

Humantoxikologische Bewertung von Vanadium



Fachgespräch
Geringfügigkeitsschwelle für
Vanadium

Berlin, am 11.12.2008

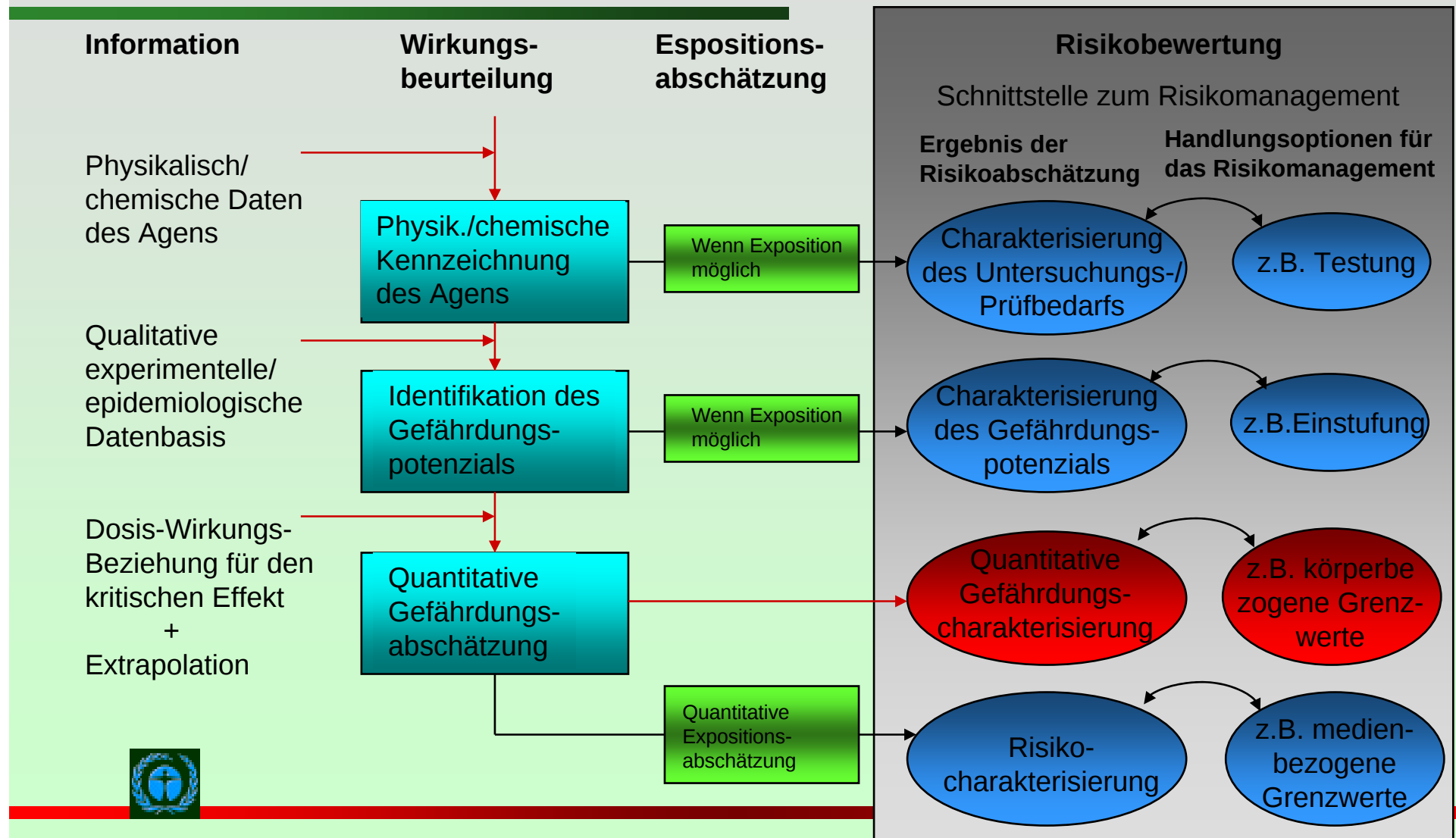
Rainer Konietzka

Fachgebiet II 3.6

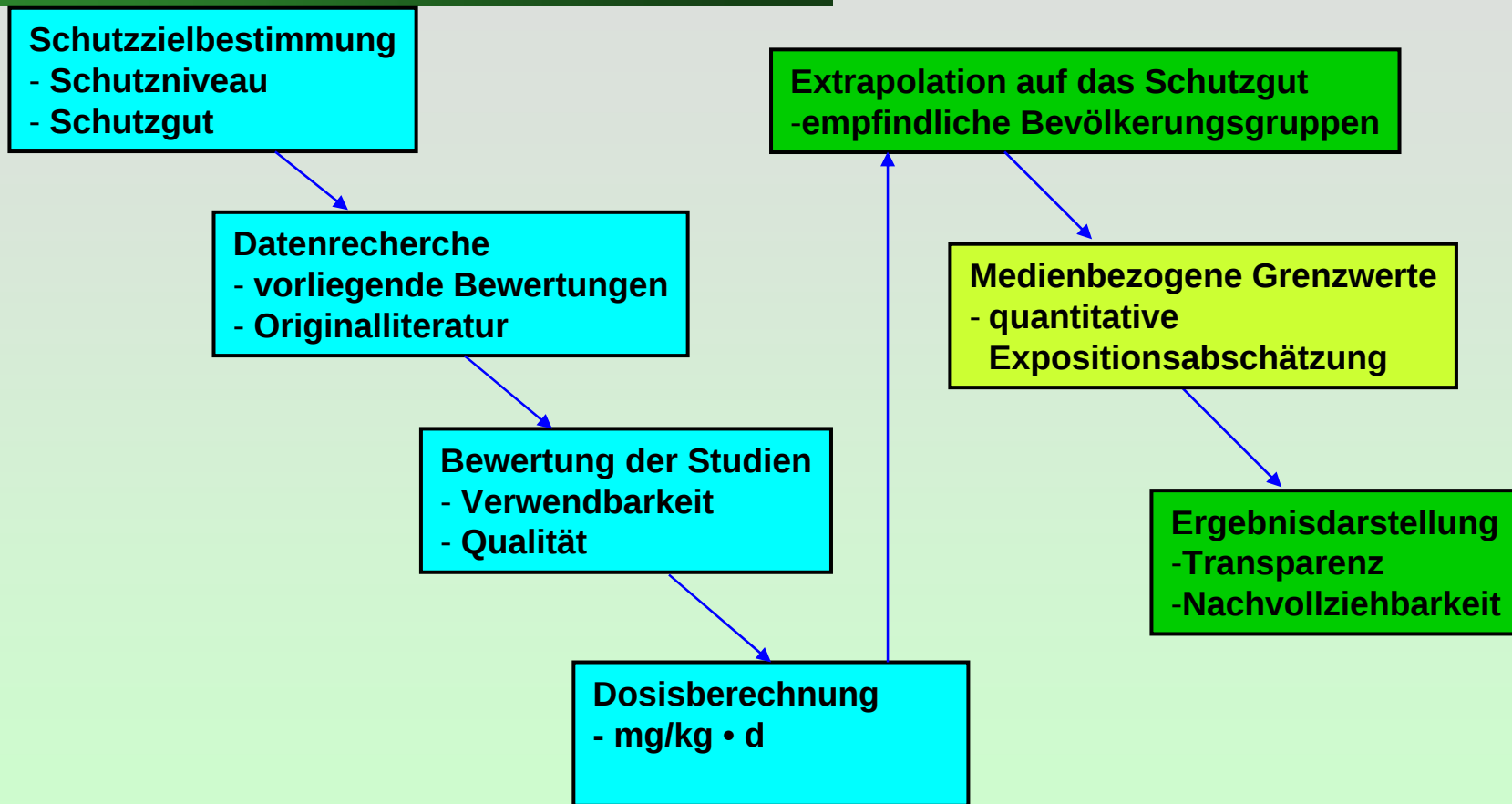
Toxikologie des Trink- und Badebeckenwasser
des Umweltbundesamtes

Verfahrensschritte der Risikoabschätzung

Abschlussbericht der Risikokommission¹⁾



Schritte der Risikoabschätzung und –bewertung



Schutzniveau / Schutzgut

Gesundheitsbezogener Teil der Definition der GFS:

Die Anforderungen der Trinkwasserverordnung oder entsprechend abgeleiteter Werte werden eingehalten (LAWA, 2004).

Diese Kriterien heben lt. LAWA darauf ab, dass Grundwasser überall für den menschlichen Gebrauch als Trinkwasser nutzbar zu halten.

D.h.:

Keine nachteiligen Effekte auf die Gesundheit auch empfindlicher Personengruppen oder nur ein geringes Risiko für Erkrankungen

- mit hinreichender Wahrscheinlichkeit
- bei Einzelstoffbetrachtung
- nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis



Was wird gesucht?

Epidemiologische/toxikologische Studien zu stoffspezifischen

- Beobachtungen
 - 1. beim **Menschen** oder
 - 2. im **Tierversuch**
- langfristige **Exposition** („lebenslang“)
- relevanter **Aufnahmepfade** (oral)
- Ermittlung eines **"LOAELs"** oder **"NOAELs"**
 - ➔ empfindlichster Endpunkt
 - ➔ empfindlichste Tierspezies
 - ➔ **Startpunkt der Bewertung**
(Point of Departure, **POD**)



Humandaten (1)

Inhalative Exposition von Freiwilligen gegen 0,1; 0,2 und 1,0 mg V_2O_5 /m³ **über 8 h** (Zenz und Berg, 1967)

→ mit der Konzentration zunehmende Reizwirkung auf die Atemwege

Inhalative Exposition gegen Ø 1,2 - 12 µg V/m³ (als V_2O_5 ; n = 12)

→ ebenfalls Effekte auf die oberen Atemwege (Nishiyama et al., 1977).

Inhalative Exposition gegen Ø 0,2 - 0,5 mg V/m³ als V_2O_5 -Staub von Berufstätigen, **ca. 11 Jahre** und **nachfolgend** gegen 0,01 - 0,04 mg V/m³ über **ca. 1 Jahr** (Feinstaubanteil 20 %; n = 63):

→ Reizeffekte auf die oberen Atemwege (erhöhte Anzahl von neutrophilen Granulozyten und weiterer Lymphozyten in der Nasenschleimhaut) (Kiviluoto et al., 1979; 1981; Kiviluoto, 1980)

Bei höheren Konzentrationen Hinweise auf Atemwegserkrankungen, kardiovaskuläre Effekte, Störungen der Hämsynthese, und Verdachtsmomente auf hepatotoxische Effekte.

→ **Keine genauen Angaben zur Exposition**

Inhalative Exposition von Freiwilligen gegen Ø 40 µg V/m³ als V_2O_5 (28 - 62 µg/m³; **8 h/d, 5 d**; Hörtnagl et al., 1994)

→ Systemtoxische Effekte bei höheren Konzentrationen: Bronchitis, Bronchospasmen, Übelkeit, Erbrechen, Hautläsionen, Störungen des Zentralnervensystems, Nierenschäden, oft mit charakteristischem grünem Zungenbelag



Humandaten (2)

Subchronisch (45 - 68 d), oral, n = 6 (Freiwillige) Ammonium-vanadyltartrat (0,47 - 1,3 mg V/kg · d) (Dimond et al., 1963)
→ erhöhte Darmaktivität, Krämpfe, Diarrhoe, grüner Zungenbelag, keine hämatologischen oder hepatotoxischen Effekte



Versuchstierdaten (1)

Ratten, **chronisch**, oral (Futter), V_2O_5 , 100 ppm

- reduzierter Cystingehalt in den Haaren (Stokinger et al., 1953) **nur wenige Parameter untersucht**

Ratten (V_2O_5) und Mäuse (Ammoniumvanadat), **subchronisch** (6 Monate), oral (Schlundsonde?), 0,05 mg V/kg · d (Seljankina, 1961)

- Störungen konditionierter Reflexe **ungenügende Datenpräsentation** (Verdachtsstudie)

Ratten, **chronisch**, oral (Trinkwasser), Vanadylsulfat 5 mg V/l (Schroeder et al., 1970)

- keine adversen Effekte

Ratten, **chronisch** (Trinkwasser) Vanadylsulfat (Dai et al., 1994)

Gruppe 1: 52 Wochen (w) 0,5 mg/l

Gruppe 2: 1 w 0,5 mg/l, dann 51 w 0,75 mg/l

Gruppe 3: 1 w 0,5 mg/l, 1 w 0,75 mg/l, dann 50 w 1,25 mg/l

8 Tiere pro Dosisgruppe, 5 wurden untersucht

- keine signifikante Effekte auf Organgewichte
- Mögliche Anzeichen behandlungsbedingter Effekte: Inflammation und Kongestion in der Leber, verstärkte glomeruläre und tubuläre Degeneration, Fibrose und Zellinfiltration im Interstitium in der Niere sowie Ulzerationen im Magen (**keine Dosis-Wirkungsbeziehung**)



Versuchstierdaten (2)

Ratten, **subchronisch** (3 Monate), oral (Trinkwasser), Natriummetavanadat (NaVO_3 ; 0, 5, 10 und 50 ppm) (Domingo et al., 1985)

- 10 ppm (resorbiert $83 \mu\text{g V/kg} \cdot \text{d}$): leichte histopathologische Veränderungen an Lunge, Nieren und Milz (perivaskuläre mononukleäre Zellinfiltration in der Lunge, mikrohämorrhagische Foci in den Nieren, Hypertrophie und Hyperplasie des Milzparenchyms)
- 50 ppm (resorbiert $411 \mu\text{g V/kg} \cdot \text{d}$): signifikant erhöhte Harnstoff- und Harnsäurekonzentrationen im Blut (Nierenfunktionsstörung), deutlichere histopathologische Veränderungen

Ratten **subchronisch** (6-7 Monate), oral (Trinkwasser), NaVO_3 (0, 1, 10, 40 und $100 \mu\text{g V/ml}$) (Carmignani et al., 1992 und Boscolo et al., 1994)

- Blutdrucksteigerungen (**keine Dosis-Wirkungsbeziehung**)

Ratten, **subchronisch** (12 Wochen), oral (Schlundsonde?), Ammoniummetavanadat ($0,1 \text{ mmol V/kg} \cdot \text{d}$; $5,1 \text{ mg V/kg} \cdot \text{d}$) oder Vanadylsulfat ($0,15 \text{ mmol V/kg} \cdot \text{d}$; $7,6 \text{ mg V/kg} \cdot \text{d}$) (Dai et al., 1995)

- Keine hämatologischen Effekte



Kanzerogenität

Krebserzeugende Wirkung: Kategorie 2

- durch hinreichenden Ergebnisse aus Langzeit-tierversuchen ist von einem nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko auszugehen (MAK, 2005)

Keimzellmutagene Wirkung: Kategorie 2

- erhöhte Mutationsrate unter den Nachkommen exponierter Säugetiere (MAK, 2005)



Wirkmechanismus

Unter physiologischen Bedingungen sind von Bedeutung:
Vanadyl(IV)kationen (VO^{2+}) und Vanadat(V)anionen (H_2VO_4^-)

Wirkung durch

Eingriffe in den Stoffwechsel, kompetitiv zu Phosphat (Vanadatanion)

Komplexbildung mit Proteinen (Vanadylkation)

Radikalbildung V(V): Reaktion mit Thiolen $\rightarrow$ Thiylradikale;
Reaktion mit NADH $\rightarrow$ Hydroxylradikale

V(IV): Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies

$\rightarrow$ Wirkung auf

DNA (Strangbrüche), den Aufbau der Mikrotubuli (Aneuploidie),
Zellproliferation (Stimulation und Förderung)



Ableitung einer „tolerablen“ Dosis

Schlüsselstudie Domingo et al. (1985), subchronisch, Ratte

Startpunkt (NOAEL, PoD): $83 \mu\text{g V/kg} \cdot \text{d}$ (LOAEL: $411 \mu\text{g V/kg} \cdot \text{d}$)

Kanzerogenes Potential bei fehlender Schätzung der krebserregenden Potenz:

Sicherheitsfaktor 10

Extrapolationen:

Zeitextrapolation subchronischer $\rightarrow$ chronische: Faktor 5

Zusammenfassung **SF** und EF_{Zeit} = Faktor 30

Übertragung vom Tier auf den Menschen, Interspeziesextrapolation:

Faktor_{Kinetik} = 4, Faktor_{Dynamik} = 2,5 $\rightarrow$ Faktor 10

Schutz empfindlicher Personengruppen, Intraspeziesextrapolation: Faktor 10

$$83 \mu\text{g V/kg} \cdot \text{d} : 3000 = 27,6 \text{ ng V/kg} \cdot \text{d}$$

Dieser Wert wurde auf Basis einer Studie mit Vanadium (V) - Verbindungen abgeleitet. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten für die Bewertung von Verbindungen anderer Oxidationsstufen, für die nur begrenzt toxikologische Informationen vorliegen.



Vergleich mit den Bewertungsergebnissen anderer Organisationen

Ohne Berücksichtigung des SFs für Kanzerogenität ergibt sich eine Tolerierbare resorbierte Dosis für nicht krebserzeugende Wirkungen von 150 ng/kg · d

Dies entspricht einer Zufuhr von

- 1 µg V/kg · d als Vanadat (Resorptionsrate 15 %),
- 5 µg V/kg · d als V₂O₅ (3 %)
- 15 µg V/kg · d als Vanadylverbindungen (1 %)

US-EPA (Referenzdosis, RfD):

- 2000, Stokinger et al. (1953), chronisch, Ratte
EFs 100 → RfD: 5 µg V/kg · d als V₂O₅ (9 µg V₂O₅/kg · d)
- 1997, Schroeder et al. (1970), chronisch, Ratte
EFs 100 → RfD: 7 µg Vanadium/kg · d
→ RfD: 6,25 µg V/kg · d als Vanadylsulfat (20 µg VOSO₄/kg · d)
- 1997, , Domingo et al. (1985), subchronisch, Ratte
EFs 1000 → RfD: 0,42 µg V/kg · d als Natriummetavanadat (1 µg NaVO₃/kg · d)



Medienbezogener Werte (Trinkwasser)

$$\text{TW-Wert } [\mu\text{g/l}] = \frac{0,025 [\mu\text{g}] \cdot [\text{d}] \cdot 70 \cdot [\text{kg}]}{2 \cdot [\text{l}] \cdot [\text{kg} \cdot \text{d}]} = 0,875 \mu\text{g V/l}$$

Mit einer 10 %igen Ausschöpfung der insgesamt tolerierbaren inneren Belastung des Menschen nur über das Trinkwasser: 0,0875 $\mu\text{g V/l}$

Mit einer Resorptionsrate von 15 % für Vanadat ergibt sich eine tolerierbare Zufuhrmenge von 0,58 oder aufgerundet **1 $\mu\text{g V/l Trinkwasser}$ als Vanadat**

Mit einer Resorptionsrate von 3 % für Vanadiumpentoxid ergibt sich eine tolerierbare Zufuhrmenge von 2,92 oder aufgerundet **3 $\mu\text{g V/l Trinkwasser}$ als V_2O_5**

Mit einer Resorptionsrate von 1 % für Vanadylverbindung ergibt sich eine tolerierbare Zufuhrmenge von 8,75 oder aufgerundet **9 $\mu\text{g V/l Trinkwasser}$ als Vanadylverbindung**



ENDE

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

