

Grip op afleiding humane risicogrenzen nanodeeltjes (luchtroute)

In het kader van onder meer REACH is er behoefte aan 'Derived No-Effect Levels' (DNELs). Dit zijn risicogrenzen die het beschermingsniveau aangeven waarboven mensen, bijvoorbeeld werknemers, niet mogen worden blootgesteld. Onderzoeker Pauluhn stelt in zijn [2011 artikel](#) een methode voor om deze risicogrenzen voor ingeademde, slecht oplosbare deeltjes af te leiden via een 'weight-of-evidence'-aanpak. Zes verschillende soorten van slecht-oplosbare nano- en submicron materialen zijn met elkaar vergeleken: ultrafijne en pigmentaire TiO₂, synthetisch ijzeroxide (Fe₃O₄, magnetiet), twee aluminium-oxyhydroxiden (AlOOH, boehmiet) met primaire isometrische deeltjes van ongeveer van 10 tot 40 nanometer, en ook een meerwandig koolstofnanobuisje (Multi Wall Carbon Nano Tube: MWCNT). De dichtheden van deze (geagglomererde) materialen varieerden van 0,1 g/cm³ (MWCNT) tot 5 g/cm³ (Fe₃O₄). Volgens de auteur levert deze analyse een sterk bewijs dat de pulmonale toxiciteit (aanhoudende ontsteking) afhankelijk is van het ingeademde volume van het materiaal op basis van de cumulatieve long dosis. Pauluhn stelt dat de toxiciteit in de longen (gekenmerkt door ontstekingscellen) pas optreedt bij een 10 maal hogere dosis als die nodig is om de macrofagen¹ te overbelasten. De vrij complexe redeneringen en berekeningen leiden tot de stelling dat een veilig niveau wordt bereikt zolang de massaconcentratie in lucht onder de 0,5 µL aan inhaleerbare deeltjes per m³ × agglomeratiedichtheid (g/L) blijft. Dit gemeenschappelijke kenmerk zou onafhankelijk zijn van de nano- of submicrometer-dimensies.

KIR-nano overweging: De gedachten van Pauluhn zijn interessant, maar het is de vraag of het meer grip biedt op het afleiden van inhalatoire risicogrenzen voor nanodeeltjes. Er is een aantal kanttekeningen te plaatsen bij zijn benadering:

1. de aanname dat alleen bij blootstellingen die leiden tot 'overload' er sprake zal zijn van toxiciteit in de vorm van ontstekingen, is niet onderbouwd. Sterker, het is bekend uit studies met diverse soorten deeltjes dat er nadelige effecten op het haarvaatstelsel kunnen optreden zonder dat er meetbare ontsteking is opgetreden in de longen.
2. in de praktijk zal het erg lastig zijn om de dichtheid van de aggregaten te meten of het volume van de deeltjes die in de longen achter blijven
3. Pauluhn pleit voor de volumetrische overbelasting van macrofagen. Hij heeft echter nog nooit macrofagen gevuld met Baytubes (MWCNT) kunnen aantonen, terwijl er wel ontstekingen optraden.
4. de conclusies van Pauluhn sporen niet met de resultaten uit een eerdere studie van dezelfde onderzoeker ([Ellinger-Ziegelbauer en Pauluhn, 2009](#)). Pauluhn onderzocht daarin de mate van ontstekingen in de longen na blootstelling aan nanodeeltjes. Te oordelen aan de massa die in de longen terecht komt, blijkt het materiaal sneller tot ontstekingen te leiden dan hij nu beweert.
5. de benadering van Pauluhn wordt niet gesteund in de wereld van de inhalatietoxicologie, waarbij onder andere Prof. Ken Donaldson, Prof. Oberdörster, Dr Lang Tran en Dr Dave Warheit zijn geconsulteerd.

Conclusie: De benadering van Pauluhn is mogelijk bruikbaar om de juiste doseringen te kiezen (zogenaamde 'range finding') in inhalatiestudies met nanomaterialen. Het afleiden van een 'theoretische' DNEL voor een nanomateriaal lijkt echter voorbarig en zal door een gebrek aan gegevens veelal ook niet mogelijk zijn.

¹ Dit celtype ruimt stof op in de longen, maar bij een bepaalde hoeveelheid stopt de cel met functioneren. Er is dan sprake van 'overload'.