

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## **Titandioxid (alveolengängige Fraktion)**

### **MAK-Begründung, Nachtrag**

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

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

<sup>2</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

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

**Keywords:** Titandioxid (alveolengängige Fraktion); MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Allgemeiner Staubgrenzwert, alveolengängige Fraktion; Kanzerogenität; Entwicklungstoxizität

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. Titandioxid (alveolengängige Fraktion). MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):857–869]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb1346367d0067\\_w](https://doi.org/10.34865/mb1346367d0067_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 30 Apr 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb1346367d0067>

**Addendum abgeschlossen:** 21 Mrz 2018

**Erstveröffentlichung (Online):** 25 Apr 2019

*Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.*



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

# Titanium dioxide<sup>1)</sup>, respirable fraction

## [Titandioxid]

### MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig<sup>1</sup>\*, MAK Commission<sup>2</sup>\*

DOI: 10.1002/3527600418.mb1346367d0067

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated titanium dioxide [13463-67-1]. Titanium dioxide causes lung tumours in rats at high concentrations. In 2009, titanium dioxide was evaluated and, because a maximum concentration at the workplace (MAK value) could not be established, it was classified in Carcinogen Category 3A. Titanium dioxide is a biopersistent granular dust and, in a later evaluation, inhalation studies with titanium dioxide were used to derive the general threshold limit value for granular biopersistent dusts. Therefore, the respirable fraction of titanium dioxide dust is reclassified in Carcinogen Category 4 and a MAK value of  $0.3 \text{ mg/m}^3 \times \text{material density}$  is established for the respirable fraction according to the general threshold value for biopersistent granular dusts. Reclassification in Carcinogen Category 4 is justified because the lung tumours are regarded as a consequence of the inflammatory mechanism of action, for which a threshold can be defined. Direct genotoxic effects appear to be of subordinate relevance for the carcinogenicity of biopersistent granular dusts. By analogy with the biopersistent granular dusts, Peak Limitation Category II is established for titanium dioxide with an excursion factor of 8. Since titanium dioxide is not systemically distributed and accumulates only locally in the lungs, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded. Titanium dioxide is classified accordingly in Pregnancy Risk Group C. Titanium dioxide is not expected to be a sensitizer and is not taken up via the skin in toxicologically relevant amounts.

#### Keywords

Titandioxid; Titan(IV)oxid; Titansäure-Anhydrid; Anatas; Brookit; Rutil; Wirkungsmechanismus; (sub)chronische Toxizität; allergene Wirkung; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

#### Author Information

<sup>1</sup> Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1) except for ultrafine particles, see section V h of the list of MAK and BAT Values.

# Titandioxid<sup>1)</sup> (alveolengängige Fraktion)

## Nachtrag 2019

**MAK-Wert (2018)** 0,3 mg/m<sup>3</sup> A × Materialdichte<sup>2)</sup>  
**Spitzenbegrenzung (2018)** Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8

**Hautresorption** –  
**Sensibilisierende Wirkung** –  
**Krebserzeugende Wirkung (2018)** Kategorie 4  
**Fruchtschädigende Wirkung (2018)** Gruppe C  
**Keimzellmutagene Wirkung** –

**BAT-Wert** –

Chemische Bezeichnung Titan(IV)oxid  
 Synonyma Titansäure-Anhydrid  
 CAS-Nr. [13463-67-7] (Titandioxid)  
 [1317-70-0] (Anatas)  
 [13463-67-7] (Brookit)  
 [1317-80-2] (Rutil)  
 Formel TiO<sub>2</sub>  
 Molmasse 79,9 g/mol  
 Schmelzpunkt zersetzt sich bei 1860 °C  
 Dichte 3,9 g/cm<sup>3</sup> (Anatas)  
 4,1–4,2 g/cm<sup>3</sup> (Brookit)  
 4,25 g/cm<sup>3</sup> (Rutil)

1) ausgenommen sind ultrafeine Partikel; siehe Abschnitt V h der MAK- und BAT-Werte-Liste

2) Die Wirkung von Titandioxid beruht auf der Wirkung der granulären biobeständigen Stäube (GBS).  
 Der Wert von 0,3 mg/m<sup>3</sup> für die A-Fraktion gilt für eine Materialdichte von 1 g/cm<sup>3</sup>.

	(Holleman und Wiberg 2007; Ramdohr und Strunz 1978; Rösler 1991)
Härte (nach Mohs)	5½–6 (Anatas) 5½–6 (Brookit) 6–6½ (Rutil)
Kristallklasse/-struktur	ditetragonal-dipyramidal $4/m^2/m^2/m$ (Anatas) rhombisch-dipyramidal $2/m^2/m^2/m$ (Brookit) ditetragonal-dipyramidal $4/m^2/m^2/m$ (Rutil)
log K <sub>OW</sub>	–
Löslichkeit	in Wasser, organischen Lösungsmitteln und verdünnten Säuren unlöslich; in Laugen und konzentrierter heißer Schwefelsäure und in Flusssäure löslich (Holleman und Wiberg 2007; IFA 2018; Matthes 1990; Ramdohr und Strunz 1978; Rösler 1991)

Seit der letzten Begründung 2009 wurde der Nachtrag „Allgemeiner Staubgrenzwert (A-Fraktion) (Granuläre biobeständige Stäube (GBS))“ 2012 veröffentlicht, der intensiv Bezug auf Studien mit Titandioxid nimmt. In diesem Nachtrag wird Titandioxid daher allein auf der Grundlage der seit 2012 veröffentlichten Studienergebnisse bewertet.

**Allgemeine Charakterisierung**

Das jährliche Produktionsvolumen von Titandioxid in der EU beträgt 10<sup>6</sup> bis 10<sup>7</sup> Tonnen. Es handelt sich um einen weißen, kristallinen, geruchlosen Feststoff anorganischer Natur. Die Partikelgröße ist sehr variabel, und Titandioxid kann auch zu Nanotubes und Nanofasern verarbeitet werden (ECHA 2016, 2018).

Der Stoff findet vielfältige Anwendungen.

**1 Allgemeiner Wirkungscharakter**

Siehe Begründung 2009 und Nachtrag „Allgemeiner Staubgrenzwert (A-Fraktion) (Granuläre biobeständige Stäube (GBS))“ 2012.

Es liegen keine klinischen Befunde über eine allergische Kontaktdermatitis durch topische Exposition gegen die Substanz und keine positiven Ergebnisse aus Untersuchungen am Tier vor. Hinweise auf eine atemwegsensibilisierende Wirkung liegen ebenfalls nicht vor.

## **2 Wirkungsmechanismus**

Siehe Begründung Titandioxid 2009 und Nachtrag „Allgemeiner Staubgrenzwert (A-Fraktion) (Granuläre biobeständige Stäube (GBS))“ 2012.

## **3 Toxikokinetik und Metabolismus**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

## **4 Erfahrungen beim Menschen**

### **4.1 Einmalige Exposition**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

### **4.2 Wiederholte Exposition**

An der Pekinger Universität wurde vom 19. Juni 2009 bis zum 18. Juli 2009 eine Kurzzeitstudie an Arbeitern aus einem Titandioxid verarbeitenden Betrieb durchgeführt, um die Auswirkungen der berufsbedingten Exposition auf die kardiopulmonalen Funktionen zu untersuchen (Zhen et al. 2012). Sieben männliche Arbeiter, die in den vorangegangenen drei Jahren in dem Bereich gearbeitet hatten, nahmen an der Studie teil. Ausschlusskriterien waren chronische Herz- und Lungenerkrankungen, Leber- und Nierenerkrankungen, familiärer Bluthochdruck oder andere kardiopulmonale Erkrankungen. Die vier Raucher mussten die Zahl der Zigaretten während der Arbeit minimieren, um deren Effekt zu kontrollieren. Das Durchschnittsalter betrug 36,57 Jahre (29–48) und die durchschnittliche Beschäftigungsdauer 8,64 Jahre (3–23). Alle arbeiteten in den üblichen 8-Stunden-Schichten. Die gemessenen Partikelgrößen wurden in drei Kategorien eingeordnet: 14,5 % > 10 µm, 69,6 % 1–10 µm, 12,3 % < 1 µm. In der Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Exposition und einer Abnahme der pulmonalen Funktion sowie der Steigerung des Blutdrucks festgestellt werden. Die durchschnittlichen Lungenfunktionsparameter für Forcierte Vitalkapazität (FVC), Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, (FEV1.0), Expiratorischer Flowspitzenfluss (PEF), Maximale Willkürliche Ventilation (MVV) und Maximaler Midexpiratorischer Fluss (MMEF) betragen vor der Arbeit 4,57; 3,70; 6,53; 144,02 bzw. 3,67 l/s und lagen nach der Arbeit bei 4,54; 3,67; 6,45; 144,05 bzw. 3,64 l/s. Der systolische Blutdruck stieg von 131,1 auf 131,6 mm Hg und der diastolische von 75,5 auf 76,6 mm Hg. Im Hinblick auf die Schwankungen der Messungen, die in einem sehr geringen, kaum messbaren und stets physiologischen Bereich ausfielen, und bezogen auf die geringe Kohortengröße von lediglich sieben Personen ist die Aussagekraft der Studie gering.

An drei US-amerikanischen Standorten mit Verarbeitung von Titandioxid wurde die Mortalität der dort beschäftigten exponierten Arbeiter untersucht. Die Fabriken

befanden sich in Delaware, Tennessee und Mississippi, die Studie begann 1935 und endete 2005. Die Mindestbeschäftigungsdauer betrug sechs Monate. Insgesamt erfüllten 5054 Arbeiter die Kriterien, um in die Studie aufgenommen zu werden. Der durchschnittliche Arbeiter war weiß (81 %), männlich (90 %), hatte ein Alter von 31 Jahren ( $SD \pm 9$  Jahre) zu Beginn der Studie und von 60 Jahren ( $SD \pm 15$  Jahre) am Ende der Studie. Die Arbeiter wurden durchschnittlich 29 Jahre ( $SD \pm 15$  Jahre) lang beobachtet. Es ergaben sich 145 151 Personenjahre. Ziel der Untersuchung war die Mortalität der Exponierten im Vergleich zur durchschnittlichen US-amerikanischen Bevölkerung zu erfassen. In der Kohorte traten 1475 Todesfälle auf. Standardisierte Mortalitätsverhältnisse (SMR) wurden nach Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit errechnet. Die SMR aller Todesursachen über die gesamte Kohorte betrug 0,81 (95 %-KI = 0,77–0,85). Die SMR für Krebs im Respirationstrakt und für die Atmungsorgane waren mit einer Ausnahme geringer als erwartet: Bei insgesamt nur drei Todesfällen an einem der drei Standorte betrug die SMR für Krebs in respiratorischen Organen außer Larynx und Lunge 2,49 (95 %-KI = 0,62–6,46). Die Autoren schlussfolgern, dass insgesamt keine positive Assoziation zwischen der beruflichen Exposition und Todesfolgen durch Krebserkrankungen, nichtmalignen Atemwegserkrankungen oder Herzerkrankungen bestand (Ellis et al. 2010, Warheit et al. 2016).

Im Jahr 2012 veröffentlichte diese Arbeitsgruppe eine Mortalitätsstudie, durchgeführt an denselben Standorten. Die Beschäftigten waren gegen Titandioxid oder Titantrichlorid exponiert. Referenz waren unternehmensweite Sterberaten. Der Zeitraum umfasste die Jahre von 1935 bis 2006, die Kohorte hatte eine Größe von 3607 Arbeitern, die größtenteils männliche Weiße waren. Das Monitoring der Exposition begann im Jahr 1975. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Arbeiter ein Durchschnittsalter von 29 Jahren und am Ende der Beobachtung ein Alter von 56 Jahren. 91 835 Personenjahre wurden erfasst. Todesbescheinigungen von 818 der insgesamt 833 Todesfälle lagen vor. Auch in dieser Studie konnten keine erhöhten Risiken für alle Todesursachen, alle Krebsarten, Lungenkrebs, nichtmaligne Atemwegserkrankungen oder Herzerkrankungen ermittelt werden. Die SMR für alle diese Todesursachen war im Vergleich zur US-Bevölkerung  $< 1$ . Verglichen mit allen Arbeitern des Unternehmens wurden statistisch signifikant erhöhte Mortalitätsraten für alle Todesursachen (SMR=1,23; 95 %-KI = 1,15–1,32), alle Krebsfälle (SMR = 1,17; 95 %-KI = 1,02–1,33), und Lungenkrebs (SMR = 1,35; 95 %-KI = 1,07–1,66) beobachtet. Die Autoren erklärten dies unter anderem mit dem Healthy-Worker-Effekt (Ellis et al. 2012, Warheit et al. 2016).

### 4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

### 4.4 Allergene Wirkung

Trotz der umfangreichen Verwendung von Titandioxid liegen nach wie vor keine Befunde über eine allergische Kontaktdermatitis beim Menschen durch topische

## 862 MAK Value Documentations

Exposition gegen die Substanz vor. Dennoch werden kommerziell erhältliche 0,1%ige Zubereitungen von Titandioxid in Vaseline im Epikutantest zur Diagnostik einer möglichen Titan-Sensibilisierung eingesetzt. Einzelne, von den Untersuchern als „positiv“ gewertete Reaktionen finden sich dabei vor allem bei einzelnen Patienten oder in Kollektiven, bei denen der Verdacht auf eine allergische (Zahnimplantat-)Unverträglichkeit besteht (Übersicht z. B. bei Fage et al. 2016; Wood und Warshaw 2015). In Anbetracht der geringen Löslichkeit des Titandioxids ist unklar, inwieweit derartige Reaktionen tatsächlich auf einer Sensibilisierung gegen „Titan“ beruhen, zumal keine Angaben über gleichzeitig positive Reaktionen auf lösliche Titansalze vorliegen.

### 4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

### 4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

### 4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

### 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

#### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer Studie wurde Titandioxid in Form von Nanopartikeln (pyrogene Titandioxide, 20 % Rutil, 80 % Anatas) mit einem mittleren Durchmesser von 21 nm und feinen Partikeln (Bayertitan T, 99,5 % Rutil) mit einem mittleren Durchmesser von 0,3 µm inhalativ an weibliche Ratten im Alter von zehn Wochen verabreicht. Die Exposition erfolgte über sechs Stunden täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Kontrollgruppe inhalierte reine Luft, die Behandlungsgruppe mit Nanopartikeln inhalierte 25 mg/m<sup>3</sup> und die Gruppe mit feinen Partikeln 45 mg/m<sup>3</sup>. In Bezug auf die Oberflächen ergaben sich dadurch in beiden exponierten Gruppen ähnliche Belastungen. Nach 3, 28 oder 90 Tagen Beobachtungszeit wurden die Tiere getötet. In den Lungen der Ratten konnten nach drei Tagen multifokale weiße Herde mit 0,5 bis

2 mm Größe entdeckt werden, die von den Autoren als Pigmentablagerungen beschrieben wurden. In einigen Lungen traten außerdem multifokale akute alveoläre Emphyse auf. Diese Erscheinungen lagen nach längerer Beobachtungsdauer nicht vor. Auch alveoläre Infiltrate mit partikelbeladenen Makrophagen wurden in den Lungen beobachtet. In der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) war nur die  $\beta$ -Glucuronidase nach drei Tagen verringert, die anderen Parameter zeigten keine Unterschiede zur Kontrollgruppe. Die beobachteten Effekte traten in beiden Behandlungsgruppen auf. Es konnte kein Unterschied zwischen der Exposition mit Nano- oder feinen Partikeln festgestellt werden (Eydner et al. 2012).

Titandioxid-Partikel mit einem mittleren Durchmesser von 1  $\mu\text{m}$  wurden mittels Suspension in DEP (Diethylphthalat) oder in PBS (Phosphat-gepufferte Salzlösung) über die Nase an trächtige und nicht-trächtige Mäuse (50  $\mu\text{g}/\text{Maus}$ ) verabreicht, um die Auswirkungen „inert“ Substanzen während der Gestation zu untersuchen (Lamoureux et al. 2010). Die Tiere wurden 48 Stunden nach der Exposition getötet und mittels PCR-Array-Analyse wurde die Genexpression untersucht. In den Lungen der trächtigen Tiere konnten einige hochregulierte Gene identifiziert werden, die für Entzündungsreaktionen verantwortlich sind.

Titandioxid wurde mit einer Partikelgröße von durchschnittlich 1,5  $\mu\text{m}$  (GSD 1,8) Ratten intratracheal instilliert. Dazu wurden 2 mg in einer physiologischen Lösung an 25 männliche Ratten im Alter von 10 Wochen verabreicht. Jeweils 5 Tiere wurden drei Tage, eine Woche, einen Monat, drei Monate oder sechs Monate nach der Behandlung getötet. Bei der Untersuchung der BALF konnten bis zu drei Tage nach der Exposition signifikant ( $p < 0,05$ ) erhöhte Anteile von Granulozyten im Vergleich zur Kontrolle entdeckt werden. Bei allen weiteren untersuchten Parametern konnten keine Unterschiede zur Kontrollgruppe festgestellt werden (Ogami et al. 2009).

In einer Studie wurde 32 Ratten pro Dosisgruppe im Rahmen einer Negativkontrolle 1, 5 oder 10 mg Titandioxid mit einem mittleren Durchmesser von 1  $\mu\text{m}$  intratracheal verabreicht. Nach 24 Stunden, drei Tagen, sieben Tagen oder sechs Monaten wurden die Tiere getötet. Biochemisch zeigten sich in der höchsten Dosisgruppe erhöhte Gesamtproteinwerte sowie am dritten Tag eine erhöhte LDH-Aktivität. Histopathologisch wurde in der mittleren und hohen Dosis eine milde bis mäßige Makrophagen- und Neutrophilen-Pneumonitis festgestellt. Eine leichte Kardiomyopathie wurde in allen Dosisgruppen beobachtet. Drei und sieben Tage nach der Exposition wurden bei den Tieren pulmonale Läsionen entdeckt. Diese äußerten sich in schwerer Makrophagen- und Neutrophilen-Alveolitis oder -Pneumonitis. Nach sechs Monaten wurden noch Titandioxidpartikel in den alveolären Makrophagen gesehen (Wilfong et al. 2011).

In einer Studie wurden verschiedene Nanomaterialien an Ratten, darunter Titandioxid mit einer Zielkonzentration von 0,5; 2 oder 10  $\text{mg}/\text{m}^3$  appliziert. Die Partikel wiesen dabei eine primäre Größe von 15 x 20 nm auf und wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen an sechs Stunden täglich inhalativ verabreicht. In der Lunge zeigten sich dosisabhängig passagere pulmonale Entzündungsreaktionen. Es traten pigmentbeladene alveoläre Makrophagen und eine leichte diffuse Histiozytose auf. In der BALF wurden erhöhte Parameter für Neutrophile, Monozyten, Gesamtprotein, GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase) und ALP (alkalische Phosphatase) ermit-

telt. Bis auf eine leichte Erhöhung der BALF-Parameter waren die Effekte während der Nachbeobachtungszeit von drei Wochen reversibel (Landsiedel et al. 2014).

### **5.2.2 Orale Aufnahme**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

### **5.2.3 Dermale Aufnahme**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

## **5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

## **5.4 Allergene Wirkung**

### **5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung**

Außer dem in der Begründung 2009 aufgeführten Optimierungstest mit unverändertem Titandioxid liegen zur sensibilisierenden Wirkung nur Untersuchungen mit nanoskaligem Titandioxid vor:

Im Local Lymph Node Assay (LLNA) mit BALB/c-Mäusen führten 2,5%-; 5%- und 10%ige Zubereitungen von Titandioxid in Aceton/Olivenöl (4 : 1) zu einer nur geringen, nicht konzentrationsabhängigen Erhöhung der Lymphozytenproliferation um maximal etwa 30 %, also zu keiner Verdreifachung der Lymphozytenstimulation. Im Mouse Ear Swelling Test führte die Induktionsbehandlung mit den gleichen Zubereitungen, gemessen an der bei der Auslösung mit einer 10%igen Zubereitung erzielten geringen Ohrschwellung, ebenfalls zu keiner Sensibilisierung (Auttachoat et al. 2014).

Untersuchungen mit silanisiertem oder anderweitig gecoatetem oder modifiziertem Titandioxid in zwei Maximierungstests und einem Bühler-Test lieferten ebenfalls negative Resultate (SCCNFP 2000; SCCS 2013). Die Untersuchungen werden für die Bewertung von unverändertem Titandioxid aber ebenso wenig herangezogen wie die im ECHA-Registrierungsdossier (ECHA 2018) zu Titandioxid aufgeführten Untersuchungen im LLNA und im Buehler-Test mit „ultrafeinen“ oder nanoskaligen und offenbar ebenfalls gecoateten Titandioxid-Varietäten.

### **5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

## **5.5 Reproduktionstoxizität**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

Die ECHA hat im Rahmen einer Neubewertung der kanzerogenen Wirkungen von Titandioxid im Juni 2016 ein CLH-Dossier zur Verfügung gestellt. Dort wurde eine Vielzahl von In-vitro-Studien ausgewertet, die jedoch keine belastbaren Hinweise auf eine genotoxische Wirkung ergaben (ECHA 2018).

### 5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

## 5.7 Kanzerogenität

Siehe Begründung 2009.

In dem ECHA-Dossier (2018) zur Neubewertung der kanzerogenen Wirkungen von Titandioxid wird überwiegend Bezug auf Studien älteren Datums genommen. Lediglich zwei neuere Studien, die als „supportive data“ gekennzeichnet wurden, werden hier aufgeführt.

In einer Studie an sechs Wochen alten Hras 128 transgenen weiblichen Ratten wurde Titandioxid in Form von Nanopartikeln intratracheal verabreicht. Die Partikel wiesen einen durchschnittlichen Durchmesser von 20 nm auf. Diese Ratten weisen die gleiche Anfälligkeit auf, Lungentumoren zu entwickeln wie der Wildtyp, zeigten allerdings eine deutlich höhere Suszeptibilität gegenüber Mammatumoren. Zunächst wurden 33 Tiere zur Karzinogenese für zwei Wochen über das Trinkwasser gegen N-Bis(2-hydroxypropyl)nitrosamin (DHPN) exponiert, neun weitere erhielten unbehandeltes Trinkwasser. Anschließend wurden die Tiere in vier Gruppen aufgeteilt. Exposition gegen DHPN allein, DHPN gefolgt von 250 µg/ml TiO<sub>2</sub>, DHPN gefolgt von 500 µg/ml TiO<sub>2</sub> und 500 µg/ml TiO<sub>2</sub> allein. Den Tieren wurden alle zwei Wochen bis zur 16. Woche jeweils 0,5 ml der Lösungen intratracheal appliziert. Die Gesamtmenge an TiO<sub>2</sub> betrug am Ende des Versuchs 0; 0,875; 1,75 und 1,75 mg/Ratte.

Bei der Behandlung mit Titandioxid zeigten sich vermehrt DHPN-induzierte Hyperplasien der Alveolarzellen der Lunge und vermehrt Mamma-Adenokarzinome. Alveolare Läsionen konnten nicht ohne vorherige DHPN-Behandlung gefunden werden, sondern lediglich leichte entzündliche Läsionen. Die Autoren begründen dies mit dem geringen kanzerogenen Potential oder der kurzen Expositionsdauer. Obwohl das Titandioxid in die Lunge appliziert wurde, konnten geringe Mengen auch in anderen Organen gefunden werden (Xu et al. 2010).

In einem weiteren Versuch wurden Gruppen aus 5 oder 15 Ratten intratracheal mit Titandioxid mit Durchmessern < 5 µm behandelt. Jedes Tier wurde dabei gegen 0,5 mg exponiert. Auch hier wurden einige Tiere mit DHPN vorbehandelt. Nach 30 Wochen wurden die Tiere getötet. Alle Tiere, die mit DHPN behandelt wurden, zeigten Hyperplasien, Adenome sowie Adenokarzinome der Lungen. Ohne Vorbehandlung traten keinerlei Effekte in den Lungen auf (Yokohira et al. 2009). Die

Studie zeigt Schwächen in der Durchführung und ist nicht Guideline-konform (ECHA 2018).

Männlichen Ratten ( $n = 62$ ) wurden intraperitoneal Mikropartikel von Titandioxid (Anatas) in einer Dosis von 16 g/kg KG in 5 ml Salzlösung injiziert. Die Partikel waren kugelförmig mit einem mittleren Durchmesser von  $0,14 \mu\text{m} \pm 0,3$ . Nach 3, 6 oder 18 Monaten wurden die Tiere untersucht. Histologisch zeigten sich zu allen Zeitpunkten partikelbeladene mononukleäre phagozytotische Zellen, sowie Ablagerungen in Leber und Lungenparenchym, phagozytiert durch alveoläre Makrophagen und Kupffer-Zellen. Die Partikel induzierten eine gesteigerte Bildung von reaktivem Sauerstoff in alveolären Makrophagen (Olmedo et al. 2011).

## 5.8 Sonstige Wirkungen

Um die Auswirkungen von Titandioxid auf die Produktion von Interleukin IL-1 $\beta$  zu untersuchen, wurden Partikel in verschiedenen Größen und Formen in vitro an makrophagen-ähnlichen humanen THP-1-Zellen getestet. Verwendet wurden Anatas-Partikel in Größen von 10 nm, < 25 nm und < 50 nm sowie Rutil-Partikel in Größen von 10 nm, 30–40 nm und < 5  $\mu\text{m}$ . Jeweils  $1,5 \times 10^4$  Zellen wurden mit Titandioxid in Konzentrationen von 20, 100 oder 500  $\mu\text{g/ml}$  behandelt, teilweise mit LPS, einem Aktivator der verwendeten Zellen. Die Konzentrationen von IL-1 $\beta$  und Tumornekrosefaktor (TNF) $\alpha$  wurden mittels ELISA bestimmt. Die Charakteristika der Partikel hatten gravierende Auswirkungen auf die Produktion von IL-1 $\beta$ . Besonders kleinere Anatas- und größere Rutil-Partikel verursachten höhere IL-1 $\beta$ -Spiegel (Morishige et al. 2010).

Alveoläre Makrophagen der Ratte (NR8383) wurden in vitro mit feinen (250 nm) und ultrafeinen (25 nm) Titandioxidpartikeln behandelt. Dabei zeigte sich, dass beide Arten schnell von den Makrophagen aufgenommen wurden. Jedoch verursachten nur die ultrafeinen Partikel eine erhöhte Freisetzung von extrazellulären ROS (reaktive Sauerstoffspezies), Häm-Oxygenase-1-mRNA-Expression und die Produktion von TNF- $\alpha$  (Scherbart et al. 2011).

## 6 Bewertung

Der kritische Effekt ist die Wirkung granulärer biobeständiger TiO<sub>2</sub>-Partikel auf die Lunge.

**Krebserzeugende Wirkung.** Im Jahr 2009 wurde Titandioxid zunächst der Kategorie 3A der krebserzeugenden Arbeitsstoffe zugeordnet, weil damals kein MAK-Wert aufgestellt werden konnte.

Titandioxid-Staub ist schwerlöslich und wirkt bei inhalativer Exposition aufgrund des allgemeinen Partikeleffekts von granulären Stäuben auf die Lunge.

Titandioxid induziert sowohl nach Inhalation als auch nach intratrachealer Instillation Lungentumoren in Ratten. Die vorliegenden epidemiologischen Studien ergeben keine belastbaren Hinweise auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach Lang-

zeitexposition gegen Staub aus feinem Titandioxid (Begründung 2009). Es gibt seither keine neuen Studien.

Die Entzündung im Alveolar- bzw. Bronchialbereich, die mit der Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies einhergeht, ist hauptsächlich verantwortlich für die kanzerogene Wirkung von Titandioxid in der Ratte. Daher wird die alveolengängige Fraktion des Titandioxid-Staubes in Analogie zu anderen GBS in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft.

**MAK-Wert.** Für Titandioxid gilt in Analogie zu anderen GBS der Allgemeine Staubgrenzwert für die alveolengängige Fraktion von  $0,3 \text{ mg/m}^3 \times \text{Materialdichte}$ .

**Spitzenbegrenzung.** Der kritische Effekt ist die Wirkung granulärer biobeständiger Partikel auf die Lunge. Daher wird Titandioxid-Staub (alveolengängige Fraktion) wie andere granuläre biobeständige Stäube der Spitzenbegrenzungs-Kategorie II zugeordnet. Da die Clearance-Halbwertszeit von granulären biobeständigen Stäuben ca. 400 Tage beträgt, wird ein Überschreitungsfaktor von 8 festgelegt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Für Titandioxid liegen keine Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität vor. Da Titandioxid ein schwerlöslicher Staub ist, ist eine fruchtschädigende Wirkung bei Einhaltung des MAK-Wertes von  $0,3 \text{ mg/m}^3 \times \text{Materialdichte}$  für die alveolengängige Staubfraktion nicht anzunehmen. Es erfolgt daher analog zu den anderen GBS eine Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C.

**Keimzellmutagene Wirkung.** Aus den vorliegenden Daten zur Genotoxizität ergibt sich kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung von Titandioxid-Staub. Deshalb erfolgt analog zu anderen GBS keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

**Hautresorption.** Eine dermale Aufnahme von Titandioxid ist nicht bekannt. Eine Markierung mit „H“ erfolgt analog zu anderen GBS nicht.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur hautsensibilisierenden Wirkung von Titandioxid liegen keine klinischen Befunde beim Menschen und keine positiven Ergebnisse aus Untersuchungen am Tier vor. Hinweise auf eine atemwegssensibilisierende Wirkung von Titandioxid liegen ebenfalls nicht vor. Titandioxid wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## 7 Literatur

- Auttachoat W, McLoughlin CE, White Jr KL, Smith MJ (2014) Route-dependent systemic and local immune effects following exposure to solutions prepared from titanium dioxide nanoparticles. *J Immunotoxicol* 11: 273–282
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) CLH report, Proposal for Harmonised Classification and Labelling, Titanium dioxide  
<https://echa.europa.eu/documents/10162/594bf0e6-8789-4499-b9ba-59752f4eafab>
- ECHA (2018) Information on registered substances. Dataset on titanium oxide (CAS Number 13463-67-7), joint submission, first publication 17.03.2011, last modification 14.02.2018,  
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>

- Ellis ED, Watkins J, Tankersley W, Phillips J, Girardi D (2010) Mortality among titanium dioxide workers at three DuPont plants. *J Occup Environ Med* 52: 303–309
- Ellis ED, Watkins JP, Tankersley WG, Phillips JA, Girardi DJ (2012) Occupational exposure and mortality among workers at three titanium dioxide plants. *Am J Ind Med* 56: 282–291
- Eydner M, Schaudien D, Creutzenberg O, Ernst H, Hansen T, Baumgärtner W, Rittinghausen S (2012) Impacts after inhalation of nano- and fine-sized titanium dioxide particles: morphological changes, translocation within the rat lung, and evaluation of particle deposition using the relative deposition index. *Inhal Toxicol* 24: 557–569
- Fage SW, Muris J, Jakobsen SS, Thyssen JP (2016) Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. *Contact Dermatitis* 74: 323–345
- Holleman AF, Wiberg N (2007) *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 102. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1526–1528
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2018) Titaniumdioxid, GESTIS Stoffdatenbank  
<http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp>
- Lamoureux DP, Kobzik L, Fedulov AV (2010) Customized PCR-array analysis informed by gene-chip microarray and biological hypothesis reveals pathways involved in lung inflammatory response to titanium dioxide in pregnancy. *J Toxicol Environ Health A* 73: 596–606
- Landsiedel R, Ma-Hock L, Hofmann T, Wiemann M, Strauss V, Treumann S, Wohlleben W, Gröters S, Wiench K, van Ravenzwaay B (2014) Application of short-term inhalation studies to assess the inhalation toxicity of nanomaterials. *Part Fibre Toxicol* 11:16  
<https://doi.org/10.1186/1743-8977-11-16>
- Matthes S (1990) *Mineralogie*, Springer, Berlin, Heidelberg, 63–64
- Morishige T, Yoshioka Y, Tanabe A, Yao X, Tsunoda S, Tsutsumi Y, Mukai Y, Okada N, Nakagawa S (2010) Titanium dioxide induces different levels of IL-1beta production dependent on its particle characteristics through caspase-1 activation mediated by reactive oxygen species and cathepsin B. *Biochem Biophys Res Commun* 392: 160–165
- Ogami A, Morimoto Y, Myojo T, Oyabu T, Murakami M, Todoroki M, Nishi K, Kadoya C, Yamamoto M, Tanaka I (2009) Pathological features of different sizes of nickel oxide following intratracheal instillation in rats. *Inhal Toxicol* 21: 812–818
- Olmedo DG, Tasat DR, Evelson P, Rebagliatti R, Guglielmotti MB, Cabrini RL (2011) In vivo comparative biokinetics and biocompatibility of titanium and zirconium microparticles. *J Biomed Mater Res A* 98: 604–613
- Ramdohr P, Strunz H (1978) *Klockmanns Lehrbuch der Mineralogie*, Enke Verlag, Stuttgart, 138–139, 142–143, 148–149, 190–191, 263, 301, 516–519, 528–531, 538–539, 681–682
- Rösler HJ (1991) *Lehrbuch der Mineralogie*, Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, 385–386, 391–392, 397–402, 472–473
- SCCNFP (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products) (2000) Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products intended for consumers concerning titanium dioxide Colipa no S75. Adopted by the SCCNFP during the 14th plenary meeting of 24 October 2000
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) (2013) Opinion on titanium dioxide (nano form) Colipa no S75. SCCS/1516/13, Revision of 22 April 2014 European Commission, Health & Consumers Directorate C, Luxembourg

- Scherbart AM, Langer J, Bushmelev A, van Berlo D, Haberzettl P, van Schooten FJ, Schmidt AM, Rose CR, Schins RP, Albrecht C (2011) Contrasting macrophage activation by fine and ultra-fine titanium dioxide particles is associated with different uptake mechanisms. *Part Fibre Toxicol* 13;8?: 31 doi angeben
- Warheit DB, Kreiling R, Levy LS (2016) Relevance of the rat lung tumor response to particle overload for human risk assessment-Update and interpretation of new data since ILSI 2000. *Toxicology* 374: 42–59
- Wilfong ER, Lyles M, Rietcheck RL, Arfsten DP, Boeckman HJ, Johnson EW, Doyle TL, Chapman GD (2011) The acute and long-term effects of Middle East sand particles on the rat airway following a single intratracheal instillation. *J Toxicol Environ Health A* 74: 1351–1365
- Wood MM, Warshaw EM (2015) Hypersensitivity reactions to titanium: diagnosis and management. *Dermatitis* 26: 7–25
- Xu J, Futakuchi M, Iigo M, Fukamachi K, Alexander DB, Shimizu H, Sakai Y, Tamano S, Furukawa F, Uchino T, Tokunaga H, Nishimura T, Hirose A, Kanno J, Tsuda H (2010) Involvement of macrophage inflammatory protein 1alpha (MIP1alpha) in promotion of rat lung and mammary carcinogenic activity of nanoscale titanium dioxide particles administered by intrapulmonary spraying. *Carcinogenesis* 31: 927–935
- Yokohira M, Hashimoto N, Yamakawa K, Suzuki S, Saoo K, Kuno T, Imaida K (2009) Lung carcinogenic bioassay of CuO and TiO<sub>2</sub> nanoparticles with intratracheal instillation using F344 male rats. *J Toxicol Pathol* 22: 71–78
- Zhen S, Qian Q, Jia G, Zhang J, Chen C, Wei Y (2012) A panel study for cardiopulmonary effects produced by occupational exposure to inhalable titanium dioxide. *J Occup Environ Med* 54: 1389–1394

abgeschlossen am 21. März 2018