

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Zirkonium und seine Verbindungen (außer Zirkoniumdioxid)

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: Zirkonium; Zirkoniumverbindungen; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Sensibilisierung; Toxizität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Zirkonium und seine Verbindungen (außer Zirkoniumdioxid), Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Aug;4(3):1591-1603]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb744067verd0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb744067verd0067>

Addendum abgeschlossen: 26 Apr 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 and its compounds (except zirconium dioxide)¹⁾

[Zirkonium und seine Verbindungen (außer Zirkoniumdioxid)]

MAK value documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb744067verd0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) for zirconium and its compounds. No new data are available that would be relevant for the derivation of a MAK value for zirconium compounds, with the exception of zirconium dioxide (see documentation "Zirconium dioxide", to be published in 2019). Therefore, zirconium and its compounds (except zirconium dioxide) are listed in Section II b of the List of MAK and BAT Values. Based on the new human and animal data, zirconium and its compounds (except zirconium dioxide) are not regarded as sensitizers. Dermal absorption does not contribute to systemic toxicity.

Keywords

Zirconium; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; allergene 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.

Zirkonium und seine Verbindungen (außer Zirkoniumdioxid)¹⁾

Nachtrag 2019

MAK-Wert (2018) nicht festgelegt, vgl. Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste

Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–

BAT-Wert –

Chemische Bezeichnung	Zirkonium
CAS-Nr.	[7440-67-7]
Formel	Zr
Schmelzpunkt	1852 °C
Siedepunkt	4377 °C
Dichte bei 25 °C	6,5 g/cm ³

Zu Zirkonium und seinen Verbindungen liegen eine Begründung aus dem Jahr 1998 sowie ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung aus dem Jahr 2002 vor.

Seit der Begründung 1998 galt für Zirkonium und seine unlöslichen Verbindungen ein MAK-Wert in Höhe von 1 mg/m³ E, während für lösliche Zirkoniumverbindungen kein MAK-Wert abgeleitet werden konnte und diese dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet wurden.

Zirkoniumdioxid wurde im Jahr 2018 separat bewertet und der Gruppe der granulären biobeständigen Stäube zugeordnet, mit einem MAK-Wert in Höhe von 0,3 mg/cm³ A × Materialdichte (Begründung „Zirkoniumdioxid“ 2019). Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob der 1998 für Zirkonium und unlösliche Zirkoniumverbindungen aufgestellte MAK-Wert beibehalten werden kann.

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

Zirkonium und seine Verbindungen sind außerdem seit 1998 mit „Sah“ markiert. Mittlerweile sind weitere und zumeist negative tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung verfügbar, jedoch keine neuen Befunde beim Menschen, sodass die Zusatzmarkierung, auch vor dem Hintergrund der zwischenzeitlich formulierten Kriterien, überprüft werden muss.

Erfahrungen beim Menschen

Seit der Begründung von 1998 wurden keine neuen Studien zu Wirkungen von Zirkonium und löslichen sowie unlöslichen Zirkoniumverbindungen (außer Zirkoniumdioxid) beim Menschen veröffentlicht.

Sensibilisierende Wirkung

Es liegen keine neuen Daten zur sensibilisierenden Wirkung beim Menschen vor. Die bereits in der Begründung von 1998 aufgeführten Befunde müssen jedoch vor dem Hintergrund der zwischenzeitlich formulierten Kriterien neu bewertet werden.

Hautsensibilisierende Wirkung

Allergische Kontaktdermatitiden nach Exposition gegen Zirkoniumverbindungen wurden nicht beschrieben. In den USA wurde in den 1960er Jahren über granulomatöse Reaktionen berichtet, die infolge der Anwendung von **Zirkoniumdioxid** in der Behandlung der durch Toxicodendron radicans („poison ivy“) und andere Toxicodendron- oder Rhus-Arten hervorgerufenen Dermatitis auftraten (siehe Begründung „Zirkoniumdioxid“ 2019).

Auch nach Anwendung des wasserlöslichen **Natrium-Zirkoniumlaktats** in Deodorant-Stiften wurden bei einigen Personen knötchenförmige, entzündliche Veränderungen an der Applikationsstelle beobachtet, die sich nur sehr langsam im Verlauf von Monaten zurückbildeten. Die histologische Untersuchung zeigte epitheloidzellige Granulome (Epstein 1967; Epstein et al. 1962; Rubin et al. 1956; Shelley und Hurley 1958; siehe auch Begründung 1998). Bei diesen granulomatösen Reaktionen auf Natrium-Zirkoniumlaktat ist zu berücksichtigen, dass die Applikation der Deodorant-Stifte zwar nicht wie im Falle des Zirkoniumdioxids auf entzündlich vorgeschädigter, aber (zumeist) auf rasierter Haut erfolgte und dass die granulomatösen Veränderungen (vor allem) im Bereich von Rasur-bedingten Abschürfungen auftraten. Soweit durchgeführt, waren Epikutantests auf intakter Haut sowohl in den Untersuchungen mit Zubereitungen von **Zirkoniumdioxid** (siehe Begründung „Zirkoniumdioxid“ 2019) als auch in den Untersuchungen mit Zubereitungen von **Natrium-Zirkoniumlaktat** durchweg negativ. Reaktionen unter Ausbildung von Granulomen traten aber nach Testung bei beeinträchtigter Hautbarriere, z. B. bei Testung nach Entfernung der oberen Hornschicht, oder bei intradermaler Testung auf.

Außerdem wurde vereinzelt über Personen berichtet, bei denen axilläre Granulome nach Applikation von Antitranspirantien auftraten, die nicht näher charakterisierte **Aluminium-Zirkonium-Komplexe** (Montemarano et al. 1997) oder **Aluminium-Zirkonium-Tetrachlorhydrex Gly** (komplexes Aluminium-Zirkonium-Tetrachlorhydrat, in dem einige Wassermoleküle durch Glycin ersetzt sind) (Skelton et al. 1993) als Komponenten enthielten.

In experimentellen Untersuchungen wendeten 30 Probanden während acht Wochen einen etwa 5 % **Natrium-Zirkoniumlaktat** enthaltenden Deodorantstift durch täglich fünfminütiges kräftiges Einreiben im Bereich einer Axille an. In der anderen Axille wurde zum Vergleich ein Zirkonium-freies Präparat angewendet. Bei einem der Probanden entwickelten sich nach etwa vier Wochen nicht-entzündliche Papeln, die zwei Wochen später histologisch als (frühe) epitheloidzellige Granulome eingestuft wurden. In einem weiteren Versuch, für den eine 10 % Natrium-Zirkoniumlaktat-enthaltende Zubereitung herangezogen wurde, traten bei einem von 20 Probanden granulomatöse Reaktionen auf. Eine parallel angewendete 0,5%ige Formulierung führte zu keinen Reaktionen. In beiden Versuchen nahmen die Probanden jeden zweiten Tag eine Rasur der Axillen vor. Epikutantests mit den Zirkonium-haltigen Formulierungen blieben bei den beiden vermutlich sensibilisierten Probanden negativ. Dagegen führten Intrakutantests mit 1 % und 0,1 % Natrium-Zirkoniumlaktat innerhalb von zwei Wochen zu granulomatösen Reaktionen. Einer der beiden Probanden reagierte noch auf eine Konzentration von 0,01 %. Entsprechende Tests mit einer 1%igen Zubereitung bei 20 nicht vorbehandelten Personen ergaben ein negatives Resultat. Außer diesen in zwei Fällen induzierten granulomatösen Reaktionen traten bei jeweils drei Probanden aus den beiden behandelten Gruppen nach sechs bis acht Wochen (in einem dieser Fälle bereits nach zwei Wochen) transiente, zum Teil entzündliche papulöse aber keine granulomatösen Reaktionen auf, die rasch wieder abheilten (Shelley und Hurley 1958).

In weiteren Untersuchungen wurden granulomatöse Reaktionen nach mehrfacher intradermaler Applikation von 4%igen wässrigen **Zirkoniumlaktat**-Suspensionen beschrieben und als Folge einer Sensibilisierung interpretiert. Insgesamt wurden fünf von mehreren Hundert (k. w. A.) Probanden vermutlich sensibilisiert. Bei ihnen trat sechs Wochen bis sechs Monate nach der Behandlung ein Aufflammen der verheilten Primärläsionen auf (k. w. A.), und es waren erst dann histologisch epitheloide Zellen nachweisbar. Diese fünf Probanden wurden anschließend nochmals wiederholt mit intradermalen Injektionen von einigen löslichen und schwerlöslichen Zirkoniumsalzen (Natrium-Zirkoniumlaktat, Zirkonylcitrat sowie das ursprünglich verwendete Zirkoniumlaktat) behandelt und erhielten dabei insgesamt 12 bis 25 Injektionen von jeweils 0,1 ml der 1%- oder 0,1%igen Zubereitungen in physiologischer Kochsalzlösung. Histologische Untersuchungen erfolgten bis zu 10 Monate nach dieser erneuten Behandlung. Die 0,1%igen Zubereitungen lösten nur bei den zuvor sensibilisierten Probanden verzögerte Reaktionen aus. Höhere Konzentrationen führten auch bei Nichtsensibilisierten zu (Fremdkörper-) Granulomen. Die Differenzierung der Reaktionen erfolgte vor allem anhand der Histologie und des Reaktionsverlaufes. Die Reaktionen der Nichtsensibilisierten ähnelten in den ersten zwei bis drei Wochen denen der Sensibilisierten, nahmen danach aber nicht an Intensität zu, sondern heilten innerhalb von sechs bis acht Monaten ab. Im Unterschied dazu intensivierten sich die

Reaktionen bei den Sensibilisierten zunächst weiter und heilten erst nach mindestens 10 bis 12 Monaten ab. Die Autoren betonen, dass die löslichen Zirkoniumsalze zu deutlich geringer ausgeprägten Reaktionen und nur zu unvollständiger Ausbildung der epitheloiden Granulome führten (Epstein 1960, 1967; Epstein et al. 1962).

Hingegen liegen aus Untersuchungen mit Applikation von unterschiedlich löslichen Testsubstanzen auf intakter Haut keine Hinweise auf ein Sensibilisierungspotential der getesteten Zirkoniumverbindungen vor:

So wurden bei 54 Freiwilligen nach topischer Applikation von **Zirkonylchlorid** (k. w. A.) keine Granulome festgestellt (ACGIH 1992).

Unvollständigen Angaben zufolge ließ sich nach wiederholter okklusiver Applikation (k. w. A.) einer 10%igen Zubereitung von **Zirkoniumlaktat** in Carbowax auf die gereizte Haut von 30 Probanden weder mit einem Epikutantest noch mit einem Intradermaltest eine allergische Reaktion auslösen (Epstein 1960).

Maximierungstests an Freiwilligen, in denen jeweils 25%ige Zubereitungen von **Zirkoniumsulfat** oder **Zirkoniumlaktat** für die Induktion und jeweils 10%ige Zubereitungen für die Auslösung verwendet wurden, führten bei einem von 24 bzw. keinem von 22 Probanden zu einer Reaktion (k. w. A.) (Kligman 1966).

Fazit: Es liegen keine belastbaren Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung von Zirkoniumverbindungen auf intakter Haut vor. Die histologischen Befunde und der Verlauf der nach intradermalen Applikation oder nach Exposition auf vorgeschädigter Haut aufgetretenen granulomatösen Reaktionen deuten zwar auf eine immunologische Genese und auf eine Sensibilisierung hin. Es sind aber keine weiteren immunologischen Befunde für eine zweifelsfreie Einordnung dieser Reaktionen verfügbar.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Es liegen keine klassischen Befunde hinsichtlich einer Sensibilisierung an den Atemwegen vor. In einigen wenigen, bereits in der Begründung von 1998 aufgeführten Berichten wurden zwar granulomatöse Veränderungen in der Lunge beschrieben, nähere immunologische Untersuchungen, aus denen eine sensibilisierende Wirkung des Zirkoniums abgeleitet werden könnte, wurden jedoch nicht durchgeführt:

Bei einer 25-jährigen Beschäftigten, die 3,5 Jahre gegenüber Zirkonium-haltigen Stäuben exponiert war, entwickelte sich eine epitheloide granulomatöse interstitielle Pneumonie mit einer leichten Fibrose. Die Beschäftigte wies eine ausgeprägte Lungenfunktionseinschränkung auf, mit Werten für die Einsekundenkapazität (FEV₁) und die forcierte Vitalkapazität (FVC) in Höhe von 32 % bzw. 34 % des erwarteten Wertes. In der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit fanden sich $4,95 \times 10^8$ Zellen/Liter, davon 29 % Lymphozyten, 18 % Neutrophile und 10 % Eosinophile. Die Staubbelastung der Lunge wurde in einer Gewebeprobe untersucht und erwies sich mit etwa $4,4 \times 10^6$ Partikel pro Gramm Trockengewicht als annähernd 100-fach erhöht. Die Partikel setzten sich vor allem aus **Zirkoniumsilikat** (30 %), Ton (37 %), Kaliumfeldspat (11 %) und Quarz (9 %) zusammen. Die Staubkonzentration am Arbeitsplatz, an dem Glasuren eingesetzt wurden, betrug während der letzten 1,5 Jahre der Tätigkeit 0,8–5,8 mg/m³ mit einem Anteil von 10–30 % Zirkoniumsilikat und 15 % Siliciumdioxid. In den

1596 MAK Value Documentations

zwei Jahren zuvor bestand eine Exposition gegen 0,5–2,6 mg Staub/m³ (k. w. A.) sowie einen Monat gegen bis zu 8,6 mg Staub/m³ (k. w. A.) (Liippo et al. 1993).

Bei einer Arbeiterin in einem kerntechnischen Betrieb, die 16 Jahre lang Schweißvorgänge an Zirkonium-, Zinn-, Eisen- und Chrom-haltigen Hüllrohren der Brennstäbe ausführte, entwickelten sich entzündliche Veränderungen an der Lunge, die die Autoren als Symptome einer exogen-allergischen Alveolitis deuteten. Histologisch zeigten sich in der Lunge unterschiedliche Stadien einer Fremdkörper-induzierten, epitheloid-zelligen Granulomatose mit Fremdkörpereinschlüssen in Riesenzellen und mit fibrotischen Veränderungen. Als wesentlicher Bestandteil dieser Fremdkörper konnte Zirkonium (neben Eisen, Chrom und Silicium) festgestellt werden. Granulomatöse Veränderungen fanden sich auch in älterem Narbengewebe der Haut der Mamma sowie in den axillären Lymphknoten (Kotter und Zieger 1992; Schneider et al. 1994; Werfel et al. 1998).

Ein weiterer Fall einer interstitiellen Lungenerkrankung mit nicht-konfluierenden Granulomen nach Zirkonium-Exposition (acht Jahre, Zirkoniumsilikat-haltiger Staub, 1,1 mg/m³) wurde beschrieben. Lungenfunktionstests waren unauffällig, und die histologische Untersuchung der aus transbronchialen Biopsiematerial gewonnenen interstitiellen Granulome zeigte epitheloide Zellen und Riesenzellen (Romeo et al. 1994).

Fazit: In den weiteren Berichten über Untersuchungen der Atemwege nach wiederholter Exposition gegen Zirkonium oder Zirkoniumverbindungen (siehe Begründung 1998, Begründung „Zirkoniumdioxid“ 2019) finden sich keine Angaben zu positiven immunologischen Befunden oder zum Auftreten von epitheloiden Granulomen.

Die wenigen verfügbaren Befunde erlauben daher keine Beurteilung, ob es sich bei diesen vereinzelt Fällen von granulomatösen Reaktionen an der Lunge, ähnlich wie im Falle des Berylliums, um ein immunologisches Phänomen im Sinne einer zellvermittelten allergischen Reaktion vom Spättyp handelt.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

Der bisherige MAK-Wert von 1 mg/m³ E für Zirkonium und unlösliche Zirkoniumverbindungen basiert auf der Studie von Brown et al. (1963). In dieser Studie wurden Gruppen zu jeweils zehn Meerschweinchen, zehn Wistar-Ratten und zehn Hamstern intendiert gegen 15 mg/m³ (Gruppe A) oder 150 mg/m³ (Gruppe B) alveolengängiges **Zirkoniumlaktat** bzw. 15 mg/m³ (Gruppe C) alveolengängiges **Bariumzirkonat** sieben Stunden täglich an fünf Tagen der Woche, 225 Tage lang, exponiert. Die gemessenen durchschnittlichen Konzentrationen betragen 18,8; 145,1 bzw. 18,2 mg/m³ (entsprechend 4,7; 36,3 bzw. 5,4 mg Zirkonium/m³). Die Lungengewichte waren in allen Gruppen bei allen Tierspezies erhöht. Bei Ratten und Hamstern war die Körpergewichtsentwicklung gegenüber den Kontrolltieren reduziert. Es fanden sich bei

allen drei Spezies eine Zunahme des Zirkonium-Gehalts in den Lungen sowie pathologische Anzeichen einer diffusen interstitiellen Pneumonitis mit nur geringen fibrogenen Effekten. Die Veränderungen waren bei den Tieren der Gruppen A und C ausgeprägter als bei den Tieren der Gruppe B. Einige Tiere der Gruppen A und C wiesen degenerative Veränderungen des Epithels der Bronchien und der Bronchiolen auf. Zwei Meerschweinchen der Gruppe A starben am 200. bzw. 209. Expositionstag. Bei diesen Tieren waren die degenerativen Veränderungen besonders ausgeprägt. Einige der gegen Bariumzirkonat exponierten Tiere wurden für drei Monate nachbeobachtet; es zeigte sich dabei keine wesentliche Rückbildung der Lungenveränderungen. Bei Tieren der Gruppe B fanden sich Riesenzellen aber keine Granulome. Histologische Untersuchungen von Leber, Milz und Nieren waren bei allen Tieren ohne pathologischen Befund (Brown et al. 1963). Aus den Ergebnissen dieser vor allem hinsichtlich der histologischen Befunde unvollständig dokumentierten Studie ist für keine der beiden untersuchten Verbindungen eine NOAEC erkennbar, zumal keine Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. Ferner wurden alveolengängige Partikel getestet. Anhand dieser Daten kann kein MAK-Wert für Zirkonium oder unlösliche Zirkoniumverbindungen abgeleitet werden.

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

In-vivo-Untersuchungen

Ergänzend zu den bereits in der Begründung 1998 bewerteten älteren Untersuchungen mit intradermaler Induktions- und Auslösebehandlung liegen inzwischen mehrere neuere und zum Teil nach Prüfrichtlinien durchgeführte experimentelle Untersuchungen zur hautsensibilisierenden Wirkung von unterschiedlich löslichen Zirkoniumverbindungen vor. Diese Untersuchungen mit Mäusen und Meerschweinchen lieferten keine Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung nach bekannten Mechanismen. Die Reaktionen der Tiere wurden jedoch nur nach den üblichen Zeiträumen beurteilt; Angaben zu möglicherweise später aufgetretenen Reaktionen fehlen.

Ein Local Lymph Node Assay nach OECD-Prüfrichtlinie 442 B (BrdU-Variante) mit 25 %, 50 % und 100 % einer 40,7%igen Lösung von **Zirkoniumacetat** in Aceton/Olivenöl (4:1) ergab Stimulationsindices in Höhe von 1,02; 1,06 bzw. 0,72 und somit ein eindeutig negatives Ergebnis (ECHA 2018 a).

In einem modifizierten Local Lymph Node Assay mit ebenfalls negativem Resultat wurden Gruppen zu je drei BALB/c-Mäusen jeweils 50 µl von 0,02%-, 0,2%- und 2%igen Zubereitungen von **Zirkoniumtetrachlorid** intradermal am Abdomen appliziert. Nach fünf Tagen erfolgte an drei weiteren aufeinander folgenden Tagen auf beide Ohren eine offene Applikation von jeweils 25 µl einer 5%igen Zubereitung der Testsubstanz in 70 % Dimethylsulfoxid. Einen Tag nach der letzten Applikation wurden die aurikulären Lymphknoten entnommen und die Lymphozytenproliferation bestimmt. Die ermittelten Stimulationsindices werden mit 0,94; 0,90 bzw. 1,09 angegeben (Ikarashi et al. 1996).

Für einen Maximierungstest an zehn weiblichen LAL/HA/BR-Meerschweinchen mit **Zirkoniumdi(nitrat)oxid** (Induktion: 0,25 % intradermal und 25 % topisch; Auslösung: 25 %; jeweils in physiologischer Kochsalzlösung mit 1 % Methylcellulose) wurde ein negatives Ergebnis berichtet. Keines der Tiere zeigte 24 und 48 Stunden nach der Auslösebehandlung eine Reaktion (ECHA 2018 d). Es ist nicht angegeben, ob vor der topischen Induktionsbehandlung eine Applikation von Natriumdodecylsulfat erfolgte.

Auch ein Maximierungstest mit **Zirkoniumacetat** (Induktion: 5 % intradermal und 20 % topisch; Auslösung: 20 %; jeweils in Wasser) führte weder bei der ersten, noch nach einer zweiten Auslösebehandlung zu einer Reaktion bei den 20 verwendeten Tieren (ECHA 2018 c).

Ein negatives Ergebnis lieferte zudem ein Maximierungstest an 20 Meerschweinchen mit **Aluminium-Zirkonium-Tetrachlorhydrex Gly**. Zur intradermalen Induktionsbehandlung wurde eine 0,5%ige Zubereitung in Wasser und zur topischen Induktionsbehandlung sowie zur Auslösung eine 50%ige wässrige Zubereitung verwendet (ECHA 2018 e). Maximierungstests mit Lösungen von **Aluminium-Zirkonium-Tetrachlorhydrat** sowie von **Aluminium-Zirkonium-Pentachlorhydrat** (k. A. zu den Konzentrationen) führten bei keinem der jeweils 20 Meerschweinchen zu einer Sensibilisierung. Beide Testsubstanzen wurden in 1%iger wässriger Zubereitung für die intradermale Induktion sowie unverdünnt für die topische Induktion und die Auslösung eingesetzt (ECHA 2018 e).

Zirkoniumtetrachlorid erwies sich in einem modifizierten Maximierungstest an lediglich fünf weiblichen Hartley-Meerschweinchen als nicht sensibilisierend. Die intradermale Induktion erfolgte mit einer 1%igen Lösung in physiologischer Kochsalzlösung, die topische Induktion mit einer 5%igen Zubereitung in Vaseline und die Provokation mit 1%-, 2%- sowie 5%igen Zubereitungen in Ethanol (Ikarashi et al. 1996).

Ein unvollständig dokumentierter Maximierungstest mit **Zirkoniumtetrakis(isobutyrat)** an 20 weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen lieferte ebenfalls ein negatives Ergebnis. Die intradermale Induktionsbehandlung erfolgte mit einer 0,5%igen Zubereitung der Testsubstanz in Aceton und die topische Induktionsbehandlung sowie die Auslösebehandlung mit einer 25%igen Zubereitung im gleichen Vehikel (ECHA 2018 f).

Die bereits in der Begründung von 1998 bewerteten älteren, nicht nach Prüfrichtlinien durchgeführten Untersuchungen an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen sind wegen der intradermalen Induktions- und Auslösebehandlung nicht oder nur sehr bedingt für die Bewertung heranziehbar:

Die intradermale Verabreichung einer 10%igen **Zirkoniumlaktat**-Suspension in physiologischer Kochsalzlösung an 48, einer 8–20%igen **Natrium-Zirkoniumlaktat**-Lösung in einer 0,2 molaren Natriumstearat-Zubereitung an 58 CBA/J-Mäuse (jeweils 0,02-0,05 ml intradermal in die vier Fußsohlen injiziert) sowie einer 10%igen Lösung von Natrium-Zirkoniumlaktat in physiologischer Kochsalzlösung an 12 CBA/J-Mäuse (in beide Ohren injiziert) führte zur Ausbildung lokaler Fremdkörpergranulome bei allen 48, bei 47 von 58 bzw. bei allen 12 Tieren, die länger als acht Monate bestehen blieben. Epitheloidzellgranulome, die auf eine Sensibilisierung hindeuten könnten, wurden jedoch nicht beobachtet. Die mit Zirkoniumlaktat vor-

behandelten Tiere wurden außerdem sechs Wochen später mit einer intradermalen Injektion von 0,1 % Zirkonylchlorid an den Ohren behandelt. Bei keinem der Tiere konnte nach 3,5 bis 5,5 Monaten histologisch eine Granulombildung nachgewiesen werden (Shelley und Raque 1971).

Sechs Hartley-Meerschweinchen wurden mit insgesamt 1 mg **Natrium-Zirkoniumlaktat**/Tier (1,25 mg/kg KG) immunisiert, wobei vier Injektionen in die Fußsohlen und eine am Nacken erfolgten. Nach zwei Wochen wurden den Tieren 25 µg Natrium-Zirkoniumlaktat in 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung einmal pro Woche intradermal injiziert. In der fünften Woche traten 24 Stunden nach den Injektionen bei zwei Meerschweinchen und in der achten Woche bei den vier anderen Tieren Reaktionen auf (Erytheme mit einem Durchmesser von mehr als 8 mm oder Zunahme des Hautniveaus um mehr als 0,7 mm), die die Autoren als Ausdruck einer Sensibilisierung werteten. In der Folge bildeten sich auch noduläre Granulome aus. Ähnliche Ergebnisse wurden in einem modifizierten Split-Adjuvant- und einem modifizierten Maximierungstest mit offenbar alleiniger intradermaler Induktionsbehandlung erzielt, in denen die Tiere ebenfalls einer wie oben beschriebenen wiederholten intradermalen Auslösebehandlung unterzogen wurden. Im Split-Adjuvant-Test reagierten eines von sechs Tieren nach drei Wochen und sechs von sechs Tieren nach acht Wochen. Im Maximierungstest traten bei einem von sechs Tieren nach sechs Wochen und vier von fünf Tieren nach acht Wochen Reaktionen auf (Turk und Parker 1977 b; Turk et al. 1978).

Nach intradermaler Applikation von 0,05; 0,5 oder 5 mg **Zirkoniumcarbonat** entwickelten sich bei Meerschweinchen keine Granulome, jedoch nach Gabe gleicher Mengen eines **Aluminium-Zirkonium-Glycin-Komplexes**. Diese Granulombildung führten die Autoren jedoch auf das Aluminium zurück, da die Veränderungen den auch nach Injektion von Aluminiumhydroxid gebildeten Granulomen ähnelten (Turk und Parker 1977 a).

Weiß-Neuseeländer-Kaninchen erhielten einmalige Injektionen von Zubereitungen aus 1,42 mg **Aluminium-Zirkonium-Glycinat** (Gruppe A) oder 0,31 mg **Natrium-Zirkoniumlaktat** (Gruppe B) in 0,4 ml Freundschem kompletten Adjuvans in die Pfoten. Weiteren Gruppen wurden jeweils 100 µg der Testsubstanzen in 100 µl physiologischer Kochsalzlösung zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von sechs Wochen intradermal appliziert. Bei den ersten Injektionen der ersten und vierten Wochen wurde den Tieren die doppelte Substanzmenge in die Pfoten injiziert. Die kumulativ verabreichte Menge betrug 1,4 mg/Tier (Gruppen C und D). Innerhalb von sieben Tagen nach der Induktionsphase erhielten die Tiere der Gruppen C und D eine Auslösebehandlung mit 5, 50 und 500 µg Testsubstanz in 100 µl physiologischer Kochsalzlösung, wobei die Reaktionen über einen Zeitraum von fünf Tagen verfolgt wurden. Die Auslösung mit 50 µg Aluminium-Zirkonium-Glycinat führte in der Gruppe C nach 48 Stunden nur zu wenig ausgeprägteren Reaktionen als in der Kontrollgruppe (durchschnittlich etwa 4,5 mm im Vergleich zu etwa 3,5 mm; bei zwei von zehn Tieren größer als 6 mm). Auf Natrium-Zirkoniumlaktat waren die Reaktionen in der Gruppe D mit durchschnittlich etwa 7 mm (im Vergleich zu etwa 3 mm) deutlicher ausgeprägt. In dieser Gruppe zeigten drei von neun Tieren eine Reaktion mit einem Durchmesser von mehr als 6 mm. Die Reaktionen wurden morphologisch als kleine helle indurierte Papeln „ohne histologische Cha-

rakteristika einer verzögerten Überempfindlichkeit“ beschrieben. Lymphozyten-transformationstests mit 1 µg Testsubstanz waren mit Lymphozyten aller Gruppen negativ. Tests auf Makrophagen-Migrations-Inhibitionsfaktor (MIF) mit 10 µg Aluminium-Zirkonium-Glycinat, mit 10 µg Natrium-Zirkoniumlaktat sowie mit 25 µg Aluminium-Zirkonium-Glycinat verliefen negativ und bei zwei von acht Tieren mit 50 µg Natrium-Zirkoniumlaktat schwach positiv (Kang et al. 1977).

Bei Kaninchen führten die subkutane und intrakutane Gabe von 0,5 ml bzw. von 0,1 ml einer 42%igen **Natrium-Zirkoniumlaktat**-Lösung im Rückenbereich bzw. am Ohr zu akuten entzündlichen und granulomatösen Reaktionen. Zubereitungen von 12,6 %; 10,5 %; 8,4 %; 6,3 % und 4,2 % Natrium-Zirkoniumlaktat führten zu ähnlichen, aber geringer ausgeprägten Reaktionen. Bei den vorbehandelten Tieren traten entzündliche Reaktionen auch nach okklusiver Applikation einer Zubereitung von 9,2 % Natrium-Zirkoniumlaktat und 0,5 % Hexachlorophen auf. Wiederholte Applikationen führten zu ausgeprägteren Reaktionen (k. w. A.). Wegen der unvollständig dokumentierten Methode sind die Befunde jedoch nicht zur Bewertung der sensibilisierenden Wirkung geeignet (Prior et al. 1957).

Bei zwei und einem von zwei Kaninchen zeigte sich 24 Stunden nach einmaliger subkutaner Injektion von 100 mg bzw. nach einmaliger intrakutaner Injektion von 10 mg **Zirkoniumtetrakispropoxid** eine leichte Hautrötung. Sieben Wochen später führte die erneute Injektion der Substanz bei jeweils einem Tier zu einer leichten Rötung der Haut, die nach 48 Stunden verschwand. Eine Granulombildung wurde nicht beobachtet und die topische Applikation zeigte keine Effekte (Prior und Cronk 1959).

Die über einen Zeitraum von zwölf Wochen einmal wöchentlich vorgenommene offene Applikation einer 21%igen Salben-Zubereitung von hydratisiertem **Zirkoniumcarbonat** führte bei zehn Meerschweinchen zu keiner Sensibilisierung (Harrison et al. 1951).

In-vitro-Untersuchungen

In-vitro-Untersuchungen mit **Zirkoniumbis(hydrogen)phosphat** lieferten negative Resultate im Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) nach OECD-Prüfrichtlinie 442C und positive Befunde im hCLAT- sowie im LuSens-Assay nach OECD-Prüfrichtlinien 442E bzw. 442D (ECHA 2018 b).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Nach dreimaliger, im Abstand von jeweils drei Tagen erfolgreicher intratrachealer Applikation von 10 mg **Aluminium-Zirkonium-Glycinat** oder 10 mg **Natrium-Zirkoniumlaktat** traten bei weiblichen Weiße-Neuseeländer-Kaninchen akute entzündliche Effekte an der Lunge auf (einen Tag nach der letzten Applikation: gering bis mäßig ausgeprägte Bronchiolitis, Infiltrat mit polymorphkernigen Leukozyten und Makrophagen), die sich innerhalb von 28 Tagen weitgehend zurückbildeten. Aluminium-Zirkonium-Glycinat führte zu ausgeprägteren Effekten als das ebenfalls untersuchte Aluminiumchlorhydrat, und Natrium-Zirkoniumlaktat zeigte die geringsten Effekte („einige Bereiche mit lymphozytärem Infiltrat; nach 14 und 28 Tagen unauffällige Histologie“). Hauttests mit intradermaler Applikation von

25–100 µg der Testsubstanzen in physiologischer Kochsalzlösung und MIF-Assays zeigten keine Unterschiede zwischen vorbehandelten und naiven Tieren (Stankus et al. 1978).

Bewertung

MAK-Wert. Die in der Begründung von 1998 herangezogene Studie von Brown et al. (1963) ist nach Reevaluierung nicht geeignet, einen MAK-Wert für Zirkonium und seine unlöslichen Verbindungen abzuleiten, da keine NOAEC abgeleitet werden kann und keine Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. Darüber hinaus wurden alveolengängige Partikel verwendet. Daher wird der bisherige MAK-Wert von 1 mg/m³ für Zirkonium und seine unlöslichen Verbindungen ausgesetzt und diese dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet, wie bereits die löslichen Zirkoniumverbindungen. Somit entfallen auch die bisherige Spitzenbegrenzung und die Schwangerschaftsgruppe D.

Hautresorption. Es liegen keine Daten zur Resorption über die Haut vor.

Eine NOAEC für systemische Toxizität ist nicht bekannt. Deshalb werden Zirkonium und seine Verbindungen (außer Zirkoniumdioxid) weiterhin nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von Zirkonium oder Zirkoniumverbindungen liegen keine positiven klinischen Befunde vor, die zeigen würden, dass Zirkonium oder Zirkoniumverbindungen auf intakter Haut zu einer Sensibilisierung führen können. Die in der älteren klinischen Literatur beschriebenen granulomatösen Reaktionen auf einige Zirkoniumverbindungen stehen zumeist in Zusammenhang mit einer Anwendung auf vorgeschädigter Haut. Die beschriebenen Reaktionsverläufe und die histologischen Befunde deuten auf eine immunologische Genese. Der sich aus diesen Befunden ergebende Verdacht auf eine sensibilisierende Wirkung wird aber nicht durch weitere immunologische Befunde gestützt. Weder in experimentellen Untersuchungen beim Menschen mit topischer Applikation von Zirkoniumverbindungen noch in neueren und zum Teil nach Prüfrichtlinien durchgeführten experimentellen Untersuchungen am Tier konnte eine Sensibilisierung nachgewiesen werden. Daher ist eine hautsensibilisierende Wirkung für die berufliche Exposition gegen Zirkonium oder Zirkoniumverbindungen nicht hinreichend zu begründen. Ob die granulomatösen Veränderungen an der Lunge nach Exposition gegen Zirkonium oder Zirkoniumverbindungen mit einer Sensibilisierung einhergehen, lässt sich aus den wenigen vorliegenden Befunden nicht ableiten, sodass auch eine atemwegssensibilisierende Wirkung nicht zu begründen ist. Zirkonium und Zirkoniumverbindungen werden daher weder mit „Sa“ noch mit „Sh“ markiert.

Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (1992) Zirconium and compounds, Documentation of BEIs and TLVs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Brown JR, Mastromatteo E, Horwood J (1963) Zirconium lactate and barium zirconate. *Am Ind Hyg Assoc J* 24: 131–136
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018 a) Information on registered substances. Dataset on zirconium acetate (CAS Number 7585-20-8), joint submission, first publication 25.06.2013, last modification 06.04.2018, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2018 b) Information on registered substances. Dataset on zirconium bis(hydrogen phosphate) (CAS Number 13772-29-7), joint submission, first publication 04.05.2016, last modification 28.11.2017, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2018 c) Information on registered substances. Dataset on zirconium di(acetate) oxide (CAS Number 5153-24-2), individual submission, first publication 13.02.2012, last modification 25.03.2018, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2018 d) Information on registered substances. Dataset on zirconium dinitrate oxide (CAS Number 7440-67-7, 13826-66-9, 14985-18-3), joint submission, first publication 03.02.2016, last modification 03.05.2018, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2018 e) Information on registered substances. Dataset on aluminum zirconium chloride hydroxide (CAS Number 57158-29-9), joint submission, first publication 16.07.2013, last modification 26.04.2018, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2018 f) Information on registered substances. Dataset on Tetrakis(isobutyrate)zirconium (CAS Number 12567-73-6), individual submission, first publication 29.04.2011, last modification 18.04.2017, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Epstein WL (1960) Contribution to the pathogenesis of zirconium granulomas in man. *J Invest Dermatol* 34: 183–188
- Epstein WL (1967) Granulomatous hypersensitivity. *Prog Allergy* 11: 36–88
- Epstein WL, Skahex JR, Krasnobrod H (1962) Granulomatous hypersensitivity to zirconium: localization of allergen in tissue and its role in formation of epitheloid cells. *J Invest Dermatol* 38: 223–232
- Harrison JWE, Trabin B, Martin EW (1951) The acute, chronic and topical toxicity of zirconium carbonate. *J Pharmacol Exp Ther* 102: 179–183
- Ikarashi Y, Momma J, Tsuchiya T, Nakamura A (1996) Evaluation of skin sensitization potential of nickel, chromium, titanium and zirconium salts using guinea-pigs and mice. *Biomaterials* 17: 2103–2108
- Kang KY, Bice D, Hoffman E, D'Amato R, Salvaggio J (1977) Experimental studies of sensitization to beryllium, zirconium, and aluminum compounds in the rabbit. *J Allergy Clin Immunol* 59: 425–436
- Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay. III. The Maximization Test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 47: 393–409

- Kotter JM, Zieger G (1992) Sarkoidale Granulomatose nach mehrjähriger Zirkoniumexposition, eine „Zirkoniumlunge“. *Pathologe* 13: 104–109
- Liippo KK, Anttila SL, Taikina-Aho O, Ruokonen E-L, Toivonen ST, Tuomi T (1993) Hypersensitivity pneumonitis and exposure to zirconium silicate in a young ceramic tile worker. *Am Rev Respir Dis* 148: 1089–1092
- Montemarano AD, Sau P, Johnson FB, James WD (1997) Cutaneous granulomas caused by an aluminum-zirconium complex: an ingredient of antiperspirants. *J Am Acad Dermatol* 37: 496–498
- Prior JT, Cronk GA (1959) Pathological changes associated with aluminium and zirconium compounds. *Arch Dermatol* 80: 447–454
- Prior JT, Rustad H, Cronk GA (1957) Pathological changes associated with deodorant preparations containing sodium zirconium lactate: an experimental study. *J Invest Dermatol* 29: 449–463
- Romeo L, Cazzadori A, Bontempini L, Martini S (1994) Interstitial lung granulomas as a possible consequence of exposure to zirconium dust. *Med Lav* 85: 219–222
- Rubin L, Slepian AH, Weber LF, Neuhauser I (1956) Granulomas of the axillars caused by deodorants. *J Am Med Assoc* 162: 953–955
- Schneider J, Freitag F, Rödelberger K (1994) Durch Zirkonium-Einwirkung am Arbeitsplatz verursachte exogen-allergische Alveolitis (Nr. 4201 BeKV). *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 29: 382–385
- Shelley WB, Hurley HJ (1958) The allergic origin of zirconium deodorant granulomas. *Br J Dermatol* 70: 75–101
- Shelley WB, Raque CJ (1971) Experimental zirconium granulomas and chondromas in CBA mice. *J Invest Dermatol* 57: 411–417
- Skelton HG 3rd, Smith KJ, Johnson FB, Cooper CR, Tyler WF, Lupton GP (1993) Zirconium granuloma resulting from an aluminum zirconium complex: a previously unrecognized agent in the development of hypersensitivity granulomas. *J Am Acad Dermatol* 28: 874–876
- Stankus RP, Schuyler MR, D'Amato RA, Salvaggio JE (1978) Bronchopulmonary cellular response to aluminum and zirconium salts. *Infect Immun* 20: 847–852
- Turk JL, Parker D (1977 a) Granuloma formation in normal guinea pigs injected intradermally with aluminium and zirconium compounds. *J Invest Dermatol* 68: 336–340
- Turk JL, Parker D (1977 b) Sensitization with Cr, Ni, and Zr salts and allergic type granuloma formation in the guinea pig. *J Invest Dermatol* 68: 341–345
- Turk JL, Badenoch-Jones P, Parker D (1978) Ultrastructural observations on epithelioid cell granulomas induced by zirconium in the guinea-pig. *J Pathol (Berlin)* 124: 45–49
- Werfel U, Schneider J, Rödelberger K, Kotter J, Popp W, Woitowitz HJ, Zieger G (1998) Sarcoid granulomatosis after zirconium exposure with multiple organ involvement. *Eur Respir J* 12: 750

abgeschlossen am 26.04.2018