

Myrtil Simkó*,
René Fries

Nano-Titandioxid – Teil 2: Gesundheitsgefährdungspotenziale

Zusammenfassung

Nano-Titandioxid ist das meist hergestellte Nanomaterial und bereits in vielen Produkten vorhanden, sowohl in regulärer als auch in nanoskaliger Größe. Deshalb ist es auch das am besten untersuchte Nanopartikel. Viele in-vivo- wie auch in-vitro-Studien wurden durchgeführt, um mögliche Gefährdungspotenziale zu prüfen, wenngleich die epidemiologischen Studien keine TiO₂-spezifische Effekte aufwiesen. Zurzeit gibt es allerdings keine nano-TiO₂-spezifischen epidemiologischen Studien und auch keine Daten über eine mögliche Exposition. Dennoch haben unterschiedliche internationale Gremien das Material als „möglicherweise krebserregend für den Menschen“ auf Grund von Tierversuchen eingestuft und auf Risiken hingewiesen. Spezifische Regulierung für nano-TiO₂ gibt es zurzeit keine und deshalb gelten die (Ultra-)Feinstaubregelungen.

Einleitung

Titandioxid (TiO₂) wird seit mehr als 100 Jahren industriell hergestellt und verwendet (siehe dazu¹); deshalb ist Nano-Titandioxid (nano-TiO₂) das bestuntersuchte Nanomaterial. Daher ist auch die Frage nach den Risiken für Gesundheit von TiO₂ sowohl in der regulären als auch in der Nanoform relevant. Zahlreiche epidemiologische wie auch in-vivo- und in-vitro-Studien wurden durchgeführt, um die Risiken bestimmen zu können. In diesem Dossier kann nur ein kurzer Überblick gegeben werden. Details, Zusammenstellungen der Studien sowie ausführliche Beurteilungen von Risiken sind bei internationalen Gremien (EU, IARC, OECD, FDA, CDC) erhältlich.

Aufnahmewege von TiO₂ – Exposition

Nanomaterialien und Nanopartikel (NP) können direkt durch Einatmen oder durch Verschlucken in den Körper aufgenommen werden. Es wird auch diskutiert, dass die Haut eine natürliche Barriere für NPs ist, diese aber über die Poren eindringen könnten. Für die Allgemeinbevölkerung ist einerseits die Exposition der Haut – durch die Nutzung von TiO₂-NP-haltigen Sonnenschutzmitteln und andererseits das Verschlucken von nanohaltigem TiO₂ als Lebensmittelzusatz relevant. Für bei der Herstellung von NPs beruflich exponierte Personen ist das Einatmen und das Verschlucken der Haupteintrittsweg in den Körper.

Epidemiologische Studien

Epidemiologische Studien explizit zu nanoskaligen Titandioxidpartikeln gibt es zurzeit nicht. Die Auswirkungen der bei der Herstellung und der Verarbeitung freigesetzten TiO₂-Stäube auf die Beschäftigten in Industriebetrieben wurden jedoch vielfach untersucht. Alle durchgeführten epidemiologischen Studien kamen zu dem Ergebnis, dass es keine Hinweise auf eine erhöhte Gefahr für Lungen- oder andere Krebsarten gibt²⁻⁴. Dennoch ist Vorsicht geboten, denn das Fehlen von klaren Hinweisen auf ein erhöhtes Krebsrisiko ist keine gesicherte Aussage zu möglichen kanzerogenen Eigenschaften von TiO₂. Das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat in einer Stellungnahme 2010 explizit festgestellt: „Rückschlüsse auf ein Krebsrisiko, das mit einer Exposition gegenüber nano-TiO₂ assoziiert ist, können auf der Basis der vorliegenden epidemiologischen Untersuchungen nicht gezogen werden“⁵.

Untersuchungen an Tieren – in-vivo-Studien

Aufnahme über die Lungen – Inhalation

Es gibt zahlreiche Untersuchungen zu Schädigungen der Atemorgane durch nano-TiO₂ an Versuchstieren. Die Auswirkungen sind heterogen in Abhängigkeit vom Versuchstier, wobei erhebliche Unterschiede zwischen Ratte, Maus und Hamster bestehen. Diese Untersuchungen zeigen aber einheitlich, dass eingeatmete TiO₂-NPs in der Lunge abgelagert werden. Diese können dort Entzündungsreaktionen auslösen, die jedoch vorübergehend sind, sofern die Exposition nicht chronisch ist^{6;7}. Nach Verabreichung von hohen Dosen an TiO₂-NP (5 Tage, 50 mg/m³) wurde gezeigt, dass die

* Korrespondenzautorin

eingatmeten Partikel als Agglomerate in der Lunge abgelagert und sich in die lungenassoziierten Lymphknoten, in den Makrophagen ansiedeln. Nach Kurzzeitexposition wurden in anderen Organen keine NPs detektiert⁸. Niedrig dosierte TiO₂-NPs hingegen wurden auch in die Leber und Nieren weitertransportiert wobei die Lunge effektfrei blieb und die anderen Organe eine vorübergehende Veränderung der Metabolitenrate zeigten. Die Autoren begründeten, dass hoch dosierte TiO₂-NPs in der Lunge agglomerieren und starke Entzündungsreaktionen induzieren, ein Weitertransport in Leber und Nieren aber ausbleibt. Das liegt daran, dass durch die Überladung der Lungen die Makrophagen nicht mehr phagozytieren können und ein Weitertransport der NPs ausbleibt. Bei Niedrigdosierung werden teilweise die NPs zu anderen Organen weitertransportiert, wobei keine gesundheitlichen Schädigungen nachgewiesen wurden^{9; 10}. Subchronische Expositionen führen zu ähnlichen Beobachtungen^{11; 12}.

Chronische Belastung der Lungen durch nano-TiO₂ in Abhängigkeit von der inhalierten Dosis haben ebenfalls zu entzündlichen Veränderungen wie oxidativer Stress und Fibrosen geführt, das zu Lungenkrebs führen kann¹³. Hierbei wurde die sogenannte sekundäre Gentoxizität als Wirkungsmechanismus vermutet, nämlich durch chronische Entzündungsprozesse und oxidativer Stress verursachte Schädigung der DNA und anderer Makromoleküle¹⁴⁻¹⁶. Es soll betont werden, dass die photokatalytische Wirkung von nano-TiO₂ in den Lungen nicht relevant ist, da dort keine UV-Strahlen eindringen können.

Weiterhin wurde auch diskutiert, ob nano-TiO₂ ins Gehirn gelangen kann. Die Frage, ob NPs über die Lunge aber auch entlang des Riechnervs ins Gehirn gelangen, wird gegenwärtig untersucht. Die wenigen bisher durchgeführten Studien sind kontrovers. Fest steht, dass nur wenige Partikel das Gehirn erreichen, so dass die Dosis kurzzeitig nicht ausreicht um Schädigungen zu induzieren. Langzeiteffekte sind nicht bekannt^{17; 18}.

Zusammenfassend haben die in-vivo-Studien zu Inhalation/Installation gezeigt, dass nano-TiO₂ in den Lungen dosisabhängige Effekte auslösen kann. Bei sehr hohen Dosen wurden in Ratten Veränderungen in der Lungen-Leerung (lung clearance) und eine Erhöhung in der Partikel-Verbleibdauer (Retention) durch Überladung (overload) beobachtet. Diese können dann zu Entzündungsreaktionen, oxidativen Stress, Fibrosen und sogar zu Lungenkrebs führen. Ob die Studien mit den hochdosierten NPs relevant sind, ist nach wie vor unklar. Die Untersuchungen

an Mäusen zeigten Lungen-Beeinträchtigungen und Entzündungen aber keine Fibrosen oder Krebs, während Hamster die geringsten Beeinträchtigungen zeigten. Dies ist ein bekanntes Phänomen, nämlich dass Partikel und Staub zu Lungenerkrankungen führen können, und ist nicht nano-TiO₂ abhängig.

Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt – Ingestion

Reguläres TiO₂ ist ein zugelassener Lebensmittelzusatzstoff (E171). Die Zugabe von TiO₂-NPs zu Lebensmitteln oder -verpackungen ist EU-weit nicht reguliert, in Deutschland aber nicht zulässig. Aus einer Studie ging hervor, dass E171 in Lebensmitteln herstellungsbedingt zu mehr als einem Drittel aus Nanopartikeln (mit weniger als 100 nm Durchmesser) besteht¹⁹. TiO₂-NP können so in den Magen-Darm-Trakt gelangen. Die Autoren berechneten die tägliche Aufnahme bei Erwachsenen mit ca. 1 mg TiO₂/kg Körpergewicht, so dass 1/3 davon (ca. 300 µg/kg) eventuell in Nanogröße vorliegt. Auch kann TiO₂ durch Wiederverschlucken aus der Lunge in geringen Mengen in den Magen-Darmtrakt gelangen. Leider gibt es nur wenige Studien zur Aufnahme von nano-TiO₂ über den Magen-Darm-Trakt^{11; 20}. Es ist aber bekannt, dass TiO₂ aus dem Magen-Darm-Trakt im menschlichen Organismus resorbiert werden kann. In eine Studie wurden Probanden TiO₂ (Durchmesser 160 und 380 nm, 3 und 46 mg) in Gelatine kapseln oral verabreicht, wonach eine größenabhängige Resorption ins Blut festgestellt wurde. Die Resorption war schneller je kleiner die Partikel waren²¹. In einer anderen Studie wurde weiblichen Ratten 12,5 mg Rutil-TiO₂/kg (500 nm) 10 Tage lang oral verabreicht. Die Autoren fanden geringe Mengen translozierte TiO₂-NP in Leber, Milz, Lunge und Peritoneum, jedoch nicht in Herz und Niere²². Es wird angenommen, dass die größte Menge der aufgenommenen Partikel mit dem Stuhl ausgeschieden wird.

In eine Studie wurde die gentoxische Wirkung in trächtigen Mäusen, die über fünf Tage nano-TiO₂ mit dem Trinkwasser in einer (sehr hohen) Dosis von zwischen 60 und 600 µg aufgenommen hatten untersucht. Die Mäuse hatten in der zweiten Hälfte der Trächtigkeit TiO₂ aufgenommen und ihre Nachkommen wiesen spezielle DNA-Schädigungen, oxidativen Stress und/oder Entzündungsreaktionen auf, die auf sekundäre Effekte zurück geführt wurden²³.

Aufnahme über die Haut – Dermal

Der Einsatz von TiO₂-NPs als Bestandteil von Sonnenschutzmitteln ist eine der wichtigsten Verwendungen. Mehr als die Hälfte der synthetisch hergestellten Nanopartikel dieses Typs werden für diesen Sektor verbraucht. TiO₂-NPs dienen in Sonnenschutzmitteln als physikalische Filter, die anstelle der chemischen Filter zunehmend verwendet werden, da letztere Hautreizungen oder Allergien verursachen können (siehe dazu¹). Es gibt unterschiedliche Berechnungen über die Menge des verwendeten nano-TiO₂ in Sonnenschutzmitteln. Bei einer 5 %-igen nano-TiO₂-haltigen Sonnenschutzcreme wird angenommen, dass 0,5 bis 2,3 g/Anwendung/Person (für Erwachsene) und 0,17 bis 0,76 g/Anwendung/Kind (dreijährig) auf die Haut aufgetragen wird^{24; 25}.

Die Frage ist dennoch in erster Linie, ob die NPs lebendige Hautzellen erreichen, wo sie eventuell Schädigungen verursachen könnten? Zumeist wird angenommen, dass TiO₂-NPs auf der Hautoberfläche und im Bereich der abgestorbenen oberen Schichten (stratum corneum, siehe²⁶) verbleiben. Auch das EU-Forschungsvorhaben „Nanoderm“ kam zum Ergebnis, dass es keine Gesundheitseffekte bei der Anwendung von nanopartikelhaltigen Sonnenschutzmitteln auf gesunder Haut zu erwarten sind. Hervorzuheben ist, dass diese Partikel beschichtet sind, einerseits um die photokatalytische Aktivität, also die Bildung freier Radikale, und andererseits um die Agglomeration zu verhindern²⁷. Häufig wird die „Alterung“ der NPs in Sonnenschutzmitteln angesprochen und der Verlust der NP-Beschichtung. Studien zeigen hingegen, dass die verbleibende Beschichtung weiterhin vor der Bildung freier Radikale schützt^{28; 29}.

Studien der letzten Jahre haben ebenfalls festgestellt, dass nano-TiO₂ nicht durch die Haut in den Körper eindringt⁶, denn die Haut ist durch ihre vielen Schichten eine gute Barriere. Diskutiert wurde aber, ob NPs durch die Haarfollikel in tiefere Schichten eindringen könnten. In einer Probanden-Studie wurde beschichtetes nano-TiO₂ (UV-Titan M 160 in Öl-Wasser-Suspension) auf 160 cm² menschliche Haut aufgetragen (2 mg Sonnencreme/cm², 5-mal pro Tag an drei Tagen, eine am Tag vier). In den tieferen Schichten des Stratum corneum wurden keine Partikel nachgewiesen. In isolierten Hautbereichen wurden jedoch in einzelnen Haarfollikeln TiO₂-NPs beobachtet³⁰. Langzeitstudien für eine Ansammlung der Partikel in den Follikeln gibt es keine, eine gesundheitsschädigende Wirkung wird als unwahrscheinlich

angesehen. Unklar ist jedoch, was passiert, wenn die Barrierefunktion der Haut gestört ist, wie bei Verletzungen, sonnengebrannter Haut und bei sonstigen Hauterkrankungen. Zurzeit gibt es nur eine Studie, wobei gezeigt wurde, dass mit UVB bestrahlte Haut (Sonnenbrand) von Schweinen nano-TiO₂ nicht durchlässt, sondern dass die Partikel in den oberen Schichten der Epidermis verbleiben³¹. In einer anderen Untersuchung wurde das Eindringen von NPs in die Haut näher untersucht. Über vier Wochen wurde Sonnenschutzmittel mit nano-TiO₂ auf die Haut von Mini-Schweinen aufgetragen (2 mg Creme/cm² Haut (4-mal per Tag, 5 Tage die Woche, 4 Wochen) und geringe (nicht signifikante) Mengen von NPs auch in den tieferen Hautschichten und einigen Lymphknoten vorgefunden³².

Das EU-Expertengremium „Scientific Committee on Consumer Products“ (SCCP) hatte in einem Positionspapier zu „Sicherheitsaspekten von Nanomaterialien in Kosmetika“ darauf hingewiesen, dass „es gegenwärtig kaum möglich ist, kleine Anteile von Nanopartikeln nachzuweisen, die tiefere Hautschichten und eventuell auch den Blutkreislauf erreichen. Wenn jedoch die applizierte Dosis von Nanopartikeln sehr hoch ist, so könnten geringe Anteile akkumuliert werden und nachteilige gesundheitliche Folgen auslösen ...“³³. Dieser Mechanismus ist denkbar, es gibt jedoch zurzeit keine wissenschaftlichen Nachweise oder Hinweise, die diese Aussage bekräftigen.

Untersuchungen an Zellen – in vitro

In in-vitro-Studien werden meist mechanistische Fragestellungen untersucht. Hierbei werden sogenannte biologische Endpunkte wie Überlebensrate, Zelltod, Bildung freier Radikale etc. geprüft, um Wirkmechanismen möglicher Zellschädigungen festzustellen. Die Wahl der Zellen ist von Bedeutung, da je nach dem aus welchem Organ sie herkommen, zelltypspezifische Effekte auftreten können. In-vitro-Untersuchungen können meist auch nur akute Effekte widerspiegeln. Die Entwicklung von (multi-) Zellmodellen, die möglichst nah an in-vivo-Bedingungen sind, ist vielversprechend und Gegenstand der Forschung.

Um Zellen erfolgreich mit TiO₂-NPs zu exponieren, müssen die NPs aufwendig behandelt werden, da sie gerne zu starker Verklumpung (Agglomeration) neigen. Das bedeu-

Tabelle 1: Kategorisierung von Substanzen, die krebserregend für den Menschen sein können (nach IARC/WHO⁴¹)

Gruppe	Kategorisierung	Anzahl Substanzen
Gruppe 1	Krebserregend für den Menschen	107 Substanzen
Gruppe 2A	Wahrscheinlich krebserregend für den Menschen	63 Substanzen
Gruppe 2B	Möglicherweise krebserregend für den Menschen	271 Substanzen
Gruppe 3	Nicht klassifizierbar für die krebserregende Wirkung für den Menschen	509 Substanzen
Gruppe 4	Wahrscheinlich nicht krebserregend für den Menschen	1 Substanz

tet auch, dass die Anzahl freier NPs eher gering ist. Es ist bekannt, dass sehr hohen Dosen an nano-TiO₂ (mehr als 50 µg/cm²) Zellschäden in vitro verursachen und die meisten biologischen Endpunkte einen Effekt zeigen. Dabei reagieren die Zellen auf unterschiedliche Dosen unterschiedlich stark. Diese hohen Dosen kommen aber weder im Alltag noch bei Einhaltung der Vorschriften bei beruflicher Exposition vor^{34; 35}.

TiO₂ gehört der Stoffgruppe der granulären biobeständigen Stäube (GBS) an, das heißt, es wird im Körper nicht abgebaut, sondern verbleibt dort oder wird ausgeschieden. In hohen Konzentrationen können solche Stäube nach Inhalation entzündliche und fibrotische Veränderungen sowie Lungentumore bei Ratten hervorrufen. Die Tumorbildung entsteht indirekt durch die Entzündung der Lungenbereiche. Dies wiederum ist bedingt durch die vermehrte Aufnahme der Partikel von Makrophagen und andere immunrelevante Zellen, wobei vermehrt freie Sauerstoffradikale (ROS) gebildet werden. Diese können dann benachbarte Zellen und auch die DNA schädigen (siehe³⁶), was dann als Entzündung und schließlich sogar als Entartung enden kann. Um diesen Mechanismus zu studieren, wurden zahlreiche Untersuchungen mit unterschiedlichen Lungen-, Blut- und Epithelzellen durchgeführt, wobei nur hohe Dosen TiO₂-NPs toxisch wirkten. Die genotoxischen Effekte zeigen zwar positive Befunde ebenfalls bei hohen Dosen in vitro, diese werden jedoch auf die sekundäre Genotoxizität durch die persistente Entzündung zurückgeführt^{37; 38}.

In vitro Untersuchungen mit menschlichen Darmzellen zeigten ähnliche Ergebnisse, wobei zurzeit nur wenige Studien existieren. Signifikante Membranschäden und Vitalitätsverluste wurden nach Gabe von hohen Dosen (20 und 80 µg/cm²) an TiO₂-NPs nachgewiesen, allerdings wurden keine relevanten genotoxischen Effekte detektiert³⁹.

Hautzellen sind ebenfalls Gegenstand der Forschung. Zahlreiche Untersuchungen wur-

den durchgeführt, um geschädigende oder andere Effekte nachzuweisen, mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Fest steht, dass auch hier die Größe, die Form, die physikalische und chemische Beschaffenheit der NPs neben der Dosis von Relevanz ist wenn die Partikel das Innere einer Zelle erreichen (siehe Übersicht⁴⁰).

Gremienbewertung der Risiken

Es gibt unterschiedliche Expertengremien, die das Risiko für die menschliche Gesundheit einer Substanz abschätzen. Oft geht es dabei um die kanzerogene Wirkung. Diese Abschätzungen beruhen auf evidenzbasierten Ergebnissen wissenschaftlicher Untersuchungen mit vorher festgelegten Kriterien, um die Studien zu vergleichen.

Die Internationale Krebsforschungsagentur der Weltgesundheitsorganisation (IARC/WHO) hat TiO₂ ohne Berücksichtigung der Größe als „möglicherweise krebserregend für den Menschen“ bewertet⁴¹. Diese Einordnung in die Risikoklasse 2B beruht auf den als „hinreichend“ angesehenen Hinweisen auf das erhöhte Auftreten von Lungentumoren bei Ratten, die über längere Zeiträume TiO₂-NP inhaliert hatten (siehe Tabelle 1).

Die CDC/NIOSH (USA) kam ebenfalls zur Bewertung, dass ultrafeine TiO₂-Partikel eine möglicherweise krebserregende Substanz (potential occupational carcinogen) am Arbeitsplatz darstellen¹³. Dies zeigt sich daran, dass diese Partikel, ähnlich wie andere nur schwer lösliche ultrafeine Partikel mit geringer spezifischer Toxizität (PSLT, poorly soluble, low toxicity), konsistent dosisabhängig Lungenschädigungen und Lungentumore in Ratten auslösten.

Die sogenannte „MAK-Kommission“ (Maximale Arbeitsplatzkonzentration) der DFG-Senatskommission (Deutschland) gruppiert die

einatembare Staubfraktion (siehe Abbildung 1 und weiter unten) von TiO₂-Stäuben nunmehr in die Kategorie 3A der „erwiesenen krebserzeugenden Stoffe im Tier“ ein. Hierbei wurden ultrafeine (nanoskalige) Partikel ebenfalls *nicht* in der Bewertung berücksichtigt¹⁵.

Alle drei Gremien gründen ihre Einstufung auf die Ergebnisse von Tierversuchen, da keine Daten und auch keine Fälle bekannt sind, die durch nano-TiO₂ auf Tumorentstehung bei Menschen hinweisen.

Zur Regulierung von Nano-Titandioxid

Die Frage, ob die bei der Herstellung entstehenden TiO₂-Stäube gesundheitliche Risiken in sich bergen, beschäftigt die epidemiologische Forschung schon seit langem. Zahlreiche Messungen wurden an Arbeitsplätzen durchgeführt und Gesamtbelastungen für Tage, Jahre und Arbeitslebenszeit ermittelt. Die gemessenen Staubkonzentrationen, die sogenannte einatembare Fraktion, betrug im Zeitraum 1976–1980 6,1 mg/m³ Luft. Dieser Wert sank auf ca. 1,0 mg/m³ im Zeitraum 1996–2000³. Die alveolengängige (kleinere Partikelgröße) Fraktion wurde zwischen 0,1 und 0,7 mg/m³ Luft ermittelt, mit Spitzenbelastungen bis zu 8,0 mg/m³ Luft^{15; 42}. Die epidemiologischen Studien²⁻⁴ haben keine Hinweise auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko gefunden. Tierversuche haben allerdings gezeigt, dass die Inhalation von TiO₂ wie auch von anderen granulären und biobeständigen Stäuben ohne bekannte spezifische Toxizität, dosisabhängig entzündliche Lungenveränderungen und auch Lungentumore auslösen kann. Dieser Mechanismus gilt für alle GB-Stäube nicht nur für TiO₂. Die Festlegung von rechtlich bindenden Arbeitsplatzgrenzwerten oder Empfehlungen berücksichtigt bisher die spezifischen Risiken von kleinen (ultrafeinen- und nano-) Stäuben nicht (siehe dazu Abbildung 1). Auch zur Frage der möglichen krebserzeugenden Wirkung von GBS besteht keine Übereinstimmung. Eine Absenkung der Grenzwerte ist daher Gegenstand der Diskussion.

Tabelle 2:
Grenzwerte oder Grenzwert-Vorschläge für feine TiO₂-Stäube, nicht jedoch für ultrafeine oder Nanopartikel

Bestimmungen für Titandioxid-Feinstaub und -Nanostaub an Arbeitsplätzen

Unter (einatembarem) Feinstaub versteht man allgemein Stäube mit einer Partikelgröße kleiner als 10 µm (PM10); (alveolengängige) ultrafeine Partikel sind hingegen kleiner als 0,1 µm (siehe Abbildung 1). In Österreich ist der Grenzwert für TiO₂ 6 mg/m³ Luft ohne Berücksichtigung der Größe. Die international gültigen Richtwerte für die zulässigen Konzentrationen von TiO₂-Stäuben an Arbeitsplätzen befinden sich im Bereich zwischen 3 mg/m³ für die Schweiz und Deutschland und 10 mg/m³ für zahlreiche andere Länder⁴¹. Dabei handelt es sich meist um Mittelwerte der Belastung über einen achtstündigen Arbeitstag (TWA, time weighted average).

In Deutschland gilt der „Allgemeine Staubgrenzwert“, der auf die Vermeidung von „unspezifischen Auswirkungen von Stäuben auf die Atmungsorgane der Beschäftigten“ abzielt. Bis zum Jahre 1997 wurde hierbei nur die kleinere Partikelfraktion, die alveolengängige Fraktion berücksichtigt, doch seither werden auch die möglichen Auswirkungen der in den Bronchien deponierten Anteile, die einatembaren Anteile, getrennt mit einem eigenen Grenzwert bewertet (siehe Tabelle 2). Ein Expertengremium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hat die Aufgabe, für die Grenzwerte begründete Vorschläge zu erarbeiten. Gesetzlich verbindlich werden die vorgeschlagenen Grenzwerte erst mit der amtlichen Bewertung durch den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) und der Bekanntgabe als „Technische Regel für Gefahrstoffe“ (TRGS). In den TRGS-Regeln wird explizit festgehalten, dass der allgemeine Staubgrenzwert nicht für ultrafeine Partikelfractionen gilt⁴³.

Neben dem „Allgemeinen Staubgrenzwert“ (AGW), der auch die Obergrenze der „maximalen Arbeitsplatzkonzentration“ (MAK-Wert) ist, wird oft auch ein daraus abgeleiteter „Arbeitsplatzgrenzwert“ (AGW) bekanntgegeben, der sich aus dem Durchschnitts-

wert der Konzentrationen ergibt, die während einer Schicht in regelmäßigen Abständen gemessen wurden (Schichtmittelwert). Die TRGS hat für TiO₂ „keine spezifischen Wirkungen“ auf die Atemorgane angenommen. Daher kann die Einhaltung des AGW einen ausreichenden Gesundheitsschutz bieten. Hingegen hat die DFG TiO₂ als einen „erwiesenen krebserzeugenden Stoff im Tier“ (Kategorie 3A) eingeordnet. Daher schlägt die DFG für TiO₂-Staub eine drastische Senkung des Grenzwertes für den alveolengängigen Anteil von 1,5 auf 0,3 mg/m³ vor.

In den USA gilt für die Staubbekämpfung durch TiO₂ ein Grenzwert von 15 mg/m³ Luft. Die US-Arbeitsschutzbehörde (NIOSH) hat 1988 für TiO₂ als möglicherweise krebserzeugenden Stoff am Arbeitsplatz eingestuft und empfohlen, die Expositionen so gering wie möglich zu halten. Die revidierte TiO₂-Bewertung empfiehlt strengere Grenzwerte von maximal 2,4 mg/m³ für Feinstaub und maximal 0,3 mg/m³ für Ultrafein- und Nano-staub für einen 10 Stunden Arbeitstag¹³.

Abbildung 1:
Einteilung der Partikelgröße. Teilweise wird ab einem Partikeldurchmesser kleiner 2,5 µm von Feinstaub gesprochen, dementsprechend zählen Partikel mit einem Durchmesser größer 2,5 µm zum Grobstaub (nach⁵¹)



Grenzwert bzw. Vorschlag für einen Grenzwert	Gremium (und Jahr)
Staubgrenzwert (MAK-Wert) alveolengängiger Anteil (A): 1,5 mg/m ³ einatembare Anteil (E): 4 mg/m ³	DFG (1997) ⁴⁸
Schichtmittelwert (AGW-TRGS 900) alveolengängiger Anteil (A): 3 mg/m ³ einatembare Anteil (E): 10 mg/m ³	AGS (2001) ⁴⁹
Vorschlag für einen neuen MAK-Wert für GBS-Stäube alveolengängiger Anteil (A): 0,3 mg/m ³ (ausgenommen ultrafeine Partikel)	DFG (2011) ⁵⁰

TiO₂ in Konsumprodukten, Kosmetika, Lebensmitteln etc.

Grundsätzlich wird der Umgang mit Titan-dioxid, wie mit sämtlichen Chemikalien in der EU seit 2007 durch die REACH-Verordnung und die CLP-Verordnung (für die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen) geregelt⁴⁴⁻⁴⁶. Als bestimmendes Kennzeichen wird – sowohl bei REACH wie auch bei CLP – bislang die chemische Struktur, nicht jedoch die Form oder Größe angesehen. Allerdings scheint sich im Bereich der Nanoregulierung einiges zu verändern.

- Bereits in der Verordnung der Kommission (987/2008) wurden die Ausnahmeregelungen für einige zuvor im REACH-Anhang IV als „unbedenklich“ bezeichnete Stoffe wieder zurückgenommen. „Wegen inhärenter Stoffeigenschaften“ könnten höhere Risiken bestehen und somit ist eine gesonderte Risikobewertung für nanoskalige Formen von Kohlenstoff und Graphit erforderlich (Kohlenstoffnanoröhrchen und C₆₀).
- In den 2010 beschlossenen Änderungen der REACH-Verordnung (453/2010) wird in Bezug auf die Gestaltung der „Sicherheitsdatenblätter“ erstmals festgelegt, dass auch Nanomaterial-relevante Angaben erforderlich sind, wie Korngrößenverteilung, Oberflächenchemie und physikalisch-chemische Eigenschaften, die für die Reaktivität verantwortlich sind.

Für die Zulassung zum Markt von Kosmetika, Lebensmitteln und Bioziden sowie für elektronische Abfälle werden in Zukunft striktere Regelungen gelten. Die Kennzeichnung mit dem Label „nano“ wird vorgeschrieben und klare Regeln für die Sicherheitsüberprüfung festgelegt.

In den USA ist die Verwendung von TiO₂ ohne Berücksichtigung der Größe von der „Food and Drug Administration“ (FDA) geregelt. Als Lebensmittelzusatz E 171 ist dies seit 1966 von der FDA bis zu einem maximalen Anteil von 1 % des Gewichtes zugelassen; auch als Bestandteil von Medikamenten und von Kosmetika sowie für Kontaktlinsen ist TiO₂ in den Listen erlaubter Farbstoffzusätze angeführt⁴⁷. Mit einer im Juni 2012 in Kraft tretenden neuen FDA-Vorschrift werden die Testverfahren und Kennzeichnungen von Sonnenschutzmitteln neu geregelt jedoch ohne Einschränkungen für nanoskalige Partikel aus TiO₂.

Fazit siehe *Dossier 035*

Anmerkungen und Literaturhinweise

- ¹ NanoTrust-Dossier 033.
- ² Ellis, E. D., Watkins, J., et al., 2010, Mortality among titanium dioxide workers at three DuPont plants, *J Occup Environ Med* 52(3), 303-9.
- ³ Fryzek, J. P., Chadda, B., et al., 2003, A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States, *J Occup Environ Med* 45(4), 400-9.
- ⁴ Boffetta, P., Soutar, A., et al., 2004, Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe, *Cancer Causes Control* 15(7), 697-706.
- ⁵ BfR, 2010, *Stellungnahme Nr. 005/2011 des BfR und des UBA: Beurteilung eines möglichen Krebsrisikos von Nanomaterialien und von aus Produkten freigesetzten Nanopartikeln*; 2012.
- ⁶ Gamer, A. O., Leibold, E. und van Ravenzwaay, B., 2006, The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin, *Toxicol In Vitro* 20(3), 301-7.
- ⁷ Kobayashi, N., Naya, M., et al., 2009, Comparative pulmonary toxicity study of nano-TiO₂ particles of different sizes and agglomerations in rats: different short- and long-term post-inhalation results, *Toxicology* 264(1-2), 110-8.
- ⁸ Ma-Hock, L., Burkhardt, S., et al., 2009, Development of a short-term inhalation test in the rat using nano-titanium dioxide as a model substance, *Inhal Toxicol* 21(2), 102-18.
- ⁹ Tang, M., Zhang, T., et al., 2010, Dose dependent in vivo metabolic characteristics of titanium dioxide nanoparticles, *J Nanosci Nanotechnol* 10(12), 8575-83.
- ¹⁰ Liu, X., Ren, X., et al., 2010, A protein interaction network for the analysis of the neuronal differentiation of neural stem cells in response to titanium dioxide nanoparticles, *Biomaterials* 31(11), 3063-70.
- ¹¹ Wahrheit, D. B., Webb, T. R., et al., 2007, Pulmonary bioassay studies with nanoscale and fine-quartz particles in rats: toxicity is not dependent upon particle size but on surface characteristics, *Toxicol Sci* 95(1), 270-80.
- ¹² Wahrheit, D. B., Webb, T. R., et al., 2006, Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area, *Toxicol Sci* 91(1), 227-36.
- ¹³ DHHS und CDC (Department of Health and Human Services und Centers for Disease Control and Prevention), 2011, *Occupational Exposure to Titanium Dioxide*, Nr. Current Intelligence Bulletin 63, April 2011: National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).
- ¹⁴ NanoTrust-Dossiers 012.
- ¹⁵ DFG-Senatskommission, 2012, *DFG/MAK Collection for Occupational Safety and Health, Titandioxid – einatembare Staubfraktion*.
- ¹⁶ Park, K., 2009, Transport across the blood-brain barrier using albumin nanoparticles, *J Control Release* 137(1), 1.
- ¹⁷ NanoTrust Dossiers 014.
- ¹⁸ Simkó, M. und Mattsson, M. O., 2010, Risks from accidental exposures to engineered nanoparticles and neurological health effects: a critical review, *Part Fibre Toxicol* 7, 42.
- ¹⁹ Weir, A., Westerhoff, P., et al., 2012, Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products, *Environ Sci Technol* 46(4), 2242-50.
- ²⁰ Wahrheit, D. B., Webb, T. R. und Reed, K. L., 2006, Pulmonary toxicity screening studies in male rats with TiO₂ particulates substantially encapsulated with pyrogenically deposited, amorphous silica, *Part Fibre Toxicol* 3, 3.
- ²¹ Bockmann, J., Lahl, H., Eckert, T. und Unterhalt, B., 2000, [Blood titanium levels before and after oral administration titanium dioxide], *Pharmazie* 55(2), 140-3.
- ²² Jani, P. U., McCarthy, D. E. und Florence, A. T., 1994, Titanium dioxide (rutile) particle uptake from the rat GI tract and translocation to systemic organs after oral administration, *International Journal of Pharmaceutics* 105(2), 157-168.
- ²³ Trouiller, B., Reliene, R., et al., 2009, Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice, *Cancer Res* 69(22), 8784-9.
- ²⁴ Hansen, S. F., Michelson, E. S., et al., 2008, Categorization framework to aid exposure assessment of nanomaterials in consumer products, *Ecotoxicology* 17(5), 438-47.
- ²⁵ EPA (U.S. Environmental Protection Agency), 2010, *Nanomaterial Case Studies: Nanoscale Titanium Dioxide in Water Treatment and in Topical Sunscreen*, Nr. EPA/600/R-09/057F, November 2010.
- ²⁶ NanoTrust Dossiers 003.
- ²⁷ Pflucker, F., Wendel, V., et al., 2001, The human stratum corneum layer: an effective barrier against dermal uptake of different forms of topically applied micronised titanium dioxide, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14 Suppl 1, 92-7.
- ²⁸ Auffan, M., Pedetour, M., et al., 2010, Structural degradation at the surface of a TiO₂-based nanomaterial used in cosmetics, *Environ Sci Technol* 44(7), 2689-94.
- ²⁹ Labille, J., Feng, J., et al., 2010, Aging of TiO₂ nanocomposites used in sunscreen. Dispersion and fate of the degradation products in aqueous environment, *Environ Pollut* 158(12), 3482-9.
- ³⁰ Lademann, J., Weigmann, H., et al., 1999, Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 12(5), 247-56.
- ³¹ Monteiro-Riviere, N. A., Wiench, K., et al., 2011, Safety evaluation of sunscreen formulations containing titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in UVB sunburned skin: an in vitro and in vivo study, *Toxicol Sci* 123(1), 264-80.

- ³² Sadrieh, N., Wokovich, A. M., et al., 2010, Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO₂ particles, *Toxicol Sci* 115(1), 156-66.
- ³³ SCCP, 2007, *Opinion on Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products*, Nr. SCCP/1147/07: The Scientific Committee on Consumer Products, European Commission, DG Health & Consumer Products.
- ³⁴ Val, S., Hussain, S., et al., 2009, Carbon black and titanium dioxide nanoparticles induce pro-inflammatory responses in bronchial epithelial cells: need for multiparametric evaluation due to adsorption artifacts, *Inhal Toxicol* 21 Suppl 1, 115-22.
- ³⁵ Hussain, S., Thomassen, L. C., et al., 2010, Carbon black and titanium dioxide nanoparticles elicit distinct apoptotic pathways in bronchial epithelial cells, *Part Fibre Toxicol* 7, 10.
- ³⁶ NanoTrust-Dossiers 012.
- ³⁷ Greim, H., Borm, P., et al., 2001, Toxicity of fibers and particles. Report of the workshop held in Munich, Germany, 26-27 October 2000, *Inhal Toxicol* 13(9), 737-54.
- ³⁸ Gurr, J. R., Wang, A. S., et al., 2005, Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells, *Toxicology* 213, 66-73.
- ³⁹ Gerloff, K., Albrecht, C., et al., 2009, Cytotoxicity and oxidative DNA damage by nanoparticles in human intestinal Caco-2 cells, *Nanotoxicology* 3(4), 355-364.
- ⁴⁰ Skocaj, M., Filipic, M., et al., 2011, Titanium dioxide in our everyday life; is it safe?, *Radiology and Oncology* 45, 227-247.
- ⁴¹ IARC (International Agency for Research on Cancer), 2010, Titanium Dioxide, *Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Volume 93.
- ⁴² Morfeld, P., 2004, Ergebnisse epidemiologischer Studien zur gesundheitlichen Auswirkung von Langzeitexpositionen gegenüber Stäuben aus pigmentärem Titandioxid, *Zentralblatt Arbeitsmedizin* 54, 246-258.
- ⁴³ BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin), 2006, *Technische Regeln für Gefahrstoffe. Arbeitsplatzgrenzwerte. TRGS 900*, Januar 2006.
- ⁴⁴ NanoTrust-Dossiers 019.
- ⁴⁵ NanoTrust-Dossiers 018.
- ⁴⁶ NanoTrust-Dossiers 017.
- ⁴⁷ FDA (U.S. Food and Drug Administration), 2012, *Summary of Color Additives for Use in the United States in Foods, Drugs, Cosmetics and Medical Devices. Title 21: Food and Drugs § 73.575 Titanium dioxide*; Letzte Aktualisierung: July 2, 2012.
- ⁴⁸ DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), 2012, Allgemeiner Staubgrenzwert [MAK Value Documentation in German language, 1997], *The MAK Collection for Occupational Health and Safety* 1-32.
- ⁴⁹ AGS (Ausschuss für Gefahrenstoffe), 2001, *Begründung zum Allgemeinen Staubgrenzwert in TRGS 900*, September 2001: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, .
- ⁵⁰ DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), 2011, *Neuer Grenzwert für Feinstaub am Arbeitsplatz*, Nr. Pressemitteilung Nr. 37, 13. Juli 2011.
- ⁵¹ de.wikipedia.org/wiki/Staub.

IMPRESSUM:

Medieninhaber: Österreichische Akademie der Wissenschaften; Juristische Person öffentlichen Rechts (BGBl 569/1921 idF BGBl I 130/2003); Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien

Herausgeber: Institut für Technikfolgen-Abschätzung (ITA); Strohgasse 45/5, A-1030 Wien; www.oeaw.ac.at/ita

Erscheinungsweise: Die NanoTrust-Dossiers erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Instituts für Technikfolgen-Abschätzung im Rahmen des Projekts NanoTrust. Die Berichte werden ausschließlich über das Internetportal „epub.oeaw“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt: epub.oeaw.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/

NanoTrust-Dossier Nr. 034, September 2012: epub.oeaw.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/dossier034.pdf

ISSN: 1998-7293



Dieses Dossier steht unter der Creative Commons (Namensnennung-NichtKommerziell-KeineBearbeitung 2.0 Österreich) Lizenz: creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/at/deed.de