

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Zirkoniumdioxid (alveolengängige Fraktion)

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ *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*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

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

Keywords: Zirkoniumdioxid; Lunge; Toxizität; Allgemeiner Staubgrenzwert, alveolengängige Fraktion; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Gefahrstoff; Kanzerogenität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Zirkoniumdioxid (alveolengängige Fraktion). MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Aug;4(3):1577-1590]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb131423d0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb131423d0067>

Addendum abgeschlossen: 21 Mrz 2018

Erstveröffentlichung (Online): 01 Aug 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.

Zirconium dioxide (respirable fraction)¹⁾

[Zirkoniumdioxid]

MAK value documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb131423d0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated zirconium dioxide [1314-23-4]. Zirconium dioxide is a biopersistent granular dust. Therefore, the respirable fraction of zirconium dioxide dust is classified in Carcinogen Category 4 and a maximum concentration at the workplace (MAK value) of $0.3 \text{ mg/m}^3 \times \text{material density}$ is established for the respirable fraction in analogy to the other biopersistent granular dusts. Additionally, this fraction is classified in Peak Limitation Category II with an excursion factor of 8. As zirconium dioxide is not systemically distributed and accumulates only locally in the lungs, no developmental toxicity is expected to occur at the MAK value of $0.3 \text{ mg/m}^3 \times \text{material density}$ (respirable fraction). Accordingly, zirconium dioxide is classified in Pregnancy Risk Group C. Zirconium dioxide is not a sensitizer and is not taken up via the skin in toxicologically relevant amounts.

Keywords

Zirkoniumdioxid; Baddeleyit; Zirkonerde; Zirkonia; Zirkonium(IV)-oxid; Zirkonkorund; Zirkoniumdioxid; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; allergene Wirkung; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ 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

² 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.

Zirkoniumdioxid (alveolengängige Fraktion)¹⁾

[1314-23-4]

Nachtrag 2019

MAK-Wert²⁾ (2018) **0,3 mg/m³ A × Materialdichte**
Spitzenbegrenzung (2018) **Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8**

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

Synonyma	Baddeleyit Zirkonerde Zirkonia Zirkonium(IV)-oxid Zirkonkorund
Chemische Bezeichnung	Zirkoniumdioxid
CAS-Nr.	1314-23-4 12036-23-6 (Baddeleyit)
EINECS-Nr.	215-227-2 234-843-2 (Baddeleyit)
ZVG-Nr.	4000
Formel	ZrO ₂
Molmasse	123,22 g/mol
Mohshärte	6,5 (Baddeleyit) 8 – 8,5 (Zirkonia)

1) Ausgenommen sind ultrafeine Partikel, siehe Abschnitt V h der MAK- und BAT-Werte-Liste.

2) Die Wirkung von Zirkoniumdioxid beruht auf der Wirkung der granulären biobeständigen Stäube (GBS). Der Wert von 0,3 mg/m³ für die A-Fraktion gilt für eine Materialdichte von 1 g/cm³.

Schmelzpunkt	ca. 2680 °C (IFA 2018)
Siedepunkt	ca. 5000 °C (IFA 2018)
log K_{ow}	–
Löslichkeit	< 1 mg/l Wasser (20°C) (IFA 2018) < 55 µg/l Wasser (ECHA 2018)
Dichte	Modifikation: monoklin 5,7 g/cm ³ tetragonal 6 g/cm ³ kubisch 6,3 g/cm ³

Allgemeine Charakterisierung

Zirkoniumdioxid (ZrO₂) ist schwerlöslich und kommt in der Natur als Zirkonerde und Baddeleyit vor. Es gehört neben ZrSiO₄ (Zirkon) zu den am häufigsten vorkommenden Zirkoniummineralien. Technische Bedeutung hat Zirkoniumdioxid als Konstruktionskeramik und Ionenleiter zum Beispiel in der Lambda-Sonde und in Brennstoffzellen sowie als Feuerfestmaterial. Ferner findet Zirkoniumdioxid-Keramik als Zahnersatzmaterial Verwendung. Weitere Verwendungen sind in Produkten zur (Metall)oberflächenbehandlung, Polituren und Wachsen, Beschichtungsprodukten und Kühlschmierstoffen (ECHA 2018).

Chemische und physikalische Eigenschaften

Zirkoniumdioxid hat eine sehr hohe chemische und physikalische Beständigkeit gegenüber Säuren und Basen. ZrO₂ kristallisiert in drei unterschiedlichen Modifikationen. Die bei Raumtemperatur stabile monokline Modifikation wandelt sich bei 1050 °C in eine tetragonale und ab 2400 °C in eine kubische Modifikation um. Für technische Anwendungen können die tetragonale und kubische Modifikation durch Dotierung von CaO oder Y₂O₃ bei Raumtemperatur stabilisiert werden.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Zirkoniumdioxid-Partikel sind chemisch inert. Sie sind schwerlösliche Stäube, die entsprechend den granulären biobeständigen Stäuben allgemeine Partikeleffekte zeigen. Die Partikel können wie andere inhalierte schwerlösliche Stäube in der Lunge und den Lymphknoten akkumulieren und eine Beeinträchtigung der Clearance-Funktion in der Lunge verursachen (Nachtrag „Allgemeiner Staubgrenzwert A-Fraktion (Granuläre biobeständige Stäube (GBS))“ 2012).

Es sind keine genotoxischen Wirkungen von Zirkoniumdioxid bekannt.

1580 MAK Value Documentations

Da Zirkoniumdioxid-Partikel zu den schwerlöslichen granulären Stäuben gehören, ist eine partikelbedingte Tumorentstehung bei einer Überlastung der Lungenclearance zu erwarten.

Es liegen keine Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung von Zirkoniumdioxid auf intakter Haut vor. Wird hingegen die intakte Hautbarriere umgangen, können sowohl Zirkoniumdioxid als auch andere schwerlösliche Zirkoniumverbindungen zu granulomatösen Reaktionen führen, die vermutlich auf einer immunologischen Genese beruhen. Über granulomatöse Veränderungen an der Lunge als Folge einer Zirkoniumdioxid-Exposition ist nicht berichtet worden.

2 Wirkungsmechanismus

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

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Hierzu liegen keine Angaben vor.

Wegen der Schwerlöslichkeit ist keine bedeutende dermale Aufnahme von Zirkoniumdioxid zu erwarten.

Zirkoniumdioxidchlorid, aus dem in wässriger Lösung bei physiologischem pH-Wert Zirkoniumdioxid entsteht, wird nach oraler Gabe zu 0,01 bis 0,05 % von Ratten und Mäusen resorbiert. Diese Resorptionsquote kann als Worst Case für Zirkoniumdioxid angenommen werden (ECHA 2018).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.2 Wiederholte Exposition

In einer Studie waren 32 Arbeiter gegen einen Staub in Konzentrationen von 5,75 – 14,7 mg/m³ exponiert, der zu 25 % Zirkonium enthielt (Hadjimichael und Brubaker 1981). Es zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen auf Röntgenbildern der Lunge, in Lungenfunktionstests oder respiratorische Symptome. Es fehlt eine quantitative Angabe über den Gehalt des Staubes an Zirkoniumdioxid, weshalb die Studie von begrenzter Aussagekraft ist.

Ein Fall einer Lungenfibrose nach Zirkoniumdioxid-Exposition wurde berichtet, wobei jedoch auch Expositionen gegenüber anderen Substanzen, wie z. B. Talkum, Asbest, Aluminiumoxid und Siliciumdioxid, vorlagen. Der Beschäftigte mischte ein

90 % Zirkoniumdioxid und 10 % Siliciumdioxid enthaltendes Pulver ohne Verwendung einer Atemschutzmaske. Im Verlauf von 25 Jahren entwickelte sich eine zunehmende Atemnot. Lungenfunktionstests zeigten ein restriktives Muster und eine Lungenkapazität von 56 % des erwarteten Wertes. In Lungenbiopsie-Proben fanden sich keine Granulome. Tests auf Zirkonium-spezifische Lymphozytenproliferation mit peripheren Lymphozyten und Lymphozyten aus der bronchoalveolären Flüssigkeit (BAL) verliefen negativ (Bartter et al. 1991).

Bei 178 Männern, die mit zirkoniumhaltigen Substanzen (vor allem Zirkoniumsilikat) mehrere Jahre umgingen (k. w. A.) zeigten sich keine auffälligen Röntgenbilder und Lungenfunktionsveränderungen. Messungen, die etwa 15 Jahre nach Installation einer Lüftungsanlage durchgeführt wurden, lieferten statische Staubkonzentrationen zwischen 0,4 und 9,8 mg/m³. Zwei Jahre vor Einbau der Lüftungsanlage vorgenommene Messungen lieferten mit 0,5 bis 8,8 mg/m³ ähnliche Werte. Zu diesem Zeitpunkt durchgeführte personenbezogene Messungen ergaben Stunden-Mittelwerte für Gesamtstaubkonzentrationen zwischen 2,5 mg/m³ im Bereich der Zirconiumsilikat-Schmelzöfen und 30 mg/m³ im Bereich der Zirkoniumoxid-Öfen. Die höchste Konzentration an einatembarem Staub fand sich im Abfüll-Bereich mit 3,4 mg/m³. Nähere Angaben zur Zusammensetzung der Stäube fehlen (Marcus et al. 1996).

Bei 22 Arbeitern, die ein bis fünf Jahre gegen Zirkoniumoxid, Zirkoniumchlorid und Zirkoniummetall exponiert waren, wurden keine pulmonalen Granulome beobachtet (keine Angabe zur Expositionshöhe). Zwei Arbeiter hatten ein leichtes Bronchialasthma, fünf weitere eine chronische Bronchitis, wobei allerdings zum Teil auch Expositionen gegen Chlor bestanden (Reed 1956).

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.4 Allergene Wirkung

4.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Allergische Kontaktdermatitiden nach Zirkoniumdioxid-Exposition wurden nicht beschrieben, und es liegen auch keine Berichte über positive Epikutantests vor, obwohl 0,1%ige Zubereitungen von Zirkoniumdioxid in Vaseline als kommerzielle Testsubstanzen verfügbar sind.

Bei der Untersuchung von 50 Keramikarbeitern mit händischen Glasurtätigkeiten sowie von 190 Beschäftigten aus fünf Betrieben der Keramikindustrie (126 Beschäftigte mit Glasurtätigkeiten und 64 Dekormaler) reagierte keiner im Epikutantest nach drei Tagen positiv auf unverdünnt getestetes „Zirkoniumoxid“ (Gaddoni et al. 1993; Motolese et al. 1993). Es fehlen Angaben dazu, ob im weiteren Verlauf im Testareal papulöse oder granulomatöse Spätreaktionen auftraten.

Zirkoniumdioxid wurde in den 60er Jahren vorübergehend zur Behandlung der in den USA verbreiteten, durch Toxicodendron radicans („poison ivy“) und andere Toxicodendron- oder Rhus-Arten hervorgerufenen Dermatitis verwendet. In der

Folge erschienen einige Berichte, denen zufolge im Bereich der Applikationsstelle, also stets auf entzündlicher und vorgeschädigter Haut, granulomatöse Hautreaktionen auftraten, die sich im Laufe von mehreren Wochen bis Monaten entwickelten und lange persistierten (Baler 1965; Cronin 1980; Epstein und Allen 1964; LoPresti und Hambrick 1965; Williams und Skipworth 1959). Epikutantests auf intakter Haut mit Zubereitungen von 2 % oder 4 % Zirkoniumdioxid in einer Lotion oder von 4 % Zirkoniumdioxid in einer Salbe waren durchweg negativ. Reaktionen traten nur bei Testung nach Entfernung der oberen Hornschicht oder bei beeinträchtigter Hautbarriere auf. Bei den Patienten bildeten sich etwa zwei bis vier Wochen nach einem derart durchgeführten Epikutantest in den Testarealen zumeist rötlich-braun gefärbte Papeln, die histologisch als epitheloide Granulome charakterisiert wurden. In zwei Veröffentlichungen wurde auch über granulomatöse Reaktionen nach Testung mit einer einprozentigen Verdünnung der vierprozentigen Lotion berichtet. In anderen Fällen wurden statt derartiger Epikutantests mit dem vermutlich ursächlichen Zirkoniumdioxid intradermale Tests mit stark verdünnten Zubereitungen (1:100 bis 1:10 000) von anderen schwerlöslichen Zirkoniumverbindungen, vor allem Zirkoniumlaktat, zur Sicherung der Diagnose durchgeführt.

4.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Über granulomatöse Veränderungen an der Lunge als Folge einer Zirkoniumdioxid-Exposition ist nicht berichtet worden. Die vereinzelt Befunde granulomatöser Reaktionen an der Lunge nach Exposition gegen andere Zirkoniumverbindungen erlauben keine eindeutige Beurteilung, ob es sich dabei, ähnlich wie im Falle der Beryllium-Granulome, um ein immunologisches Phänomen im Sinne einer zellvermittelten allergischen Reaktion vom Spättyp handelt.

In einer neueren Publikation wurden Untersuchungen an 10 Mitarbeitern eines Nanotechnologie-Bereichs mit vergleichbaren Tätigkeiten und Expositionen beschrieben. Sie waren im Durchschnitt 11 Jahre (3,5 bis 18 Jahre) in der Herstellung, Oberflächenmodifikation und Weiterverarbeitung oxidischer Nanomaterialien (< 10 bis 100 nm) tätig. Primär bestand unter anderem eine Exposition gegen Zirkoniumoxid, (amorphem und kristallinem) Siliciumdioxid, Aluminiumoxid und zahlreiche weitere Metalloxide und -verbindungen. Expositionsmessungen ergaben für Umfüll-Tätigkeiten mit Zirkoniumdioxid-Pulver Partikel-Konzentrationen von 6–10 000 Partikel/cm³ (maximal 16 400). Bei Spritzlackier-Tätigkeiten wurden belüftete Atemschutzhauben verwendet. Eine Exposition in den vergangenen Jahren wurde angenommen, da Verfahrensabläufe und Schutzmaßnahmen noch nicht optimiert waren. Anamnestisch gaben fünf der zehn Personen Schleimhaut-assoziierte Beschwerden (behinderte Nasenatmung oder rezidivierende Sinusitis) an. Tätigkeits-assoziierte Symptome wurden von vier Personen angegeben, darunter von zwei Personen Halskratzen und Missempfindungen an Augen, Haut und Lunge bei Umgang mit Bariumhydroxid- oder Zirkoniumdioxid-Materialien. Bei vier Personen fand sich in der anterioren Rhinoskopie eine Rötung der nasalen Mukosa. Ein Lymphozyten-Transformations-test (LTT) auf Zirkonium (k. w. A.) zeigte bei fünf Personen einen „positiven Befund“ (Stimulationsindex (SI) zwischen 2,2 (2<mx>) und 10,2 (1<mx>), k. w. A.). Bei der Person mit dem höchsten LTT-Befund fand sich zudem im LTT auf

„Molybdän“ ein SI von 2,4 und im Pricktest eine Reaktion auf 1 % „Zirkoniumchlorid“ in Wasser (k. w. A.) (Mittmann-Frank et al. 2010). Wegen der unklaren Validität der LTT-Untersuchungen und der fraglichen Eignung von Zirkoniumchlorid zur Pricktestung ist auch mit diesen Befunden eine atemwegssensibilisierende Wirkung von Zirkoniumdioxid nicht abzuleiten.

Weitere Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen liegen nicht vor (siehe aber auch Abschnitt 4.2).

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

In einer Studie von 2010, die gemäß OECD-Prüfrichtlinie 436 durchgeführt wurde, sollte die akute Toxizität ermittelt werden. Elf Wochen alte Ratten (3 männliche + 3 weibliche) wurden über einen Zeitraum von vier Stunden einer Konzentration von 4,3 mg/l Zirkoniumdioxid exponiert. Es folgte ein Beobachtungszeitraum von 14 Tagen mit anschließender Untersuchung. Es wurde keine Mortalität festgestellt. Toxikologisch signifikante klinische Anzeichen wurden nicht ermittelt. Substanzablagerungen um Nase und Schnauze wurden der Exposition zugeordnet. Am ersten Tag verloren alle Versuchstiere an Körpergewicht. Der Zustand normalisierte sich nach einem bis drei Tagen wieder. Weitere Veränderungen wurden nicht beobachtet (ECHA 2018).

5.1.2 Orale Aufnahme

Je 5 Ratten wurde ein Gemisch aus Käse und hydriertem Zirkoniumcarbonat in verschiedenen einmaligen Dosierungen mit dem Futter verabreicht. Das Zirkoniumcarbonat enthielt 20,9 % Zirkoniumdioxid. Die effektive Dosis an Zirkoniumdioxid betrug dabei 2, 4, 8 und 10 g/kg KG. Die Ratten hatten ein Alter von 7 bis 8 Monaten.

1584 MAK Value Documentations

Nach Exposition wurden die Tiere über einen Zeitraum von 60 Tagen beobachtet. Im gesamten Testzeitraum trat keine Mortalität auf. Die Tiere zeigten ein normales Wachstum, bei der Sektion konnten bis zur höchsten Dosis keine auffälligen Veränderungen festgestellt werden. Auch bei einer Wiederholung der Studie mit den gleichen Parametern, aber mit insgesamt 50 Ratten, waren die Befunde unauffällig (Harrisson et al. 1951).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Nach dermalen Applikation einer Salbe mit 20 % hydriertem Zirkoniumcarbonat ($1,68 \text{ g ZrO}_2$) an Meerschweinchen wurden keine toxischen Effekte beobachtet (Harrisson et al. 1951).

5.1.4 Intratracheale Aufnahme

Nach einmaliger intratrachealer Verabreichung von 50 mg Zirkonium- und Zirkoniumdioxid-Staub fanden sich in den Lungen von Ratten bei der sechs bis acht Monate später erfolgenden Untersuchung eine Verdickung der Alveolarsepten, Fibrosen, peribronchiale und perivaskuläre Sklerose und ein mäßiges Emphysem sowie eine geringe Zellproliferation in den Lymphknoten (k. w. A.). Die histologischen Veränderungen waren in beiden Gruppen ähnlich, aber bei den mit Zirkoniumdioxid behandelten Tieren ausgeprägter (Egorov und Mogilevskaya 1960; Mogilevskaya 1967).

Ratten wurde mittels intratrachealer Instillation an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 0,5 und 1,5 μl mit Yttrium stabilisiertes Zirkoniumdioxid verabreicht. Im Anschluss wurde bei sechs ähnlichen Ratten eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt, bei der polymorphokernige Neutrophile (Granulozyten) um 35 bis 50 % erhöht waren, was auf eine verstärkte akute Entzündungsreaktion schließen lässt (Creutzenberg et al. 2017).

Das in der Studie untersuchte ZrO_2 enthält zu ca. 12 % Nano- Y_2O_3 . Dieses technische ZrO_2 zeigte bei der Prüfung der Löslichkeit in simulierten Lungenflüssigkeiten nur in der sauren Lysosomenflüssigkeit eine gewisse Löslichkeit von Zirkonium und Yttrium. Nach 96 Stunden war ZrO_2 zu 1,34 mg/l und Y_2O_3 zu 10,2 mg/l gelöst. Es ist davon auszugehen, dass die entzündlichen Effekte in der Lunge nach intratrachealer Applikation des hier verwendeten technischen ZrO_2 auf das enthaltene Nano-Yttriumoxid zurückzuführen ist.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In den Lungen von Meerschweinchen wurden nach zwei- bis sechsmonatiger Exposition (täglich über 24 Stunden) gegen Zirkoniumoxid, Zirkoniumchlorid und elementares Zirkonium (k. w. A.) weder Anzeichen einer Fibrose oder einer chronischen Entzündung noch Granulome nachgewiesen (Reed 1956).

In einer subakuten Inhalationsstudie wurden Hunden, Kaninchen und Ratten 75 mg Zirkoniumdioxid/m³ über 30 Tage verabreicht, während Katzen, Hunde, Meer-schweinchen, Kaninchen sowie Ratten in einer 60-tägigen Studie gegen 11 mg/m³ exponiert wurden. In beiden Fällen wurde der Stoff sechs Stunden täglich an fünf Tagen in der Woche verabreicht. In allen Versuchen trat keine erhöhte Mortalität im Vergleich zu den Kontrolltieren auf. Die Körpergewichte sämtlicher Tiere blieben ohne Auffälligkeiten, wie auch Hämatologie, klinische Chemie und Histologie. Es wurden lediglich Ablagerungen des Stoffes in den Lungen und pulmonalen Lymphknoten der behandelten Tiere gefunden, wobei in Hinblick auf die Quantität der Ablagerungen Speziesunterschiede deutlich wurden. Der Zirkoniumgehalt in der Rattenlunge (158 µg/g Gewebe bis 361 µg/g Gewebe) war am höchsten. Der niedrigste Zirkoniumgehalt (16 µg/g Gewebe bis 69 µg/g Gewebe) wurde bei Kaninchen festgestellt (Spiegl et al. 1956).

In einer neueren Inhalationsstudie an Ratten wurden verschiedene Materialien getestet, darunter auch Nano-Zirkoniumdioxid. Die Ratten wurden für 5 Tage gegen die Aerosole exponiert, bei Konzentrationen von 0,5; 2,5 sowie 10 mg/m³ (Zielkonzentrationen). Die gemessenen Konzentrationen lagen bei 0,5 ± 0,1; 2,6 ± 0,3 und 9,6 ± 1,2 mg/m³. Die Aerosole wiesen eine Partikelgröße von etwa 25–60 nm auf. Es folgte eine Beobachtungsphase von 14 oder 21 Tagen. Bei den Nanopartikeln konnten bis zur höchsten Konzentration von 10 mg/m³ keine behandlungsspezifischen Effekte beobachtet werden. Sowohl Parameter der BALE, wie Proteine, Enzyme, Cytokine und Chemokine, als auch makroskopische und histologische Untersuchungen der Atmungsorgane blieben ohne Befund. Hämatologische Parameter waren ebenfalls nicht betroffen. Die Lungenbelastung betrug am letzten Behandlungstag bei der höchsten Konzentration etwa 270 µg/Lunge, sie sank während der nachfolgenden Beobachtungszeit um bis zu 75 % in der mittleren Konzentration. Die NOAEC wurde auf 10 mg/m³ festgelegt.

Es wurden auch beschichtete Zirkoniumdioxid-Nanopartikel bis zu einer Dosis von 50 mg/m³ verabreicht, bei ebenfalls durchweg negativen Ergebnissen. Hier betrug die NOAEC entsprechend 50 mg/m³ (Landsiedel et al. 2014).

5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2.4 Intraperitoneale Aufnahme

Die folgenden Studien wurden durchgeführt, um das Austreten von Metallen aus Implantaten zu testen. Männlichen Wistar-Ratten wurden einmalige i.p.-Injektionen in verschiedenen Dosen von 16, 1600 oder 16000 mg/kg KG ZrO₂ verabreicht. Die Größe der Partikel betrug etwa 1 µm. Es folgte eine 5–10-monatige Beobachtungs-

1586 MAK Value Documentations

phase. Histologische Untersuchungen ergaben unauffällige Befunde, lediglich in der höchsten Dosisgruppe wurden nach fünf Monaten eine erhöhte Makrophagenaktivität in Leber und Niere sowie Foci mit alveolären Makrophagen in der Lunge nachgewiesen (Olmedo et al. 2002). Die Arbeitsgruppe wiederholte die Tests einige Jahre später an männlichen Wistar-Ratten. Die Tiere (n = 62) erhielten eine einmalige Dosis an ZrO₂ in Höhe von 16 000 mg/kg. Die Partikel wiesen eine Größe von durchschnittlich 0,5 µm auf. Nach 3, 6 und 18 Monaten wurden bei den Tieren die folgenden Parameter untersucht: Anwesenheit von Partikeln im Blut, quantitative Bestimmung von Zirkoniumpartikeln in Serum, Leber und Lunge, Bestimmung der Deposition der Partikel in histologischen Schnitten der Leber und Lunge, Generierung von Sauerstoffradikalen in der Lunge und Bestimmung des oxidativen/antioxidativen Gleichgewichts in Homogenaten von Lunge und Leber. Zu allen drei Zeitpunkten zeigten sich im Blut mononukleäre phagozytische Zellen. In Leber und Lungenparenchym zeigten sich Ablagerungen des Stoffs. Diese wurden von alveolären Makrophagen sowie Kupffer-Zellen phagozytiert (Olmedo et al. 2011). Die Studie liefert keine verwertbaren Erkenntnisse, da es sich zum einen um einen nicht natürlichen Aufnahmeweg und zum anderen bei der Phagozytose um einen physiologischen Vorgang handelt.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.3.2 Auge

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Ein Maximierungstest (GPMT) mit Zirkoniumdioxid (mit 5,15 % Yttriumoxid; Induktion intradermal mit 2,5 % und topisch mit 25 % nach vorangehender offener Applikation von 10 % Natriumdodecylsulfat in Vaseline; Auslösung mit 2,5 % und 25 % Testsubstanz in physiologischer Kochsalzlösung) führte bei keinem der 10 behandelten weiblichen Hartley-Meerschweinchen und der fünf Kontrolltiere 24 und 48 Stunden nach der Auslösebehandlung zu einer Reaktion (ECHA 2018).

Die insgesamt zwölfmalige, jeweils im Abstand von einer Woche vorgenommene Applikation einer 21%igen Zubereitung von hydratisiertem Zirkoniumcarbonat (4,3 % Zirkoniumdioxid) in einer emulgierten Grundlage aus Stearinsäure, Glycerin und Wasser führte bei 10 Meerschweinchen zu keiner Sensibilisierung (Harrisson et al. 1951).

Auch Untersuchungen mit anderen, unterschiedlich löslichen Zirkoniumverbindungen lieferten keine Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung.

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In einer Genmutationsstudie wurden Lymphom-L5178Y-Zellen der Maus drei Stunden lang gegen Testkonzentrationen von 0,03; 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 33; 100 und 333 µg/ml mit und ohne metabolische Aktivierung durch S9-Mix gegen Zirkoniumdioxid exponiert. In einem zweiten Durchlauf wurden die Zellen gegen ZrO₂ 24 Stunden lang ohne S9-Mix und für drei Stunden mit S9-Mix kultiviert. Die Studie entspricht der OECD-Prüfrichtlinie 476 und EC-Prüfrichtlinie B17. Ab 100 µg/ml kam es zu einer Ausfällung der Testsubstanz im Ansatz, da die maximale Löslichkeit überschritten wurde. Zirkoniumdioxid zeigte sich in allen getesteten Konzentrationen in An- und Abwesenheit eines metabolischen Systems als nicht mutagen. (ECHA 2018).

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.8 Sonstige Wirkungen

In einer Studie wurde Zirkoniumdioxid in vitro an humanen BEAS-2B-Zellen untersucht. Dabei handelt es sich um Epithelzellen, die mit dem Simian-Virus 40 (sv40) infiziert sind. Hierbei wurden Partikel mit Größen von 50–100 nm verwendet. Es

wurde die Expression von mRNA von 84 verschiedenen Signalmolekülen untersucht. Diese Signalmoleküle sind Merkmale für die folgenden Stoffwechselwege: DNA-Synthese und -Reparatur, oxidativer Stress, Wachstumsarrest und Seneszenz, Inflammation, Proliferation und Kanzerogenese, Hitzeschock und Apoptose. Zirkoniumdioxidpartikel induzierten Signalmoleküle, die als Merkmale für oxidativen und metabolischen Stress gelten. Darüber hinaus konnte ein Anstieg der Signalmoleküle für Apoptose und des Enzyms Uracil-DNA-Glykosylase (UNG) beobachtet werden. UNG entfernt Uracil aus DNA-Molekülen. Wenn dies nicht mehr gewährleistet ist und Uracil in der DNA verbleibt, führt dies zu einer Fehlpaarung der DNA-Basen Uracil mit Adenin und wirkt mutagen (Helmig et al. 2014).

6 Bewertung

MAK-Wert. Zirkoniumdioxid ist schwerlöslich und wirkt nach inhalativer Exposition aufgrund des allgemeinen Partikeleffektes von granulären biobeständigen Stäuben auf die Lunge. Die vorliegenden Studienergebnisse liefern keine Hinweise auf stoffspezifische Effekte von Zirkoniumdioxid, die über den allgemeinen Partikeleffekt granulärer biobeständiger Stäube hinausgehen. Für Zirkoniumdioxid gilt daher der Allgemeine Staubgrenzwert von $0,3 \text{ mg/m}^3 \times \text{Materialdichte}$ für die alveolengängige Fraktion.

Der bisherige MAK-Wert für Zirkonium und seine unlöslichen Verbindungen von $1 \text{ mg/m}^3 \text{ E}$ gilt nicht mehr, da er aufgrund einer Studie erstellt wurde, in der die Tiere gegen alveolengängige Partikel aus Zirkoniumlaktat und Bariumzirkonat exponiert wurden.

Spitzenbegrenzung. Der kritische Effekt ist die Wirkung granulärer biobeständiger Partikel auf die Lunge. Daher wird Zirkoniumdioxid-Staub, 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 Zirkoniumdioxid liegen keine Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität vor. Da Zirkoniumdioxid ein schwerlöslicher Staub ist, ist eine fruchtschädigende Wirkung bei Einhaltung des MAK-Wertes von $0,3 \text{ mg/m}^3 \text{ A} \times \text{Materialdichte}$ nicht anzunehmen. Es erfolgt daher analog zu anderen GBS eine Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine epidemiologischen Studien vor. Zirkoniumdioxid induziert nach intratrachealer Applikation in hohen Dosen Tumoren in Ratten (siehe Begründung „Allgemeiner Staubgrenzwert A-Fraktion (Granuläre biobeständige Stäube (GBS)) 2012). Da Zirkoniumdioxid ein schwerlöslicher granulärer biobeständiger Staub ist, ist eine partikelbedingte Tumorentstehung nach Inhalation bei Ratten nicht auszuschließen. Verantwortlich dafür ist hauptsächlich die Entzündung im Alveolar- bzw. Bronchialbereich, die mit der Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies einhergeht. Die alveolengängige Fraktion des Zirkonium-Staubs wird in Analogie zu anderen GBS in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Aus den vorliegenden Daten zur Genotoxizität ergibt sich kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung von Zirkoniumdioxid. Deshalb erfolgt keine Einstufung.

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

Sensibilisierende Wirkung. Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von Zirkoniumdioxid liegen keine positiven klinischen oder experimentellen Befunde vor, die zeigen würden, dass die Substanz auf intakter Haut zu einer Sensibilisierung führen kann. Die in der älteren klinischen Literatur beschriebenen granulomatösen Reaktionen stehen zumeist im Zusammenhang mit einer Anwendung auf vorgeschädigter Haut. Die Reaktionsverläufe und die histologischen Befunde deuten zwar auf ein immunologisches Phänomen und eine sensibilisierende Wirkung hin. Die Beobachtungen werden aber nicht durch weitere immunologische Befunde ergänzt. Eine hautsensibilisierende Wirkung des Zirkoniumdioxids auf intakter Haut ist nicht zu begründen. Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung des Zirkoniumdioxids an der Lunge liegen nicht vor. Ob die granulomatösen Veränderungen an der Lunge nach Exposition gegen andere schwer lösliche Zirkoniumverbindungen mit einer Sensibilisierung einhergehen, lässt sich aus den wenigen vorliegenden Befunden nicht ableiten. Vor diesem Hintergrund ist auch eine atemwegssensibilisierende Wirkung von Zirkoniumdioxid nicht zu begründen. Zirkoniumdioxid wird daher weder mit „Sa“ noch mit „Sh“ markiert.

7 Literatur

- Baler GR (1965) Granulomas from topical zirconium in poison ivy dermatitis. *Arch Dermatol* 91: 145–148
- Bartter T, Irwin RS, Abraham JL, Dascal A, Nash G, Himmelstein JS, Jederlinic PJ (1991) Zirconium compound-induced pulmonary fibrosis. *Arch Intern Med* 151: 1197–1201
- Creutzenberg O, Koch W, Hansen T, Knetel J, Schuchard TS (2017) Methodology for the identification of granular biopersistent particles (GBP) at Workplaces. 1st Edition. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; Projektnummer: F 2336.
<https://doi.org/10.21934/baua:bericht20170419>
- Cronin E (1980) Contact dermatitis, Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, 376
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Information on registered substances. Dataset on zirconium dioxide (CAS Number 1314-23-4), joint submission, first publication 20.12.2010, last modification 11.01.2018,
<https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Egorov YL, Mogilevskaya OY (1960) Hygienic evaluation of the dust of rare metals (zirconium, tantalum, and niobium) (russ). *Prom Toksikol (Moskau)*: 196–207. In: *Chem Abstr* (1960) 57: 7563
- Epstein WL, Allen JR (1964) Granulomatous hypersensitivity after use of zirconium-containing poison oak lotions. *J Am Med Assoc* 190: 940–943
- Gaddoni G, Baldassari L, Francesconi E, Motolese A (1993) Contact dermatitis among decorators and enamellers in hand-made ceramic decorations. *Contact Dermatitis* 28: 127–128

1590 MAK Value Documentations

- Hadjimichael OC, Brubaker RE (1981) Evaluation of an occupational respiratory exposure to a zirconium-containing dust. *J Occup Med* 23: 543–547
- Harrisonn JWE, Trabin B, Martin EW (1951) The acute, chronic and topical toxicity of zirconium carbonate. *J Pharmacol Exp Ther* 102: 179–184
- Helmig S, Dopp E, Wenzel S, Walter D, Schneider J (2014) Induction of altered mRNA expression profiles caused by fibrous and granular dust. *Mol Med Rep* 9: 217–228
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2018) Zirkoniumdioxid, GESTIS-Stoffdatenbank, <https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>
- 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>
- LoPresti PJ, Hambrick GW (1965) Zirconium granuloma following treatment of rhus dermatitis. *Arch Dermatol* 92: 188–192
- Marcus RL, Turner S, Cherry NM (1996) A study of lung function and chest radiographs in men exposed to zirconium compounds. *Occup Med (London)* 46: 109–113
- Mittmann-Frank M, Berger H, Pföhler C, Bücken A, Willkens H, Arzt E, Schmitt KP, Wennemuth G, Hannig M, Buchter A (2010) Klinische und diagnostische Befunde bei Exposition gegenüber Nanopartikeln und neuen Materialien. *Zentralbl Arbeitsmed* 60: 328–348
- Mogilevskaya OY (1967) Zirconium. In: ZI Izrael'son (Hrsg) *Toxicology of the rare metals*, Translated from Russian by Y. Halperin, edited by E. Lieber, U.S. Atomic Energy Commission and the National Science Foundation, Washington, DC, USA, 44–52
- Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S (1993) Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis* 28: 59–62
- Olmedo D, Guglielmotti MB, Cabrini RL (2002) An experimental study of the dissemination of titanium and zirconium in the body. *J Mater Sci Mater Med* 13: 793–796
- 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
- Reed CE (1956) A study of the effects on the lung of industrial exposure to zirconium dusts. *AMA Arch Ind Health* 13: 578–580
- Spiegel CJ, Calkins MC, DeVoldre JJ, Scott JK, Steadman LT, Stockinger HE (1956) Inhalation toxicity of zirconium compounds. I. Short-term studies. Atomic Energy Commission Project. Report No. UR-460. University of Rochester, Rochester, NY, USA
- Williams RM, Skipworth GB (1959) Zirconium granulomas of the glabrous skin following treatment of rhus dermatitis. *Arch Dermatol* 80: 273–276

abgeschlossen am 21.03.2018