PAUL J.A. BORM

Toxicologie van nanomaterialen
Beleid met onzekerheid

Nanowetenschap en nanotechnologieën vormen een vakgebied dat momenteel in het middelpunt van de belangstelling staat. Materialen met afmetingen onder de 100 nm kunnen bijzondere mechanische, optische, elektrische en magnetische eigenschappen vertonen. Die eigenschappen kunnen wezenlijk verschillen van die van dezelfde materialen met een grotere afmeting. In dit hoofdstuk wordt vooral ingegaan op de mogelijke schaduwzijde van deze nieuwe op nanotechnologie gebaseerde materialen: de toxicologische eigenschappen ervan. Omdat er heel weinig concrete gegevens zijn, heerst er onzekerheid over toxicologische risico's en houdt dit het bedrijfsleven en overheid in een klemmende greep. Overigens speelt dit probleem bij het brede publiek een veel kleinere rol. Dit hoofdstuk geeft een korte beschrijving van de stand van zaken, de toxicologische risico's van nanodeeltjes, maar ook de kansen en een toekomstschets.

DE STAND VAN ZAKEN

Een goed overzicht van producten die met nanotechnologie zijn gemaakt of nanomaterialen bevatten, is te krijgen via de database van het Amerikaanse 'Woodrow Wilson Centre'.[1] Deze database is in 2005 gestart en bevatte toen ruim 50 producten. In augustus 2009 waren dat er al 1015, waarbij de toename vrijwel lineair is. Deze informatie is gebaseerd op informatie die bedrijven zelf bij de producten leveren. Uit de database blijkt ook, dat vanaf het begin de

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

meeste producten in de groep gezondheid en welzijn (605) worden aangetroffen. Hieronder vallen onder andere kleding, cosmetica, gezondheidsproducten en sportartikelen. Daarna volgen artikelen en producten die gebruikt worden rondom het huis en in de tuin (152), bij voedingsmiddelen (98), in de autobranche (68) en in de elektronica (57). Veruit de meeste productgegevens in de database komen uit de Verenigde Staten (540) en Zuidoost Azië (240); slechts 154 toepassingen zijn uit Europa afkomstig. In de genoemde producten gaat het vooral om gebruik van nanozilver (heeft een antimicrobiële werking), titaniumdioxide (absorptie van ultraviolette straling, wordt toegepast in zonnebrandcrèmes), koolstofbuisjes van ceriumoxide (licht en sterk, elektronisch geleidend) en in mindere mate silica, goud en zink (alle rond de 30 producten).

De voorgaande alinea had vooral betrekking op de stand van zaken in het buitenland. Door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Instituut voor Voedselveiligheid (RIKILT) is medio 2007 een overzicht gemaakt van de producten op de Nederlandse markt, die ook gebaseerd is op de database van het Woodrow Wilson Center. Ongeveer tweehonderd producten, die waarschijnlijk nanomaterialen bevatten, zijn in ons land verkrijgbaar. In een analyse van industriële productie en gebruik van nanodeeltjes in Nederland is vastgesteld, dat op dat moment veruit het belangrijkste researchgebied de ontwikkeling van nieuwe materialen bleek te zijn.[2] De meeste commerciële toepassingen vinden toepassing op oppervlakten en als coatings. De nanodeeltjes die in grote hoeveelheden worden gebruikt, zijn carbon black (roet), amorf silica en metaaloxides. Het gebruik van deze nanodeeltjes bedraagt verscheidene tonnen per jaar, een getal dat valt te verklaren omdat zij al gedurende enkele decennia op de markt zijn. Andere nanodeeltjes die het resultaat zijn van een nieuwere generatie van onderzoek (o.a. carbon nanotubes, nanozilver) worden in kleinere hoeveelheden geproduceerd of gebruikt. Het valt echter te voorspellen dat de

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

toepassingen van dit soort materialen in consumentenproducten nog slechts enkele jaren van ons verwijderd is.

De toepassingsmogelijkheden van nanomaterialen voor de life-science-sector, maar ook voor nieuwe vormen van duurzame energie, oppervlaktebehandeling en coatings, scheidings- en filtratietechnieken en vele andere, zijn enorm.[3] Nanotechnologie is voor de Nederlandse industrie belangrijk. Ten minste 13 bedrijven uit de top 20 die doen aan 'research en development', verrichten onderzoek op het terrein van nanotechnologie. Philips, ASML en FEI (High Tech Systems-sector) zijn de grootste industriële spelers maar produceren zelf geen nanomaterialen. Deze drie bedrijven worden wel als belangrijkste industriële gebruikers en aanjagers van nanotechnologie genoemd. Daarnaast acteren DSM en AKZO-Nobel op de markt van nanomaterialen en coatings. Sinds 2000 is het aantal (nano)starters gemiddeld 11 per jaar, waarbij het accent op nieuwe nanomaterialen ligt. In vele sectoren leert men de mogelijkheden van nanotechnologie ontdekken om bestaande producten extra toegevoegde waarde te geven. Een voorbeeld is de transfer van nanozilver, dat vanuit de medische sector (wondverband) nu wordt toegepast in een enorm scala aan consumentenproducten, om groei van micro-organismen te voorkomen. Men kan nu nanozilver aantreffen in boterhamtrommels, tandenborstels, wasmachines, sokken, textiel en zelfs in dakpannen.

DE RISICO'S EN KANSEN VAN NANODEELTJES

Stoffen die normaal niet giftig zijn, kunnen indien ze tot of in nanodeeltjes zijn verwerkt bij blootstelling er aan, een andere werking vertonen dan verwacht. Het is natuurlijk belangrijk dat deze mogelijk onverwachte werking wordt onderzocht opdat we in de toekomst niet voor verrassingen komen te staan. De afgelopen jaren hebben diverse Nederlandse instellingen publicaties uitgebracht over de beteke-

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

nis van nanotechnologieën voor de volksgezondheid. In Nederland hebben vele instanties waaronder COGEM,[4] de KNAW,[5] het RIVM [6,7] en de Gezondheidsraad [8] rapporten uitgebracht over de mogelijkheden en eventuele risico's van nanotechnologieën. Ook tal van buitenlandse en internationale instanties hebben rapporten gepubliceerd, waarbij het rapport van SwissRe als vroeg en baanbrekend moet worden gezien.[9] Het rapport uit 2004 van de Britse Royal Society, samen met dat van de Royal Academy of Engineering geniet in dit opzicht echter nog steeds het grootste aanzien.[10] Inmiddels is een heel nieuw vakgebied ontstaan dat wel eens met nanotoxicologie wordt aangeduid.

De discussie over de risico's van nanotechnologieën spitst zich vooral toe op de toxicologische eigenschappen van synthetische, moeilijk afbreekbare nanodeeltjes. Het veld is in beweging gekomen door toxicologische en epidemiologische bevindingen omtrent het effect van (ultra) fijnstof in de buitenlucht in stedelijke gebieden, afkomstig van onder meer het autoverkeer. Hierbij hebben voornamelijk gevoelige groepen, zoals patiënten met hart- en vaatziekten of longaandoeningen het eerst last en bij hen is ook het effect het sterkst. Onderzoek met nanodeeltjes die via verbranding ontstaan (bijvoorbeeld van dieselolie) heeft een aantal eigenschappen blootgelegd, waarom zij zo schadelijk zijn in vergelijking tot grotere deeltjes, namelijk:

- ultrafijne stofdeeltjes dringen gemakkelijk tot diep in de longen door.
- nanodeeltjes slagen erin door hun geringe grootte, om de aanwezige verdedigingsmechanismen te omzeilen of te beschadigen en hopen zich op indien ze moeilijk op te lossen of af te breken zijn.
- Door hun grote oppervlak absorberen nanodeeltjes vaak componenten, zoals metalen en polycyclische koolwaterstofverbindingen die zij vervolgens het lichaam in kunnen transporteren.
- nanodeeltjes kunnen gemakkelijker tot de bloedbaan

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

doordringen en ook in celcompartimenten (celkern, mitochondriën) binnendringen en daarmee de celfunctie verstoren.

De vraag die natuurlijk rijst is, of de effecten die bekend zijn extrapoleerbaar zijn naar die van nog nieuw te ontwikkelen producten. In hoeverre is de beschikbare kennis over nanodeeltjes afkomstig uit verbranding bruikbaar voor de beoordeling van de risico's van nieuwere soorten synthetische nanodeeltjes, zoals koolstof nanobuisjes, fullerenen (uit koolstof bestaande holle bolvormige moleculen), quantumdots (halfgeleiders) en ook nanodeeltjes die ingezet worden voor geneesmiddelentransport, beeldvorming en diagnostiek? Er komt dus steeds meer aandacht voor mogelijke risico's van zogenaamde 'engineered' of synthetische nanodeeltjes, juist om eventuele nadelige effecten op het spoor te komen.

Bijna tien jaar na de eerste toxicologische onderzoeken naar nieuwe synthetische nanodeeltjes, is er nog steeds weinig begrip wat nu eigenlijk een doorslaggevende rol speelt bij de toxiciteit: de grootte van het deeltje, de chemische samenstelling, de grootte van het oppervlak en/of de reactiviteit van het oppervlak. Bij het laatste moeten we denken aan de capaciteit van het oppervlak om reactieve radicalen te vormen in combinatie met lichaamseigen stoffen zoals vitamine C, E of vetten. Toch lijkt het erop dat bij synthetische nanodeeltjes dezelfde mechanismen (zoals oxidatieve stress en ontstekingsreacties) een rol spelen als die bij de ultrafijne deeltjes in dieselmotoremissies (Tabel 1). Er zijn vele aanwijzingen dat vrije, synthetische nanodeeltjes echter een andere verdeling en kinetiek in het lichaam hebben.[11] Van die eigenschap wordt ook dankbaar gebruikt gemaakt bij toepassingen zoals SPION's (*S*uper*p*aramagnetic *i*ron *o*xide *n*anoparticles) en quantumdots in medische beeldvorming.[12] Vanuit de longen kunnen ze in de bloedbaan doordringen en zo andere organen bereiken. Bij proefdieren is aangetoond dat nanodeeltjes via het

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

neusslijmvlies en de reukzenuwen de hersenen binnendringen.[13] In welke mate nanodeeltjes ook via de (intacte) huid en het spijsverteringskanaal in het lichaam kunnen belanden, is minder duidelijk, maar wel enorm belangrijk. Immers, het aantal cosmetica en voedingsproducten met nanodeeltjes erin – en het gebruik ervan door de consument – is aanzienlijk. In veel zonnebrandcrèmes zitten nanodeeltjes van zinkoxide of van titaandioxide met als doel ultraviolette straling weg te vangen, zonder dat de crème zichtbaar is. Hoewel deze materialen als pigmenten zijn toegelaten, lijkt het toch goed de eigenschappen van dezelfde materialen in kleinere afmetingen nog eens goed te bestuderen.

Tabel 1. *Enkele gezondheidseffecten na inademing van(ultra) fijnstof (onopzettelijke emissies) bij mensen in vergelijking met kennis ten aanzien van dit effect voor synthetische nanodeeltjes.*

Effect ultrafijn stof	Status voor synthetische nanodeeltjes (type)
Ontsteking in de luchtwegen & longen	Bevestigd in proefdieren (CNT)
Hartritmestoornissen (diesel)	Bevestigd in proefdieren (CNT, CB)
Ontregeling vasoregulatie	Bevestigd in proefdieren (TiO_2, CB)
Ontsteking/Verstoring hersenfunctie	Bevestigd in proefdieren (Au, MnO_2, Carbon)
Exacerbatie astma-COPD	Onbekend
Effect op bloedstolling (bloedplaatjes)	Bevestigd *in vitro* en *in vivo* (CNT)
Effect niet bekend of gevonden	Granuloomvorming in peritoneaal mesotheel (MWCNT > 20 μm)

Verklaring terminologie: Au: goud; CB: carbon black; CNT: carbon nanotubes; COPD: chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstructief longlijden; MnO_2: mangaandioxide = bruinsteen; MWCNT: multiwall carbon nanotubes; TiO_2: titaandioxide.

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

Het is verbazingwekkend te zien, hoeveel onderzoek er wordt gedaan naar nanodeeltjes, zowel in de medische wetenschap als ook in de toxicologie, zonder dat deze vakgebieden elkaar echt raken en kruisbestuiven. In de medische nanotechnologie – ook wel nanomedicine genoemd – staan toepassingen als geneesmiddelentransport en -afgifte, beeldvorming en diagnostiek centraal.[14] Nanodeeltjes, zoals fluorescente quantumdots en magnetische ijzeroxidedeeltjes (SPION's), kan men koppelen aan antilichamen of aan geneesmiddelen, met de bedoeling te laten zien waar deze producten terechtkomen of zelfs te sturen waar ze terecht moeten komen. Daarnaast wordt een heel scala aan transportmogelijkheden onderzocht voor 1) passage van bloedhersenbarrière, 2) tumorspecifieke behandeling, 3) simpele vaccinatietechnieken tegen belangrijke infectieziekten (bijvoorbeeld nasale toediening). Daarbij gaat het om nanodeeltjes zoals dendrimeren, (blok)co-polymeren, en nanodeeltjes van natuurlijke polymeren zoals gelatine, zetmeel, chitosaan en vele andere. De toepasbaarheid van nanodeeltjes als dragers van farmaca in deze applicaties wordt bepaald door bereikbaarheid van het doelweefsel, de halfwaardetijd, biocompatibiliteit en uiteraard ook door de toxiciteit.

In deze op therapie gerichte studies wordt biocompatibiliteit meestal gelijkgesteld aan ontbrekende toxiciteit. Met biocompatibiliteit bedoelen we, dat er geen ongewenste reactie ontstaat bij toepassing van een product, en dat er geen acute ongewenste reacties optreden. Hoewel dit veilig lijkt, is het wellicht helemaal niet zo. Immers, tests worden meestal gedaan bij gezonde personen en proefdieren. De acute effecten van nanodeeltjes (zie tabel 1) worden echter voornamelijk gevonden bij gevoelige personen. Het zijn juist deze mensen die worden behandeld met medicijnen en die de chronische (nadelige) effecten van nanodeeltjes

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

kunnen ondervinden. Het is ook interessant om te zien dat nanodeeltjes na inademing, naast effecten op de longen, vooral effecten in andere organen – zoals hart en bloedvaten – veroorzaken. Dit wordt ondersteund door bevindingen betreffende de kinetiek van nanodeeltjes, die laten zien dat naast in de lever (>90%) kleine percentages van nanodeeltjes terecht kunnen komen in de hersenen en de placenta.[15]

Juist de hersenen staan in het middelpunt van veel onderzoek met nanodeeltjes.[16] Wetenschappelijk onderzoek dat gedurende de laatste jaren werd uitgevoerd, suggereert dat inademing van nanodeeltjes kan leiden tot opname in de hersenen (via de bulbus olfactorius) en – in geval van dieselolie – kan leiden tot storing in de hersenfunctie zowel op microscopisch, functioneel als cognitief niveau.[17, 18] Recent is zelfs een relatie aangetoond met de locale dopaminehuishouding in de hersenen in het nageslacht van muizen die waren blootgesteld aan het verbrandingsproduct van dieselolie.[19] Van de andere kant wordt er juist onderzoek gedaan naar nanodeeltjes die met opzet door de bloedhersenbarrière getransporteerd worden, om vervolgens hun 'payload' ter plekke vrij te geven.[20] Deze laatste onderzoeken zijn specifiek gericht op het verhogen van therapeutische efficiëntie en zijn in geen enkele zin bedoeld om de mogelijke bijwerkingen van de gebruikte nanodeeltjes na te gaan. Helaas zijn er tot nu toe te weinig onderzoeken waarin tegelijkertijd gekeken wordt naar de bruikbaarheid van nanodeeltjes voor geneesmiddelentransport en -afgifte én hun toxicologische eigenschappen worden bestudeerd.

Een raakvlak dat eveneens weinig is onderzocht, is hoe nanodeeltjes in levende cellen worden opgenomen en zich daar verspreiden, en wat dat betekent voor de celfunctie, waaronder celproliferatie en celschade, en dat in relatie tot het ontstaan van kanker. Recente studies hebben laten zien dat nanodeeltjes zelfs zonder penetratie in de celkern genetische schade kunnen veroorzaken en dat zelfs een stof als

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

titaandioxide, die als volledig inert werd beschouwd, binnen enkele uren na orale toediening kan leiden tot systemische DNA-schade.[21, 22] Dit soort bevindingen is zeer relevant voor onderzoeken waarbij nanomaterialen worden toegepast om bijvoorbeeld stamcellen te zuiveren, ze te brengen naar het doelorgaan of het proces in beeld te brengen. Met andere woorden, door meer interactie en kruisbestuiving tussen het onderzoek naar de medische toepassing en de toxicologie, is er winst te behalen in het begrijpen en voorkomen van nadelige effecten van nanodeeltjes.

NIEUWE REGELGEVING NODIG?

Oude regels blijken soms prima te voldoen voor de nieuwe nanomaterialen. Zo blijkt de toxicologie van koolstof nanobuisjes goed voorspelbaar volgens de regels van de vezeltoxicologie. Dat wil zeggen dat er bij de juiste lengte (> 20 µm), mate van stijfheid en biologische persistentie, effecten optreden die op die van asbestvezels lijken.[23, 24] Het ontbreken van dit soort kennis bij zowel consument als materiaalwetenschappers leidt vaak tot onbegrip en boze reacties. Het betekent in de praktijk namelijk niet dat alle koolstof nanobuisjes deze eigenschappen hebben, maar slechts een zeer kleine groep die precies aan deze criteria voldoet (voldoende stijfheid, lengte > 20 µm en biologisch persistent). Tegelijk geeft dit ons een handvat waarmee we de 'bad guys' in vroeg stadium kunnen uitselecteren om onze aandacht en ons geld in te zetten voor het ontwikkelen van niet-toxische, duurzame nanomaterialen. Het zal echter nog geruime tijd duren, voordat we in een vroeg stadium de niet schadelijke nanomaterialen kunnen onderscheiden van die met een hoge intrinsieke toxiciteit. Tot dan zullen we voor elk nanomateriaal groottes en oppervlakte-eigenschappen moeten variëren, opdat we gaan begrijpen waar en wanneer onschadelijke materialen plotseling schadelijk kunnen worden.

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

Dat stelt ons wel voor een aantal uitdagingen en we dienen daar spelregels bij te volgen. Maar juist het ontbreken van gegevens die nodig zijn om rationele en kwantitatieve beslissingen te kunnen nemen, maakt ons onzeker. Ten eerste hebben we te weinig kennis om vuistregels te kunnen geven of nieuwe regelgeving te kunnen maken, waarmee men eenvoudig een eventueel gevaarlijk nanomateriaal zou kunnen opsporen. Als er al risico's zijn, dan zijn die zowel in het materiaal zelf gelegen (de chemische identiteit, de formule), in de vorm ervan (bijvoorbeeld koolstof nanobuisjes), in de persistentie ervan en vooral in de wijze van blootstelling eraan. Eigenlijk is er dus geen verschil met gewone chemische stoffen, alleen is het probleem ingewikkelder: een stof als zinkoxide kan in tientallen vormen en groottes gebruikt worden. Hoe we de risico's van die materialen moeten gaan schatten en regelen, weten we nog niet. Om een metafoor voor deze ingewikkelde situatie te gebruiken: een stof kan wel tien verschillende paspoorten hebben en onze 'grenscontrole' heeft niet het juiste instrumentarium om die tien uit elkaar te kunnen houden.

Ten tweede moeten we accepteren dat het gebrek aan gegevens over stoffen en vooral het ontbreken van een algemeen begrip, ons onzeker maakt. Deze onzekerheid leidt tot een veelheid aan reacties, variërend van een totale stop (moratorium) tot 'niks aan de hand'-uitingen. Het te boven komen van de onzekerheid zal veel geld, tijd en onderzoek vergen. Vooral in Nederland staat de kennis over de materialen op hoog niveau en is er in dat opzicht een groot contrast met de kennis van mogelijke bijwerkingen. We zullen moeten kiezen voor materialen en applicaties die duurzaamheid bevorderen. De consument in Nederland heeft dat inmiddels blijkbaar al lang begrepen. In de recente basismeting 'Nanotechnologie' bij meer dan 2500 consumenten bleek, dat men als grootste voordeel van nanotechnologie zag dat bestaande producten verbeterd kunnen worden: kleiner, handzamer, efficiënter, milieuvriendelijker, goedkoper en minder ingrijpend voor patiënten.[25]

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

Ten derde lijkt er meer behoefte aan best-practices en richtlijnen bij bedrijven en onderzoekers die nieuwe nanomaterialen ontwikkelen en producten daarvan maken. Naar schatting verrichten op dit moment tussen de 400 en 1000 werknemers regelmatig werkzaamheden met nanodeeltjes in verschillende vormen (poeders, vloeistoffen, gassen). Voor oudere stoffen zoals carbon black, amorf silica en metaaloxiden zijn er bestaande grenswaarden, maar voor de nieuwe stoffen die pas in het laboratorium zijn gemaakt bestaan geen grenswaarden. In kennisinstellingen en research- en developmentafdelingen werken mensen met diverse nanoproducten die meestal nog in de ontwikkelingsfase verkeren en in hoeveelheden die zelden boven 100 gram uitkomen. Uiteraard zijn hiervoor nog geen grenswaarden beschikbaar en de vraag is op welke manier we die ontwikkelingen kunnen sturen naar duurzaamheid, waarbij de veiligheid van de onderzoeker, ingenieur en uiteindelijk de consument niet in gevaar komt. Hoewel er in Nederland nu een kennis- en informatiepunt voor nanotechnologie (KIR-nano) is ingesteld bij het RIVM, is dit voornamelijk bedoeld voor advies aan de overheid. De producent en consument moeten voorlopig nog even op eigen benen staan. Wel ligt er een adviesaanvraag vanuit de Sociaal Economische Raad en het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid of er zogenaamde nanoreferentiewaarden kunnen worden opgesteld, waarmee de gezondheid van werknemers bij blootstelling aan nanomaterialen zou kunnen worden beschermd. De hiervoor ingestelde commissie beraad zich inmiddels op een omschrijving en definitie van dergelijke referentiewaarden.

Tot die tijd lijkt de voorlopige oplossing te liggen in de stelling: '*er zijn geen veilige stoffen, alleen veilige manieren van werken en verwerken*'. Met giftige stoffen kan men veilig werken en met relatief ongevaarlijke stoffen knoeien, kan heel gevaarlijk zijn. Eventuele effecten kan men het beste voorkomen door blootstelling eraan te voorkomen. Dus

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

zonder te weten of een aantal nanodeeltjes giftig is of niet, kunnen we er wel voor zorgen dat: 1) dat de blootstelling eraan op de werkplek minimaal is en 2) dat de deeltjes niet vrijkomen uit het product bij gebruik of recycling.

Toch zitten er addertjes onder het gras. Het huidige (Europese) beleid voor het toelaten van nieuwe chemische stoffen, is gebaseerd op een gevarenmodel. Ook al wordt er veilig gewerkt en komt er niets vrij uit de nieuwe producten, dan kan het toch zijn dat een bepaald (nano)materiaal van de markt wordt afgehouden, omdat het bijvoorbeeld kankerverwekkend is bij muizen als het in een heel hoge dosis wordt toegediend. Dit zwaard van Damocles hangt boven het boegbeeld van de nanomaterialen: de veelwandige koolstof nanobuisjes. Een serie onderzoeken bij muizen heeft namelijk laten zien dat bepaalde koolstofnanobuisjes (meerwandig, rigide en langer dan 15 micrometer) kanker kunnen veroorzaken in relevante onderzoeksmodellen.[26] Voor deze koolstofbuisjes gloort echter een geweldige commerciële toekomst vanwege bijzondere optische, elektrische en versterkende eigenschappen. Het zou dus een enorme domper zijn en een groot financieel risico voor bedrijven die geïnvesteerd hebben in ontwikkeling van deze nanobuisjes, als deze verboden zouden worden zonder dat de toxiciteit bij de feitelijke dosis bewezen is.

Naast de genoemde eventuele kankerverwekkende effecten van de langere koolstofnanobuisjes, zijn er ook effecten van korte nanobuisjes beschreven op de longen van proefdieren. Deze effecten treden bij zodanig lage blootstellingen op, dat de Amerikaanse instelling voor de werkplek (NIOSH) voor koolstofbuisjes nu al een uiterst restrictieve norm gesteld heeft. Begin 2010 heeft Bayer de marktintroductie van haar Baytubes® gedaan, waarbij zij zelf een op onderzoek gebaseerde blootstellingsnorm aangeeft van 0,05 mg BayTubes®/m^3. Deze norm, occupational exposure limiet (OEL), verscheen na een serie publicaties van inhalatiestudies die gedurende drie maanden werden uitgevoerd bij ratten waarmee deze norm werd

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

onderbouwd.[27] Het is goed dat Bayer deze resultaten gewoon publiceert, omdat de discussie over koolstofnanobuisjes daarmee weer een nieuwe wending krijgt en wordt ingehaald door de realiteit van de markt, en het door de discussies en het voortgaande onderzoek duidelijker kan worden waarin nu precies de toxiciteit gelegen is en daarmee waar de grenzen gelegd moeten worden.

ZIJN WE NANO-MONOPOLY AAN HET SPELEN? MOETEN WE TERUG NAAR 'START'?

Nanobuisjes zijn niet allemaal gelijk en nanobuisjes zijn niet hetzelfde als carbon nanodots, carbon black diamant, grafiet of fullerenen, hoewel ze allemaal uit 100 procent koolstof zijn samengesteld. In dit bijzondere geval beginnen we snel te leren welke eigenschappen zorgen voor de giftigheid en welke niet. Dat geeft dan weer houvast voor de ontwikkeling van koolstofnanobuisjes die wel veilig zijn. Dus inderdaad af en toe teruggaan naar start en het ontwikkelproces met een andere bril bekijken, kan nodig zijn om veilige en verantwoorde producten te ontwikkelen en daarmee de nanotechnologie tot een duurzame technologie te maken.[28] Tijdens het spel blijft het zaak om met de twee dobbelstenen 'gevaren van blootstelling' en 'duurzaamheid' zo gunstig mogelijk te scoren!

NOTEN

1 De database is open-access en toegankelijk via: *http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/*

2 P.J.A. Borm, R. Houba & F. Linker, *Goede praktijken in omgaan met Nanomaterialen*, Rapport Sociale zaken, Den Haag, Ministerie van Sociale Zaken, 2008.

3 *Kabinetsvisie Nanotechnologieën. Van Klein Naar Groots*, Ministerie van Economische zaken, 16 november 2006. Dit document is te vinden op de site: http://www.rijksover-

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

heid.nl/documenten-en-publicaties/rapporten/2006/11/16/kabinetsvisie-nanotechnologie.html.
4 F. Kampers, *Potentiële risico's van bio-nanotechnologie voor mens en milieu*, Oriëntatierapport in opdracht van de COGEM, Wageningen, Wageningen UR, 2004.
5 J.H. Koeman, C. Dekker, R.J.M. Nolte, D.N. Reinhoudt, A. Rip, G.T. Robillard, et al., *Hoe groot kan klein zijn? Enkele kanttekeningen bij onderzoek op nanometerschaal en mogelijke gevolgen van nanotechnologie*, Den Haag, KNAW, Werkgroep Nanotechnologie, 2004.
6 W.H. de Jong, B. Roszek & R.E. Geertsma, *Nanotechnology in medical applications. Possible risks for human health*, Bilthoven, RIVM, 265001002, 2005.
7 B. Roszek, W.H. de Jong, R.E. Geertsma, *Nanotechnology in medical applications. State-of-the-art in materials and devices*, Bilthoven, RIVM, 265001001, 2005.
8 W. Bijker, I. de Beaufort, A. van den Berg, P.J.A. Borm, W. Oyen, G. Robillard & H. van Dijk, *Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid*, Den Haag, Gezondheidsraad, publicatie nr. 2006/06. ISBN 90-5549-593-X, 2006. De publicatie is te vinden op de site: http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/betekenis-van-nanotechnologie-n-voor-de-gezondheid.
9 A. Hett, *Nanotechnology. Small matter, many unknowns*, Zurich, Swiss Reinsurance Company, 2004, p. 56. Op internet te raadplegen op: www.swissre.com.
10 *Nanoscience and Nanotechnologies. Opportunities and uncertainties*, London, Royal Society & Royal Academy of Engineering, 2004.
11 M. Geiser & W. G. Kreyling, 'Deposition and biokinetics of particles', in: *Particle and Fibre Toxicology*, 7(2010)2 (verschenen op 20 januari 2010). Vrij toegankelijk via: www.particleandfibretoxicology.com.
12 *Joint European Commission/ETP Nanomedicine Expert Report 2009. Roadmaps in Nanomedicine towards 2020*, Report from the Expert Workshop 2009 and General Assembly 2009. Te downloaden via: http://www.etp-nano-

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

medicine.eu/public/press-documents/publications.

13 G. Oberdörster, A. Elder & A. Rinderknecht, 'Nanoparticles and the brain: cause for concern?', in: *Journal of Nanoscience and Nanotechnology,* 9 (2009), p. 4996-5007. Dit is een overzichtsartikel.

14 Zie de publicatie genoemd in noot 12.

15 Zie de publicatie genoemd in noot 11.

16 Zie de publicatie genoemd in noot 13.

17 B. Crüts, L. van Etten, H. Törnqvist, A. Blomberg, T. Sandström, N.L. Mills, P.J.A. Borm, et al., 'Exposure to diesel exhaust induces changes in EEG in human volunteers', in: *Particle and Fibre Toxicology*, 5(2008)4 (verschenen op 11 maart 2008). Te downloaden via: www.particleandfibretoxicology.com.

18 L. Calderon-Garciduenas, W. Reed & R.R. Maronpot. 'Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution', in: *Toxicologic Pathology,* 32(2004), p. 650-658.

19 T. Suzuki, S. Oshio, M. Iwata, H. Saburi, T. Odagiri, T. Udagawa, et al., 'In utero exposure to a low concentration of diesel exhaust affects spontaneous locomotor activity and monoaminergic system in male mice', in: *Particle and Fibre Toxicology*, 7(2010)7 (verschenen op 23 maart 2010). Te downloaden via: www.particleandfibretoxicology.com.

20 S. Bhaskar, F. Tian, T. Stoeger, W. Kreyling, J. M. de la Fuente, V Grazú, P. Borm, et al., 'Multifunctional nanocarriers for diagnostics, drug delivery and targeted treatment across blood-brain barrier. Perspectives on tracking and neuroimaging', in: *Particle and Fibre Toxicology*, 7(2010)3 (verschenen op 3 maart 2010).

21 G. Bhabra, A. Sood, B. Fisher, L. Cartwright, M. W. Saunders, H. Evans, et al., 'Nanoparticles can cause DNA damage across a cellular barrier', in: *Nature Nanotechnology*, 4(2009)12, p. 876-883.

22 B. Trouiller, R. Relien, A. Westbrook, P. Solaimani &

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)

R. H. Schiestl, 'Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice', in: *Cancer Resarch*, 69(2009), p. 8784-8789.

23 A. Takagi, A. Hirose, T. Nishimura, N. Fukumori, A. Ogata, N. Ohashi, et al., 'Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube', in: *The Journal of Toxicological Sciences*, 33(2008), p. 105-116.

24 C.A. Poland, R. Duffin, I. Kinloch, A. Maynard, W.A.Wallace, A. Seaton A, et al., 'Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study', in: *Nature Nanotechnology*, 3(2008)7, p. 423-428.

25 *Het giga van nano. Een nulmeting van de publieke opinie over nanotechnologie*, Den Haag, Schuttelaar & Partners, 17 september 2009, p. 92. Te downloaden via: www.nanopodium.nl/content/Compleet_rapport_nulmeting_DEF.pdf.

26 Zie de publicaties genoemd in de noten 12 en 13.

27 J. Pauluhn, 'Multi-walled carbon nanotubes (Baytubes®). Approach for derivation of occupational exposure limit', in: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57(2010)1, p. 78-89.

28 P.J.A. Borm & D. Berube, 'Nanotechnology. A tale of opportunities, uncertainties and risks', in: *Nano Today*, 3(2008)1-2.

Palmyre Oomen, Theo Wobbes en Theo Bemelmans (red.),
'Nanotechnologie. Betekenis, beloftes, dilemma's'
Valkhof Pers, Nijmegen 2010
(Annalen van het Thijmgenootschap, afl. 98.4)