

- 1981: 1. **Ingvar Lundberg:**
Serumenzymnivåer hos plastbåtsarbetare exponerade för styren.
2. **Ingvar Lundberg:**
Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.
3. **Maths Berlin och Anders Tunek:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.
4. **P C Elmes and J C Wagner:**
Criteria document for swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.
5. **Alf Askergren:**
Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.
6. **Lars Ehrenberg, Tore Hällström och Siv Osterman-Golkar:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.
7. **Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberale:**
Lyft i sidled — fysiologiska och psykologiska reaktioner.
8. **Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth:**
Infraröd strålning och grå starr.
9. **Bengt Sjögren:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning.
14. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.
10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
19. Epiklorhydrin.
11. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
20. Bensen.
12. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
21. Metylkloroform (1,1,1-triklorethan).
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
22. Zink.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxi-ättiksyra).
15. **Axel Ahlmark och Lars Gerhardsson:**
Silikosen i Sverige sedan 1930.
16. **Francesco Gamberale, Jan-Erik Hansson, Bengt Jonsson, Åsa Kilbom och Ann-Sofie Ljungberg:**
Människans tolerans för lyft- och bärarbete.
17. **William J. Nicholson:**
Criteria document for swedish occupational standards: Asbestos and Inorganic Fibers.
18. **Christer Edling:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Lustgas.
19. Underlag för hygieniska gränsvärden.
20. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
21. Scientific basis for swedish occupational standards.
22. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
24. Oorganisk arsenik (utom arsenikväte).
23. **Bengt Sjögren, Marianne Håkansson, Ester Randma och Åke Swensson:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning.
18. Akuta effekter vid svetsning med MAG i omålat och målat stål, och med belagda elektroder i omålat stål.
24. **Mats Hagberg:**
On evaluation of local muscular load and fatigue by electromyography.
25. **Ulf Ulfvarson, Björn Bergström, Bengt-Olov Hallberg och Ulf Hallne:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. 17. Luftföroreningar vid gasskärning i grundmålad grovplåt.
26. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
25. Mineralull
27. **Bengt Sjögren, Göran Hedenstierna och Ester Randma:**
Undersökning av lungfunktion och halter av alfa-antitrypsin och IgE hos personer exponerade för pankreasenzym.
28. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
26. Nickel
29. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
27. Kadmium.
- 1982: 1. **Ingvar Holmér och Jan Sundell:**
Arbete i kallt klimat.
2. **Francesco Gamberale, Mikael Goldstein, Anders Kjellberg, Ludwig Liszka och Per Löfstedt:**
Upplevd styrka och störningsgrad hos buller med lågfrekventa komponenter.
3. **Anders Carlsson:**
Uptake, distribution and elimination of methylene chloride and toluene.
4. **Carl-Gustaf Elinder:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Aluminium.
5. **Ulf Ulfvarson och Svante Wold:**
Gruppering med datorprogrammet Clustan av luftföroreningskoncentrationsdata från svetsning.
6. **S. Lundberg:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 28. Dioxan.
7. **Christer Hogstedt:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
29. Etylenoxid
8. Underlag för hygieniska gränsvärden. 2.
9. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. II.

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

33

VANADIN

Bjørn Gylseth och Tor V. Hansen

Oslo, maj 1982

ISBN 91-7464-137-9

ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson, Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson och Jan E Wahlberg.

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Thorkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av cand.real. Bjørn Gylseth och cand.med. Tor Viggo Hansen, Yrkeshygienisk institutt, Oslo.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 09.12.81 antagits som dess dokument.

	side
INNHOLDSFORTEGNELSE	5
BAKGRUNN	8
FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER	8
TOKSIKOLOGI	9
1 Metabolsk modell	9
1.1 Opptak	9
1.1.1 Luftveiene	9
1.1.2 Mage-tarmkanal	10
1.1.3 Hud og slimhinner	10
1.2 Distribusjon	10
1.3 Biotransformasjon	11
1.4 Eliminering	11
1.4.1 Luftveiene	11
1.4.2 Nyrene	12
1.4.3 Mage-tarmkanal	12
1.4.4 Andre utskillingsveier	12
1.5 Biologiske halveringstider	12
1.6 Faktorer som kan påvirke den metabolske modell	13
2 Toksikologiske mekanismer	13
3 Organeffekter	14
3.1 Hud og slimhinner	14
3.2 Luftveier	15
3.3 Lever	16
3.4 Nyrer	16
3.5 Blod og bloddannende organ	17
3.6 Mage-tarmkanal	17
3.7 Hjerte og blodkar	17
3.8 Sentralnervesystemet	18
3.9 Perifere nervesystem	18
3.10 Reproduksjonsorganene	19
3.11 Foster	19
3.12 Øvrige organer	19

	side
4 Allergi	20
4.1 Hud	20
4.2 Luftveiene	20
5 Genotoksiske effekter	20
5.1 Mutasjoner i modellsystemer	20
5.2 Kromosomskade	20
6 Cancerogene effekter	21
7 Eksponeringsindikatorer	21
7.1 Luftkonsentrasjoner	21
7.2 Biologiske indikatorer	21
7.2.1 Vanadium i urin	21
7.2.2 Vanadium i blodplasma	22
7.2.3 Andre indikatorer for V-eksponering	22
8 Sammenheng mellom eksponering, effekt og respons	22
8.1 Effekter av engangseksponering	22
8.1.1 Akutt forbigående effekt	22
8.1.2 Bestående skade	24
8.2 Effekter av langvarig eksponering	24
8.2.1 Forbigående effekt	24
8.2.2 Bestående skade	24
9 Forskningsbehov	25
10 Diskusjon og vurdering	25
11 Sammendrag	27
12 English summary	28

	side
13 Litteraturfortegnelse	29
Appendix I Liste over tillatte eller anbefalte grenseverdier i luft	37
Appendix II Prøvetagning og analysemetoder	41

BAKGRUNN

Vanadium forekommer i små mengder i jordskorpen (0,15 %). Carnatite er et vanadiumrikt mineral, imidlertid utvinnes elementet hovedsaklig av vanadiumholdige jernmalmer. Enkelte jordoljetyper inneholder vanadium, og vanadium kan ekstraheres fra asken i oljebrennere. Vanadium benyttes ofte som legeringselement i forskjellige stålvaliteter ofte i form av ferrovanadium. Vanadiumoksyder er ellers viktige katalysatorer innen uorganisk og organisk kjemisk industri. Vanadiumforbindelser benyttes i små mengder innen elektronikk-, keramikk-, glass- og farveindustrien. Vanadium er et essensielt metall for rotte og høns.

Ved yrkesmessig eksponering, som hovedsaklig består av støv fra rengjøring av oljebrennere, vanadiumholdige malmer, ferrovanadium og vanadiumpentoksyd, skjer opptaket hovedsaklig gjennom lungene.

FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER

Kjemisk tegn	V (metallisk vanadium)
Atomnummer	23
Atomvekt	50,94
Smeltepunkt	1890 ± 10 °C
Kokepunkt	2280 °C
Densitet	6,11

Omregningsfaktor:

$$1 \mu\text{g/l} = 0.0196 \mu\text{mol/l} = 0.001 \text{ ppm}$$

$$1 \mu\text{mol/l} = 50.94 \mu\text{g/l} = 0.05094 \text{ ppm}$$

Vanadium er et hardt stålgrått metall og består bare av en naturlig isotop ^{51}V . Metallisk vanadium oksyderes lett. Vanadium forekommer i valenstrinnene 0, II, III, IV og V, hovedsaklig som V, VO, VCl_4 , VOSO_4 , VO_2 , VOCl_2 , $\text{Fe}(\text{VO}_3)_3$, $\text{NH}_4(\text{VO}_3)$, NaVO_3 , VOCl_3 og V_2O_5 , hvorav elementert vanadium og vanadiumoksydene utgjør de mest stabile forbindelsene. VO og V_2O_3 er basiske oksyder, VO_2 har intermediær og V_2O_5 sur karakter. Oksydene har liten løselighet i kaldt vann, men alle er løselig i syre. V_2O_5 , V_2O_3 og VO_2 løses også i alkali.

TOKSIKOLOGI

1 METABOLSK MODELL

1.1 Opptak

1.1.1 Luftveiene

Det er gjort forsøk på å bestemme vanadiumopptaket fra luftveiene hos mennesker ved sammenligning av vanadiumeksponering og konsentrasjon i blod og urin (10, 22, 25, 26, 35, 36, 47, 60). Siden eksponeringene oftest er lave og skjer i form av tungtløselige vanadiumforbindelser, vil konsentrasjonen i blod og urin være lav. Mangelfulle analysemetoder har også virket hemmende på dette arbeidet. Forsøk med rotter har vist at når $0.92 \mu\text{mol } ^{48}\text{VOCl}$ gis via trachea vil halvdelen tas opp i løpet av det første døgn (29). 3% finnes igjen i lungene etter 63 døgn. 15 minutter etter innstillasjonen fant en vanadium i alle organer unntatt hjerne.

Vanadium tas opp fra lungene hos menneske, men hastighet og grad kjennes ikke.

1.1.2 Mage-tarmkanal

Kosten er hovedkilden for det daglige vanadiumopptaket hos mennesker. Også her foreligger store forskjeller i undersøkelserne, dels p.g.a. analysemetoder, dels p.g.a. kostholdsvariasjoner. Daglig inntak er angitt til omtrent 40 μmol (15, 43), men nyere data tyder på at daglig inntak ligger under 2 μmol (1). Absorpsjonsgraden er varierende angitt fra 0,1% til 2% av inntatt mengde (3, 14), men nyere data tyder på at den er < 1% (1).

1.1.3 Hud og slimhinner

Det foreligger nesten ingen data for hudopptak hos mennesker. Imidlertid er det rapportert at hudabsorpsjon skjer fra en mettet løsning av Na-vanadat hos kaniner. 10% løsninger virker primært irriterende på menneskehud. NH_4VO_3 og V_2O_5 i 0,5 og 0,8% løsninger er ikke hudirriterende (50).

1.2 Distribusjon

Vanadium som absorberes i organismen, transporteres i blodet hovedsaklig bundet til transferrin. Fra dyreforsøk kjennes en plasma/blodcellefordeling på 95/5 (39, 40, 41). Normalt finnes vanadium jevnt fordelt på alle kroppens organer varierende fra 1.6 nmol/g vått vev i milt til 2.6 nmol/g i hjerte (59). Et japansk arbeide angir konsentrasjonen i organer hos ikke-yrkeseksponerte til 2 nmol/g og lavere for vått vev bestemt ved neutronaktiveringsanalyse (59). Overgang til placenta er sikker. Et arbeide angir en konsentrasjon på 0.06 nmol/g våt vekt som gjennomsnitt på 90 placentae fra en ikke-yrkeseksponert gruppe (55). Ved eksponering av dyr kan det oppstå store forskjeller i konsentrasjonen mellom de

enkelte organer. Nyre, milt og knokkel oppnår høyest konsentrasjon, lever og muskulatur noe mindre, og hjerne minst (11).

Vanadium binder seg til makromolekyler, og viser en fordeling mellom ekstracellulær og intracellulær væske, som antyder en trekompartmentkinetikk for eliminering. Vanadiumspecies, særlig VO^{2+} og VO^{3-} , tenderer til å danne stabile chelater med ketoner, aminogrupeer, OH-grupper og SH-grupper (16). Fra dyreforsøk kjenner en overgang til foster.

1.3 Biotransformasjon

All tilgjengelig informasjon tyder på at V fysiologisk foreligger som 4-verdig forbindelse intracellulært (27, 41, 42), mens vanadium i blod dels finnes som 5-verdig på grunn av O_2 (16). Disse data stammer fra dyr, men forsøk med humant transferrin (11, 40) og humane erytrocytter (27) tyder på at det samme gjelder for mennesket. Det angis at injeksjon av vanadium i forskjellige oksydationsstrinn gir som resultat at vanadium gjenfinnes som 4-verdig vanadium (41). Vanadium finnes bundet i plasma til transferrin, i organer til andre makromolekyler. I røde blodlegemer omdannes vanadium (V) til (IV) ved hjelp av glutathion (27). Et NADH-avhengig oksydo-reduktase-system er postulert (16). Dette systemet kan inhiberes av Mg^{++} , og Ca^{++} stimulerer ved lav og inhiberer ved høy konsentrasjon. Som nevnt ovenfor, kan V species bindes til ketoner, aminogrupeer, OH-grupper og SH-grupper som det finnes rikelig av i proteiner. V kan således endre funksjonen av de proteiner det binder seg til (16).

1.4 Eliminering

1.4.1 Luftveiene

Ingen data finnes om utskillelse via luftveiene.

1.4.2 Nyrene

V skilles ut hovedsakelig via urinen. Av en dose på 5 $\mu\text{mol/kg}$ gitt intraperitonealt til rotter, var ca. 50 % skilt ut i urinen det første døgn, og ca. 6-8 % det annet døgn (11). Ved intravenøs tilførsel til menneske ble 81 % skilt ut i urinen på en uke (19).

1.4.3. Mage-tarmkanal

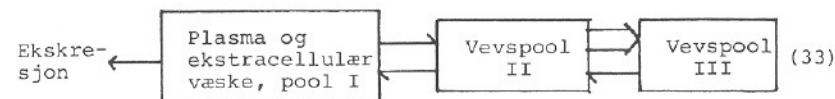
Vanadiumforbindelser absorberes dårlig fra tarm (1%), og vanadium gitt per os gjenfinnes i fæces (1, 13, 32). Vanadium som er absorbert i organismen, gjenfinnes delvis i fæces, men urin er hovedekskresjonsveien. Et eksperiment på mennesker har vist at 9 % av en intravenøs dose ble gjenfunnet i fæces i løpet av en uke (19), 10 % ble ikke gjenfunnet, og resten kom ut med urinen.

1.4.4 Andre utskillingsveier

Det finnes ingen holdepunkter for at andre utskillelsesveier enn fæces og urin har betydning for eliminering av V fra kroppen.

1.5 Biologiske halveringstider

Forsøk med dyr indikerer at opptil 61 % av en ikke angitt dose gitt intravenøst blir eliminert i løpet av 24 timer (54). Av en dose på 5 $\mu\text{mol/kg}$ gitt parenteralt vil ca. 55 % være skilt ut i løpet av 24 timer (11, 13, 39). Forsøk på rotter og mus gir en tre-kompartimentmodell med plasmahalveringstider på 15 min., 14 timer og 8,5 dager (31, 33, 39). Figuren viser skjematisk en slik trekompartimentmodell.



Pool II antas å være en liten pool av fritt intracellulært ionisk vanadium. Pool III antas å være en intracellulær pool hvor vanadium er bundet til makromolekyler. Likevekten synes å være forskjøvet mot pool III. Lever, nyrer, knokler, milt og testikler er blant de organer som representerer den lengste halveringstid (31, 32, 45). Halveringstiden i disse organer kan ikke angis nøyaktig på grunn av manglende data.

1.6 Faktorer som kan påvirke den metabolske modell

Hos rotte og høns er V vist å være essensielt, og mus gitt en ganske liten daglig dose V i maten fikk signifikant større kroppsvekt og lenger levetid enn kontroller (12, 44).

Endokrine mangeltilstander kan føre til endret distribusjonsmønster og endret ekskresjon (33). Hypofysektomerte rotter retinerte 2-3 ganger så mye V i serum som sine kontroller, mens thyreoid/parathyreoidektomerte viste 2 gangers forskjell sammen med kontroller. Thyroxinmangel er en viktig del i dette bildet, men flere hormoner synes å spille en rolle for de observerte endringene. Glutathion-mangel vil forsinke omdannelsen av 5-verdig vanadium (27).

2 TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Vanadiums toksiske virkning kan summeres opp under tre hovedpunkter:

- a) membranskade
- b) binding til makromolekyler; derved endret funksjon av disse
- c) endring av red-ox miljøet.

Membranskaden skyldes delvis lipidperoksydering (49), men forøvrig er dette ikke nærmere klarlagt.

Vanadium kan binde seg til en rekke makromolekyler, spesielt proteiner rike på -NH, -OH og -SH grupper. Derved er V istand til å forandre funksjonen til disse makromolekyler (16).

Mucusdannelse kan være et resultat av stimulering av adenylat cyclase. Hvordan vasokonstriksjon kommer i stand, er ikke klarlagt, men virkningen synes å være direkte på blodkarene (16). Hemming av Na, K-ATPase i nyre gir normalt diurese, men vasokonstriksjon kan overskygge dette. På grunn av virkning av både Na, K-ATPase, Ca-ATPase og adenylat cyclase vil vanadium påvirke hvilemembranpotensialet i nerveceller og i hjertemuskelceller og også aksjonspotensialet, og vil på denne måten kunne være opphav til arrytmier i hjertet, og mer diffuse "nervøse" symptomer fra CNS (16, 2, 58).

5-verdige forbindelser er mer toksiske enn 4-verdige, og derfor vil det lokale red-ox miljø ha mye å si for toksisiteten av vanadium (13). Vanadiumforbindelsene i seg selv vil kunne påvirke dette miljøet.

3 ORGANEFFEKTER

3.1 Hud og slimhinner

Både undersøkelser fra industri og eksperimentelle data viser at V_2O_5 som støv gir konjunktivitt, rhinitt (evt. med epistaxis), faryngitt, laryngitt og ellers betennelsesforandringer nedover i luftveiene (20, 23, 24, 25, 28, 61). Det er beskrevet økning i antall plasma- og rundceller og neutrofile leucocytter i nasale mukosa hos arbeidere eksponert for 0.01-0.04 mg/m³ (23). Ved kortvarig eksponering (8 timer) er beskrevet ødem, ved mer langvarig (eksponeringstid ikke angitt), atrofi (46, 48). Grønnlig farget tunge er sett hos pasienter som har fått vanadium per os (13).

Det er referert dermatitt hos 9 av 90 vanadiumarbeidere, hvorav en lappetest med 2% natriumvanadat var positiv i ett tilfelle (13). Det er i ett tilfelle angitt at en 10% oppløsning av $NaVO_3$ er primært irriterende overfor human hud. Tilfelle av varmfølelse og kløe ved eksponering er rapportert (61). En oppløsning av NH_4VO_3 kan utløse både toksiske og allergiske eksemmer (6).

3.2 Luftveier

Effekten av V på slimhinner generelt er referert ovenfor. Eksponering for V_2O_5 og andre V-forbindelser gir betennelsestilstand i slimhinner og mucusdannelse. I forbindelse med dette opptrer langvarig hoste (opptil over en uke etter opphør av eksponeringen), bronkokonstriksjon og vasokonstriksjon. Det er rapportert rhinitt, faryngitt, laryngitt og forandringer i de paranasale sinus hos arbeidere eksponert for vanadiumpentoksyd (52). Tilsvarende symptomer, samt kraftig hoste og fremmedlyder over lungene er rapportert (60, 61). Varighet av bronkospasme var 48 timer, fremmedlyder 3-7 døgn, og hoste opp til 2 uker etter avsluttet eksponering. Eksperimentelt har konsentrasjoner ned til 0.01 mg/m³ V_2O_5 hvor 98% av støvpartiklene hadde diameter < 5 µm, gitt (8 timers eksponering) slimhinnepåvirkning med påfølgende produktiv hoste. Tidligere eksponering for V resulterte i akutt forverring eller tilbakevending av tidligere symptomer. Den initiale eksponering ga ikke symptomer før etter ca. 5-8 timer, avhengig av støvkonsentrasjonen. 0,1 mg/m³ V_2O_5 i 8 timer ga kraftig mucusdannelse med lett hoste etter 24 timer. Symptomene gikk tilbake etter 4 dager. Lungefunksjonelle parametre (FVC, FEV_{0.5} og 1.0, MEFR (maximal expiratory flow rate), MMF (maximal mid-expiratory flow) og FIVC (forced inspiratory vital capacity)) var normale. Dette arbeidet har ujevn kvalitet, og har begrenset gyldighet. Lees (24) fant nedsatt FVC og FEV_{1,0} og nedsatt FMF ("forced mid-expiratory flow") ved en eksponering på 0,8 mg/m³. Imidlertid ble det benyttet masker slik at total dose vanskelig kan angis. På åttende post-eksponeringsdag var parametrene ennå

ikke helt normale, med fullstendig normalisering etter 4 uker. En finner det nødvendig å presisere at eksponeringen er uspesifikk og symptomene kan skyldes andre agens. Det er gjort tilsvarende funn hos brannmenn, men i dette tilfelle er V-eksponeringen usikker (28). Andre fant ingen reduksjon i FVC og FEV_{1.0} hos langvarig eksponerte arbeidere (15). Slik nedsettelse er tydeligvis et spørsmål om eksponeringsgrad. En har også sett komplikasjoner i form av bakteriell pneumoni etter V-eksponering (46, 48). Roshchin et al (35) har rapportert 3 tilfeller av bronchial astma blant 120 personer som var eksponert for et støv som inneholdt opptil 10% vanadiumpentoksyd. Høy eksponering kan antageligvis gi kjemisk bronkopneumoni og eventuelt lungeødem.

3.3 Lever

Det foreligger ikke sikre data på leveraffeksjon av vanadium hos mennesket. Data fra dyreeksperimenter har vist at V opp mot letale doser gir fettdegenerasjon i lever (13). Høye doser (dosenivå ikke angitt) har blant annet medført nedsatt albuminfraksjon og en økning i globulinfraksjonen i plasma, (albumin : globulin-forhold ble halvert), samt drastisk nedsettelse av vevsrespirasjonen i lever og hjerne. V gitt til rotter (50 ppm (V₂O₅) i maten) under selen og vitamin E-mangel ga levernekrose (57). Gjennomsnittlig overlevelsestid var 21,8 dager. Man må anta at en slik generell skade også kan oppstå hos mennesket ved V-eksponering av tilstrekkelig størrelse.

3.4 Nyrer

Albumin og sylindrer i urinen hos forsøkspersoner er beskrevet etter en gitt dose på 100-125 mg V₂O₅ gitt som vanadat (13). I alle eksperimentelle arbeider har dette organ vist å nå den høyeste konsentrasjon av V etter eksponering, d.v.s. etter at

opptaksfasen er over. Glomerulær hyperemi og nekrose av cellene i de proksimale tubuli er beskrevet (13), samt albuminuri hos hunder etter injeksjon av natriummetavanadat (50-100 µmol/kg).

3.5 Blod og bloddannende organer

Fe og V kan transporteres av de samme proteiner. V gitt til personer med normal hemoglobinkonsentrasjon, gir liten eller ingen effekt. Imidlertid ser det ut til at hemopoiesen kan akselereres når dyr er anemiske. 1 µmol V gitt til anemiske rotter i to til tre uker forkortet tiden det tok å nå basisnivået av hemoglobinkonsentrasjonen med 50%. Polycytemi utviklet seg hos kaniner som fikk vanadiumglukonat intravenøst i 40 dager (13). Forhøyet antall hvite blodlegemer ved langvarig V-eksponering er rapportert ved inhalasjonseksponering for V₂O₅ over 0,5 mg/m³ (61). Senere forsøk kunne ikke bekrefte disse funn (60).

3.6 Mage-tarmkanal

Et tilfelle med oral forgiftning med V₂O₅ er rapportert. Vedkommende fikk akutt hemorragisk gastroenteritt med hypovolemi og lave serumnivåer av K⁺, Na⁺, Cl⁻ (28a). Rotter tåler opp til 0,43 µmol/g i kosten over en 12 ukers periode. 1,8 µmol/g er definitivt toksisk med deskvamativ enteritt som resultat. Hyperperistalsis av tarm er sett i in vitro forsøk (13). 25 ppm vanadium i kosten hos rotter gir diaré, 92 ppm er beskrevet som meget toksisk.

3.7 Hjerte og blodkar

Det er registrert palpitasjoner ved vanadiumeksponering ved rensing av oljebrennere (46, 48). Vanadium kan hemme eller stimulere flere enzymer (inhibering av Na, K-ATPase eller Ca-ATPase, eller stimulering av adenylat cyclase).

Dette har vært satt i forbindelse med virkninger på hjerte og blodkar. Ved forsøk på hund har man registrert vasokonstriksjon (koronararterier, nyrearterier o.a.) som langt overskygger de eventuelle positive inotrope effekter av enzymfunksjonsforandringer. Vasokonstriksjon hos katt overskygger den natriuretiske effekt av V (16).

3.8 Sentralnervesystemet

Injeksjon av 0,11 mmol V_2O_5 intravenøst hos en 70 kg's person medførte repirasjonsstans og nedsatt temperatur. Store doser vanadium forårsaker død hos forsøksdyr på grunn av asfyksi av central opprinnelse (34). Det er funnet nedsatt cholinestraseaktivitet og inhibering av Na, K-ATPase i hjernen hos rotte (7). Noradrenalin kan reversere effekten av V på dette enzymet, og en depressiv effekt på CNS av V-forbindelser skulle kunne forventes.

Intraperitoneal injeksjon av natriummetavanadate (0,05 - 0,1 mg/kg) annenhver dag i 10 uker på rotter viser et visst samband mellom V-eksponering og uspesifisert "nervøsitet", definert som økt lokomotoriske aktivitet målt i et Quartec Activity Chamber og nedsatt antall boli av feces i den eksponerte gruppen sammenlignet med kontrollgruppen (2).

3.9 Perifere nervesystem

Effekter fra det perifere nervesystemet hos mennesker kjennes ikke.

3.10 Reproduksjonsorganene

Under eksperimentelle betingelser kan testikler akkumulere noe vanadium (11). Rotter som fikk kost med lavt vanadiuminnhold med < 0,2 nmol V/g viste redusert reproduktivitet i tredje generasjon hunner, men mest markert i fjerde generasjon (12). Øket dødelighet av avkom ble funnet. Det er antydnet at kosten bør inneholde 1-10 nmol V/g. 20 daglige injeksjoner av Na_3VO_4 (16,7 μ mol/kg, 5% av LD50) ga nedsatt speriemotilitet og osmotisk motstand samt øket antall døde spermatozoider og sterilitet hos hannrotter (38). Det angis ikke om reaksjonen er reversibel eller ikke. En tilsvarende dose til hunnrotter på 4. svangerskapsdag ga halvering av antall fostre p.g.a. øking av preimplantasjonsmortaliteten. Data fra mennesket er ikke rapportert.

3.11 Foster

Øket dødelighet som følge av V-mangel er referert i pkt. 3.10. I en undersøkelse fra Canada kunne en påvise at vanadium overføres fra placenta til foster. Dette skjer sent i svangerskapet (8).

3.12 Øvrige organer

Det er kjent at V bygges inn i tenner, men effekten av dette er omstridt (5). Mineraliseringsonen i ben og dentin har et høyt opptak av V. Tibiae hos høner med V-mangel viste øket epifyseplate og minsket primær spongiosa (12). Mus gitt 20 nmol/g V i kosten fikk signifikant høyere kroppsvekt og lengre levetid enn kontroller (44).

4 ALLERGI

4.1 Hud

Ammonium metavanadat 0,1% anvendt som lappetest ga positivt utslag på 1 av 50 testede personer (6) "total joint replacements". Materialet gjelder pasienter som har fått innoperert kunstige ledd. Ved større konsentrasjon kan V gi toksisk eksem. En kan konkludere med at hudallergi for vanadium finnes, men er meget sjelden.

4.2 Luftveiene

Reaksjon på vanadium kan komme tidligere og med større intensitet ved reeksponering enn ved første gangs eksponering (60, 61), men dette skyldes oftest at slimhinnen fremdeles er betent ved reeksponering. Data for allergi i luftveien mangler.

5 GENOTOKSISKE EFFEKTER

5.1 Mutasjoner i modellsystemer

Foreløpig er bare en studie (18) over mutagenitet av V kjent. Kanematsu et al (18) gjorde en rekombinasjonsreparasjonsstudie med *Bacillus subtilis*, som gir svar på mulig DNA-skade av et gitt kjemikalium. VOCl_2 , V_2O_5 og NH_4VO_3 ble funnet positive i dette systemet i en dose av 0,3-0,5 M. En mutasjonstest med 2 stammer av *E. Coli* og 5 stammer av *Salmonella* ga negativt resultat for disse V-forbindelsene.

5.2 Kromosomskade

Studier på kromosomskade av V-forbindelser er ikke rapportert.

6 CANCEROGENE EFFEKTER

Det finnes en rapport over induksjon av lungetumorer hos mus ved forskjellige metallforbindelser. V-(III)-2,4-pentandion ble funnet negativt i dette materialet i dose på henholdsvis 0,07, 0,17 og 0,34 mmol/kg gitt til 3 grupper på 20 mus i hver gruppe (51). Det kjennes ikke rapporter om cancerogen effekt av V-forbindelser på mennesket.

7 EKSPONERINGSINDIKATORER

7.1 Luftkonsentrasjoner

Mennesket eksponeres som oftest for V-forbindelser i form av V_2O_5 -støv. I disse tilfeller vil måling av konsentrasjonen av V i arbeidsatmosfæren være den beste dose-indikatoren, særlig når det er snakk om lavgradige eksponeringer. Innsamlingsprosedyrer er nærmere beskrevet i Appendix II.

7.2 Biologiske indikatorer

7.2.1 Vanadium i urin

Urinverdier for ueksponerte personer er sannsynligvis mindre enn 30 nmol/l. Det er rapportert at urinverdiene for lavt eksponerte arbeidere er i området 30-200 nmol/l (10). Det ble påvist en svak korrelasjon mellom eksponeringsnivå og urinverdier. Korrigerte en for urinens kreatinininnhold økte korrelasjonskoeffisienten noe. I en tilsvarende undersøkelse kunne det ikke påvises noen sammenheng mellom luftkonsentrasjonsn og vanadiumkonsentrasjon i urin ved eksponeringsnivåer på 0,01-0,04 mg/m³ (22), men dette kan skyldes at analysemetoden har for lav følsomhet og presisjon. Urinutskillelse av metaller vil i de aller fleste tilfeller gjenspeile en metalleksponering. Ved høyere konsentrasjoner (0,2-0,5 mg/m³) var det heller ingen korrelasjon, men i dette

tilfellet ble det benyttet verneutstyr. Den gjennomsnittlige urinkonsentrasjonen i den laveksponerte gruppen var $0,2 \mu\text{mol/l}$.

I den høyest eksponerte gruppen sank vanadiumkonsentrasjonen i urin med tiden i eksponeringsfrie intervaller.

7.2.2 Vanadium i blodplasma

Vanadiuminnholdet i blodplasma hos normalpersoner er i området $0,4-5,2 \text{ nmol/l}$ bestemt ved neutronaktiveringsanalyse (4). Det er imidlertid funnet betydelig høyere verdier (20 nmol/l) ved bruk av samme metode (10). I samme undersøkelse ble det påvist $5-10 \text{ nmol/l}$ i blindprøver (vann) og oppbevart på samme type utstyr som blodprøvene. En må også ta i betraktning at prøvene er tatt fra personer som arbeidet i et ferrovanadiumverk. I samme rapport (10) ble det påvist en svak korrelasjon mellom plasmanivået og urinutskillelsen hos lett og middels eksponerte arbeidere ($0,01-1 \text{ mg/m}^3$).

7.2.3 Andre indikatorer for V-eksponering

Tidligere undersøkelser har vist av V-eksponerte arbeidere får nedsatt innkorporering av cystin i hår, negler og hud. Cystininnhold i negler har derfor vært angitt som mål på langvarig V-eksponering (27a). I en senere rapport ble det ikke funnet en slik korrelasjon, og det er naturlig å anta at dette er riktig, sett i lys av eksponeringsgraden, som vanligvis er lav (21).

8 SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

8.1 Effekten av engangseksponering

8.1.1 Akutt forbigående effekt

Det er foretatt eksperimentelle inhalasjonsforsøk på mennesker med V_2O_5 (60). Et eksponeringsnivå på $0,1 \text{ mg/m}^3$ i 8

timer gav slimdannelse med produktiv hoste etter 24 timer. Symptomene forsvant innen 4 døgn. Ved $0,2 \text{ mg/m}^3$ i samme tidsrom oppsto slimdannelse og hoste etterfølgende morgen. Symptomene forsvant innen 7-10 dager. Ved 1 mg/m^3 oppsto sporadisk hoste etter 5 timer, persisterende etter 7-8 timer med slimdannelse. Innen 8 dager var symptomene forsvunnet. Høy reeksponering (nivå ukjent) gav markert produktiv hoste etter 16 timer. Det ble påvist fremmedlyder over lunger, imidlertid var lungefunksjonen normal. Hosten gikk tilbake etter en uke.

I en annen undersøkelse hvor eksponeringen var i overkant av $0,5 \text{ mg/m}^3$ i 8 timer ble det påvist konjunktivitt, faryngitt og hoste (61). Ved reeksponering vendte symptomene tilbake etter $\frac{1}{2}$ -4 timer med større intensitet enn tidligere. Årsaken til dette anses å være at slimhinnene ennå ikke er leget etter forrige eksponering. Av 18 personer kunne en påvise konjunktivitt, nasofaryngitt, hoste, fremmedlyder over lungene og bronkokonstriksjon hos 16. En eksponering på $0,5 \text{ mg/m}^3$ i 8 timer (sotpartikler $< 10 \mu\text{m}$, 15,3% V) ga reduksjon i lungefunksjonen (FVC, $\text{FEV}_{1,0}$, FMP) samt konjunktivitt, bronkitt, hoste og tung pust (24).

En intervju-undersøkelse kombinert med lungerøntgen og lungefunksjonsmålinger viste at arbeidere eksponert for $0,2-0,5 \text{ mg/m}^3$ V gjennomsnittlig i 11 år ikke ga resultater i lungefunksjon og lungerøntgen signifikant forskjellig fra kontroller. Imidlertid var ikke kontrollgruppen ideell idet den omfattet industriell eksponerte arbeidere (20). Av subjektive symptomer var piping i brystet signifikant hyppigere blant eksponerte enn blant kontrollene. Ved dyreforsøk er det påvist at 205 mg/m^3 i 7 timer gav død hos kanin (13). $10-30 \text{ mg/m}^3$ gav bronkitt, pneumoni, vekttap og diaré. Lungeødem ble påvist hos noen dyr.

Inntak per os kan medføre gastroenteritt (13). Ved forsøk på rotter ga $0,5 \mu\text{mol/g NaVO}_3$ i kosten lett gastroenteritt, $1 \mu\text{mol/g}$ gav diaré. Nødvendig dose for å fremkalle gastroenteritt hos mennesker er ikke kjent.

Injeksjon av 0,11 mmol V_2O_5 som tetravanadat intravenøst hos en 70 kg's person medførte salivasjon, lakrimasjon, svak puls, respirasjonsstans, diaré og temperaturfall inntil 3 °C (34). 0,6 mmol engangsdose anses som dødelig. Eldre litteratur angir såkalt lethal doses for vanadium (V_2O_5/kg): i.v. for kanin 20-40 μ mol, s.c. for andre: marsvin 0,39-0,55 mmol, rotte 0,45 mmol, mus 1,7-2,3 mmol (13).

8.1.2 Bestående skade

Ved lavgradig eksponering er det ikke rapportert varige skader. Ved store engangseksponeringer kan lever- og nyreskade komme på tale, men er ikke vist hos mennesker. I milt hos dyr er funnet en viss hemokromatose, antagelig som resultat av hemolyse.

8.2 Effekter av langvarig eksponering

8.2.1 Forbigående effekt

De forbigående effekter er de samme som under engangseksponering. I tillegg kommer langvarig bronkitt. Andre effekter som er beskrevet er nedsatt innbygging av cystin i hår, negler og hud, nedsatt kolesterolsyntese, raskere modning av røde blodlegemer og minsket vevsrespirasjon i lever og hjerne (27a).

8.2.2 Bestående skade

Det er ikke rapportert irreversibel skade hos mennesker. De mest iøyenfallende skader ved langvarig V-eksponering hos dyr er fettdegenerasjon med mulighet for cirrhose, samt skade på cellene i de proksimale tubuli i nyrer.

9 FORSKNINGSBEHOV

Distribusjon av vanadium til forskjellige organer er ganske godt kartlagt. Imidlertid bør det utføres inhalasjonstoksikologiske studier hos dyr for eksakt å klarlegge sammenhengen mellom effekter og dosenivå. Analyse av vanadium i urin, blod, kosthold etc. bør studeres for å klarlegge de aktuelle normalnivåer sett i relasjon til analysemetode.

Vanadium forekommer i mange valenstrinn. Grad av opptak fra lunger og mage-tarmsystem bør undersøkes samtidig som red-ox miljøets betydning for toksisiteten og mekanismestudier utføres. Genotoksiske effekter såvel som virkninger på CNS synes interessante. Positive rekombinasjons/reparasjonstester for vanadiumforbindelser gjør at metallet bør inkluderes i studier over metallers carcinogene effekter.

10 DISKUSJON OG VURDERING

Vanadium er vist å være et essensielt metall for hønse og rotte. Begrensninger i analysemetodene har inntil for kort tid siden vanskeliggjort bestemmelser av normalnivåer i biologisk materiale.

Den generelle befolkning eksponeres i hovedsak for vanadium via føden. V_2O_5 finnes i sot fra fossilfyrte kraftverk og andre brukere av olje- og kullfyrte varmeanlegg. I arbeidslivet eksponeres derfor feiere og rengjørere av oljebrennere for vanadiumholdig sot, samtidig som vanadium på denne måten i noen grad kommer ut i omgivelsene. Andre arbeidstakere som kan være utsatt, er gruvearbeidere hvor det finnes vanadiumholdige malmer, arbeidere i mekanisk industri hvor vanadiumholdig slipe- og sveiserøyk kan forekomme. Den kanskje betydeligste vanadiumeksponering forekommer ved produksjon av vanadiumpentoksyd og ferrovanadium eventuelt vanadiumholdige katalysatorer. 5-verdige vanadiumforbindelser synes å være de mest toksiske, men relativt få undersøkelser foreligger for forbindelser i de lavere valenstrinnene. Ved inhalasjon av V_2O_5 framkalles en

betennelse i slimhinnene i luftveien og ved høye eksponeringer kan komplikasjoner i form av bronkitt, bronkokonstriksjon og pneumoni forekomme. Symptomer på lett eksponering er slimhinneirritasjon med produksjon av slim og lett hoste, og det er rimelig at eventuelle grenseverdier baseres på irritasjonssymptomer fra øvre luftveier.

Tabell 1. Sammenheng mellom eksponering og effekt (Eksponering beregnet som V_2O_5).

Dose	Korttidseksponering Administrasjon/tid	Effekt	Ref.
$1,0 \text{ mg/m}^3$	Inhalasjon/8 t 2 personer	Luftveisirritasjon, hoste etter 5 t, slimdannelse	60
$0,5 \text{ mg/m}^3$ eller noe over	Inhalasjon/8 t 3 personer	Luftveisirritasjon, konjunktivitt, hoste eller 8 t, slim- dannelse	61
$0,5 \text{ mg/m}^3$	Inhalasjon (15,3% V i sotpartikler) 17 personer	Luftveisirritasjon, konjunktivitt, tung pust, red. lunge- funksjon, hoste etter 24 t, slimdannelse	24
$0,1 \text{ mg/m}^3$	Inhalasjon/8 t 2 personer	Slimdannelse, hoste etter 24 t	60

$0,11 \text{ mmol}$	I.v. 1 person	Respirasjonsstans, nedsatt temperatur	34
---------------------	---------------	--	----

Langtidseksponering

$0,2-0,5 \text{ mg/m}^3$	Inhalasjon	Hvesende pust hos enkelte. Ingen reduksjon i lunge- funksjon	20
--------------------------	------------	---	----

Ved inhalasjon tas vanadium relativt lett opp fra lungene, mens mindre enn 1% tas opp ved peroral tilførsel. V skiller hovedsakelig ut via nyrene, men en del går også via faeces. Det er ved dyreforsøk vist at vanadium kan skade membraner og binde seg til makromolekyler og derved endre deres funksjoner.

Normalt er vanadium relativt likt fordelt mellom de forskjellige organer, men ved eksponering kan dette mønsteret forskyves betraktelig og nyre og lever peker seg i denne sammenheng ut som målorganer ved moderate forgiftninger basert på dyreeksperimenter. Fettdegenerasjon i lever og skade på proksimale tubuli i nyrene er typisk. Palpitasjoner hos mennesker er registrert. Hos dyr er det registrert hjertearytmi og vasokonstriksjon.

11 SAMMENDRAG

Vanadium: Nordisk Ekspertgruppe for grenseverdidokumentasjon. Arbete och Hälsa 1982:18, sid 1-42

Dokumentet inneholder en kritisk gjennomgang og vurdering av den litteratur som er relevant som vurderingsgrunnlag for fastsettelse av en hygienisk grenseverdi for vanadium i en arbeidsatmosfære. Det er foreslått at irritasjonssymptomer

fra luftveiene er de biologiske effekter som må legges til grunn ved fastsettelsen av en eventuell grenseverdi.

62 referanser.

Nøkkelord: Vanadium, hygienisk grenseverdi, bronkitt, eksponering, slimhinneirritasjon, luftveisirritasjon, organskade.

12 ENGLISH SUMMARY

Vanadium: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1982:18, p. 1-42.

A critical review of the relevant literature on vanadium is given. This is to be used as background for the discussion of occupational exposure limits. Experiments in animals have shown that high doses of vanadium initiate fat degeneration in the liver and damage on proximal tubuli in the kidneys. Effects on the cardiovascular system have been registered in humans and animals. Inhalation of V_2O_5 gives inflammation of mucous membranes. High exposures give bronchitis, bronchoconstriction and lung inflammation. Very high exposure might initiate damage on CNS. Low exposures give mucous production and cough. It is therefore recommended that the biological effects to be used in this discussion are based on airway irritation with production of mucus and slight cough.

In Norwegian: 62 references.

Key words: Vanadium, occupational exposure limits, bronchitis, occupational exposure, mucociliary irritation, airway irritation, organ-damage.

LITTERATURFORTEGNELSE

1. BYRNE, A.A., KOSTA, L.: Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. *Sci. Tot. Environ.* 10 (1978) 17-30.
2. Brady, K., Dagirmanjian, R.: Subtle behavioral effects of chronic exposure to vanadium. *Fed. Proc.* 37, 3 (1978) 895.
3. CURRAN, G.L., AZARNOFF, D.L., BOLINGER, R.E.: Effect of Cholesterol synthesis in normo cholesteremic young men. *J. Clin. Invest.* 38 (1959) 1251.
4. CORNELIS, R., MEES, L., HOSTE, J., RYCKEBUSCH, J., VERSIECK, J., BARNIER, F.: Neutron activation analysis of vanadium in human liver and serum. *International Atomic Energy Agency, Nuclear activation techniques in the life sciences.* Vienna, 1979.
5. Curzon, M.E.J., Losee, F.L., Brown, R., Taylor, H.E.: Vanadium in whole human enamel and its relationship to dental caries. *Archs. Oral biol.* 19 (1974) 1161-1165.
6. ELVES, M.W., WILSON, J.N., SCALES, J.T., KEMP, H.B.S.: Incidence of metal sensitivity in patients with total joint replacements. *Br. Med. J.* 4 (1975) 376-378.
7. FRIBERG, L., NORBERG, G.F., VOUK, V.B. (Eds.): *Handbook on the Toxicology of Metals Elsevier/Norgh-Holland Biomedical Press, 1979.*
8. GIBSON, R.S., DEWOLFE, M.S.: Copper, zinc, manganese, vanadium and iodine concentrations in the hair of Canadian low birth weight neonates. *Am. J. Clin. Nutr.* 32 (1979) 1728-1733.

9. GRANTHAM, J.J., GLYNN, I.M.: Renal Na, K-ATPase: determinants of inhibition by vanadium. *Am. J. Physiol.* 236 (1979) F530-F535.
10. GYLSETH, B., LEIRA, H.L., STEINNES, E., THOMASSEN, Y.: Vanadium in the blood and urine of workers in a ferro-alloy plant. *Scand. J. Work. Environ. Health* 5 (1979) 188-194.
11. HANSEN, T.V., AASETH, J.: Effect of chelation treatment on vanadium excretion in rats. *Proceedings of Symposium on Chemical Indices and Mechanisms of Organ Directed Toxicity, Barcelona 1981.*
12. HOPKINS jr., L.L., MOHR, H.E.: Vanadium as an essential nutrient. *Fed. Proc.* 33 (1974) 1773-1775.
13. HUDSON, T.G.F.: Vanadium, toxicology and biological significance. Elsevier Publ. Com., 1964.
14. ICRP. Report of Committee II on Permissible Dose for Internal Radiation. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP, Publ. 2, Pergamon Press, Oxford, 1960.
15. ICRP. Report of the Task Group on Reference Man. International Commission on Radiological Protection No. 23. Pergamon Press, Oxford, 1975.
16. JACOB, R., SCHAPER, W. (Eds.): Basic Research in Cardiology (13 papers on Vanadium). *Basic Res. Cardiol.* 75 (1980) 411-477.

17. JOHNSON, J.L., COHEN, H.J., RAJAKOPALAN, K.V.: Studies of vanadium toxicity in the rat. Lack of correlation with molybdenum utilization. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 56 (1974) 940-946.
18. KANEMATSU, N., HARA, M., KADA, T.: Rec. assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mut. Res.* 77 (1980) 109-116.
19. KENT, N.L., Mc CANCE, C.A.: The absorption and excretion of "minor" elements by man. *Biochem. J.* 35 (1941) 837.
20. KIVILUOTO, M.: Observations on the lungs of vanadium workers. *Br. J. Ind. Med.* 37 (1980) 363-366.
21. KIVILUOTO, M., PYY, L., PAKARINEN, A.: Fingernail Cysteine of Vanadium Workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46 (1980) 179-182.
22. KIVILUOTO, M., PYY, L., PAKARINEN, A.: Serum and urinary vanadium-exposed workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* 5 (1979) 362-367.
23. KIVILUOTO, M., RÄSÄNEN, O., RINNE, A., RISSANEN, M.: 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 (1979) 50-58.
24. LEES, R.E.M.: Changes in lung function after exposure to vanadium compounds in fuel oil ash. *Br. J. Ind. Med.* 37 (1980) 253-256.

25. LEWIS, C.E.: The biological effects of vanadium: A.M.A. Arch. Ind. Health 19 (1959) 497-503.
26. LEWIS, C.E.: The Biological Actions of Vanadium. A.M.A. Arch. Ind. Health 19 (1959) 419-425.
27. MACARA, I.G., KUSTIN, K., CANTLEY jr., L.C.: Glutathione reduces cytoplasmic vanadate. Mechanisms and physiological implications. Biochem. Biophys. Acta 629 (1980) 95-106.
- 27a. MOUNTAIN, J.T., STOCKELL, F.R., STOCKINGER, H.E.: Fingernail cystine as an early indicator of metabolic changes in vanadium workers. Arch. Ind. Health 12 (1955) 494-502.
28. MUSK, A.Q., SMITH, T.J., McLAUGHLIN, E.: Pulmonary function in firefighters: Acute changes in ventilatory capacity and their correlates. Br. J. Ind. Med. 36 (1979) 29-34.
- 28a. MUSIALOWICZ, E.: Description of a case of acute oral poisoning with vanadium pentoxide. Med. Pracy. 27, 5 (1976) 395-397. Polsk med engelsk sammendrag.
29. OBERG, S.G., PARKER, R.D.R., SHARMA, R.P.: Distribution and elimination of an intratracheally administered vanadium compound in the rat. Toxicol. 11 (1978) 315-323.
30. OBERG, S.G., PARKER, R.D.R., SHARMA, R.P.: Toxicodynamics of Intratracheally Administered Vanadium in Rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 45 (1978) 307.
31. PARKER, R.D.R., SHARMA, R.P., OBERG, S.G.: Distribution and Accumulation of Vanadium in Mice Tissues. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 9 (1980) 393-403.

32. PARKER, R.D.R., SHARMA, R.P.: Accumulation and depletion of vanadium in selected tissues of rats treated with vanadyl sulphate and sodium orthovanadate. J. Environ. Path. Toxicol. 2 (1978) 235-245.
33. PEABOY, R.A., WALLACH, S., VERCH, R.L., KRASZESKI, J.: Metabolism of Vanadium-48 in Normal and Endocrine-Deficient Rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 9 (1980) 393-403.
34. PROESCHER, F., SEIL, H.A., STILLIANS, A.W.: A contribution to the action of vanadium with particular reference to syphilis. Am. J. Syph. 1 (1917) 347.
35. ROSHCHIN, A.V.: Toxicology and vanadium compounds used in modern industry. (Artikkel på russisk, engelsk sammendrag). Gig. Sanit. 32 (1967) 26-32.
36. ROSHCHIN, A.V., ORDJONIKIDZE, E.K.: Absorption, distribution and excretion of vanadium from animal organism. In: Proceedings of XIX International Congress on Occupational Health, Dubrovnik 1978, p. 121-122.
37. ROSHCHIN, A.V., IL'NITSKAYA, A.V., LUTSENKO, L.A., ZHIDKOVA, L.V.: Research into effects of vanadium trioxide dust in organisms. (Artikkel på russisk oversatt til engelsk). Gig. Truda. 8 (1964) 25-30.
38. ROSHCHIN, A.V., KAZOMOV, M.A.: Om vanadiums innvirkning på den generative funksjonen hos eksperimentdyr. (Artikkel på russisk, svensk oversettelse). Gig. Truda 5 (1980) 49-57.
39. SABBIONI, E., MARAFANTE, E.: Metabolic Patterns of Vanadium in the rat. Bioinorg. Chem. 9 (1978) 387-407.

40. SABBIONI, E., RADE, J., BERTOLERO, F.: Relationships between iron and vanadium metabolism: The exchange of vanadium between transferrin and ferritin. *J. Inorg. Biochem.* 12 (1980) 307-315.
41. SABBIONI, E., MARAFANTE, E., AMANTINI, L., UBBERTALLI, L., BIRATTARI, C.: Similarity in Metabolic Patterns of Different Chemical Species of Vanadium in the Rat. *Bioinorg. Chem.* 8 (1978) 503-515.
42. SAKURAI, H., SHIMOMURA, S., FUKUZAWA, K., ISHIZU, K.: Detection of oxovanadium (IV) and characterization of its ligand environment in subcellular fractions of the liver of rats treated with pentavalent vanadium (V). *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 96 (1980) 293-298.
43. SCHROEDER, H.A., MALASSA, J.J., TIPTON, I.H.: Abnormal trace metals in man - Vanadium. *J. Chron. Dis.* 16 (1963) 1047-1071.
44. SCHROEDER, H.A., MITCHENER, M.: Life-term effect of mercury, methyl mercury, and nine other trace elements in mice. *J. Nutr.* 105 (1975) 452-458.
45. SHARMA, R.P., OBERG, S.G., PARKER, R.D.R.: Vanadium retention in rat tissue following acute exposures to different dose levels. *J. Toxicol. Environ. Health* 6 (1980) 45-54.
46. SJØBERG, S.-G.: Vanadium dust, chronic bronchitis and possible risk of emphysema. *Acta Med. Scand.* 154 (1956) 381-386.
47. SJØBERG, S.-G., RIGNER, K.G.: Besvär från hud, ögon och luftvägar vid sotning av oljeeldade värmepannor. *Nord. Hyg. Tidsskr.* 37 (1956) 217-218.

48. SJØBERG, S.-G.: Vanadium bronchitis from cleaning oil-fired boilers. *A.M.A. Arch. Ind. Health* 11 (1955) 505-512.
49. STACEY, N.H., KLASSEN, C.D.: Comparison of the effects of metals on cellular injury and lipid peroxydation in isolated rat hepatocytes. *J. Toxicol. Environ. Health* 7 (1981) 139-147.
50. STOKINGER, H.E.: Vanadium in: Industrial Hygiene and Toxicology. F.D. Patty, Interscience Publ. New York, 2nd ed. 1967, p. 1171-1182.
51. STONER, G.D., SHIMKIN, M.B., TROXELL, M.C., THOMPSON, T.L., TERRY, L.S.: Test for Carcinogenicity of Metallic Compounds by the Pulmonary Tumor Response in Strain A Mice. *Cancer Res.* 36 (1976) 1744-1747.
52. SULKOWSKI, W., IZYCKI, J., ADAMIEK ZIEMBA, J., STROSZEJN, G.: Changes in the upper respiratory tract in workers exposed to vanadium. *Otolaryng. Pol.* 26 (1972) 165-172.
53. SUMINO, K., HAYAKAWA, K., SHIBATA, T., KITAMURA, S.: Heavy metals in normal Japanese tissues. Amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. *Arch. Environ. Health* 30 (1975) 487-494.
54. TALVITIE, N.A.: Studies in vanadium toxicology. Distribution and excretion of vanadium in animals. *Arch. Ind. Hyg.* 9 (1954) 414.
55. THÜRAUF, J., SCHALLER, K.H., SYGA, G., WELTLE, D.: Der Vanadium-Gehalt in menschlichen Placenten. *Wissenschaft und Umwelt* 2 (1978) 84-88.

56. WEISS, B.: The behavioral toxicology of metals.
Fed. Proc. 37 (1978) 22-27.
57. WHANGER, P.D., WESWIG, P.H.: Influence of 19 elements on development of liver necrosis in selenium and vitamin E deficient rats.
Nutr. Report. Int. 18 (1978) 421-427.
58. WU, P.H., PHILLIS, J.W.: Effects of vanadate on brain (Na^+ , K^+) ATPase and p-nitrophenyl phosphatase-interactions with mono- and divalent ions and with nor-adrenaline.
Int. J. Biochem. 10 (1979) 629-635.
59. YAKAWA, M., AMANO, K., JUZUKU-YASUMOTO, M., TERAI, M.: Distribution of Trace Elements in the Human Body Determined by Neutron Activation Analysis.
Arch. Environ. Health 35 (1980) 36-44.
60. ZENZ, C., BERG, B.A.: Human response to controlled vanadium pentoxide exposure.
Arch. Environ. Health 14 (1967) 709-712.
61. ZENZ, C., BARTLETT, J.B., THIEDE, W.H.: Acute vanadium pentoxide intoxication.
Arch. Environ. Health 5 (1962) 543-546.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft för vanadinpentoxid som damm.

Land	mg/m ³	år	anm	ref
Belgien ¹⁾	0,5	1978		16
BRD	0,5	1981		5
Danmark ¹⁾	0,5	1981		3
DDR	0,5	1978		6
Finland ¹⁾	0,5	1981	T	15
Island ¹⁾	0,5	1978		12
Japan	0,5	1968		11
Nederländerna	0,5	1981		8
Norge ¹⁾	0,5	1981		1
Schweiz	0,9	1980		9
Sovjetunionen	0,1	1978		7
Sverige ¹⁾	0,2	1982		4
respirabelt damm	0,05		T	
Ungern	0,1	1980		2
USA (ACGIH) ²⁾	0,05	1981		14
(OSHA)	0,5	1977	T	13
(NIOSH) ³⁾	0,05	1978	T	13

T = takvärde

1) som V

2) förväntad ändring

3) ej metalliskt V eller vanadinkarbid

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft för vanadinpentoxid som rök.

Land	mg/m ³	år	anm	ref
Australien	0,05	1978		10
Belgien ¹⁾	0,05	1978		16
BRD	0,1	1981		5
Danmark ¹⁾	0,05	1981		3
DDR	0,1	1978		6
Finland ¹⁾	0,05	1981		15
Island ¹⁾	0,1	1978	T	12
Italien	0,05	1978	S	10
Japan	0,1	1968		11
Jugoslavien	0,1	1971		10
Nederländerna ¹⁾	0,05	1981	T	8
Norge ¹⁾	0,05	1981	T	1
Rumänien	0,1	1975	T	10
Schweiz	0,09	1980		9
Sovjetunionen	0,1	1975		7
Sverige ¹⁾	0,05	1982	T	4
Tjeckoslovakien	0,1	1976		10
Ungern	0,1	1980		2
USA (ACGIH) ²⁾	0,05	1981		14
(NIOSH/OSHA)	0,1	1978	T	10

T = takvärde

S = sensibiliserande

1) som V

2) förväntad ändring

REFERENSER TILL APPENDIX I

- Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
- A munkavédelemről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
- Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænsevaerdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænsevaerdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
- Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1981. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1981).
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage zu Heft 3, 1-18.
- Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39(1979) 56-62.
- Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
- Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1980.
- Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).
- Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T Ozawa).

12. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturfni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit rísikins. Reykjavík 1978.
13. Summary of NIOSH recommendations for occupational health standard. (1978).
14. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1981. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1981).
15. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
16. Valeurs limites tolerables. Commissariat général à la promotion du travail. Bruxelles 1978.

APPENDIX II

Prøvetagning

Prøvetagning av støvformige vanadiumforbindelser kan foretas ved personlig eller stasjonært utstyr ved en lufthastighet på 1,9-2,0 l/min. Vanlige membranfiltre med porestørrelse 0,8 µm kan benyttes. Foravskillere av typen sykklon kan benyttes for bestemmelse av respirabel støvfraksjon; dvs. partikler med aerodynamisk diameter mindre enn 7,0 µm. Enkelte vanadiumforbindelser er flyktige (VOCl₃, VCl₄) ved romtemperatur eller dekomponerer i luft. Prøvetagning av flyktige forbindelser bør foretas ved hjelp av impinger i absorpsjonsløsning.

Analyse

Støvprøver som inneholder vanadium dekomponeres i passende syreblandinger. Tungtløselige forbindelser (f.eks. ferrovanadium) kan dekomponeres i syrer i autoklav. Analysemetoder som kan benyttes for bestemmelse av vanadium i løsning er: polarografi, spektrofotometri, atomabsorpsjonsspektrofotometri (AAS), neutronaktiveringsanalyse eller induert koblet plasma emisjonsspektroskopi. Den mest anvendte metode i dag for bestemmelse av vanadium i støv er AAS (3).

Vanadiummengden kan bestemmes direkte kvalitativt og kvantitativt på filterprøver ved røntgenfluorescensspektroskopi, neutronaktiveringsanalyse eller elektronmikroskopi teknikker.

Biologiske prøver

Siden vanadiuminnholdet i humant materiale er meget lavt (2), bør prøvetagning og prøvebehandling skje direkte for å unngå kontaminering av prøvene. Den metode som egner seg best for rutinebestemmelser av vanadium er AAS. Prøver som inneholder ned til 20 nmol/l vanadium kan analyseres med AAS. Ved de laveste vanadiumkonsentrasjonene bør elektrotermisk AAS

benyttes. Blod fra normalpersoner inneholder mindre enn 20 nmol/l, og ved analyse av slike prøver bør neutronaktiveringsanalyse anvendes (1).

Referanser til appendix II

1. ALLEN, R.O., STEINNES, E.: Determination of vanadium in biological material by radiochemical neutron activation analysis.
Anal. Chem. 50 (1978) 1553-1555.
2. CORNELIS, R., MEES, L., HOSTE, J., RYCKEBUSCH, J., VERSIECK, J., BARBIER, F.: Neutron activation analysis of vanadium in human liver and serum. In: International Atomic Energy Agency, Nuclear activation techniques in the life sciences, Vienna, 1979.
3. GYLSETH, B., LEIRA, H.L., STEINNES, E., THOMASSEN, Y.: Vanadium in the blood and urine of workers in a ferroalloy plant.
Scand. J. Work. Environ & Health 5 (1979) 188-194.