

Titandioxidpartikel in unserer Nahrung



Titandioxidpartikel in unserer Nahrung – Auswirkungen auf die Verträglichkeit von Titanimplantaten?

Eine vor kurzem veröffentlichte Studie der Universität von Sydney über die Auswirkungen von Titanoxidpartikeln (TiO_2) im Darm regt die internationale Diskussion über die Verwendung von Titandioxid in unseren Lebensmitteln, gekennzeichnet durch E171, wieder erneut an. (1) (2) (3)

Titandioxid: E171 und CI77891 – wo uns im Alltag die Nanopartikel begegnen

Der Weißmacher Titandioxid ist mittlerweile aus unserem Alltag nicht mehr wegzudenken. Der Konsum hat im letzten Jahrhundert stark zugenommen, mit weiterhin steigender Tendenz. Der Zusatz E171 befindet sich in Arzneimitteln, Kunststoffen, Kaugummis, Lacken, Kleidung und auch in unserer Nahrung, wie beispielsweise Mozzarella, Fertigsuppen und Süßigkeiten.

Unter der Bezeichnung CI 77891 ist der Stoff in Kosmetikprodukten wie Zahnpasta oder als Nanopartikel in Sonnencremes enthalten. Hier ist zu beachten, dass vor allem von Sprayanwendungen, die eingeatmet werden können, das höchste Risiko

für eine krebserregende Wirkung gegeben ist und vom Bundesinstitut für Risikobewertung deswegen davon abgeraten wird diese zu benutzen. (4)

Offizielle Reaktionen auf die Verwendung von Titandioxid

Weltweit wird die Chemikalie Titandioxid im Millionen-Tonnen-Maßstab produziert, allein in Europa sind es mehr als 1 Million Tonnen pro Jahr. Die EU-Kommission will Titandioxid als Gefahrenstoff einstufen mit dem Warnhinweis „möglicherweise krebserregend“, diese Risikobewertung ist durch die EU-Chemikalienbehörde ECHA bereits 2017 bei der Inhalation von Titandioxid erfolgt.

In Tierstudien konnten die Nanopartikel zum Teil tief in die Lunge eindringen und chronische Entzündungen hervorrufen, bei Ratten bildeten sich Lungentumoren. (5)

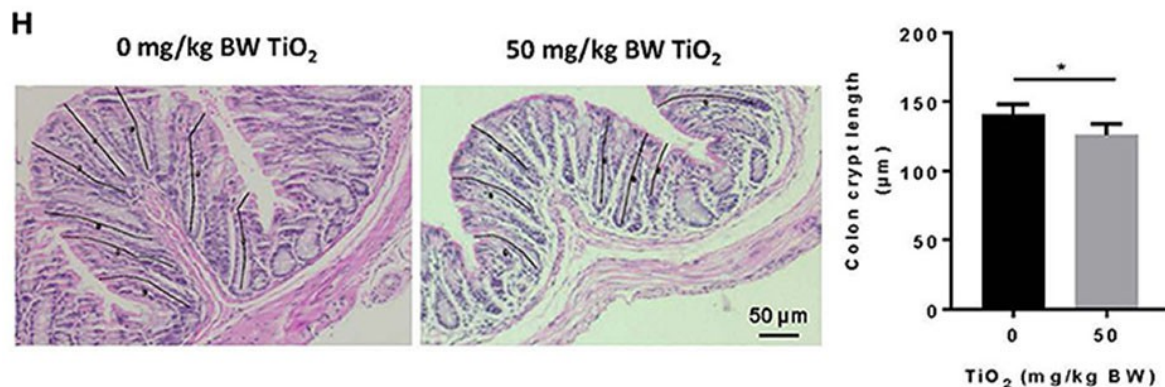
Die französische Regierung hat bereits reagiert und verbietet ab dem Jahr 2020 die Verwendung von Titandioxid in Lebensmitteln für mindestens ein Jahr. Ein französisches Forscherteam veröffentlichte am 20. Januar 2017 eine Studie des Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), bei der Ratten Titandioxid als Trinkwasser über 100 Tage verabreicht wurde. In Folge zeigten sich Effekte auf die Immunzellen der Peyer'schen Plaques, also dem Ort im Darm, an dem Immunantworten initiiert werden, durch eine herabregulierte Expression von T-Zellen, sowie Veränderungen der Darmschleimhaut zeigten. Zudem waren bestimmte Entzündungsparameter erhöht und eine mögliche tumorfördernde Wirkung wurde berichtet. (6)

Drei weitere Studien der letzten Jahre beweisen, dass die Darmdurchlässigkeit sich durch Titandioxid erhöht und die proinflammatorische Zytokinausschüttung ansteigt. Zudem kann eine Auswirkung auf die Ovarien des Menschen nicht ausgeschlossen werden und es wurde gezeigt, dass Titandioxid genotoxisches Potenzial hat, indem es die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies fördert. Diese stellen eine hochreaktive Verbindung dar und können in hoher Konzentration zu oxidativem Stress führen, weshalb sie mit verschiedensten Erkrankungen wie Krebs, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert worden sind. (7) (8) (9)

Das Bundesinstitut für Risikobewertung erkennt dennoch keine belastbaren wissenschaftlichen Argumente, die es rechtfertigen würden die Verwendung von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff zu verwenden. (10) Die Ergebnisse geben aber zu Denken.

Titandioxid schadet dem Mikrobiom unseres Darms

In der neuesten Studie der Universität von Sydney, erschienen am 14. Mai 2019 im Frontiers Journal, wurde Mäusen für mehrere Wochen Trinkwasser mit Titandioxidpartikeln verabreicht. Es zeigte sich, dass TiO_2 zwar nicht die Zusammensetzung der Darmflora beeinflusst, wohl aber die Aktivität der Bakterien und die Bildung eines bakteriellen Biofilms begünstigt wurde, vor allem von *E. coli* und *E. faecalis*. Dieser bakterielle Biofilm im Darm ist mit der Entstehung von entzündlichen Darmerkrankungen und Darmkrebs assoziiert. (1)



Die Länge der Kolonkrypten nimmt unter dem Einfluss von Titanoxidpartikeln ab (1)

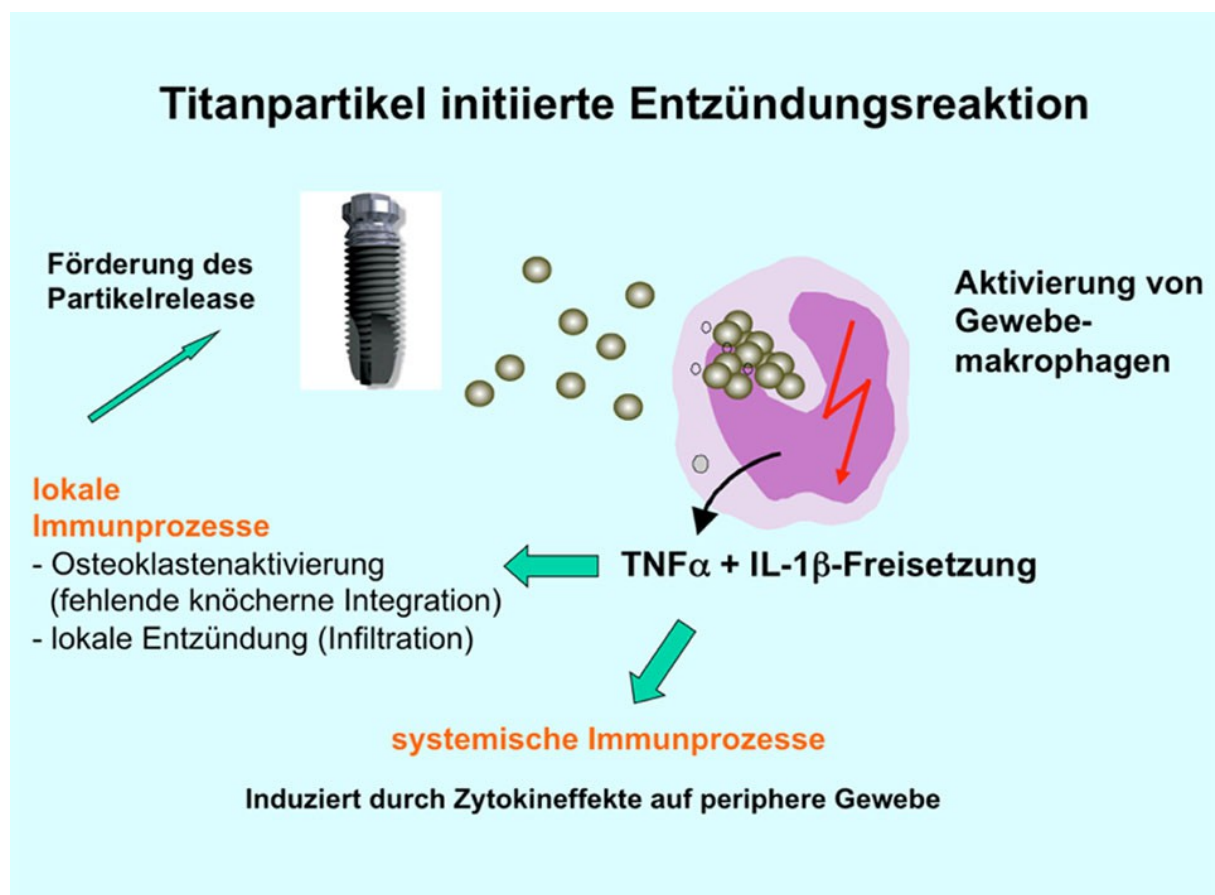
Des Weiteren verminderte sich die Länge der Darmkrypten, die Infiltration von CD8^+ T-Zellen und Makrophagen steigt an und es kam zu einer erhöhten Expression von inflammatorischen Zytokinen. Zusammenfassend führt Titandioxid zu einer erhöhten Entzündungsbereitschaft des Darmes.

In der Universität von Zürich, unter der Leitung von Prof. Gerhard Rogler, wird an den Auswirkungen von den Nanopartikeln auf die Darmschleimhaut geforscht. Erste Ergebnisse zeigen, dass vor allem Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn mit daraus resultierend gestörter Barriere der Darmschleimhaut durch Titanoxidpartikel deutlich erhöhte TiO_2 -Blutwerte aufweisen und die Aufnahme schubverstärkend wirken kann (11)

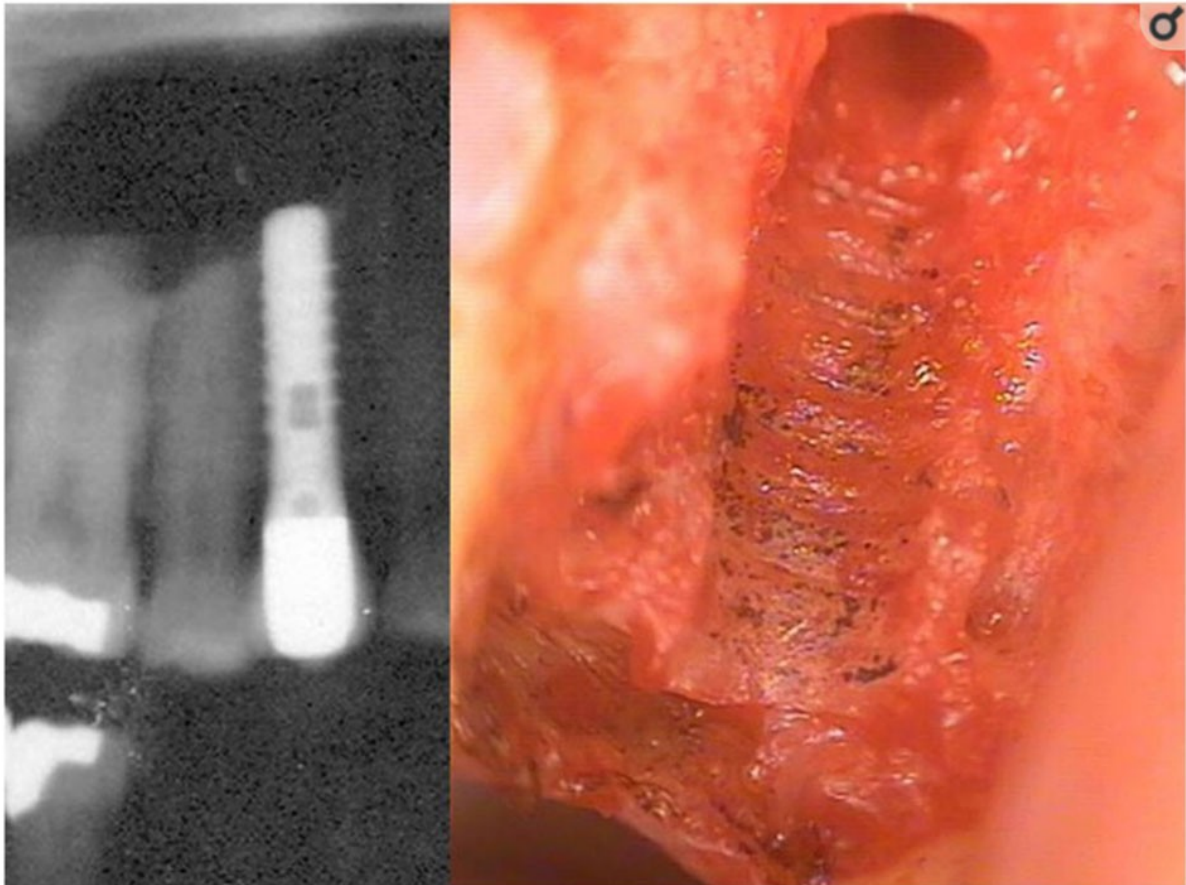
Es steht der Verdacht im Raum, dass auch Krankheiten wie Demenz, Asthma, Ekzeme und Autismus durch die Aufnahme von Titandioxidpartikeln ausgelöst werden können.

Welche Auswirkungen haben Titanimplantate auf unseren Organismus?

Es stellt sich nun die Frage, wie die zunehmende orale Einnahme von E171 und die steigende Exposition in der Umwelt die Entzündungsbereitschaft unseres Immunsystems auf Titanoxidpartikel, die eindeutig im umgebenden Weichgewebe und Knochen von Titanimplantaten gefunden werden, beeinflusst. Die passivierende Schutzschicht, die sich spontan auf der Titanoberfläche zusammen mit Sauerstoff bei der Exposition mit Luft bildet, gewährleistet einen Korrosionsschutz. Es zeigte sich jedoch in zahlreichen Studien, dass diese Titanoxidschicht gestört werden kann und sich unter physiologischen Bedingungen verändert. In Tierversuchen haben sich Titanbelastungen parenchymatöser Organe nach Hüft- oder Zahnimplantaten gezeigt. Die höchste Anreicherung fand sich in den regionalen Lymphknoten, in der Lunge und in der Milz, eine geringere in der Leber und Niere. (12)



Durch Überbelastung, physiologischen Mikrobewegungen des Implantates, bei der es zu einem fortwährenden Abscheren der Oxidschicht in das Gewebe kommt (Reibkorrosion) oder auch Erniedrigung des pHs in der Umgebung ausgelöst durch entzündliche Vorgänge, gelangen Titandioxidpartikel in das umgebende Gewebe. Durch die Attacke von Lipopolysacchariden kann der Oxidfilm zerstört werden und eine Freisetzung von Suboxiden, Ti³⁺ oder TiO⁺, in die Umgebung stattfinden. (11)



Auch durch die negativ geladenen Elektronen im Speichel und die positiv geladenen Metallionen der Titanoberfläche bei Exposition in die Mundhöhle kann ein Korrosionsprozess durch Ionenaustausch initiiert werden. (13) Wir müssen davon ausgehen, dass Titanimplantate im menschlichen Körper nicht absolut biokompatibel sind und somit zur Auslösung von Erkrankungen beitragen können. Dieses Wissen ist nicht neu, schon 1997 entstanden bei Ratten nach Injektion von Suspensionen aus Titanpulver bösartige Bindegewebstumoren und Lymphosarkome. (13)

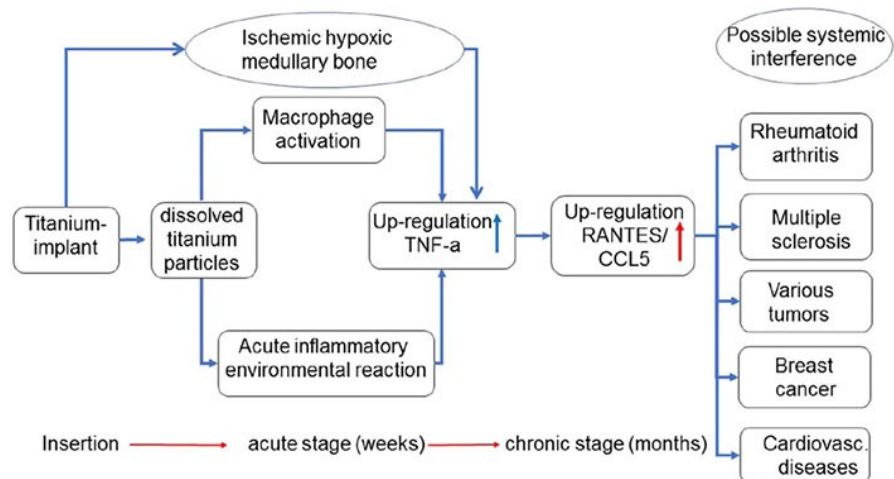
Gibt es Allergien auf den Werkstoff Titan?

Allergien gegen Titan kommen praktisch nicht vor, weshalb ein Lymphozytentransformationstest meist negativ ausfällt und die Schulmedizin den Werkstoff deshalb als das Material mit der besten biologischen Verträglichkeit einschätzt. Das ist jedoch eine sehr einseitige Betrachtungsweise. Es kommt zwar nur in seltenen Fällen zu einer allergischen Reaktion auf einen titanhaltigen Werkstoff und dann in der Regel eher auf Legierungsbestandteile oder Verunreinigungen, wie z.B. Aluminium, Nickel oder Vanadium. Reaktionen auf

Titanoxide gibt es aber sehr wohl, vor allem unter einer bestimmten genetischen Disposition und nicht allergischer, sondern entzündlicher Art.

Ein Titanstimulationstest kann die genetische Disposition über den Nachweis spezifischer Entzündungsbotsstoffe belegen. (14). Titanpartikel aktivieren Gewebemakrophagen, wodurch es zu einer erhöhten Ausschüttung von TNF-alpha und IL-1-β kommt. TNF-alpha hat eine Schlüsselrolle bei zahlreichen infektiösen und entzündlichen Erkrankungen. Osteoklasten werden aktiviert und können eine Periimplantitis, also einen Knochenabbau rund um das Implantat, fördern. (15)

Fig. 13 Cytokine pathways in the implant area during osseointegration from TNF-α to R/C overexpression with long-term, negative immune response, and effects



Im umliegenden Knochen sind die RANTES/CCL5-Werte um ein 30-faches erhöht. Die dadurch entstehende chronische, stille Entzündung (silent inflammation) kann zu Krankheitsbildern wie rheumatische Arthritis, Multiple Sklerose und weiteren systemisch-inflammatorischen Erkrankungen beitragen. (16)

Titanoxidpartikel verlangsamen ebenfalls signifikant das Zellwachstum und die Proliferationsrate von Gingivofibroblasten und Osteoblasten. Diese mesenchymalen Zellen, die bei der Synthese der extrazellulären Matrix des Bindegewebes beteiligt sind, zeigten eine inflammatorische Reaktion auf die Nanopartikel. (17)

Titanoxid aus Sicht der Toxikologie

Aus toxikologischer Sicht kann eine subtoxische Belastung von Titan und seinen Verbindungen medizinisch nur anhand der langfristigen Auswirkungen diagnostiziert werden. Subtoxisch bedeutet, dass eine substanziiell-toxische Belastung des Organismus meist deutlich unterhalb eines toxikologisch relevanten Grenzwertes liegt. Der Organismus erkennt den Stoff nicht als Giftstoff, da nur Minidosen zugeführt werden, das Immunsystem leitet keine Abwehrreaktion ein,

weshalb die Substanz über lange Zeit praktisch ungehindert deponiert werden kann, bis das Depot unter Umständen toxisch relevante Dosen erreicht.

Die Wirkungsmechanismen des Titanoxids ähneln vermutlich denen anderer Metalle. Dazu gehören die Hemmung der Enzymaktivität und somit des Stoffwechsels, vermehrte Bildung freier Radikale, Öffnung der Blut-Hirn-Schranke und entsprechende psycho-neuro-immunologische Wirkungen. (18) Aus der Toxikologie ist bekannt, dass Titandioxid ab einer individuell unterschiedlichen, kritischen Dosis zu entzündlichen und fibrotischen Veränderung führt und Metallionen (Nickel, Titan, Kadmium und wahrscheinlich auch Quecksilber) eine kanzerogene Aktivität besitzen. (13) Entzündungsmediatoren können labortechnisch verifiziert werden, chronisch-toxikologische Reaktionen jedoch oft nur im Nachhinein anhand des Krankheitsgeschehens, wie beispielsweise bei den Autoimmunerkrankungen rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose oder Morbus Parkinson.

All diese Erkenntnisse zeigen, dass wir nicht nur beim Einkauf von Lebensmitteln viel genauer hinsehen und den Schwerpunkt auf natürliche und biologisch verträgliche Nahrung legen sollten, sondern dass wir auch in der Zahnheilkunde biologisch verträgliche Materialien, wie beispielsweise Zirkondioxid, verwenden sollten, um den Organismus unserer Patienten nicht noch zusätzlich zu belasten.

Offen bleibt die Frage, wie sich der zunehmende Konsum von TiO_2 , dem wir heutzutage kaum noch auskommen, auf die Verträglichkeit von Titanimplantaten auswirkt. Dies können nur wissenschaftlich fundierte Langzeitstudien und die konsequente kritische Betrachtung der Verwendung von metallischen Werkstoffen in der Zahnmedizin vor allem bei chronisch und schwer erkrankten Patienten zeigen. Der sicherste Weg ist hier der konsequente Verzicht auf diese Materialien bei gleichzeitiger immunologischer und biologischer Stabilisierung unserer Patienten.

Dr. Rebekka Hueber

Literaturverzeichnis

1. Impact of the Food Additive Titanium Dioxide (E171) on Gut Microbiota-Host Interaction. Gabriela Pinget, Jian Tan et al. Stan. University of Sydney : s.n., May 14, 2019, Front. Nutr.

2. Focus online. [Online] https://www.focus.de/gesundheit/news/zusatzstoff-titandioxid-e171-zerstoert-darmflora-und-kann-darmkrebs-beguenstigen-farbstoff-auch-in-mozzarella-enthalten_id_10750495.html.

3. Nau media AG. [Online] <https://www.nau.ch/news/ausland/darmflora-nimmt-schaden-durch-den-lebensmittelzusatzstoff-e171-65525681>.

4. Risikobewertung, Bundesinstitut für. Sonnenschutzmittel: Zinkoxid als UV-Filter ist nach derzeitigem Kenntnisstand gesundheitlich unbedenklich. Stellungnahme Nr. 037/2010. [Online] Juni 18, 2010.

Link

5. Summary of Classification and Labelling of Titanium dioxide. <https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/100661>. [Online]

6. Foodgrade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, Coméra C, Gaultier E, Dupuy J, et al. s.l. : Scientific Reports.

7. Titanium dioxide nanoparticle ingestion alters nutrient absorption in an in vitro model of the small intestine. Guo Z, Martucci N, Moreno-Olivas F, Tako E and Mahler G (2017):. 5, s.l. : NanoImpact, 2017, pp. 70-82.

8. Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations. Heringa MB, Geraets L, van Eijkeren JCH, Vandebriel RJ, deJong W and Oomen AG. 10, s.l. : Nanotoxicology, 2016.

9. Titanium dioxide food additive (E 171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions. Proquin H, Rodriguez-Ibarra C, Moonen CG, Urrutia-Ortega IM, Briede JJ, de Kok TM, van Loveren H and Chirino Y. 32, s.l. : Mutagenesis, 2017, pp. 139-149.

10. Risikobewertung, Bundesinstitut für. Titandioxid – es besteht noch Forschungsbedarf. [Online] Mai 22, 2019. <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/titandioxid-es-besteht-noch-forschungsbedarf.pdf>.

11. Titanium dioxide nanoparticles exacerbate DSS-induced colitis: role of the NLRP3 inflammasome. Ruiz PA, Morón B, et al. Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Zurich, Zurich, Switzerland : s.n., Juli 2017, Gut.

12. Ysuharu Nakashima, M.D.†, Doo-Hoon Sun, M.D.†, et al. Signaling Pathways for Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6 Expression in Human Macrophages

Exposed to Titanium-Alloy Particulate Debris in Vitro. J Bone Joint Surg Am. 1999, Vol. 81, 5, pp. 603-15.

13. Marquardt H, Schäfer S. Lehrbuch der Toxikologie. Heidelberg/Berlin : Spektrum Akademischer Verlag, 1997.

14. Berlin, IMD Labor. Titan-Unverträglichkeitstest. [Online] https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/Diag_Info/210_Titanunvertraeglichkeit.pdf.

15. Safioti LM, Kotsakis GA, Pozhitkov AE, Chung WO, Daubert DM1. Increased Levels of Dissolved Titanium Are Associated With Peri-Implantitis – A Cross-Sectional Study. J Periodontol. 2017, 88.

16. Lechner J, Noumbissi S, von Baehr V. Titanium implants and silent inflammation in jawbone-a critical interplay of dissolved titanium particles and cytokines TNF- α and RANTES/CCL5 on overall health? EPMA. Juni 08, 2018, 9(3).

17. Sonja Sielker, Arndt Happe, Susanne Jung, Johannes Kleinheinz. Zytotoxischer Einfluss von Titanpartikel im μm -Bereich auf humane Osteoblasten und Gingivafibroblasten in vitro.

18. Graf, Karlheinz. Störfeld Zahn. München : Elsevier Verlag, 2010.

19. Bacterial biofilms in colorectal cancer initiation and progression. Li S, Konstantinov SR, Smits R, Peppelenbosch MP. 2017, Trends Mol Med., pp. 23:18-30.

Bildnachweis:

Titelbild (c) Svariophoto – stock.adobe.com