

**Ausgabe: März 2018**

Stand: November 2017

**Bismutvanadiumtetraoxid**

(CAS-Nr.: 14059-33-7)

**AGW-Begründung für Bismutvanadiumtetraoxid****1. AGW für A-Staub****Bismutvanadiumtetraoxid: 1 µg/m<sup>3</sup>**

Es liegt bereits ein AGW-Positionspapier zu anorganischen Vanadiumverbindungen vor, wobei hauptsächlich Daten zu Vanadumpentoxid herangezogen wurden (BAuA 2015, Begründung zu Vanadiumverbindungen in TRGS 900). Der AGW-Wert von 30 µg V/m<sup>3</sup> (E-Staub) bzw. 5 µg V/m<sup>3</sup> (A-Staub) ist für alle +IV- und +V-wertigen Vanadiumverbindungen gültig. Ausgenommen wurden Vanadium als elementares Metall und anorganische Vanadiumverbindungen mit anderen Wertigkeiten. Bismuthvanadat zeigt auch nach längerer Inkubationszeit und bei verschiedenen pH-Werten nahezu keine Freisetzung von Vanadiumionen, wohingegen sich Vanadumpentoxid im gleichen Versuch sehr viel besser löst. Zusätzlich zeigen die für Bismuthvanadat selbst vorliegenden Daten im Vergleich zu anderen Vanadaten u.a. hinsichtlich systemischer Toxizität und Mutagenität ein anderes toxisches Profil. Daher wurde für Bismuthvanadat ein eigener AGW abgeleitet.

Schwangerschaftskategorie: -

Sensibilisierung: -

Überschreitungsfaktor 8

**2. Stoffcharakterisierung****Bismutvanadiumtetraoxid:**

|                      |  |
|----------------------|--|
| Summenformel:        | BiVO <sub>4</sub>  |
| Synonym:             | Bismuthvanadat, C.I. Pigment Yellow 184                          |
| Molekulargewicht:    | 323,92 g/mol   |
| CAS-Nr.:             | 14059-33-7   |
| Schmelzpunkt:        | 880 – 940 °C   |
| Dichte:              | 6,3 g/cm <sup>3</sup>  |
| Wasserlöslichkeit:   | < 1 µg/L   |
| Umrechnungsfaktoren: | 1 ppm = 13,2 mg/m <sup>3</sup><br>1 mg/m <sup>3</sup> = 0,08 ppm |

**Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP):**

Spezifische Zielorgan-toxizität (wiederholte Exposition), Kategorie 2; H373

### 3. Einleitung

Vanadium ist ein weit verbreitetes Element und kommt im Durchschnitt zu ca. 150 ppm in der Erdkruste vor. Dabei kann Vanadium in den Oxidationsstufen -I bis +V vorliegen, wobei +III, +IV und +V die häufigsten vorkommenden Oxidationsstufen darstellen (Hollemann and Wiberg 1995; Greim 2006). Eine Exposition gegenüber Vanadium kann über Staub aus der Kontinentalluft, marine Aerosole, vulkanische Emissionen und Verbrennungsprodukte von Kohle und Erdöl stattfinden. Die Aufnahme von Vanadium über die Nahrung ist mit durchschnittlich < 1 ng/g Nahrungsmittel sehr gering (Michibata 2012).

Eine funktionelle Rolle von Vanadium im menschlichen Organismus ist bisher nicht bekannt. Für Hühner und Ratten stellt Vanadium vermutlich ein essentielles Metall dar, sodass eine Verminderung des Größenwachstums, eine Beeinflussung der Reproduktionsfähigkeit und eine Störung des Lipidstoffwechsels für diese Spezies diskutiert werden (Tiesjema and Baars 2009).

Vanadumpentoxid ist unter neutralen und sauren Bedingungen löslich und unter alkalischen Bedingungen sehr gut löslich. Im Zuge dessen können sich in Gegenwart von entsprechenden Gegenionen die jeweiligen Vanadate  $M_3VO_4$  bei pH-Werten zwischen 13 und 14 bilden, die das tetraedrische  $VO_4^{3-}$ -Ion enthalten. Das Vanadation ist isomorph zu Phosphat(V)-, Arsenat(V)- und Manganat(V)-Ionen. Vanadationen kondensieren bei Abnahme des pH-Werts, was auf die Instabilität der verschiedenen protonierten Vanadatspezies ( $HVO_4^{2-}$ ,  $H_2VO_4^-$  und  $H_3VO_4$ ) zurückzuführen ist. Durch Dehydratisierung entstehen so Di-, Meta- und Polyvanadate in Lösung. Da diese Reaktion reversibel ist, kann davon ausgegangen werden, dass sich die verschiedenen löslichen Vanadate ineinander umwandeln lassen und dass somit toxikologische Daten zwischen löslichen Vanadaten vergleichbar sein könnten (Hollemann 1995). Eine ausführlichere Beschreibung relevanter toxikologischer Studien für lösliche Vanadiumverbindungen findet sich bei ATSDR (2009), EPA (2011) und Greim (2006). Bei inhalativer Exposition gegenüber löslichen +V-wertigen Vanadiumverbindungen werden hauptsächlich lokale toxische Effekte am Respirationstrakt beobachtet. Studien zum humanen kanzerogenen Potenzial von Vanadium liegen bisher nicht vor. Eine chronische Studie mit Mäusen, die inhalativ gegenüber Vanadumpentoxid exponiert wurden, zeigte eine erhöhte Inzidenz von Lungenkarzinomen, jedoch keine systemische Kanzerogenität (NTP 2002; Ress, Chou et al. 2003). So ist z.B. Divanadumpentoxid nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) folgendermaßen bezüglich der Humantoxizität eingestuft:

- Akute Toxizität, Kategorie 4, Verschlucken; H302
- Akute Toxizität, Kategorie 4, Einatmen; H332
- Spezifische Zielorgan-Toxizität (wiederholte Exposition), Kategorie 1; H372
- Spezifische Zielorgan-Toxizität (einmalige Exposition), Kategorie 3; H335
- Reproduktionstoxizität, Kategorie 2; H361d
- Keimzellmutagenität, Kategorie 2; H341

Für alle +IV- und +V-wertigen anorganischen Vanadiumverbindungen wurde auf Basis der verfügbaren Daten (vor allem zu Divanadiumpentoxid) ein eigener AGW-Wert von  $30 \mu\text{g V/m}^3$  (E-Staub) bzw.  $5 \mu\text{g V/m}^3$  (A-Staub) abgeleitet. Elementares Vanadium wurde aufgrund seiner Unlöslichkeit in Wasser und fehlender Daten von dieser AGW-Begründung ausgenommen. Aufgrund einer schlechteren Löslichkeit von +III-wertigen Vanadiumverbindungen in biologischen Flüssigkeiten (6% gegenüber 100% im Vergleich zu +V-wertigen Vanadiumverbindungen) und fehlender Daten zur Reizwirkungen oder Krebsentstehung wurde auch für die Gruppe der +III-wertigen Vanadiumverbindungen bisher kein AGW-Wert (und ERB) abgeleitet.

Das schwerlösliche Bismuthvanadat unterscheidet sich in seinem toxikologischen Profil deutlich von anderen Vanadium(V)-Verbindungen. Die akute Toxizität von Divanadiumpentoxid liegt bei  $\text{LD}_{50}$  (oral) ca. 500 mg/kg KG,  $\text{LD}_{50}$  (dermal)  $\geq 2500$  mg/kg KG und  $\text{LC}_{50} \geq 2.21$  mg/L (ECHA, disseminiertes Dossier). Allgemein findet man bei pentavalenten Vanadiumverbindungen  $\text{LD}_{50}$ -Werte (oral) von 20 – 200 mg/kg KG (Health and Safety Executive 2003). Bismuthvanadat hingegen ist mit einer  $\text{LD}_{50}$  (oral)  $> 5000$  mg/kg KG (BASF 1982a)  $\text{LC}_{50}$  (inhalativ)  $> 5.15$  mg/L (BASF 1985) praktisch untoxisch. Da das Vanadation hier als Toxikophor anzusehen ist, weisen die Studien mit Bismuthvanadat auf eine geringere Verfügbarkeit des Vanadations aus der schwerlöslichen Verbindung hin.

Bei Vanadiumarbeitern wurden Augenreizungen aber keine Hautreizungen, gleichwohl aber Reizwirkungen des Atemtrakts beschrieben (Kiviluoto et al. 1979, Kiviluoto 1980). Im Vergleich dazu weist Bismuthvanadat kein Haut- oder Augenreizpotential auf (BASF 1982b, BASF 1983).

Es sind zwar Einzelfälle von Sensibilisierung gegenüber unterschiedlichen Vanadiumverbindungen beschrieben, jedoch lieferten alle durchgeführten Sensibilisierungstests ein negatives Ergebnis. Auch für Bismuthvanadat konnte in einem Meerschweinchen-Maximierungstest keine sensibilisierende Wirkung festgestellt werden (Ciba-Geigy 1994).

Die Datenlage bezüglich der Gentoxizität von löslichen Vanadiumverbindungen ist uneinheitlich. Gentoxizitätstests in Bakterien lieferten vorwiegend negative Ergebnisse (Greim 2006). In humanen Fibroblasten und Lymphozyten wurde mittels Comet Assay die Induktion von DNA-Strangbrüchen nachgewiesen, nicht jedoch in Erythrozyten und nasalen Schleimhautepithelzellen (Ivancsits et al. 2002, Kleinsasser et al. 2003, Wozniak und Blasiak 2004). Bei der Untersuchung auf Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidaustausch und Mikrokernbildung wurden unter Verwendung unterschiedlicher Zelltypen sowohl positive als auch negative Ergebnisse für lösliche Vanadiumverbindungen beobachtet (Greim 2006, ATSDR 2009, EBRC 2013). Es ist daher anzunehmen, dass lösliche +IV- und +V-wertige Vanadiumverbindungen ein sekundär-gentoxisches Potential besitzen. Auch die Ergebnisse aus *in vivo* Gentoxizitätsversuchen an Mäusen und Ratten konnten diese Beobachtungen bestätigen, sodass davon auszugehen ist, dass +IV- und V-wertige Vanadiumverbindungen Mikrokernbildung, Aneuploidie und DNA-Schädigung verursachen (Ivancsits et al. 2002, Kleinsasser et al. 2003, Wozniak und Blasiak 2004). Eine erhöhte Anzahl oxidierter DNA-Basen, eine Erhöhung der Mikrokernanzahl oder auch Nekrose und eine verminderte DNA-

Reparatur wurden in gegenüber Vanadiumverbindungen exponierten Arbeitern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachgewiesen (Ehrlich 2008). Bismuthvanadat lieferte in allen durchgeführten *in vitro* und *in vivo* Versuchen negative Ergebnisse (nähere Informationen siehe Kapitel 7.).

Sowohl Bismuthvanadat als auch Divanadiumpentoxid zeigten nach subakuter und subchronischer Applikationsdauer ähnliche pathologische bzw. histopathologische Effekte an der Lunge (nähere Informationen zu Bismuthvanadat siehe Kapitel 8., zu Divanadiumpentoxid in BAuA 2015, Begründung zu Vanadiumverbindungen in TRGS 900). Ein entscheidender Unterschied stellt jedoch die systemische Toxizität dar, da sich für Bismuthvanadat keine Hinweise auf eine systemische Verfügbarkeit zeigten, jedoch für Divanadiumpentoxid systemischer Effekte in Form einer Beeinflussung des blutbildenden Systems und des Sexualzyklus sowie Mortalität nach inhalativer Exposition auftraten. Darüber hinaus wurden in inhalativen Studien mit Divanadiumpentoxid Entzündungsreaktionen, Hyper- und Metaplasien an der Nase beobachtet. Der lokale Effekt auf den oberen Respirationstrakt wurde auch an Arbeitern, die gegenüber Vanadiumpentoxid exponiert waren, festgestellt. Die Halbwertszeiten in der Rattenlunge unterschieden sich ebenfalls stark zwischen Bismuthvanadat (40 – 60 Tage) und Divanadiumpentoxid (ca. 5 Tage). Diese Daten stehen damit im Einklang mit der deutlich unterschiedlichen Löslichkeit der beiden Vanadiumverbindungen. Auch nach längerer inhalativer Verabreichung von Bismuthvanadat konnten keine Vanadat- oder Bismuthionen im Gewebe der Tiere nachgewiesen werden, während Vanadationen nach Divanadiumpentoxidexposition im Blut und vielen Geweben gefunden wurden. Daher kann man vermuten, dass die systemischen Effekte beim Vanadiumpentoxid darauf zurückgeführt werden können, dass das Toxikophor nach Inhalation bioverfügbar ist.

Fehlende Effekte von Bismuthvanadat auf den oberen Respirationstrakt, fehlende systemische Toxizität, negative *in vitro* und *in vivo* Gentoxizität und vernachlässigbare Bioverfügbarkeit belegen klar, dass Bismuthvanadat ein anderes toxikologisches Profil als löslichen Vanadate hat. Aus diesem Grund wurde für Bismuthvanadat ein eigener Arbeitsplatzgrenzwert abgeleitet.

## **4. Toxikokinetik/Metabolismus**

### **Erfahrungen am Menschen**

Es liegen keine Daten vor.

### **Tierexperimentelle Daten**

Löslichkeitsversuche mit Bismuthvanadat wurden nach dem OECD TG 29 bei pH 5,5; 6,5 und 8,5 durchgeführt (BASF 2007a) (BASF 2007) (BASF 2007). Besonders im sauren Milieu lag die Konzentration der Bismuth- und Vanadium-Ionen bei 100 ppm Bismuthvanadat-Einwaage jeweils im Bereich der Nachweisgrenze von 1 µg/L (ppb), nur bei pH 8,5 mit maximal 9 µg Vanadium/L leicht darüber. Aufgrund der langen Inkubationszeit von bis zu 7 Tagen sind diese Werte sehr konservativ.

Divanadiumpentoxid löste sich hingegen bei diesen Versuchsbedingungen um den Faktor 300 – 5000 besser im Vergleich zu Bismuthvanadat (es wurden bei pH 8,5 bereits nach einem Tag Konzentrationen von über 50000 µg/L erreicht) (BASF 2007).

In einer inhalativen 28-Tage Studie (OECD TG 412; 6 h/Tag; 2, 8 bzw. 80 mg/m<sup>3</sup>; MMAD 0,5 – 1,3 µm, Nachbeobachtungszeit von 1, 6 und 12 Monaten), die mit einer Pigmentzubereitung (Bismuthvanadat/Bismuthmolybdat) durchgeführt wurde, wurde die Organtranslokation als indirekter Nachweis der Bioverfügbarkeit verwendet (BASF 1994). Die Halbwertszeit der Lungenclearance lag in der 2 mg/m<sup>3</sup> Dosisgruppe bei 41,5 Tagen, in der 8 mg/m<sup>3</sup> Gruppe bei 59,4 Tagen, sowie bei 80 mg/m<sup>3</sup> bei 150,5 Tagen. Erhöhte Werte an Vanadiumionen wurden weder in der Leber noch im Gehirn gefunden (alle Werte waren am oder unterhalb des Detektionslimits), geringe Mengen an Bismuth konnte in der höchsten Dosis und Molybdat in allen Dosisgruppen in der Leber nachgewiesen werden (Tabelle 1). Außerdem erhöhten sich die Molybdänwerte bis 6 Monate nach Ende der Exposition weiter, bis diese schließlich unabhängig von der Dosisgruppe das Zehnfache der Kontrolle betrug. In den Nieren fanden sich dosisabhängige Mengen Bismuth, jedoch kein Molybdän; Vanadium war nur in der höchsten Dosisgruppe über dem Detektionslimit nachweisbar (Tabelle 2).

**Tabelle 1:** Bismuth, Molybdän und Vanadium in der Leber nach inhalativer Exposition

| Leber | Kontrolle                     |         |         | 2 mg/m <sup>3</sup> |         |         | 8 mg/m <sup>3</sup> |         |         | 80 mg/m <sup>3</sup> |         |         |
|-------|-------------------------------|---------|---------|---------------------|---------|---------|---------------------|---------|---------|----------------------|---------|---------|
|       | Tage nach Ende der Exposition | Bi µg/g | Mo µg/g | V µg/g              | Bi µg/g | Mo µg/g | V µg/g              | Bi µg/g | Mo µg/g | V µg/g               | Bi µg/g | Mo µg/g |
| 0     | < 0,2                         | < 0,1   | < 0,2   | < 0,2               | 0,79    | < 0,2   | 0,21                | 32,15   | < 0,2   | 0,42                 | 32,94   | < 0,2   |
| 1     | < 0,2                         | < 0,1   | < 0,2   | < 0,2               | 0,77    | < 0,2   | < 0,2               | 31,04   | < 0,2   | < 0,2                | 35,26   | < 0,2   |
| 29    | < 0,2                         | < 0,1   | < 0,2   | < 0,2               | 0,81    | < 0,2   | < 0,2               | 37,86   | < 0,2   | 0,29                 | 45,51   | < 0,2   |
| 183   | < 0,2                         | < 0,1   | < 0,2   | < 0,2               | 0,88    | < 0,2   | < 0,2               | 63,49   | < 0,2   | < 0,2                | 51,12   | < 0,2   |
| 365   | < 0,2                         | < 0,1   | < 0,2   | < 0,2               | 0,78    | < 0,2   | < 0,2               | 46,45   | < 0,2   | < 0,2                | 53,37   | < 0,2   |

**Tabelle 2:** Bismuth, Molybdän und Vanadium in der Niere nach inhalativer Exposition

| Niere | Kontrolle                     |         |         | 2 mg/m <sup>3</sup> |         |         | 8 mg/m <sup>3</sup> |         |         | 80 mg/m <sup>3</sup> |         |         |
|-------|-------------------------------|---------|---------|---------------------|---------|---------|---------------------|---------|---------|----------------------|---------|---------|
|       | Tage nach Ende der Exposition | Bi µg/g | Mo µg/g | V µg/g              | Bi µg/g | Mo µg/g | V µg/g              | Bi µg/g | Mo µg/g | V µg/g               | Bi µg/g | Mo µg/g |
| 0     | < 0,2                         | < 0,1   | < 0,2   | 1,5                 | 0,29    | < 0,2   | 7,9                 | 0,3     | < 0,2   | 9,2                  | 0,24    | < 0,2   |
| 1     | < 0,2                         | < 0,1   | < 0,2   | 2,7                 | 0,29    | < 0,2   | 6,2                 | 0,29    | < 0,2   | 20                   | 0,26    | < 0,2   |
| 29    | < 0,2                         | < 0,1   | < 0,2   | 1,7                 | 0,24    | < 0,2   | 8,2                 | < 0,1   | < 0,2   | 30                   | < 0,1   | 0,21    |
| 183   | < 0,2                         | < 0,1   | < 0,2   | < 0,2               | 0,19    | < 0,2   | 2,3                 | 0,25    | < 0,2   | 12                   | 0,22    | 0,39    |
| 365   | < 0,2                         | < 0,1   | < 0,2   | < 0,2               | 0,22    | < 0,2   | 0,44                | 0,17    | < 0,2   | 7,1                  | 0,15    | 0,23    |

Die *in vitro* Löslichkeitsversuche konnten zeigen, dass Bismuthvanadat auch unter verschiedenen pH-Bedingungen sehr stabil ist und nach Inkubationszeiten von 28 Tagen

kaum Vanadium- bzw. Bismuthionen freisetzt. Dies wurde in der oben beschriebenen 28-Tage Inhalationsstudie bestätigt, wobei auch nach 12-monatiger Nachbeobachtung nur vernachlässigbare Vanadiummengen im Gewebe nachgewiesen werden konnten. Aufgrund der sehr geringen Verfügbarkeit des Vanadiumions im *in vivo* Versuch in Kombination mit den Löslichkeitsversuchen scheint plausibel, dass Bismuth in der Inhalationsstudie lediglich aus dem Bismuthmolybdat bioverfügbar wurde.

## 5. Akute Toxizität

In einer Studie ähnlich zu OECD TG 401 zeigten die Tiere nach einmaliger oraler Exposition gegenüber einer Pigmentzubereitung (Bismuthvanadat/Bismuthmolybdat) keine klinischen Symptome, auch Mortalitäten traten nicht auf (BASF 1982a, 1984). Der LD<sub>50</sub>-Wert betrug 5000 mg/kg KG.

Nach einer einmaligen 4-stündigen inhalativen Exposition gegenüber einer Pigmentzubereitung (Bismuthvanadat/Bismuthmolybdat) in einem Versuch ähnlich zu OECD TG 403 traten lediglich Effekte auf den Atmenrhythmus auf, die 6 Tage nach der Exposition nicht mehr feststellbar waren. Da keine Mortalitäten beobachtet wurden, lag der LC<sub>50</sub> > 5,15 mg/L (BASF 1985).

## 6. Reiz- und Ätzwirkung

Bismuthvanadat weist kein Haut- oder Augenreizpotential auf (BASF 1982; BASF 1983). In Studien, die ähnlich den OECD Guidelines 404 und 405 durchgeführt wurden, konnten mit einer Pigmentzubereitung (Bismuthvanadat/Bismuthmolybdat) keine Effekte auf die Haut oder die Augen von Kaninchen festgestellt werden.

## 7. Sensibilisierung

### 7.1. Hautsensibilisierung

In einem Meerschweinchen-Maximierungstest konnte keine sensibilisierende Wirkung von Bismuthvanadat festgestellt werden (Ciba-Geigy 1994). In der nach OECD Guideline 406 durchgeführten Studien zeigte keines der Meerschweinchen eine positive Reaktion (Erythem) bei der epikutanen Auslösung.

### 7.2. Atemwegssensibilisierung

Es liegen keine Daten zu Bismuthvanadat vor.

## 8. Gentoxizität

### *in vitro*

Für die Untersuchung von Punktmutationen in Bakterien mit Bismuthvanadat liegen zwei Ames-Tests vor (BASF 1983 und Ciba 1995b). Beide Versuche zeigten bis zu der Limitkonzentration von 5000 µg/Platte negative Ergebnisse. Ein HPRT-Test in V79 Zellen

(BASF 2015) zeigte nicht-mutagene Eigenschaften von Bismuthvanadat hinsichtlich einer Genmutation in Säugerzellen. Ebenfalls negativ verlief ein durchgeführter Chromosomenaberrationstest *in vitro* in V79 Zellen (Ciba 1995).

### ***in vivo***

In einem Mikrokerntest wurde Bismuthvanadat intraperitoneal an NMRI Mäusen appliziert (BASF 2008). Die Dosierungen in dieser Studie lagen bei 500, 1000 und 2000 mg/kg KG; dabei das Knochenmark wurde als Zielorgan zur Untersuchung herangezogen. Eine Zunahme der Mikrokernrate konnte bis zur höchsten getesteten Dosierung nicht beobachtet werden.

## **9. Toxizität nach wiederholter Belastung**

Zu Bismuthvanadat liegen mehrere Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe vor.

In einer Literaturstudie wurden Ratten für 14 Tage gegenüber unbehandeltem Bismuthvanadat, Quarz-beschichtetem Bismuthvanadat oder Quarz-beschichtetem Titandioxid inhalativ exponiert (Lee und Gillies 1986). In zwei weiteren inhalativen Studien erfolgte eine Exposition von Ratten über einen Zeitraum von 28 bzw. 90 Tagen (BASF 1994a bzw. BASF 1994b). Die orale Toxizität nach wiederholter Gabe wurde in einer 28-Tage Studie untersucht, wobei Ratten Bismuthvanadat über eine Schlundsonde verabreicht wurde (Ciba 1995a).

### **9.1. Lokale Effekte**

In einer Studie, die DuPont in den 1980er Jahren veröffentlicht hat, wurden jeweils 20 Ratten/Gruppe gegenüber 110 bzw. 1200 mg/m<sup>3</sup> unbeschichtetem Bismuthvanadat, 150 bzw. 1320 mg/m<sup>3</sup> Quarz-beschichtetem Bismuthvanadat oder 1900 mg/m<sup>3</sup> Quarz-beschichtetem Titandioxid exponiert (Lee and Gillies 1986). Die Partikelgröße der verwendeten Substanzen betrug in allen Versuchen 0,05 – 0,35 µm. Nach einer zweiwöchigen Exposition erfolgte eine 12-monatige Nachbeobachtungszeit. Um eine mögliche Reversibilität der Befunde untersuchen zu können, wurden zusätzlich Interimstötungen nach 1, 3, 6, und 12 Monaten durchgeführt.

Die Studie zeigte, dass die Lunge das Zielorgan darstellt. Bei der ersten Interimstötung nach einem Monat wurde im Fall des Quarz-beschichteten Titandioxids erwartungsgemäß eine Makrophagenantwort sowie eine Hyperplasie von Typ II Pneumocyten gefunden. Die dosisabhängige Reaktion der Lunge auf die Exposition gegenüber Quarz-beschichtetem und unbeschichtetem Bismuthvanadat war vergleichbar der des Quarz-beschichtetem Titandioxids.

Nach 3 Monaten wurde beim beschichteten Titandioxid eine Makrophageninfiltration beobachtet. Effekte bei sowohl unbeschichtetem wie auch beschichtetem Bismuthvanadat zeigten sich in Form von alveoläre Proteinose, Schaumzellen und hyperplastische Typ II Pneumocyten.

Nach 6 Monaten waren in den Lungen der Ratten, die beschichtetem Titandioxid ausgesetzt waren, lediglich wenige Makrophagen zu finden, während im Fall der beiden

Bismuthvanadatmaterialien noch alveoläre Proteinose und Cholesteringranulome mit degenerierten Schaumzellen beobachtet wurden.

Nach 12 Monaten waren bei Cholesteringranulome und degenerierte Schaumzellen bei Bismuthvanadat (beschichtet und unbeschichtet) noch beobachtbar, jedoch deutlich reduziert, während beim Titandioxid, abgesehen von einigen wenigen Aggregaten von Alveolarmakrophagen, die Lunge praktisch wieder eine normale Architektur zeigte. Elektronenmikroskopisch wurden nach Bismuthvanadatexposition eine massive Akkumulation von intraalveolären Phospholipiden und hyperplastische Typ II Pneumocyten, die Myelinstrukturen enthielten, nachgewiesen. In der Gruppe der gegenüber  $1200 \text{ mg/m}^3$  unbeschichtetem Bismuthvanadat exponierten Tiere wurde in sehr geringem Ausmaß eine Deposition von Kollagenfasern beobachtet.

In einem zweiten Versuch im Rahmen dieser Studie wurde eine weitere Gruppe von 20 Ratten gegenüber  $1200 \text{ mg/m}^3$  unbeschichtetem Bismuthvanadat für 2 Wochen exponiert um die Befunde aus dem ersten Versuch zu verifizieren. Interimstötungen wurden nach 1, 3 und 6 Monaten durchgeführt. In diesen Tieren zeigte sich keine Deposition von Kollagenfasern. Nach der 2-wöchigen Exposition trat eine Hyperplasie von Typ II Pneumocyten, eine leichte alveoläre Proteinose, und schaumigen Makrophagen auf. Die Effekte nahmen bis zur 3-monatigen Nachbeobachtungszeit zu, nach 6 Monaten war diesbezüglich ein deutlicher Rückgang zu beobachten, wobei der Großteil der Lunge eine normale Architektur aufwies. Damit waren die beobachteten Effekte wesentlich geringer im Vergleich zum ersten Versuch mit unbeschichtetem Bismuthvanadat.

In einer inhalativen 28-Tage Studie (6h/Tag; 2, 8 bzw.  $80 \text{ mg/m}^3$ ; MMAD  $0,5 - 1,3 \mu\text{m}$ ), die als Vorstudie zur unten diskutierten 90-Tage Studie mit einer Pigmentzubereitung (Bismuthvanadat/Bismuthmolybdat) durchgeführt wurde, stellte das Zielorgan die Lunge dar (BASF 1994a) (BASF 1994) (BASF 1994). Erhöhte absolute und relative Lungengewichte wurde in allen Dosisgruppen konzentrationsabhängig beobachtet. Alveoläre Proteinose und multifokale Reepithelisierung der pulmonalen Alveolen wurden in allen Dosisgruppen mit konzentrationsabhängig erhöhter Inzidenz beobachtet. Ebenso wurde in allen Dosisgruppen eine Proliferation der alveolären Makrophagen gefunden. Die Veränderungen der Lungenfunktion wurden auf eine Deposition und konzentrationsabhängig Verminderung der Clearance der Testsubstanz zurückgeführt. Die Halbwertszeit der Lungenclearance lag in der  $2 \text{ mg/m}^3$  Dosisgruppe bei 41,5 Tagen, in der  $8 \text{ mg/m}^3$  Gruppe bei 59,4 Tagen, sowie bei  $80 \text{ mg/m}^3$  bei 150,5 Tagen. Während der 12-monatigen Nachbeobachtung erfolgte eine Reepithelisierung (Hyperplasie von Typ II Pneumocyten) in Folge der Schädigung der Typ I Pneumocyten begleitet von alveolärer Proteinose, die 6 Monate nach Ende der Substanzapplikation besonders ausgeprägt war. Im Übrigen waren bei anderen Läsionen Zeichen der Regeneration und Reparatur zu beobachten. Pulmonäre Fibrose konnte nicht nachgewiesen werden. Die NOAEC unter diesen Bedingungen lag unterhalb  $2 \text{ mg/m}^3$ .

In einer 90-Tage Studie mit den Dosisgruppen 0,1, 0,7 und  $4 \text{ mg Bismuthvanadat/m}^3$  (MMAD  $< 1,2 \mu\text{m}$ ) (BASF 1994), konnte in der mittleren und hohen Dosisgruppe ein signifikanter



Anstieg der relativen und absoluten Lungengewichte, alveoläre Proteinose, Hyperplasie von Typ II Pneumocyten, Kollagenisierung und in einigen Tieren auch Cholesterinkristalle beobachtet werden. Es wurden keine Anzeichen einer Fibrose beobachtet, die Kollagenisierung war minimalen Grades. Ein weibliches Tier der höchsten Dosisgruppe wies eine fokale Metaplasie des Plattenepithels auf. Die Schwellung und Histopathologie der Medistinallymphknoten deutet auf die Aktivierung des lymphatischen Clearance Mechanismus hin. Das Vorhandensein von alveolären Schaumzellen in geringer Anzahl ohne zusätzlich auftretende Befunde (bei  $0,1 \text{ mg/m}^3$ ) deutet auf eine beginnende alveoläre Reaktion auf die Exposition mit Bismuthvanadat hin. In der mittleren und hohen Dosisgruppe war die Anzahl der alveolären Schaumzellen deutlich erhöht und es traten zusätzliche Befunde in der Lunge wie z.B. Entzündung oder Proteinose auf, welche als deutlich advers zu bewerten sind. Die pulmonalen Veränderungen in der mittleren und hohen Dosisgruppe sind prinzipiell vergleichbar (höherer Schweregrad der alveolären Proteinose und der Hyperplasie der Typ II Pneumozyten in Gruppe 3). Die Tiere der  $0,1 \text{ mg/m}^3$  Dosisgruppe zeigten erste Anzeichen einer sich entwickelnden toxischen Reaktion (Schaumzellen), die sich bei den nächst höheren Expositionskonzentrationen deutlich manifestierte, so dass diese Konzentration als NOAEC angesehen werden kann (Tabelle 3).

Die Lungenbelastung der mittleren und hohen Dosisgruppe betragen  $0,17$  und  $0,62 \text{ mg Bismuthvanadat/g Lunge}$ . Die „kritische Depositionsrate“ bei der es zu einer Beeinflussung der Makrophagen-bedingten Clearance des alveolar deponierten Staubes kommt liegt bei ca.  $1 \text{ mg/g Lungengewebe}$  (Morrow 1988). Damit konnte gezeigt werden, dass eine Überladung der Lunge bei 90-tägiger Exposition mit bis zu  $4 \text{ mg/m}^3$  Bismuthvanadat nicht stattfindet. Da die Ionen des Testmaterials kaum bioverfügbar sind, ist die Toxizität womöglich auf Oberflächeneigenschaften zurückzuführen.

In einer oralen 28-Tage Studie, die auch eine Hochdosisatellitengruppe mit 14-Tage Nachbeobachtungszeit enthielt, wurden 6 Ratten/Gruppe gegenüber 40, 200 oder 1000  $\text{mg/kg/Tag}$  Bismuthvanadat via Schlundsonde exponiert (Ciba 1995). Bei 1/6 der weiblichen Tiere der Hochdosisgruppe sowie 3/6 der weiblichen Tiere der Nachbeobachtungsgruppe traten Nekrosen am Magen auf. Diese Befunde wurden bei männlichen Tieren nach 28 Tagen nicht beobachtet. Es ergaben sich in dieser Studie keine Hinweise auf eine systemische Verfügbarkeit.

**Tabelle 3:** Ausgewählte Parameter aus der inhalativen 90-Tage Studie mit Bismuthvanadat.

Fettschrift:  $p \leq 0,01$ . NB: Nicht bestimmt.

| Geschlecht                                | Männliche Tiere |       |              |              | Weibliche Tiere |       |              |              |
|---|-----------------|-------|--------------|--------------|-----------------|-------|--------------|--------------|
|   | 0               | 1     | 2            | 3            | 0               | 1     | 2            | 3            |
| Dosisgruppe                               | 0               | 1     | 2            | 3            | 0               | 1     | 2            | 3            |
| Substanzkonzentration [ $\text{mg/m}^3$ ] | 0               | 0,1   | 0,7          | 4            | 0               | 0,1   | 0,7          | 4            |
| Tiere in Gruppe                           | 10              | 10    | 10           | 10           | 10              | 10    | 10           | 10           |
| Relatives Lungengewicht                   | 0,311           | 0,334 | <b>0,570</b> | <b>0,708</b> | 0,405           | 0,423 | <b>0,708</b> | <b>1,017</b> |
| Pigment $\text{mg/Lunge}$                 | NB              | 0,033 | <b>0,360</b> | <b>1,820</b> | NB              | 0,021 | <b>0,280</b> | <b>1,510</b> |
| Pigment $\text{mg/g Lunge}$               | NB              | 0,023 | <b>0,150</b> | <b>0,620</b> | NB              | 0,018 | <b>0,170</b> | <b>0,620</b> |
| Pigment $\text{mg/g Kontrolllunge}$       | NB              | 0,026 | 0,290        | 1,430        | NB              | 0,021 | 0,290        | 1,550        |

| Inzidenzen und Schweregrade:     |   |    |    |    |   |    |    |    |
|----------------------------------|---|----|----|----|---|----|----|----|
| Lunge                            |   |    |    |    |   |    |    |    |
| Alveoläre Proteinose             | 0 | 0  | 10 | 10 | 0 | 0  | 10 | 10 |
| - Minimal                        |   |    | 4  |    |   |    |    |    |
| - Gering                         |   |    | 6  | 2  |   |    | 6  |    |
| - Moderat                        |   |    |    | 5  |   |    | 4  | 2  |
| - Schwer                         |   |    |    | 3  |   |    |    | 8  |
| Hyperplasie, Typ II              | 0 | 0  | 10 | 10 | 0 | 0  | 10 | 10 |
| - Minimal                        |   |    | 3  | 1  |   |    | 1  |    |
| - Gering                         |   |    | 6  | 4  |   |    | 8  | 8  |
| - Moderat                        |   |    | 1  | 5  |   |    | 1  | 2  |
| Plattenepithelmetaplasie         | 0 | 0  | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 1  |
| Schaumzellen, alveolär           | 0 | 10 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 10 |
| - Sehr wenige                    |   | 10 |    |    |   | 10 |    | 3  |
| - Wenige                         |   |    | 2  | 2  |   |    | 7  | 5  |
| - Moderate Anzahl                |   |    | 8  | 8  |   |    | 3  | 2  |
| Substanzbeladene alv. Makroph.   | 0 | 10 | 9  | 8  | 0 | 10 | 8  | 4  |
| Substanzbeladene lymph. Makroph. | 0 | 0  | 6  | 7  | 0 | 0  | 6  | 10 |
| Kollagenisierung                 | 0 | 0  | 6  | 8  | 0 | 0  | 7  | 8  |
| Cholesterinkristalle             | 0 | 0  | 0  | 1  | 0 | 1  | 0  | 0  |
| Medistinallymphknoten            |   |    |    |    |   |    |    |    |
| Substanzeinlagerung              | 0 | 0  | 9  | 10 | 0 | 0  | 10 | 10 |
| Hyperplasie                      | 1 | 1  | 8  | 10 | 0 | 1  | 8  | 10 |
| Minimal                          | 1 | 1  | 8  | 9  | 0 | 1  | 7  | 7  |
| Mild                             | 0 | 0  | 0  | 1  | 0 | 0  | 1  | 3  |

## 9.2. Systemische Effekte

In den hier zitierten Studien lag die wiederholte Exposition der Tiere bei bis zu 1200 mg/m<sup>3</sup> (14 Tage), 80 mg/m<sup>3</sup> (28 Tage) bzw. 4 mg/m<sup>3</sup> (90 Tage). Trotz der teilweise sehr hohen Exposition konnte in keiner Studie systemische Toxizität nachgewiesen werden.

## 10. Reproduktionstoxizität

### 10.1. Effekte auf die Fertilität

Studien zur Bewertung der Fertilität mit Bismuthvanadat liegen nicht vor.

### 10.2. Entwicklungstoxizität

Studien zur pränatalen Toxizität mit Bismuthvanadat liegen nicht vor.

## 11. Kanzerogenität

Zur Kanzerogenität von Bismuthvanadat liegen keine Daten vor.

## 12. Ableitung des Grenzwertes

### 12.1 Relevante NOAEC und HEC-Berechnung

In der subchronischen Inhalationsstudie mit Bismuthvanadat (BASF 1994b) wurde eine NOAEC von 0,1 mg/m<sup>3</sup> ermittelt. Bei dieser Dosis traten als expositionsbedingter Effekt in allen behandelten Tieren alveoläre Schaumzellen auf, allerdings nur in geringer Anzahl; dieser Befund weist auf eine beginnende Störung der Surfactant-Homöostase in der Lunge durch die inhalative Exposition mit Bismuthvanadat hin. Bei der Ableitung des AGW wird berücksichtigt, dass es sich hier um eine NOAEC handelt, bei der geringgradige expositionsbedingte Effekte auftraten. Wenn man diese Konzentration als LOAEC bezeichnete, würde ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor (LOAEC zu NOAEC) von 2 bei der AGW Ableitung ausreichen, um das Ausmaß der Effekte zu berücksichtigen.

Die Größenverteilung der in der subchronischen Inhalationsstudie (BASF 1994b) verwendeten Bismuthvanadatpartikel wurde mit einem MMAD von <1,2 µm angegeben. Nahezu alle Partikel befanden sich im Rückhaltefilters des Kaskadenimpaktors (<1,2 µm) und es konnten keine wesentlichen Anteile höhermolekularer Agglomerate festgestellt werden. Einzelmessungen deuten auf Partikelgrößen zwischen 0 bis 0,7 µm hin, allerdings sind die Messungen mit zu großem Fehler behaftet, als dass belastbare Aussagen zur exakten Größenverteilung gemacht werden können. Unter Berücksichtigung dieser Angaben ist davon auszugehen, dass die inhalierten Partikel <1,2 µm sind.

In einem konservativen Ansatz wurde daher ein MMAD von 1 µm, GSD1 zur Berechnung der Depositionswahrscheinlichkeiten mit dem MPPD Modell (Version 2.11) verwendet.

Die Human Equivalent Concentration (HEC) berechnet sich anhand folgender Gleichung:

$$\frac{HEC}{C_T} = \frac{AgV_T}{AgV_H} * \frac{ELR_H}{ELR_T} * \frac{NF_H}{NF_T} * \frac{DF_T}{DF_H}$$

$$\frac{HEC}{C_T} = 0,008 * 0,15 * 150 * 0,76$$

C<sub>T</sub> Expositionskonzentration (entspricht NOAEC [mg/m<sup>3</sup>] = 0,1)

$\frac{AgV_T}{AgV_H}$ : gemittelttes Atemvolumen Tier/Mensch, Faktor 0,008

$\frac{NF_H}{NF_T}$ : Normalisierungsfaktor Mensch/Tier, Faktor 150

$\frac{ELR_H}{ELR_T}$ : Eliminationsrate Mensch/Tier, Faktor 0,15 (für schwerlösliche Stäube)

$\frac{DF_T}{DF_H}$ : Depositionsfaktor Tier/ Mensch, mit MPPD Modell berechnet, 0,765

Unter Verwendung eines MMAD von 1 µm (GSD 1) ergibt sich eine HEC von 13,8 µg/m<sup>3</sup>. Da die NOAEC aus einer 90-Tage Studie stammt, der Arbeitsplatzgrenzwert aber für eine chronische Exposition gilt, wird für den Arbeitsplatzgrenzwert gemäß der Bekanntmachung Gefahrstoffe 901 eine Zeitextrapolation mit dem Faktor 2 für lokale Effekte durchgeführt. Außerdem wird für die Berücksichtigung der gesamten Intraspezies- und Interspeziesvariabilität ein Standardfaktor von 5 angewendet. Die entsprechende Arbeitsplatzkonzentration, die aufgrund der in der zugrundeliegenden tierexperimentellen

Studie nur für A-Staub gilt, ist demnach (gerundet)  $1,4 \mu\text{g BiVO}_4/\text{m}^3$  (entspricht  $0,22 \mu\text{g V}/\text{m}^3$ ).

Da in der subchronischen Inhalationsstudie (BASF, 1994b) bei der für den AGW als NOAEC herangezogenen niedrigsten Konzentration ( $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) alveoläre Schaumzellen in allen behandelten Tieren auftraten, was als beginnender Effekt auf die inhalative Exposition mit Bismuthvanadat interpretiert wird, wird ein AGW für A-Staub von (abgerundet)  $1 \mu\text{g BiVO}_4/\text{m}^3$  (entspricht  $0,2 \mu\text{g V}/\text{m}^3$ ) empfohlen. Würde man aufgrund des Auftretens der alveolären Schaumzellen die niedrigste Konzentration ( $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) als LOAEC definieren, ergäbe sich durch den o.g. zusätzlichen Sicherheitsfaktor von 2 ebenfalls ein AGW für A-Staub von (aufgerundet)  $1 \mu\text{g BiVO}_4/\text{m}^3$  (entspricht  $0,2 \mu\text{g V}/\text{m}^3$ ).

**Schwangerschaftskategorie: -**

Da keine Daten zur Reproduktionstoxizität und insbesondere zur Entwicklungstoxizität von Bismuthvanadat vorliegen, erfolgt keine Zuordnung in eine Schwangerschaftskategorie.

**Sensibilisierung: -**

Bismuthvanadat wirkte in einem Meerschweinchen-Maximierungstest nicht sensibilisierend. Es liegen weiterhin keine klinischen Beobachtungen beim Menschen oder tierexperimentelle Befunde vor aus denen eine haut- oder atemwegssensibilisierende Wirkung von Bismuthvanadat abzuleiten ist. Bismuthvanadat wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

**Hautgängigkeit: -**

Daten zur dermalen Resorption von Bismuthvanadat liegen nicht vor.

**Kurzzeitwert: Überschreitungsfaktor 8**

Nach akuter Exposition von Ratten gegenüber  $5150 \text{ mg Bismuthvanadat}/\text{m}^3$  trat lediglich eine reversible Beeinflussung des Atemrhythmus auf, eine systemische Toxizität wurde nicht beobachtet. Selbst bei einem konservativen Ansatz und der Verwendung eines Faktors von 10 für die LOAEC-NOAEC Extrapolation und einem Überschreitungsfaktor von 8 ergibt sich eine daraus resultierende Konzentration von  $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Zudem besitzt Bismuthvanadat eine relativ lange Halbwertszeit von 41,5 Tagen (bei einer 28-tägigen Exposition gegenüber  $2 \text{ mg}/\text{m}^3$ ), sodass der Beitrag von Expositionsspitzen zur Konzentration im Körper als gering einzuschätzen ist.

Bei Einhaltung des Schichtmittelwerts kann daher eine Kurzzeitüberschreitung (Überschreitungsfaktor 8) toleriert werden.

## 13. Literatur

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2009) Toxicological Profile for Vanadium. Draft for Public Comment, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service

BASF (1982a), Akute orale Toxizität gemäß OECD, unpublished report, report number 81/417, 03 Nov 1982

BASF (1982b), Akute Reizwirkung am Auge des albino-Kaninchens gemäß OECD, unpublished report, report number 81/417, 18 Feb 1982

BASF (1982c), Akute Hautreizwirkung/Ätzwirkung gemäß OECD, unpublished report, report number 81/417, 03 Nov 1982

BASF (1983), Bericht über die Prüfung von Sicopal-Gelb im Ames-Test, unpublished report, report number 81/417, 28 Feb 1983

BASF (1984), Bericht über die Prüfung der akuten oralen Toxizität von Sicopal-Gelb FA 7295, unpublished report, report number 83/348, 29 March 1984

BASF (1985), Akute Inhalationstoxizität LC50 4 Stunden (Ratte). Staub-Aerosol-Versuch von Sicopal-Gelb FA 7295 oder Sicopal-Gelb L-1110, unpublished report, report number 83/348, 05 Sep 1985

BASF (1994a), Study on the inhalation toxicity of Sicopal Gelb L-1110 as dust aerosol in rats 28-day test. , unpublished report, report number 46I0465/86063, 05 Apr 1994

BASF (1994b), Study on the inhalation toxicity of C. I. Pigment Yellow 184 as dust aerosol in rats 90-day test, unpublished report, report number 50I0226/92027, 05 Apr 1994

BASF (2007a), Dissolution of "Bismutvanadat" according to OECD 29, unpublished report, report number 07L00001, 08 Mar 2007

BASF (2007b), Dissolution of "Vanadium (V) oxid" according to OECD 29, unpublished report, report number 07L00002, 13 Mar 2007

BASF (2008), Bismutvanadat BiVO<sub>4</sub> (Pigment Yellow 184). Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse, unpublished report, report number 26M0821/074111, 16 Jun 2008

BAuA (2015), Begründung zu Vanadiumverbindungen in TRGS 900, <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/900/900-vanadiumverbindungen.pdf>

Ciba-Geigy (1983), TK 13047/2. Acute dermal irritation/corrosion study in the rabbit, unpublished report, report number 830676, 4 Oct 1983

Ciba-Geigy (1994), Skin Sensitization Test in the Guinea Pig, unpublished report, report number 944060, 11 Mar 1994

Ciba-Geigy (1994), Skin Sensitization Test in the Guinea Pig, unpublished report, report number 944060, 11 Mar 1994

Ciba (1995a), Report of Results of 28-day Repeated Dose Toxicity Test in Mammalia, unpublished report, report number TKP 50010/T4259, 25 Dec 1995

Ciba (1995b), Report of Results of Chromosomal Aberration Test in Cultured Mammalian Cells, unpublished report, report number K06-0457, 04 Dec 1995

ECHA. REACH Registration Dossier "Divanadium Pentaoxide". 2010 15 Jul 2013]; Available from: [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c7faa0b-a5e9-00e9-e044-00144f67d249/DISS-9c7faa0b-a5e9-00e9-e044-00144f67d249\\_DISS-9c7faa0b-a5e9-00e9-e044-00144f67d249.html](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c7faa0b-a5e9-00e9-e044-00144f67d249/DISS-9c7faa0b-a5e9-00e9-e044-00144f67d249_DISS-9c7faa0b-a5e9-00e9-e044-00144f67d249.html).

Ehrlich, V.A.; Nersesyan, A.K.; Atefie, K.; 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, *Environmental Health Perspectives*, 116, 1689-1693

EPA, Environmental Protection Agency (2011) Toxicological Review of Vanadium Pentoxide (V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>). Draft. Do not cite or quote. EPA/635/R-11/004A, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC

Greim, H. (2006) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 41. Lfg DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Health\_and\_Safety\_Executive, Vanadium and its inorganic compounds. Criteria document for an occupational exposure limit 2003, Suffolk, UK: HSE books.

Holleman, A. F. (1995). Vanadium(V)-Verbindungen. Lehrbuch der Anorganischen Chemie. N. Wiberg. Berlin, New York, Walter de Gruyter. 101: 1422-1424.

Ivancsits, S.; Pilger, A.; Diem, E.; Schaffer, A.; Rudiger, H.W. (2002) Vanadate induces DNA strand breaks in cultured human fibroblasts at doses relevant to occupational exposure, *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 519, 25-35

Kiviluoto, M., et al., Effects of vanadium on the upper respiratory tract of workers in a vanadium factory. A macroscopic and microscopic study. *Scand J Work Environ Health*, 1979. 5(1): p. 50-8.

Kiviluoto, M., Observations on the lungs of vanadium workers. *Br J Ind Med*, 1980. 37(4): p. 363-6.

Kleinsasser, N.; Dirschedl, P.; Staudenmaier, R.; Harréus, U.; Wallner, B. (2003) Genotoxic effects of vanadium pentoxide on human peripheral lymphocytes and mucosal cells of the upper aerodigestive tract, *International Journal of Environmental Health Research*, 13, 373-379

Lee, K. P. and P. J. Gillies (1986). "Pulmonary response and intrapulmonary lipids in rats exposed to bismuth orthovanadate dust by inhalation." *Environ Res* 40(1): 115-135.

Michibata, H. (2012) Vanadium: Biochemical and Molecular Biological Approaches, Springer Science+Business Media B.V., Dordrecht

Morrow, P.E. 1988. Possible mechanisms to explain dust overloading of lungs. *Fundam Appl Toxicol* 10:369-384

NTP, National Toxicology Program (2002) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Vanadium Pentoxide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). TR 507, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

Ress, N.B.; Chou, B.J.; Renne, R.A.; Dill, J.A.; Miller, R.A.; Roycroft, J.H.; Hailey, J.R.; Haseman, J.K.; Bucher, J.R. (2003) Carcinogenicity of inhaled vanadium pentoxide in F344/N rats and B6C3F1 mice, *Toxicological Sciences*, 74, 287-296

Tiesjema, B.; Baars, A.J. (2009) Re-evaluation of some human-toxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001. RIVM Report 711701092/2009, RIVM, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, Netherlands

Wozniak, K.; Blasiak, J. (2004) Vanadyl sulfate can differentially damage DNA in human lymphocytes and HeLa cells, *Archives of Toxicology*, 78, 7-15

## Anhang

### Anhang 1: Berechnung der HEC: Depositionsschätzungen für Mensch und Ratte MPPD-Anwendung für Bismuthvanadat (Version 2.11, 2009)

#### a) Deposition beim Menschen

© 2009 by Applied Research Associates, Inc.

--> Lung morphometry <--

Number of segments: 110

Scaling tree by (TLC ---> FRC): 0,851

TLC = 5358,07 ml

FRC = 3300,00 ml

Scaling tree by  $((1+TV/2FRC)^{1/3})$ : 1,050

Calculated FRC = 3300,00 ml

Lung (distal) volume = 3820,00 ml

Volume of conducting airways: 170,78 ml

-----> Breathing Parameters and Times <-----

Breathing Frequency: 20.0 #/min Tidal volume: 1040.0 ml

Nasopharyngeal dead space: 50.0 ml

--> Regional deposition <--

Inhalation time: 1,50 sec Exhalation time: 1,50 sec

Volumetric inhalation flow rate at trachea: 693.3333333333334 ml/sec

Volumetric exhalation flow rate at trachea: 693.3333333333334 ml/sec

Time spent in the head during inhalation: 0,072 sec

Time spent in the head during exhalation: 0,072 sec

--> Particle properties <--

Diameter: 1,000E+0  $\mu\text{m}$

Sigma\_g (GSD): 1,000E+0

Mass density: 6.3 g/cm<sup>3</sup>

Aerosol concentration: 0.1 mg/m<sup>3</sup>

Inhalable fraction: 1,0000

Breathing route: normal augmenter

--> Inhalation <--

Inspiratory Fraction: 0.5

Head deposition fraction during inhalation: 0,1851

Lung deposition fraction during inhalation: 0,089

--> Pause <--

Pause Fraction: 0.0

Total lung deposition fraction during pause: 0,000

--> Exhalation <--

Head deposition fraction during exhalation: 0,1195

Lung deposition fraction during exhalation: 0,059



Total head deposition fraction: 0,305

Total deposition fraction: 0,453

Lobe: Entire Lung

Number of segments: 110

Number of terminal airways (alveolar regions): 26624

Lobe volume: 3820,00 ml

Volume of conducting airways: 170,78 ml

Deposition fraction in conducting airways: 0,0428

Deposition fraction in alveolar region: 0,1056

\*\*\*\*\*Dosimetrics\*\*\*\*\*

Mass Deposition per Alveolus ( $\mu\text{g}$ ): 2,259E-11

Mass Deposition per Macrophage ( $\mu\text{g}$ ): 1,867E-12

Number of Particles per Alveolus: 1,083E-4

Number of Particles per Macrophage: 8,949E-6

Airway deposition fraction (TB + Alv): 0,1483

## b) Deposition bei der Ratte

© 2009 by Applied Research Associates, Inc.

--> Lung morphometry <--

Number of segments: 24039

Scaling tree by (TLC ----> FRC): 0,664

TLC = 13,67 ml

FRC = 4,00 ml

Scaling tree by  $((1+TV/2FRC)^{1/3})$ : 1,081

Calculated FRC = 3,66 ml

Lung (distal) volume = 4,67 ml

Volume of conducting airways: 0,45 ml

----> Breathing Parameters and Times <-----

Breathing Frequency: 102.0 #/min Tidal volume: 2.1 ml

Nasopharyngeal dead space: 0.42 ml

--> Regional deposition <--

Inhalation time: 0,29 sec Exhalation time: 0,29 sec

Volumetric inhalation flow rate at trachea: 7.14 ml/sec

Volumetric exhalation flow rate at trachea: 7.14 ml/sec

Time spent in the head during inhalation: 0,059 sec

Time spent in the head during exhalation: 0,059 sec

--> Particle properties <--

Diameter: 1,000E+0  $\mu\text{m}$

Sigma\_g (GSD): 1,000E+0

Mass density: 6.3 g/cm<sup>3</sup>

Aerosol concentration: 0.1 mg/m<sup>3</sup>

Inhalable fraction: 0,9289

Breathing route: nasal

--> Inhalation <--

Inspiratory Fraction: 0.5

Head deposition fraction during inhalation: 0,1282

Lung deposition fraction during inhalation: 0,074

--> Pause <--

Pause Fraction: 0.0

Total lung deposition fraction during pause: 0,000

--> Exhalation <--

Head deposition fraction during exhalation: 0,0934

Lung deposition fraction during exhalation: 0,039

Total head deposition fraction: 0,222

Total deposition fraction: 0,335

Lobe: Entire Lung

Number of segments: 24039

Number of terminal airways (alveolar regions): 2404

Lobe volume: 4,67 ml

Volume of conducting airways: 0,43 ml

Deposition fraction in conducting airways: 0,0284

Deposition fraction in alveolar region: 0,0850

\*\*\*\*\*Dosimetrics\*\*\*\*\*

Mass Deposition per Alveolus ( $\mu\text{g}$ ): 9,062E-13

Mass Deposition per Macrophage ( $\mu\text{g}$ ): 6,041E-13

Number of Particles per Alveolus: 4,344E-6

Number of Particles per Macrophage: 2,896E-6

Airway deposition fraction (TB + Alv): 0,1134