packianathan N, Uhl R (2019) Exploring the incidence, implications, and relevance of metal allergy to orthopaedic surgeons. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev* 3(4): e023. <https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-19-00023>
- Harrington JM, Haines LG, Levine KE, Liyanapattirana C, Essader AS, Fernando RA, Robinson VG, Roberts GK, Stout MD, Hooth MJ, Waidyanatha S (2021) Internal dose of vanadium in rats following repeated exposure to vanadyl sulfate and sodium orthovanadate via drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol* 412: 115395. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115395>
- Hauser R, Elreedy S, Ryan PB, Christiani DC (1998) Urine vanadium concentrations in workers overhauling an oil-fired boiler. *Am J Ind Med* 33(1): 55–60. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0274\(199801\)33:1<55::aid-ajim7>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199801)33:1<55::aid-ajim7>3.0.co;2-v)
- Heitland P, Köster HD (2004) Fast, simple and reliable routine determination of 23 elements in urine by ICP-MS. *J Anal At Spectrom* 19(12): 1552–1558. <https://doi.org/10.1039/B410630J>
- Heitland P, Köster HD (2006) Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clin Chim Acta* 365(1–2): 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.09.013>
- Henschler D, Hrsg (1984) Vanadiumpentoxid. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 10. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb744062verd0010>
- Henschler D, Hrsg (1986) Vanadiumpentoxid. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 11. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb744062verd0011>
- Hosseini M-J, Seyedrazi N, Shahraki J, Pourahmad J (2012) Vanadium induces liver toxicity through reductive activation by glutathione and mitochondrial dysfunction. *Adv Biosci Biotechnol* 3(8): 1096–1103. <https://doi.org/10.4236/abb.2012.38134>
- Hosseini M-J, Shaki F, Ghazi-Khansari M, Pourahmad J (2013) Toxicity of vanadium on isolated rat liver mitochondria: a new mechanistic approach. *Metallomics* 5(2): 152–166. <https://doi.org/10.1039/c2mt20198d>
- HSE (Health and Safety Executive) (2002) Vanadium and its inorganic compounds. Risk assessment document EH72/15. Sudbury: HSE Books

- Hu X, Zheng T, Cheng Y, Holford T, Lin S, Leaderer B, Qiu J, Bassig BA, Shi K, Zhang Y, Niu J, Zhu Y, Li Y, Guo H, Chen Q, Zhang J, Xu S, Jin Y (2015) Distributions of heavy metals in maternal and cord blood and the association with infant birth weight in China. *J Reprod Med* 60(1–2): 21–29
- Hu J, Xia W, Pan X, Zheng T, Zhang B, Zhou A, Buka SL, Bassig BA, Liu W, Wu C, Peng Y, Li J, Zhang C, Liu H, Jiang M, Wang Y, Zhang J, Huang Z, Zheng D, Shi K, Qian Z, Li Y, Xu S (2017) Association of adverse birth outcomes with prenatal exposure to vanadium: a population-based cohort study. *Lancet Planet Health* 1(6): e230–e241. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(17\)30094-3](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30094-3)
- Hu J, Peng Y, Zheng T, Zhang B, Liu W, Wu C, Jiang M, Braun JM, Liu S, Buka SL, Zhou A, Wise Sr JP, Zhang Y, Jiang Y, Hu C, Chen X, Huang Z, Zheng D, Shi K, Zhang X, Truong A, Qian Z, Xia W, Li Y, Xu S (2018) Effects of trimester-specific exposure to vanadium on ultrasound measures of fetal growth and birth size: a longitudinal prospective prenatal cohort study. *Lancet Planet Health* 2(10): e427–e437. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30210-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30210-9)
- Hussain Shah SZ, Naveed AK, Rashid A (2016) Effects of oral vanadium on glycaemic and lipid profile in rats. *J Pak Med Assoc* 66(12): 1592–1596
- Hussain Shah SZ, Rashid A, Naveed AK, Khan SA, Jahan S (2019) Genotoxic and cytotoxic effects of oral vanadyl sulphate. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 31(4): 522–526
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2006) Vanadium pentoxide. In: Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 86. Lyon: IARC Press. S. 227–292. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2705/29aacee6b89ff816188dcd990b61a16ad6486eec.pdf, abgerufen am 12 Aug 2021
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2022) Divanadylpyrophosphat. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=530954>, abgerufen am 18 Jul 2022
- IITRI (IIT Research Institute) (2011) Results of a 14-day repeated-dose inhalation study in rats with vanadium trioxide. OTS0601430. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0601430.xhtml>, abgerufen am 03 Jan 2023
- Ingram JL, Antao-Menezes A, Turpin EA, Wallace DG, Mangum JB, Pluta LJ, Thomas RS, Bonner JC (2007) Genomic analysis of human lung fibroblasts exposed to vanadium pentoxide to identify candidate genes for occupational bronchitis. *Respir Res* 8: 34. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-34>
- Ivancsits S, Pilger A, Diem E, Schaffer A, Rüdiger HW (2002) Vanadate induces DNA strand breaks in cultured human fibroblasts at doses relevant to occupational exposure. *Mutat Res* 519(1–2): 25–35. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(02\)00138-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(02)00138-9)
- Jain GC, Pareek H, Sharma S, Bhardwaj M, Khajja BS (2007) Reproductive toxicity of vanadyl sulphate in male rats. *J Health Sci* 53(1): 137–141. <https://doi.org/10.1248/jhs.53.137>
- Jiang M, Li Y, Zhang B, Zhou A, Zheng T, Qian Z, Du X, Zhou Y, Pan X, Hu J, Wu C, Peng Y, Liu W, Zhang C, Xia W, Xu S (2016) A nested case-control study of prenatal vanadium exposure and low birthweight. *Hum Reprod* 31(9): 2135–2141. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew176>
- Jin S, Xia W, Jiang Y, Sun X, Huang S, Zhang B, Zhou A, Zheng T, Xu S, Li Y (2018) Urinary vanadium concentration in relation to premature rupture of membranes: a birth cohort study. *Chemosphere* 210: 1035–1041. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.07.110>
- Jordan M, Pasteur, J, Ripert-Vignon, C, Collet, E (2018) Eczéma de contact aux bijoux en céramique « hypoallergéniques » : sensibilisation au vanadium [Kontaktekzem durch „hypoallergenen“ Keramikschmuck: Sensibilisierung gegen Vanadium]. *Rev Fr Allergol* 58(3): 244
- Kim JY, Mukherjee S, Ngo LC, Christiani DC (2004) Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in workers exposed to fine particulates. *Environ Health Perspect* 112(6): 666–671. <https://doi.org/10.1289/ehp.6827>
- Kiviluoto M (1980) Observations on the lungs of vanadium workers. *Occup Environ Med* 37(4): 363–366. <https://doi.org/10.1136/oem.37.4.363>
- Kiviluoto M, Pyy L, Pakarinen A (1979 a) Serum and urinary vanadium of vanadium-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 5(4): 362–367. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2645>
- Kiviluoto M, Räsänen O, Rinne A, Rissanen M (1979 b) Effects of vanadium on the upper respiratory tract of workers in a vanadium factory. A macroscopic and microscopic study. *Scand J Work Environ Health* 5(1): 50–58. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2666>
- Kiviluoto M, Pyy L, Pakarinen A (1981 a) Clinical laboratory results of vanadium-exposed workers. *Arch Environ Health* 36(3): 109–113. <https://doi.org/10.1080/00039896.1981.10667613>
- Kiviluoto M, Pyy L, Pakarinen A (1981 b) Serum and urinary vanadium of workers processing vanadium pentoxide. *Int Arch Occup Environ Health* 48(3): 251–256. <https://doi.org/10.1007/BF00405612>
- Knasmüller S (2021) Information zu Vanadium-Expositionen der Studie Ehrlich et al. 2008. E-Mail, 04 Okt 2021
- Knecht EA, Moorman WJ, Clark JC, Lynch DW, Lewis TR (1985) Pulmonary effects of acute vanadium pentoxide inhalation in monkeys. *Am Rev Respir Dis* 132(6): 1181–1185
- Knecht EA, Moorman WJ, Clark JC, Hull RD, Biagini RE, Lynch DW, Boyle TJ, Simon SD (1992) Pulmonary reactivity to vanadium pentoxide following subchronic inhalation exposure in a non-human primate animal model. *J Appl Toxicol* 12(6): 427–434. <https://doi.org/10.1002/jat.2550120611>
- Kopp B, Zalko D, Audebert M (2018) Genotoxicity of 11 heavy metals detected as food contaminants in two human cell lines. *Environ Mol Mutagen* 59(3): 202–210. <https://doi.org/10.1002/em.22157>

- Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D (2015 a) Vanadium compounds as pro-inflammatory agents: effects on cyclooxygenases. *Int J Mol Sci* 16(6): 12648–12668. <https://doi.org/10.3390/ijms160612648>
- Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Piotrowska K, Chlubek D (2015 b) Cyclooxygenase-1 as the main source of proinflammatory factors after sodium orthovanadate treatment. *Biol Trace Elem Res* 163(1–2): 103–111. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0176-4>
- Kręcis B, Kieć-Świerczyńska M, Bąkiewicz-Mitura K (2006) Allergy to metals as a cause of orthopedic implant failure. *Int J Occup Med Environ Health* 19(3): 178–180
- Kręcis B, Kieć-Świerczyńska M, Chomiczewska-Skóra D (2012) Allergy to orthopedic metal implants – A prospective study. *Int J Occup Med Environ Health* 25(4): 463–469. <https://doi.org/10.2478/s13382-012-0029-3>
- Kuhn S, Gritti L, Crooks D, Dombrowski Y (2019) Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond. *Cells* 8(11): 1424. <https://doi.org/10.3390/cells8111424>
- Ladagu AD, Olopade FE, Folarin OR, Elufioye TO, Wallach JV, Dybek MB, Olopade JO, Adejare A (2020) Novel NMDA-receptor antagonists ameliorate vanadium neurotoxicity. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 393(9): 1729–1738. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01882-6>
- Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, Iavarone I, Michelozzi P, Fano V, Marconi A, Ziemacki G, Ostro BD (2006) Air pollution and lung function among susceptible adult subjects: a panel study. *Environ Health* 5: 11. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-5-11>
- Leopardi P, Villani P, Cordelli E, Siniscalchi E, Veschetti E, Crebelli R (2005) Assessment of the in vivo genotoxicity of vanadate: analysis of micronuclei and DNA damage induced in mice by oral exposure. *Toxicol Lett* 158(1): 39–49. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.02.009>
- Leuschner J, Haschke H, Sturm G (1994) New investigations on acute toxicities of vanadium oxides. *Monatsh Chem* 125(6–7): 623–646. <https://doi.org/10.1007/BF01277622>
- Li H, Zhou D, Zhang Q, Feng C, Zheng W, He K, Lan Y (2013) Vanadium exposure-induced neurobehavioral alterations among Chinese workers. *Neurotoxicology* 36: 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.02.008>
- Li C, Wu C, Zhang J, Li Y, Zhang B, Zhou A, Liu W, Chen Z, Li R, Cao Z, Xia W, Xu S (2021) Associations of prenatal exposure to vanadium with early-childhood growth: a prospective prenatal cohort study. *J Hazard Mater* 411: 125102. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125102>
- Llobet JM, Domingo JL (1984) Acute toxicity of vanadium compounds in rats and mice. *Toxicol Lett* 23(2): 227–231. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(84\)90131-0](https://doi.org/10.1016/0378-4274(84)90131-0)
- MacGregor JA, White DJ, Williams AL (2020) The limitations of using the NTP chronic bioassay on vanadium pentoxide in risk assessments. *Regul Toxicol Pharmacol* 113: 104650. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104650>
- Mailhes JB, Hilliard C, Fuseler JW, London SN (2003) Vanadate, an inhibitor of tyrosine phosphatases, induced premature anaphase in oocytes and aneuploidy and polyploidy in mouse bone marrow cells. *Mutat Res* 538(1–2): 101–107. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(03\)00108-6](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(03)00108-6)
- Manjanatha MG, Shelton SD, Haber L, Gollapudi B, MacGregor JA, Rajendran N, Moore MM (2015) Evaluation of cII mutations in lung of male Big Blue mice exposed by inhalation to vanadium pentoxide for up to 8 weeks. *Mutat Res* 789–790: 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2015.06.014>
- Marshall NE, Abrams B, Barbour LA, Catalano P, Christian P, Friedman JE, Hay WW, Hernandez TL, Krebs NF, Oken E, Purnell JQ, Roberts JM, Soltani H, Wallace J, Thornburg KL (2022) The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. *Am J Obstet Gynecol* 226(5): 607–632. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.035>
- Mateos-Nava RA, Rodríguez-Mercado JJ, Altamirano-Lozano MA (2017) Premature chromatid separation and altered proliferation of human leukocytes treated with vanadium (III) oxide. *Drug Chem Toxicol* 40(4): 457–462. <https://doi.org/10.1080/01480545.2016.1260582>
- MGI (Mouse Genome Informatics) (2022) Antibody anti-p53 CM5 (VP-P956). <http://www.informatics.jax.org/antibody/key/2807>, abgerufen am 23 Aug 2022
- Mishima M (2017) Chromosomal aberrations, clastogens vs aneugens. *Front Biosci (Schol Ed)* 9(1): 1–16. <https://doi.org/10.2741/s468>
- Morgan AM, El-Tawil OS (2003) Effects of ammonium metavanadate on fertility and reproductive performance of adult male and female rats. *Pharmacol Res* 47(1): 75–85. [https://doi.org/10.1016/s1043-6618\(02\)00241-4](https://doi.org/10.1016/s1043-6618(02)00241-4)
- Mukherjee B, Patra B, Mahapatra S, Banerjee P, Tiwari A, Chatterjee M (2004) Vanadium – an element of atypical biological significance. *Toxicol Lett* 150(2): 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.01.009>
- Mustapha O, Oke B, Offen N, Sirén A-L, Olopade J (2014) Neurobehavioral and cytotoxic effects of vanadium during oligodendrocyte maturation: a protective role for erythropoietin. *Environ Toxicol Pharmacol* 38(1): 98–111. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.05.001>
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2022) Vanadium trioxide. PubChem compound summary for CID 518710. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/518710>, abgerufen am 15 Jun 2022
- NTP (National Toxicology Program) (2002) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis of vanadium pentoxide (CAS no 1314-62-1) in F334/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). TR 507. Research Triangle Park, NC: NTP. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr507.pdf, abgerufen am 09 Nov 2019
- NTP (National Toxicology Program) (2020) Historical controls. <https://ntp.niehs.nih.gov/data/controls/index.html>, abgerufen am 27 Aug 2020

- NTP (National Toxicology Program) (2023) NTP technical report on the toxicity studies of sodium metavanadate (CASRN 13718-26-8) and vanadyl sulfate (CASRN 27774-13-6) administered in drinking water to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD®) rats and B6C3F1/N mice. TOX 106. Research Triangle Park, NC: NTP. <https://doi.org/10.22427/NTP-TOX-106>
- Oberg SG, Parker RDR, Sharma RP (1978) Distribution and elimination of an intratracheally administered vanadium compound in the rat. *Toxicology* 11: 315–323. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(78\)91889-9](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(78)91889-9)
- Passantino L, Muñoz AB, Costa M (2013) Sodium metavanadate exhibits carcinogenic tendencies in vitro in immortalized human bronchial epithelial cells. *Metalomics* 5(10): 1357–1367. <https://doi.org/10.1039/c3mt00149k>
- Paternain JL, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J (1987) Embryotoxic effects of sodium metavanadate administered to rats during organogenesis. *Rev Esp Fisiol* 43(2): 223–227
- Paternain JL, Domingo JL, Gómez M, Ortega A, Corbella J (1990) Developmental toxicity of vanadium in mice after oral administration. *J Appl Toxicol* 10(3): 181–186. <https://doi.org/10.1002/jat.2550100307>
- Peat F, Coomber R, Rana A, Vince A (2018) Vanadium allergy following total knee arthroplasty. *BMJ Case Rep* 2018: bcr-2017-222092. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222092>
- Pföhler C, Körner R, Vogt T, Müller CSL (2012) Contact allergic gastritis: an underdiagnosed entity? *BMJ Case Rep* 2012: bcr2012006916. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006916>
- Pföhler C, Vogt T, Müller CSL (2016) Kontaktallergische Gastritis. Seltene Manifestation einer Metallallergie. *Hautarzt* 67(5): 359–364. <https://doi.org/10.1007/s00105-016-3773-7>
- Piñon-Zarate G, Rodriguez-Lara V, Rojas-Lemus M, Martinez-Pedraza M, Gonzalez-Villalva A, Mussali-Galante P, Fortoul TI, Barquet A, Masso F, Montaña LF (2008) Vanadium pentoxide inhalation provokes germinal center hyperplasia and suppressed humoral immune responses. *J Immunotoxicol* 5(2): 115–122. <https://doi.org/10.1080/15476910802085749>
- Poggioli R, Arletti R, Bertolini A, Frigeri C, Benelli A (2001) Behavioral and developmental outcomes of prenatal and postnatal vanadium exposure in the rat. *Pharmacol Res* 43(4): 341–347. <https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0788>
- Rajendran N, Seagrave JC, Plunkett LM, MacGregor JA (2016) A comparative assessment of the acute inhalation toxicity of vanadium compounds. *Inhal Toxicol* 28(13): 618–628. <https://doi.org/10.1080/08958378.2016.1233309>
- Riva L, Pandiri AR, Li YR, Droop A, Hewinson J, Quail MA, Iyer V, Shepherd R, Herbert RA, Campbell PJ, Sills RC, Alexandrov LB, Balmain A, Adams DJ (2020) The mutational signature profile of known and suspected human carcinogens in mice. *Nat Genet* 52(11): 1189–1197. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0692-4>
- Roberts GK, Stout MD, Sayers B, Fallacara DM, Hejtmancik MR, Waidyanatha S, Hooth MJ (2016) 14-day toxicity studies of tetravalent and pentavalent vanadium compounds in Harlan Sprague Dawley rats and B6C3F1/N mice via drinking water exposure. *Toxicol Rep* 3: 531–538. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2016.05.001>
- Rodríguez-Lara V, Morales-Rivero A, Rivera-Cambas AM, Fortoul TI (2016 a) Vanadium inhalation induces actin changes in mice testicular cells. *Toxicol Ind Health* 32(2): 367–374. <https://doi.org/10.1177/0748233713501364>
- Rodríguez-Lara V, Muñoz-Rivera Cambas A, González Villalva A, Fortoul TI (2016 b) Sex-based differences in lymphocyte proliferation in the spleen after vanadium inhalation. *J Immunotoxicol* 13(4): 498–508. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2015.1134731>
- Rodríguez-Mercado JJ, Álvarez-Barrera L, Altamirano-Lozano MA (2010) Chromosomal damage induced by vanadium oxides in human peripheral lymphocytes. *Drug Chem Toxicol* 33(1): 97–102. <https://doi.org/10.3109/01480540903176602>
- Rodríguez-Mercado JJ, Mateos-Nava RA, Altamirano-Lozano MA (2011) DNA damage induction in human cells exposed to vanadium oxides in vitro. *Toxicol In Vitro* 25(8): 1996–2002. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.07.009>
- Rojas-Lemus M, Altamirano-Lozano M, Fortoul TI (2014) Sex differences in blood genotoxic and cytotoxic effects as a consequence of vanadium inhalation: micronucleus assay evaluation. *J Appl Toxicol* 34(3): 258–264. <https://doi.org/10.1002/jat.2873>
- Rondini EA, Walters DM, Bauer AK (2010) Vanadium pentoxide induces pulmonary inflammation and tumor promotion in a strain-dependent manner. *Part Fibre Toxicol* 7: 9. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-9>
- Roshchin AV, Taranenko LA, Muratova NZ (1982) [Sensitizing properties of indium, palladium and vanadium]. *Gig Tr Prof Zabol* 2: 5–8
- Sanchez D, Ortega A, Domingo JL, Corbella J (1991) Developmental toxicity evaluation of orthovanadate in the mouse. *Biol Trace Elem Res* 30(3): 219–226. <https://doi.org/10.1007/BF02991416>
- Sanchez DJ, Colomina MT, Domingo JL (1998) Effects of vanadium on activity and learning in rats. *Physiol Behav* 63(3): 345–350. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)00433-2](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(97)00433-2)
- Schaller KH (1996) Vanadiumpentoxid. In: Lehnert G, Greim H, Hrsg. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)*. 8. Lieferung. Weinheim: VCH. S. 13–16. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb131462d0008>
- Schuler D, Chevalier H-J, Merker M, Morgenthal K, Ravanat J-L, Sagelsdorff P, Walter M, Weber K, McGregor D (2011) First steps towards an understanding of a mode of carcinogenic action for vanadium pentoxide. *J Toxicol Pathol* 24(3): 149–162. <https://doi.org/10.1293/tox.24.149>

- Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haesslein LJ (2013) Brain development in rodents and humans: identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol* 106–107: 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001>
- Soazo M, Garcia GB (2007) Vanadium exposure through lactation produces behavioral alterations and CNS myelin deficit in neonatal rats. *Neurotoxicol Teratol* 29(4): 503–510. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2007.03.001>
- Sørensen M, Schins RPF, Hertel O, Loft S (2005) Transition metals in personal samples of PM_{2.5} and oxidative stress in human volunteers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(5): 1340–1343. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0899>
- Spiewak R (2018) Assessment for metal allergy: patch testing. In: Chen JK, Thyssen JP, Hrsg. *Metal allergy. From dermatitis to implant and device failure*. Cham: Springer. S. 107–124. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58503-1_11
- Starr TB, MacGregor JA (2014) Vanadium pentoxide: risk assessment implications of a treatment- but not dose-related tumorigenic response in B6C3F1 mice. *Regul Toxicol Pharmacol* 69(3): 333–337. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.04.013>
- Starr TB, MacGregor JA, Ehman KD, Nikiforov AI (2012) Vanadium pentoxide: Use of relevant historical control data shows no evidence for a carcinogenic response in F344/N rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 64(1): 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.06.017>
- Sun L, Wang K, Li Y, Fan Q, Zheng W, Li H (2017) Vanadium exposure-induced striatal learning and memory alterations in rats. *Neurotoxicology* 62: 124–129. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.06.008>
- Sun X, Liu W, Zhang B, Shen X, Hu C, Chen X, Jin S, Jiang Y, Liu H, Cao Z, Xia W, Xu S, Li Y (2019) Maternal heavy metal exposure, thyroid hormones, and birth outcomes: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 104(11): 5043–5052. <https://doi.org/10.1210/je.2018-02492>
- Tam I, Yu J, Ko LN, Schalock PC (2020 a) Clinical factors before or after device implantation in predicting metal hypersensitivity reactions: a retrospective study. *Contact Dermatitis* 83(5): 398–407. <https://doi.org/10.1111/cod.13637>
- Tam I, Yu J, Ko LN, Schalock PC (2020 b) Patch testing with an extended metal allergen series at the Massachusetts General Hospital (2006–2017). *Dermatitis* 31(6): 359–366. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000609>
- Tang L-Y, Su Y, He J-R, Chen W-Q, Su F-X, Wu B-H, Lin Y, Ren Z-F (2012) Urinary titanium and vanadium and breast cancer: a case-control study. *Nutr Cancer* 64(3): 368–376. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.654586>
- Terrani I, Scherer Hofmeier K, Bircher AJ (2020) Indium and iridium: two rare metals with a high rate of contact sensitization. *Contact Dermatitis* 83(2): 94–98. <https://doi.org/10.1111/cod.13549>
- Thomas P, Gollwitzer H, Maier S, Rueff F (2006) Osteosynthesis associated contact dermatitis with unusual perpetuation of hyperreactivity in a nickel allergic patient. *Contact Dermatitis* 54(4): 222–225. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.0775j.x>
- Todorich B, Olopade JO, Surguladze N, Zhang X, Neely E, Connor JR (2011) The mechanism of vanadium-mediated developmental hypomyelination is related to destruction of oligodendrocyte progenitors through a relationship with ferritin and iron. *Neurotox Res* 19(3): 361–373. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9167-1>
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2009) Provisional peer-reviewed toxicity values for vanadium and its soluble inorganic compounds other than vanadium pentoxide (CASRN 7440-62-2 and others). Derivation of subchronic and chronic oral RfDs. EPA/690/R-09/070F. Cincinnati, OH: US EPA. <https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/vanadium.pdf>, abgerufen am 09 Nov 2020
- Ustarroz-Cano M, García-Peláez I, Piñón-Zárate G, Herrera-Enríquez M, Soldevila G, Fortoul TI (2012) CD11c decrease in mouse thymic dendritic cells after vanadium inhalation. *J Immunotoxicol* 9(4): 374–380. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2012.673181>
- Van Opstal N, Verheyden F (2011) Revision of a tibial baseplate using a customized oxinium component in a case of suspected metal allergy. A case report. *Acta Orthop Belg* 77(5): 691–695
- Vanadium Konsortium (2023) Kommentar zum Entwurf der MAK-Kommission zur Ableitung eines MAK-Wertes für „Vanadium und seine anorganischen Verbindungen“. E-Mail, 10 Jan 2023
- Vanadium Producer & Reclaimers Association (2010 a) Preliminary results from an acute inhalation study on vanadium trioxide (V₂O₃). OTS0602412. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0602412.xhtml>, abgerufen am 03 Jan 2023
- Vanadium Producer & Reclaimers Association (2010 b) Preliminary results from an acute inhalation toxicity study on vanadium trioxide. OTS0602484. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0602484.xhtml>, abgerufen am 03 Jan 2023
- Vanadium Producer & Reclaimers Association (2010 c) TSCA 8(e) submission for vanadium trioxide (CASRN 1314-34-7) and vanadium pentoxide (CASRN 1314-62-1). OTS0600226. Alexandria VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0600226.xhtml>, abgerufen am 03 Jan 2023
- Vijaya Bharathi B, Jaya Prakash G, Krishna KM, Ravi Krishna CH, Sivanarayana T, Madan K, Rama Raju GA, Annapurna A (2015) Protective effect of alpha glucosyl hesperidin (G-hesperidin) on chronic vanadium induced testicular toxicity and sperm nuclear DNA damage in male Sprague Dawley rats. *Andrologia* 47(5): 568–578. <https://doi.org/10.1111/and.12304>
- Villani P, Cordelli E, Leopardi P, Siniscalchi E, Veschetti E, Fresegna AM, Crebelli R (2007) Evaluation of genotoxicity of oral exposure to tetravalent vanadium in vivo. *Toxicol Lett* 170(1): 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.07.343>

- Walters DM, White KM, Patel U, Davis MJ, Veluci-Marlow RM, Bhupanapadu Sunkesula SR, Bonner JC, Martin JR, Gladwell W, Kleeberger SR (2014) Genetic susceptibility to interstitial pulmonary fibrosis in mice induced by vanadium pentoxide (V_2O_5). *FASEB J* 28(3): 1098–1112. <https://doi.org/10.1096/fj.13-235044>
- WHO (World Health Organisation) (2001) Vanadium pentoxide and other inorganic vanadium compounds. Concise international chemical assessment document, No. 29. Geneva: WHO. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42365/9241530294.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, abgerufen am 13 Jul 2021
- Wiegmann TB, Day HD, Patak RV (1982) Intestinal absorption and secretion of radioactive vanadium ($^{48}VO_3^-$) in rats and effect of $Al(OH)_3$. *J Toxicol Environ Health* 10(2): 233–245. <https://doi.org/10.1080/15287398209530246>
- Woodin MA, Liu Y, Neuberger D, Hauser R, Smith TJ, Christiani DC (2000) Acute respiratory symptoms in workers exposed to vanadium-rich fuel-oil ash. *Am J Ind Med* 37(4): 353–363. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(200004\)37:4<353::AID-AJIM5>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(200004)37:4<353::AID-AJIM5>3.0.CO;2-L)
- Yu D, Walters DM, Zhu L, Lee P-K, Chen Y (2011) Vanadium pentoxide (V_2O_5) induced mucin production by airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 301(1): L31–39. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00301.2010>
- Zeiss CJ (2021) Comparative milestones in rodent and human postnatal central nervous system development. *Toxicol Pathol* 49(8): 1368–1373. <https://doi.org/10.1177/01926233211046933>
- Zeng Y, Feng W, Li J, Lu L, Ma C, Zeng J, Li F, Qi X, Fan Y (2014) A prospective study concerning the relationship between metal allergy and post-operative pain following total hip and knee arthroplasty. *Int Orthop* 38(11): 2231–2236. <https://doi.org/10.1007/s00264-014-2367-1>
- Zhang Z, Huang C, Li J, Leonard SS, Lanciotti R, Butterworth L, Shi X (2001) Vanadate-induced cell growth regulation and the role of reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys* 392(2): 311–320. <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2464>
- Zhou Y, Zhu Q, Ma W, Xia B, Xiao X, Zhao Y, Wang P, Shi H, Zeng Y, Zhang Y (2019) Prenatal vanadium exposure, cytokine expression, and fetal growth: a gender-specific analysis in Shanghai MCPC study. *Sci Total Environ* 685: 1152–1159. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.191>
- Zwolak I (2014) Vanadium carcinogenic, immunotoxic and neurotoxic effects: a review of in vitro studies. *Toxicol Mech Methods* 24(1): 1–12. <https://doi.org/10.3109/15376516.2013.843110>