



Inhalatie- toxicologie:

Inhalatietoxicologie: Gerust ademen

Gerust

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar door prof. dr. F.R. Cassee | 2 april 2013*

ademen

Inhalatie- toxicologie: Gerust ademhalen

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Inhalatietoxicologie aan het Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht door prof. dr. F.R. Cassee.

Bilthoven, 2 april 2013



Universiteit Utrecht

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte toehoorders, beste familie, vrienden en collega's

Inhalatietoxicologie is de discipline die zich bezig houdt met het bestuderen van nadelige effecten van ingeademde stoffen op het lichaam. Ademen moeten we allemaal. Bewust, maar veelal onbewust, ademen we stoffen in die geen nuttige functie in ons lichaam hebben. Sterker nog, ze kunnen leiden tot schade.

Ik wil u in mijn betoog een schets geven van de wijze waarop inhalatietoxicologie heeft bijgedragen aan de bescherming van onze gezondheid. Daarbij zal ik ingaan op de kloof tussen epidemiologie en toxicologie die gelukkig steeds meer wordt overbrugd.

We komen vanuit een tijdperk waar het accent lag op stoffen die als nevenproduct vrijkomen in de buitenlucht. Dit noemen we dan luchtverontreiniging waaraan we onbedoeld worden blootgesteld. De oorsprong van de inhalatietoxicologie lag echter bij blootstelling op de arbeidsplek die leidde tot longklachten. Decennia lang was de aandacht vooral gericht op blootstelling aan kwarts, asbest en steenkoolstof. Na enkele in het oog springende periodes van vervuilde lucht, vooral in de jaren vijftig van vorige eeuw, werd duidelijk dat ook de buitenlucht stoffen bevat die hinder of gezondheidsschade kunnen veroorzaken. De vervuilde lucht werd "smog" genoemd. Al snel werd duidelijk dat behalve niet nader gedefinieerde stofdeeltjes enkele gassen een belangrijke rol speelden: ozon, zwaveloxides en stikstofoxides. Pas sinds de jaren negentig zien we het accent verschuiven naar fijn stof. Meer recent is gebleken dat schadelijke effecten van ingeademd fijn stof zich niet beperken tot de luchtwegen en de longen: we meten nu ook effecten in het bloed en op het hart. De laatste jaren is vastgesteld dat geïnhaleerde stoffen ook ons zenuwstelsel kunnen aantasten. Het gaat vaak om complexe mengsels waarbij de toxicologie als taak heeft om de meest schadelijke bestanddelen op te sporen.

Momenteel staat de nanotechnologie in het brandpunt van de belangstelling. Het gaat hier om deeltjes en vezels die bewust op nanometerschaal worden gemaakt en gemodificeerd bijvoorbeeld voor verbetering van de werking van consumentenproducten of medicijnen. De centrale vraag is: welke dosismaat is geschikt om met bestaande gegevens over chemische stoffen voorspellingen te kunnen doen over de schadelijke effecten van nanomaterialen met geen of hooguit een minimum aan dierexperimenteel onderzoek. De leerstoel inhalatietoxicologie richt zich op de toxicologie van deeltjes en vezels aanwezig in de lucht. Het gaat daarbij niet alleen om de aard van de effecten maar ook dat we weten wat het werkingsmechanisme is, waardoor de schade tot stand komt. Daarbij onderscheid ik voor de leerstoel vier aandachtsgebieden: luchtverontreiniging, nanotechnologie, toxicokinetiek en alternatieven voor dierproeven.

Wat zijn de pijlers van inhalatietoxicologie? Die kan ik samenvatten als kennis over de fysische karakteristieken en chemische samenstelling van stoffen in de lucht.

Dit houdt in dat we nauwkeurig moeten meten wat er aan stoffen in de lucht zit;

1. de biologie van het ademhalingsstelsel; weten hoe het systeem functioneert, welke celtypen er aanwezig zijn en welke functie die hebben en welke mechanismen er zijn om te zorgen dat de homeostase intact blijft;
2. de relaties tussen de stoffen in de lucht en de mate waarin deze in contact komen met ons lichaam, en de wijze waarin ons lichaam deze stoffen verwerkt
3. en hoe dit laatste kan leiden tot schade, ziekten en herstel.

In mijn betoog komen deze pijlers alle aan bod.

Luchtverontreiniging

Al eeuwen weten we dat er stoffen in de lucht aanwezig zijn die niet goed zijn voor de gezondheid. Periodes met smog, een mengsel van mist en allerlei op zijn minst irriterende stoffen hebben ons veel geleerd. Reeds in de 13e eeuw was er zorg over de effecten van het stoken van kolen en de stank die dat met zich meebracht. De koningin van Engeland verhuisde er zelfs voor van Londen naar Nottingham. Het was John Evelyn die in 1661 een pamflet gericht aan de koningin en het parlement schreef met de titel: *Fumifugium – Ofte wel, en ik citeer, “The inconveniencie of the aer and smoak of London dissipated together with some remedies”*. Een duidelijke constatering van het feit dat rook niet gezond is. Toen al met aanbevelingen voor acties van de kant van de overheid.

Er zijn tal van voorvallen in de vorige eeuw beschreven. Bijvoorbeeld een situatie in december 1930 waarbij bij volledige windstilte in de Maasvallei in België tientallen mensen stierven en vele honderden ziek werden als gevolg van de vieze lucht. Ook in de Verenigde Staten werd de lucht in de steden steeds vuiler. Windstilte in Donora, Pennsylvania, in oktober 1948 zorgde er voor dat binnen een paar dagen bijna één derde van de bevolking ziek werd. De oorzaak werd uiteindelijk gezocht en gevonden in de uitstoot van vooral zwaveldioxide en waterstoffluoride bij de metaalindustrie. In 2002 werd hierover nog verhaald in een boeiend boek *“When Smoke Ran Like Water”* van Devra Davis.

Het bekendste voorbeeld is de Great Smog of Big Smoke in december 1952 in Londen. De combinatie van een hogedrukgebied, koud weer, windstilte en de rook door het stoken van steenkool zorgde gedurende een paar dagen voor zeer hoge niveaus van luchtverontreiniging. In combinatie met mist kon je geen hand voor ogen meer zien. Naar schatting zijn er toen circa 12000 mensen voortijdig overleden terwijl 100.000 anderen duidelijke luchtweg- en longklachten hadden inclusief obstructies en infecties. Vreemd genoeg was de bevolking er erg gelaten onder: smog trad immers wel vaker op. Mogelijk was dat ook de reden dat er tien jaar later, in december 1962, wederom een dergelijk smogperiode optrad met ruim 300 extra doden. Een zekere desinteresse en onwetendheid.

Toch was dit de aanleiding om na te gaan wat nou de oorzaak was van deze vorm van luchtverontreiniging en wat de relatie was tussen deze smog en de gezondheidseffecten. Al snel wees men naar hoge zwavelgehalten in de kolen maar ook, toen al, naar de uitstoot van dieselmotoren: elektrische trams werden in hoog tempo vervangen door bussen met dieselmotoren. Zouden we nu toch wel anders over adviseren! Terugkijkend op de genoemde casussen kun je vaststellen dat de mens een zeer belangrijke factor is maar tegelijkertijd ook de natuur. Want in alle gevallen was er sprake van windstilte en lage temperaturen waardoor de menglaag smal was en dicht bij de grond bleef. Met andere woorden, de luchtverontreiniging werd niet snel verdund en verdunning is een methode om de schadelijke gevolgen te verminderen. Dit betekent echter niet dat menselijk handelen de genoemde problemen niet hadden kunnen voorkomen, maar men wist aanvankelijk gewoon niet eens hoe je stoffen in de lucht kon meten en de toxiciteit kon vaststellen.

Hier ligt derhalve een belangrijke taak voor de inhalatietoxicologie: wat is het in de lucht waardoor men ziek wordt of zelfs doodgaat? Het vakgebied richt zich op het ondergecontroleerde omstandigheden bestuderen van de werking van stoffen op ons ademhalingsstelsel. Om dit te kunnen doen is, naast biologische kennis, ook gedegen kennis van het gedrag van gassen, dampen, deeltjes, en vezels in lucht essentieel. Dit maakt het ook tot een zeer speciale vorm van toxicologie, waarbij ik zeker het werk van de zwaar ondergewaardeerde Mary Amdur in de tweede helft van de vorige eeuw wil benadrukken. Vooral door haar werk weten we nu veel over de nadelige effecten van zure lucht en lood in benzine. Inhalatietoxicologie combineert kennis van ondermeer fysica, chemie, techniek, wiskunde en biologie om te kunnen begrijpen hoe de relaties liggen tussen een externe concentratie, de interne blootstelling en schadelijke effecten van een agens. Om studies in het laboratorium te kunnen uitvoeren is voor inhalatietoxicologie een aanzienlijke kennis nodig om gecontroleerd een hoeveelheid van een stof in de lucht aan te bieden aan cellen, geïsoleerde weefsels, proefdieren of vrijwilligers. Dit vraagt om samenwerking tussen genoemde vakgebieden. En hoewel er binnen het RIVM veel kennis is, ben ik blij dat we de relatie met de universiteit van Utrecht hebben kunnen versterken met deze leerstoel. Samenwerking wordt nu nog meer vanzelfsprekend.

Luchtverontreiniging wordt gekarakteriseerd door gassen en deeltjes die doorgaans als gevolg van menselijk handelen in de lucht zijn gekomen. Er zijn ook processen waarbij stoffen vrij komen terwijl de mens daar geen invloed op heeft. Denk maar aan Sahara stof of vulkaanuitbarstingen op IJsland in maart en april 2010. Voor een aantal stoffen zijn normen opgesteld. In veel gevallen blijkt uit epidemiologisch onderzoek dat er geen drempelwaarde is af te leiden waaronder in de bevolking geen negatief effect op de

gezondheid wordt aangetoond. De trend is dat de lucht steeds schoner wordt. De laatste jaren is in de media relatief veel aandacht geweest voor fijn stof. De belangrijkste reden was dat op een groot aantal plaatsen in Nederland de Europese normen werden overschreden. Fijn stof is een complex mengsel van deeltjes afkomstig van een groot aantal bronnen van emissies. Fijn stof van verbrandingsprocessen, er wordt vooral gewezen op dieselmotoren, lijkt hieraan een grote bijdrage te leveren. Ook zeezout, opwaaiend bodemstof of zelfs virussen maken onderdeel uit van fijn stof. Het is aardig om dan te lezen dat in het eerder genoemde werk van John Evelyn al sprake was van meer en minder schadelijke bronnen van emissies: het pamflet suggereert namelijk dat het verbranden van hout minder schadelijk voor de longen zou zijn dan de emissies van kalkbranderijen en het bierbrouwerijen en beveelt aan om een deze vervuulende industrieën van Londen naar buiten de hoofdstad te verplaatsen. Ik denk dat we daar tegenwoordig toch iets anders tegenaan kijken, al is het maar omdat er maatregelen zijn genomen om industriële emissies sterk terug te brengen, althans in Nederland. U kent ongetwijfeld de recente beelden van een vervuild Beijing.

Voor een kosteneffectief beleid is de overheid er bij gebaat inzicht te hebben in welke componenten, in welke mate, welk soort gezondheidsproblemen veroorzaken. Zeker in deze tijd van economische tegenspoed moet elke euro zo goed mogelijk worden besteed. De epidemiologische studies leveren de aanwijzingen voor relaties tussen de stoffen in de lucht en de nadelige effecten op onze gezondheid. Men is veelal door gebrek aan grote hoeveelheden data en de reeks onbekende variabelen niet in staat om vast te stellen welke stoffen er werkelijk toe doen. Hier kan de inhalatietoxicologie meer inzicht verschaffen: causaliteit en plausibiliteit zijn de sleutelwoorden.

Toxicologisch en epidemiologisch onderzoek zijn de afgelopen jaren sterk gericht geweest op roet afkomstig van wegverkeer. Mede hierdoor heeft de Nederlandse overheid sterk ingezet op het reduceren van roet afkomstig uit de uitlaat of het terugdringen van lokale hoge concentraties van luchtvervuilende stoffen. Dat uit zich onder andere in het instellen van milieuzones en subsidies bij personenautos en vrachtwagens uitgerust met een katalysator en een roetfilter. De vervolgvraag is helder: wat er nu nog uit de uitlaat komt, is dat dan aanzienlijk minder schadelijk? En, moeten we ons op basis van de epidemiologische studies, die een verband leggen tussen de afstand tot drukke verkeerssituaties en gezondheidsklachten, nog zorgen maken over andere emissies van verkeer? De komende jaren zal daarom ook vanuit de leerstoel inhalatietoxicologie de invloed op onze gezondheid van slijtage-emissies zoals die van remmen, banden, wegdek worden onderzocht. Dit onderzoek, waar vooral het Ministerie van Infrastructuur en Milieu sterke behoefte aan heeft, wordt uitgevoerd in samenwerking met nationale en internationale partners.

Daarnaast zal volop aandacht worden besteed aan het ontwikkelen van een meer universele indicator voor schadelijkheid van de luchtverontreiniging waarmee het IRAS en het RIVM via onder andere promovendiprojecten samenwerken. Want voor fijn stof weten we dat de totale hoeveelheid in de lucht niet de beste voorspeller is voor ziekte en sterfte. Het meten van de oxiderende capaciteit, oxidatief potentieel of reactieve zuurstofmoleculen lijken hierbij een veelbelovende, geïntegreerde maat met een betere koppeling met effecten op het biologische systeem. De antioxidanten vitamine C en E in onze longen kunnen een zeker mate van bescherming bieden, maar dit beschermingsmechanisme kan verzadigd raken bij hoge of chronische blootstellingen. Als gevolg daarvan zal oxidatieve stress optreden. Dit kan dan weer leiden tot een reeks schadelijke effecten zoals ontstekingen in de longen, verergering van astma, ongewenst hoge kans op bloedstolsels of zelfs een slechter functionerend hart. Ook wordt oxidatieve stress in verband gebracht met het optreden van kanker.

Nanotechnologie

Wereldwijd is er bijzonder veel aandacht voor de mogelijke risico's van producten die via nanotechnologie worden gemaakt: nanomaterialen. Maar waar hebben we het dan over? Veel experts hebben zich gebogen over de definitie van nanomaterialen die de Europese commissie ruim een jaar geleden heeft gepubliceerd. We spreken over nanomaterialen als het gaat om overwegend slecht oplosbare deeltjes waarvan ten minste in één dimensie de afmeting onder de 100 nanometer ligt. Een nanometer is één miljoenste van een millimeter en daarmee met het blote oog niet zichtbaar. Hiermee is nog geen eenduidig onderscheid aangebracht met het eerder genoemde fijn stof. Een andere specificatie is dat deze nanodeeltjes vanwege speciale eigenschappen bewust worden gemaakt. Het is dus geen bij- of restproduct maar het wordt met specifieke doeleinden gemaakt. Titaniumdioxide en zinkoxide deeltjes zijn klassieke voorbeelden die in zonnebrandproducten worden verwerkt omdat ze het UV licht absorberen. Kreeg je daar vroeger bij gebruik een witte uitslag van op je huid, tegenwoordig is daar geen sprake meer van omdat de deeltjes vanwege hun nog kleinere afmetingen transparant zijn. Het sterk toegenomen relatieve oppervlak, een ander kenmerk van een nanomateriaal, resulteert ook in een grote UV absorptiecapaciteit. We hebben het dan wel over opname van energie, energie die kan leiden tot de vorming van reactieve stoffen. Om dit te voorkomen worden de deeltjes voorzien van een coating en worden antioxidanten aan zonnebrandcrème toegevoegd. Omdat deze nanodeeltjes zo klein zijn dringen ze waarschijnlijk gemakkelijk het lichaam binnen. Hoewel de kans dat ze door de intacte huid heengaagt zeer klein is, lijkt er toch nog veel onbekend over de gevolgen van regelmatige blootstelling. Dat geldt dus niet alleen voor nanodeeltjes in zonnebrandcrème of spuitbussen, maar voor alle nanomaterialen, en dus ook voor de nanodeeltjes die je kunt inademen. Vaak is echter onbekend of een product nanodeeltjes bevat. Met onze meetapparatuur bepalen we dan of dit het geval is.

Nou is het niet zo dat er met de opkomst van nanotechnologie een compleet nieuw probleem is gecreëerd, want zolang de mens bestaat is er al blootstelling aan nanodeeltjes. Echter, nanodeeltjes die nu op steeds grotere schaal (!) worden gemaakt, hebben speciale

eigenschappen en de vraag is of dit hun toxiciteit aanzienlijk veranderd. Zo weten we dat goud zeer slecht reageert met andere stoffen en al helemaal niet als 'toxisch' bekend staat. Het is dan ook des te opvallender dat gouddeeltjes van enkele nanometers wel reactief zijn en schade aan biologische systemen kunnen veroorzaken. Waarschijnlijk speelt het feit dat de nanogouddeeltjes door membranen dringen hierbij een grote rol. Verder zijn de nanodeeltjes wellicht te groot om door enzymen te worden aangepakt en te klein om door onze afweercellen te worden herkend als lichaamsvreemd deeltje. Ook speelt dat wat op het oppervlak van een deeltjes zit uiteindelijk een cruciale rol bij de toxiciteit. Tegelijk zijn vooral vanuit bijvoorbeeld de medische hoek hele goede toepassingen bedacht voor dit soort deeltjes. Het is dan zoeken naar de balans tussen voor- en nadelen.

Hoe anders is het met de koolstofnanobuisjes. Dit zijn vezels van enkele nanometers in doorsnede maar wel relatief lang, tientallen micrometers is geen uitzondering. Deze vezels zijn erg licht en kunnen ondanks hun lengte toch vrij eenvoudig diep de longen binnendringen. Vervolgens worden ze wel herkend door de macrofagen, de stofzuigercellen in de longen. Maar wat blijkt, deze cellen proberen de vezels wel op te eten, maar net als wanneer uzelf probeert een stuk gedroogde spaghetti overdwars of in de lengte in zijn geheel in uw mond te stoppen: de vezel is te groot. Dat wil zeggen, alleen als de vezel een sterke mate van starheid vertoont. Zou het koolstofnanobuisje zich gemakkelijk laat oprollen of breken, denk wederom aan spaghetti, dan is er geen probleem. Het is in dit geval echter de discipline Particle and Fibre Toxicology, en in het bijzonder het werk van collega Ken Donaldson van de Universiteit van Edinburgh, waardoor al in een heel vroeg stadium de mogelijke gevaren werden gesignaleerd: sommige nanovezels zouden, net als asbest, wel eens mesothelioomkanker kunnen veroorzaken. Er lijkt zelfs een wetmatigheid te kunnen worden afgeleid waarbij de vezels een zeker lengte moeten hebben zodat ze niet meer in een macrofaag passen, dun genoeg zijn om lang in de lucht te blijven zweven, recht en star zijn en ook nog eens zeer slecht oplosbaar zijn. Niet alleen koolstofnanobuisjes die aan deze voorwaarden voldoen zouden asbestachtige effecten kunnen veroorzaken. Ook andere soorten nanovezels zoals hele dunne metaaldraadjes kunnen leiden tot dit soort effecten in de longen. Er ligt nog een schone taak voor de inhalatietoxicologie om uit te vinden of dit mechanisme ook daadwerkelijk zal optreden bij realistische blootstellingsscenario's.

De toxicologie richt zich bij nanomaterialen, die bewust met nanotechnologie worden gemaakt, op de onbekende eigenschappen en op het vinden van wetmatigheden. In het kader van REACH, dat staat voor Registratie, Evaluatie en Autorisatie van Chemische Stoffen, is bijvoorbeeld de vraag of de risicoschattingen van nanodeeltjes kunnen worden gebaseerd op die van grotere deeltjes van hetzelfde materiaal. Of moet je bij elk materiaal

en alle voorkomende groottes telkens weer een dossier opbouwen en nieuw onderzoek uitvoeren. Het zou daarom een doorbraak zijn als zou blijken dat we op basis van één of enkele karakteristieken toch kunnen extrapoleren. De diameter, het oppervlak van de deeltjes en de samenstelling van de buitenkant van nanodeeltjes zullen daarbij ongetwijfeld een grote rol spelen.

Blootstelling via de lucht wordt gezien als één van de meest risicovolle routes, vanwege het feit dat het lastig te vermijden is, we moet tenslotte ademen, en omdat de kans dat nanodeeltjes ook echt als nanodeeltjes blijven bestaan in de lucht groter is dan wanneer ze in een vloeistof, crème of in het eten terecht komt. In de komende jaren zal daarom een grote behoefte blijven bestaan aan studies waarbij via een realistisch blootstellingsscenario onderzocht wordt wat nu zo speciaal is aan de toxicologie van nanomaterialen en of daarbij wetmatigheden zijn af te leiden. Voorkomen dient te worden dat nanomaterialen het asbest van de toekomst zijn; met andere woorden dat we er pas na vele jaren blootstelling achterkomen dat nanomaterialen kanker veroorzaken wat voorkomen had kunnen worden. En hoewel de toxicologie gericht is op de nadelige effecten van stoffen, zal deze kennis veel beter gebruikt moeten worden bij het ontwikkelen van zo veilig mogelijke nanomaterialen.

Toxicokinetiek

Met alleen kennis over de toxiciteit kan je nog geen risicobeoordeling maken. De recente classificatie van dieselmotoremissies als zijnde carcinogeen is op zichzelf dan ook wat betekenisloos. We moeten ook weten in welke mate je er aan wordt blootgesteld, of er een drempelwaarde is en hoe de schadelijke stoffen zich verdelen in het lichaam. Want geïnhaleerde stoffen komen dan wel via neus, mond, luchtwegen en longen tot ons, we weten ook dat een deel van de stoffen de bloedbaan bereikt en daarmee ook in andere organen terecht kan komen.

Inhalatietoxicologie begon in de vorige eeuw vorm te krijgen door intensief onderzoek naar de gevolgen van radioactieve straling door het gebruik van kernbommen en van het gebruik van strijdgassen. Pas na de tweede wereldoorlog brak enigszins het besef door dat bijvoorbeeld ook andere vormen van veelal onbedoelde uitstoot in de buitenlucht, zoals bijvoorbeeld bij verbrandingsmotoren en fabrieken, kan leiden tot longschade en dat de inhalatietoxicologie hierover meer inzicht kon kan verschaffen. Toch lag het accent op onderzoek met radioactieve stoffen. Een mooie bijvangst was dat hierdoor ook snel kennis werd vergaard over de plaats waar de ingeademde deeltjes terecht komen. Isotopen stellen ons in staat om met grote nauwkeurigheid vast te stellen welke fractie waar in ons ademhalingsstelsel terecht komt en hoe snel deze weer wordt verwijderd. We noemen dit dosimetrie die overigens losstaat van een feitelijk schadelijk effect van een stof.

Inhalatietoxicologie is onlosmakelijk verbonden is met dosimetrie. We willen kunnen voorspellen wat de effectieve dosis in het lichaam is nadat blootstelling aan een bekende stof, waarvan we de concentratie in de lucht hebben gemeten, heeft plaats gevonden. Deze kennis gebruiken we voor extrapolaties, bijvoorbeeld van de dosis in een proefdiermodel naar die bij de mens. Ook de invloed van een reeks factoren, zoals de ademhalingsnelheid, luchtwegaandoeningen zoals astma en leeftijd, kunnen we met behulp van modellen voorspellen. De inhalatietoxicologen en modellers bij het RIVM hebben er voor gezorgd dat software is ontwikkeld waardoor dit soort computermodellen ook voor

andere groepen onderzoekers toegankelijk werd. Inmiddels heeft het “Multiple Path Dosimetry Model”, kortweg MPPD, zijn waarde bewezen.

Op basis van kennis over dosimetrie weten we dat een deel van de ingeademde schadelijke deeltjes weer wordt uitgedemd en welk deel waar in onze ademhalingsstelsel achter blijft. Vervolgens is het ook cruciaal te weten waar de stof dan nog verder in het lichaam terecht komt en of de stof het lichaam weer verlaat. Dit wordt samengevat onder de term toxicokinetiek. Vanuit de leerstoel zal de aandacht worden gericht op de opname, distributie, het lot en de eliminatie van bewust ontworpen nanodeeltjes. Hiervoor zal gewerkt moeten worden met al dan niet stabiele isotopen, omdat veel van de nanomaterialen bestaan uit chemische stoffen, die al voorkomen in ons lichaam. Of omdat kleine hoeveelheden niet met de conventionele analysemethoden kunnen worden bepaald. Het lot van nanodeeltjes na inademen wordt nu nog omgeven door grote onzekerheden. Een beperkt aantal studies laat wel zien dat nanomaterialen na inhalatie ook kunnen worden teruggevonden in andere organen inclusief de hersenen. Of dat na toediening via de luchtwegen er geen effecten worden gevonden op de longen maar wel in de lever waarbij de vraag is of nanomaterialen zelf ook de lever hebben bereikt.

Weliswaar gaat het vaak om kleine percentages van de dosis, maar de centrale vraag is dan toch wel of deze stoffen biopersistent zijn. Met andere woorden, of na herhaalde of langdurige blootstelling stapeling in organen zal optreden en daardoor pas op termijn een schadelijk effect zal optreden? Toxicokinetiek helpt ons ook bij het opzetten van experimenten. De huidige praktijk is dat een stof afhankelijk van het productievolume wordt onderzocht in acute toxiciteitstesten en vervolgens in zogeheten 28- en 90-dagentesten en zelfs in testen die tot twee jaar kunnen duren. Gezien de verwachtingen dat het aantal en soort nanomaterialen in snel tempo zal toenemen, is het nagenoeg onmogelijk telkens een reeks in vivo studies uit te voeren. Toch is het reëel te veronderstellen dat een risicobeoordeling niet alleen kan worden gebaseerd op gegevens van bestaande stoffen buiten het nanometer bereik. Met behulp van toxicokinetische modellering, gevoed door empirische gegevens kan wel een eerste orde risicobeoordeling worden uitgevoerd. Is er bijvoorbeeld geen sprake van stapeling in organen dan zou een studie met herhaalde blootstellingen niet hoog op de prioriteitenlijst hoeven te staan.

Collega Wolfgang Kreyling van het Helmholtz Instituut in Neuherberg, Duitsland heeft op dit terrein belangrijk werk verricht. Bij zijn pensionering vorig jaar werd echter zijn hele onderzoeksgroep opgeheven en was het de vraag of inhalatietoxicokinetiek in Europa nog wel zou worden uitgevoerd. Na enig onderhandelen is het gelukt zijn faciliteiten naar het RIVM over te hevelen. Dit stelt ons wel voor een nieuwe uitdaging omdat veel kinetisch

onderzoek is en wordt uitgevoerd met de al eerder genoemde radioactieve isotopen. Dit is een onderzoekgebied waarmee we in ons inhalatielaboratorium nog weinig ervaring hebben en waaraan veel belang wordt gehecht door de collegatoxicologen in Europa als het gaat om nanomaterialen. Nu al wordt er vanuit EU 7e Kaderprojecten beroep gedaan op deze specialistische kennis. Wanneer in 2018 het RIVM ook op de Uithof wordt gehuisvest zal dat een extra reden zijn om dit werk als gezamenlijke RIVM-IRAS activiteit te gaan ontwikkelen.

Alternatieven voor dierproeven

Het complexe karakter van de luchtwegen en de longen maakt het lastig om zonder een intact organisme de teststoffen op hun werking te onderzoeken. Toch is er een sterkte behoefte om werkingsmechanismen en toxiciteit van stoffen te kunnen onderzoeken en daarbij leveren in vitro systemen een belangrijke bijdrage. Collega Bas Blaauboer heeft daar in zijn redevoering in 2008 een warm pleidooi voor gehouden. Dit onderzoek gebeurt nu op grote schaal door specifieke celtypen in kweekmedium bloot te stellen aan een stof in suspensie of in oplossing. Sinds enkele jaren worden systemen ontwikkeld om cellen direct via de lucht bloot te stellen en worden zogenaamde co-cultures van verschillende celtypen toegepast. Voor aerosolen is dit bepaald geen sinecure en daarbij is een specialistische kennis nodig op het terrein van aerodynamica en chemie, biologie. Vanuit de leerstoel zal worden bijgedragen aan de verdere ontwikkeling van deze systemen waarbij ook de dynamiek van de ademhaling en het uitrekken van de longen kan worden nagebootst. Hiervoor hoop ik samen te gaan werken met de universiteiten van Twente en Delft, in Duitsland met het Karlsruhe Institute for Technology en in Zwitserland met de universiteit van Fribourg.

Ook zijn er mogelijkheden om microsensoren te ontwikkelen, die op basis van chemische reacties een beeld kunnen geven van de kwaliteit van de lucht zonder dat er cellen aan te pas komen. Hiermee kun je zeker niet het hele palet van toxicologische werkingsmechanismen bestrijken. Lab-on-a-chip is tegenwoordig een veel gehoorde kreet. Het gaat hierbij om het samenvoegen van een reeks van analyses op een oppervlak van enkele millimeters. Het eerder genoemde oxidatief potentieel biedt daarbij kansen en wellicht geschikt om mee te starten. De reacties met antioxidanten kan je heel goed zonder cellen in een reageerbuis nabootsen. Ook kun je de aanwezigheid of vorming van radicalen meten. Wanneer je nu een systeem ontwerpt waarbij je de lucht met alle aanwezige deeltjes en gassen kunt monitoren en een manier vindt om deze informatie om te zetten in een getal of kleurcode, dan kun je daarmee direct bepalen wat de kwaliteit van de lucht is. Een prachtige kans om de toxicologische kennis te verbinden met innovaties zoals de technische universiteiten en hogescholen die kunnen leveren. Aan de toxicologie dan wel

de taak om te valideren dat zo'n systeem inderdaad voorspellend is voor klinische effecten bij de mens en voorts informatie te leveren welke andere werkingsmechanismen in zo'n lab-on-a-chip moeten worden ingebouwd.

Ook met cellen kan nog flinke winst worden geboekt. Ik denk daarbij aan de "fluid dynamics", een gebied waarop onder meer prof. Albert van de Berg van MESA+ baanbrekend onderzoek doet. In essentie worden hier zeer kleine, laten we zeggen nanovloeistofstroompjes gegenereerd. Je wilt dan stoffen uit de lucht kunt vangen in zo'n minivloeistofstroompje waarin vervolgens een reeks reacties kan plaatsvinden. Die kan je meten en het resultaat kan worden omzetten in een getal dat verder kan verwerkt worden. Deze techniek maakt het zelfs mogelijk om stoffen in contact te brengen met een grote diversiteit aan cellen waarin dan on-line toxiciteitsmetingen zouden kunnen worden verricht. Sensoren om dit soort effecten in cellen te meten worden steeds kleiner en gevoeliger. En daarmee is de verbinding tussen inhalatietoxicologie en nanotechnologie op een ander manier gelegd: het gebruik van nanotechnologie bij het onderzoek van de toxiciteit van stoffen in de lucht zonder hulp van proefdieren.

Ambitie

Ik heb u geschetst wat het werkterrein is van de inhalatietoxicologie anno 2013. Binnen het IRAS is de leerstoel ondergebracht bij de epidemiologie. Dit is op zichzelf al een unicum want toxicologie en epidemiologie zijn weliswaar complementair, maar samenwerking is doorgaans niet vanzelfsprekend. Bij de beoordeling van de risico's van stoffen die door de mens bewust worden geïntroduceerd, is de toxicologie doorgaans 'leading'. Vanuit de problematiek van luchtverontreiniging is de epidemiologie 'leading' omdat bij de lage concentraties in de buitenlucht er alleen een duidelijk verband kan worden gevonden bij een groot aantal observaties. Daarvoor zijn dan wel weer voldoende grote contrasten in blootstelling van bevolkingsgroepen nodig en die zijn er niet altijd. Ik denk daarbij aan de grovere deeltjes in fijn stof, waaraan we in Nederland wel degelijk worden blootgesteld, maar waarvoor een goede risicobeoordeling vanuit de epidemiologie lastig is doordat er op grote ruimtelijke schaal nauwelijks variatie in de dagelijkse grof stof niveaus voorkomt. Toch weten we vanuit toxicologisch onderzoek dat deze fractie van fijn stof soms nog schadelijker is dan de fijne fractie en longschade kan veroorzaken.

Ethische overwegingen maken dat we met dierexperimenteel onderzoek niet op grote schaal de causaliteit van dit verband tussen de diverse stoffen in de buitenlucht en morbiditeit en mortaliteit kunnen onderzoeken. Zelfs met technieken waarmee we de concentraties in de blootstellingskamers sterk kunnen verhogen, blijkt met inhalatietoxicologisch onderzoek geen concentratie-effect relatie te kunnen worden afgeleid, die de epidemiologische bevindingen ondersteunen. Ook met diermodellen, die bepaalde ziektes ontwikkelen zoals astma of hartfalen, blijkt het nog erg lastig te zijn om aan te tonen dat fijn stof toxisch is bij de heersende buitenluchtconcentraties. Gelukkig kan met in vitro onderzoek en met surrogatmengsels zoals dieselmotoremissies wel bewijs voor plausibiliteit worden geleverd. Tevens hebben we de laatste jaren laten zien dat voor kortdurende blootstellingen de mens zelf heel goed als "proefdier" kan dienen.

Voor nanomaterialen is doorgaans voldoende teststof voorhanden om een goede blootstelling-response relatie te bepalen. Wel rijst de vraag wat realistische blootstellingsscenario's zijn en naar welk soort nano-specifieke effecten de epidemiologie moet kijken.

De uitdaging voor de inhalatietoxicologie zit in de volgende elementen:

- Het gebruik van diermodellen die representatief zijn voor mensen met een verhoogde gevoeligheid zoals astmatici of mensen met hartproblemen, of met neurodegeneratieve aandoeningen zoals Alzheimer's;
- Het identificeren van parameters die voorspellend zijn voor klinische effecten en daarmee dus het vergroten van de kennis over werkingsmechanismen van stoffen in het lichaam;
- Het ontwikkelen van realistische en dus complexe in vitro systemen waarbij op zijn minst de dosissnelheid kan worden gevarieerd in plaats van de nu nog veel toegepaste methode van eenmalig doseren in de vloeistoflaag boven de cellen;
- Betere integratie van dosimetrie, toxicokinetiek en toxiciteit ten behoeve van de risicobeoordeling

Als je een toxicoloog hoort praten zou je denken dat alles giftig is. En dat is ook zo, want zoals Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, bij insiders bekend als Paracelsus, al zei 'Alle Ding sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, das ein Ding kein Gift ist'. Met andere woorden uiteindelijk kan alles giftig zijn als de hoeveelheid die je binnen krijgt maar groot genoeg is. De duur van de blootstelling en de individuele gevoeligheid spelen daarbij een grote rol. Ik geloof echter dat gezien de grote aandacht vanuit onder andere regelgevers en risicobeoordelaars voor nanomaterialen en luchtverontreiniging u zich als producent, vervoerder, reiziger of consument, kortom als ademhalend burger niet overmatig zorgen hoeft te maken.

Visie

Inhalatietoxicologie is een relatief dure tak van onderzoek. Het genereren en karakteriseren van stoffen in de lucht in combinatie met in vitro, proefdierexperimenteel of ook humaan klinisch onderzoek vergt forse investeringen. Ik prijs me gelukkig dat het RIVM al jaren, als één van de weinige overheidsinstellingen in Europa, investeert in dit vakgebied, gesteund door het ministerie van Infrastructuur en Milieu en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Dit geeft ons een unieke positie op verschillende terreinen en maakt het mogelijk om op basis van praktijkervaringen beleidsmakers en professionals te adviseren en ook een breed publiek te informeren. De trend van de afgelopen jaren stemt me soms wel somber. Dossierkennis lijkt steeds minder op de ministeries aanwezig te zijn, waardoor het voor de beleidsmakers lastig wordt de juiste kennisvragen te stellen. Ook lijkt daarmee de waardering voor kennisgenererend onderzoek af te nemen en met als gevolg ook minder investeringen. Dit is niet uitsluitend een gevolg van de financiële crisis. Het komt ook voort uit de gedachte dat we zo onderhand wel weten hoe het zit met luchtverontreiniging en gezondheidseffecten en dat we verder onderzoek over kunnen laten aan universiteiten of private onderzoeksinstituten. Dit is op zich wel een reden tot het verbeteren van de relaties tussen RIVM en universiteiten bijvoorbeeld via deze leerstoel.

Een instituut als het RIVM moet zich meer en meer verplaatsen in de positie van de overheid en er wordt verwacht dat het RIVM vooral kennis samenbrengt ten behoeve van beleid. Maar met alleen kennis samenvatten en dit in de juiste context plaatsen behoud je geen gezaghebbende positie. Hoewel de samenleving verandert en de topexpert niet per definitie wordt geloofd, ben ik ervan overtuigd dat je als adviseur een stevige verbinding moet hebben met het wetenschappelijke onderzoek. Dit houdt in dat je van de laatste ontwikkelingen op de hoogte dient te zijn en bij voorkeur een actieve bijdrage levert aan toonaangevend wetenschappelijk onderzoek.

Onderzoek doen kost geld en kennis opdoen via de wetenschappelijke literatuur alleen is wellicht op korte termijn veel goedkoper. Echter, je zult moeten blijven investeren in

onderzoek om expertise up-to-date te houden, gezaghebbende adviezen te kunnen uitbrengen en optimaal gebruik te kunnen maken van de de zich in snel tempo ontwikkelende technologieën wereldwijd. Op het terrein van de nanotechnologie en nanomaterialen ziet de toekomst er gunstig uit. Er liggen vele mogelijkheden aan de innovatiekant en wanneer de toxicologie in een vroeg stadium van de ontwikkeling van producten wordt geraadpleegd, kunnen we in toenemende mate toxiciteitsonderzoek met proefdieren voorkomen. Het ontwikkelen van alternatieven voor dierproeven zie ik als een uitdaging waarbij nieuwe wegen dienen te worden bewandeld. Het feit dat deze leerstoel “Inhalatietoxicologie” is ingesteld duidt erop dat er behoefte is aan dit type toxicologie. Dit wordt bevestigd door onze betrokkenheid bij Europese consortia en internationale commissies van WHO en EU. Uit het voorgaande moge ook duidelijk zijn dat we niet alleen vanuit de toxicologie kunnen opereren. Maatschappelijke vraagstukken dienen integraal te worden aangepakt en dat vergt nauwe samenwerking tussen diverse disciplines. Het is daarom niet vreemd dat een leerstoel inhalatietoxicologie wordt ondergebracht in een divisie waarin epidemiologen de boventoon voeren. Tenslotte dragen we allemaal bij aan dat waar het IRAS voor staat: ‘risk assessment studies’ en ik denk dat de ‘i’ niet alleen staat voor voor ‘instituut’ maar ook voor ‘integrated’.

Ik kijk uit naar een goede samenwerking binnen het IRAS en ook tussen het IRAS, de Universiteit van Utrecht in bredere zin en het RIVM op het gebied van gezondheidseffecten van inhaleerbare stoffen.

Dankwoord

Uiteraard heb ik deze positie te danken aan een groot aantal mensen waarmee ik heb samengewerkt en die mij hebben gesteund. Ik wil beginnen met de drie mensen, die mij hebben geïnspireerd om een carrière in de toxicologie te beginnen. Dat zijn Willem Seinen, Bas Blaauboer en Victor Feron. Hun bevoegdheid is aanstekelijk, hun kennis te bewonderen. Vic is zondermeer degene die verantwoordelijk is voor prachtig inhalatieonderzoek bij TNO, waaraan ik mee mocht doen. Bij het RIVM waren dat Peter Rombout en Leendert van Bree. En in het buitenland zijn dat een keur aan collega's waaronder Ken Donaldson, Günther Oberdörster en Wolfgang Kreyling. Ook Reinout Woittiez, voormalig directeur bij het RIVM, wil ik bedanken omdat onder zijn leiding de taakstelling van de regering moest worden doorgevoerd en de druk op verminderen en afstoten laboratoriumonderzoek werd opgevoerd. Dit dwong me om wegen te zoeken om de overlevingskansen van de inhalatietoxicologie bij het RIVM en in Nederland te borgen. Een sterke verbinding met een universiteit was daarvoor een goede optie, die door Reinout werd gesteund.

Veel vraag naar onze kennis komt van het ministerie van Infrastructuur en Milieu en ook de Europese Unie. Klaas Krijgsheld bedank ik omdat hij nog steeds begrijpt dat beleidsadvisering samengaat met kennis genererend onderzoek waardoor ons werk ook in toonaangevende tijdschriften is gepubliceerd. En dit geldt zeker ook voor Tom van Teunenbroek.

Marcel van Raaij, André van de Zande, Kees van Luijk en de rest van de directie van het RIVM bedank ik voor hun steun om bij de het IRAS deze leerstoel ingesteld te krijgen. En daarmee dank ik ook het College van Bestuur, de decaan en het bestuur van de faculteit Diergeneeskunde, Bert Brunekreef en de directie van het IRAS voor het in mij gestelde vertrouwen. Bert in het bijzonder omdat hij ooit heeft gezegd: "Jullie doen goed onderzoek bij het RIVM, maar jullie rapporten worden niet geciteerd door de USEPA en WHO." Ik heb toen vrij snel gekozen om ons werk te publiceren in wetenschappelijke tijdschriften in plaats van de RIVM rapporten en daar pluk ik nu de vruchten van. Ook ben ik dank

verschuldigd aan mijn collega's die tot voor kort de kern van de afdeling inhalatietoxicologie vormden: John Boere, Miriam Gerlofs, Paul Fokkens, Daan Leseman, Nicole Janssen en Ilse Gosens. Zonder hen geen onderzoek en zonder onderzoek geen publicaties en goede reputatie. Ook andere collega's van het RIVM, die ik echt niet allemaal kan noemen, bedank ik voor hun inzet. Naast Paul Fischer, Wim de Jong, Adrienne Sips zijn er nog vele anderen waarmee ik samen onderzoek en beleidsadvisering verricht. Degene die me goed kennen weten dat ik liever samenwerk dan strijd in competitieverband. Daarom zeker ook dank aan alle collega's in Nederland en daarbuiten met wie ik zo veel leuke en interessante onderzoekservaringen en bijeenkomsten heb meegemaakt.

Uiteraard ook dank voor alle hulp die ik in de loop der jaren heb gehad van Angelique, Tine en Anne France. Ik kan niet anders zeggen dat ik blij ben met de steun van Marjan, mijn kinderen en mijn ouders ook al is het wel moeilijk om uit te leggen wat ik als inhalatietoxicoloog en hoogleraar eigenlijk doe. Ik hoop een mooie periode tegemoet te gaan met goed onderzoek en enthousiaste promovendi en collega's bij het IRAS en het RIVM. En u, blijft u gerust ademen.

Ik heb gezegd
Flemming R. Cassee

Ik heb gezegd
Flemming R.
Cassee



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*



Universiteit Utrecht