

Voldoende stof tot discussie

Verslag van de bijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie (NVT) sectie arbeidstoxicologie en de Contact Groep Gezondheid en Chemie (CGC), 14 maart 2013

Teake Pal, klinisch arbeidsgeneeskundige NCvB: t.m.pal@amc.uva.nl

Frans Jongeneelen, arbeidstoxicoloog IndusTox Consult: frans.jongeneelen@industox.nl

Programma

- Jolanda Rijnkels
Kwestie van definitie. Waarom zijn stofdeeltjes voor bijvoorbeeld grenswaarden ingedeeld en hoe is dat gekomen?
- Roel Schins
De toxicokinetiek en toxicodynamiek van stofdeeltjes. Wat zijn stofspecifieke toxicologische mechanismen? Welke blootstellingsmaten zijn toxicologisch relevant?
- Paul Scheepers
Lessen van ultrafijn stof uit de buitenlucht-Hoe kan de kennis verkregen met onderzoek in de buitenlucht vertaald worden naar de arbeidssituatie?
- Hester Volten
iSPEX: meet fijn stof met je smartphone. Wat kunnen we zelf binnenkort meten met onze smartphone?

Inleiding

Inhalatoire blootstelling aan stof vormt een gezondheidsprobleem zowel in de arbeidssituatie als in het milieu.

Niet alleen effecten op long- en luchtwegen, maar ook systemische effecten worden in relatie gebracht met blootstelling aan stof. Welke fractie stof is verantwoordelijk voor de kritische gezondheidseffecten? Welke mechanismen liggen hieraan ten grondslag? Welke blootstellingsmaten zijn nu eigenlijk het meest relevant vanuit toxicologisch oogpunt?

Welke mogelijkheden dienen zich aan met recente ontwikkelingen op het gebied van meetmethoden?

Er is veel kennis verkregen met onderzoek naar de effecten van stofblootstelling in de buitenlucht. Wat betekent dit voor stofblootstelling op de werkplek?

Voor de sectie arbeidstoxicologie van de NVT vormden dit voldoende elementen om een programma samen te stellen dat voldoende stof tot nadenken en discussie zou geven.

Dat dit onderwerp leeft bleek uit de grote opkomst: bijna 100 deelnemers.

Een kwestie van definitie

In haar inleiding op het thema van deze middag, bouwde **Jolanda Rijnkels (Gezondheidsraad)** haar voordracht op rond (historische) ontwikkelingen met betrekking tot gehanteerde definities, indelingen en grenswaarden van stofdeeltjes. De term hinderlijk stof is bepaald niet eenduidig zo laat een vergelijking tussen in diverse landen gehanteerde definities zien. De criteria die de ACGIH noemt voor "Particles not otherwise specified"

bieden wellicht toch het meeste houvast. Het gaat dan om deeltjes waarvoor geen TLV bestaat, die slecht oplosbaar zijn, lage toxiciteit vertonen (anders dan effecten door "lung overload" mechanismen), geen asbest bevatten en niet kleiner zijn dan 100 nanometer.

Vanuit gezondheidskundig oogpunt en het meten van de stofblootstelling is de bekende indeling tussen inhaleerbare, thoracale en respirabele fractie van belang. Zij voert terug op het verschil in aerodynamische diameter tussen deze fracties en is bepalend voor de internationale afspraken die er zijn gemaakt over de eisen die aan meetinstrumenten voor monstername van stoffracties worden gesteld. Kijkend naar de toxiciteit van stofdeeltjes is bekend dat naarmate de deeltjes dieper in de luchtwegen terechtkomen en dus een kleinere aerodynamische diameter hebben, er al bij lagere blootstelling effecten optreden. Onder respirabel stof vallen in principe ook vezels. Die moeten dan langer zijn dan 5 µm, een diameter kleiner dan 3 µm hebben, en een lengte-diameter verhouding van meer dan 3:1. Nanodeeltjes (natuurlijk, process-generated, engineered, <100 nm) behoren in principe tot de respirabele stoffractie. Deze kennis hoort zich te weerspiegelen in te hanteren grenswaarden. Het historisch overzicht van in de diverse landen gehanteerde grenswaarden voor "hinderlijk stof" laat zowel voor inhaleerbaar als respirabel stof duidelijke dalingen zien. In 2012 heeft bijvoorbeeld de DFG in Duitsland geadviseerd om voor respirabel stof een MAK van 0,3 mg/m³ en voor inhaleerbaar stof 4 mg/m³ te hanteren. In een recent position paper van het Institute of Medicine (IOM) stelt men dat in het Verenigd Koninkrijk gehanteerde grenswaarden voor inhaleerbaar als respirabel stof als onveilig moeten worden gezien en beneden de 5 mg/m³ respectievelijk 1 mg/m³ zouden moeten liggen. De hoop is dat dit door de Health and Safety Executive (HSE) zal worden overgenomen. De vraag is echter of deze lagere waarden voor respirabel stof wel voldoende bescherming bieden bij deeltjes in het nanobereik (< 100nm) en of dit consequenties zou moeten hebben voor een verdere onderverdeling van de deeltjesfracties en de hierop toegesneden meetmethodieken.

Toxicokinetiek en toxicodynamiek van stofdeeltjes

Roel Schins (IUF-Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Düsseldorf) begon zijn presentatie door te wijzen op het verschil in concentratie bij het optreden van de effecten op de longen (pneumoconiose, COPD, longkanker) door beroepsmatige stofblootstelling en

bij effecten die worden toegeschreven aan stofblootstelling in de buitenlucht zoals exacerbatie van astma en COPD, hart-vaatziekten, kanker en mogelijk ook diabetes en neurodegeneratieve ziekten.

In het eerste geval hebben we het over de orde van grootte van mg/m^3 en bij de effecten door de buitenlucht gaat het om de orde van grootte van enkele tientallen $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

De aanwezigheid van gevoelige groepen in de algemene populatie naast duur van de blootstelling zullen een rol spelen bij de verklaring van dit verschil, maar sommige effecten zijn bij beroepsmatige blootstelling ook nog onvoldoende bestudeerd en zouden wellicht gevoeliger eindpunten kunnen zijn dat de nu al bekende.

Zoals bekend wordt de plaats van depositie van stofdeeltjes in de luchtwegen bepaald door de deeltjesgrootte. Naarmate de deeltjes kleiner zijn komen ze dieper in de luchtwegen.

Wat men zich wellicht niet altijd realiseert is, dat deeltjes kleiner dan 0, $1\mu\text{m}$ niet alleen in de alveoli terecht komen, maar ook een duidelijk toegenomen depositie in de neus vertonen.

Bepalend voor het al dan niet optreden van een effect is allereerst de klaringfunctie van het trilhaarepithel in de luchtwegen en van de alveolaire macrofagen.

Een bekend voorbeeld is het experimenteel onderzoek naar kristallijn silica ofwel kwarts. Daarvan weten we dat het fibrose, emfyseem en kanker kan veroorzaken. Aan al deze effecten ligt chronische ontsteking ten grondslag als onderliggend mechanisme. De alveolaire regio is het meest gevoelig voor het op gang brengen van deze reactie doordat de stofdeeltjes een interactie aangaan met alveolaire macrofagen en, naarmate de blootstelling hoger is, ook in meerdere mate de alveolaire epitheelcellen. Zowel kwartsdeeltjes als de longcellen genereren reactieve zuurstof radicalen (ROS), die de intracellulaire ontstekingsregulator NF κ B -een eiwitcomplex dat de transcriptie van DNA controleert- kunnen activeren. Dit mechanisme zorgt op haar beurt zorgt voor het vrijkomen van signaalstoffen (chemokinen, cytokinen), die ontstekingscellen aantrekken.

De ROS productie neemt dan nog meer toe en kan uiteindelijk leiden tot celschade en proliferatie. Er kan een zichzelf versterkende kringloop ontstaan zeker bij geringe oplosbaarheid en toegenomen biopersistentie van de stofdeeltjes. Beide factoren zijn geassocieerd met carcinogeniteit. De mutageniteit van stofdeeltjes is ook geassocieerd met de ernst en persistentie van de ontsteking. Zij is vooral bepalend voor de secundaire genotoxiciteit, maar van sommige reactieve stofdeeltjes zoals kristallijn silica en asbest is een primaire genotoxiciteit niet uit te sluiten. Voor secundaire genotoxiciteit bestaat een drempelwaarde.

Het totale oppervlak van de deeltjes samen met de reactiviteit van het oppervlak blijkt het sterkst gecorreleerd te zijn met de mate van inflammatie. Dit heeft consequenties voor de wijze van dosimetrie.

De toxiciteit van fijnstof in de buitenlucht, gemeten met behulp van ontstekings-indicatoren, is omgevingsafhankelijk zo blijkt uit experimenteel onderzoek. Deze verschillen in toxiciteit zijn terug te voeren op verschillen in chemische samenstelling.

Er werd nog even gewezen op effecten buiten de longen

(centrale zenuwstelsel, lever, nieren, hart-en bloedvaten) door mogelijke opname van ultrafijne deeltjes via de longen, neus, huid, maag-darmstelsel, maar dit kon nu niet verder worden uitgewerkt.

Samenvattend staat oxidatieve stress aan de basis van het optreden van effecten door blootstelling aan stofdeeltjes, bepalen deeltjeseigenschappen (oppervlakte reactiviteit, oplosbaarheid, biopersistentie) de sterkte en persistentie van de ontstekingsreactie die de oxidatieve stress doet toenemen. Dosimetrie zal zich naast het meten van de massa concentratie meer moeten richten op het meten van het totale oppervlak, de oppervlakte reactiviteit en het aantal deeltjes.

Lessen van ultrafijn stof uit de buitenlucht - Kan de kennis verkregen met onderzoek in de buitenlucht vertaald worden naar de arbeidssituatie?

Paul Scheepers (UMC St Radboud) had een lastige taak. Als toxicoloog besprak hij de epidemiologische kennis van de gezondheidseffecten van fijnstof in de buitenlucht. Het was een poging om de kennis van de gezondheidsuitkomsten van blootstelling van de bevolking aan stof in de buitenlucht naar de arbeidssituatie te vertalen: een niet zo gemakkelijke opgave.

Hij begon met duidelijk te maken dat in de buitenlucht andere stoffracties worden gemeten dan op de werkplek.

In de buitenlucht wordt fijnstof gravimetisch gemeten, veelal als PM10 en soms als PM2.5. PM10 is anders gedefinieerd dan de thoracale fractie die in de werksituatie wordt gebruikt.

Er is een verschil in de bijdrage van deeltjes groter dan $10\mu\text{m}$ (in de staart van de curve). In het spraakgebruik wordt dit verschil niet gemaakt want er wordt meestal gesproken over deeltjes kleiner dan $10\mu\text{m}$. Inhaleerbaar stof is veel grover dan stof dat wordt gerekend tot de PM10 fractie en respirabel stof is weer grover dan stof dat behoort tot de PM2.5 fractie. Ook de relatie met bronnen van deeltjesvormige luchtverontreiniging en de relatie met werkingsmechanismen maakt het niet eenvoudig relevante stoffracties te benoemen.

De epidemiologie heeft veel bijgedragen aan de kennis van de effecten van fijnstof door de analyse van sterfte door vooral het ontstaan van luchtwegaandoeningen in de tijd te onderzoeken in relatie tot mogelijk veroorzakende factoren (tijdserie analyses). Door deze analyses werden gezondheidseffecten van fijnstof herkend bij veel lagere concentraties dan tot dan toe bekend was. In eerste instantie waren dit met name effecten op de luchtwegen, maar daar zijn later cardiovasculaire en neurologische effecten bij gekomen.

De blootstellings-respons relatie van PM10 en respiratoire mortaliteit en de blootstellings-respons relatie van PM10 en cardiovasculaire mortaliteit laten geen drempelwaarde zien.

Er zijn twee theorieën die de toxiciteit van fijnstof op de gezondheid verklaren: de interactie van het deeltjesoppervlak met de weefsels en de interactie met organische verbindingen die zijn geadsorbeerd aan dit oppervlak en die chemisch reactief zijn. Beide geven aanleiding tot het ontstaan van reactieve zuurstof species en spelen een rol bij de cascade die leidt tot inflammatie. Er werden resultaten gepresenteerd van

interventiestudies die illustreren dat blootstelling aan fijnstof in het lage concentratiebereik een gezondheidsrisico kan opleveren, vooral voor gevoelige subgroepen.

Tot slot werd aan het gehoor de volgende lessen meegegeven voor de beoordeling van het risico van stof op de werkplek:

- Omdat er geen no-effect drempel van fijnstof vastgesteld is, zou ook een beroepsblootstelling aan fijnstof onder de 1 mg/m^3 al een verhoogd gezondheidsrisico kunnen geven bij gevoelige subgroepen.
- Werknemers met cardiovasculaire geschiedenis vormen mogelijk een risicogroep voor fijnstof blootstelling. Hartritme stoornissen van werknemers kunnen in verband worden gebracht met blootstelling aan stof op het werk.
- Een historie van beroepsblootstelling aan stof zou ook de gevoeligheid voor stof in de buitenlucht kunnen beïnvloeden.
- De huidige afspraken over te meten stoffracties zijn niet goed geharmoniseerd en ze zijn bovendien niet goed afgestemd op de huidige kennis over het werkingsmechanisme van deeltjes.

iSPEX: meet fijn stof met je smartphone. Wat kunnen we zelf binnenkort meten met onze smartphone?

Hester Volten (RIVM) maakte duidelijk dat fijnstof niet alleen de levensduurverwachting verkort, maar ook economische effecten heeft (denk aan vulkanisch stof en de luchtvaart) en fijnstof kan het klimaat beïnvloeden. Stofmetingen zijn dus om meerdere redenen nodig. Er is nu een nieuwe manier van stof meten in ontwikkeling: met de iPhone. Steeds meer mensen hebben een dergelijke smartphone met camera, internetverbinding, GPS en veel rekenkracht bij zich. Door een opzetstukje voor de lens van de iPhone te klikken verander je deze in een instrument om stof in onze atmosfeer te meten: de iSPEX. Met iSPEX worden de eigenschappen van het fijnstof in de atmosfeer niet direct gemeten. De eigenschappen van de stofdeeltjes worden bepaald aan de hand van metingen van zonlicht dat in de atmosfeer wordt verstrooid: zonlicht is zo goed als ongepolariseerd en het heeft geen voorkeursrichting. Zo'n voorkeursrichting ontstaat pas wanneer bijvoorbeeld het zonlicht de hoek om gaat als het een stofdeeltje of molecuul tegenkomt dat het verstrooit. Door het spectrum en de polarisatie van het verstrooide zonlicht voor verschillende verstrooiingshoeken te meten, kan de hoeveelheid stof, de grootteverdeling van het stof en het soort stof worden bepaald. Een iSPEX meting wordt gedaan door de telefoon te richten op meerdere stukken blauwe lucht.

Aan het begin van de zomer in 2013 wordt een dag stofmeetdag georganiseerd. De telefoon heeft sensors die meten waar iSPEX naar kijkt en heeft een GPS voor locatiebepaling. Als nu vele personen op een zelfde tijdstip deze meting doen, worden de metingen verzameld en geïnterpreteerd. Door deze gegevens te vergelijken met de metingen van vaste meetstations zal manier zal een beter inzicht in de mogelijkheden van deze stofmeting worden verkregen.

Voor de meting is een blauwe hemel nodig, dus vooralsnog

kunnen alleen buitenshuis met dit instrument metingen gedaan worden. Een vergelijking met meetgegevens van het nationale meetnet, zal meer inzicht geven in de praktische betekenis van de iSPEX meting. Vooralsnog is het een hebbedingetje, een gadget, maar wel een met heel aardige potentiële mogelijkheden (zie meer op www.ispex.nl).

Tot slot

De bijeenkomst was bijzonder levendig. Regelmatig werd al tijdens de presentatie om nadere toelichting gevraagd. In de discussie kwamen vele onderwerpen aan de orde. Wat is nu de beste manier om dieselloot te meten op de werkplek?

Is depositie van stof bij gevoelige groepen anders? Hoe wordt weerstand van mensen meegenomen? Hoe is de relatie tussen geneesmiddelgebruik voor astma en COPD en de depositie respectievelijk effecten van stof? Hoe juist is de EU-definitie van nanodeeltjes vanuit gezondheidskundig oogpunt?

De vele vragen illustreerden niet alleen de diversiteit van het gehoor maar vooral dat het bepaald niet om een "stoffig" onderwerp ging.