

rivm

Rapport 601785002/2008

M. van Zijverden | A. Sips (eindredactie)

Nanotechnologie in perspectief

Risico's voor mens en milieu

RIVM Rapport 601785002/2008

Nanotechnologie in perspectief Risico's voor mens en milieu

Eindredactie:

M. van Zijverden (projectleider KIR-nano)

A.J.A.M. Sips

Contact:

Maaïke van Zijverden

Stoffen Expertise Centrum

KIR-nano@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de ministeries van VROM, VWS, SZW, in het kader van Kennis en Informatiepunt Risico's van nanotechnologie

Redactie:

RIVM:

Ir. R.E. Geertsma, dr. B.R. Roszek, dr. C.A. Herberts, dr. N. Brouwer (Hoofdstuk 4), dr. S.W.P. Wijnhoven, dr.ir. J.G.M. van Engelen (Hoofdstuk 6), drs. S. Dekkers (Hoofdstuk 7), prof.dr. D. van der Meent, dr. W.J.G.M. Peijnenburg, drs. J.B.H.J. Linders, dr.ir. E.H.W. Heugens (Hoofdstuk 8), dr. F.R. Cassee, dr. W.H. de Jong, dr. J.M. Roels

Overig:

Dr. D.H. Brouwer (TNO Kwaliteit van Leven), drs. M.J. Nieboer-op de Weegh (TNO Kwaliteit van Leven), dr. J.J.M. van de Sandt (TNO Kwaliteit van Leven) (Hoofdstuk 7), dr. F.W.H. Kampers (WU Agrotechnologie en Voedingswetenschappen) (Hoofdstuk 5)

Acknowledgements:

RIVM:

Dr. C. de Heer, dr. M.T.M. van Raaij, dr. T.G. Vermeire, dr. D.T.H.M. Sijm, dr. C.W.M. Bodar, dr. W.I. Hagens, W. Janssens,

Overig:

Ir. P. Kerkhoven (MMG advies), drs. F. van der Molen (MMG advies), dr.ir. D. van Aken (VWA Bureau Risicobeoordeling), dr.ir. H. Bouwmeester (RIKILT)

© RIVM 2008

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Voorwoord

Nanotechnologie wordt gezien als één van de meest baanbrekende en vernieuwende technologieën van deze tijd. Deze technologie maakt het mogelijk om bestaande chemische stoffen nieuwe eigenschappen te geven. De mogelijke toepassingen lijken onuitputtelijk en bieden kansen om de kwaliteit van leven te verbeteren en energiebesparing of andere aspecten van duurzaamheid te bevorderen.

Dit rapport richt zich op de risico's van gefabriceerde, vrije, onafbreekbare en onoplosbare nanodeeltjes voor mens en milieu. Producten waarin deze deeltjes zijn toegepast zijn inmiddels op de markt. Ze variëren van medische toepassingen en cosmetica tot elektronica en schoonmaakmiddelen. Het gevolg hiervan is dat mens en milieu worden blootgesteld aan deze nanodeeltjes terwijl de feitelijke toxicologische effecten nog niet goed bekend zijn.

Het is belangrijk om al in een vroeg stadium naar de veiligheidsaspecten van nieuwe technologieën te kijken. In Nederland en andere landen binnen en buiten Europa is veel aandacht voor de veiligheid van nanoprodukten. Er zijn aangaande de beoordeling en de beheersing van risico's van nanotechnologie kennislacunes geïnventariseerd en onderzoeksagenda's opgesteld. Invulling van die lacunes helpt het ontwikkelen van veilige producten en het meer toepasbaar maken van wet- en regelgeving voor nanotechnologie.

In vervolg op de Kabinetsvisie "Van Klein Naar Groot" (2006) heeft het RIVM de opdracht gekregen om betrouwbare kennis over de mogelijk nadelige gevolgen van nanotechnologie voor mens en milieu op structurele basis beschikbaar te stellen.

Dit signaleringsrapport laat ook zien dat het RIVM staat voor een actieve kennisuitwisseling. Niet alleen kennisuitwisseling tussen de diverse disciplines, maar ook tussen overheid, wetenschap en bedrijfsleven. Het RIVM zal daarin nationaal en internationaal in de voorhoede opereren.

Dr. Marc Sprenger,
Directeur Generaal, RIVM

Rapport in het kort

Nanotechnologie in perspectief

Risico's voor mens en milieu

Het Kennis- en Informatiepunt Risico's van Nanotechnologie (KIR-nano) van het RIVM heeft de potentiële risico's van blootstelling van gefabriceerde, vrije, onafbreekbare en onoplosbare nanodeeltjes in kaart gebracht. In dit rapport worden de risico's voor de mens als werknemer, patiënt en consument behandeld, evenals risico's voor het milieu. Drie toepassingsgebieden zijn daarbij relevant: geneesmiddelen en medische technologie, voedselproductie en consumentenproducten.

De huidige stand van zaken van de wetenschap laat zien dat risico's niet uit te sluiten zijn. Er ontbreekt echter nog veel kennis om de risico's even goed in te kunnen schatten als voor 'chemische stoffen niet in nanovorm'. Toch zijn er al vele honderden producten waarin nanomaterialen zijn verwerkt op de markt. Dit vereist op korte termijn veel onderzoek naar de blootstelling en toxiciteit van deze materialen. Helaas is het aantal onderzoeksvragen dusdanig groot en fundamenteel van aard dat het nog jaren zal duren voordat alle informatie is vergaard.

KIR-nano adviseert daarom het onderzoek vooral te richten op die vragen die cruciale informatie voor de risicobeoordeling voor mens en milieu bieden. Afhankelijk van het perspectief van werknemer, consument, patiënt of milieu zijn oplossingsrichtingen gedefinieerd voor het beheersen van de risico's. Informatie die in de streng gereguleerde wereld van medische toepassingen wordt gegenereerd kan met name vanuit methodologisch oogpunt zeer waardevol zijn voor andere toepassingsgebieden, waar de dossiervereisten en dus veelal ook de informatievergaring (veel) beperkter voor zijn.

Kernbegrippen voor de komende jaren zijn samen te vatten onder KOKOS: *Kennis* vergroten en uitwisselen om dubbeling van onderzoek te voorkomen, *Oplossingsrichtingen* en risicomanagement, *Keuzes* maken in bijdragen vanuit Nederland aan dit onderzoeksveld, *Onderzoek & Ontwikkeling*, en *Samenwerking* bevorderen tussen wet- en regelgevende kaders, wetenschap en bedrijfsleven.

Trefwoorden:

nanotechnologie, risico's, gezondheid, milieu, consumentenproducten, medische toepassingen, voeding, arbeidsveiligheid

Abstract

Nanotechnology in perspective

Risks for man and the environment

The Knowledge and Information Risks Nanotechnology (KIR nano), a Dutch national government-supported observation organization based at RIVM, has provided an overview of the potential risks to both man and the environment of exposure to nanoparticles. The focus is on free, non-degradable and insoluble nanoparticles present in medical applications, food, consumer products and the environment.

Scientific data compiled to date demonstrate that negative effects of exposure to nanoparticles cannot be excluded. However, much more information is required to be able to estimate the risks of nanoparticles equally well as those of other (not nano) chemicals. Nevertheless, hundreds of products containing nanomaterials are currently available commercially, a situation which clearly necessitates that the exposure and toxicity of these materials be investigated in the near future. Unfortunately, the research questions to be answered are so numerous that it will take years to compile the relevant data.

The advice of the KIR nano is to focus research primarily on those questions that provide information critical to the assessment of risks to man and the environment. Dependent on the perspective – worker, consumer, patient, or the environment – the points of departure can then be defined for controlling (or limiting) the risks. Information (eg. on methodology) generated in the strongly regulated world of medical applications can be a very valuable asset in other (research) areas of application, where the requirements for dossiers and compiling of pertinent data are not as exacting.

Core concepts for the upcoming years include expanding our knowledge of nanoparticles and making this knowledge easily available to avoid any duplication of research, identifying and where necessary taking the appropriate risk management measures, choosing the areas of research in which the Netherlands wishes to contribute to this field, supporting Research & Development and promoting collaboration between (semi)government organs/agencies, science and industry.

Key words:

nanotechnology, risks, health, environment, consumer products, medical applications, food, worker safety

Inhoud

Samenvatting		11
1	Inleiding	13
1.1	Kennis- en Informatiepunt Risico's van Nanotechnologie (KIR-nano)	13
1.1.1	Achtergrond	13
1.1.2	Wat gaat KIR-nano doen?	14
1.2	Algemene achtergrond bij dit rapport	15
1.3	Algemene uitgangspunten bij het beoordelen van risico's	15
1.4	Doel van dit rapport	16
1.5	Afbakening	16
1.6	Leeswijzer	16
2	Nanotechnologie: begripsbepaling en definities	19
2.1	Nanodeeltjes en nanotechnologie	19
2.2	Definities	20
2.3	Normalisatie / standaardisatie	21
3	Risico's van nanotechnologie	23
3.1	Risico's van nanotechnologie voor mens en milieu	23
3.1.1	Componenten van toxicologische risicobeoordeling	23
3.1.2	Knelpunten in toxicologische risicobeoordeling	24
3.2	Externe blootstelling	26
3.2.1	Dosimetrie: een nieuwe dosismaat?	27
3.3	Interne blootstelling	28
3.3.1	Detectiemethoden voor toxicokinetisch onderzoek	29
3.3.2	Absorptie	29
3.3.3	Distributie	30
3.3.4	Metabolisme en eliminatie	31
3.3.5	Conclusies over toxicokinetiek van nanomaterialen	32
3.4	Toxicologische effecten	32
3.4.1	(Ultra)fijn stof	32
3.4.2	Nanodeeltjes	33
3.5	Onderzoek naar risico's van nanotechnologie	34
3.5.1	Nederlandse onderzoeksactiviteiten	34
3.5.2	Internationale ontwikkelingen en initiatieven	35
4	Nanotechnologie in medische toepassingen	39
4.1	Toepassingen	39
4.1.1	Huidige toepassingen	40
4.1.2	Toekomstige toepassingen	42
4.2	Potentiële risico's	45
4.2.1	Huidige stand van kennis over risico's	45
4.2.2	Kennislacunes	46
4.3	Omgaan met risico's	46
4.3.1	Regulering: wet- en regelgeving	46
4.3.2	Risicobeoordeling	48
4.3.3	Risicomangement	49
4.4	Signaleringen	49

5	Voedselproductie	51
5.1	Toepassingen	52
5.1.1	Huidige toepassingen	52
5.1.2	Toekomstige toepassingen	54
5.1.3	Ontwikkelingen in Nederland	56
5.2	Potentiële risico's	56
5.2.1	Huidige stand van kennis over risico's	56
5.2.2	Lopend / gepland risico-onderzoek	57
5.2.3	Resterende kennislacunes	57
5.3	Omgaan met risico's	58
5.3.1	Regulering: wet- en regelgeving	58
5.3.2	Risicobeoordeling	58
5.3.3	Risicomangement	59
5.3.4	Maatschappelijke aspecten	59
5.4	Signaleringen	59
6	Consumentenproducten	61
6.1	Toepassingen	61
6.1.1	Huidige toepassingen	61
6.1.2	Toekomstige toepassingen	64
6.2	Potentiële risico's	64
6.2.1	Huidige stand van kennis over risico's	64
6.2.2	Lopend / gepland risico-onderzoek	66
6.2.3	Resterende kennislacunes	66
6.3	Omgaan met risico's	66
6.3.1	Regulering: wet- en regelgeving	66
6.3.2	Risicobeoordeling	67
6.3.3	Risicomangement	67
6.4	Signaleringen	68
7	Arbeidsveiligheid bij productie en gebruik	69
7.1	Productieprocessen	69
7.2	Potentiële risico's	70
7.2.1	Mogelijke blootstelling van werknemers aan nanomaterialen	70
7.2.2	Mogelijke toxicologische effecten van nanomaterialen	73
7.2.3	Overige risico's	73
7.2.4	Risico-onderzoek	73
7.2.5	Resterende kennislacunes	74
7.3	Evaluatie en beheersing van (arbeidstoxicologische) risico's	75
7.3.1	Regulering: wet- en regelgeving	75
7.3.2	Risicobeoordeling	75
7.3.3	Risicomangement	78
7.3.4	Medical surveillance	79
7.4	Signaleringen	79
8	Milieu: risico's en duurzaamheidstoepassingen	81
8.1	Huidige en toekomstige toepassingen van nanotechnologie	81
8.1.1	Toepassingen van nanotechnologie: potentiële emissies naar het milieu	81
8.1.2	Toekomstige toepassingen	83
8.2	Huidige stand van kennis over risico's van nanodeeltjes in het milieu	83
8.2.1	Algemeen	83
8.2.2	Huidige kennis over risico's van nanodeeltjes in water	84

8.2.3	Huidige kennis over risico's van nanodeeltjes in de lucht	85
8.2.4	Huidige kennis over risico's van nanodeeltjes in de bodem	85
8.2.5	Huidige kennis over risico's van nanodeeltjes in waterbodem	85
8.2.6	Indirecte effecten van nanodeeltjes op het milieu	86
8.3	Risicobeoordeling	86
8.4	Lopend / gepland risico-onderzoek	88
8.5	Kennislacunes	88
8.6	Omgaan met risico's	90
8.6.1	Regulering: wet- en regelgeving	90
8.6.2	Risicomangement	90
8.7	Signaleringen	90
9	Signaleringen en conclusies: risico's van nanotechnologie in perspectief	91
9.1	Integrale analyse en oplossingsrichtingen	91
9.2	Signaleringen: wat is er al bekend?	93
9.3	Signaleringen: welke witte plekken zijn er?	94
9.3.1	Gebrek aan informatie over blootstelling	95
9.3.2	Gebrek aan informatie over mogelijke toxiciteit	95
9.3.3	Milieurisico's moeilijk in te schatten	95
9.4	Conclusies	96
9.4.1	Kennis vergroten en uitwisselen	96
9.4.2	Oplossingsrichtingen en risicomangement	97
9.4.3	Keuzes maken	97
9.4.4	Onderzoek & Ontwikkeling	97
9.4.5	Samenwerken	98
	Referenties	99
	Definities en begrippen	110
	Bijlage 1: Onderzoek naar toepassingen	117
	Bijlage 2: Nanotechnologie en 'Nuchter omgaan met risico's'	120
	Bijlage 3: Europees beleid	123
	Bijlage 4: Wet- en regelgeving	125
	Bijlage 5: Maatschappelijke inbedding	127
	Bijlage 6: Blootstellingsaspecten van nanomaterialen	129

Samenvatting

Zie RIVM rapport 601785001 voor de uitgebreide samenvatting van dit rapport.

Nanotechnologie is het geheel van nieuwe, opkomende technologieën waarbij stoffen of structuren op nanoschaal worden toegepast. Bij deze afmetingen krijgen chemische stoffen soms andere, nieuwe eigenschappen, waardoor zij nieuwe toepassingsmogelijkheden bieden. Zowel in Nederland als in het buitenland zijn de verwachtingen omtrent de maatschappelijke en economische potentie van nanotechnologie hooggespannen. In de Kabinetsvisie Nanotechnologieën ‘Van Klein Naar Groot’ (2006) staat al dat nanotechnologieën een ‘belangrijke pijler’ van onze kenniseconomie en kennissamenleving kunnen vormen.

Tegelijkertijd komen vanuit de wetenschappelijke kaders signalen dat toepassing van deze technologieën mogelijk risico’s met zich meebrengt voor mens en milieu. Deze risico’s laten zich moeilijker in kaart brengen dan die van chemische stoffen niet in nanovorm en zijn daarom nog veelal onbekend. Het uitgangspunt van het Nederlandse beleid om de risico’s te beheersen is het vigerende stoffenbeleid en het risicobeleid zoals dat is geformuleerd in de VROM nota ‘Nuchter omgaan met risico’s’ (2004). Daarnaast is in opdracht van de overheid bij het RIVM het zogenaamde Kennis- en Informatiepunt Risico’s van nanotechnologie (KIR-nano) opgericht.

Mens en milieu kunnen inmiddels via een breed spectrum van toepassingsgebieden in aanraking komen met nanotechnologische toepassingen. Een deel van deze toepassingen is alleen met behulp van nanotechnologie geproduceerd, het andere deel bevat daadwerkelijk nanomateriaal. Vanuit het oogpunt van risico’s is deze tweede categorie van belang, en dan vooral de onafbreekbare, onoplosbare, vrij beschikbare nanodeeltjes. Ook voor deze categorie van producten zijn al vele toepassingsgebieden te onderscheiden, waaronder medische toepassingen, voeding, consumentenproducten en milieu- en energietechnologie. Deze toepassingen kunnen de kwaliteit van leven en van het milieu verhogen en kunnen daarnaast tot significant duurzamere producten leiden.

Er zijn al honderden toepassingen van nanotechnologie op de markt. Voorbeelden zijn nanodeeltjes van titaniumoxide en zinkoxide als UV-reflectoren in zonnebrandcrèmes. Nanotechnologie wordt ook toegepast om kleding kreukvrij en vuilafstotend te maken en maakt elektronica steeds kleiner, sneller en multifunctioneler. Maar een groter deel van de mogelijke toepassingen van nanotechnologie verkeert momenteel nog in de onderzoeks- en ontwikkelingsfase en zal naar verwachting de komende jaren op de markt komen.

Het doel van dit eerste signaleringsrapport is om de stand van zaken en ontwikkelingen op het gebied van nanotechnologie te schetsen en een eerste analyse te geven van de potentiële risico’s voor mens (werknemer, consument en patiënt) en milieu. Het rapport richt zich op drie toepassingsgebieden van nanotechnologie waarin de grootste kans op blootstelling is of in de toekomst verwacht kan worden: medische toepassingen, agrofood en non-food consumentenproducten.

Naar verwachting leveren in het algemeen de gefabriceerde, vrije, onafbreekbare en onoplosbare nanodeeltjes de meeste kans op risico’s voor de gezondheid van mens en milieu. Zo zijn er aanwijzingen dat *sommige* van deze nanodeeltjes zich in het menselijk lichaam kunnen gedragen zoals fijn stof of asbest.

Het onderzoek naar het vaststellen van de risico’s van nanotechnologie is bijzonder omvangrijk en gecompliceerd. Aanpak van deze problematiek zal zich in de komende jaren vooral door de volgende

kernbegrippen (KOKOS) moeten laten definiëren: *Kennis vergroten en uitwisselen om dubbele inspanningen te minimaliseren, Oplossingsrichtingen en eventuele maatregelen kiezen om risico's voor mens en milieu te minimaliseren, Keuzes maken in bijdragen vanuit Nederland aan dit onderzoeksveld, Onderzoek & ontwikkeling stimuleren en de samenwerking tussen wet- en regelgevende kaders, wetenschap en bedrijfsleven bevorderen.*

Gezien de voordelen die nanotechnologieën aan de samenleving kunnen bieden is het van belang te onderkennen dat de diverse belanghebbenden eenzelfde uitgangspunt onderschrijven, namelijk dat de *implementatie van nanotechnologieën in de samenleving een kans verdient, op voorwaarde dat de veiligheid voor mens en milieu is gewaarborgd.*

1 Inleiding

Voor u ligt het eerste signaleringsrapport ‘Risico’s van nanotechnologie in perspectief’ van het Kennis- en Informatiepunt Risico’s van Nanotechnologie (KIR-nano). Het beschrijft de stand van zaken over en ontwikkelingen in het veld van risico’s van nanotechnologie voor mens en milieu. Van dit rapport bestaat tevens een uitgebreide samenvatting, zie hiervoor RIVM rapport 601785001.

1.1 Kennis- en Informatiepunt Risico’s van Nanotechnologie (KIR-nano)

1.1.1 Achtergrond

Nanotechnologie is het geheel van nieuwe, opkomende technologieën waarbij stoffen of structuren op nanoschaal (voor definities en begrippen zie lijst achterin dit rapport) worden toegepast. Zowel in Nederland als internationaal zijn de verwachtingen omtrent de maatschappelijke en economische potentie van nanotechnologie hooggespannen. In de Kabinetsvisie Nanotechnologieën ‘Van Klein Naar Groot’ werd al gesteld dat nanotechnologieën een ‘belangrijke pijler’ van onze kenniseconomie en kennissamenleving kunnen vormen (Kabinetsvisie, 2006).

Verwacht wordt dat de wereldwijde verkoop van nanotechnologieën bevattende producten zal groeien van €25 miljard in 2004 naar €450 miljard in 2010. Nederland kent een aantal academische onderzoeksgroepen en bedrijven die een vooraanstaande internationale positie innemen op het gebied van de ontwikkeling van nanotechnologieën. Mede daarom wordt veel verwacht van de kansen die nanotechnologieën aan Nederland kunnen bieden. Behalve economische voordelen en kennisontwikkeling kunnen nanotechnologieën bijvoorbeeld de kwaliteit en efficiëntie van de gezondheidszorg significant verbeteren, de efficiëntie en duurzaamheid van voedselproductie verhogen en tot substantiële energiebesparing leiden.

Tegelijkertijd komen vanuit de wetenschappelijke kaders ook signalen dat toepassing van deze technologieën mogelijk risico’s met zich meebrengen voor werknemers, consumenten en het milieu. Deze risico’s laten zich moeilijker in kaart brengen dan die van chemische stoffen niet in nanovorm en zijn daarom nog veelal onbekend. Binnen Europa (EC, 2007, zie ook Bijlage 3) en ook binnen Nederland (Kabinetsvisie, 2006) is gesteld dat met deze risico’s verstandig, voorzichtig en met voorzorg moet worden omgegaan. Dit is in lijn met het rapport ‘Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid’ van de Gezondheidsraad (2006).

Het vigerende stoffenbeleid en het risicobeleid zoals geformuleerd in de VROM nota ‘Nuchter omgaan met risico’s’ vormen daarbij het kader. De volgende uitgangspunten worden gehanteerd:

- transparante besluitvorming;
- expliciteren van verantwoordelijkheden (overheid, burgers, bedrijfsleven, wetenschap);
- vroegtijdig betrekken van de burger bij de besluitvorming;
- gevaren en risico’s afwegen tegen maatschappelijke kosten en baten;
- stapeling van risico’s bij de besluitvorming laten meewegen (VROM nota, 2004).

Een nadere toelichting omtrent nanotechnologie en ‘Nuchter omgaan met risico’s’ kan in Bijlage 2 worden gevonden.

De Kabinetsvisie beveelt aan om een observatiepost op te zetten, gericht op de potentiële risico's van nanotechnologie voor mens en milieu. Tegen deze achtergrond heeft de minister van VROM in 2007 het RIVM opdracht gegeven om verkennende werkzaamheden uit te voeren voor daadwerkelijke invulling van een dergelijke observatiepost. Op 1 januari 2008 is het Kennis- en Informatiepunt Risico's nanotechnologie (KIR-nano) opgericht, waarin naast VROM ook VWS en SZW participeren in de opdrachtverlening.

1.1.2 Wat gaat KIR-nano doen?

Het KIR-nano besteedt aandacht aan potentiële risico's van nanotechnologie voor mens en milieu. Nederland behoort daarmee tot de voorhoede van Europa om zo expliciet aandacht aan dit onderwerp te geven.

KIR-nano richt zich op de volgende hoofdactiviteiten: Signaleren, Adviseren, Participeren en Informeren (zie Tekstbox 1). Hiervoor is het van belang dat relevante ontwikkelingen in onderzoek naar risico's op de voet worden gevolgd. Maar ook dienen relevante beleidsmatige en maatschappelijke ontwikkelingen te worden gevolgd. KIR-nano beoogt voor beleidsmakers, toezichthouders en professionals in het veld vooral meerwaarde te bieden als leverancier en integrator van kennis. De taken van KIR-nano bestaan uit:

- **SIGNALEREN:** van wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van nanotechnologie en daarmee verband houdende risico's voor mens en milieu. Hiervoor worden (inter)nationale kennisnetwerken opgezet en onderhouden. KIR-nano verzamelt relevante informatie en rapporteert hierover periodiek aan de rijksoverheid;
- **ADVISEREN:** van de rijksoverheid over het beoordelen van risico's voor mens en milieu;
- **PARTICIPEREN:** in wetenschappelijke (internationale) gremia, onder meer op het gebied van normalisatie en standaardisatie en risico-onderzoek. Deze taak ligt mede aan de basis van de overige taken. KIR-nano zal gecoördineerd participeren in fora die methodieken voor risicobeoordeling van nanomaterialen ontwikkelen. Vooral de Working Party for Manufactured Nanomaterials (WPMN) van de OESO fungeert als mondiale kern voor methodiekontwikkeling en –harmonisatie.
- **INFORMEREN:** primair van overheden en professionals over de risico's van nanotechnologie met onafhankelijke en betrouwbare informatie. Dit maakt de bestaande kennis optimaal toegankelijk en kan bijdragen aan implementatie van het beleid. Verder draagt KIR-nano bij aan de dialoog met de industrie en de samenleving.

Tekstbox 1: Taken KIR-nano

Informatie over KIR-nano kan worden gevonden op de website Risico's van stoffen (<http://www.rivm.nl/rvs/>). Op deze site is tevens informatie te vinden over het RIVM-onderzoek naar risico's van nanotechnologie voor mens en milieu.

Recent is in het kader van het Europese 7^{de} Kaderprogramma een project gestart om een Europese observatiepost op te richten. Deze observatiepost richt zich ten dele op veiligheidsaspecten maar ook in belangrijke mate op technologische en economische analyses. KIR-nano werkt actief mee aan dit project. Het project moet over 4 jaar resulteren in de definitieve vaststelling van de Europese observatiepost (www.observatorynano.eu).

1.2 Algemene achtergrond bij dit rapport

Sinds een paar jaar zijn er producten met eerste generatie nanomaterialen op de markt en dat aantal zal in de naaste toekomst alleen maar toenemen (zie hoofdstuk 4-6 voor huidige toepassingen). Tegelijkertijd dienen nieuwe generaties nanotechnologieën zich aan. Op dit moment zijn al 4 generaties van nanotechnologieën te onderscheiden (Roco, 2007), te weten:

- 1^e generatie:** Nanostructuren met passieve, gefixeerde structuren en functies. Dit zijn chemische stoffen met deeltjes op nanoschaal die veelal worden toegepast als onderdeel of ingrediënt van reeds bestaande typen producten.
- 2^e generatie:** Actieve nanostructuren die na een stimulus veranderende eigenschappen zoals afmeting, vorm of geleiding kunnen hebben. Bijvoorbeeld nanodeeltjes die geneesmiddelen gericht naar een tumor in het lichaam brengen en onder invloed van een stralingsbron het geneesmiddel in de tumor loslaten.
- 3^e generatie:** Systemen van nanosystemen: driedimensionale netwerken, bio- en chemische assemblagetechnieken en robotica op nanoschaal.
- 4^e generatie:** Moleculaire nanosystemen die per deeltje ontworpen kunnen worden, bijvoorbeeld voor geavanceerde genetische therapieën. Ook zelf-assemblerende structuren op nanoschaal vallen binnen deze vierde generatie.

De tweede generatie nanotechnologieën bevindt zich op de grens van toegepast onderzoek en marktintroductie. Enkele medische toepassingen zijn al op de markt. De derde en vierde generatie nanotechnologieën bevinden zich nog in het (fundamentele) onderzoekstadium. Toepassingen van deze generaties zijn pas op middellange of lange termijn te verwachten (zie ook Bijlage 1: onderzoek naar toepassingen).

Dit signaleringsrapport richt zich vooral op de potentiële risico's van de eerste generatie nanomaterialen. Dit zijn chemische stoffen die als deeltjes in nano-afmetingen worden toegepast, dat wil zeggen bij afmetingen van circa 1 – 100 nanometer. Bij deze afmetingen krijgen chemische stoffen soms andere, nieuwe eigenschappen en bieden zij nieuwe toepassingsmogelijkheden.

In het rapport worden de risico's voor de mens als werknemer (inclusief onderzoeker en professioneel toepasser), patiënt of consument en het milieu behandeld. Drie toepassingsgebieden zijn daarbij relevant:

- geneesmiddelen en medische technologie;
- voedselproductie
- (non-food) consumentenproducten.

1.3 Algemene uitgangspunten bij het beoordelen van risico's

In de algemene systematiek voor de beoordeling van risico's van chemische stoffen niet in nanovorm wordt gebruik gemaakt van de volgende benadering:

$$RISICO = BLOOTSTELLING \times TOXICITEIT$$

Ook voor nanomaterialen wordt deze benadering gehanteerd. Een specifiek nanomateriaal kan gevaarlijk zijn, maar als de blootstelling zeer gering is, is het uiteindelijke risico toch beperkt. Het intrinsieke gevaar ofwel de toxiciteit van een nanomateriaal wordt door diverse factoren bepaald, zoals

de mogelijkheden die een nanodeeltje heeft om bepaalde barrières in mens, plant of dier te doorbreken en daar schadelijke effecten te veroorzaken. De feitelijke blootstelling wordt eveneens door verschillende factoren bepaald zoals de vorm waarin het nanomateriaal voorkomt (bijvoorbeeld gebonden of als ‘vrije’ deeltjes) en de contactmogelijkheden. De manier waarop risico’s van nanomaterialen voor de mens en voor het milieu worden bepaald, verschilt op bepaalde onderdelen. In hoofdstuk 3 zal daarop nader worden ingegaan.

1.4 Doel van dit rapport

Het doel van dit eerste signaleringsrapport is om de stand van zaken en ontwikkelingen op het gebied van nanotechnologie op hoofdlijnen te schetsen en een eerste analyse te geven van de (potentiële) risico’s voor de mens als consument, patiënt of werknemer en voor het milieu.

1.5 Afbakening

- Eerste onderzoek heeft aangetoond dat *met opzet gefabriceerde, vrije, onafbrekbare en onoplosbare nanodeeltjes* na opname niet of moeizaam uit het lichaam worden verwijderd. In dit rapport ligt de nadruk daarom op de potentiële risico’s van dergelijke deeltjes. Deeltjes die onbedoeld vrijkomen (zoals fijn stof) en deeltjes die van nature voorkomen (vulkaanstof) worden buiten beschouwing gelaten. In dit rapport wordt voornamelijk over de risico’s van nanodeeltjes (met drie dimensies kleiner dan 100 nm) gesproken, maar waar het niet alleen om nanodeeltjes gaat wordt ook de bredere term nanomateriaal (met minimaal een dimensie kleiner dan 100 nm) gebruikt.
- Dit rapport heeft niet tot doel om beleidsaanbevelingen te doen, maar wel om aanknopingspunten zichtbaar te maken voor beleid met betrekking tot de risico’s van nanotechnologieën.
- Dit rapport gaat in op de (eco)toxicologische risico’s van blootstelling aan *eerste generatie nanomaterialen* waarmee de bevolking en het milieu *op dit moment al* in aanraking zouden kunnen komen. Dat is het geval bij *medische toepassingen, voeding en consumentenproducten*.
- We onderscheiden de volgende doelgroepen: werkers (zowel onderzoekers, productiemedewerkers als professionele toepassers van nanomaterialen), patiënten, consumenten, de algemene bevolking en het milieu.
- Het rapport beschrijft een momentopname. Zowel toepassingen als risico-onderzoek ontwikkelen zich snel. Daarom zullen onderdelen van het rapport op termijn door de actualiteit worden ingehaald. Het geschetste beeld zal in volgende rapportages geactualiseerd worden.
- Dit rapport brengt mogelijke risico’s van nanotechnologieën in kaart door twee factoren te combineren: de mate waarin mens en milieu aan nanomaterialen staan blootgesteld, en de toxiciteit van dergelijke nanomaterialen. De combinatie van deze twee factoren bepaalt het uiteindelijke risico.
Maatschappelijke aspecten (zie Bijlage 5) als risicoperceptie en verschillen in acceptatie van risico’s vallen buiten de directe scope van dit rapport.

1.6 Leeswijzer

Dit rapport is bedoeld om een breed lezerspubliek inzicht in de huidige kennis over risico’s van nanotechnologie voor mens en milieu te geven. Daarbij is geprobeerd om vanuit diverse perspectieven

een beschrijving te geven. De hoofdstukken 1, 2, 3, en 9 zijn vooral gericht op lezers die op zoek zijn naar informatie over onderzoek naar en activiteiten betreffende risico's van nanotechnologie in het algemeen. In de hoofdstukken 4, 5 en 6 wordt ingegaan op specifieke toepassingsdomeinen. De hoofdstukken beschrijven op hoofdlijnen de huidige en toekomstige toepassingen, maar natuurlijk ook de potentiële risico's en de activiteiten die daarop genomen worden. Ieder hoofdstuk eindigt met signaleringen.

Het verdient aanbeveling om hoofdstuk 9 in ieder geval te lezen omdat in dit hoofdstuk de signaleringen staan die na analyse over het gehele veld van toepassingsdomeinen en expertisevelden zijn verkregen.

2 Nanotechnologie: begripsbepaling en definities

2.1 Nanodeeltjes en nanotechnologie

Hoewel er nog geen officieel geaccepteerde definities bestaan, wordt nanotechnologie door ISO voorlopig als volgt gedefinieerd (ISO draft business plan 2007):

- *Understanding and control of matter and processes at the nanoscale, typically, but not exclusively, below 100 nanometres in one or more dimensions where the onset of size-dependent phenomena usually enables novel applications.*
- *Utilizing the properties of nanoscale materials that differ from the properties of individual atoms, molecules, and bulk matter, to create improved materials, devices, and systems that exploit these new properties.*

Werkdefinities van overige aan nanotechnologie-gerelateerde begrippen zijn opgesteld door het Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) van de Europese Commissie. In dit rapport zijn deze werkdefinities gehanteerd.

De diameter van een enkel atoom is in de orde van circa 0,1 nanometer. Materialen met afmetingen tussen 0,1 en 100 nm vertonen eigenschappen die kunnen verschillen van dezelfde materialen met grotere afmetingen. Ook de verschillende vormen, zoals bijvoorbeeld staafjes of bolletjes, zijn bepalend voor de eigenschappen van nanomaterialen. Zo kunnen nanomaterialen bijzondere mechanische, optische, elektrische en magnetische eigenschappen hebben (Gezondheidsraad, 2006). Dit betekent dat ten opzichte van andere stoffen andere eigenschappen van nanomaterialen relevant kunnen zijn: zowel voor de toepassing, als voor het beoordelen van de mogelijke risico's van het toepassen van deze materialen.

Nanomaterialen (oplosbaar en onoplosbaar, afbreekbaar en onafbreekbaar) zijn in verschillende vormen terug te vinden in toepassingen:

- Vrije nanodeeltjes;
- Geaggregeerde nanodeeltjes;
- Geagglomererde nanodeeltjes;
- Gefixeerde nanodeeltjes (in een matrix);
- Gecoate nanodeeltjes;
- Colloïde nanodeeltjes.

Nanotechnologieën worden wel 'converging technologies' genoemd. Dit geeft aan dat binnen nanotechnologieën verschillende wetenschappelijke disciplines samenkomen, zoals fysica, chemie, informatica, geneeskunde en biologie. Er is sprake van convergerende technologie als er integratie van verschillende disciplines plaatsvindt die tot nieuwe en innovatieve ontwikkelingen leidt. Ook worden nanotechnologieën wel 'enabling technologies' genoemd, omdat nanotechnologieën nieuwe wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen mogelijk maken in uiteenlopende vakgebieden en toepassingsgebieden.

Bij de ontwikkeling van nanotechnologieën wordt gebruik gemaakt van twee verschillende benaderingen, te weten bottom-up- en top-downbenaderingen. De bottom-upbenadering heeft betrekking op het manipuleren van individuele atomen en moleculen, en het zo opbouwen van (nano)structuren. De top-downbenadering heeft betrekking op het steeds kleiner maken van structuren,

zoals elektronische circuits (Gezondheidsraad, 2006). In de eerste generatie nanotechnologieën overheerst de top-down benadering.

2.2 Definities

Momenteel wordt in verschillende nationale en internationale gremia overleg gevoerd over definities voor nanodeeltjes, nanomaterialen en aanverwante termen. Sluitende en breed gedragen definities zijn van belang voor het wetenschappelijk onderzoek, maar ook voor wet- en regelgeving en voor de communicatie in het algemeen over nanotechnologie.

SCENIHR heeft begin 2008 een opinie aangenomen ten aanzien van de bestaande en voorgestelde definities op het gebied van de producten van nanowetenschap en nanotechnologie (SCENIHR, 2008). In deze opinie is een conceptueel raamwerk ontwikkeld voor definities op het gebied van nanowetenschap en nanotechnologie. Dit raamwerk is specifiek gericht op toepassing in risicobeoordelingsprocedures. SCENIHR stelt dat het aannemen van verschillende definities in verschillende sectoren vermeden moet worden. De meeste concepten en gedragspatronen op zeer kleine schaal die met nanotechnologie worden geassocieerd zijn niet nieuw, en deze kunnen beschreven worden met de bestaande terminologie die op grotere schalen wordt toegepast. Het is volgens SCENIHR cruciaal dat de wetenschappelijke gemeenschap niet onnodig een nieuwe taal aanneemt, en indien nieuwe terminologie noodzakelijk is, dient deze consistent te zijn met de gevestigde terminologie.

SCENIHR noemt in dit verband een aantal kernpunten die spelen:

1. De omvangslijmieten die met het voorvoegsel 'nano' worden geassocieerd zijn enigszins arbitrair. Er is namelijk geen sprake van een scherpe verandering van eigenschappen van stoffen bij een bepaalde grootte. Het is niet te verwachten dat deeltjes van bijvoorbeeld 105 nm zich anders zullen gedragen dan deeltjes van 100 nm.
2. Veel termen die in nanowetenschap worden gebruikt zijn gebaseerd op algemeen gebruikte woorden (stof, materiaal). Het is van belang dat de ontwikkeling van termen in de nanowetenschap strookt met de algemene betekenis van de gebruikte woorden zoals reeds gedefinieerd in andere wetenschappelijke disciplines (die overigens ook niet altijd éénduidig zijn!).
3. Bepaalde (grootte- en vormafhankelijke) fysisch-chemische eigenschappen van de producten van nanotechnologie zijn waarschijnlijk van grote invloed op het gedrag in het milieu en daarmee de blootstelling van mens en milieu. SCENIHR heeft bij de selectie van een aantal sleuteltermen hiermee rekening gehouden.
4. Bepaalde vormen van stoffen met zeer kleine dimensies komen natuurlijk voor in de omgeving, en blootstelling hieraan is onvermijdelijk. De toename van gefabriceerde producten van nanotechnologie maakt het echter noodzakelijk om mogelijke nieuwe woorden en definities toe te passen.
5. Er zijn diverse redenen om onderscheid te maken tussen verschillende groottes van deeltjes. Er is echter niet a priori een verband te leggen tussen toxicologische, gezondheids- of milieurisico's en een bepaalde orde van grootte.

SCENIHR stelt onder meer de volgende definities voor:

- Nanoscale: A feature characterised by dimensions of the order of 100 nm or less.
- Nanostructure: Any structure that is composed of discrete functional parts, either internally or at the surface, many of which have one or more dimensions of the order of 100 nm or less.
- Nanomaterial: Any form of a material that is composed of discrete functional parts, many of which have one or more dimensions of the order of 100 nm or less.
- Engineered nanomaterial: Any material that is deliberately created such that it is composed of discrete functional parts, either internally or at the surface, many of which will have one or more dimensions of the order of 100 nm or less.
- Nanotube: A discrete hollow entity which has two dimensions of the order of 100 nm or less and one long dimension.
- Nanoparticle: A discrete entity which has three dimensions of the order of 100 nm or less.
- Nanoparticulate matter: A substance comprising of particles, the substantial majority of which have three dimensions of the order of 100 nm or less (SCENIHR, 2008).

Van alle mogelijke configuraties van nanogestructureerde materialen zijn volgens SCENIHR nanodeeltjes de belangrijkste vanuit het oogpunt van gezondheid en het milieu. In dit rapport wordt voornamelijk over de risico's van nanodeeltjes gesproken, maar waar het niet alleen om nanodeeltjes gaat wordt ook de bredere term nanomateriaal gebruikt.

De volgende termen zijn van belang voor de risicobeoordeling van nanodeeltjes, niet alleen voor de mens maar specifiek ook voor de beoordeling van het gedrag van nanodeeltjes in het milieu:

- Agglomerate: A group of particles held together by weak forces such as Van der Waals forces, some electrostatic forces and the surface tensions.
- Aggregate: A group of particles held together by strong forces such as those associated with covalent or metallic bonds.
- Degradation: A change in the chemical structure, physical properties or appearance of a material.
- Solubilisation: The process of dissolution (SCENIHR, 2008).

Vanwege het feit dat de grens van 100 nm in de gehanteerde definities enigszins arbitrair is, valt er iets te zeggen voor het gebruiken van andere definities van nanodeeltjes, nanomaterialen en dergelijke. Zo zijn alternatieve definities denkbaar die gebaseerd zijn op oppervlakte-volumeverhoudingen, of op bepaalde andere specifieke eigenschappen die nanodeeltjes hebben ten opzichte van niet-nanodeeltjes. Op termijn zou op basis van voortschrijdend inzicht over dosis-effectrelaties wellicht kunnen blijken dat de SCENIHR-definities niet geheel toepasbaar zijn op het toxicologisch onderzoek. Vanuit oogpunt van internationale harmonisatie van definities ligt het echter voor de hand om nu de definities van SCENIHR te volgen.

Ook in OESO-verband en in ISO-verband (zie ook hieronder) vindt overleg plaats over de te ontwikkelen definities. ISO, OESO en SCENIHR voeren ook onderling overleg hierover.

2.3 Normalisatie / standaardisatie

‘Het van cruciaal belang om te komen tot standaardisatie die normalisatie van productiewijzen, producten en risicobeoordeling mogelijk maakt’, zo wordt gesteld in de Kabinetvisie Nanotechnologieën; ‘dit zijn immers de voorwaarden voor een adequate regelgeving, die een gelijk

speelveld garandeert voor alle partijen. Dan pas is een concrete invulling van voorzorgbeginsel en ketenaansprakelijkheid realiseerbaar' (Kabinetsvisie, 2006).

Aan standaardisatie en normalisatie op het gebied van nanotechnologie wordt op zowel nationaal niveau (in Nederland NEN) als internationaal niveau gewerkt (CEN, ISO). NEN streeft niet naar zelfstandige Nederlandse normen voor nanotechnologie, maar faciliteert inbreng van Nederlandse standpunten in ISO en CEN. Binnen de ISO (International Organization for Standardization) richt het Technisch Comité 229 zich op standaardisatie op het gebied van nanotechnologie. Binnen TC 229 werken drie werkgroepen aan het ontwikkelen van drie categorieën van standaarden:

- Terminologie en nomenclatuur: deze standaarden moeten voorzien in een gedeelde taal ten behoeve van wetenschappelijke, technische, commerciële en regelgevingsprocessen.
- Meten en karakterisatie: deze standaarden moeten voorzien in een internationaal geaccepteerde basis voor kwantitatieve wetenschappelijke, commerciële en regelgevingsactiviteiten.
- Gezondheid, veiligheid en het milieu: deze standaarden verbeteren arbeidsveiligheid en bescherming van consumenten en het milieu door het bevorderen van goede praktijken op het gebied van productie, gebruik en afvalverwerking van nanomaterialen, nanotechnologie-producten en nanotechnologie – *enabled* systemen en producten (ISO TC229, 2007).

De ISO-standaarden op het gebied van nanotechnologie zullen er naar verwachting over drie jaar zijn. In 2008 zal het ISO een draft definitie formuleren.

3 Risico's van nanotechnologie

3.1 Risico's van nanotechnologie voor mens en milieu

Diverse analyses, zoals van wetenschappelijke comités van de EU (SCENIHR, SCCP) en OESO, hebben laten zien dat er nog veel lacunes zijn in de kennis over risico's van nanomaterialen voor mens en milieu. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste onderzoeksonderwerpen benoemd en besproken. Op hoofdlijnen wordt een overzicht gegeven van de huidige stand van de wetenschap over blootstelling, toxiciteit en risicoschatting van deze materialen.

In de hoofdstukken 4 tot en met 8 zal de stand van zaken meer in detail worden besproken voor patiënten (medische toepassingen), consumenten (voeding en consumentenproducten), werknemers en professionele toepassers en het milieu (inclusief indirecte blootstelling van de algemene bevolking via het milieu).

De schatting van potentiële risico's van nanomaterialen kan op een vergelijkbare manier worden benaderd als de schatting van potentiële risico's van chemische stoffen niet in nanovorm. Hierbij dient aandacht gegeven te worden aan:

- blootstelling van mens en milieu;
- toxiciteit (gedrag en effecten) voor mens en milieu;
- methoden waarmee blootstelling en toxiciteit kunnen worden vastgesteld.

Dit rapport beperkt zich tot risico's van gefabriceerde, vrije, onafbreekbare en onoplosbare nanodeeltjes aangezien de meest acute vraagstellingen gerelateerd zijn aan de eerste generatie nanotechnologieën, waarbij voornamelijk juist dit soort nanomaterialen van belang zijn.

De zogenaamde vrije deeltjes vergroten de kans op blootstelling voor de mens. Wanneer de deeltjes gebonden zijn in bijvoorbeeld een harde coating is de kans op blootstelling niet of nauwelijks aanwezig. Echter bij slijtage of afvalverwerking kunnen alsnog nanodeeltjes vrijkomen. Wanneer daarnaast de deeltjes ook onafbreekbaar en onoplosbaar zijn, kunnen ze zich in organismen of de mens ophopen en tot schadelijke effecten leiden.

Zoals in paragraaf 1.3 al genoemd wordt de term 'risico' beschouwd als de combinatie van toxiciteit *van* en blootstelling *aan* een stof.

3.1.1 Componenten van toxicologische risicobeoordeling

In de beoordeling van risico's voor de *mens* zijn een aantal componenten te onderscheiden waarover informatie moet worden verzameld. Afhankelijk van de toepassing zijn in de wet- en regelgeving eisen opgesteld van welke componenten, in welke mate gegevens moeten worden verzameld.

Op hoofdlijnen kan een indeling worden gemaakt in gegevens over externe blootstelling, interne blootstelling en toxische effecten. Op basis van deze wetenschappelijke gegevens kan dan een beoordeling van het toxicologische risico worden gemaakt (zie ook paragraaf 1.3).

Voor het vaststellen van de **Externe blootstelling** wordt rekening gehouden met de volgende factoren:

- **Bron:** de blootstellingsbron van nanodeeltjes zoals bijvoorbeeld een consumentenproduct, een geneesmiddel, het milieu of de werkplek.

- **Voorkomen / concentratie:** het voorkomen van nanodeeltjes in een product, milieucompartiment of werkomgeving.
- **Gedrag:** het gedrag van nanodeeltjes in een product, milieucompartiment of werkomgeving. Ook het gedrag van mensen ten aanzien van een product of nanodeeltjes, bijvoorbeeld de manier van inname of gebruik van een product, of andere vormen van gedrag die tot (uitwendige) blootstelling kunnen leiden. Men spreekt hier van blootstellingsscenario's.
- **Externe dosis** (uitwendige blootstelling): de dosis (hoeveelheid nanodeeltjes) waarmee personen per tijdseenheid in contact komen.

Voor het vaststellen van de **Interne blootstelling** wordt rekening gehouden met:

- **Point of entry en gedrag in het lichaam:** de plek in een lichaam waar nanomaterialen worden opgenomen. Als een stof voorbij een point of entry komt is er sprake van inwendige blootstelling of opname. Mogelijke points of entry zijn de luchtwegen (inhalatoir), de huid (dermaal), en het maag-darmkanaal (oraal). Daarnaast kan informatie worden vergaard over het gedrag van de stof in het lichaam. Dit gedrag omschrijft op welke plaatsen in het lichaam een stof komt en hoe lang het daar kan verblijven.
- **Interne dosis** (inwendige blootstelling): de dosis (hoeveelheid nanodeeltjes) die per tijdseenheid daadwerkelijk door het lichaam wordt opgenomen.

Schadelijke Effecten worden zowel na korte (acute) als langdurige (chronische) blootstelling in ogenschouw genomen. Hierbij is zowel het identificeren van het schadelijke effect alsook het vaststellen van dosis-effect relaties van belang.

In de beoordeling van risico's voor het *milieu* wordt van vergelijkbare componenten als bovenstaande uitgegaan. Op het punt van **externe blootstelling** liggen de grootste verschillen in vergelijking tot de beoordeling van risico's voor de mens:

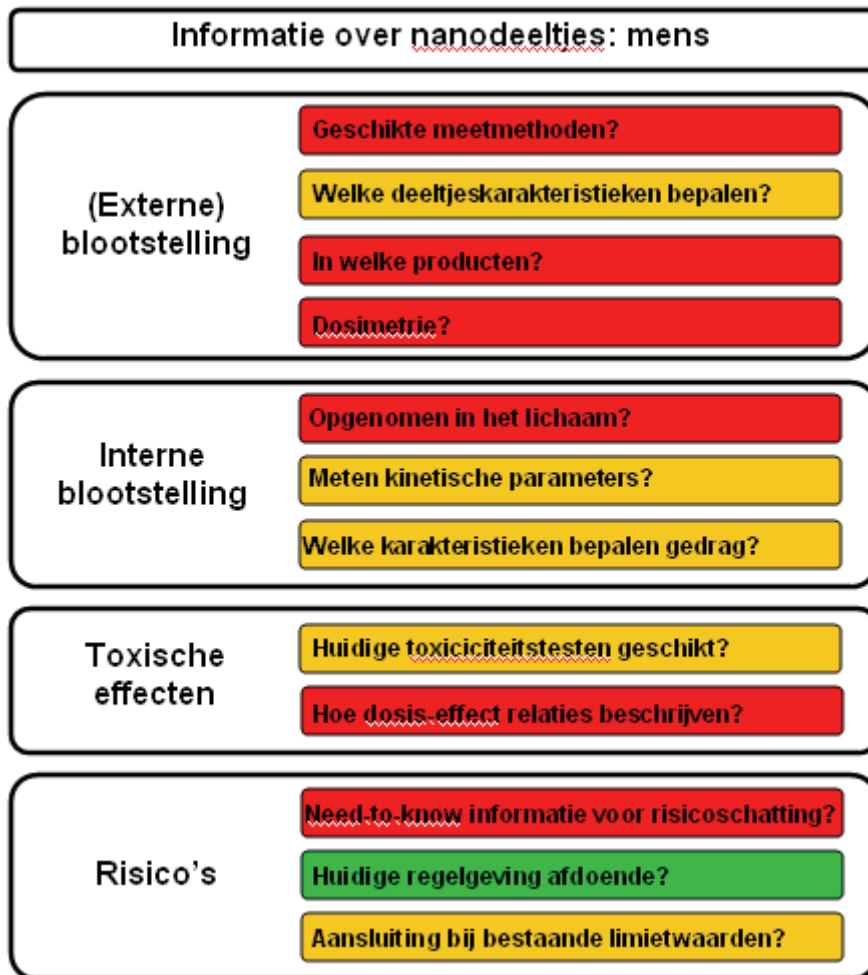
- **Bron:** de blootstellingsbron van nanodeeltjes zoals bijvoorbeeld een productiefaciliteit of afval.
- **Emissie:** de uitstoot van nanodeeltjes naar het milieu gedurende de verschillende fasen van de productlevenscyclus (te weten onderzoek en ontwikkeling, productie, gebruik, afvalverwerking).
- **Voorkomen / concentratie:** het voorkomen van nanodeeltjes in de compartimenten lucht, water, bodem of sediment.
- **Gedrag:** het gedrag van nanodeeltjes in één van de bovengenoemde compartimenten, zoals bijvoorbeeld afbraak, verdeling binnen en over de milieucompartimenten, absorptie en aerosolvorming.
- **Externe dosis** (uitwendige blootstelling): de dosis (hoeveelheid nanodeeltjes) waarmee een organisme (in het milieu) per tijdseenheid in aanraking komt.

Voor het vaststellen van de interne blootstelling en van de schadelijke effecten wordt van dezelfde concepten gebruik gemaakt als bij de beoordeling van de risico's voor de mens. Er worden alleen andere diersoorten onderzocht.

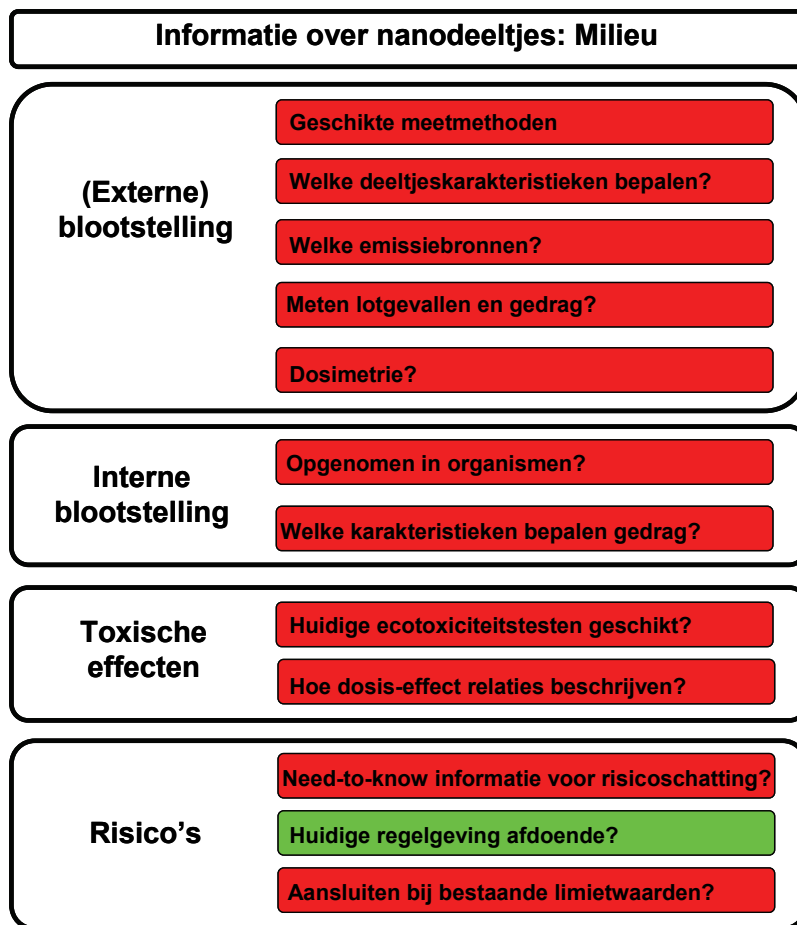
3.1.2 Knelpunten in toxicologische risicobeoordeling

Onderstaande Figuren 3.1 en 3.2 geven een overzicht van de belangrijkste kennislücken in het beoordelen van het risico van nanomaterialen voor de mens en het milieu. De kleur rood geeft aan dat er dringend behoefte is aan informatie en dat die informatie nog zeer beperkt aanwezig is. De kleur groen betekent dat niet alle benodigde informatie voorhanden is, maar dat men er voorlopig wel mee

kan werken. Zoals de figuren laten zien liggen voor schatting van de risico's van nanotechnologie de onderzoeksvragen langs de gehele keten.



Figuur 3.1 Overzicht van belangrijkste kennishiaten in humane risicoschatting voor blootstelling aan nanodeeltjes. Rood = informatie niet of nauwelijks aanwezig. Oranje = weinig informatie of niet de juiste informatie aanwezig. Groen = informatie is (voorlopig) voldoende. Voor regelgeving is de toepasbaarheid weergegeven (zie ook EC, 2008).



Figuur 3.2 Overzicht van belangrijkste kennishiaten in milieurisicoschatting voor blootstelling aan nanodeeltjes. Rood = niet of nauwelijks aanwezig. Oranje = te weinig informatie of niet de juiste informatie aanwezig. Groen = informatie is (voorlopig) voldoende. Voor regelgeving is de toepasbaarheid weergegeven (zie ook EC, 2008).

Aangezien nanomaterialen steeds meer worden toegepast, valt te verwachten dat ook de emissies van nanodeeltjes naar het milieu zullen toenemen en daarmee logischerwijs ook de effecten op ecosystemen. Er is op dit moment echter nog een groot aantal kennishiaten langs de gehele causaliteitsketen van emissies naar gedrag naar effecten van nanodeeltjes. Dit hoofdstuk beperkt zich tot de risico's voor de mens van blootstelling aan nanodeeltjes. De milieuaspecten van nanodeeltjes komen aan de orde in hoofdstuk 8.

3.2 Externe blootstelling

Gezien het brede scala aan toepassingen kan de mens via tal van manieren worden blootgesteld aan nanomaterialen. Er is echter nog te weinig informatie over de producten waarin nanodeeltjes zijn verwerkt om een goede inschatting van de externe blootstelling te kunnen maken. Het ontbreekt met name aan informatie over de karakteristieken van de nanodeeltjes die in de producten zijn verwerkt en zoals ze uiteindelijk in de producten aanwezig zijn. Daarmee is er ook nagenoeg geen inzicht in de

mate en de vorm waarin nanodeeltjes in milieucompartimenten voorkomen. Eén van de redenen voor het ontbreken van dergelijke informatie is het gebrek aan betrouwbare, eenvoudig toepasbare meetmethoden. De meetmethoden die er zijn vragen specialistische kennis, zijn niet toepasbaar voor de verwerking van grote hoeveelheden monsters en zijn daarom ook duur.

Blootstelling kan bovendien op verschillende manieren plaatsvinden, bijvoorbeeld tijdens het verblijf op de werkplek, door consumptie van voeding en drinkwater, door het gebruik van consumentenproducten zoals crèmes, en door inname en toediening van op nanotechnologie gebaseerde medicijnen. Daarnaast is blootstelling mogelijk vanuit het milieu door contact met bodem, oppervlaktewater of lucht, en door het nuttigen van drinkwater en voeding als landbouwgewassen. Ook kan de mens in verschillende stadia van de levenscyclus van nanodeeltjes of nanodeeltjes-bevattende producten aan nanodeeltjes worden blootgesteld, te weten in de ontwikkelingsfase, productiefase, gebruiks- of toepassingsfase en afvalfase. Werknemers in onder meer laboratoria en productiefaciliteiten lijken de grootste kans de lopen om aan vrije nanodeeltjes te worden blootgesteld, vooral wanneer de beheersmaatregelen voor blootstelling onvoldoende zijn (Gezondheidsraad, 2006).

De mens kan dus via verschillende routes worden blootgesteld aan nanomaterialen. De blootstelling via verschillende producten en milieucompartimenten heeft tot gevolg dat de nanomaterialen verschillende barrières tegenkomen voordat ze in het lichaam kunnen worden opgenomen. In dit kader zijn de volgende blootstellingsroutes relevant om te onderzoeken:

- inhalatoire blootstelling (via de long);
- dermale blootstelling (via de huid);
- orale blootstelling (via het maag-darmkanaal);
- parenterale blootstelling (op een andere wijze dan via het maag-darmkanaal in het lichaam gebracht, bijvoorbeeld via injectie in de bloedbaan (i.v.) of in een spier (i.m.), of vanuit implantaten) (SCENIHR, 2007)
- oculaire blootstelling (via het oog);

Vanuit het fijnstofonderzoek is al relatief veel bekend over blootstelling aan kleine deeltjes via inhalatie. Daar waar mogelijk wordt de kennis uit dat vakgebied al gebruikt voor het inschatten van inhalatoire blootstelling aan nanomaterialen. Het is gebleken dat de kennis vooral bruikbaar is voor het opzetten van goede methoden en dat de bestaande kennis in ieder geval gebruikt kan worden voor een eerste kwalitatieve inschatting voor inhalatoire blootstelling aan nanomaterialen. Per nanomateriaal zullen natuurlijk alsnog de stofs specifieke gegevens gegenereerd moeten worden. Recent is ook de aandacht voor andere blootstellingsroutes toegenomen.

3.2.1 **Dosimetrie: een nieuwe dosismaat?**

De dosis van een chemische stof niet in nanovorm wordt traditioneel beschreven op basis van gewicht, bijvoorbeeld gram (actieve) chemische stof per kilo lichaamsgewicht of per kilo droge stof van de bodem, etcetera. Deze vorm van dosimetrie is door de jaren heen een goede maat gebleken om effecten mee te beschrijven. Uit diverse studies is naar voor gekomen dat dit voor nanodeeltjes niet het geval is (SCENIHR, 2006; Brown et al., 2002; Oberdörster et al., 2000; Höhr et al., 2002). Karakteristiek als oppervlakte en aantallen deeltjes lijken voornamelijk een betere maat te zijn.

SCENIHR heeft in haar opinie al aangegeven dat bij het beoordelen van de risico's van nanodeeltjes rekening gehouden moet worden met diverse fysisch-chemische eigenschappen, waaronder (SCENIHR, 2007):

- Afmeting
- Deeltjesgrootte en verdeling van deeltjesgrootte

- Oppervlakte
- Samenstelling van oppervlaktelaag (bijvoorbeeld coating, lading)
- Elementaire samenstelling
- Dichtheid
- Kristalstructuur
- Oplosbaarheid
- Lading, polariteit
- Geleiding
- Smeltpunt
- Hardheid
- Optische en magnetische eigenschappen
- Morfologie

Het is nog niet bekend welke van bovenstaande eigenschappen bepalend zijn voor het gedrag en de toxiciteit van de nanodeeltjes. Tot die tijd verdient het aanbeveling om in iedere studie zoveel mogelijk van bovenstaande karakteristieken over de toegediende dosis te verzamelen.

In de meeste toxicologische publicaties lijkt er een tendens te zijn om één van bovenstaande karakteristieken uit te zetten tegen de gemeten effecten en dan te bezien of dit tot een goede correlatie met de gemeten effecten leidt. Aangezien een goede beschrijving van de dosis van essentieel belang is voor het risico-onderzoek, verdient het aanbeveling om meer gestructureerd onderzoek naar dosimetrie te doen. Hierbij past een hypothese-gedreven aanpak, bijvoorbeeld dat deeltjesgrootte, lading, etcetera bepalend zijn voor het vertonen van toxische effecten. Mogelijk leidt dit tot een dosismaat die multifactorieel van aard is, dus een dosismaat waarvoor informatie over meer dan één variabele nodig is. Het ontwikkelen van een dergelijke dosismaat zal een interdisciplinaire aanpak vereisen.

3.3 Interne blootstelling

Nanomaterialen kunnen fundamenteel andere fysische en chemische eigenschappen hebben dan dezelfde chemische stoffen in niet-nanovorm (Preining, 1998). Hierdoor is het aannemelijk dat deze veranderde eigenschappen kunnen zorgen voor een ander toxicologisch profiel (Oberdörster et al., 2005a) en tot een andere verspreiding in het lichaam (De Jong et al., 2008).

In vergelijking tot dossiervereisten voor chemische stoffen niet in nanovorm is voor nanodeeltjes mogelijk extra informatie nodig over absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME). Hiermee kunnen extrapolaties van de ene naar de andere toedieningsroute of van ene naar de andere deeltjesgrootte uitgevoerd worden. Voor chemicaliën in niet nanovorm kan door jarenlange ervaring al beter op basis van fysisch-chemische eigenschappen worden geëxtrapoleerd. Echter, voor nanodeeltjes is nog niet duidelijk welke deeltjeskarakteristieken op welke manier de kinetiek beïnvloeden. Potentiële risico's van nanodeeltjes zullen nu dus nog voornamelijk 'case by case' moeten worden uitgezocht. Zelfs dan gaat de risicobeoordeling van nanodeeltjes gepaard met grote onzekerheden.

Analoog aan chemicaliën niet in nanovorm geldt voor nanodeeltjes dat de dosis op een specifieke plaats in het lichaam maatgevend is voor de potentiële toxische effecten. Om informatie te verkrijgen over de dosis van nanodeeltjes (in het lichaam) is dringend behoefte aan gevalideerde ('real-time') detectie- en karakterisatiemethoden om nanodeeltjes in een biologische matrix te detecteren.

Op de lange termijn zullen de inspanningen om de kinetische eigenschappen van nanodeeltjes in kaart te brengen een essentiële bijdrage gaan leveren aan veilige en betrouwbare toepassing van nanotechnologie.

3.3.1 Detectiemethoden voor toxicokinetisch onderzoek

Zeer uiteenlopende detectiemethoden worden toegepast om de fysisch-chemische eigenschappen van nanodeeltjes te beschrijven. Dit hindert onderlinge vergelijking van studieresultaten (Hagens et al., 2007) omdat er geen eenduidige afspraken en aanpak zijn voor het meten van nanodeeltjes (Oberdörster, 2005b; Tsuji et al., 2006).

Voor een goede beoordeling van de risico's is het van groot belang dat kan worden aangetoond dat de nanodeeltjes waaraan men wordt blootgesteld daadwerkelijk in die vorm in het lichaam worden opgenomen. Daarom is er behoefte aan technieken waarmee enerzijds de aanwezigheid van nanodeeltjes in weefsels/organen kan worden aangetoond en anderzijds de hoeveelheid en karakteristieken van nanodeeltjes (in welke dimensie dan ook uitgedrukt) bepaald kunnen worden. Hierbij moet gedacht worden aan meetmethoden op het gebied van elektronenmicroscopie en kwantitatieve extractiemethoden van nanodeeltjes uit weefsels en organen, gevolgd door detectie methoden. Het opzetten van dergelijke meetmethoden vereist specialistische kennis en relatief grote investeringen in apparatuur. Op basis van reviews van Hagens et al. (2007) over toxicokinetiek van nanodeeltjes en van Wijnhoven et al. (2008 en submitted) over nanozilver kan worden geconcludeerd dat in de kinetische studies die tot nu toe zijn uitgevoerd slechts zelden de interne dosis juist is gekarakteriseerd en gekwantificeerd. Veelal worden gehalten van een bepaalde stof gemeten maar wordt niet gemeten hoeveel van die stof daadwerkelijk in nanovorm in het lichaam aanwezig is.

3.3.2 Absorptie

Inhalatie. In verschillende epidemiologische studies is gekeken naar fijn stof (waaronder ultrafijne deeltjes) en de negatieve (lokale en systemische) effecten op de gezondheid (Vermylen et al., 2005; Peters et al., 2006). Op dit moment is het niet duidelijk of deze negatieve effecten worden veroorzaakt door de geabsorbeerde deeltjes zelf, of door een aaneenschakeling van processen geïnitieerd door de deeltjes in de long. Additionele dierstudies hebben een lage, maar detecteerbare absorptie van geïnhaleerde nanodeeltjes over de long en distributie naar andere organen aangetoond (Geiser et al., 2005; Kreyling et al., 2002; Oberdörster et al., 2002). Resultaten uit inhalatiestudies met gelabelde nanodeeltjes (= deeltjes waarvan een radioactief atoom in het molecuul is ingebouwd waardoor het molecuul gelokaliseerd of gemeten kan worden in de mens) laten echter niet éénduidig eenzelfde conclusie zien (Brown et al., 2002; Mills et al., 2006; Nemmar et al., 2002; Wiebert et al., 2006). De verschillen tussen de dierexperimenten en de humane studies worden onder andere toegeschreven aan het feit dat in dierstudies hogere en mogelijk meer toxische doses kunnen worden gegeven. Deze hogere doses zouden tot een bepaalde mate van *overload* kunnen leiden, waardoor deeltjes alsnog over de longwand kunnen bewegen. Daarnaast zou ook de lagere detectielimiet in dierstudies, vanwege het feit dat organen en weefsels *ex vivo* (buiten het lichaam) onderzocht kunnen worden, een belangrijke rol in de discrepantie tussen de studies kunnen spelen (Oberdörster et al., 2007).

De reukzenuw (N. Olfactorius) is ook een absorptieroute waarlangs geïnhaleerde nanodeeltjes het centrale zenuwstelsel bereiken (Oberdörster et al., 2004). Via deze route kunnen zij de hersenen bereiken buiten de bloed-hersenbarrière om (Oberdörster et al., 2005a). Deze neuronale absorptieroute is aangetoond in dierstudies maar nog niet in de mens. Het is echter wel aannemelijk dat deze route ook in de mens aanwezig is, alhoewel de reukzenuw in de rat beter ontwikkeld is dan in de mens en dus in de rat een relatief groter oppervlak voor absorptie heeft.

Gastro-intestinale absorptie. Er zijn al diverse producten op de markt waarbij orale blootstelling aan nanodeeltjes denkbaar is (Lomer et al., 2002; Maynard et al., 2005). Het is daarom van belang dat ook onderzoek wordt verricht naar absorptie via het maag-darmkanaal. Er zijn aanwijzingen dat de grootte van de deeltjes van invloed is op de mate van absorptie. Zo is aangetoond dat de absorptie van 100 nm polystyreen nanodeeltjes 250 keer hoger was dan voor grotere deeltjes (500 nm, 1 en 10 µm) (Desai et al., 1996). Voor deeltjes onder de 100 nm bleken de verschillen veel kleiner; polystyreen nanodeeltjes

van 50 en 100 nm werden geabsorbeerd voor respectievelijk 34% en 26% (Jani et al., 1990). In de mens is nog geen opname van nanodeeltjes door het maag-darmkanaal aangetoond.

Dermale absorptie. Opname van nanodeeltjes door de huid vormt een laatste belangrijke blootstellingsroute. Dit geldt zowel voor de intacte huid (via kleding en cosmetica die nanodeeltjes kunnen bevatten) als voor de beschadigde huid (verbandmiddelen met nanodeeltjes, zonnebrandcrème op de zonverbrande huid) (Lee et al., 2003; Roszek et al., 2005).

Er zijn diverse studies gedaan naar absorptie door de intacte huid. Verschillende studies rapporteren geen dermale absorptie van verschillende nanodeeltjes (ijzer [Fe; 5 nm]; maghemite [γ -Fe₂O₃; 6 nm] en titaniumdioxide [TiO₂]) door de intacte huid (Baroli et al., 2007; Kiss et al., 2008; Nohynek, 2007).

Echter, in een recente studie konden twee soorten quantum dots (5 nm en 12 nm met verschillende (neutraal, positief en negatief geladen) coatings) wel door de huid getransporteerd worden (Ryman-Rasmussen et al., 2006). Eenzelfde observatie is gedaan voor beryllium deeltjes (500 nm en 1 μ m; Tinkle et al., 2003), en ook fullerenen (Rouse et al., 2007) konden wel over de epidermis (opperhuid, bovenste huidlaag) worden getransporteerd als een bewegende huid werd gesimuleerd.

Verbandmiddelen met nanozilver (bijvoorbeeld Acticoat) worden op dit moment al toegepast in de kliniek voor een locale antibacteriële behandeling van de huid na (brand)wonden. Verschillende klinische studies laten na wondbehandeling met nanovormen van zilver hogere zilverconcentraties in plasma en urine zien dan na behandeling met andere vormen van zilver (Vlachou et al., 2007; Trop et al., 2006). Vanwege de gebruikte detectiemethoden blijft het onduidelijk of vrijgemaakte zilverionen dan wel de zilvernano-deeltjes zelf worden geabsorbeerd door de huid (Wijnhoven et al., 2008 en submitted).

Parenterale blootstelling. Ook via geavanceerde medische toepassingen kunnen nanodeeltjes in het lichaam worden gebracht. Voor medische beeldvormende doeleinden kunnen nanodeeltjes met gewenste fysisch-chemische eigenschappen direct in het lichaam worden geïnjecteerd. Ook kunnen nanodeeltjes in het lichaam ontstaan door slijtage van geïmplanteerde, nanodeeltjes bevattende biomaterialen (een materiaal dat compatibel is met levende organismen) (Gatti en Rivasi, 2002).

Samenvattend kan worden gesteld dat de huidige studies naar opname van nanomaterialen in het lichaam erop duiden dat opname in het lichaam kan plaatsvinden. Het ontbreekt echter aan studies waarin wordt aangetoond of het de nanovormen van chemicaliën zijn die worden geabsorbeerd of juist de ionen. Deze informatie is van cruciaal belang voor de risicobeoordeling.

3.3.3 Distributie

Nadat nanodeeltjes het lichaam zijn binnengekomen via één van de mogelijke blootstellingsroutes, zorgt de bloedcirculatie voor een verdere verspreiding over organen en weefsels. Hierbij kunnen ook interacties plaatsvinden met plasma-eiwitten, stollingsfactoren, bloedplaatjes en bloedcellen. Deze interactie kan de distributie en de uitscheiding van nanodeeltjes sterk beïnvloeden.

In verschillende studies zijn nanodeeltjes aangetoond in bloed (Gatti et al., 2004; Hillyer en Albrecht., 2001). Een inhalatiestudie met radioactief geladen nanodeeltjes in ratten liet een (lage maar detecteerbare) verspreiding zien van nanodeeltjes over verschillende organen, inclusief lever, hart, nieren, milt en hersenen. Deze data suggereren een distributie van de nanodeeltjes via de bloedcirculatie (Oberdörster et al., 2002). In een recente distributiestudie met nanogoud werd na intraveneuze toediening in ratten voor 10 nm gouddeeltjes een verdeling over onder andere; bloed, lever, milt, testis, nier, thymus, hart, long en hersenen gevonden. Grotere deeltjes (50, 100 en 250 nm) konden alleen maar worden teruggevonden in bloed, lever en milt (De Jong et al., 2008). Deze resultaten duiden op een verspreiding in het lichaam die afhankelijk is van de grootte. Een dergelijke

relatie tussen grootte en distributiepatroon is reeds bekend voor deeltjes als liposomen (De Jong et al., 2008; Hillyer en Albrecht, 2001).

Vanuit geïmplanteerde biomaterialen is reeds kennis verworven over de verspreiding van losgekomen nanodeeltjes in het lichaam als gevolg van slijtage van het implantaat. Dergelijke nanodeeltjes (PVC, TiO₂, SiO₂, Co, Ni) zijn aangetroffen in bloed, lever, nier en darm van patiënten met een implantaat (Gatti en Rivasi, 2002; Gatti, 2004; Gatti et al., 2004; Revell et al., 1997). In-vitro testen hebben aangetoond dat deze deeltjes ontstekingsreacties kunnen veroorzaken op endotheelcellen (cellen in bloedvatwanden) (Peters et al., 2004).

Gegevens over de verdeling van nanodeeltjes naar voortplantingsorganen en -cellen, over transport van de placenta naar de foetus en over passage van de bloed-hersenbarrière zijn op dit moment schaars. Wetenschappers zijn zich echter bewust van de noodzaak van onderzoek naar transport over deze barrières.

3.3.4 Metabolisme en eliminatie

Nadat nanodeeltjes door het lichaam zijn opgenomen kunnen ze potentieel via verschillende routes worden uitgescheiden. Op hoofdlijnen zijn de volgende routes te onderscheiden:

- via de lever;
- via het reticulo endotheliale systeem (RES, met name fagocyterende cellen in bloed, lever en milt, dit zijn cellen die bacteriën, stukjes afgestorven weefsel en schadelijke stoffen opruimen);
- via de nieren;
- via minder voor de hand liggende routes als zweet, speeksel, moedermelk, haren en nagels.

De lever is in staat om stoffen actief uit de bloedbaan te verwijderen. Het is aannemelijk dat de lever ook in staat is om nanodeeltjes uit het bloed te halen door middel van fagocyterende cellen (Kupfercellen, onderdeel van het RES). Het is echter niet duidelijk in welke mate dit proces bijdraagt aan de excretie van nanodeeltjes uit het lichaam.

De metallische kern van quantum dots en van metaaloxides zou kunnen binden aan zogenaamde methallothioneïnen. Methallothioneïnen zijn eiwitten, met name aanwezig in lever- en niercellen, die specifiek een metaal kunnen binden en zodoende de homeostase (= het vermogen van een organisme om het interne milieu constant te houden) van vrije metaalconcentratie in een cel te kunnen bewaken (Coyle et al., 2002).

Via metabolisme zouden met name nanodeeltjes met functionele groepen gemetaboliseerd kunnen worden. Voor onoplosbare of onafbrekbare nanodeeltjes lijkt dit een onwaarschijnlijke route. Opname van nanodeeltjes door de lever gevolgd door excretie via gal is aangetoond voor (polystyreen) nanodeeltjes in de rat (Ogawara et al., 1999a,b).

Renale klaring via de nieren is aangetoond voor fullerenen en *single walled* nanokoolstofbuisjes in ratten (Rajagopalan et al., 1996; Singh et al., 2006). Over eliminatie via minder voor de hand liggende excretieroutes zoals zweetklieren, speeksel, moedermelk, haren en nagels zijn tot op heden geen data aanwezig.

Er is nog niet veel kwantitatieve informatie over snelheid waarmee nanomaterialen worden uitgescheiden. Het lijkt aannemelijk dat de eliminatie-halfwaardetijden voor (nano)deeltjes lang zijn. In een studie waarin muizen intraveneus werden geïnjecteerd met verschillend gecoat (zinksulfide-cadmium selenide) quantum dots waren deze deeltjes na 133 dagen nog steeds detecteerbaar in de lymfeknopen en beenmerg (Ballou et al., 2004). Dit suggereert dat de halfwaardetijd van dergelijke quantum dots in de orde grootte van maanden of jaren kan liggen (Hardman, 2006). Bij herhaalde blootstelling aan deze deeltjes kan er dus vanuit worden gegaan dat de nanodeeltjes accumuleert in het lichaam. Dit kan bij chronische blootstelling, ook aan relatief lage doses, tot toxische effecten leiden. Helaas is maar in beperkte mate informatie aanwezig over accumulatie van nanodeeltjes in het lichaam.

3.3.5 Conclusies over toxicokinetiek van nanomaterialen

Er zijn reeds diverse studies naar de toxicokinetiek van een aantal nanodeeltjes gedaan. Helaas is het (nog) niet mogelijk om van de ene deeltjesgrootte naar de andere te extrapoleren of andersoortige kinetische extrapolaties uit te voeren. Daarmee wordt meteen de noodzaak van een zo uitgebreid mogelijke karakterisering van de gedoseerde nanodeeltjes duidelijk. Uit de literatuur blijkt dat de doses beperkt omschreven zijn. Mede daardoor is het nauwelijks mogelijk om studieresultaten met elkaar te vergelijken.

De studies geven echter aan dat het voor sommige deeltjes mogelijk is de point of entry te passeren en daarmee in het lichaam beschikbaar te komen. Onderzoek naar factoren die bepalen welke deeltjes onder welke omstandigheden de point of entry kunnen passeren zou als eerste aandacht moeten hebben in het kinetisch onderzoek. Indien namelijk geen absorptie en dus geen interne blootstelling plaatsvindt is onderzoek naar systemische toxiciteit ook minder relevant.

3.4 Toxicologische effecten

Onafbreekbare en onoplosbare nanodeeltjes vragen om een andere benadering vragen dan deeltjes die afbreekbaar zijn. Het betreft hier zogenaamde *deeltjestoxicologie*, hetgeen een expertiseveld is waar nog niet veel ervaring mee is opgedaan. De kennis die er is, is voornamelijk afkomstig uit het fijnstofonderzoek. Vaak wordt ook het onderzoek naar liposomen genoemd. Liposomen zijn uiteindelijk echter wel afbreekbaar en oplosbaar, hetgeen zowel de toxicokinetiek als de toxische effecten beïnvloedt.

3.4.1 (Ultra)fijn stof

Voor de concentratie fijn stof (PM₁₀, deeltjes <10 µm) in de buitenlucht bestaan veiligheidsnormen. PM₁₀ bevat een fractie deeltjes die kleiner zijn dan 1 µm, de zogenaamde ultrafijne deeltjes. Tot deze ultrafijne fractie behoren ook deeltjes <100 nm, dus in het nanogebied. Hoewel deze fractie bestaat uit niet-bewust geproduceerde deeltjes (bijvoorbeeld als verbrandingsproduct van diesel) is de kennis vanuit het ultrafijnstofonderzoek zeer bruikbaar om richting te geven aan onderzoek naar risico's van nanodeeltjes die via nanotechnologieën worden geproduceerd. Studies met proefdieren tonen aan dat blootstelling van enkele weken aan verkeersemissies, waarin ultrafijn stof een belangrijk onderdeel vormt, kunnen leiden tot effecten in de hersenen. Er wordt in de hersenen een verhoogde concentratie van stoffen waargenomen die een functie hebben bij zowel de signaaloverdracht als ontstekingen (Campbell et al., 2005). Er zijn diverse studies gepubliceerd die suggereren dat ook nanodeeltjes de hersenen en de systemische circulatie (bloed) kunnen bereiken (Elder en Oberdörster, 2006; Nemmar et al., 2005), maar eventuele schadelijke effecten (zeker op de langere termijn) zijn niet bekend. Het feit dat er in biologische systemen slechts beperkte detectiemogelijkheden zijn is hier mogelijk debet aan (Mills et al., 2006).

Oberdörster et al. (2000) hebben aangetoond dat de toxiciteit na inhalatie van titaniumdioxide wordt voorspeld door het oppervlak van de deeltjes. Titaniumdioxide is een stof die wordt gebruikt om tandpasta wit te kleuren, maar die in nanoformulering transparant is en gebruikt wordt voor de absorptie van UV-licht in zonnebrandcrèmes. In studies met vrijwilligers blijkt dat de ultrafijnstofdeeltjes ook een rol spelen bij de verergering van cardiovasculaire aandoeningen zoals aderverkalking, trombose en bloedvatcontractie (Frampton, 2007; Mills et al., 2007; Araujo et al., 2008) en invloed hebben op de hersenfunctie (Cruts et al., 2008; Suglia et al., 2008).

3.4.2 Nanodeeltjes

De kennis over de (acute) toxiciteit van geïnhaleerde nanodeeltjes neemt snel toe. Door de beperkte beschikbaarheid van goed gekarakteriseerde nanodeeltjes zijn echter nog maar weinig in-vivo studies uitgevoerd. De meeste publicaties zijn dan ook gericht op effecten op geïsoleerde cellen. Oxidatieve stress en de vorming van ontstekingsfactoren lijken een centrale rol te spelen in het mechanisme van veel toxische effecten (bijvoorbeeld ontstekingen en tumorvorming) in diverse organen. Over de toxiciteit van nanodeeltjes bij langdurige blootstelling en de toxiciteit via andere dan de inhalatoire blootstellingroutes is minder bekend.

De hoeveelheid literatuur over orale toxiciteitsstudies is beperkt. Voor verschillende nanodeeltjes (zink, koper, titaniumdioxide) zijn er bij knaagdieren na een kortdurende blootstelling van 48 uur tot 2 weken wel toxische effecten waargenomen in onder andere nier, lever en milt (Chen et al., 2006, Wang et al., 2007).

In knaagdieren is het ontstaan van ontstekingen en tumoren aangetoond na intraperitoneale (i.p.) injectie van nanokoolstofbuisjes in de buikholte (Takagi et al., 2008). Op deze en andere studies (Lam et al., 2004; Warheit et al., 2004) naar carcinogeniteit zijn de nodige aanmerkingen te maken over de opzet en aanpak, en samenhangend dus ook over de conclusies. De recent verschenen studie van Poland et al. (2008) echter levert wel duidelijk bewijs voor kenmerkende voorstadia van asbest-carcinogeniteit (mesothelioom) door nanokoolstofbuisjes in een proefdiermodel.

Hieronder worden effecten van nanodeeltjes op bepaalde organen/orgaansystemen beschreven (Borm et al., 2006). Effecten op andere organen/orgaansystemen zoals het maag-darmstelsel en de huid zijn tot op heden niet aangetoond.

Luchtwegen. Nanodeeltjes kunnen ontstekingen veroorzaken in de long, waarbij hun aantal en oppervlakte een cruciale rol lijkt te spelen. Longtumoren zijn in de literatuur alleen beschreven voor knaagdieren die excessieve hoeveelheden nanodeeltjes kregen toegediend. Kenmerkende voorstadia van mesothelioom zijn echter voor nanokoolstofbuisjes na i.p. toediening wel beschreven (Poland et al., 2008). De voor ratten beschreven longfibrose lijkt bij de mens in mindere mate te ontstaan (Borm et al., 2006). Door hun geringe grootte ontsnappen nanodeeltjes grotendeels aan het opruimmechanisme in de long, en door penetratie van het longepitheel (bovenste laag cellen die de longen bekleed) kan een gedeelte van de geïnhaleerde dosis het lichaam binnenkomen en zich daar verspreiden naar diverse organen en ook daar eventueel effecten hebben. Grootte is echter niet per definitie de cruciale eigenschap die longtoxiciteit bepaalt, bepaalde andere eigenschappen zoals oppervlakte-eigenschappen kunnen ook doorslaggevend zijn.

Lever en milt. Vanouds maken lever en milt deel uit van het zogenaamde reticulo-endotheliale systeem (RES). Het RES heeft als een van de taken het verwijderen van agentia (inclusief deeltjes) uit de bloedbaan. Wanneer we kijken waar nanodeeltjes terecht komen in het lichaam dan zien we dat een groot deel in de fagocyterende cellen (macrofagen en Kuppfercellen) van de milt en lever terecht komen (Oberdörster et al., 2002; De Jong et al., 2008; Fabian et al., 2008). In principe kan het RES de opgenomen agentia verwerken en aanbieden aan het immuunsysteem zodat er bijvoorbeeld na opname van bacteriën een immuunrespons ontstaat. Wat er met (nano)deeltjes gebeurt die in het RES terecht komen is onbekend. Dat zal afhangen van de eigenschappen van de nanodeeltjes, waarbij oplosbaarheid een belangrijke factor is (Borm et al., 2006). Bij opeenhoping van nanodeeltjes zijn de gevolgen afhankelijk van de dosis, de eigenschappen en de plaats van de ophoping. Het is aannemelijk dat er bij opeenhoping van onafbrekbare en onoplosbare nanodeeltjes een chronische ontsteking kan ontstaan.

Hart en bloedvaten. Epidemiologische studies hebben aangetoond dat blootstelling via de luchtwegen aan (ultra)fijn stof negatieve effecten kan hebben op hart- en bloedvaten (bloedstolling,

plaquevorming). Het mechanisme daarachter is nog niet volledig bekend. Mogelijk is er migratie van de nanodeeltjes uit de longen die dan bij zwakke plekken in de bloedbaan (atherotische plaques) terecht komen, of worden er in de long ontstekingsfactoren geïnduceerd door de aanwezigheid van de nanodeeltjes die via de bloedbaan een effect hebben.

Centraal zenuwstelsel en hersenen. Nanodeeltjes kunnen in proefdieren de hersenen bereiken via de reukzenuw (bij inhalatieblootstelling) en ook via de bloedbaan na het passeren van de bloed-hersenenbarrière. In mensen is niet aangetoond dat nanodeeltjes onbedoeld in de hersenen kunnen komen, maar wel is aangetoond dat blootstelling aan ultrafijn stof de werking van de hersenen kan beïnvloeden.

3.5 Onderzoek naar risico's van nanotechnologie

Er wordt veel verwacht van de kansen die nanotechnologieën zowel mondiaal als specifiek aan Nederland kunnen bieden. Behalve economische voordelen en kennisontwikkeling kunnen nanotechnologieën op het gebied van comfort en kwaliteit van leven voor mens en milieu positieve ontwikkelingen bieden. In de Kabinetsvisie Nanotechnologieën is reeds geconstateerd dat naast aandacht voor de kansen die deze technologieën bieden er ook aandacht moet zijn voor de potentiële risico's die deze technologieën met zich mee kunnen brengen. Zo kunnen de producten op een verantwoorde manier in de maatschappij worden gezet. Een dergelijke visie wordt ook binnen de EU en op mondiaal niveau onderschreven.

In de Kabinetsvisie werd geconstateerd dat de investeringen in het risico-onderzoek achterbleven bij de investeringen in de ontwikkeling van nanotechnologie. Er werd geconcludeerd dat in de komende jaren, om de juiste maatregelen te kunnen treffen om de risico's van nanotechnologie te beheersen, meer geïnvesteerd moest worden in het risico-onderzoek zowel door de overheid als door het bedrijfsleven (Kabinetsvisie, 2006). Inmiddels zijn diverse onderzoeksprojecten door de overheid uitgezet, is een dialoog tussen bedrijfsleven en overheid van start gegaan en participeren onderzoekers en beleidsmakers in internationale onderzoeken en discussies.

3.5.1 Nederlandse onderzoeksactiviteiten

De Nederlandse overheid participeert in internationale gremia (met name ISO, EU en OESO), gericht op de internationale coördinatie van onderzoek, methodiekontwikkeling en standaardisatie. Verder investeert de Nederlandse overheid in onderzoeksactiviteiten, waaronder:

- Nationale verkenningen zoals op het gebied van het werken met nanodeeltjes (beschermende maatregelen en goede praktijken). In juni 2008 zal dit onderzoek afgerond zijn.
- Pilotprojecten (mogelijk samen met het bedrijfsleven) om meer kennis te genereren over humane risico's en milieurisico's van nanotechnologieën, zoals onderzoek naar:
 - nanoceriumoxide in diesel;
 - nanokoolstofbuisjes in autobanden;
 - het ontwikkelen en optimaliseren van onderzoeksmethoden voor de risicobeoordeling waarbij nanozilver als modelstof wordt gebruikt (RIVM);
 - de consequenties van toepassingen van nanotechnologie voor het milieu;
 - orale blootstelling en mogelijke toxische effecten van nanodeeltjes relevant voor voedingsgerelateerde toepassingen (RIKILT) (Tweede Kamer, 2008).

In de Kabinetsvisie is het Nederlands Nano Initiatief (NNI, in voorbereiding), als opvolging van NanoNed gevraagd om een onderzoeksagenda voor Nederland op te zetten voor de komende 10 jaar.

Binnen deze agenda wordt significant aandacht besteed aan risico-onderzoek. Belangrijke aandachtspunten zullen binnen dit deel van de agenda zijn:

- meetmethoden, zowel gericht op de karakteristieken van nanodeeltjes als op de relevante ‘*gehaltemaat*’ (dosimetrie);
- dosimetrie, waarbij onderzocht zal worden welke deeltjeskarakteristieken de dosis het beste omschrijven;
- toxicokinetiek/ gedrag van stoffen, waaronder opname en verspreiding van deeltjes in het lichaam en het milieu;
- dosis-effectrelaties voor mens en milieu;
- risicobeoordeling en implementatie in regelgeving.

In Nederland wordt door diverse instellingen onderzoek uitgevoerd naar de risico’s van nanodeeltjes, zoals Hogeschool Zuyd, KIWA / RIZA, RIKILT/WUR, RIVM, TI (Top Instituut)-Pharma, TNO, Kwaliteit van Leven, TUDelft, Universiteit Tilburg (m.n. juridische aspecten), Universiteit Utrecht (Pharmacie), etcetera.

Het dient aanbeveling om het onderzoek in eerste instantie te richten op het verzamelen van informatie waarmee uiteindelijk een goede systematiek voor risicobeoordeling kan worden opgezet. Dit houdt in dat men zich dus vooral moet richten op de ‘need-to-know vragen’ in relatie tot risicobeoordeling. Het risico-onderzoek moet uiteindelijk valide testmethoden en informatie over de risico’s van blootstelling aan nanomaterialen opleveren. Dit is relevant voor zowel producenten, beleidskaders als toezichthoudende kaders.

Vanuit de toezichthoudende kaders heeft de Voedsel- en Waren Autoriteit (pro)actief aandacht gegeven aan hoe om te gaan met risico’s van voedingsproducten en consumentenproducten waarin nanodeeltjes aanwezig zijn. Zo is in opdracht van de VWA door RIKILT en RIVM een rapportage over nanovoedselveiligheid opgesteld (Bouwmeester et al., 2007) en heeft de VWA aan de ministers van LNV en VWS een advies uitgebracht over wat nodig is om de veiligheid van nanomaterialen in levensmiddelentoepassingen en consumentenproducten te garanderen (<http://www.vwa.nl>). Daarnaast heeft de VWA een deskundigenplatform voor voeding en non-food ingesteld. Dit platform is gericht op kennisoverdracht in brede zin over nanotechnologieën, maar is zich nog verder aan het ontwikkelen, en werkt aan het opbouwen van expertise. Het is de bedoeling dat het deskundigenplatform diverse belanghebbende partijen van relevante kennis over de risico’s van nanotechnologie op het gebied van voeding en non-food gaat voorzien.

Andere toezichthoudende kaders, zoals Arbeidsinspectie, Milieuinspectie en Inspectie voor Volksgezondheid bevinden zich nog meer in een verkennende fase over hoe het best met risico’s van nanotechnologie en haar producten om te gaan.

KIR-nano is voornemens ook dergelijke platforms voor andere domeinen, waaronder milieu, op te gaan richten. Deze platforms moet onderlinge kennisoverdracht stimuleren, daar waar mogelijk tot afstemming van onderzoek leiden en faciliteren in het integreren van kennis uit diverse onderzoeken. Tevens zal KIR-nano de communicatie tussen de verschillende platforms gaan faciliteren.

3.5.2 Internationale ontwikkelingen en initiatieven

Wereldwijd wordt door een groot aantal onderzoeksinstituten onderzoek uitgevoerd naar de risico’s van nanotechnologieën. Een totaaloverzicht van het wereldwijde risico-onderzoek op het gebied van nanotechnologie is niet te geven. Er is wel een online inventaris van risico-onderzoek (Environmental and Health Safety = EHS-research) die in het kader van het Project on Emerging Nanotechnologies van het Woodrow Wilson International Center for Scholars

(<http://www.nanotechproject.org/inventories/ehs>) wordt bijgehouden. Deze inventaris geeft een wereldwijd overzicht van door overheden gefinancierd risico-onderzoek, maar de inventaris is (nog) niet volledig. Momenteel zijn er zo'n 550 onderzoeksprojecten in de inventaris opgenomen, uitgevoerd in meer dan 15 verschillende landen.

KIR-nano participeert in diverse internationale gremia. Hieronder wordt hoofdzakelijk ingegaan op onderzoek dat in Europa, in EU-verband en in OESO-verband wordt uitgevoerd. Daarnaast is KIR-nano lid van de stuurgroep van ICON (International Council on Nanotechnology), dat een gerenommeerd mondiaal platform is dat verschillende stakeholders verenigt in een gezamenlijke aanpak om te komen tot een verantwoorde technologie.

EU

De Europese Commissie heeft een werkgroep onder het lidstaten overleg van REACH ingesteld die zich bezig gaat houden met de invulling van REACH voor nanomaterialen. KIR-nano ondersteunt het ministerie van VROM, dat Nederland vertegenwoordigt, met wetenschappelijke informatie.

Het EU-wetenschappelijk comité SCENIHR houdt zich bezig met opkomende en nieuw geïdentificeerde gezondheidsrisico's, waaronder de risico's van nanotechnologieën. SCENIHR formuleert opinies waarop visies en standpunten van de EU worden gebaseerd. SCENIHR werkt hierbij vanuit een methodologische (risicobeoordelings-) invalshoek. Activiteiten van SCENIHR op het gebied van nanotechnologie zijn incidenteel. Dit comité houdt zich bezig met:

- het ontwikkelen van definities, met name ten behoeve van risicobeoordeling. In februari 2008 heeft SCENIHR een opinie uitgebracht over de bestaande en voorgestelde definities op het gebied van nanowetenschap en nanotechnologieën (zie H4) (SCENIHR, 2008);
- ontwikkeling van methoden en technieken van risicobeoordeling (SCENIHR, 2005, 2007);
- het uitvoeren van case studies.

Naast SCENIHR heeft ook het EU-wetenschappelijke comité voor consumentenproducten (SCCP) een opinie over nanotechnologie uitgebracht maar dan specifiek over toepassing in cosmeticaproducten (SCCP, 2007). De European Food Safety Authority (http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_home.htm) is door de Europese Commissie gevraagd een opinie op te stellen over de veiligheid van toepassing van nanotechnologie in de voeding en de voedselproductieketen. Voor de mens moeten zowel risico's door directe blootstelling aan voedingsproducten 'met nano' beoordeeld worden, alsmede een mogelijk indirecte blootstelling via voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong waarbij voedsel 'met nano' aan de dieren gegeven is. Tevens moeten in de opinie aspecten van voedingstechnologie en verpakkingen van voedsel beoordeeld worden.

In het 5^e, 6^e en 7^e EU-kaderprogramma (Kp5, Kp6 en Kp7) is in toenemende mate aandacht voor de risicoaspecten voor mens en milieu (HSE) van nanotechnologie. Binnen de kaderprogramma's lopen zowel projecten gericht op onderzoek als op netwerkactiviteiten (<http://ec.europa.eu/research>)

Naast het door de EU gefinancierde onderzoek voert een groot deel van de EU-lidstaten eigen onderzoeksprojecten uit op het gebied van de HSE-aspecten van nanotechnologie. Incidenteel worden ook door het Europees Parlement kleine onderzoeksopdrachten, veelal inventariserend van aard, uitgezet (bijvoorbeeld Dekkers et al., 2006).

OESO

Het OESO-programma op het gebied van risico's van nanotechnologie is in 2007 gestart en zal naar verwachting voorlopig doorlopen. Binnen de WPMN (Working Party on Manufactured Nanomaterials) zijn verschillende werkgroepen samengesteld voor het uitvoeren van de projecten

die onder het werkprogramma van de WPMN vallen. Het overkoepelende doel is om tot een mondiale kennisagenda voor beoordelingsmethoden te komen. Naar verwachting zal in november 2008 de WPMN-onderzoeksagenda worden opgeleverd.

Binnen de WPMN zijn acht werkgroepen geformeerd:

1. Ontwikkeling van OESO Nanosafety database
2. EHS onderzoeksstrategieën
3. Veiligheidsonderzoek naar een representatieve groep nanomaterialen
4. Nanomaterialen en testrichtlijnen
5. Samenwerking op het gebied van voluntary schemes en regulatory programmes
6. Samenwerking op het gebied van risicobeoordeling en exposure measurement
7. Alternatieven voor dierproeven
8. Samenwerking op het gebied van blootstelling

In werkgroep 3 zullen gegevens worden verzameld omtrent toxiciteit en ecotoxiciteit van vijftien verschillende nanomaterialen (waaronder goud, zink, ceriumoxide, nanotubes, titaniumdioxide en zilver). Deze deeltjes zullen op alle relevante (eco)toxicologische eigenschappen en eindpunten (uitleesparameter van een test) getest worden. Participerende landen en partijen wordt gevraagd om (deel) dossiers aan te leveren ten behoeve van dit onderzoek. Hierbij dient te worden opgemerkt dat per nanomateriaal verschillende groottes en vormen op hun toxiciteit en ecotoxiciteit getest moeten worden, hetgeen dus een grote onderzoeksinspanning vergt!

Naast de WPMN is er binnen de OESO ook een WPN (Working Party on Nanotechnology). De WPN richt zich meer op de toepassingen van nanotechnologie. Het doel van de WPN is om internationale samenwerking ten behoeve van onderzoek en ontwikkeling en 'responsible commercialisation' te bevorderen.

4 Nanotechnologie in medische toepassingen

Naar verwachting zullen innovatieve medische toepassingen van nanotechnologie in de toekomst een ingrijpende invloed hebben op de gezondheidszorg. Deze nieuwe toepassingen van nanotechnologie betreffen zowel geneesmiddelen als medische technologieën.

Mede vanwege de strenge veiligheidseisen die aan medische toepassingen van nanotechnologie worden gesteld, is er momenteel nog een relatief beperkt aantal toepassingen beschikbaar. De toekomstverwachtingen voor dit toepassingsgebied zijn niettemin hoog (Kabinetsvisie, 2006). De wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen zullen het waarschijnlijk op termijn mogelijk maken om ziektes en erfelijke afwijkingen op celniveau aan te pakken.

Bepaalde medische toepassingen van nanotechnologie zijn convergerende technologieën. Hierdoor is bij sommige toepassingen de scheidslijn tussen geneesmiddelen en medische technologie niet altijd helder. In het Engels wordt ook wel de verzamelterm ‘*nanomedicine*’ gebruikt, die de toepassing van nanotechnologie in geneesmiddelen en in medische technologie omvat. Waar mogelijk wordt in dit hoofdstuk onderscheid gemaakt tussen de twee gebieden.

4.1 Toepassingen

Nanogeneesmiddelen zijn geneesmiddelen gemaakt van nieuwe of bestaande stoffen die worden toegepast op nanometerschaal. Ze kunnen bestaan uit nanodeeltjes van het werkzame bestanddeel, nanodeeltjes als dragermateriaal of uit poreus materiaal van waaruit het werkzame bestanddeel gecontroleerd wordt afgegeven. Juist deze gecontroleerde afgifte, soms op zeer specifieke plaatsen in het lichaam, is de grote kracht van nanomedicijnen. De nanodeeltjes kunnen allerlei soorten werkzame bestanddelen bevatten of dragen: chemische stoffen, eiwitten of genetisch materiaal. Het oppervlak van nanodeeltjes kan worden aangepast waardoor de afgifte verandert, specifieke organen of weefsels nanodeeltjes opnemen of nanodeeltjes langer in het bloed blijven circuleren. Hierdoor wordt de effectiviteit van de opname door het doelorgaan/weefsel (orgaan/weefsel waar een stof zijn effect bewerkstelligd) verhoogd (het zogenaamde ‘*stealth effect*’). De verwachting is dat nanotechnologische geneesmiddelen een positieve bijdrage kunnen leveren aan de preventie, diagnose en behandeling van ziektes zoals kanker, infecties, auto-immuunziekten en ontstekingen. Ook ziektes die nu alleen nog behandeld kunnen worden met geneesmiddelen met veel bijwerkingen, komen in aanmerking voor het gebruik van nanotechnologische geneesmiddelen. Nanogeneesmiddelen hebben namelijk naar verwachting minder bijwerkingen omdat de geneesmiddelen nauwkeuriger en gericht op de plaats van bestemming worden gebracht. Ook wordt verwacht dat er minder geneesmiddel toegediend hoeft te worden (<http://www.rivm.nl/milieuportaal/dossier/nanotechnologie/risico-voor-de-mens/geneesmiddelen/>).

Nanotechnologie maakt het mogelijk om stoffen op atomair en moleculair niveau te beheersen en heeft de potentie om materialen met nieuwe eigenschappen te creëren. Hierdoor kunnen ontwikkelingen in een stroomversnelling komen, waardoor een nieuwe generatie medische producten en technologieën ontstaat. De invloed van nanotechnologie op diagnose, behandeling en preventie van ziekten is nu al merkbaar. Zo komen vroegdiagnostiek en precieze en effectieve behandelmethoden binnen handbereik (<http://www.rivm.nl/milieuportaal/dossier/nanotechnologie/risico-voor-de-mens/geneesmiddelen/>).

4.1.1 Huidige toepassingen

De volgende toepassingen van nanotechnologie in medische technologie zijn momenteel beschikbaar (De Jong et al., 2005; Gezondheidsraad, 2006; Geertsma, 2007):

- Chirurgie. Het oppervlak van chirurgische scalpels en de bestanddelen van hechtnaalden kan worden aangepast om betere eigenschappen zoals een beter snijvlak te verkrijgen. Verder is operatietextiel beschikbaar met betere antibacteriële werking.
Voorbeelden:
 - Diamant gecoate chirurgische mesjes (oppervlakte ruwheid 20-40 nm).
 - Hechtnaalden waarin roestvrij stalen nanodeeltjes verwerkt zijn (1-10 nm).
 - Chirurgisch textiel waarin nanozilver is verwerkt.
- Beeldvormende technieken (imaging). Met nieuwe beeldvormende technieken, kunnen eerder in-vivo diagnoses worden gesteld. De nieuwe contraststoffen die hierbij worden toegediend vallen overigens onder de geneesmiddelenregelgeving. De apparatuur voor beeldvormende technieken valt onder medische technologie. *Imaging* is hiermee een voorbeeld van convergerende technologieën.
Voorbeelden:
 - Contraststoffen
 - Superparamagnetische ijzeroxide nanodeeltjes (50-500 nm) voor magnetische resonantie imaging (MRI).
 - Micro- en nanobubbels voor ultrasoon imaging.
 - Röntgenbuis met koolstof nanobuisjes die als kathode dienen.
- Biosensoren en biodetectie ten behoeve van diagnose van diabetes, kanker, bacteriën en virussen.
- Implanteerbare materialen en apparaten
Voorbeelden:
 - Botcement / botvervangende materialen.
 - Hydroxyapatiet en tricalciumfosfaat: nanodeeltjes die snelle integratie met het bot van de patiënt mogelijk maken.
 - Oppervlaktecoatings. Het oppervlak van implantaten kan met behulp van nanotechnologieën worden aangepast om implantaten beter te laten integreren in het lichaam (verbeterde biocompatibiliteit).
 - Gewrichtsprothesen (heup, knie) met nanohydroxyapatiet coating.
 - Coronaire stents met diamantachtige nanocomposiet coating of ultradunne polymeercoating.
 - Katheters met nanozilver coating voor blaaslediging, hemodialyse en lokale toediening van anesthesie.
 - Spintronica-technologie (Bij spintronica wordt gebruik gemaakt van de kwantummechanische ‘spin’ (‘draaiing’) van elektronen om kleinere en snellere schakelingen en opslagmedia te maken) voor implanteerbare apparaten, zoals pacemakers, hoortoestellen.
 - Batterijcomponenten die nanomaterialen bevatten voor implanteerbare apparaten.
- Wondverzorging.
Voorbeeld:
 - Wondverzorgingsproducten (‘wound dressings’) met nanokristallijne zilverdeeltjes die worden toegepast voor een verbeterde antibacteriële en anti-schimmel activiteit.
- Kleinere en meer verfijnde analytische instrumenten en goedkope wegwerpcomponenten.
- DNA/proteïne microarrays (set miniatuur reactievaatjes op een chip) en lab-on-a-chip devices voor moleculaire in-vitro diagnostiek, point of care toepassingen.
- Microcantilevers gebruikt in moleculaire in-vitro diagnostiek.

- Systemen met micronealdjes voor minimaal invasieve geneesmiddeltoediening of voor monitoring van bloedwaarden waarbij minimale weefselschade optreedt en weinig pijn meer wordt gevoeld.

Met behulp van nanotechnologie worden effectievere geneesmiddelen ontwikkeld met minder bijwerkingen. Op het gebied van geneesmiddelen is onderscheid te maken in de volgende toepassingen van nanotechnologie:

- Geneesmiddelen in nanokristalvorm. Deze worden regelmatig gebruikt voor bestanddelen die moeilijk oplosbaar zijn. De nanokristallen vertonen vaak een versnelde opname en verdeling in het lichaam in vergelijking met dezelfde bestanddelen in een andere vorm.
- Dragermaterialen en hulpmiddelen voor toediening van geneesmiddelen. Hiernaar vindt enorm veel onderzoek plaats. Eenvoudige toepassingen zijn nu al op de markt (Gezondheidsraad, 2006).

4.1.1.1 Onderzoek en ontwikkeling

Onderzoeksgroepen die werken aan medische toepassingen van nanotechnologie houden zich voornamelijk bezig met nanobiologie en biofysica, nanofluïdica, fysica en (bio)chemie van functionele nanodeeltjes, farmaceutica en celbiologie. Dit onderzoek vindt aan de meeste Nederlandse universiteiten en AMOLF (FOM-instituut) plaats.

Er zijn veel bedrijven in Nederland die zich bezighouden met medische toepassingen van nanotechnologie. Nederlandse bedrijven zijn onder meer actief op het gebied van diagnostiek, imaging en geneesmiddeltoediening. Zowel grote bedrijven als kleine innovatieve bedrijfjes houden zich bezig met toepassing van nanotechnologie in geneesmiddelen en medische technologie.

Op het gebied van nanotechnologie staan bedrijven voor het dilemma ‘wachten of investeren’. Bedrijven willen de beginfase met de bijbehorende kinderziekten vermijden, maar aan de andere kant niet op een te grote achterstand komen te staan. Het is dus zaak om op het juiste moment in te stappen. In de praktijk blijkt dat het oprichten van een aparte nanotechnologie-divisie niet altijd goed werkt vanwege het multidisciplinaire karakter van nanotechnologie. Een overkoepelende groep met vertegenwoordigers uit alle bestaande divisies levert wel meerwaarde op.

IoN (Institute of Nanotechnology, UK), dat ook een belangrijke rol speelt bij de Europese Observatiepost Nanotechnologie (ObservatoryNano), heeft Nanomednet ingesteld. Nanomednet is een internationale organisatie met als doelstelling om industrie, klinici, universiteiten, overheid en andere stakeholders met elkaar in contact te brengen en informatie-uitwisseling, educatie en training tot stand te brengen (<http://www.nano.org.uk/nanomednet/>). Vaak ontwikkelt de industrie op eigen initiatief producten zonder rekening te houden met de vraag vanuit klinische hoek. Op dit vlak is er veel winst te behalen. Ook verbetering van de link tussen het (academische) onderzoek en de overheid is van belang. KIR-nano levert een expert inzake medische toepassingen die enerzijds IoN adviseert en anderzijds op de hoogte wordt gebracht van ontwikkelingen in dit toepassingsgebied.

4.1.1.2 Patenten

Tussen 1996 en 2006 zijn de volgende aantallen patenten afgegeven op het gebied van nanomedicine (Keller, 2007):

- therapeutische toepassingen: 775 patenten (drug delivery, vaccinsafgifte, tissue engineering).
- diagnostische toepassingen: 270 patenten (sensoren, biomarkers).
- consumer health: 449 (cosmetica, zonnebrand, waterzuiveringssystemen) (De toepassingen in deze laatste categorie vallen in dit rapport onder hoofdstuk consumentenproducten (6) en milieutoepassingen (8).

Patenten zijn 20 jaar geldig. Voor een geneesmiddel duren het ontwikkelingstraject plus het traject voor markttoelating ongeveer 9 jaar. Het ontwikkelen van nieuwe toedieningsvormen kan de patent-termijn verlengen. Hiertoe worden onder meer nieuwe formuleringen onder ‘nano’-vlag ontwikkeld. Op deze manier kan een bedrijf de successtijd van een geneesmiddel verlengen. Een voorbeeld hiervan is een middel tegen borstkanker dat met een nieuwe (nano) formulering op de markt is gebracht. De ontwikkelingstijd van medische technologieën is korter dan die van geneesmiddelen. Nieuwe generaties van medische apparatuur volgen elkaar sneller op.

4.1.2 Toekomstige toepassingen

De volgende toepassingen van nanotechnologie in medische technologie zijn momenteel in ontwikkeling:

- Chirurgie
 - Nanochirurgie
 - Optische pincetten voor het manipuleren en immobiliseren van cellen, celorganellen en biomoleculen.
 - Femtoseconde lasersystemen voor neurochirurgie, oogheelkunde en dermatologie.
 - Minimaal invasieve chirurgie
 - Katheters versterkt met koolstof nanobuisjes.
- Beeldvormende technieken voor in-vivodiagnostiek
 - Contrastmiddelen voor MRI
 - Ultrakleine superparamagnetische ijzeroxide nanodeeltjes (<50 nm)
 - Monokristallijne ijzeroxide nanodeeltjes (3 nm)
 - Dextran crosslinked ijzeroxide nanodeeltjes
 - Koolstof nanobuisjes geladen met gadoliniumclusters
 - Gadoliniumbevattende fullerenen
 - Metallonitridebevattende fullerenen
 - Gadoliniumgeconjugeerde dendrimeren
 - Röntgencontrastmiddelen voor computertomografie
 - Jodiumbevattend fullereen en holmium fullereen
 - Jodiumgevulde koolstof nanobuisjes
 - Polymeergecoate bismutsulfide nanodeeltjes
 - Contrastmiddel voor ultrasone beeldvorming
 - Nanobubbels
 - Contrastmiddel voor optische beeldvorming
 - Quantum dots
 - Contrastmiddel voor opto-akoestische tomografie
 - Biogeconjugeerde goud nanodeeltjes
- In-vitro diagnostiek
 - Biosensoren gebaseerd op superparamagnetische nanodeeltjes (‘magnetic relaxation switches’) voor verplaatsbare magnetische resonantie diagnostiek.
 - Biosensoren gebaseerd op nanobuisjes, nanodraden, nanoarrays of nano-elektromechanische systemen (NEMS) voor diagnose van diabetes of kanker en voor detectie van bacteriën, schimmels of virussen. In de toekomst worden goedkope, draagbare sensoren verwacht die snelle diagnose aan het bed of bij de huisarts mogelijk maken.

- ‘*Lab-on-a-chip*’ instrumenten combineren één of meerdere sensorfuncties en software voor de interpretatie van de meetgegevens met mogelijkheden om een bloed- of speekselmonster te bewerken. Hierdoor wordt het mogelijk om snel en eenvoudig patiënten op tientallen aandoeningen te screenen buiten een groot klinisch laboratorium.
- Therapie

Met behulp van nanotechnologie kunnen tumoren veel nauwkeuriger worden bereikt en behandeld. Er kunnen deeltjes in tumoren worden gebracht die van buitenaf bestraald kunnen worden. Dit is een zeer gerichte manier van behandelen. Afhankelijk van het mechanisme waarmee de deeltjes de tumor vernietigen, kan er gediscussieerd worden over de classificatie van het product als geneesmiddel dan wel medisch hulpmiddel

 - Warmtetherapie met superparamagnetische ijzeroxide nanodeeltjes
 - Warmte-ablatie met goud nanodeeltjes
 - Lichttherapie
 - Boron neutron capture therapie
- Theranostiek (therapie gecombineerd met diagnostiek)
 - Combinatie van diagnostiek en warmtetherapie m.b.v. superparamagnetische ijzeroxide nanodeeltjes
- Implanterbare materialen en apparaten
 - Botcement / botvervangende producten die nanomaterialen bevatten
 - Nanozilver als antimicrobieel additief
 - Micro-elektromechanische systemen
 - Neuroprothesen voor bijvoorbeeld ‘*deep brain*’ stimulatie
 - Retinaprothesen voor blinden
 - ‘*Stentenna*’, stent als antenne voor draadloos monitoren van geïmplanteerde sensoren
 - Coatings en modificaties van oppervlakken
 - Coronaire stents met nanocoatings van aluminiumoxide, glycoproteïnen, hydroxyapatiet, platinum, of titaandioxide
 - Zilver nanocoatings voor diverse katheters, orthopedische implantaten, contactlens, beademingsbuis en netimplantaat
 - Orthopedische implantaten met nanokristallijn metallo-keramische coatings
 - Elektrode met laminin nanocoating d.m.v. laag-op-laag zelfassemblage voor het verbeteren van elektrode-weefsel interface
 - Oppervlaktemodificatie van neurale micro-elektroden met polymeer nanobuisjes voor een lage impedantie elektrode-weefsel interface
 - Nanoporeuze micro-elektroden voor een hersen-machine interface
 - Modificatie van de oppervlakteruwheid van een implantaat die de functie van botvormende en botafbrekende cellen beïnvloedt
 - Dragermateriaal (‘*scaffold*’) voor ‘*tissue engineering producten*’ met nanoporeuze structuur en oppervlakte-eigenschappen waar levende cellen goed op kunnen groeien, en waarin transport van voedingsstoffen en afvalstoffen mogelijk is. Doel van dit soort producten is de vervanging, herstel of regeneratie van weefsels en uiteindelijk zelfs organen.

In dit veld vinden momenteel vooral veel ontwikkelingen plaats op het gebied van de geneesmiddeltoediening. Tientallen producten zijn in ontwikkeling. Schattingen geven aan dat rond 2015 ongeveer de helft van de geneesmiddel-toedieningsystemen die dan in ontwikkeling zijn, gebaseerd zullen zijn op nanotechnologie. Momenteel wordt onder meer onderzoek gedaan naar de toepassing van vele soorten nanodeeltjes als toedieningsvorm voor geneesmiddeltoediening. Dit geldt

voor dendrimeren, nanobuisjes, liposomen, nanokristallen, quantum dots, bolletjes of staafjes van materialen als goud, silica en albumine. De nanodeeltjes kunnen ofwel de vorm zijn waarin het geneesmiddel zelf gepresenteerd wordt (bijvoorbeeld nanokristallen) ofwel een dragermateriaal vormen voor het eigenlijke geneesmiddel. Toepassing van nanodeeltjes kan zorgen voor betere oplosbaarheid en grotere biobeschikbaarheid en daarmee efficiëntere dosering. Maar ook voor het bereiken van moeilijk toegankelijke plaatsen zoals over de bloed-hersenbarrière. Ook preciezere targeting en ontduiking van het immuunsysteem zijn mogelijke voordelen.

Er wordt ook gewerkt aan combinatieproducten waarin meerdere functionele modaliteiten samenkomen. Toepassingen zijn beeldvormende technieken, therapie, monitoring of een 'platform' met verschillende stoffen voor herkenning van structuren om het geneesmiddel specifiek te maken voor een tumor. Dergelijke toepassingen zijn voorbeelden van convergerende technologieën.

4.1.2.1 Volgende generaties

De al beschikbare nanotoepassingen en degenen die in de nabije toekomst beschikbaar komen, vallen onder de eerste generatie (zoals coatings en vervanging van gewrichten) en de tweede generatie (targeted geneesmiddelen, sensoren voor in-vivo monitoring) (Roco, 2007). De volgende medische toepassingen van derde en vierde generatie nanotechnologieën zijn nog in ontwikkeling (Roco, 2007):

Derde generatie:

- Kunstmatige organen
- Verbeterde cel-materiaal interacties
- 'Scaffolds' voor 'tissue engineering'
- Gelokaliseerde drug delivery
- Snelle diagnosetechnieken
- 'Closed loop' systemen, zoals toepassingen in de anesthesie, waarbij met behulp van sensoren een stabiel sedatieniveau gehandhaafd kan worden.

Vierde generatie:

- Genetische veranderingen
- Stamceltherapieën
- Aanpakken van veroudering van cellen
- 'Devices' voor genterapie
- Zelf-assemblerende moleculaire structuren

Vanuit Nederland lijkt een belangrijke bijdrage te kunnen worden geleverd aan de volgende toekomstige ontwikkelingen:

- Nanotechnologie voor diagnostiek (waaronder lab-on-a-chip biosensing systemen).
- Ontrafelen van de oorzaak en ontwikkeling van ziektes.
- Moleculaire beeldvormende technieken.
- Geneesmiddel- en proteïnetoediening en vaccinatie.
- Reconstructieve en regeneratieve geneeskunde, waaronder het toepassen van intelligente biomaterialen voor in-vitro en in-vivo controle, 'slimme' implantaten (met elektronica) en synthetische biologie voor onder meer het aanpassen van functies van cellen (NNI, in voorbereiding)

4.2 Potentiële risico's

4.2.1 Huidige stand van kennis over risico's

Bij het gebruik van nanogeneesmiddelen kan blootstelling aan nanodeeltjes juist onderdeel zijn van het bedoelde effect van de medicijnen. Dit in tegenstelling tot 'onbedoelde' blootstelling bij het gebruik van nanodeeltjes in andere producten als verf. De risico's van het gebruik van nanomedicijnen kunnen onder andere voortkomen uit een andere verdeling van de deeltjes in het lichaam ten opzichte van medicijnen niet in nanovorm. De deeltjes zijn immers vaak kleiner en dringen wellicht door bloed-hersenbarrière of celmembranen of blijven in haarvaten steken. Ook kunnen nanodeeltjes een effect hebben op het afweersysteem en opgenomen worden in macrofagen. Verdere toxicologische risico's van nanomedicijnen zijn nog niet bekend (De Jong en Borm, 2008). Voor vrije nanodeeltjes in medische toepassingen als geneesmiddeltoediening is het van groot belang dat de toxicologische eigenschappen onderzocht worden (Geertsma, 2007). Als een nanodeeltje vastzit op of in een medisch hulpmiddel, bijvoorbeeld een implantaat, wordt verwacht dat het gezondheidsrisico minimaal is. Komen er echter deeltjes vrij, bijvoorbeeld door slijtage of een chemische reactie, dan kunnen deze wel een risico vormen. Er zijn ook medische technologieën die juist gebruik maken van vrije nanodeeltjes, bijvoorbeeld bepaalde kankertherapieën. De specifieke toxicologische risico's hiervan moeten nog onderzocht worden, maar de huidige wet- en regelgeving vereist al een zeer uitgebreid dossier ten aanzien van veiligheidsaspecten van medische toepassingen (<http://www.rivm.nl/milieuportal/dossier/nanotechnologie/risico-voor-de-mens/medische-technologie>) Bij elke medische toepassing wordt voor toelating op de markt een 'risk-benefit' analyse uitgevoerd. Dit is een afweging van risico's van stoffen en voordelen van voorgestelde risicobeheersmaatregelen waarbij ook economische en sociale factoren een rol spelen, en waaruit moet blijken of het te lopen risico acceptabel is.

In het algemeen hangen de toxicologische risico's van nanodeeltjes in medische toepassingen af van (Geertsma, 2007):

- Materiaaleigenschappen (samenstelling, toxiciteit, afbreekbaarheid, hydrofiliciteit (= de mate waarin stoffen geneigd zijn op te lossen in water), omvang, vorm).
- Blootstellingsroute (implantatie, injectie, dermaal, oraal, inhalatie).
- Dosis.

Er zijn ook technologische risico's te onderscheiden, zoals het risico van het niet functioneren van een bepaald product of het risico op materiaalfouten. Ook kan er sprake zijn van andere risico's van toepassingen van nanotechnologie zoals straling. Naast de mogelijke toxicologische risico's onderscheidt de Gezondheidsraad in haar rapport ook een aantal sociale implicaties en morele vragen op het gebied van nanotechnologie (Gezondheidsraad, 2006). Die betreffen zaken als verdeling van rijkdom en bescherming van privacy, maar ook:

- Verandering van arts-patiëntrelaties: behandeling zal steeds meer door verzorgenden uitgevoerd worden. Dit roept vragen op over goede zorg en goede informatievoorziening.
- Kloof tussen diagnostiek en therapie: de mogelijkheden om aandoeningen in een vroegtijdig stadium te ontdekken worden steeds groter. Het uitgangspunt dat er gescreend wordt op aandoeningen die behandelbaar zijn, staat met de komst van nieuwe technieken onder druk.
- Fundamentele vragen rondom verbetering / aanpassing van mensen. Nanotechnologieën maken het in de toekomst wellicht mogelijk om 'gezonde mensen naar eigen smaak te perfectioneren'. Dit roept zowel ethische als maatschappelijke vragen op.

Artsen hebben veel kennis door praktijkervaring (*'trial & error'*) en door informatie die zij vanuit de farmaceutische industrie krijgen. Voor andere toepassingsgebieden (zoals consumentenproducten) is dergelijke kennis niet beschikbaar. Mogelijk kan kennis over de risico's van nanodeeltjes in de medische sector gebruikt worden voor het beoordelen van de risico's van (vergelijkbare) nanomaterialen in andere toepassingsgebieden. Het is wel de vraag of het gezien de vertrouwelijkheid van gegevens mogelijk is om informatie op deze wijze beschikbaar te maken.

4.2.2 Kennislacunes

In vergelijking met andere toepassingsgebieden van nanotechnologie is er voor het gebied van medische toepassingen al relatief veel kennis, of wordt die kennis in potentie gegenereerd. Belangrijke aandachtspunten die overblijven voor het risico-onderzoek op het gebied van medische technologieën zijn het bepalen van:

- De biocompatibiliteit van medische producten/materialen waarin nanodeeltjes worden toegepast.
- De toxicologische aspecten van nanomaterialen (vooral van vrije onafbrekbare en onoplosbare nanodeeltjes).
- De toepasbaarheid van de huidige testmethoden, bepalen of ze toereikend zijn, of dat er nieuwe methoden ontwikkeld dienen te worden.
- De relevante aspecten van nanodeeltjes waarmee rekening gehouden moet worden bij risico-onderzoek (zoals vorm en afmetingen). Kennis ontbreekt nog over de voor de toxicologie belangrijke determinanten.
- De distributie van deeltjes die via verschillende routes het lichaam binnenkomen.

4.3 Omgaan met risico's

4.3.1 Regulering: wet- en regelgeving

Dat nanotechnologieën convergerende technologieën zijn, maakt het bij de toepassing van nanotechnologieën in geneesmiddelen en medische technologie niet altijd duidelijk welk reguleringssysteem van toepassing is. In de praktijk ontstaan combinatieproducten, waarbij niet altijd duidelijk vast te stellen is wat het primaire werkingsmechanisme en het primaire bedoeld gebruik van een product is. Hierdoor kan er onduidelijkheid ontstaan over het te volgen traject voor markttoelating. Deze problematiek staat hoog op de agenda binnen zowel de geneesmiddelenwereld als de medische hulpmiddelenwereld. In maart 2008 is bijvoorbeeld uitgebreid aandacht besteed aan dit thema tijdens een groot congres van de Drug Information Association (DIA Euromeeting, Barcelona, 3-5 maart 2008, www.diahome.org).

Er zijn duidelijke verschillen tussen wet- en regelgeving voor geneesmiddelen en voor medische technologie. De geneesmiddelenwetgeving is zeer gecentraliseerd: beoordeling en toelating van geneesmiddelen gebeurt door Europese en nationale overheidsinstanties. Het doorlopen van deze toelatingsprocedures leidt uiteindelijk al dan niet tot registratie. Geneesmiddelen worden geregistreerd onder de voorwaarde dat er alleen nanodeeltjes binnen een bepaalde omvangsrange in zitten. Maar het is niet altijd zeker dat er alleen nanodeeltjes van één grootte in een geneesmiddel zitten. De nanogeneesmiddelen die geregistreerd zijn voldoen aan de huidige eisen voor geneesmiddelen en zijn getest op werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit (<http://www.rivm.nl/milieuportaal/dossier/nanotechnologie/risico-voor-de-mens/geneesmiddelen/>).

Bij medische technologie wordt de verantwoordelijkheid voor de toelating zo veel mogelijk gedecentraliseerd. Voor weinig riskante medische technologieën hoeft geen uitgebreide route langs verschillende instanties afgelegd te worden: fabrikanten zijn zelf verantwoordelijk voor een dossier waarin kwaliteit en veiligheid worden geborgd. Op de markttoelating van producten met hogere risico's wordt toegezien door *notified bodies* zoals KEMA in Nederland. Op deze instanties wordt door de overheid toezicht gehouden.

De volgende risicoklassen worden gehanteerd:

- Klasse 1 (laag risico): producten als pleisters en gips.
- Klasse 2a en 2b: chirurgische instrumenten, diagnostische apparatuur.
- Klasse 3 (hoog risico): bijvoorbeeld producten die in het lichaam worden afgebroken, contraceptie, producten die in de bloedsomloop komen en invloed hebben op vitale organen, hulpmiddelen met geneesmiddelcomponenten zoals nanozilver, en implantaten (m.u.v. materialen voor dentale toepassing).

Bij de indeling in risicoklassen zijn de mogelijke invasiviteit en contact met vitale lichaamsstructuren als hart, centrale bloedsomloop en hersenen plus centraal zenuwstelsel de belangrijkste factoren. Veel nanotechnologische toepassingen vallen hierdoor in de hoogste risicoklasse.

De werkgroep van de Europese Commissie voor New and Emerging Technologies in Medical Devices – Nanotechnology (N&ET WG- Nanotechnology) heeft in 2007 de toepasbaarheid en geschiktheid van de huidige wet- en regelgeving voor nanotechnologie in medische technologieën beoordeeld (N&ET Working Group, 2007). De N&ET WG – Nanotechnology is tot de conclusie gekomen dat de medische hulpmiddelenregelgeving ook toepasbaar is op medische hulpmiddelen waarin nanotechnologie wordt gebruikt. Deze wetgeving is gebaseerd op risicomangement en deze risicomangement-benadering is geschikt om ook de risico's van nanotechnologie in medische technologieën te beheersen. Dit geldt zowel voor de toepassing van vrije nanodeeltjes als voor vaste materialen met nanostructuren op oppervlakken.

De N&ET WG – Nanotechnology heeft aanbevolen om een nieuwe classificatieregeling in te voeren voor 'vrije nanodeeltjes' waardoor zekergestellt wordt dat alle producten met vrije nanodeeltjes in de hoogste risicoklasse terechtkomen:

'All devices incorporating or consisting of particles, components or devices at the nanoscale are in the highest risk Class III unless they are encapsulated or bound in such a manner that they cannot be released to the patient's organs, tissues, cells or molecules'

Hierbij wordt door de werkgroep het volgende opgemerkt:

- Bij de definitie van de nanoschaal wordt als werkdefinitie aangehouden: minstens één dimensie tussen 1 en 100 nm.
- Deze regel dient na drie tot vijf jaar te worden geëvalueerd.

Vanwege het feit dat de risico's van nanotechnologie deels nieuw en nog niet helemaal bekend zijn, beveelt deze werkgroep aan om *guidance* op dit gebied te ontwikkelen. Hiermee zal in 2008 gestart worden.

Deze *guidance* dient in te gaan op:

1. de aard van de risico's waaraan aandacht geschonken dient te worden.
2. mogelijke oplossingen voor risicomangement.
3. de organisatorische structuur voor het uitwisselen van ervaring door middel van een '*Voluntary Reporting Scheme*'.
4. noodzakelijke acties die in de post-marketing fase ondernomen moeten worden.
5. interpretatie van eisen in de regelgeving voor het in de handel brengen van nanoprodukten.
6. welke delen van de *guidance* van toepassing zijn op in-vitro diagnostica (IVD's).

Verder zal de N&ET WG – Nanotechnology zoeken naar afstemming met groepen binnen de EMEA (European Medicines Evaluation Agency) die de problematiek van nanotechnologie voor geneesmiddelen bestuderen. Hier kunnen ook bedrijven terecht voor advies. EMEA kent onder andere de volgende adviserende groepen (Purves, 2008):

- Innovation Task Force - overleg in vroeg stadium t.a.v. regulatoire, wetenschappelijke en andere kwesties die voorkomen bij de ontwikkeling van innovatieve producten, bijvoorbeeld of het product een geneesmiddel is (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/mes/itf.htm>),
- Scientific Advice Working Party – wetenschappelijk advies t.a.v. uit te voeren preklinisch en klinisch onderzoek naar kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/sciadvise/Scientific.htm>),
- Small and Medium Size Enterprises (SMEs) Office – procedurele en wetenschappelijke ondersteuning voor MKB tegen gereduceerde tarieven (<http://www.emea.europa.eu/SME/SMEoverview.htm>).

In 2006 heeft de EMEA ook een ‘*reflection paper*’ gepubliceerd op haar website (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/genetherapy/7976906en.pdf>).

Volgens de N&ET WG- Nanotechnology hoeft het huidige vigilantiesysteem voor medische hulpmiddelen voor meldingen van ernstige incidenten aan de overheid niet te worden aangepast. Dit systeem is generiek genoeg om ook nanotechnologie-kwesties te beslaan. Er is volgens deze werkgroep wel behoefte aan een actief systeem van post-marketing surveillance door producenten. Verder is het mogelijk nodig om de huidige standaarden aan te passen op nano-aspecten (bijvoorbeeld EN ISO 10993: Biologische evaluatie van medische hulpmiddelen).

4.3.2 Risicobeoordeling

Er zijn al concrete beoordelingen uitgevoerd voor nanogeneesmiddelen. In Nederland beoordeelt onder andere het RIVM in opdracht van het CBG onderdelen van nanogeneesmiddelen dossiers op veiligheid en kwaliteit. Het gaat hierbij om de chemisch-farmaceutische, preklinische en toxicologische aspecten.

Voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen (klasse 3) geldt het volgende:

- Er dient een uitgebreid dossier aangelegd te worden.
- Er dienen testen in vitro, in vivo en in patiënten uitgevoerd te worden
- Er worden strakke productie-eisen gesteld.
- Toelating gebeurt onder strikte voorwaarden.
- Het mogelijke gedrag van nanodeeltjes moet in elke risicobeoordeling worden meegenomen. Er liggen echter nog geen specifieke eisen vast in monografieën, standaarden of richtlijnen waar de producten aan moeten voldoen. Dit geldt bijvoorbeeld voor de range en de gemiddelde grootte van nanodeeltjes tijdens productie van goedgekeurde producten.
- Er is geen plicht om specifiek te melden dat een geneesmiddel of medisch hulpmiddel vrije nanodeeltjes bevat. Hierdoor is het lastig om een overzicht te krijgen van dergelijke producten die al op de markt zijn. Tevens zou een dergelijke prikkel goed zijn om risicobeoordelaars extra alert hierop te maken.
- Voor zowel geneesmiddelen als voor medische hulpmiddelen wordt een post-marketing surveillance systeem gebruikt. Hierdoor worden er nog wel eens producten van de markt gehaald. Voor de post-marketing surveillance is de fabrikant verantwoordelijk. Voor geneesmiddelen houdt het LAREB (dit is een onderdeel van het CBG) een centrale registratie van bijwerkingen bij.

Momenteel worden vooral nanogeneesmiddelen geregistreerd die in de oncologie worden toegepast. Verder zijn er contrastmiddelen voor beeldvormende technieken op de markt. Bij registratie wordt een risk-benefit afweging gemaakt op basis van expert beoordeling.

4.3.3 Risicomanagement

Risicomanagement is van belang voor alle partijen in de product-levenscyclus. Dit zou dan ook een doorlopend proces moeten zijn tussen producenten, autoriteiten, aanbieders van gezondheidszorg, ‘*notified bodies*’, laboratoria, etcetera (Geertsma, 2007). Conform de regelgeving voor medische hulpmiddelen is een fabrikant verplicht een risicomanagement-strategie te hanteren (zie ook onder wet- en regelgeving). De industrie is verplicht om bij elk product elk risico te beoordelen en te reduceren tot een acceptabel niveau. De verplichte risicomanagement-strategie waaronder een risicobeoordeling valt is in principe voldoende, mits fabrikanten, aangewezen instanties en overheden zich bewust zijn van de noodzaak om een specifieke (nano)toxicologische risicobeoordeling uit te voeren (De Jong et al., 2005).

Risicomanagement op het gebied van medische technologieën wordt uitgevoerd volgens de methodiek van de internationale standaard EN ISO 14971 ‘*Medical devices - Risk management - Application of risk management to medical devices*’. Dit is een generieke methode die een continu proces beschrijft met herhaalbare stappen gedurende de gehele levenscyclus van een product. Belangrijke stappen zijn het identificeren van een risico, gevolgd door risicobeoordeling, risicomanagement, evaluatie van de aanvaarding van het resterende risico na de implementatie van risicobeheersmaatregelen en het verzamelen van post-productie informatie. Alle stappen dienen herhaaldelijk door een multidisciplinair team te worden doorlopen. Om bepaalde (sets van) risico’s nader te evalueren kan gebruik worden gemaakt van specifieke standaarden, zoals de EN ISO 10993 serie – Biologische evaluatie van medische hulpmiddelen. Deze wordt mogelijk op onderdelen aangepast voor nano-aspecten.

Ook voor geneesmiddelen bestaat een *guidance* document voor risicomanagement: ICH Q9 Quality Risk Management (<http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/ICHQ9Step4QRM.pdf>). De methodiek die hierin wordt beschreven is zeer vergelijkbaar met die voor medische hulpmiddelen.

4.4 Signaleringen

- Op het gebied van nanomedicine vinden zeer veel ontwikkelingen plaats. Dit betreft zowel geneesmiddelen als medische hulpmiddelen en combinatieproducten. Door de meerwaarde van nanotechnologie in allerlei nieuwe technologieën te benutten, worden belangrijke innovaties mogelijk op het gebied van diagnose, behandeling en preventie van ziektes. Hierdoor zou uiteindelijk de organisatie van onze gezondheidszorg kunnen veranderen.
- De regelgeving voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen vereist zorgvuldige risicobeoordeling en risicomanagement voordat producten in de handel mogen worden gebracht. Hoewel de specifieke risico’s van nanomedicine-producten nog niet allemaal bekend zijn, zullen deze in toelatingsdossiers sowieso grondig worden geëvalueerd. Ook de beschikbaarheid van alternatieven en de klinische voordelen van de producten worden meegewogen. Van producten die gemaakt worden op het grensvlak tussen geneesmiddelen en medische technologie moet in de gaten worden gehouden dat ze niet tussen beide regelgevingen in vallen.

Kennis over de risico's van nanodeeltjes in de medische sector, en dan met name op het gebied van methodologie, kan gebruikt worden voor het beoordelen van de risico's van (vergelijkbare) nanomaterialen in andere toepassingsgebieden. Het gebruik van de onderliggende onderzoeksdata moet ook geëvalueerd worden maar dat is gezien de vertrouwelijkheid van gegevens minder waarschijnlijk.

5 Voedselproductie

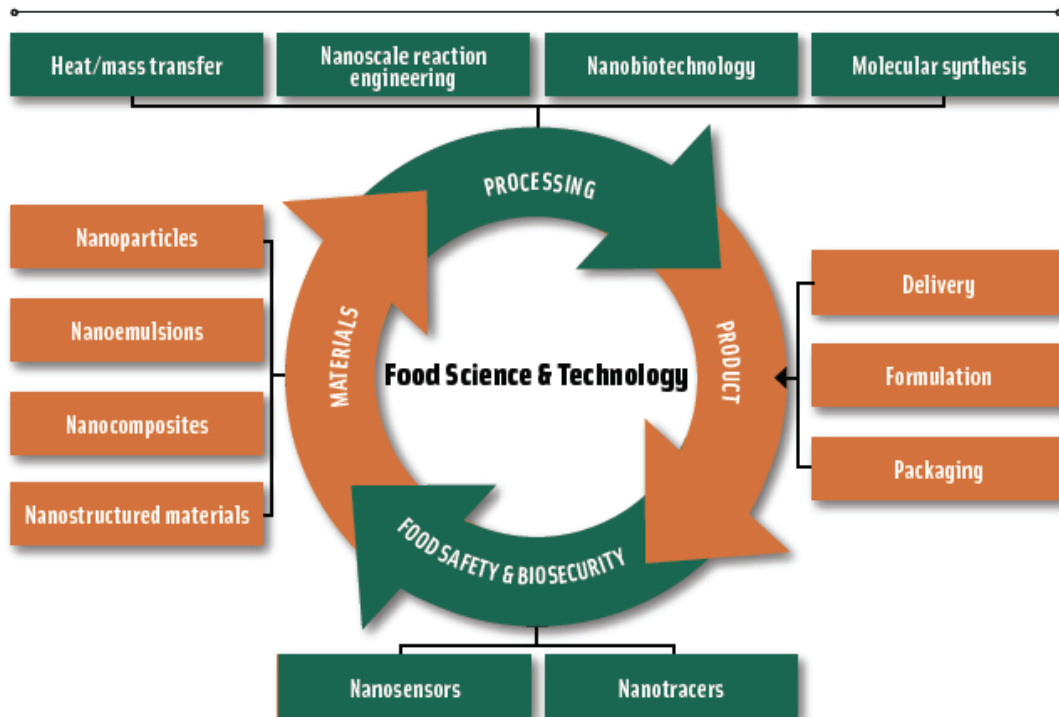
Op het gebied van voedselproductie wordt nanotechnologie langs de gehele voedselketen toegepast, i.e.:

- 1) gedurende het cultiveren, bijvoorbeeld het gebruik van nanogewasbeschermingsmiddelen.
- 2) industriële processing, bijvoorbeeld het gebruik van nanozeven.
- 3) verhogen voedingswaarde, bijvoorbeeld door nutriënten in nanovorm in het product te brengen (verhoogde biobeschikbaarheid).
- 4) in voedselverpakkingsmaterialen.

Nanotechnologie in levensmiddelen wordt gezien als een gebied met veelbelovende toepassingen. Zo wordt verwacht dat nanotechnologie een relevante bijdrage kan leveren aan het optimaliseren van productieprocessen en het verhogen van de kwaliteit en houdbaarheid van voeding. Daarnaast zou met behulp van nanotechnologie gezonde voeding kunnen worden ontwikkeld en worden ingezet voor preventieve gezondheidszorg.

Rekening houdend met de maatschappelijke toepassingen en de wetenschappelijke potenties van Nederland is in de Kabinetsvisie (Kabinetsvisie, 2006) ‘voedsel en gezondheid’ als één van de vijf hoofdlijnen voor de onderzoeksagenda van het Kabinet genoemd.

Figuur 5.1 beschrijft op hoofdlijnen waar nanotechnologie in de voedselproductie wordt ingezet.



Application matrix of nanotechnology in food science and technology.

Figuur 5.1 Nanotechnologie in de voedselproductieketen (uit: Weiss et al. (2006)).

5.1 Toepassingen

5.1.1 Huidige toepassingen

In 2007 is in opdracht van de VWA door het RIKILT en het RIVM een inventarisatie gemaakt van het gebruik van nanotechnologie in het voedselproductieproces. In deze inventarisatie wordt een beeld gegeven van toepassingen (zie Tabel 5.1) en producten die momenteel al op de markt zijn (Bouwmeester et al., 2007).

Onderstaande tabel geeft een samenvatting van de belangrijkste toepassingen (Bouwmeester al., 2007):

Tabel 5.1: Samenvatting van toepassingen van nanotechnologie in de voedselproductieketen

Fase in keten	Toepassing	Nanotechnologie	Functie	
Agrarische productie		Nanosensoren	Bindt en kleurt micro-organismen	
			Hand-held apparatuur	Opsporing van contaminanten etc.
			Verwerkt in verpakkingsmaterialen	Detectie van voedselbederf
		Gewasbeschermingsmiddelen	Nano-emulsies, -encapsulaties	Toegenomen werkzaamheid, wateroplosbaarheid en hechting aan gewas
		Waterzuivering / bodemsanering	Filters met nanoporiën	Pathogenen / verwijdering van contaminanten
Productie en verwerking van voedsel	Voedselproductie		Nanodeeltjes	Verwijdering van contaminanten of katalisatie van oxidatie van contaminanten
			Nanoceramische apparatuur	Groot reactief oppervlak
		Koelkasten, opslagcontainers, apparatuur voor voedselbereiding	Geïncorporeerde nanodeeltjes, voornamelijk zilver, af en toe zinkoxide	Antibacteriële coating van apparatuur voor opslag en behandeling van voedsel
Conservatie	Voedselproducten	Nanozilver sprays	Antibacteriële activiteit	
	Verpakkingsmaterialen		Ingebouwde sensoren	Detectie van voedselbederf, monitoring van opslagcondities
			Ingebouwde nanodeeltjes	Uitbreiding van eigenschappen barrière, sterkte van materialen
			Ingebouwde actieve nanodeeltjes	Afvangen zuurstof, preventie van groei van pathogenen
Functionele voedingsmiddelen, consumptie	Supplementen		Colloïdale metaal nanodeeltjes	Geclaimde toegenomen gewenste opname
			Delivery systems 'nanoclusters'	Bescherming en (gerichte) aflevering van inhoud
			Nanosized/ – geclusterde voeding/dranken (nutriënten)	Geclaimde toegenomen opname

De inventarisatie laat zien dat het van belang is vanuit het oogpunt van potentiële risico's voor mens en milieu onderscheid te maken tussen:

- 1) nanotechnologieën die als facilitator in het productieproces worden gebruikt, en
- 2) toepassingen waarbij nanodeeltjes met opzet aan voeding worden toegevoegd of onbedoeld in voeding terecht *kunnen* komen (Bouwmeester et al., 2007) (zoals via residuen van nanogewasbeschermingsmiddelen en via lekkage van nanodeeltjes uit verpakkingsmaterialen).

Ad 1) Voorbeelden hiervan zijn het gebruik van micro- en nanozeven voor het filtreren van bacteriën of gistcellen uit een voedselproduct en het gebruik van *hand held* apparatuur voor monitoring.

Ad 2) Nanodeeltjes die met opzet zijn toegevoegd aan voeding kunnen in grote lijnen worden onderverdeeld in:

Nanodeeltjes die bedoeld in voeding worden gebracht:

- Diverse typen nanodeeltjes die als additief / supplement aan levensmiddelen worden toegevoegd (zie ook Tabel 5.2). Dergelijke deeltjes worden in nanovorm toegevoegd om de biobeschikbaarheid (opname) in het lichaam te verbeteren.
- ‘*Nanodelivery*’ systemen die veelal als oplosbaar of afbreekbaar beschouwd kunnen worden. ‘*Delivery*’ systemen (met behulp van encapsulatie) in voeding worden vaak gemaakt van peptide of lipide monomeren (= kleine moleculen van twee of meer aminozuren / vetten die door herhaalde koppeling een zeer groot molecuul (polymeer) kunnen vormen). Een belangrijke toepassing van dergelijke stoffen is toevoeging aan voeding om bio-actieve stoffen gericht af te leveren, en om biobeschikbaarheid te vergroten.

Nanodeeltjes die onbedoeld in voeding terecht *kunnen* komen:

- Onafbreekbare en onoplosbare deeltjes zoals nanovormen van aluminiumoxide, lanthaan en ijzer die voor waterzuivering worden gebruikt of zilveroxide/zinkoxide met antimicrobiële werking in verpakkingsmaterialen en bewaar dozen.
- Geëncapsuleerde gewasbeschermingsmiddelen die bijvoorbeeld beter aan gewassen hechten dan de niet geëncapsuleerde vorm van het gewasbeschermingsmiddel.

In Tabel 5.2 is een overzicht gegeven van diverse typen nanodeeltjes zoals die in voedselproductie worden gebruikt. Zoals echter bij veel nanoprodukten het geval is, geldt ook hier dat het veelal onbekend is of de nanodeeltjes ook in de uiteindelijke producten nog aanwezig zijn en zo ja, in welke grootte (vorm) (Bouwmeester et al., 2007).

Tabel 5.2: Overzicht van type nanodeeltje toegepast in de voedselproductieketen

Type nanodeeltje	Toepassing	Functie
Colloïdale metaal nanodeeltjes	Voedseladditief	Geclaimde toegenomen opname van de gewenste gastro-intestinale opname
Metaal nanodeeltjes (zilver, zinkoxide)	Voedseladditief/ supplement	Geclaimde toegenomen opname
	Verpakkingsmaterialen / opslag	Uitbreiding van eigenschappen barrière
	Apparatuur voor voedselbereiding	Reiniging van oppervlakken
	Koelkasten, opslagcontainers	Antibacteriële coating van apparatuur voor opslag en behandeling van voedsel
	Waterzuivering / bodemsanering	Verwijdering van contaminanten of katalisatie van oxidatie van contaminanten
	Sprays	Antibacterieel
Nanosized nutriënten / voedsel	Voedsel additief/ supplement	Geclaimde toegenomen opname
Complexe structuren op nanoschaal	Nanosensoren in verpakkingen	Detectie van voedselbederf
		Monitoring van opslagcondities
	Hand-held apparatuur	Detectie van contaminanten etcetera
Geïncorporeerde actieve nanodeeltjes	(Migratie uit) verpakkingsmaterialen	Afvangen zuurstof, preventie van groei van pathogenen
Filters met nanoporiën	Waterzuivering	Verwijdering van pathogenen, contaminanten
	Gelijkmatige emulsies	Productontwikkeling
Delivery systems (nano-encapsulaties)	Voedsel additief / supplement	Bescherming en gerichte aflevering van inhoud
	Gewasbeschermingsmiddel	Toegenomen werkzaamheid, wateroplosbaarheid en hechting aan gewas, geïnitieerde (lokale) afgifte

5.1.2 Toekomstige toepassingen

Diverse analyses laten zien dat in het algemeen een grote impact van nanotechnologie op de voedingsindustrie wordt verwacht (Joseph en Morrison, 2006). De toepassingen zijn gericht om op duurzame productieprocessen, een betere kwaliteit en veiligheid van voeding, geavanceerde verpakkingsmaterialen en verbeteringen in gezondheid. De drijvende krachten achter deze ontwikkelingen zijn klimaatveranderingen, kostenrendement en bevolkingsgroei (Joseph en Morrison, 2006).

Veel van deze toepassingen bevinden zich nog in een onderzoeksfase. Hierin zijn de ontwikkelingen op het gebied van nieuwe verpakkingsmaterialen het dichtst bij markttoepassing. De eerste producten met een langere houdbaarheidsdatum komen op de markt. Sensoren gebaseerd op nano- en microtechnologie (respectievelijk het ontwerpen, karakteriseren, produceren en toepassen van structuren, instrumenten en systemen door het regelen van de vorm en grootte op het niveau van nanometers dan wel micrometers) creëren betere mogelijkheden voor kwaliteit en voedselveiligheid. Toepassingen in het voedingsproductieproces maken het proces duurzaam en delivery systemen voor het bezorgen van smaak- en geurstoffen of nutriënten kunnen voordelen bieden voor de gezondheid. Inmiddels vinden ook veel ontwikkelingen plaats op de as van nano-bio-info-technologie. Voorbeelden zijn de integratie van elektronische communicatie, sensoren, verslaggevende systemen, geavanceerde verpakkingsmaterialen, lokalisatie (GPS)- en controle systemen leidend tot geavanceerde 'smart

nanosystemen' in de voedingsindustrie. Deze combinatie van verschillende technologische gebieden geeft aan de zijde van regelgeving echter nieuwe uitdagingen.

Voor de verdere toekomst wordt voorzien dat nanotechnologieën enerzijds kunnen zorgen voor doorbraken in het decoderen en analyseren van 'crop DNA' helpen bij het voorspellen, controleren en verbeteren van de landbouwproductie. Daarnaast zal nanotechnologie waarschijnlijk mogelijk maken om voeding op het niveau van moleculen en atomen te manipuleren, waardoor de voedselproductie verhoogd kan worden. Dit met meer precisie, tegen lagere kosten en met een verhoogde duurzaamheid. Daarnaast biedt combinatie van technologieën de mogelijkheid voor meer geavanceerde *delivery* systemen in het menselijk lichaam. Toepassingen lijken als eerste mogelijk in *functional foods*.

De 'Roadmap Microsystem- & Nanotechnology in Food & Nutrition' geeft een concreet beeld van de kansen en mogelijkheden die micro(systeem) en nanotechnologie in de komende jaren bieden aan de Nederlandse voedingsmiddelensector en haar toeleveranciers. In deze Roadmap is voor ontwikkelingen op dit gebied een aantal sleutelpunten gedefinieerd, gericht op toepassingen van nieuwe technologieën door bedrijven. De volgende toepassingsgebieden worden genoemd als 'kansrijke thema's' (Prisma & partners & Minacned, 2006).

- Filteren en fractioneren: het ontwikkelen van procestechnologische componenten in de vorm van zeven en filters. Toepassingsmogelijkheden liggen onder andere bij het zuiveren en filteren van grondstoffen en halffabricaten, bij het fractioneren en bij het koud steriliseren (bijvoorbeeld met Aquamarijn-zeven). Ook kan men denken aan apparatuur die ongezonde bestanddelen zoals verzadigde vetten vervangt door gezonde bestanddelen (onverzadigde vetten).
- Sensor/detectiesystemen en processing: het ontwikkelen van sensoren en diagnostische kits die – sneller en goedkoper – de kwaliteit van voeding meten, het productieproces monitoren en microbiële en andersoortige verontreiniging vroegtijdig detecteren. Daarnaast gaat het om *downscaling* (afschalen) van de productie en bereiding van voeding. Dat kan in de vorm van apparaten die lokaal op de boerderij of bij de consument operationeel zijn (filteren, mengen, emulgeren, geïndividualiseerde voeding). Door het parallel schakelen van dergelijk units is *upscaling* (opschalen) ook mogelijk, waardoor flexibele centrale productie-eenheden kunnen ontstaan.
- Emulsies, textuur en delivery systemen: het vervaardigen van voeding met een andere textuur en/of een andere samenstelling. Het gaat dan bijvoorbeeld om dubbele emulsies (water-in-vet-in-water). Daarmee wordt bereiding van ingrediënten met een zeer laag vetgehalte mogelijk. Delivery systemen zijn toepassingen waarbij waardevolle ingrediënten zoals vitamines precies gedoseerd en geprogrammeerd vrijkomen, bijvoorbeeld tijdens het eten (geurstoffen) of in het lichaam (nutriënten). Encapsulatie kan toegepast worden om de dispersie van nutriënten in het lichaam te vergroten. Bij dergelijke toepassingen blijft het encapsulatiemateriaal in de darmwand. Er zijn niet veel toepassingen van 'delivery containers' in de bloedbaan te verwachten. Dit wordt vanuit de geneesmiddelenhoek vooral voor curatieve toepassingen gebruikt. Er zijn bedrijven die vinden dat encapsulatie geen nanotechnologie is, omdat de gebruikte deeltjes vaak groter zijn dan 100 nm. Als de wand van een dergelijk deeltje op nanoschaal wordt beïnvloed kan dat echter wel als nanotechnologie worden gezien.
- Verpakking & Logistiek. Dit thema kent twee benaderingen. De ene is om ingrediënten van voedsel beter te verpakken, bijvoorbeeld als bescherming tegen oxidatie, bacteriën of licht. De tweede is de koppeling van verpakking met sensoren en/of RFID's (Radio Frequency IDentification, zie ook hierboven). Sensoren kunnen de status van voeding in de verpakking signaleren en waar mogelijk zelf corrigeren. RFID's kunnen informatie dragen over de samenstelling, herkomst en/of actuele status van voeding zoals het vitaminegehalte of de hardheid van fruit.

5.1.3 Ontwikkelingen in Nederland

Nederland is één van de meest toonaangevende landen in de wereld als het gaat om het ontwikkelen van technologische toepassingen in de voedselproductieketen. Naast de wetenschappelijke aspecten is er ook veel aandacht voor maatschappelijke perceptie (zie ook Bijlage 5), acceptatie door consumenten, en voor een solide risicoschatting. Niet voor niets is op basis van de huidige expertise in dit domein en de wetenschappelijke potenties van Nederland is in de Kabinetsvisie (Kabinetsvisie, 2006) het thema 'Voedsel en Gezondheid' als één van de vijf hoofdlijnen voor de onderzoeksagenda van het Kabinet benoemd.

Vanuit de Nederlandse overheid zijn daarom al meerdere initiatieven gefinancierd om deze positie te benutten. Zo zijn er op aanbeveling van het InnovatiePlatform verschillende projecten gefinancierd, te weten 'Nano in food & health' (tot eind 2006) en 'Nano4Vitality' (<http://www.nano4vitality.nl/>) (als opvolgend project). Hierin is een publiek-privaat samenwerkingsprogramma tussen een aantal provincies, universiteiten en bedrijven in Oost-Nederland opgesteld. Dit programma richt zich op onderzoek en ontwikkeling van nanotechnologie ten aanzien van voeding en gezondheid. Bij Wageningen Universiteit & Researchcentrum (WUR) is de oprichting van een centrum (CAT-agrofood) voorzien waarbij alle voorzieningen op het gebied van geavanceerde technologie bijeen worden gebracht. Hieronder valt ook nanotechnologie. Dit centrum kan gezien worden als een kristallisatiepunt voor nanotechnologie op voedingsgebied, waar vooral de wisselwerking tussen universiteiten en het bedrijfsleven geoptimaliseerd kan worden. Vergelijkbaar met de gedachte achter NanoNed is het idee achter CAT-Agrofood om faciliteiten ('clean rooms', meetapparatuur, etcetera) bij elkaar te brengen. Zo ontstaat een gespecialiseerde faciliteit die met verhoogde efficiëntie bijdraagt aan wetenschappelijke, technologische en economische ontwikkeling.

5.2 Potentiële risico's

Ook ten aanzien van voedselproductie zijn er nog vele vragen inzake potentiële risico's. Enerzijds methodologisch van aard en anderzijds specifiek productgericht. Algemeen kan worden gesteld dat ook hier de prioriteit voor risico-onderzoek gelegd moet worden bij de onoplosbare deeltjes. Deze kunnen zich in voedselproducten bevinden door rechtstreekse toevoeging aan voedingsmiddelen of doordat ze in voedingsmiddelen terecht komen uit verpakkingsmaterialen of tijdens teelt of processing (Bouwmeester et al., 2007).

5.2.1 Huidige stand van kennis over risico's

- De mogelijke verplaatsing van deeltjes vanuit verpakkingen naar levensmiddelen is een belangrijk aandachtspunt (Bouwmeester et al., 2007). Migratietesten zoals nu in richtlijnen omschreven zouden op validiteit voor nanotoepassingen moeten worden onderzocht.
- De toepassing van nanogewasbeschermingsmiddelen die tot verbeterde hechting aan de plant leiden, verdient extra aandacht omdat dit kan leiden tot hogere residuen in groenten en fruit. Van toepassingen als kunstmatig vlees, of andere verteerbare of niet persistente stoffen in voedingstoepassingen zijn geen bijzondere risico's te verwachten.
- Verhoogde biobeschikbaarheid aan nutriënten brengt potentieel risico's van overdosering met zich mee.
- Verpakkingen met nanodeeltjes kunnen in het milieu terechtkomen. Er is echter nog maar zeer beperkt aandacht voor wat er met deze deeltjes gebeurt bij storten en verbranden. Onoplosbare en onafbreekbare deeltjes hebben daarbij het grootste potentieel om risico's op te leveren.

In overeenstemming met een recent advies van de VWA (advies 2008) kan niet als basis worden aangenomen dat voedingsmiddelen of voedsel ingrediënten met gefabriceerde nanodeeltjes even veilig zijn als voedingsmiddelen of voedsel ingrediënten in niet-nano vorm. Dit kan alleen worden vastgesteld door een veiligheidsbeoordeling die specifiek op nanovormen is gericht. Voor afbreekbare, oplosbare nanodeeltjes die van nature voorkomen in voedingsmiddelen (emulsies, micellen, liposomen) bestaat echter voldoende wetenschappelijke achtergrond om te stellen dat de gebruikelijke risicobeoordeling veiligheid garandeert (VWA, 2008).

5.2.2 Lopend / gepland risico-onderzoek

5.2.2.1 Nationaal

De veiligheid van nanotechnologie in levensmiddelen krijgt in Nederland steeds meer aandacht. Enerzijds lopen er diverse onderzoeksprojecten ter ontwikkeling van valide methoden om de veiligheid te testen. Dit gebeurt zowel bij overheidsinstellingen en universiteiten als in het bedrijfsleven. Deze projecten richten zich veelal nog op humane eindpunten. Daarnaast wordt ook meer specifiek onderzoek gedaan aan deeltjes die in voedselproductieprocessen worden toegepast, zodat informatie verkregen wordt over het gedrag van deze deeltjes onder valide testomstandigheden. Door de Voedsel- en Warenautoriteit is in 2007 een zogenaamde Deskundigenplatform opgericht waarin stakeholders vanuit diverse (semi)overheidsorganisaties in vertegenwoordigd zijn. Binnen dit platform worden onderzoeksinspanningen zoveel mogelijk op elkaar afgestemd en relevante ontwikkelingen in het veld besproken.

5.2.2.2 Internationaal

De European Food Safety Authority (http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_home.htm) is door de Europese Commissie gevraagd een Opinie op te stellen over de veiligheid van toepassing van nanotechnologie in de voeding en de voedselproductieketen. Op basis van eerdere risico-evaluaties door andere Scientific Committees van de EU van DG Health and Consumer Protection wordt er nu een specifieke Opinie gevraagd voor zowel humane als dierlijke voeding. Naast mogelijke risico's voor mens en dier wordt ook gevraagd om mogelijke risico's van gebruik van nanotechnologie in de voedingssector voor het milieu te beoordelen.

Voor de mens moeten twee soorten risico's beoordeeld worden:

- Risico's van directe blootstelling aan 'nano' voedingsproducten en
- Risico's van mogelijke indirecte blootstelling via voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong waarbij voedsel met 'nano' aan de dieren gegeven is.

Tevens moeten in de Opinie aspecten van voedingstechnologie en verpakkingen van voedsel beoordeeld worden. Recent is in de Verenigde Staten een analyse gemaakt van de belangrijkste ontwikkelingen in de verpakkingsmiddelen-industrie en de consequenties voor regelgeving (Taylor, 2008). Daarin wordt geconcludeerd dat er ook voor nanomaterialen in dit toepassingsgebied nog een significant aantal wetenschappelijke en regulatoire vragen liggen.

5.2.3 Resterende kennislacunes

In het RIKILT / RIVM-rapport '*Health Impact of nanotechnologies in food production*' (Bouwmeester et al., 2007) wordt een overzicht en advies gegeven met betrekking tot een prioriteitsstelling op het gebied van wetenschappelijk onderzoek. De onderzoeksobjecten zijn veelal methodologisch van aard en daarom lang niet altijd specifiek voor het toepassingsdomein van voedselproductie. De keuze van de deeltjes die getest moeten worden zullen wel specifiek voor dit toepassingsdomein zijn. De volgende onderwerpen worden als belangrijk aangemerkt:

- Karakterisering van nanodeeltjes: nanodeeltjes hebben nieuwe eigenschappen in vergelijking met chemische stoffen niet in nanovorm. Om een goede inschatting van consumentenblootstelling te kunnen maken moeten deze eigenschappen gekarakteriseerd worden. Hiervoor zullen analytische *tools* ontwikkeld moeten worden voor het isoleren en karakteriseren van nanodeeltjes in voedings- en biologische matrices.
- Karakterisering van de vorm waarin deeltjes in de producten aanwezig zijn. Deze informatie is essentieel omdat bekend moet zijn waaraan mens en milieu uiteindelijk worden blootgesteld. Nanodeeltjes die aan het begin van een productieproces worden toegevoegd kunnen van vorm veranderen tijdens processing en gebruik.
- Het meten van nanodeeltjes in voedingsmatrices.
- Validiteit van bestaande migratietesten voor nanodeeltjes onderzoeken.

5.3 Omgaan met risico's

5.3.1 Regulering: wet- en regelgeving

Vooralsnog is binnen de EU algemeen het uitgangspunt dat de huidige wet- en regelgeving wordt gehandhaafd en indien nodig aangepast. Voor de autorisatie van stoffen in voeding zijn verschillende EU-regelgevingen van toepassing:

- The European General Food Regulation (EC/178/2002)
- Novel food [and novel food ingredients] Regulation (EC/258/97)
- Food additives, enzymes and flavorings (89/107/EC; 94/36/EC; 94/35/EC; 95/2/EC and their amendments).
- Food enrichments regulation (EC/1925/2006)
- Food supplements directive (2002/46/EC)
- Food contact materials (EC/1935/2004)
- Regulations and directives on pesticides and veterinary drugs (Bouwmeester et al., 2007).

Deze wet- en regelgeving is echter niet ontwikkeld met het oog op nanomaterialen. Daarom zijn er nog hiaten te constateren bij het implementeren van deze wet- en regelgeving voor deze stoffen. Deze hiaten kunnen echter alleen gevuld worden door te onderzoeken welke aanvullende informatie kritisch is voor een risicobeoordeling van nanodeeltjes.

Het is niet duidelijk of de Europese Novel Food richtlijn van toepassing is op nanomaterialen. De VWA adviseert echter om voedingsmiddelen of ingrediënten die (gefabriceerde) nanodeeltjes bevatten als 'nieuw' te beschouwen zodat de Novel food [and novel food ingredients] Regulation (EC/258/97) hierop van toepassing is (VWA, 2008).

5.3.2 Risicobeoordeling

Er is nog onvoldoende kennis over blootstelling en toxiciteit van nanodeeltjes voor de risicobeoordeling van nanotechnologieën in voedingsproducten en de voedingsketen. Dit is conform de kennislacunes die voor nanodeeltjes in het algemeen kunnen worden gesteld (Bouwmeester et al., 2007).

Een deel van de beschikbare producten in dit toepassingsgebied wordt aan een pre-marketing risicobeoordeling onderworpen.

Momenteel vinden veel ontwikkelingen plaats op het gebied van additieven en aroma's. De VWA adviseert om ook de veiligheid van additieven en aroma's die nanodeeltjes bevatten te beoordelen, ook

als het gaat om nanoformuleringen van eerder toegelaten producten (Prisma & partners & Miacned, 2006).

5.3.3 Risicomanagement

Zodra een nanolevensmiddel op de markt is zijn de mogelijkheden voor risicomanagement beperkt. Door maatschappelijke organisaties worden manieren om blootstelling van de consument te beperken gezocht in labelling en moratoria (zie paragraaf hieronder).

5.3.4 Maatschappelijke aspecten

De onzekerheden rondom risico's van nanotechnologie lijken binnen de levensmiddelensector eerder tot het innemen van extremere standpunten te leiden dan in andere toepassingsdomeinen. Dit gebeurt vooral door maatschappelijke belangenorganisaties. Verschillen in risicoperceptie lijken hier een plausibele verklaring voor te zijn. Zo heeft in Groot-Brittannië de Soil Association, de grootste certificeerder op het gebied van biologische producten, besloten om alle voedingsproducten waarin nanotechnologie is toegepast niet meer te certificeren. *Friends of the Earth* is recent nog een stap verder gegaan door op te roepen tot een moratorium op toepassing van nanotechnologie in voeding, totdat voldoende bekend is over de risico's voor mens en milieu.

Uit de workshop 'Nanovoedselveiligheid' van het Rathenau Instituut en de VWA in 2007, is gebleken dat er behoefte is aan een dialoog en informatie-uitwisseling over nanotechnologie in voeding. Ook internationaal komt deze discussie in wetenschappelijke, beleids- en bedrijfskaders op gang. Daardoor zijn er internationaal al diverse onderzoeken uitgevoerd naar de publieke perceptie en acceptatie van nanotechnologie in voeding.

5.4 Signaleringen

- Door eerdere ervaringen met de introductie van biotechnologie lijkt de voedingsindustrie uitermate voorzichtig te opereren.
- Zowel nationaal als internationaal begint het ontbreken van informatie tot meer maatschappelijke onrust te leiden.
- De wet- en regelgeving lijkt een goede basis te vormen om de veiligheid van nanovoedingsmiddelen te garanderen, maar lijkt vanuit perspectief van handhaving nog hiaten te vertonen.
- Er is vooral wetenschappelijke kennis nodig om deze hiaten te vullen.
- Er is meer informatie nodig over de validiteit van migratietesten uit verpakkingsmaterialen.
- Er zijn nog onvoldoende gevalideerde meetmethoden waarmee de hoeveelheid en vorm van nanodeeltjes in voedingsmiddelen kunnen worden bepaald.
- Voor voedingsproducten met onafbreekbare, onoplosbare deeltjes is meer onderzoek nodig naar blootstelling, Absorptie, Distributie, Metabolisme en Excretie (ADME) en effecten.

6 Consumentenproducten

Nanotechnologie wordt nu al in een breed scala van consumentenproducten toegepast, zoals cosmetica, huishoudelijke apparaten, elektronica, tandpasta's, schoonmaakmiddelen en kleding. Voor verschillende toepassingen lijkt blootstelling aan nanodeeltjes voor de mens niet heel waarschijnlijk. Bij andere toepassingen zoals cosmetica, tandpasta's maar ook textiel kan dermale of orale blootstelling aan nanodeeltjes optreden.

6.1 Toepassingen

6.1.1 Huidige toepassingen

Een sluitend totaaloverzicht van alle huidige toepassingen van nanotechnologie in consumentenproducten is niet te geven. Er zijn wel diverse informatiebronnen waaruit geput kan worden, maar deze geven geen volledig en betrouwbaar beeld. De volgende factoren spelen hierbij een rol:

- Er zijn producten op de markt met de claim 'nano' op de markt, terwijl ze geen nanomaterialen bevatten en ook niet met behulp van nanotechnologie zijn gemaakt.
- Niet alle producenten benoemen hun nanoprodukten als zodanig, en consumenteninformatie of verplichte etikettering zijn niet wettelijk verplicht.
- Het aantal beschikbare producten met nanomaterialen is groot en neemt snel toe.
- In welke landen of delen van de wereld de producten beschikbaar zijn is moeilijk te inventariseren (Dekkers et al., 2007).

Er bestaan verschillende databases met inventarisatie van nanotoepassingen in consumentenproducten. Een bekende openbare database is die van het Woodrow Wilson International Center for Scholars (Project on Emerging Nanotechnologies) (<http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/>). Deze database is niet geheel volledig, maar claimt *'the best available look at the 500+ manufacturer-identified nanotechnology-based consumer products currently on the market'* (US markt). Dergelijke databases worden echter samengesteld op basis van informatie door fabrikanten en de kwaliteit is niet verzekerd.

Een andere bron van informatie over huidige en toekomstige toepassingen vormen rapportages van consultancy- en onderzoeksbureaus. Dergelijke rapporten zijn echter niet publiek toegankelijk en relatief kostbaar om aan te schaffen. Vanuit overheidskaders zijn recent door de Deense EPA en in opdracht van het Europees Parlement en de VWA inventarisaties gemaakt van consumentenproducten die nanomateriaal bevatten.

Het Deense rapport *'Survey of nanotechnological consumer products'* (Danish EPA, 2007) probeert de potentiële blootstelling van de mens aan dergelijke producten in te schatten. In dit onderzoek zijn 243 producten geïdentificeerd, met als voornaamste nanotoepassing een vuilafstotende werking. In het rapport *'Nanomaterials in consumer products'*¹ (2007) dat het RIVM en WUR in opdracht van het Europese Parlement hebben geschreven, wordt een overzicht gegeven van beschikbare en toekomstige toepassingen van nanomaterialen in consumentenproducten binnen de EU (Dekkers et al., 2006). Het RIVM heeft in 2007 in opdracht van de VWA ook een inventarisatie gemaakt van nanoconsumentenproducten (waarschijnlijk) op de Nederlandse markt. In totaal zijn er in de EU 143 producten geïdentificeerd waarin (waarschijnlijk) nanomaterialen verwerkt zijn, waarvan er ongeveer 120 op de Nederlandse markt verkrijgbaar zijn (Dekkers et al., 2007).

In bovengenoemde rapporten worden de volgende productcategorieën onderscheiden (Dekkers et al., 2006):

- Elektronica en computers
- Huishoudelijke producten en doe-het-zelf producten
- Persoonlijke verzorging en cosmetica
- Motorvoertuigen
- Sportartikelen
- Textiel en schoenen
- Filtering, zuivering, neutraliseren, etcetera
- Overig

De belangrijkste productcategorieën (in termen van wereldwijd marktaandeel) zijn motorvoertuigen en elektronica / computers, gevolgd door persoonlijke verzorgingsproducten / cosmetica, en huishoudelijke / doe-het-zelf artikelen (zie Tabel 6.1) (Dekkers et al., 2006):

Tabel 6.1: Globale waarden van nanotoepassingen per type consumentenproduct (exclusief etenswaren en dranken)

Product segment/jaar	2004		2005		2010	
	\$ Miljoen	%	\$ Miljoen	%	\$ Miljoen	%
Personenauto's	4284	73,0	4381	72,5	5026	52,7
Elektrische en elektronische goederen	495	8,4	490	8,1	2859	30,0
Huishoudelijke chemicaliën	635	10,8	683	11,3	982	10,3
Overige*	452	7,7	490	8,1	678	7,1
Totaal van alle producten	5866	100,0	6044	100,0	9545	100,0

*Inclusief fotografische uitrusting en film, textiel en kleding, persoonlijke verzorgingsproducten, sportbenodigdheden en optische consumenten producten. (Aangepast van: BCC, 2005 geciteerd in Electronics.ca Research Network (2005)).

In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de verschillende toepassingen en enkele voorbeelden van producten (Dekkers et al., 2006).

Tabel 6.2: Productcategorieën met voorbeelden van producten*

Categorie	Subcategorie	Voorbeelden van producten
Elektronica en computers	Mobiele (audio) apparatuur	<i>MP3 spelers, mobiele telefoons</i>
	Grote huishoudelijke apparaten	<i>Koelkasten, wasmachines, strijkijzers, stofzuigers</i>
	Computer hardware	<i>Processoren en chips (bijvoorbeeld spelcomputers), memory- en hard disks, ventilatoren, muis</i>
	Beeldschermen	<i>LEDs in zaklampen, OLEDs in beeldschermen</i>
	Energie gerelateerd	<i>Zonnecellen, batterijen</i>
	Inkt en papier	<i>Inkt voor elektronische apparatuur, fotopapier</i>

Huishoud- en doe-het-zelf producten	Schoonmaak middelen	Vaatwas-, afwas- en handwasmiddelen, rubber handschoenen, <i>desinfecterende zeep of vloeistoffen, wasverzachter, schoonmaakmiddelen voor lens, beeldscherm en bril</i> , geurvreters
	Kookgerei en keukengerei	<i>Snijplanken, tafel-, kook- en keukengerei</i> , theepotten, porselein, baby drinkbekers, baby melk flesjes, flessenborstels, schalen (ook voor huisdieren), voedsel opslagcontainers (antibacterieel), voedsel opbergzakken, <i>plastic of aluminium omhulsels</i>
	Constructiematerialen	Sloten, deurknoppen, handvaten, waterkranen (antibacterieel), <i>glas (zelfreinigend)</i> , houten vloeren, <i>cement- en betonproducten</i> , toiletten, tegels
	Verf	<i>Verf (keuken, badkamer, isolatie, en radiogolven werende)</i>
Persoonlijke verzorgingsproducten en cosmetica	Zonneproducten	<i>Zonnebrand lotion, zonnebrand crème, zonnebrand olie, zonnebrand poeder, haar beschermingspray</i>
	Baby verzorgingsproducten	Baby zonnebrand crème, spenen
	Haarproducten	Shampoo, conditioner, gel en styling producten, haargroei producten
	Huidverzorging	<i>Scheermesjes, gezichtsmaskers, gezichtsstomers, huidcrème/lotions/oliën/sprays/poeders</i> , deodorant, huidblekende lotions, <i>geuren</i> , vochtige doekjes, zeep, body gel, douchegel, etc.
	Mondhygiëne	<i>Tandpasta</i> , tandenreiniger, tandenborstel
	Make-up en nagelverzorging	Make-up producten, borstels, make-up verwijderaar en reinigingsproducten, lippenstift, mascara, foundations, rouge
	Vrij verkrijgbare gezondheidsproducten	<i>Pleisters, zwangerschapstesten</i> , warmte kompressen, gewrichts- en spierpijn crème, <i>condooms</i> , insecten afweermiddel
Motor voertuigen	Buitenkant	<i>Glas and windschermen, geverfde of gecoate buitenkanten</i> , banden
	Overig	Motorolie, brandstof en <i>katalysatoren</i>
Sportartikelen	Rackets en sticks	<i>Rackets</i> , slaghouten, golf clubs, <i>hockey sticks, ski's</i> , snowboards, <i>fietsframes en andere fietsonderdelen</i>
	Ballen	Bowlingballen, tennisballen, <i>golfballen</i>
	Overig	Duikerspak, visgerei, paardrijlaarzen/schoenen
Textiel en schoenen	Kleding	<i>Sokken</i> , broeken, <i>overhemden</i> , truien, vesten, korte broeken (ook zwembroeken), <i>jassen</i> , elleboog- en kniebeschermers, ondergoed, handschoenen, pet, hoofdband, oorwarmers, sjaals, stropdassen, <i>ondergoed</i>
	Overig textiel	Lakens, <i>bed en matras</i> , kussens, paraplu, koffers en tassen, pluchen speelgoed, overige materialen.
	Schoenen	Inlegzolen, schoenen
Filtratie, zuivering, neutralisatie en reiniging	Lucht- of waterfiltratie en zuivering	Luchtfiltratie en –zuiveringsapparaten, maskers and gas/stofmaskers, waterfiltratie of –zuiveringsapparaten.
	Air conditioning	<i>Air conditioning and verwarmingssystemen</i>
	Reinigers en neutralisatoren	Luchtreinigers en -behandelingsapparatuur, chemisch (gas/vloeibaar) neutralisatoren
Diversen	Coatings	<i>Coatings tegen beslaan, zelfreinigende coatings, water- en vuilafstotende coatings, antibacteriële coatings, was, smeermiddelen, beschermende lagen voor schermen (krasvast)</i>
	Overig	Diamanten, horlogebandjes(antibacterieel), zonnebrillen

* Schuin gedrukte producten zijn bekend, of worden verwacht beschikbaar te zijn, op de Europese markt.

In veel van deze toepassingen wordt in grote mate gebruik gemaakt van metalen in nanovorm zoals nanozilver (antimicrobiële werking), nanotitaniumdioxide en nanozinkoxide. Dit zijn vormen die onder de term onafbreekbaar en onoplosbaar vallen. Door de SCCP is beschreven welke type deeltjes in cosmetica zijn te verwachten. Fabrikanten claimen dat bijvoorbeeld fullerenen en nanovitaminen in cosmetica aanwezig kunnen zijn (SCCP, 2007).

6.1.2 Toekomstige toepassingen

In al deze productcategorieën wordt gebruik gemaakt van het concept van verminderde vuilhechting door grotere hardheid van materialen. Daarnaast is ook in dit toepassingsdomein sprake van ‘*converging technologies*’. De ontwikkelingen in textiel-toepassingen lijken daarbij het meest innoverend. In deze toepassingen ontwikkelt men niet alleen geurwerende en vuilafstotende textiel, maar ook textiel waarin displays zijn verwerkt die van kleur kunnen veranderen. Hoewel niet binnen de scope van consumentenproducten, zijn de innoverende ontwikkelingen op het gebied van militaire kleding noemenswaardig: kogelvrije vesten die de inslag van een kogel beter absorberen waardoor kneuzingen voorkomen kunnen worden. *Converging technologies* worden vooral gezien in de gezondheidszorg waar textiel wordt ontwikkeld dat zeer kleine elektronische apparatuur voor monitoring bevat. Daarnaast wordt ook zogenoemd ‘*smart en interactieve*’ textiel ontwikkeld. Al met al gaat het hier, in tegenstelling tot bij voedingstoepassingen, meer om productinnovatie dan om procesinnovatie.

6.2 Potentiële risico's

6.2.1 Huidige stand van kennis over risico's

De mogelijke risico's van nanodeeltjes in consumentenproducten zijn afhankelijk van de toxiciteit van deze deeltjes en van de potentiële blootstelling aan deze deeltjes. Er is maar beperkt informatie beschikbaar over de toxiciteit van nanodeeltjes als die eenmaal verwerkt zijn in de producten. Daarnaast is het moeilijk om de feitelijke blootstelling in kaart te brengen zo blijkt uit diverse inventarisaties. In overzichten van diverse organisaties wordt geprobeerd om toch een enigszins gestructureerd overzicht te maken van potentiële blootstellingen en toxiciteit. Maar de problematiek leent zich niet voor generieke uitspraken over de risico's van nanodeeltjes in consumentenproducten. De meeste onderzoeken richten zich vooralsnog op risico's voor de consument, al worden sinds kort ook een paar voorzichtige stappen in de richting van analyse van risico's voor het milieu gezet.

6.2.1.1 Blootstelling

Blootstelling aan nanodeeltjes uit consumentenproducten kan via verschillende blootstellingsroutes en gedurende verschillende fases van de productlevenscyclus plaatsvinden (zie hoofdstuk 3 voor een overzicht). Voor producten als sprays zoals ruitreinigers en anti-vuil producten voor sanitair is voor consumenten waarschijnlijk inhalatie de belangrijkste blootstellingsroute. Voor producten die op de huid worden aangebracht zoals cosmetica is dermale blootstelling de belangrijkste route voor consumenten. De orale route lijkt over het algemeen minder frequent voor te komen, met uitzondering van producten zoals tandpasta en lippenstift. Zodra nanodeeltjes uit consumentenproducten in het milieu terecht komen zal eventuele blootstelling voornamelijk via de lucht, het drinkwater of via voedingsproducten plaatsvinden. Deze indirecte blootstelling via het milieu zal naar verwachting veel lager, maar wel meer continu zijn dan de directe blootstelling via producten.

In onderstaande tabel is een overzicht gegeven van karakteristieken van de humane- en/of milieublootstelling aan nanomaterialen uit consumentenproducten.

Tabel 6.3 : Belangrijkste kenmerken voor humane en milieublootstelling aan nanomaterialen uit consumentenproducten

Kenmerk	Opmerkingen
Type nanomateriaal	Vrije nanodeeltjes of nanostructuren geïntegreerd in grotere structuren
Blootstellingsroute	Inhalatoire, dermale of orale blootstelling
Fysische vorm van consumenten product	Spray, poeder, vloeistof, emulsie of vaste stof
Toepassing van het consumentenproduct	Toepassingen met directe humane blootstelling (bijv. zonnebrandproducten) of indirecte humane blootstelling (bijv. zakken om voedsel in te bewaren, computers) Toepassingen met directe emissie naar een milieucompartment (bijv. tandpasta) of met indirecte emissie naar het milieu (bijv. computers)
Type, gebruik van het consumentproduct	Veel of weinig gebruik van het product
	Frequentie en hoeveelheid van het gebruik
Concentratie van nanomateriaal in het product	
Belangrijkste kenmerken die het gedrag van nanomaterialen in levende systemen en het milieu beïnvloeden	Grootte Oppervlakte Oppervlaktechemie Water- en vetoplosbaarheid (K_{ow}^*) Organisch koolstof partiticoëfficiënt (K_{oc}) Dampdruk (voornamelijk belangrijk voor vloeistoffen) Coagulatie of aggregatiestaat Chemische compositie (inclusief coatings en zuiverheid)

* K_{ow} , octanol-water partiticoëfficiënt

6.2.1.2 Toxiciteit en potentiële risico's

De kennis over meet- en testmethoden van toxiciteit voor mens en milieu is nog onvoldoende om uiteindelijk de validiteit van (eco)toxicologische studies goed te kunnen beoordelen. Daardoor zijn uitspraken over mogelijke risico's van nanomaterialen in consumentenproducten niet goed te overzien. Op basis van de belangrijkste eigenschappen van producten kan wel een inschatting worden gemaakt welke productcategorieën uiteindelijk tot een potentieel hoge of lage blootstelling kunnen leiden. Daarmee is ook een eerste beeld te schetsen van de potentiële risico's van nanodeeltjes in consumentenproducten.

Potentieel hoge blootstelling wordt verwacht van consumentenproducten waarin vrije nanodeeltjes zitten en tot directe humane blootstelling leiden. Voorbeelden van dergelijke producten zijn onder meer schoonmaakproducten, persoonlijke verzorgingsproducten en cosmetica. Een lage blootstelling wordt verwacht van nanomaterialen in een 'ingebbede' vorm, zoals in elektronica en computers, kookgerei, sportartikelen en coatings. De vraag is nog of nanodeeltjes echt het lichaam binnen komen (biobeschikbaar zijn) als ze op de huid, in de longen of het maag-darmkanaal komen (zie hoofdstuk 3)

6.2.2 Lopend / gepland risico-onderzoek

Zowel nationaal als internationaal lopen diverse onderzoeken naar blootstelling en toxiciteit van deeltjes die in consumentenproducten worden toegepast. Ook producenten zijn zich aan het oriënteren op aanvullende testen om relevante informatie over vooral toxiciteit te leveren. Net als in het levensmiddelen domein, is ook hier nog niet veel aandacht voor de potentiële migratie van vrije nanodeeltjes uit de producten naar de mens of het milieu.

Binnen de EU worden momenteel een aantal bestaande producten op hun risico's voor mens en milieu beoordeeld in het *Scientific Committee on Consumer Protection* (SCCP). Uit opinies van dit Comité blijkt dat er nog onzekerheden zijn over de toxiciteit van de gebruikte deeltjes en over de methode waarop de toxiciteit het best in kaart kan worden gebracht.

Recent heeft de VWA in haar advies over nanodeeltjes in consumentenproducten aan de ministers van VWS en LNV gesteld (2008) dat onderzoek plaatsvindt, 'maar dat het benodigde onderzoek zeer omvangrijk is, en er momenteel geen instantie lijkt te zijn die overziet of al dit onderzoek gebeurt. Er is enige informatie-uitwisseling maar geen sterke coördinatie'. Er moet geïnvesteerd worden in onderzoek, waarbij de prioriteit dient te liggen bij onafbreekbare onoplosbare nanodeeltjes die nu al frequent toegepast lijken te worden. Gecoördineerde onderzoeksinspanningen moeten bevorderd worden, 'tenminste in Nederland maar bij voorkeur op Europees of mondiaal niveau'. Ook moet er geïnvesteerd worden in meetmethoden en –apparatuur, waarmee nanodeeltjes in consumentenproducten kunnen worden aangetoond en gekarakteriseerd (VWA, 2008).

6.2.3 Resterende kennislacunes

Op hoofdlijnen kunnen de volgende lacunes die relevant zijn voor risicobeoordeling voor mens en milieu worden onderscheiden:

- Welke producten zijn op de markt en wat zijn de karakteristieken van de deeltjes in die producten.
- Migratie/emissie van nanodeeltjes uit producten; zijn de testen valide en in welke mate vindt het plaats?
- (Eco)toxiciteit van deeltjes uit deze producten

6.3 Omgaan met risico's

6.3.1 Regulering: wet- en regelgeving

Er is verschillende wet- en regelgeving van toepassing op consumentenproducten:

- 'Existing Substances Regulation'; Regulation (EEC) No 793.
- 'Dangerous Substances Directive'; Directive 67/548/EEC.
- 'Marketing and Use Directive'; Directive 76/769/.
- 'REACH'; Regulation (EC) No 1907/2006.
- 'Biocides Directive'; Directive 98/8/EC.
- 'Toys Directive'; Directive 88/378/EEC.
- 'General Product Safety Directive'; Directive 2001/95/EC.
- 'Cosmetics Directive'; Directive 76/768/EEC.
- 'Electrical and Electronic Equipment Directive' (WEEE); Directive 2002/95/EC.
- 'Preparations Directive'; Directive 1999/45/EC.
- 'Waste Directive'; Directive 2006/12/EC.

De huidige wet- en regelgeving stelt geen specifieke eisen aan nanomaterialen, maar lijkt de veiligheidsaspecten wel goed af te dekken. Deze algemene wet- en regelgeving zou autoriteiten in principe in staat moeten stellen om actie te ondernemen als nanoprodukten risico's veroorzaken voor gezondheid, veiligheid of milieu (Dekkers et al., 2006).

De vraag is of nieuwe risico's van nanomaterialen in consumentenproducten onder de huidige wet- en regelgeving zullen worden herkend. Over de mate waarin de huidige wet- en regelgeving de potentiële risico's daadwerkelijk ondervangen is meer kennis nodig. Hiervoor zal meer blootstellingsonderzoek uitgevoerd moeten worden en nieuwe onderzoeksmethoden en eventueel richtlijnen opgesteld moeten worden.

6.3.2 Risicobeoordeling

Volgens de Cosmetics Richtlijn moeten ingrediënten in consumentenproducten voor bepaalde toepassingen worden beoordeeld (door SCCP), zoals voor UV-filtering, haarkleuring en conservering. Logischerwijs geldt dit dus ook voor de nanovormen maar de Richtlijn geeft geen specifieke beschrijving hoe hiermee om te gaan. Ook in de SCCP '*Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation*' staat dit niet beschreven.

De VWA stelt in haar advies dat er nog geen routinemethoden zijn voor het meten en karakteriseren van nanodeeltjes in 'complexe mengsels' zoals consumentenproducten. '*Voor iedere stap van de wetenschappelijke risicobeoordeling van producten met nanodeeltjes ontbreekt essentiële kennis*', zo volgens de VWA (VWA, 2008).

Bedrijven maken zelf karakterisering van de nanodeeltjes die zij produceren. Het is vooralsnog de vraag of bestaande protocollen ook kunnen worden toegepast voor nanodeeltjes. Kennis ontbreekt welke deeltjes (van welke grootte) tot welke risico's leiden. Er moet nog ('*case by case*') ervaring worden opgebouwd op dit gebied.

Vanwege de ontbrekende methodologische kennis over nanodeeltjes is het ook nog niet duidelijk welke eisen er aan dossiers van bedrijven gesteld moeten worden en dus hoe de aangeleverde dossiers eruit moeten zien. Er zijn echter wel al producten op de markt

Om meer informatie voor dossiers te genereren, kan er gezocht worden naar analogieën met andere toepassingsgebieden. Het is bijvoorbeeld denkbaar dat er in de farmaceutische industrie kennis beschikbaar is over stoffen die ook in consumentenproducten worden toegepast. Tussen toepassingsgebieden verschilt echter de 'afdwingbaarheid' van onderzoek.

6.3.3 Risicomanagement

Op het gebied van consumentenproducten zijn de mogelijkheden voor risicomanagement zodra ze eenmaal op de markt zijn beperkt. Maatregelen om de blootstelling van de consument te reduceren zijn relatief drastisch van aard (moratoria, labelling, et cetera). Hierdoor wordt het belang groter van toxische eigenschappen van nanodeeltjes die zijn verwerkt in dergelijke producten. De nationale en internationale beleidskaders lijken zich hier ook op te richten.

Vanuit toezicht heeft de VWA recent aan de ministers van VWS en LNV geadviseerd om 'producenten te verplichten informatie over de aanwezigheid van nanodeeltjes in consumentenproducten te verstrekken. Wellicht bieden REACH en de cosmeticawetgeving hiervoor een kader.' (VWA, 2008).

6.4 Signaleringen

- Er zijn nog onvoldoende gevalideerde meetmethoden om de vorm en hoeveelheid van vrije onafbreekbare en onoplosbare nanodeeltjes in consumentenproducten te bepalen.
- Een veelheid en diversiteit aan producten is inmiddels op de markt. Een volledig overzicht en een goede onderbouwing van de veiligheid ontbreken.
- Toxiciteitsstudies gaan meestal uit van de karakteristieken van de nanodeeltjes zoals die in een product worden gestopt maar niet van de karakteristieken van de nanodeeltjes eenmaal aanwezig *in* de producten. Deze laatste karakteristieken zijn eigenlijk het meest relevant voor het bepalen van de toxiciteit.
- Vooralnog is onderzoek naar de blootstelling, ADME en effecten van (producten met) onafbreekbare en onoplosbare deeltjes veelal gericht op blootstelling via de dermale en inhalatoire route. Voor consumentenproducten is de orale route echter ook van belang waarvoor dus meer aandacht nodig is.
- Het grote scala aan producten waarin nanodeeltjes reeds worden toegepast onderstreept de noodzaak tot het maken van *lifecycle analyses* (LCA's).

7 Arbeidsveiligheid bij productie en gebruik

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de gezondheids- en veiligheidsaspecten voor werknemers die mogelijk op de werkplek met nanomaterialen in aanraking kunnen komen. Het gaat hierbij in het bijzonder over de veiligheid van degenen die betrokken zijn bij de productie en toepassing van nanomaterialen of bij onderzoekswerkzaamheden (laboratoria / research and development afdelingen) op het gebied van nanomaterialen.

Nanotechnologie en nanomaterialen zijn momenteel nog voor een belangrijk deel in ontwikkeling. Zij worden over het algemeen nog niet op grote schaal toegepast, met uitzondering van bulk stoffen zoals carbon black, titaniumdioxide en fumed silica. In vergelijking tot de algemene bevolking lopen de werknemers die betrokken zijn bij onderzoek naar en productie of toepassing van nanomaterialen momenteel een relatief groot risico (Borm et al., 2006). Werknemers worden over het algemeen voor langere periodes aan hogere niveaus van chemicaliën blootgesteld. Dit zal waarschijnlijk ook gelden bij de productie en toepassing van nanomaterialen (SCENIHR, 2005). Om deze reden is de veiligheid en gezondheid van werknemers die met nanomaterialen te maken hebben momenteel een belangrijk aandachtsgebied (ISO/TC 229 WG3 PG1).

Bedrijven / instellingen die met nanomaterialen werken

De belangrijkste industrieën in Nederland die met nanomaterialen werken en waar werknemers mogelijk worden blootgesteld aan nanomaterialen zijn:

- De chemische en materiaaltechnische industrie (grootste sector)
- Levensmiddelenindustrie
- Elektrotechnische industrie

Een compleet beeld over hoeveel en welke bedrijven er in Nederland precies met nanomaterialen werken ontbreekt (Borm et al., submitted). Wel is duidelijk dat zowel grote multinationals als kleinere bedrijven zich bezighouden met onderzoek, ontwikkeling en productie van nanotechnologie. Uit het EU project NANOSH blijkt dat er in de ons omringende landen, zoals Duitsland en België, productiefaciliteiten zijn waar tonnen nanodeeltjes per jaar bijna in bulkhoeveelheden worden geproduceerd: nanokoolstofbuisjes en nanotitaniumdioxide en nanozinkoxide. In Nederland lijkt grootschalige productie van nanomaterialen op basis van dit onderzoek beperkt te zijn tot de suspensievorm (deeltjes in vloeistof). Naast het bedrijfsleven zijn vanuit Arbo-oogpunt ook kennisinstellingen waar onderzoek wordt gedaan naar en met nanomaterialen relevant. Het rapport van Hogeschool Zuyd (Borm et al., submitted) dat binnenkort verschijnt, geeft meer inzicht in het aantal personen in bedrijfsleven en kennisinstellingen dat regelmatig werkzaamheden met nanodeeltjes verricht en in het type nanodeeltjes dat wordt toegepast.

7.1 Productieprocessen

Er zijn verschillende methoden om de eigenschappen van nanodeeltjes te optimaliseren. Dit betreft eigenschappen als afmeting, distributie van afmeting, oppervlakte-eigenschappen, symmetrie, zuiverheid en mogelijkheden tot manipuleren (HSE, 2004). Nanodeeltjes worden dan ook op diverse manieren geproduceerd. De methoden voor het fabriceren van nanodeeltjes zijn in een aantal groepen te verdelen (zie ook Tabel 7.1):

- Processen in de gasfase, waaronder pyrolyse, verdamping bij hoge temperatuur, synthese in plasma

- ‘*Vapour deposition synthesis*’ (neerslag vanuit de dampfase). Het voordeel van beide (bottom-up) processen is dat er vrij zuivere deeltjes geproduceerd worden met een nauwe verdeling van deeltjesgrootte. Een nadeel is dat de oppervlakte eigenschappen lastiger te beheersen zijn en dat dus in de fase na productie het product gemodificeerd moet worden om het te kunnen dispergeren.
- Colloïdale methoden of methoden in de vloeibare fase, waarbij chemische reacties in oplosmiddelen tot de formatie van colloïden leiden (bottom-up). Het voordeel van deze methode is een optimale beheersing van de oppervlakte eigenschappen, maar nadelen zijn de prijs en de beperktere mogelijkheden voor opschaling.
- Mechanische wrijvings- en afschuurprocessen (top- down) (IRSST, 2006). Bij deze wijze van productie is de lage prijs het grote voordeel. Het belangrijkste nadeel is dat er geen afzonderlijke deeltjes maar agglomeraten en vaak aggregaten worden geproduceerd, wat problemen bij de dispersie kan veroorzaken.

De productiewijze is bepalend voor de kwaliteit van het product (aantal afzonderlijke deeltjes, spreiding deeltjesgrootte verdeling, oppervlakte eigenschappen) en daardoor voor de post-synthese modificaties om het geproduceerde materiaal te kunnen dispergeren.

7.2 Potentiële risico's

7.2.1 Mogelijke blootstelling van werknemers aan nanomaterialen

Het grootste risico voor werknemers wordt gevormd door nanomaterialen in de vorm van losse nanodeeltjes, agglomeraten van nanodeeltjes, of deeltjes van nanogestructureerde materialen in de lucht of op de huid (NIOSH, 2006).

Er zijn drie belangrijkste blootstellingsroutes voor werknemers:

- Inhalatie (dit wordt voor werknemers als de belangrijkste route gezien). Uit onderzoek bij werknemers is naar voren gekomen dat blootstelling aan aerosolen van fijne en ultrafijne gefabriceerde deeltjes negatieve invloed heeft op longfunctie en luchtwegen. De rol van ultrafijne deeltjes in relatie tot andere vervuilende stoffen in deze werkomgevingen is hierbij echter onzeker (NIOSH, 2006).
- Orale blootstelling. Deze route krijgt vanuit arbo-optiek minder aandacht. Een deel van geïnhalerde deeltjes kan echter uiteindelijk oraal worden opgenomen. Dit zijn deeltjes die in de bovenste luchtwegen terechtkomen en na transport door middel van de mucuslaag (slijm laag) in de luchtwegen worden doorgeslikt. Of dit bij nanodeeltjes een relevante route is, is onbekend.
- Dermale blootstelling. Ook hierover is momenteel nog weinig bekend. Aangezien deze route relevant is voor de werksituatie, is meer onderzoek op dit gebied nodig.

Werknemers kunnen aan nanomaterialen worden blootgesteld gedurende de productie / synthese van materialen. In onderstaande tabel wordt per productiemethode (zie ook boven) de mogelijke blootstelling beschreven.

Tabel 7.1: Potentiële bronnen voor blootstelling op de werkplek voor verschillende productieprocessen (aangepast naar HSE, 2004)

Productie proces	Formulering deeltjes	Blootstellingsbron of werkzaamheden	Primaire blootstellingsroute
Gas fase	In lucht	Directe lekkage vanuit de reactor, vooral als de reactor onder overdruk werkt	Inhalatie
		Terugwinnen van product uit bijvoorbeeld filters	Inhalatie/dermaal
		Verwerking en verpakking van droog poeder	Inhalatie/dermaal
		Schoonmaken en onderhoudswerkzaamheden (inclusief het legen van de reactor en het verwijderen gebruikte filters)	Dermaal (en inhalatie bij het legen van de reactor)
Neerslag van dampen	Op ondergrond	Terugwinnen van product uit reactor en droge verontreiniging van werkplek	Inhalatie
		Verwerking en verpakking van droog poeder	Inhalatie/dermaal
		Schoonmaken en onderhoudswerkzaamheden (inclusief het legen van de reactor)	Dermaal (en inhalatie bij het legen van de reactor)
Colloïdaal/vermaling	Vloeibare suspensie	Als de vloeibare suspensie wordt verwerkt tot een poeder, kan er mogelijk blootstelling optreden tijdens het drogen (d.m.v. spuit drogen) en de verwerking en verpakking van droog poeder	Inhalatie/dermaal
		Schoonmaken en onderhoudswerkzaamheden	Dermaal

Opmerking: Inslikken kan een secundaire blootstellingroute vormen bij alle bronnen of werkzaamheden door depositie van nanomaterialen op voedsel of slijmvliezen (primaire blootstellingroute is inhalatie) en door hand-mond contact (primaire blootstellingroute is dermaal). Oculaire blootstelling kan een additionele blootstellingroute zijn bij sommige bronnen/werkzaamheden door depositie van nanomaterialen vanuit de lucht in de ogen of door het opspatten van vloeistoffen.

Zoals in bovenstaande tabel te zien zijn er per productieproces verschillende bronnen en routes van blootstelling te onderscheiden. Werkzaamheden gericht op verpakken, overhevelen of schoonmaken zijn mogelijk de grootste bron van blootstelling. De productie zelf zal naar verwachting relatief minder blootstelling veroorzaken omdat deze veelal in gesloten systemen plaatsvindt.

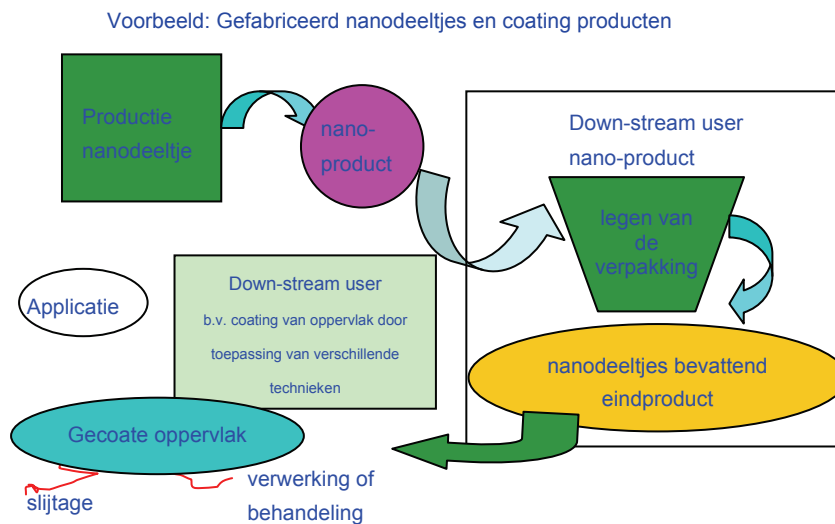
In gasfase processen kan er mogelijk inhalatieblootstelling ontstaan wanneer er lekkage optreedt, zeker wanneer het een proces onder druk betreft. Het type aerosol dat mogelijk kan vrijkomen is afhankelijk van de fase van het productieproces waarin de lekkage optreedt (HSE, 2004).

Inhalatieblootstelling kan ook plaatsvinden gedurende ‘recovery’ van het product. Zo worden in bepaalde processen geproduceerde deeltjes in een filter opgevangen. Slecht werkende filters zouden kunnen leiden bijvoorbeeld tot het vrijkomen van deeltjes in de werkomgeving kunnen leiden. De potentiële blootstelling is afhankelijk van eigenschappen van het proces en van het product (HSE,

2004). Het NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) zegt over dit laatste het volgende:

‘Processen waarbij nanomaterialen in gasfase worden gegenereerd, of gebruikt, of productie van nanomaterialen als poeders of suspensies / oplossingen / slurries veroorzaken het grootste risico op het vrijkomen van nanodeeltjes.’

Onderhoud aan productiesystemen (inclusief het schoonmaken en verwijderen van materialen uit afzuiging) kan mogelijk ook leiden tot blootstelling (NIOSH, 2006). Daarnaast kan beroepsmatige blootstelling plaats vinden tijdens het transport, het formuleren, het eindgebruik, en gedurende afvalverwerking of recycling van producten. In figuur 7.1 is voor een coating-product schematisch weergegeven bij welke onderdelen van de productie/toepassingsketen van gefabriceerde nanodeeltjes blootstellingsmomenten kunnen worden onderscheiden.



Figuur 7.1: Schematisch overzicht van de productie- en toepassingsketen van een nanodeeltjes bevattende coating.

In het eerste deel worden de nanodeeltjes geproduceerd, in het tweede deel wordt het nanoprodukt in de coating verwerkt en uiteindelijk wordt de coating weer toegepast. Bij alle onderdelen kan potentieel blootstelling aan nanodeeltjes ontstaan, hoewel de vorm, aard en de mate van blootstelling per schakel van de keten zullen verschillen.

De volgende werkzaamheden geven een kans op blootstelling aan nanodeeltjes:

- Het overbrengen van nanodeeltjes (bijvoorbeeld poeders) vanuit de verpakking in een mengvat of reactor (inhalatoire blootstelling).
- Afvullen (vloeibaar) product dat nanodeeltjes bevat (dermaal).
- Het verwerken/ toepassen van product dat nanodeeltjes bevat (afhankelijk van toepassingstechniek dermaal en/of inhalatoir).
- (Mechanische) bewerking van oppervlakken (bijvoorbeeld schuren) waarop een nanodeeltjes bevattend product is aangebracht (inhalatoir).

- Onderhoud en reiniging van apparatuur en processen waarmee nanomaterialen worden gefabriceerd of het schoonmaken van afzuigingsystemen en afvalmateriaal of ‘gemorst’ materiaal (dermaal en/of inhalatoir).

7.2.2 Mogelijke toxicologische effecten van nanomaterialen

Zie paragraaf 3.4 voor een beschrijving van de toxische effecten van nanomaterialen.

7.2.3 Overige risico's

Het is denkbaar dat er bij het werken met nanodeeltjes andere dan toxicologische risico's een rol spelen. Zo zijn er theoretische aanwijzingen dat bepaalde nanomaterialen relatief hoge ontbrandings- of ontploffingsrisico's kennen:

‘Decreasing the particle size of combustible materials can reduce minimum ignition energy and increase combustion potential and combustion rate, leading to the possibility of relatively inert materials becoming highly combustible’ (NIOSH, 2006).

Recent is uit het NANOSAFE2 project onderzoeksmateriaal vrijgekomen, waarbij de ontploffing- en ontbrandingsrisico's van nanopoeders (poeder van nanodeeltjes, bijvoorbeeld nanokoolstofbuisjes, carbon black en aluminium) in vergelijking met micro poeders (poeder van microdeeltjes, afzonderlijke eenheden die drie dimensies in de orde van micrometers hebben) is onderzocht (NANOSAFE, 2008). Wat betreft de explosierisico's liggen de explosiegevoeligheid (uitgedrukt in Minimum of Ignition Energy-MIE) en ernst (Explosion Severity) in dezelfde orde van grootte als die van kolenstof en meelstof. De ontstekingstemperatuur is afhankelijk van het specifieke oppervlak van de deeltjes. Aluminium nanodeeltjes gedragen zich anders dan aluminium microdeeltjes en oxideren al bij lagere temperaturen. Bij sommige metalen kan het ontploffingsrisico aanzienlijk toenemen met een afnemende deeltjesgrootte (NIOSH, 2006).

Bedrijven die productiefaciliteiten willen opzetten, hebben vragen over de externe veiligheid (= het beheersen van risico's die mensen lopen door opslag, productie, gebruik en vervoer van gevaarlijke stoffen in hun omgeving), de plaatsing van dergelijke faciliteiten, en de te nemen maatregelen om de externe veiligheidsrisico's te beheersen. Momenteel is er nog weinig kennis beschikbaar over mogelijke ontploffingsrisico's. Ook de veiligheid van transport is hierbij een relevant onderwerp.

Naast mogelijke risico's van ontbranding of ontploffing kunnen sommige nanomaterialen mogelijk ook (onverwachte) katalytische reacties in gang zetten. Deeltjes op nanoschaal en nanogestructureerde poreuze materialen worden al geruime tijd gebruikt als katalysatoren voor het versnellen van reacties of het verlagen van de noodzakelijke temperatuur voor het laten plaatsvinden van reacties.

7.2.4 Risico-onderzoek

SZW heeft een onderzoek uitgezet voor de inventarisatie van mogelijke risico's op de werkplek. Hogeschool Zuyd (Prof. P. Borm) voert dit onderzoek uit in samenwerking met de ArboUnie (Borm et al., submitted). Hierbij worden de (huidige) beheersmaatregelen op de werkplek geïnventariseerd en 'goede praktijken' verzameld. Het onderzoek zal naar verwachting in augustus 2008 worden afgerond, waarna een symposium met workshops voor deelnemers aan het onderzoek georganiseerd worden. In het kader van het 6^e kaderprogramma (NANOSH) (www.ttl.fl/internet/partner/NANOSH) en 7^e kaderprogramma (NANODEVICE) doet TNO onderzoek naar inhalatoire en dermale blootstelling via metingen op werkplekken. Dit gebeurt zowel in Nederland als in andere landen.

Binnen het 6^e kaderprogramma is de Interfacultaire Vakgroep Milieukunde (IVAM) van de Universiteit van Amsterdam betrokken bij informatievoorziening voor stakeholders van gezondheids- en veiligheidsaspecten (NANOCAP) (www.nanocap.eu).

Er bestaat een overzicht van door EU en Nationale overheden gesponsorde onderzoeken die gericht zijn op de impact van nanotechnologie op gezondheid en milieu (Aguar en Nicolas, 2008). Dat betreft drie projecten in het 5^e kaderprogramma en elf in het 6^e kaderprogramma. Activiteiten zijn gericht op het genereren van gegevens maar ook op harmonisatie en standaardisatie door organisaties zoals ISO, CEN, ASTM en BSI en OESO, zowel met betrekking tot het verrichten van metingen als richtlijnen voor veilige productie en gebruik van nanodeeltjes. Een overzicht hiervan is opgenomen in een TNO-rapport (TNO, 2008).

Ander relevant onderzoek vindt bijvoorbeeld plaats in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk (zie onder andere NIOSH (2007), *Progress toward safe nanotechnology in the workplace* en DEFRA (2007), *Characterising the potential risks posed by engineered Nanoparticles*).

7.2.5 Resterende kennislacunes

- Omvang van de potentieel blootgestelde populatie
 - Het inventariserend onderzoek van de Hogeschool Zuyd (Borm et al., submitted) geeft wel enig inzicht, maar een totaal overzicht van hoeveel en welke bedrijven met nanomaterialen werken is moeilijk te maken wegens het dynamische karakter van de ontwikkelingen.
- Blootstellingsmomenten
 - Potentiële blootstellingsmomenten zijn vooral voor werknemers nog lastig aan te geven doordat:
 - stromen van nanomaterialen tussen producenten, downstream gebruikers (= binnen REACH elke in de Gemeenschap gevestigde natuurlijke persoon of rechtspersoon, niet zijnde een fabrikant of importeur, die een stof als zodanig of in een preparaat, gebruikt bij industriële activiteiten of beroepsactiviteiten) en consumenten voor de diverse toepassingsgebieden nog niet systematisch in kaart zijn gebracht
 - nog niet altijd bekend is of bepaalde producten of halffabricaten nanodeeltjes (kunnen) bevatten.
- Aard en mate van blootstelling
 - Ontbreken van inzicht in potentiële blootstellingsmomenten.
 - Ontbreken van kwantitatieve gegevens voor nagenoeg alle blootstellingsscenario's.
 - Onbekendheid in hoeverre er in de blootstellingsscenario's nog steeds sprake is van nanodeeltjes en bijvoorbeeld niet van agglomeraten.
 - De 'levensduur' van enkelvoudige nanodeeltjes in de lucht is zeer beperkt (Dissemination Workshop NANOTRANSPORT, Brussel 16 April, 2008. <http://research.dnv.com/nanotransport/>). Hierbij moet opgemerkt worden dat het hier om deeltjes gaat die al wel geproduceerd worden. Nieuwe typen en modificaties kunnen mogelijk ander agglomeratie gedrag vertonen.
 - Eventuele huidblootstelling van nanodeeltjes bevattende poeders en suspensies is nog niet systematisch in kaart gebracht.
- Interpretatie naar blootstelling
 - De interpretatie van meetgegevens naar relevante blootstelling voor gezondheidsrisico's is nog niet goed mogelijk. In de volgende paragraaf wordt hier nader op ingegaan.

7.3 Evaluatie en beheersing van (arbeidstoxicologische) risico's

7.3.1 Regulering: wet- en regelgeving

In de Arbo-wetgeving worden nanodeeltjes niet specifiek genoemd. De Arbo-wetgeving werkt wel als 'parapluwetgeving' waardoor werkgevers in algemene zin moeten zorgen voor de veiligheid van werknemers. De werkgever moet de gevaren zo veel mogelijk bij de bron voorkomen of beperken, of indien nodig beschermende maatregelen treffen. Indien bekend wordt dat nanomaterialen carcinogeen of mutageen zijn zullen de aanvullende eisen in het Arbo-besluit van toepassing worden. Verder kunnen werknemers en werkgevers afspraken maken over de manier waarop op de werkplek met nanomaterialen wordt omgegaan. Dit kan bijvoorbeeld in een Arbo-catalogus worden vastgelegd.

Stoffen in nanovorm vallen net als andere chemische stoffen onder de Europese chemicaliën wetgeving REACH. Deze wetgeving lijkt voldoende kader te bieden om de risico's van nanomaterialen voor werknemers te adresseren. Algemene informatie over wet- en regelgeving en in het bijzonder REACH, de Europese chemicaliën wetgeving, kan worden gevonden in Bijlage 4 (wet- en regelgeving).

7.3.2 Risicobeoordeling

Om de risico's van mogelijke nadelige gezondheids- en veiligheidseffecten van gevaarlijke stoffen op de werkplek te beoordelen, kunnen kwantitatieve en kwalitatieve beoordelingsmethoden worden gebruikt. Kwantitatieve risicobeoordeling voor nanodeeltjes is momenteel niet mogelijk omdat er geen adequate gegevens beschikbaar zijn over dosis-effectrelaties, en er geen blootstellingsniveaus kunnen worden afgeleid of geschat waarbij een effect kan optreden. Wel kunnen kwalitatieve of relatieve methoden worden toegepast, zoals vergelijkende of 'hazard-ranking' methoden (= methoden waarbij stoffen geordend worden op volgorde van hun intrinsieke gevaar) of blootstellingsbenchmarking (benchmarking is het beoordelen van stoffen aan de hand van een ijkpunt). Momenteel worden laboratoriumexperimenten ontworpen waarmee gegevens gegenereerd kunnen worden om risico's en onzekerheden in te schatten (NIOSH, 2007).

In onderstaande paragrafen wordt nader ingegaan op de aspecten die van belang zijn bij het in kaart brengen van mogelijke blootstelling en de manier waarop dit nu plaatsvindt.

7.3.2.1 Meten op de werkplek

De inhalatoire blootstelling van werknemers aan nanodeeltjes is nog moeilijk te meten maar er komt steeds meer meetapparatuur beschikbaar om bepaalde parameters te kwantificeren. Veel van deze apparatuur is echter alleen op vaste plekken inzetbaar (stationair), waardoor een vertaling naar blootstelling voor de ambulante werknemer moeilijk is. Verder kan de meetapparatuur voor online detectie wel deeltjesgrootte selectief meten, maar geen onderscheid maken tussen verschillende soorten nanodeeltjes. Deze kunnen afkomstig zijn van nanomaterialen of achtergrondbelasting bijvoorbeeld door verkeer, maar ook van andere bronnen zoals bijvoorbeeld sigarettenrook, intern transport of laswerkzaamheden. Dit betekent dat de metingen ingebed moeten worden in een adequate meetstrategie, waarvan bronidentificatie, ventilatiepatronen, achtergrondmetingen en bemonstering ten behoeve van offline karakterisering van deeltjes deel uitmaken. Aanbevelingen en benaderingswijzen van een dergelijke meetstrategie zijn in de literatuur beschreven (Brouwer et al., 2004; NIOSH, 2006; ISO/TR 27628, 2007) en worden in lopende projecten voortdurend aangescherpt.

Totdat er meer informatie beschikbaar is over de toxicologie van nanodeeltjes is het nog onzeker welke blootstellingsparameters (exposure metrics) relevant zijn voor een risicoschatting van werknemers. Huidig onderzoek, zoals al eerder in dit rapport beschreven, geeft aan dat massa in het geval van nanodeeltjes mogelijk minder van belang is dan parameters als deeltjesgrootte, deeltjesaantal, vorm, oppervlakte en oppervlakteactiviteit.

Bij het meten van nanodeeltjes op de werkplek wordt momenteel gekeken naar:

- (Deeltjesgrootte selectieve) massa concentratie
- (Deeltjesgrootte selectieve) aantal concentratie
- Specifiek deeltjesoppervlak concentratie

Het onderscheiden van mogelijke andere relevante parameters bij het uitvoeren van metingen is nog onderwerp van discussie (zie ook paragraaf 3.2.1). Borm (Borm et al., 2006) bevelen aan om tot internationale overeenstemming te komen over de voor de blootstelling van werknemers relevante parameters van deeltjes.

Verder zijn er additionele vragen rondom de relevante maat van blootstelling, naast de hierboven beschreven vragen rondom 'exposure metrics'. Wat is de meest relevante maat voor gezondheidsrisico? Is dat de gemiddelde 'blootstelling' over een dag, de cumulatieve blootstelling, de piek blootstelling of de verhoging van de blootstellingparameter bij het uitvoeren van een activiteit ten opzichte van de achtergrondconcentratie ('increment of exposure')?

7.3.2.2 Meetmethoden

Apparatuur om parameters voor inhalatoire blootstelling te kwantificeren is dus beschikbaar. Onderscheid is te maken tussen het (*near*) 'real-time' meten van bepaalde blootstellingsparameters ('on-line detection') en het bemonsteren van de werkpleklucht of de ademzone om het monster vervolgens nader te analyseren ('off-line analysis'). De eerste groep apparatuur is meestal omvangrijk en niet batterij-gevoed, zodat meestal alleen op een vaste locatie (stationaire metingen) gemeten kan worden. Kleinere en makkelijker verplaatsbare apparatuur is in ontwikkeling. Bemonstering, veelal met behulp van een pomp-filter combinatie, kan zowel stationair ('area sampling') als aan de persoon gebeuren ('personal sampling'). Ook bestaat er apparatuur waarbij nano-aerosolen direct op een TEM-grid kunnen worden verzameld, zodat voor deze vorm van elektronenmicroscopie geen monsterpreparatie meer nodig is. Recentelijk zijn er speciaal aangepaste filters ontwikkeld, waardoor ook direct op TEM-grids als persoonlijke meetmethode (ademzone) gemonsterd kan worden.

NIOSH beveelt voor een accuraat beeld van de blootstelling van werknemers persoonlijke metingen aan. Area sampling en stationaire real-time methoden zijn volgens NIOSH geschikter om te beoordelen of engineering controls en werkprocessen verbeterd dienen te worden (NIOSH, 2006).¹ Een overzicht van de huidige beschikbare apparatuur om direct dan wel indirect blootstellingparameters te kunnen bepalen wordt in Tabel 7.2 weergegeven.

Op het gebied van dermale blootstelling zijn nog geen specifieke kwantitatieve methoden ontwikkeld. In principe zouden de verwijderingsmethoden en de interceptiemethoden ook voor het bemonsteren van de gecumuleerde belading van de huid met nanodeeltjes kunnen worden gebruikt (ISO/TC 229 WG3 PG1).

Een kwalitatieve beoordelingsmethode, is geschikt gemaakt en toegepast voor beoordeling van huidblootstelling aan nanodeeltjes. Dit betreft de zogenaamde DREAM-methode die is gericht op het vaststellen van de waarschijnlijkheid van huidblootstelling en op de mogelijke routes. Voorbeelden zijn via depositie of contact met vervuilde oppervlakken (Brouwer et al., 2007).

Tabel 7.2. Instrumenten en technieken voor het meten van nano-aerosol blootstelling (ISO/TR27628).

Blootstelling parameter	Instrument	Opmerkingen
Massa (direct)	Deeltjesgrootte selectieve apparatuur	De (Bernier-type) low pressure impactor maakt gravimetrische en chemische analyse van monsters van fracties < 100 nm (aerodynamische diameter) mogelijk
	TEOM® Tapered Element Oscillating Microbalance	Gevoelige real-time monitors zoals de Tapered Element Oscillating Microbalance (TEOM) voorzien van een geschikte deeltjesgrootte-selectieve inlaat zijn bruikbaar om de nano-aerosol massa concentratie online, te bepalen
Massa (berekend)	ELPI Electrical Low Pressure Impactor	Real-time deeltjesgrootte-selectieve (aerodynamische diameter) detectie van de deeltjes aantal concentratie, resulterend in een aerosol deeltjesgrootte verdeling. De massa concentratie van de aerosolen kan worden berekend als de vorm/ afmetingen van de deeltjes bekend is of kan worden aangenomen Deeltjesgrootte specifieke monsters kunnen verder geanalyseerd worden (zoals bovenstaand beschreven)
	SMPS Scanning Mobility Particle Sizer	Real-time deeltjesgrootte-selectieve (mobility diameter) detectie van de deeltjes aantal concentratie, resulterend in een aerosol deeltjesgrootte verdeling. De massa concentratie van de aerosolen kan worden berekend als de vorm/ afmetingen van de deeltjes bekend is of kan worden aangenomen
Deeltjes aantal (direct)	CPC Condensation Particle Counter	CPC geeft een real-time deeltjes aantal concentratie. Zonder speciale nanodeeltje voorafscheider is het instrument niet specifiek voor de nanometer deeltjesgrootte gebied De P-Trak heeft een bovengrens van 1 µm.
	SMPS	Real-time deeltjesgrootte-selectieve (mobility diameter) detectie van de deeltjes aantal concentratie, resulterend in een aerosol deeltjesgrootte verdeling.
	Electron Microscopy	Offline analyse van elektronen microscopie monsters levert informatie over deeltjesgrootte -specifieke deeltjes aantal concentratie.
Deeltjes aantal (berekend)	ELPI	Real-time deeltjesgrootte selectieve (aerodynamische diameter) detectie van de deeltjes aantal concentratie, resulterend in een aerosol deeltjesgrootte verdeling..
Oppervlakte (direct)	Diffusion Charger	Real-time meting van aerosol actief oppervlak (Fuch surface area). Diffusion chargers zijn alleen specifiek voor nanodeeltjes in combinatie met een voorafscheider.
	ELPI	Real-time deeltjesgrootte-selectieve (aerodynamische diameter) detectie van de actieve oppervlak concentratie.
	Elektronen Microscopie	Offline analyse van elektronen microscopie monsters levert informatie over deeltjesgrootte TEM analyse geeft directe informatie over het geprojecteerde oppervlak van de verzamelde deeltjes.
Oppervlakte (berekend)	SMPS	Real-time deeltjesgrootte-selectieve (mobility diameter) detectie van deeltjes aantal concentratie, resulterend in een aerosol deeltjesgrootte verdeling. De gegevens kunnen geïnterpreteerd worden naar actief oppervlak concentratie onder bepaalde omstandigheden. Bijvoorbeeld correleert de mobility diameter van open agglomeraten goed met het geprojecteerde oppervlak.
	SMPS en ELPI in parallel gebruikt	De verschillen tussen de gemeten aerodynamische en de mobility diameter kunnen gebruikt worden om de deeltjes fractie dimensie af te leiden, welke verder weer gebruikt wordt om het actieve oppervlak te schatten.

7.3.2.3 Meetstrategie

Er bestaat nog geen enkele methode waarmee alle verschillende karakteristieken van blootstelling aan nano-aerosolen (nanodeeltjes) kunnen worden bepaald. Om blootstelling aan nanodeeltjes op de werkplek te karakteriseren zal daarom een ‘*multifaceted approach*’ gevolgd moeten worden, waarbij diverse van de bovengenoemde technieken gecombineerd moeten worden. NIOSH beveelt in navolging van Brouwer (Brouwer et al., 2004) aan om samengevat als strategie te volgen:

1. Identificeer de bron van de emissie van nanodeeltjes met behulp van een CPC. Voer van tevoren metingen naar achtergrondconcentraties uit.
2. Voer oppervlaktemetingen van nanodeeltjes uit, en stel de distributie van deeltjesgrootte vast (statische / omgevingsmonitoring).
3. Voer persoonlijke monsternamen uit met behulp van filters of roosters die geschikt zijn voor analyse door middel van elektronenmicroscopie of chemische identificatie.

Door deze technieken te combineren kan de blootstelling van werknemers aan nanodeeltjes worden bepaald. Met deze aanpak is het mogelijk om zowel de aanwezigheid als de karakteristieken van nanodeeltjes te bepalen. Omdat deze aanpak voor een belangrijk deel op statische / omgevingsmonsternamen is gebaseerd, blijft er enige onzekerheid bestaan in het beoordelen van blootstelling van individuele werknemers (NIOSH, 2006).

Binnen projecten zoals NANOSH wordt de meetstrategie steeds meer verfijnd, waardoor betere interpretatie van de meetresultaten naar blootstelling aan nanodeeltjes mogelijk wordt. Zo vormen continue registratie van de deeltjesconcentratie op een ‘achtergrondlocatie’, het in kaart brengen van de luchtstromingspatronen en het afvangen van deeltjes voor en tijdens activiteiten met nanodeeltjes, in combinatie met een registratie van activiteiten belangrijke onderdelen van de meetstrategie.

7.3.3 Risicomanagement

Omdat zowel het gevaarsaspect (toxiciteit) als het blootstellingsaspect nog niet voldoende in kaart gebracht zijn en dus een risicobeoordeling in feite niet mogelijk is, kan vanuit een voorzorgprincipe het risico worden geminimaliseerd door blootstelling zo veel mogelijk te vermijden dan wel zo laag mogelijk te houden. Internationale en nationale standaardisatieorganisaties zoals ISO, ASTM en BSI hebben documenten gepubliceerd die een leidraad geven voor het veilig produceren en toepassen van nanomaterialen. Ook andere instanties houden zich bezig met het ontwikkelen van beleid, ‘*codes of practice*’, aanbevelingen met betrekking tot aspecten van ‘*responsible care*’ of het veilig produceren en gebruiken van nanomaterialen (EC, 2007).

Het is van belang dat maatregelen voor het beheersen van blootstelling zijn ingebed in een raamwerk voor risicomanagement. Dit kan een raamwerk zijn voor nanomaterialen, zoals het Nanorisk framework (<http://www.nanoriskframework.com>), de benaderingswijze zoals voorgesteld door NIOSH (2006, 2007) of een meer algemeen raamwerk voor gevaarlijke stoffen op de werkplek, zoals bijvoorbeeld COSSH (HSE, 2002).

Uitgangspunt bij het nemen van beheersmaatregelen is de arbeidshygiënische strategie of de hiërarchie van beheersmaatregelen; maatregelen gericht op bron-aanpak genieten de voorkeur boven technische aanpassingen en dergelijke. Persoonlijke beschermingsmiddelen vormen het type maatregel dat het laagst in de hiërarchie staat.

In alle documenten met aanbevelingen voor veilig werken met nanodeeltjes wordt deze hiërarchie gevolgd (TNO, 2008). De meest gedetailleerde informatie is te vinden in de documenten van de ISO (ISO/TC 229 WG3 PG1) en de BSI (BSI, 2007), terwijl de *International Council on Nanotechnology* (ICON) een overzicht van de feitelijk toegepaste beheersmaatregelen in productie- en R&D-faciliteiten geeft (ICON, 2006). Deze laatste bevat meer generieke maatregelen voor het voorkomen van het ontstaan en verspreiden van stofdeeltjes. Voorbeelden zijn aanpassing van het proces (‘nat werken’),

een zuurkast, clean room en afzuiging/ventilatie. In recent uitgevoerd onderzoek in het NANOSAFE2-project zijn ook feitelijke procesaanpassingen ontwikkeld voor een veiliger productie. Voorbeelden zijn het ontwerp van een type reactor voor de synthese van nanopoeiers waarbij emissie wordt voorkomen, en de ontwikkeling van een ‘nat’ systeem voor het winnen van nanodeeltjes bij het laser pyrolyse proces (Newsletter 2; www.nanosafe.org).

De effectiviteit van het geheel van maatregelen voor blootstellingsreductie voor nanodeeltjes is nog onzeker, omdat (meet)gegevens vaak ontbreken. Recentelijk zijn gegevens over effectiviteitstesten van filter(materialen), kleding -en handschoenmaterialen gepubliceerd (NANOSAFE, 2008). Daaruit blijkt dat filters ook voor nanodeeltjes zeer effectief zijn, zelfs ‘*low-efficiency*’ filters voor recirculatiesystemen (Pui et al., 2008). Dit geldt ook voor niet-permeabele kledingmaterialen. Katoenen materialen laten wel een substantiële penetratie van nanodeeltjes zien evenals sommige handschoenmaterialen. Dit betekent dat bij de selectie van bijvoorbeeld persoonlijke beschermingsmiddelen de materiaalkeuze kritisch is voor de effectiviteit.

Naast het veelal ontbreken van gegevens over de prestaties van beheersmaatregelen speelt ook het ontbreken van criteria voor een ‘veilig’ niveau van blootstelling of grenswaarden een rol bij de beoordeling van de effectiviteit. Dit betekent dat slechts een relatieve beoordeling mogelijk is. Het formuleren van ‘goede werkpraktijken’ als ‘benchmark’ voor generieke activiteiten met nanomaterialen kan een eerste stap vormen voor het tot stand komen van prestatiecriteria van beheersmaatregelen.

Bedrijven en kennisinstellingen doen vaak zo veel mogelijk om blootstelling van werknemers te voorkomen. Tot de basale maatregelen behoren ‘nat werken’, het gebruik van nanomaterialen in een matrix, afscherming en het gebruik van afzuiging en persoonlijke beschermingsmiddelen (adembescherming en beschermende kleding). In sommige gevallen wordt in clean rooms gewerkt. De feitelijke stand van zaken met betrekking tot ‘goede werkpraktijken’ in Nederland wordt, zoals als eerder aangegeven, weergegeven in het rapport van Borm et al. (submitted).

7.3.4 Medical surveillance

Voor nanodeeltjes ontbreken specifieke effectparameters. Daarom wordt een nano-specifiek medisch screeningsonderzoek niet opportuun geacht (NIOSH, 2007). Wel wordt aanbevolen de resultaten van medische screening te koppelen aan de registratie van blootstelling om in de toekomst epidemiologische studies mogelijk te maken (Nasterlack et al., 2008).

7.4 Signaleringen

- Het voorkomen van nanomaterialen en mogelijke blootstellingsscenario’s zijn nog niet volledig in kaart gebracht.
- De vertaling van meetgegevens naar persoonlijke inhalatoire blootstelling is nog niet eenduidig en kwantitatieve gegevens over de aggregatie van deeltjes ontbreken.
- Het meten van en het interpreteren van huidblootstelling is nog niet mogelijk. Verder is het effect van modificatie van nanodeeltjes (proces waarbij oppervlakte-actieve stoffen aan deeltjes worden gekoppeld om dispersie te bevorderen) op blootstelling en opname nog onbekend.
- Het ontwikkelen van een goede meetstrategie is van essentieel belang om (veelal door stationaire apparatuur verkregen) meetresultaten te kunnen interpreteren. Hierbij is het zaak om onderscheid te kunnen maken tussen achtergrondconcentraties en taak-gerelateerde blootstelling en tussen gefabriceerde nanodeeltjes en andersoortige nanodeeltjes. In verschillende EU-projecten wordt gewerkt aan een blauwdruk voor een meetstrategie.

- Op basis van de huidige kennis is het mogelijk ‘goede praktijken’ te benoemen. Echter, inzicht in de effectiviteit van beheersmaatregelen voor nanomaterialen ontbreekt nog.
- Het gebrek aan relevante blootstellingsgegevens en inzicht in de relatie tussen blootstelling en effecten leidt ertoe dat een kwantitatieve risicobeoordeling nog niet mogelijk is. Een relatieve risicobeoordeling op basis van het vergelijken van blootstellingsscenario’s met blootstellinggegevens in ‘goede praktijken’ zou een eerste stap kunnen zijn. Hiervoor zijn kwantitatieve blootstellinggegevens en een categorisering van de toxiciteit van nanodeeltjes op basis van algemene deeltjeskarakteristieken nodig.
- De huidige wetgevingen (Arbowet en REACH) lijken vooralsnog voldoende kader te bieden om de risico’s van nanodeeltjes te adresseren. Wel is het gewenst om speciale aandacht te besteden aan nanodeeltjes bij de uitvoering van de wetgeving, zoals bij het opstellen van arbocatalogi.

8 Milieu: risico's en duurzaamheidstoepassingen

Nanodeeltjes komen al langere tijd voor in het milieu: als resultaat van natuurlijke processen maar ook door activiteiten van de mens (bijvoorbeeld verbrandingsmotoren). Nanodeeltjes worden hiernaast in toenemende mate met een bepaald doel geproduceerd. Afhankelijk van de gebruikte techniek kunnen nanodeeltjes in water, lucht, bodem of sediment terechtkomen. Dit kan gebeuren gedurende productie, gebruik of in de afvalfase. Vanwege de bijzondere eigenschappen van gefabriceerde nanodeeltjes is het van belang om meer inzicht te krijgen in onder meer het gedrag en de persistentie van nanodeeltjes in het milieu (Borm et al., 2006).

8.1 Huidige en toekomstige toepassingen van nanotechnologie

8.1.1 Toepassingen van nanotechnologie: potentiële emissies naar het milieu

Er zijn al zeer uiteenlopende toepassingen van nanotechnologie beschikbaar en op korte termijn zal dat aantal nog toenemen. Vanuit deze toepassingen zijn verschillende emissies van nanodeeltjes naar het milieu te verwachten. Algemeen wordt verwacht dat toepassingen van vrije nanodeeltjes tot relatief hoge emissies zullen leiden en dat ook in de afvalfase van producten relatief hoge emissies zullen optreden. In onderstaand overzicht wordt per toepassingsgebied aangegeven wat de potentiële emissies naar het milieu zijn. Dit overzicht is voor een belangrijk deel gebaseerd op het RIVM-rapport 'Nanodeeltjes in water' (Struijs et al., 2007).

Medische en antibacteriële toepassingen

- Medische toepassingen. Dit betreft onder andere fullerenen of 'buckyballs', die tot op heden slechts beperkt worden toegepast in zogenaamde 'drug-delivery' systemen. Deze kunnen er in de toekomst echter voor zorgen dat dosering van medicamenten verminderd kan worden. Deze toepassingen worden echter niet binnen tien jaar verwacht. Aangezien het hier een klein toepassingsgebied betreft, wordt deze route niet als zeer relevant aangemerkt.
- Antibacteriële toepassingen. Hierbij wordt nanozilver het meest genoemd. Toepassingen worden vooral gezocht in medische verbandmiddelen, maar ook in kleding en wasmachines. Afhankelijk van de wijze waarop het afval verwerkt wordt kunnen bij verbandmiddelen in de afvalfase beperkte emissies naar water optreden. In het geval van kleding en wasmachines kan niet worden uitgesloten dat een significant deel van de aanwezige nanodeeltjes in het milieu terecht komt. Zie de volgende website voor een recent voorbeeld: http://technology.newscientist.com/channel/tech/dn13602-smelly-sock-treatment-leaks-silver-nanoparticles.html?feedId=online-news_rss20 (geraadpleegd op 15 april 2008). Deze website laat zien dat in sokken aangebrachte zilverdeeltjes na enkele wasbeurten volledig uit de sokken zijn verdwenen. Een deel van de uitgewassen zilverdeeltjes zal via een rioolzuiveringsinstallatie verwijderd worden, een ander deel komt in het milieu terecht.

Voedselproductie

- Verpakkingsmateriaal. Hierbij worden nanodeeltjes toegepast om de permeabiliteit van gassen te beperken c.q. af te remmen, waardoor de houdbaarheid van allerlei producten wordt verhoogd. Dit betreft vooral nanoclays, een samenstelling van minerale kleideeltjes van

nanometerafmetingen en polymeren

http://www.research.bayer.com/ausgabe_15/15_polyamid.pdf). Emissies naar het watercompartiment zijn alleen in de afvalfase in beperkte mate te verwachten, omdat er geen toepassingen zijn die direct met water in aanraking komen.

- Gewasbeschermingsmiddelen. Er wordt geëxperimenteerd met gewasbeschermingsmiddelen in nanogrootte en met gewasbeschermingsmiddelen die ingekapseld worden in nanodeeltjes (ETC group, 2004). Deze toepassingen bevinden zich op dit moment nog in een zeer experimentele fase waardoor deze route voor de nabije toekomst niet als relevant wordt beschouwd.

Consumentenproducten (zie ook hoofdstuk 6)

- Zonnebrandmiddelen. Dit betreft de toepassing van titaniumoxide (TiO₂), en in mindere mate zinkoxide als UV-bescherming in zonnebrandmiddelen en cosmetica. Deze toepassing vindt op steeds grotere schaal plaats en emissies direct naar het oppervlaktewater (recreatie) of indirect (via het rioolstelsel) zijn hier dan ook te verwachten (Owen en Depledge, 2005).
- Zelfreinigend glas. Het fotokatalytisch vermogen van vooral titaniumdioxide wordt toegepast in glas van gebouwen en auto's. Daarnaast zijn er al middelen op de markt die zorgen voor het 'Lotuseffect' op autoramen. Dit is de zelfreinigende eigenschap van de lotusplant die te wijten is aan zeer kleine bultjes (op nanoschaal) op het blad. Ook andere planten als Oost-Indische kers en kool vertonen dit effect. Materiaalkundigen proberen dit zelfreinigende effect na te bootsen door het ontwikkelen van geavanceerde materialen. Wanneer nanodeeltjes zijn geïncorporeerd in glas zullen emissies alleen in de afvalfase een rol spelen. Bij autoruiten zal het materiaal door slijtage langzaam van de ruit verwijderd worden en in het milieu terecht komen. In hoeverre hier dan sprake is van emissie van vrije nanodeeltjes is echter nog maar de vraag. In deze toepassing zijn de deeltjes namelijk geaggregeerd tot grotere clusters. Het is onduidelijk of deze bij verwerking vervallen tot vrije nanodeeltjes in het milieu.
- Textiel. Nanodeeltjes worden gebruikt om textiel vuil en waterafstotend te maken. Zie bijvoorbeeld www.nano-tex.com. Bij het gebruik van dit textiel (dragen, wassen) bestaat de kans dat deeltjes in het milieu terecht komen. Ook hier is de vraag of dat vrije nanodeeltjes zullen zijn.
- Schoonmaakmiddelen. Naar verwachting zullen uit schoonmaakmiddelen relatief hoge emissies plaatsvinden (Dekkers et al., 2006).
- Persoonlijke verzorgingsmiddelen: Ook hieruit zullen naar verwachting relatief hoge emissies plaatsvinden, gelet op de typische gebruikspatronen van persoonlijke verzorgingsmiddelen.

Milieu- en energietechnologie

- Katalysatoren. Nanodeeltjes zijn uitermate geschikt als katalysator in allerlei processen. Dit komt door hun hoge reactieve vermogen, veroorzaakt door hun gunstige oppervlakte-/inhoudverhouding. Voorbeelden zijn waterzuivering of het *in situ* opruimen van bodemverontreinigingen. Bij deze laatste toepassing gaat het vaak om relatief instabiele nanodeeltjes, zoals nano-ijzer een metaal dat van nature al in hoge gehalten in het milieu aanwezig is en dat oplost tijdens de afbraak van de verontreiniging en dan opgelost ijzer vormt. Omdat bij dit soort toepassingen de nanodeeltjes bewust in het milieu worden gebracht, zijn vooral hier emissies naar water en bodem te verwachten.
- Dieselbrandstof. Met het gebruik van ceriumoxide als katalysator in diesel wordt de efficiëntie van de verbranding van diesel verhoogd, de motor schoon gehouden en de uitstoot van broeikasgassen verlaagd (http://www.oxonica.com/energy/energy_envirox_intro.php). Via

uitlaatgassen is hiervan dan ook in nabije toekomst een toenemende emissie te verwachten naar het milieu en uiteindelijk naar het water.

- Nanokoolstofbuisjes. Deze worden vooral toegepast voor effectievere opslag van elektrische energie en waterstof. In de UK worden zij aangemerkt als technologieën waar veel milieuwinst te halen is (Oakdene Hollins, 2007). Verder worden hun toepassingen in elektrische geleidbaarheid verder onderzocht, wat een breed veld aan allerlei toepassingen zou kunnen genereren. Dit soort toepassingen bevindt zich op dit moment nog in de R&D-fase. Emissies naar het oppervlaktewater zijn alleen beperkt in de afvalfase te verwachten.

Overige toepassingen

- Toepassing in rubber: bijvoorbeeld ‘carbon black’ en nanokoolstofbuisjes in autobanden om deze sterker en duurzamer te maken. ‘Carbon black’ wordt behalve bewust geproduceerd (gefabriceerd) ook gevormd als bijproduct bij de onvolledige verbranding van petroleumproducten en is daarmee één van de eerste nanodeeltjes die op grote schaal wordt toegepast. Niet alle ‘carbon black’ deeltjes vallen onder de definitie van nanodeeltjes vanwege hun verscheidenheid aan grootte (Royal Society of Japan, 2004). Op dit moment wordt geëxperimenteerd met het toevoegen van allerlei nieuwe nanodeeltjes aan rubber om de duurzaamheid nog verder te verhogen. De nanodeeltjes zijn geïncorporeerd in een matrix, maar door slijtage is de kans toch aanwezig dat nanodeeltjes via deze toepassingen in het milieu terecht zullen komen. In Duitsland is binnenkort een onderzoek gepland naar de emissie van nanokoolstofbuisjes uit autobanden.
- *Chemical Mechanical Planarization* (CMP)-proces. Nanodeeltjes worden gebruikt om het oppervlak van halfgeleiders vlak en glad te maken. De nanodeeltjes die hierbij gebruikt worden zijn aluminium, silica en nanokoolstofbuisjes. Volgens Borm et al. (Borm et al., 2006) was deze toepassing in 2004 verantwoordelijk voor de grootste productie van nanodeeltjes. Desondanks zijn emissies naar het oppervlaktewater vanwege hun toepassingsgebied nauwelijks te verwachten, behalve in de afvalfase.

8.1.2 Toekomstige toepassingen

Ontwikkelingen in de nanotechnologie gaan momenteel snel tot zeer snel en vele nieuwe toepassingen worden voorbereid. Wanneer al bekende producten in de toekomst op grotere schaal worden toegepast is onbekend wat de mogelijke toekomstige milieurisico's zijn. Nog onduidelijker is wat de potentiële milieurisico's zijn van de volgende generaties nanotechnologie (zie ook hoofdstuk 1). Dergelijke nieuwe toepassingen brengen wellicht ook nieuwe milieurisico's met zich mee.

8.2 Huidige stand van kennis over risico's van nanodeeltjes in het milieu

8.2.1 Algemeen

Bij de risico's van nanodeeltjes in het milieu hebben we het over de risico's van nanodeeltjes in de volgende compartimenten:

- Water
- Lucht (direct en indirect)
- Waterbodem (sediment)
- Bodem

Het valt op dit moment niet te zeggen in welk milieucompartiment de effectieve blootstelling van het ecosysteem (en indirect de mens) aan nanodeeltjes het grootst is. Ook moet aandacht worden besteed aan doorzetting van blootstelling via de voedselketen, zoals via deeltjes in bodem naar wormen en vogels of deeltjes die vanuit het water via vissen in roofvogels of zeezoogdieren terecht komen.

Mogelijke effecten en risico's van nanodeeltjes in het milieu zijn:

- Ecotoxicologische effecten. De ecotoxicologie richt zich op verschillende planten- en diersoorten. Veel onderzoek is nodig voordat waargenomen effecten vertaald kunnen worden naar hogere organismen zoals zoogdieren. Er zijn aanwijzingen dat nanodeeltjes in het milieu ongewenste antimicrobiële effecten kunnen hebben. Welke risico's van nanodeeltjes relevant en mogelijk zorgwekkend zijn voor organismen in het ecosysteem is echter nog niet te zeggen. Naast de standaard eindpunten zoals sterfte, reproductie en groei betreft dit ook oxidatieve stress, ontstekingen en mogelijke genetische afwijkingen. Ook hiervoor geldt dat de mate van risico voor organismen en ecosystemen nog niet valt in te schatten.
- Indirecte blootstelling van de mens: nanodeeltjes in het milieu kunnen leiden tot humane blootstelling. Voor humane blootstelling wordt verwezen naar hoofdstuk 5. Bepaalde routes, barrières en eindpunten uit de humane toxicologie zijn mogelijk ook bruikbaar voor het onderzoeken van het lot van nanodeeltjes in het milieu en voor onderzoek naar doorvergiftiging. Voorbeelden van potentiële routes voor indirecte humane blootstelling aan nanodeeltjes in het milieu zijn via landbouwhuisdieren, landbouwgewassen, vis en drinkwater.

8.2.2 Huidige kennis over risico's van nanodeeltjes in water

In het rapport 'Nanodeeltjes in water' wordt ingegaan op emissies en gedrag van nanodeeltjes in water en op de mogelijke effecten op het aquatische ecosysteem (Struijs et al., 2007):

Emissies van nanodeeltjes naar water:

- Analyses op grond waarvan goede schattingen van emissies van nanodeeltjes naar water kunnen worden gemaakt zijn nog onbekend.
- Verwacht wordt dat de grootste emissies optreden tijdens de gebruiks- en afvalfasen van nanomaterialen. In het algemeen betreft dit diffuse emissies. Of daarbij vrije, enkelvoudige nanodeeltjes in het milieu vrijkomen is echter zeer de vraag. Emissies in de productiefase worden klein verondersteld. Echter, de kans dat deze emissies uit vrije nanodeeltjes bestaan, is groter dan voor emissies tijdens gebruik en afvalverwerking.
- Voorbeelden van toepassingen die mogelijk tot relatief grote emissies naar water kunnen leiden zijn: nanodeeltjes als UV-blocker in zonnebrandmiddelen, toepassing bij waterzuivering en bodemsanering, schoonmaakmiddelen, additieven voor dieselbrandstof en autobanden en wellicht nieuwe toepassingen als gewasbeschermingsmiddelen in de landbouw (zie ook boven onder 'toepassingen').

Gedrag van nanodeeltjes in water:

- Nanodeeltjes zijn in het algemeen slecht oplosbaar in water en als zodanig te beschouwen als persistente verontreinigingen. Alleen door interactie met elkaar of met andere in water aanwezige deeltjes kunnen ze uit water verdwijnen.
- Kleine nanodeeltjes zullen slecht bezinken uit water. Alleen grote (clusters van) deeltjes met typische diameters > 1 micrometer zullen sedimenteren.
- Nanodeeltjes in water zouden zich moeten gedragen volgens de regels van de colloïdchemie (DLVO-theorie). De DLVO-theorie zegt dat 'kleine' deeltjes per definitie samenklonteren tot relatief kleine aggregaten om aldus de meest gunstige energietoestand te bereiken. Schaarse experimenten geven aanleiding te vermoeden dat de bekende wetmatigheden wellicht niet

zonder meer toepasbaar zijn op nanoschaal. Vooral nog is de toepasbaarheid van de colloïd-chemische wetmatigheden voor beschrijving/voorspelling van het (uitvlok)gedrag van nanodeeltjes in water nog niet duidelijk aangetoond.

Mogelijke effecten op het aquatische ecosysteem:

- De beschikbare laboratoriumwaarnemingen geven aan dat effecten op aquatische organismen voornamelijk niet moeten worden uitgesloten. Langzamerhand komen er resultaten van studies met nanodeeltjes beschikbaar waarin dergelijke effecten worden aangetoond. Door Handy (Handy et al., 2008) en door Baun et al. (2008) is bijvoorbeeld recent een overzicht gegeven van de huidige stand van zaken betreffende de ecotoxicologie van nanodeeltjes.

8.2.3 Huidige kennis over risico's van nanodeeltjes in de lucht

- Emissies. Veel van de nanodeeltjes die in het milieu worden aangetroffen zijn het resultaat van natuurlijke processen (bijvoorbeeld vulkaanuitbarstingen) of ze worden uit verbrandingsmotoren uitgestoten naar de lucht. Lucht is ook het medium dat zorgt voor de verspreiding van al dan niet gefabriceerde nanodeeltjes naar verschillende biotopen, dichtbij en veraf. In hoeverre gefabriceerde nanodeeltjes al in natuurlijke ecosystemen zijn aangetroffen is onbekend.
- Gedrag: Kennis over het gedrag van nanodeeltjes in de lucht ontbreekt. Nanodeeltjes zijn over het algemeen groter dan moleculen. Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat nanodeeltjes vrij snel door de zwaartekracht uit de lucht worden verwijderd, tenzij aerosolvorming optreedt en stoffen daardoor over lange afstanden getransporteerd worden. Naar verwachting zullen nanodeeltjes weinig of niet worden afgebroken tijdens hun aanwezigheid in de lucht.
- Effecten: Ook over de effecten van nanodeeltjes in de lucht is weinig tot niets bekend.

8.2.4 Huidige kennis over risico's van nanodeeltjes in de bodem

- Emissies: naar verwachting zullen veel nanodeeltjes uiteindelijk in de bodem belanden. Rechtstreekse emissie naar de bodem kan onder andere door het storten van afvalproducten, toepassing van nanogewasbeschermingsmiddelen en morsen van brandstof met toegevoegde nanodeeltjes. In hoeverre dit al een probleem vormt, is moeilijk in te schatten.
- Gedrag: eenmaal in de bodem zijn nanodeeltjes onderworpen aan alle bodemprocessen waarvan afbraak en adsorptie de belangrijkste zijn. Daarnaast kunnen nanodeeltjes ook zelf stoffen adsorberen aan de actieve plaatsen op hun oppervlak.
- Effecten: naast directe effecten van nanodeeltjes op bodemorganismen kunnen ook afbraakproducten van nanodeeltjes en opgeloste nanodeeltjes (bijvoorbeeld vrijgekomen zilverionen uit zilver nanodeeltjes) effecten hebben op de bodem. Gedacht wordt aan de enkelvoudige moleculen waaruit sommige nanodeeltjes zijn samengesteld. Concrete voorbeelden zijn metalen in een nanoformulering zoals nanozilver, -zink en -ijzer, waarvan voor de niet-nano vorm goed in kaart is gebracht wat de risico's zijn.

8.2.5 Huidige kennis over risico's van nanodeeltjes in waterbodem

- Emissies: rechtstreekse emissie naar het sediment en/of de waterbodem zal in de regel niet voorkomen, aangezien de primaire route verloopt via de waterfase.
- Gedrag: in het sediment / waterbodem zullen de nanodeeltjes onderworpen worden aan de normale processen die zich in water/sediment systemen afspelen. Ook hierbij zijn adsorptie en afbraak de belangrijkste maar ook verdere verspreiding door advection treedt zeker op.

- Effecten: effecten op waterbodem- en sedimentorganismen kunnen niet worden uitgesloten. In hoeverre dit tot onacceptabele effecten leidt moet afgeleid worden uit een nadere risico-evaluatie.

8.2.6 Indirecte effecten van nanodeeltjes op het milieu

Mogelijk zijn er ook indirecte milieuverontreinigingen door toepassing van nanotechnologieën. Een voorbeeld hiervan is het vermogen van nanodeeltjes om opgeloste verontreinigingen te adsorberen. Dit heeft te maken met het grote specifieke oppervlak van nanodeeltjes. Door vervolgens die nanodeeltjes inclusief de daaraan geadsorbeerde verontreinigingen uit het water te verwijderen kunnen significante hoeveelheden milieuverontreinigende stoffen opgeruimd worden. Anderzijds zouden ook nutriënten kunnen worden verwijderd en lokaal (bijvoorbeeld in het sediment) zouden hoge gehalten aan milieucontaminanten terecht kunnen komen. Ook kan dit adsorptiegedrag leiden tot veranderingen in de snelheid waarmee stoffen door het milieu worden getransporteerd en omgezet.

8.3 Risicobeoordeling

Crane en Handy (2007) hebben een beoordeling gemaakt van de onderzoeksstrategieën en methoden voor het karakteriseren van de ecotoxicologische gevaren van nanomaterialen. Zij concluderen onder meer het volgende:

- Standaardmethoden voor het onderzoeken van ecotoxiciteit genieten over het algemeen de voorkeur omdat deze werken met soorten organismen waarvan zowel de sterke punten als beperkingen voor toxiciteitsonderzoek bekend zijn. Een grote onzekerheid is de manier waarop nanodeeltjes in het onderzoeksmedium toegediend, gehouden en gemeten kunnen worden.
- Snelle testsystemen (in vitro of ‘genomics’, dit laatste is de studie naar het genoom (alle genen) van een organisme) kunnen een nuttige aanvulling op de bestaande onderzoeksmethoden vormen, zeker om overeenkomsten en verschillen tussen macro- en nanovormen van stoffen te onderzoeken.
- Een stapsgewijze (‘tiered’) aanpak voor milieurisicobeoordeling zoals deze ook voor de chemicaliën niet in nanovorm wordt gebruikt, is waarschijnlijk goed toe te passen voor het beoordelen van de risico’s van nanodeeltjes.
- Organismen in ecotoxiciteitsonderzoeken moeten aan nanodeeltjes worden blootgesteld op een manier die vanuit milieuoogpunt relevant is. De verschijningsvorm van nanodeeltjes kan gedurende de levenscyclus verschillen (bijvoorbeeld geagglomereerd of vrij), en hiermee moet rekening gehouden worden.
- De concentratie van nanodeeltjes moet niet in termen van massa per volume worden benoemd, maar wellicht in bijvoorbeeld oppervlakte per volume of aantal per volume (zie ook hoofdstuk 3 voor bespreking van dosimetrie).

Crane en Handy komen tot de volgende aanbevelingen:

- Het onderzoek naar het tot stand brengen van methoden en strategieën voor ecotoxicologie zou zich primair moeten richten op realistische ‘worst case’ blootstellingsscenario’s voor nanodeeltjes in het milieu. Vervolgens zou de toxiciteit van nanodeeltjes in deze scenario’s onderzocht moeten worden.
- Overheden, industrie en stakeholders dienen afspraken te maken over een verzameling van snelle en kosteneffectieve testen, waarmee moet kunnen worden aangetoond of nanodeeltjes vergelijkbare gevaarseigenschappen hebben als andere (niet nano-)vormen van dezelfde stof.

Er zijn nog geen routinematig toepasbare methoden om de gehalten aan nanodeeltjes in watermonsters te bepalen. Een groot scala aan specifieke en aspecifieke analysemethodieken is in potentie beschikbaar, maar deze methoden zijn op dit moment op zijn best geschikt voor een kwalitatieve bepaling van het al dan niet aanwezig zijn van (geaggregeerde) nanodeeltjes in watermonsters (Struijs et al., 2007).

Het milieuonderzoek kent op sommige onderdelen een vrij klassieke aanpak. Zo wordt in het milieu naar ‘klassieke’ organismen zoals de watervlo en vissen gekeken. Bekeken wordt nu hoe bestaande testen kunnen worden aangepast voor nanodeeltjes, maar gegevens die uit dergelijke aangepaste klassieke testen komen, kunnen op dit moment nog niet worden geëxtrapoleerd: de determinanten zijn onbekend. Op dit moment lijkt het echter logisch dat de grootte van het deeltje, de oppervlakte/diameter ratio, alsook het oppervlak van de deeltjes kandidaat-determinanten zijn voor het beschrijven van het gedrag en de effecten van nanodeeltjes en de extrapolatie van laboratoriumstudies naar veldomstandigheden. Nanotechnologie vraagt om nieuwe manieren van het doen van milieuonderzoek.

Voor de ecotoxicologie is van belang te weten hoe deeltjes zich gedragen en op welke manier organismen aan de deeltjes worden blootgesteld. Dit is een andere focus dan in levenscyclusanalyses die ophouden bij emissies. Wanneer de LCA wel impact analyses omvat, spreken we van LCIA. Voor de ecotoxicologie is het van belang om het gedrag (*'fate'*) in verschillende milieucompartimenten te karakteriseren. *'Fate'* wordt voorspeld op basis van fysisch-chemische eigenschappen van stoffen. In het geval van de tot op heden gangbare ‘hydrofobe organische stoffen’ waar de meeste (internationale) risicobeoordelingssystemen op zijn gebaseerd, zijn er duidelijke aanwijzingen dat in de kern het gedrag van deze stoffen in het milieu voorspeld c.q. gemodelleerd kan worden op basis van de hydrofobiciteit van de stoffen. Voor nanodeeltjes geldt echter dat we nog niet goed weten met welke sleutelparameter(s) we hun gedrag en effecten kunnen voorspellen c.q. modelleren. Het voorkomen van deze stoffen in het milieu is in ieder geval anders en wellicht complexer en omvangrijker dan dat van de ‘klassieke’ hydrofobe organische milieucontaminanten. Er zijn aanwijzingen dat de sleutel voor het begrijpen van het gedrag en de effecten van nanodeeltjes gezocht moet worden in zaken als het specifieke oppervlak van de deeltjes per volume- of gewichtseenheid, de deeltjesgrootteverdeling, et cetera. Hier is echter, onder andere vanwege het structurele gebrek aan gegevens, nog geen eenduidigheid over.

Het is bij de beoordeling van de milieublootstelling precies als bij de humane blootstellingsbeoordeling: het gedrag van de nanodeeltjes in vivo is vermoedelijk anders dan dat van de chemische niet-nano stoffen, maar zeker is dat niet. Bij de gangbare risicobeoordeling van chemische (niet-nano) stoffen in het milieu wordt gekeken of de verhouding tussen de verwachte concentratie in het milieu (PEC, *'Predicted Environmental Concentration'*) en de concentratie van een stof in het milieu waarvan voorspeld wordt dat hierbij geen ongewenste effecten waarneembaar zijn (PNEC, *'Predicted No Effect Concentration'*) acceptabel is (d.w.z. < 1). Gezien het feit dat nanomaterialen als chemische stoffen beschouwd kunnen worden, is er geen reden om te twijfelen aan de validiteit van dit paradigma voor nanodeeltjes. Het berekenen van de verhouding tussen PEC en PNEC kan in principe voor alle milieucompartimenten (water, sediment, bodem en lucht) gedaan worden. Momenteel zijn dergelijke risicobeoordelingen voor nanomaterialen echter nog niet goed uit te voeren bij gebrek aan data voor het schatten van zowel de PEC als de PNEC.

8.4 Lopend / gepland risico-onderzoek

RIVM:

- LER (RIVM - Laboratorium voor Ecologische Risicobeoordeling) heeft samen met andere RIVM-centra een rapport over nanodeeltjes in het milieu opgesteld.
- Verder wordt er binnen het RIVM gewerkt aan het bestuderen van de mogelijke effecten van nanozilver, waarover een RIVM rapport (Wijnhoven et al., 2008) en bijbehorende publicatie (Wijnhoven et al., submitted) respectievelijk is verschenen dan wel in voorbereiding is. De opzet van vervolgonderzoek staat nog ter discussie.
- Het RIVM neemt bijvoorbeeld deel in het KP6-project NanoInteract (zie ook hieronder). Hierin bestuderen RIVM-onderzoekers, samen met die van universiteiten (Maastricht, Nijmegen, Dublin, Gent) hoe nanodeeltjes zich onder natuurlijke omstandigheden in het milieu gedragen en in welke mate er onder die omstandigheden schadelijke effecten voor mensen, planten en dieren kunnen optreden.

EU – KP6 lopend onderzoek op het gebied van HSE, en dan specifiek voor milieu, zijn NanoInteract, Dipna, Impart Particle-Risk. Ook binnen de nieuwe calls van EU-FP7 zijn er een aantal die het milieu als aandachtspunt hebben (Aguar en Nicolás, 2008), zie ook hoofdstuk 3.5.

Naast het bovenstaande onderzoek dat in het kader van EU-kaderprogramma's wordt uitgevoerd en de bovengenoemde KP7-calls wordt in diverse EU-landen ook zelfstandig onderzoek uitgevoerd naar de milieurisico's van nanotechnologie. Aguar en Nicolás (2008) geven ook hier een overzicht van.

8.5 Kennislacunes

De volgende kennislacunes zijn geïdentificeerd door Crane en Handy (2007) en Struijs et al. (2007):

- Er is nog geen zicht op het voorkomen van nanodeeltjes in het milieu, want er zijn nog geen breed toepasbare analysetechnieken. Er is nog geen duidelijke karakterisering van nanodeeltjes. Nanodeeltjes worden niet standaard gemonitord en het is dus onbekend in welke vorm/vormen (bijvoorbeeld als vrije deeltjes versus aggregaten) ze voorkomen in het milieu. Er wordt in de literatuur vrijwel niets vermeld over de mate waarin nanodeeltjes in natuurlijk water klonteren/uitvlokken of uiteenvallen in de basismoleculen en/of sedimenteren. Voor een beperkt aantal metalen lijkt de mate van toxiciteit wel gekoppeld aan het in oplossing gaan van de metaalionen vanuit de metaaldeeltjes. Het is daarom onbekend welke consequenties emissies naar water kunnen hebben voor het voorkomen van vrije enkelvoudige nanodeeltjes in water.
- Vanuit milieu-oogpunt is het van belang of deeltjes persistent zijn, zoals bijvoorbeeld de zware metalen nano-TiO₂ en nano-SiO₂, of niet, zoals nanozilver en nanoijzer. Er is nog weinig bekend over de persistentie van nanomaterialen in relatie tot de samenstelling van het medium (in termen van pH, redox, ionensamenstelling, et cetera). Dit geldt ook voor de eigenschappen van het deeltje zoals de mate van aggregatie en de oplosbaarheid als functie van de deeltjesgrootte. Er is een verschil tussen de persistentie als stof of als nanodeeltje: een nanodeeltje kan als nanodeeltje persistent zijn (en dus niet desintegreren) en daarnaast kan de stof (bijvoorbeeld de in water opgeloste fractie) persistent zijn. Bovendien is het mogelijk dat de nano-eigenschappen er voor zorgen dat de persistentie, bijvoorbeeld in termen van halfwaardetijd voor afbraak van een stof wordt verhoogd waardoor ecosystemen langer aan een stof blootgesteld kunnen worden dan verwacht op basis van de hydrofobiciteit van de stof. Deze verhoging komt voort uit het feit dat het grootste deel van de moleculen in een

nanodeeltje niet toegankelijk zijn voor bijvoorbeeld de micro-organismen die verantwoordelijk zijn voor de afbraak van stoffen. Nanozilver kan bijvoorbeeld als een soort ‘*slow release drug*’ kleine deeltjes afscheiden. De werkhypothese is dat de toxiciteit toeneemt naarmate deeltjes kleiner zijn. Er zou in de levenscyclus van nanozilver dus ook sprake kunnen zijn van een toenemende reactiviteit.

- Het lijkt aannemelijk dat modelmatige schatting van de PEC van vrije nanodeeltjes in het milieu niet zonder meer gebaseerd kan worden op de aanname dat er een evenwichtsverdeling zal optreden tussen een opgeloste en geadsorbeerde toestand van nanodeeltjes. Meten en voorspellen van partitie- of distributiecoëfficiënten, zoals dat voor chemische stoffen niet in nanovorm gebeurt, lijkt dan ook niet afdoende.
- Er is weinig empirische informatie over de ecotoxiciteit of potentiële bioaccumulatie van nanodeeltjes. Het onderzoek naar de ecotoxiciteit van nanodeeltjes staat nog in de kinderschoenen. De onderzoeksresultaten zijn schaars en er worden schijnbaar tegenstrijdige resultaten gerapporteerd van studies waarop veel inhoudelijke kritiek is. Afhankelijk van de blootstellingsroutes zullen ecotoxiciteitsgegevens gegenereerd moeten worden voor aquatische en terrestrische microben, planten en dieren om de onzekerheden met betrekking tot de potentiële gevaren van nanodeeltjes te reduceren (Crane en Handy, 2007).
- Experimenteel waargenomen ecotoxiciteit van nanodeeltjes lijkt afhankelijk van de manier waarop de preparaten worden behandeld. Kennelijk zijn de feitelijke blootstellingsconcentraties in de onderzochte media door de onderzoekers nog niet goed in te schatten. Dit komt onder andere doordat methoden om deeltjes te dispergeren in ecotoxiciteitstesten leiden tot oplossingen waarin het gedrag van de deeltjes anders is dan het gedrag van dezelfde deeltjes in het milieu. Hierdoor zal het moeilijk zijn om de effecten die in ecotoxiciteitstesten zijn waargenomen, door te vertalen naar het milieu. Ook op basis van de in de literatuur beschikbare informatie kan niet worden gezegd óf, en zo ja, in welke mate, er onder natuurlijke omstandigheden daadwerkelijke effecten van nanodeeltjes op (delen van) ecosystemen kunnen optreden.
- Er zijn onvoldoende empirische gegevens om chronische effecten van nanodeeltjes te kunnen voorspellen op basis van acute toxiciteit. Hierbij speelt het ontbreken van kennis rondom de cruciale eigenschappen ook een belangrijke rol.
- Door hun grote specifieke oppervlak hebben nanodeeltjes grote potentie als adsorbens voor in water opgeloste stoffen en als katalysator voor in water optredende reacties. Deze eigenschappen worden benut in de waterbehandeling. Of dezelfde eigenschappen van nanodeeltjes het gedrag van opgeloste stoffen in natuurlijke watersystemen kunnen beïnvloeden, is nog geheel onduidelijk.
- Nanodeeltjes kunnen mogelijk indirecte effecten op het milieu hebben. Zo kunnen ze als dragers van andere (mogelijk schadelijke) stoffen een rol spelen in effectroutes, bijvoorbeeld naar vissen. Vanwege het feit dat nanodeeltjes een groot reactief oppervlak hebben, kunnen allerlei stoffen zich aan de nanodeeltjes hechten. Dit onderwerp komt in de huidige technische richtlijnen niet naar voren, maar is al wel bekend uit onderzoek met atmosferische roetdeeltjes (fijnstof). Bovendien zouden nanodeeltjes een film kunnen vormen op water en op zo’n manier effect op het ecosysteem kunnen hebben, door het veroorzaken van een zuurstoftekort door remming van de gasuitwisseling en overschaduwing van waterplanten.

8.6 Omgaan met risico's

8.6.1 Regulering: wet- en regelgeving

De huidige wet- en regelgeving voor chemische stoffen is gericht op de enkelvoudige stof: een metaal, een herbicide, een geneesmiddel et cetera. Al deze stoffen worden op milieu- en andere effecten getoetst in het kader van de toelating op de markt van deze stoffen. Daartoe stelt de fabrikant een dossier beschikbaar aan de autoriteiten. Deze gegevens worden gebruikt voor het uitvoeren van een risicobeoordeling op basis waarvan vervolgens een beleidsbeslissing wordt genomen. Voor REACH en andere wet- en regelgeving wordt verder verwezen naar Bijlage 4.

8.6.2 Risicomanagement

Het is nog te vroeg om te spreken van specifieke risicomanagementmaatregelen voor nanodeeltjes. Vooral omdat er nog geen risico's daadwerkelijk kunnen worden vastgesteld. Als eerste prioriteit moet een aantal zaken worden: specifieke analysemethoden, specifieke fysisch chemische eigenschappen, specifieke toxiciteitstesten, specifieke methoden om een relevante PEC en PNEC af te leiden, et cetera. Als er op een aantal terreinen risico's voor het milieu worden vastgesteld, kan er specifiek over risicomanagement worden nagedacht. Uiteraard zijn nader gedrags- en effectonderzoek en normale risicobeperkende zoals beperking van de emissie, gecontroleerde emissie en beperking van de verspreiding altijd van toepassing.

8.7 Signaleringen

- Nanodeeltjes worden in sterk toenemende hoeveelheden toegepast in een steeds groter wordend aantal toepassingen. Te verwachten valt dat parallel aan deze ontwikkelingen ook de uitstoot ervan naar het milieu zal toenemen en daarmee logischerwijs ook de eventuele effecten op ecosystemen.
- Het is nog niet goed mogelijk om vrijgekomen nanodeeltjes in het milieu eenduidig te karakteriseren.
- Daarnaast is er nog weinig bekend over het gedrag van nanodeeltjes nadat ze in het milieu terecht zijn gekomen. Voor lucht kan worden geput uit de kennis van het gedrag van aerosolen, voor water biedt de colloïdchemie aangrijpingspunten. In beide gevallen geldt echter dat op dit moment nog onvoldoende handvaten beschikbaar zijn om het gedrag van nanodeeltjes goed te beschrijven.
- Dit laatste bemoeilijkt het definiëren van geschikte testsystemen voor het onderzoeken van de effecten van nanodeeltjes op ecosystemen, en het bemoeilijkt het extrapoleren van resultaten die in testsystemen zijn verkregen naar het daadwerkelijke milieu.
- Hierdoor bestaat op dit moment nog geen valide theorie c.q. geaccepteerde schattingsmethodiek, waarmee de risico's van nanodeeltjes in het milieu kunnen worden vastgesteld.

9 Signaleringen en conclusies: risico's van nanotechnologie in perspectief

In de voorgaande hoofdstukken is een beeld geschetst van de stand van zaken en ontwikkelingen op het gebied van de risico's van nanotechnologie omtrent medische toepassingen, toepassingen in de voedselproductie en consumentenproducten. Daarbij is de aandacht vooral gericht op gefabriceerde, vrije, onafbreekbare en onoplosbare nanodeeltjes. Voor de toepassingsgebieden is in kaart gebracht welke toepassingen van eerste generatie nanomaterialen er momenteel zijn of naar verwachting in de nabije toekomst op de markt zullen komen. Daarnaast is een overzicht gegeven van de huidige stand van kennis over de risico's van deze toepassingen. Ook is dieper ingegaan op de risico's op het gebied van industriële processen en arbeidsveiligheid en de risico's van nanotechnologieën voor het milieu. In dit hoofdstuk worden de bevindingen uit de voorgaande hoofdstukken in perspectief geplaatst. Uitgangspunt hiervoor is de algemene systematiek van de beoordeling van risico's van chemische stoffen waarin geldt dat het risico van een stof wordt bepaald door het gevaar van de stof zelf maal de mate waarin de mens aan die stof staat blootgesteld. Dit levert de volgende formule op:

$$RISICO = BLOOTSTELLING \times TOXICITEIT$$

Een bepaalde dosis van een stof zal tot schadelijke effecten leiden (toxiciteit). Om die effecten vast te kunnen stellen, zal een organisme dus eerst daadwerkelijk aan een dergelijke dosis moeten worden blootgesteld.

Feitelijke blootstelling van mens en milieu is afhankelijk van de aanwezigheid van vrije nanomaterialen (dit zijn met name nanodeeltjes). Wanneer nanodeeltjes gebonden zijn in bijvoorbeeld een harde coating is de kans vrij klein dat de mens eraan wordt blootgesteld. Echter, bij slijtage van dergelijke producten of afvalverwerking kunnen alsnog nanodeeltjes vrijkomen en tot blootstelling van mens én milieu leiden. Wanneer de deeltjes bovendien niet-oplosbaar en niet-afbreekbaar zijn, kunnen ze zich in een organisme ophopen en schadelijk zijn.

9.1 Integrale analyse en oplossingsrichtingen

Het is duidelijk dat nog veel kennis ontbreekt om de risico's van nanomaterialen voor mens en milieu in te schatten. Aan de andere kant zijn er al vele honderden producten op de markt en zal dit aantal in de komende jaren nog fors stijgen. In de tussentijd zal een modus moeten worden gevonden om zo verantwoord mogelijk met het gebrek aan kennis om te gaan. Diverse analyses hebben al laten zien dat het zeker nog 5 à 10 jaar zal duren voordat voldoende kennis is gegenereerd om risico's van nanomaterialen even goed in te kunnen schatten als risico's van chemische stoffen niet in nanovorm (Maynard et al., 2006).

Een integrale analyse van de gegevens over de te onderscheiden deelpopulaties heen laat een aantal oplossingsrichtingen zien om zo verantwoord en doelgericht mogelijk met de onbekendheid van risico's voor mens en milieu om te gaan. In Tabel (9.1) is een overzicht gegeven van aanknopingspunten voor beheersmaatregelen binnen de doelpopulaties werknemers, patiënten, consumenten en milieu. Hiertoe is eerst een analyse gemaakt van de beschikbare informatie (op hoofdlijnen) voor deze populaties. De informatie over mogelijke aanknopingspunten met betrekking tot toelating en gebruik van nanomaterialen uit onderstaande tabel dient gecombineerd te worden met

toxiciteitsgegevens. Voor toxiciteit is als uitgangspunt gehanteerd dat toxische effecten niet uit te sluiten zijn. Er zijn bijvoorbeeld aanwijzingen dat nanokoolstofbuisjes met bepaalde afmetingen toxische effecten kunnen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met een voorstadium van asbest-gerelateerde kanker. Effecten kunnen echter niet gegeneraliseerd worden. Net zomin als over *de* toxiciteit van chemische stoffen niet in nanovorm kan worden gesproken, kan over *de* toxiciteit van nanodeeltjes worden gesproken.

Op basis van bovenstaande en Tabel 9.1 kunnen de volgende aanknopingspunten gedefinieerd worden. Voor *onderzoekers en werknemers* betrokken bij de productie, verwerking en toepassing van nanodeeltjes of nanodeeltjes bevattende producten staat vast dat ze met nanodeeltjes werken die in meer of mindere mate toxisch kunnen zijn. Conform het werken met chemische stoffen niet in nanovorm zal voor deze groep vooral de aandacht uit moeten gaan naar het minimaliseren van *blootstelling* aan vrije nanodeeltjes. Hiertoe is het van belang dat op korte termijn zogenaamde ‘goede praktijken’ worden ontwikkeld om blootstelling aan nanomaterialen te beperken. Hiervoor zijn al diverse initiatieven genomen.

Voor *patiënten* is blootstelling juist het doel, maar moet een goede balans tussen de positieve effecten (werking) van het geneesmiddel en mogelijke toxiciteit worden gevonden. Voor andere medische toepassingen zal eveneens een afweging tussen beoogd effect en mogelijk nadelige effecten moeten worden gemaakt. Voor deze producten bestaan al strenge toelatingseisen en zal dus continu geëvalueerd moeten worden of de toelatingseisen dekkend zijn voor een goede inschatting van risico’s van nanomaterialen in deze toepassing.

Voor *consumenten* is het lastig om goede aanknopingspunten voor reductie van mogelijke risico’s te vinden. Het is onvoldoende bekend in welke producten nanomaterialen aanwezig zijn. Bovendien zijn inschattingen van blootstelling met meer onzekerheden omgeven omdat evenals voor chemische stoffen in niet-nanovorm voor veel producten geen informatie over de verschijningsvorm van de stof in een product aanwezig is. Bovendien wordt blootstelling door gebruik van de producten bepaald en juist dat gebruik is moeilijk in kaart te brengen. Daarnaast hoeven minder toxicologische gegevens te worden gegenereerd dan bijvoorbeeld voor geneesmiddelen. Er is echter wel onderscheid te maken tussen non-food en voedingsproducten. Voor sommige stoffen die in voedingsproducten worden toegepast (zoals voedingsadditieven) zijn stringenter eisen dan voor stoffen die in non-food producten worden toegepast. Stoffen in nanovorm vallen in principe ook onder REACH. REACH biedt waarschijnlijk aanknopingspunten om meer informatie over de nanovorm van chemische stoffen te verzamelen. Daarnaast kunnen aanscherping van wet- en/of regelgeving dan wel informatieverstrekking aan de consument een aanknopingspunt zijn. Zo is in Frankrijk een wet in voorbereiding die gericht is op labelling van producten die nanomaterialen bevatten.

Voor *milieu* liggen de belangrijkste aanknopingspunten bij de bron, zoals het beperken van emissies.

De Tabellen B6.1 en B6.2 in Bijlage 6 geven een meer gedetailleerd overzicht van aspecten die bij de blootstelling aan nanomaterialen in overweging genomen moeten/kunnen worden.

Tabel 9.1 Mogelijke aangrijpingspunten voor beheersmaatregelen met betrekking tot toelating en gebruik van nanomaterialen voor blootstelling van werknemers, de algemene bevolking en milieu.

Risicosituatie	Toelating	Gebruik	Conclusie
1 (werknemers: onderzoekers, werknemers in productie, verwerking en professionele toepassers)	<p>Onderzoekers en werknemers in de productie en verwerking</p> <ul style="list-style-type: none"> Diverse arbomaatregelen om voorkomen / concentratie van een stof in medium (/ werkomgeving) te beperken <p>Professioneel toegepaste producten</p> <ul style="list-style-type: none"> Beperkte invloed op voorkomen van stoffen Controle mogelijk via wet- en regelgeving? Risico-onderzoek voor specifieke toepassingen? 	<p>Diverse arbomaatregelen om duur en frequentie van contact met nanomaterialen te beperken</p>	<p>Diverse arbomaatregelen mogelijk om de feitelijke dosis / uitwendige blootstelling te beperken (middelvoorschriften)</p>
2 (alg. bevolking)	<p>Medische toepassingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> strenge toelatingsprocedures en verplicht risicomangement (voor medische technologie). Beschikbaarheid is veelal gecontroleerd (middelen niet vrij verkrijgbaar). Afweging van toepassing op basis van uitvoerig onderzoek naar risico's <p>Levensmiddelen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Toepassing meer dan bij consumptieproducten gebaseerd op inschatting risico's Novel Food richtlijn is mogelijk van toepassing: toelatingseisen Sommige, maar niet alle producten met nanodeeltjes worden gecontroleerd 	<ul style="list-style-type: none"> Veilige toepassing van product op basis van kennis en kunde arts / specialist 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis in geneesmiddel zelf is gecontroleerd Gecontroleerde dosering onder toezicht van arts / specialist Dosering op basis van onderzoek naar risico's
3 (via milieu)	<p>Consumentenproducten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Beperkte invloed op voorkomen van stoffen Controle mogelijk via wet- en regelgeving? Risico-onderzoek voor specifieke toepassingen? <ul style="list-style-type: none"> Emissie naar het milieu is bij bron aan te pakken, met name in productiestadium Mogelijkheden wet- en regelgeving? 	<ul style="list-style-type: none"> Beperkte invloed op gebruik van levensmiddelen mogelijk Labelling Informatieverstreking consument 	<ul style="list-style-type: none"> Beperkte mogelijkheden om dosering levensmiddelen te beïnvloeden Informatieverstreking consument Aanscherping wetgeving

9.2 Signaleringen: wat is er al bekend?

- **Wet- en regelgeving:** een review door de Europese commissie laat zien dat de huidige wetgeving in principe de gezondheids-, milieu- en veiligheidsaspecten van nanotechnologie afdekt (EC, 2008). De documenten die de implementatie van de huidige regelgeving beschrijven moeten wel grondig geëvalueerd worden en waar nodig aangepast. Hiervoor ontbreekt nog essentiële kennis over de risico's van nanomaterialen.
- **Kennis over risico's:** alhoewel veel essentiële kennis dus ontbreekt, zijn er wel veel data uit fijnstofonderzoek en medische toepassingen. Ondanks de beperkingen dat het hier voor fijnstof alleen deeltjestoxicologie na inhalatoire toepassing betreft, en dat kennis uit de medische hoek (vooral op methodologisch vlak) niet gedeeld wordt, is er dus wel een kennisbasis. Die kennisbasis wordt mede gevormd en vergroot door onderzoek dat op diverse fronten gestart is. Zo zijn er naast nationale initiatieven ook internationale projecten bijvoorbeeld in EU en OESO kaders.
- **Risicobeoordelingskaders:** met het beoordelen van chemische stoffen niet in nanovorm is de afgelopen decennia ervaring opgedaan die als uitgangspunt kan dienen voor de beoordeling van nanomaterialen. Daartoe dient de invulling van die kaders, zoals bijvoorbeeld de gebruikelijke toxicologische onderzoeksmethoden, kritisch geëvalueerd te worden op toepasbaarheid voor nanomaterialen. Ook hiervoor is meer kennis nodig.
- **Bewustzijn en samenwerking:** Er lijkt meer bewustzijn te zijn ontstaan dat risico's van nanotechnologie de aandacht verdienen van de diverse stakeholders. Samenwerking en dialoog tussen verschillende stakeholders en wetenschappelijke disciplines begint op gang te komen.

In essentie lijkt er een goede basis te liggen om inzicht te krijgen in de risico's van nanomaterialen voor mens en milieu. Er is een positieve houding ten opzichte van het genereren van kennis waarbij de wet- en regelgevende kaders een eerste houvast bieden. Echter wanneer het op daadwerkelijke invulling en uitvoering aan komt zijn er nog een aantal hiaten aan te wijzen die hieronder beschreven worden.

9.3 Signaleringen: welke witte plekken zijn er?

Er bestaat nog een groot aantal hiaten in de kennis die nodig is om risico's van blootstelling aan nanodeeltjes voor mens en milieu in te kunnen schatten op een niveau vergelijkbaar aan dat voor chemische stoffen niet in nanovorm.

Het onderzoek is bijzonder omvangrijk en gecompliceerd. Hiervoor zijn onder meer de volgende redenen aan te geven:

- De risico's van een nanodeeltje kunnen niet zonder meer worden afgeleid uit het risicoprofiel van stoffen niet in nanovorm of van dat van andere nanodeeltjes. Behalve de chemische samenstelling zijn ook karakteristieken zoals vorm, oppervlak en grootte van belang.
- Er kunnen van één chemische stof zeer veel verschillende groottes en vormen van nanodeeltjes bestaan, elk met unieke eigenschappen en specifieke risico's. Vooralsnog moeten van iedere vorm van een nanomateriaal de risico's apart beoordeeld worden.
- Voor chemische stoffen niet in nanovorm kan vaak worden teruggevallen op een '*body of knowledge*'. Op grond van fysisch-chemische eigenschappen van stoffen kunnen het gedrag en de toxiciteit (min of meer) worden voorspeld voor stoffen met vergelijkbare eigenschappen. Deze '*body of knowledge*' is voor nanomaterialen (inclusief nanodeeltjes) nog niet aanwezig.

- Idealiter zou voor toxicologisch onderzoek voor ieder nanodeeltje (dus voor elke deeltjesgrootte, elke vorm, et cetera) de complete serie onderzoeken (inclusief dierproeven) doorlopen moeten worden. Dat komt omdat het nog niet duidelijk is welke criteria essentieel zijn om nanodeeltjes te karakteriseren en de dosis weer te geven. Dergelijk onderzoek vindt nu alleen plaats bij zeer specifieke toepassingen (bijvoorbeeld geneesmiddelen) en voor (inter)nationale onderzoeksprogramma's.
- Behalve de ethische en economische nadelen van dergelijk uitgebreid toxicologisch onderzoek is het in een bepaalde mate onzeker of de gebruikelijke testmethoden toepasbaar zijn voor nanodeeltjes.

Signaleringen betreffende blootstelling, toxicologie en uiteindelijke risico's zijn per toepassingsgebied te vinden in de hoofdstukken 4 tot en met 8. Hieronder staan de belangrijkste signaleringen samengevat.

9.3.1 Gebrek aan informatie over blootstelling

Wanneer specifiekere wordt gekeken naar ontbrekende kennis, valt als eerste op dat de mate waarin nanomaterialen worden toegepast nog onvoldoende in kaart is gebracht. De meeste aandacht gaat uit naar mogelijke blootstelling van werknemers die professioneel met nanomaterialen werken. Het is echter ook onvoldoende bekend in welke mate consumenten en milieu aan nanomaterialen worden blootgesteld. Het ontbreken van voldoende gevalideerde en geaccepteerde methoden om nanomaterialen goed te kunnen meten en karakteriseren in verschillende media speelt hierbij een belangrijke rol. Daardoor kan er veelal nauwelijks worden bepaald of (en in welke vorm) nanomateriaal zich al in het milieu, in het menselijk lichaam, maar ook bijvoorbeeld in voedsel bevindt.

Voor arbeidssituaties is het al wel mogelijk om 'goede praktijken', zoals het dragen van beschermende kleding, voor werkomstandigheden te benoemen. Wel zijn er kennisleemten over de effectiviteit van die maatregelen. Voor het milieu en de consument zijn echter amper aanknopingspunten voor beschermende maatregelen voor het omgaan met nanomateriaal bevattende producten.

9.3.2 Gebrek aan informatie over mogelijke toxiciteit

Behalve een gebrek aan informatie over blootstelling is er een gebrek aan informatie over de mogelijke toxiciteit van nanomaterialen voor mens en milieu. Hierdoor is het niet mogelijk om tot een kwantitatieve risicobeoordeling te komen. Een dergelijke beoordeling is noodzakelijk om limietwaarden te onderbouwen en om risico's voor mens en milieu bij overschrijding van deze limietwaarden in te schatten. De informatie die ontbreekt is basaal van aard. Zo is er nog geen beeld van welke maat een dosis nanomaterialen het best beschrijft. Voor chemische stoffen niet in nanovorm wordt een dosis op basis van gewicht (bijvoorbeeld gram) gedefinieerd. Voor nanomaterialen lijkt dat evenwel geen goede maat om de relatie tussen dosis en effecten te beschrijven. Dit gebrek aan zogenoemde dosimetrie vormt daarom zowel voor normstelling als voor normoverschrijding een belangrijk hiaat. Het gebrek aan gegevens over daadwerkelijke blootstelling aan en toxiciteit van nanomateriaal verhindert tevens een kwalitatieve of relatieve risicoschatting (zoals een ruwe indeling van nanomaterialen in verschillende gevaarsklassen).

9.3.3 Milieurisico's moeilijk in te schatten

Door de snelle opkomst van nanotechnologie is onderzoek naar de risico's ervan voor het milieu nog in een beginfase. Hierdoor is zelfs nog geen basale inschatting te maken van deze risico's. Aangezien nanodeeltjes in een steeds groter wordend aantal toepassingen worden gebruikt, is de verwachting dat de uitstoot naar het milieu toeneemt. Daarom is de noodzaak hoog om de gehele levenscyclus van

producten (van productie- tot afvalfase) in kaart te brengen. Daartoe ontbreekt echter voldoende informatie op vele vlakken (wat is de blootstelling en uitstoot tijdens de productie, welke deeltjes zitten in welke producten, hoe wordt omgegaan met afval, et cetera). En als nanodeeltjes eenmaal in het milieu zijn terechtgekomen, is nog weinig bekend over hun gedrag. Dit maakt het moeilijk geschikte testsystemen op te zetten om mogelijke effecten op ecosystemen te meten.

Zoals ook de Europese Commissie heeft geconcludeerd, vormt de huidige wet- en regelgeving een goede basis om de veiligheid van blootstelling aan nanomaterialen voor mens en milieu te garanderen. De invulling ervan vertoont evenwel nog hiaten, bijvoorbeeld voor handhaving. Nanotechnologie wordt vaak onder convergerende technologieën geplaatst waar het samen met biotechnologie, informatietechnologie en cognitieve wetenschappen (NBIC) tot nieuwe toepassingen leidt. Deze convergentie leidt ertoe dat toepassingen tussen regelgevingen/regelgevende kaders in kunnen vallen. Zoals voor medische toepassingen is gesignaleerd, is het niet altijd duidelijk of een product als een geneesmiddel dan wel als een medisch hulpmiddel moet worden gezien.

9.4 Conclusies

Achter de term ‘risico’s van nanotechnologie voor mens en milieu’ gaat een omvangrijk onderzoeksterrein schuil. Het is belangrijk om in gedachten te houden dat dé risico’s van nanotechnologie niet bestaan. De risico’s zijn afhankelijk van het type nanomateriaal (vorm, grootte, et cetera), de wijze van toepassen en blootstellen, het toepassingsgebied, et cetera. Er moet dan ook steeds gesproken worden van (potentiële) risico’s van bepaalde typen nanomaterialen in specifieke situaties en toepassingen.

Onderzoek en discussies over de (potentiële) risico’s van nanotechnologieën voor mens en milieu gaan nu alleen nog over eerste generatie nanomaterialen, zo ook in dit rapport. Daarbij gaat de aandacht terecht uit naar gefabriceerde, vrije, onafbreekbare en onoplosbare nanodeeltjes. Er is nog veel onbekend over de risico’s van deze deeltjes. Om daar meer over te weten komen, ligt een goed vertrekpunt in de manier waarop chemische stoffen in niet-nanovorm worden beoordeeld.

Kernbegrippen voor de komende jaren moeten zijn:

- Kennis vergroten en uitwisselen
- Oplossingsrichtingen en risicomanagement
- Keuzes maken
- Onderzoek & Ontwikkeling
- Samenwerken

9.4.1 Kennis vergroten en uitwisselen

Momenteel gaat internationaal veel aandacht uit naar het opstellen van onderzoeksagenda’s. Het is daarnaast ook groot belang om infrastructuren aan te leggen en te onderhouden die kennisuitwisseling tussen stakeholders, toepassingsdomeinen en verschillende wetenschappelijke disciplines bevorderen.

Algemene concepten over bijvoorbeeld de relatie tussen deeltjeskarakteristieken en opname in het lichaam zijn voorlopig nog moeilijk af te leiden. Dat komt omdat naar verwachting in de komende jaren per toepassingsgebied relatief weinig onderzoeksgegevens worden gegenereerd. Het is daarom noodzakelijk om kennis en ervaringen uit verschillende toepassingsgebieden te integreren om tenminste op middellange termijn (vijf à tien jaar) tot dergelijke concepten te komen. Kennis over medische toepassingen is relatief diepgravend en biedt daardoor met name vanuit methodologisch oogpunt goede aanknopingspunten voor andere toepassingsgebieden.

De ontwikkeling van veilige toepassingen kan worden bevorderd door tijdens de ontwikkelfase aandacht te hebben voor risicoboordeling en risicomanagement. Daartoe moeten onderzoekers die nanotechnologieproducten ontwikkelen leren van onderzoekers die de toxicologie van vrije onoplosbare deeltjes bestuderen. En vice versa.

Er ontbreekt niet alleen kennis en informatie, ook schort het aan de uitwisseling ervan. Wereldwijd bestaat consensus dat bovenstaande problematiek interdisciplinaire samenwerking en afstemming vereist om dubbeling van onderzoek te voorkomen. Nederland onderschrijft deze conclusie in de kabinetsvisie over nanotechnologie. Op dit moment is onderzoek naar risico's binnen Nederland nog onvoldoende georganiseerd, mede omdat door de overheid hiervoor geen overkoepelende acties zijn uitgezet.

9.4.2 Oplossingsrichtingen en risicomanagement

Analyse over doelgroepen en toepassingen heen laat een aantal oplossingsrichtingen zien die risico voor mens en milieu kunnen minimaliseren. *Werknemers en professionele toepassers* van nanodeeltjes kunnen lering trekken uit 'goede praktijken'. Enige urgentie in de ontwikkeling van dergelijke praktijken is daarom van belang. Voor *patiënten* moeten de (bestaande) strenge toelatingseisen van medicijnen continu op hun actualiteit geëvalueerd worden. Er zijn minder aanknopingspunten beschikbaar om *consumenten* zo min mogelijk aan nanomaterialen in voedingsmiddelen en consumentenproducten bloot te stellen. Aanscherping van wetgeving dan wel informatieverstrekking aan de consument lijken hiervoor de beste opties. In Bijlage 6 worden achtergronden gegeven bij deze aanknopingspunten.

Voor het *milieu* is het meest voor de hand liggende aanknopingspunt het beperken van emissies. Nanodeeltjes worden in sterk toenemende hoeveelheden toegepast, in een steeds groter wordend aantal toepassingen. Te verwachten valt dat parallel aan deze ontwikkelingen ook de emissies naar het milieu zullen toenemen en daarmee logischerwijs ook de effecten op ecosystemen. Onderzoek naar gedrag in en eventuele effecten op het milieu verdienen daarom aandacht.

9.4.3 Keuzes maken

Het ontbreekt nog aan veel basiskennis om tot goede kwantitatieve risico-inschattingen te komen. De onderzoeksvragen zijn talrijk en methodologisch van aard. Een goede nationale en internationale afstemming van onderzoek kan helpen om deze kennishiaten in te vullen. Het is wenselijk als een visie ontwikkeld wordt op basis waarvan Nederland kan bijdragen aan risico-onderzoek. Nationale en internationale overheden zullen hierin prioriteiten moeten stellen.

9.4.4 Onderzoek & Ontwikkeling

Zowel innovatief onderzoek als toegepast onderzoek voor productontwikkeling zullen nodig zijn om tot optimale testmethoden te komen.

Onderzoek naar risico's zou in eerste instantie gericht moeten zijn op onderzoek dat een significante bijdrage levert aan een betrouwbare risicoboordeling. Vanuit dat perspectief is het belangrijk om als eerste aan te tonen dat nanomateriaal daadwerkelijk in die vorm in het lichaam wordt opgenomen. Als dat het geval is, moet volledig toxicologisch onderzoek worden gedaan. Indien het nanomateriaal voor opname vervalt tot de chemische stof niet in nanovorm, kan mogelijk gebruik worden gemaakt van bestaande toxicologische gegevens.

Het verdient aanbeveling om het risico-onderzoek op nanotechnologiegebied in de toekomst proactiever vorm te geven, vooral met het oog op de risico's van volgende generaties nanotechnologieën. Dit behelst een omslag van reactief naar anticiperend risico-onderzoek.

9.4.5 Samenwerken

Bij de inschatting van risico's van nanotechnologie zijn op hoofdlijnen drie actorengroepen te onderscheiden, namelijk wet- en regelgevende kaders, wetenschap en bedrijfsleven. Deze drie groepen dienen van elkaars vraagstellingen op de hoogte te zijn. Zo kunnen zij een prioritering aanbrengen in activiteiten om kennisiaten zo snel en efficiënt mogelijk in te vullen.

Ook het verbinden van onderzoek naar nanotoepassingen en de risico's daarvan in verschillende domeinen biedt perspectief: de unieke eigenschappen van nanodeeltjes die voor toepassingen interessant zijn, kunnen ook relevant zijn om risico's in kaart te brengen. Wat in het ene domein als een kans wordt gezien (bijvoorbeeld geneesmiddelen over de bloed-hersenbarrière brengen) wordt in een ander domein juist als een risico gezien (bijvoorbeeld nanodeeltjes die onbedoeld in de hersenen terecht komen).

Gezien de voordelen die nanotechnologieën aan de samenleving kunnen bieden, doen de diverse belanghebbenden er goed aan hetzelfde uitgangspunt te onderschrijven: *implementatie van nanotechnologieën in de samenleving verdient een kans, op voorwaarde dat de veiligheid voor mens en milieu is gewaarborgd.*

Referenties

Aguar en Nicolas 2008: EU nanotechnology R&D in the field of health and environmental impact of nanoparticles – Unit G4 Nano and Converging Sciences and Technologies. European Commission, Research DG. Version Version: 28 January 08. Beschikbaar op: <ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nanotechnology/docs/final-version.pdf> [benaderd: juli 2008].

Araujo JA, Barajas B, Kleinman M, Wang X, Bennett BJ, Gong KW, Navab M, Harkema J, Sioutas C, Lusis AJ, Nel AE. 2008. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ Res*, 102, 589-596.

Ballou B, Lagerholm BC, Ernst LA, Bruchez MP, Waggoner AS. 2004. Noninvasive imaging of quantum dots in mice. *Bioconjug Chem* 15, 79-86.

Baroli B, Ennas MG, Loffredo F, Isola M, Pinna R, López-Quintela MA. 2007. Penetration of metallic nanoparticles in human full-thickness skin. *J Invest Dermatol.* 127, 1701-1712.

Baun A, Hartmann NB, Grieger K, Kusk KO. 2008. Ecotoxicity of engineered nanoparticles to aquatic invertebrates: a brief review and recommendations for future toxicity testing. *Ecotoxicology* 17, 387-395.

Borm PJA, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, Schins R, Stone V, Kreyling W, Lademann J, Krutmann J, Warheit D, Oberdörster E. 2006. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. *Particle and Fibre Toxicology*, 3, 11.

Borm P, Klaessig FC, Landry TD, Moudgil B, Pauluhn J, Thoma K, Trottier R, Wood S. 2006. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part V: The role of dissolution in biological fate and effects on nanoscale materials. *Tox Sc.*, 90, 23-32.

Borm P, Houba R, Linker F. Omgaan met nanodeeltjes op de werkvloer. Rapport Hogeschool Zuyd, submitted.

Bouwmeester H, Dekkers S, Noordam M, Hagens W, Bulder A, De Heer C, Ten Voorde S, Wijnhoven S, Sips AJ. 2007. Health impact of nanotechnologies in food production. RIKILT/RIVM rapport 2007.014.

Brouwer D, Hertsenberg S, Moehlmann C, Berges M, Wake D, Mark D. 2007. Exploring the feasibility to use a structured observational method to assess dermal exposure to engineered nanoparticles (ENPs): Results from NANOSH pilot studies. poster EuroNanOSH December 2007.

Brouwer DH, Gijsbers JHG, Lurvink MWM. 2004. Personal exposure to ultrafine particles in the workplace. Exploring sampling techniques and strategies. *Ann. of Occup. Hyg.*, 48, 439-453.

Brown JS, Zeman KL, Bennett WD. 2002. Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 1240-1247.

BSI, British Standards Institute. 2007. Nanotechnologies - Part 2: Guide to Safe Handling and Disposal of Free Engineered Manufactured Nanomaterials. Report PD6699-2:2007. Beschikbaar op:

<http://www.nanolawreport.com/2008/02/articles/bsi-british-standards-issues-nanomaterials-handling-document/> [benaderd: juli 2008].

Campbell A, Oldham M, Becaria A, Bondy SC, Meacher D, Sioutas C, Misra C, Mendez LB, Kleinman M. 2005. Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicology*, 26, 133-140.

Chen Z, Meng H, Xing G, Chen C, Zhao Y, Jia G, Wang T, Yuan H, Ye C, Zhao F, Chai Z, Zhu C, Fang X, Ma B, Wan L. 2006. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo. *Toxicol Lett.* 163, 109-120.

Coyle P, Philcox JC, Carey LC, Rofe AM. 2002. Metallothionein: the multipurpose protein. *Cell Mol Life Sci.*, 59, 627-647.

Crane M, Handy R, Garrod J. 2007. An assessment of regulatory testing strategies and methods for characterizing the ecotoxicological hazards of nanomaterials. Report for Defra. Department for Environment, Food and Rural Affairs. Rapportnummer CB01097.

Cruts B, Van Etten L, Tornqvist H, Blomberg A, Sandstrom T, Mills NL, Borm PJ. 2008. Exposure to diesel exhaust induces changes in EEG in human volunteers. *Part Fibre Toxicol.*, 11, 4.

Danish EPA. 2007. Survey of nanotechnological consumer products. Stuer-Lauridsen F, Kamper A, Borling P, Gitte I, Petersen, Foss Hansen S, Baun A (DHI Water and Environment; Institute of Environment and Resources of the Technical University of Denmark). Survey of Chemical Substances in Consumer Products. No. 81.

DEFRA. 2007. Characterising the potential risks posed by engineered nanoparticles. A second UK Government research report. Department for Environment, Food and Rural Affairs on behalf of the Department for Business, Enterprise and Regulatory Reform, the Department for Innovation, Universities and Skills, the Department for Work and Pensions and the Department of Health, 100 pp.

De Jong WH, Roszek B, Geertsma RE. 2005. Nanotechnologie in medische toepassingen: mogelijke gezondheidsrisico's. RIVM rapport 265001002.

De Jong WH, Borm PJA. 2008. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int. J. Nanomed*, 3, 133-149.

De Jong WH, Hagens WI, Krystek P, Burger M C, Sips AJ, Geertsma RE. 2008. Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration. *Biomaterials*, 29, 1912-1919.

Dekkers S, De Heer C, De Jong WH, Kampers, FWH, Sips AJAM, Van Engelen JGM. 2006. Nanomaterials in consumer products. RIVM/WUR rapport 2007.014.

Dekkers S, De Jong WH, De Winter R, Prud'homme De Lodder LCH, Sips AJAM. 2007. Inventory of consumer products containing Nanomaterials. RIVM/SIR Adviesrapport 11124.

Desai MP, Labhassetwar V, Amidon GL, Levy RJ. 1996. Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: effect of particle size. *Pharm Res* 13, 1838-1845.

Dissemination Workshop NANOTRANSPORT, Brussels 16 April, 2008. Beschikbaar op: <http://research.dnv.com/nanotransport/> [benaderd: juli 2008].

EC, Europese commissie. 2005. Nanosciences and Nanotechnologies: An action plan for Europe 2005-2009. COM(2005)243final. Beschikbaar op: http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/nano_action_plan2005_en.pdf [benaderd: juli 2008].

EC, Europese Commissie. 2007. Nanosciences and Nanotechnologies: An action plan for Europe 2005-2009. First Implementation Report 2005-2007. Rapportnummer COM(2007)505final. Beschikbaar op: http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/comm_2007_0505_en.pdf [benaderd: juli 2008].

EC, Europese Commissie. 2007. Commission recommendation of 07/02/2008 on a code of conduct for responsible nanosciences and nanotechnologies research. Rapportnummer C(2008)424. Beschikbaar op: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nanotechnology/docs/nanocode-recommendation-pe0894c08424_en.pdf [benaderd: juli 2008].

EC, Europese Commissie, 2008. Towards a code of conduct for responsible nanosciences and nanotechnologies research. Consultation Paper. Beschikbaar op: http://ec.europa.eu/research/consultations/pdf/nano-consultation_en.pdf [benaderd: juli 2008]

EC, Europese Commissie, 2008. Nanotechnology: R&D in the field of health and environmental impact of nanoparticles. Beschikbaar op: <http://cordis.europa.eu/nanotechnology> [benaderd: juli 2008].

EC, Europese Commissie, 2008. Regulatory aspects of Nanomaterials. Rapportnummer COM(2008)366final. Beschikbaar op: http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/comm_2008_0366_en.pdf [benaderd: juli 2008].

Elder A, Oberdörster G. 2006. Translocation and effects of ultrafine particles outside of the lung. Clin Occup Environ Med., 5, 785-796.

Electronics.ca Research Network (2005). Global value of the nanotechnology inputs used to produce consumer products to reach \$10.5 Billion by 2010 (Electronics.ca Research Network, 04/18/2005). Beschikbaar op: <http://www.electronics.ca/presscenter/articles/89/1/Global-Value-of-the-Nanotechnology-Inputs-Used-to-Produce-Consumer-Products-to-Reach-105-Billion-by-2010/Page1.html> [benaderd: februari 2007].

ETC Group. 2004. Down on the farm. The impact of nanoscale technologies on food and agriculture. Beschikbaar op: http://www.etcgroup.org/en/materials/publications.html?pub_id=80 [benaderd: juli 2008].

Fabian E, Landsiedel R, Ma-Hock L, Wiench K, Wohlleben W, van Ravenzwaay B. 2008. Tissue distribution and toxicity of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles in rats. Arch Toxicol, 82, 151-157.

Frampton MW. 2007. Does inhalation of ultrafine particles cause pulmonary vascular effects in humans? Inhal Toxicol, 19 Suppl 1, 75-79.

Furumoto K, Ogawara K, Yoshida M, Takakura Y, Hashida M, Higaki K, Kimura T. 2001. Biliary excretion of polystyrene microspheres depends on the type of receptor-mediated uptake in rat liver. Biochim Biophys Acta, 1526, 221-226.

Gamer AO, Leibold E, Van Ravenzwaay B. 2006. The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol In Vitro*, 20, 301-307.

Gaskell G, Allansdottir A, Allum N, Corchero C, Fischler C, Hampel J, Jackson J, Kronberger N, Mejlgaard N, Revuelta G, Schreiner C, Stares S, Torgersen H, Wagner W. 2006. Europeans and Biotechnology in 2005: Patterns and Trends- Eurobarometer 64.3: A report to the European Commission's Directorate-General for Research. Beschikbaar op http://ec.europa.eu/research/press/2006/pdf/pr1906_eb_64_3_final_report-may2006_en.pdf [benaderd juli 2008].

Gatti AM en Rivasi F. 2002. Biocompatibility of micro- and nanoparticles. Part I: in liver and kidney. *Biomaterials* 23, 2381-2387.

Gatti AM. 2004. Biocompatibility of micro- and nano-particles in the colon. Part II. *Biomaterials*, 25, 385-392.

Gatti AM, Montanari S, Monari E, Gambarelli A, Capitani F, Parisini B. 2004. Detection of micro- and nano-sized biocompatible particles in the blood. *J Mater Sci Mater Med*, 15, 469-472.

Geertsma RE. 2007. Nanotechnology and medical technology: risk management and regulatory consequences (presentatie congres 'Investing in Medical Nanotechnologies II', 28-29 November – Royal College of Surgeons, London.)

Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Schurch S, Kreyling W, Schulz H, Semmler M, Im Hof V, Heyder J, Gehr P. 2005. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect*, 113, 1555-1560.

Gezondheidsraad 2006: betekenis van nanotechnologie voor de gezondheid. Den Haag, Gezondheidsraad, publicatie nr. 2006/06E.

Hagens WI, Oomen AG, De Jong WH, Cassee FR, Sips AJ. 2007. What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body? *Regul Toxicol Pharmacol* 49, 217-229.

Handy RD, Owen R, Valsami-Jones E. 2008. The ecotoxicology of nanoparticles and nanomaterials: current status, knowledge gaps, challenges, and future needs. *Ecotoxicology* 17, 315-325.

Hardman R. 2006. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. *Environ Health Perspect*, 114, 165-172.

Hillyer JF, Albrecht RM. 2001. Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles. *J Pharm Sci* 90, 1927-1936.

Höhr D, Steinfartz Y, Schins RPF, Knaapen AM, Martra G, Fubini B, Borm PJA. 2002. The surface area rather than the surface coating determines the acute inflammatory response after instillation of fine and ultrafine TiO₂ in the rat. *Int J Hyg Environ Health* 205, 239-244.

HSE, Health and Safety Executive. 2002. Control of substances hazardous to health. The Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002 (as amended). Approved Code of Practice and guidance L5 (Fifth edition) HSE Books 2005 ISBN 0 7176 2981 3.

HSE, Health and Safety Executive. 2004. Nanoparticles: An occupational hygiene review. Rapportnummer RR274. Beschikbaar op: <http://www.hse.gov.uk/research/rrhtm/rr274.htm> [benaderd: juli 2008].

ICCA. 2007. Responsible Care Status Report 2007. International Council of Chemical Associations. Responsible Care Leadership Group. Beschikbaar op: <http://www.icca-chem.org/pdf/RCREPORT17-12.pdf> [benaderd: juli 2008]

ICCA, International Council of Chemical Associations. 2007. Responsible Care. Beschikbaar op: <http://www.icca-chem.org/pdf/RCREPORT17-12.pdf> [benaderd: juli 2008]

ICON, International Council On Nanotechnology. 2006. Phase One Report: Current Knowledge and Practices Regarding Environmental Health and Safety in the Nanotechnology Workplace, Beschikbaar op: http://cohesion.rice.edu/CentersAndInst/ICON/emplibrary/Phase%20I%20Report_UCSB_ICON%20Final.pdf [benaderd: juli 2008]

IRGC, International Risk Governance Council. 2006. White paper on Nanotechnology risk governance. Beschikbaar op: http://www.irgc.org/IMG/pdf/IRGC_white_paper_2_PDF_final_version-2.pdf [benaderd: juli 2008]

IRSST, Institut de recherche Robert-Sauvé en Santé en Sécurité du Travail. 2006. Nanoparticles: Actual Knowledge About Occupational Health and Safety Risks and Prevention Measures.

ISO/TC229, International Organization for Standardization (ISO) Technical Committee (TC) 229, 2007. Nanotechnologies 2007: Draft business plan of TC229, ISO/TC 229 N 230.

ISO/TC 229 WG3 PG1. 2006. Technical Report, Health and Safety practices. *In preparation*

ISO/TR. 2007. Workplace atmospheres-Ultrafine, nanoparticle and nano-structured aerosols-Inhalation exposure characterization and assessment. Rapportnummer PD/ISO/TR 27628: 2007.

Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT. 1990. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *J Pharm Pharmacol*, 42, 821-826.

Joseph T, Morrison M. 2006. Nanotechnology in Agriculture and Food. Nanoforum Report. Beschikbaar op: http://www.nanoforum.org/nf06~modul~showmore~folder~99999~scid~377~.html?action=longview_publication& [benaderd: juli 2008].

Kabinet 2006: Kabinetsvisie nanotechnologieën: van klein naar groots, november 2006

Keller T. 2007. Nanotechnology: cutting through the hype - a realistic business case for Pharma (presentatie congres Investing in Medical Nanotechnologies II', 28-29 November – Royal College of Surgeons, London.)

Kiss B, Bíró T, Czifra G, Tóth BI, Kertész Z, Szikszai Z, Kiss AZ, Juhász I, Zouboulis CC, Hunyadi J. 2008. Investigation of micronized titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular functions of human skin-derived cells. *Exp Dermatol*. 2008 Feb 27. [Epub ahead of print]

- Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schulz H, Oberdorster G, Ziesenis A. 2002. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health*, A 65, (20), 1513-1530.
- Lam CW, James JT, McCluskey R, Hunter RL. 2004. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Tox Sciences*, 77, 126-134.
- Lee HJ, Yeo SY, Jeong SH. 2003. Antibacterial effect of nanosized silver colloidal solution on textile fabrics. *Journal of Materials Science*, 38, 2199-2204.
- Lomer MC, Thompson RP, Powell JJ. 2002. Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease. *Proc Nutr Soc* 61, (1), 123-130.
- Maynard AD, Michelson E. 2005. The nanotechnology consumer products inventory. Woodrow Wilson International Center for Scholars. Beschikbaar op: <http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/> [benaderd: juli 2008].
- Maynard AD, Aitken RJ, Butz T, Colvin V, Donaldson K, Oberdörster G, Philbert MA, Ryan J, Seaton A, Stone V, Tinkle SS, Tran L, Walker NJ, Warheit DB. 2006. Safe handling of nanotechnology. *Nature*. 444, 267-269.
- Mills NL, Amin N, Robinson SD, Anand A, Davies J, Patel D, de la Fuente JM, Cassee FR, Boon NA, Macnee W, Millar AM, Donaldson K, Newby DE. 2006. Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *Am J Respir Crit Care Med*, 173, 426-31.
- Mills NL, Amin N, Robinson SD, Anand A, Davies J, Patel D, de la Fuente JM, Cassee FR, Boon NA, Macnee W, Millar AM, Donaldson K, Newby DE. 2005. Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *Am J Respir Crit Care Med.*, 173, 426-431. Epub 2005 Dec 9.
- Mills NL, Törnqvist H, Robinson SD, Gonzalez MC, Söderberg S, Sandström T, Blomberg A, Newby DE, Donaldson K. 2007. Air pollution and atherothrombosis. *Inhal Toxicol.*, 19, Suppl 1, 81-89.
- N&ET Working Group 2007: Report on Nanotechnology to the medical devices expert group. Findings and recommendations. Beschikbaar op: http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/net/net_en.htm [benaderd: juli 2008].
- NanoNed Annual Report 2007, published March 2008. Nanotechnology Network in the Netherlands. ISBN 978-90-73461-52-9. Beschikbaar op: http://www.nanoned.nl/NR/rdonlyres/CB060120-F42A-48E0-A23B-57D135F1A662/0/NanoNed_JV07LOWRES100.pdf [benaderd: juli 2008].
- Nanosafe. Bissel A, Bouillard J, Crossley A, Dien J-M, Dobson P, Klepping T, Vignes A, Wehrli V, Wong K. 2008. Safety parameter characterization techniques for nanoparticles; dissemination report DR 152-200802-2. Beschikbaar op: www.nanosafe.org [benaderd: juli 2008].
- Nanosafe. Golanski L, Guiot A, Tardif F. 2008. Efficiency of fibrous filter and personal protective equipments against nanoaerosols. Dissemination report DR-325/326-200801-1 Beschikbaar op: www.nanosafe.org [benaderd: juli 2008].
- Nanosafe Newsletter Issue 2; beschikbaar op www.nanosafe.org, [benaderd juli 2008]

Nasterlack M, Zober A, Oberlinner C. 2008. Considerations on occupational medical surveillance in employees handling nanoparticles. *Int Arch Occup Environ Health*, 81, 721-726.

Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nemery B. 2002. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation*, 105, 411-414.

Nemmar A, Hamoir J, Nemery B, Gustin P. 2005. Evaluation of particle translocation across the alveolo-capillary barrier in isolated perfused rabbit lung model. *Toxicology*, 208, 105-113.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health. 2006. Approaches to safe nanotechnology. Beschikbaar op: http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/safenano/pdfs/approaches_to_safe_nanotechnology_28november2006_updated.pdf [benaderd: juli 2008].

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health. 2007. Interim Guidance for the medical screening of workers potentially exposed to engineered nanoparticles. Beschikbaar op: <http://www.cdc.gov/niosh/review/public/115/PDFs/DRAFTCIBExpEngNano.pdf> [benaderd: juli 2008].

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health. 2007. Progress Toward Safe Nanotechnology in the Workplace. Beschikbaar op: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2007-123/> [benaderd: juli 2008].

NNI 2008 – strategische researchagenda nanotechnologie (in voorbereiding, verschijningsdatum: eind 2008)

Nohynek GJ, Lademann J, Ribaud C, Roberts MS. 2007. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol*. 37, 251-277.

Oakdene Hollins, Policies, Social and Environmental Policy, Equal Opportunities Policy, Health and Safety Policy, Training and Induction Policy, 2007. Beschikbaar op: <http://www.oakdenehollins.co.uk/pdf/OHLPolicies.pdf> [benaderd juli 2008].

Oberdörster G, Finkelstein J, Ferin J, Godleski J, Chang LY, Gelein R, Johnston C, Crapo JD. 1996. Ultrafine particles as a potential environmental health hazard. Studies with model particles. *Chest*, 109, (3 Suppl), 68S-69S.

Oberdörster G, Finkelstein JN, Johnston C, Gelein R, Cox C, Baggs R, Elder A. 2000. Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice. *Res Rep Health Eff Inst.*, (96), 5, 74; disc. 75-86.

Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A, Kreyling W, Cox C. 2002. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health*, A 65, 1531-1543.

Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, Cox C. 2004. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol*, 16, 437-445.

Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. 2005. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect*, 113, 823-839.

Oberdörster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, Carter J, Karn B, Kreyling W, Lai D, Olin S, Monteiro-Riviere N, Warheit D, Yang H. 2005. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. Part *Fibre Toxicol*, 2, 8.

Oberdörster G, Elder A. 2007. Metal particles and extrapulmonary transport. Oberdörster and Elder respond. *Environ Health Perspect*, 115, A70-1.

Ogawara K, Yoshida M, Furumoto K, Takakura Y, Hashida M, Higaki K, Kimura T. 1999a. Uptake by hepatocytes and biliary excretion of intravenously administered polystyrene microspheres in rats. *J Drug Target*, 7, 213-221.

Ogawara K, Yoshida M, Higaki K, Kimura T, Shiraishi K, Nishikawa M, Takakura Y, Hashida M. 1999b. Hepatic uptake of polystyrene microspheres in rats: effect of particle size on intrahepatic distribution. *J Control Release*, 59, 15-22.

Owen R, Depledge MH. 2005. Nanotechnology and the environment: risks and rewards. *Marine Pollut Bull*, 50, 609-612.

Peters A, Veronesi B, Calderon-Garciduenas L, Gehr P, Chen LC, Geiser M, Reed W, Rothen-Rutishauser B, Schurch S, Schulz H. 2006. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update. Part *Fibre Toxicol*, 3, 13.

Peters K, Unger RE, Kirkpatrick CJ, Gatti AM, Monari E. 2004. Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. *J Mater Sci Mater Med*, 15, 321-325.

Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WAH, Seaton A, Stone V, Brown S, MacNee W, Donaldson K. 2008. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity display asbestos-like pathogenic behaviour in a pilot study. *Nat Nanotechnol.*, 3, 423-428.

Preining O. 1998. The physical nature of very, very small particles and its impact on their behaviour. *J Aerosol Sci*, 5, 481-495.

Prisma & partners, Minacned. 2006. Roadmap microsystem- & nanotechnology in food & nutrition. Beschikbaar op http://www.minacned.nl/nl/publicaties/roadmap_mnt_food_nutrition/eindrapportage_roadmap_juli_2006.pdf, [benaderd juli 2008].

Pui DYH, Qi C, Stanley N, Oberdörster G, Maynard A. 2008. Recirculating air filtration significantly reduces exposure to airborne nanoparticles. *Environ Health Persp*, 116, 863-866.

Purves J. 2008. Applications of Nanotechnology on Combination products (presentatie congres Drug Information Association (DIA) Euromeeting, 3-5 maart, Barcelona)

Rajagopalan P, Wudl F, Schinazi RF., Boudinot FD. 1996. Pharmacokinetics of a water-soluble fullerene in rats. *Antimicrob Agents Chemother*, 40, 2262-2265.

Responsible NanoCode. 2008. Update may 2008. Beschikbaar op: <http://www.responsiblenanocode.org/> [benaderd: juli 2008].

Revell PA, Al-Saffar N, Kobayashi A. 1997. Biological reaction to debris in relation to joint prostheses. Proc Inst Mech Eng, [H] 211, 187-197.

Roco MC. 2007: New frontiers for nanotechnology. Presentatie STW conferentie oktober 2007. Stichting voor de Technische Wetenschappen. Beschikbaar op: <http://www.stw-inschrijving.nl/DownloadPagina.aspx> [benaderd: juli 2008].

Roszek B, De Jong WH, Geertsma RE. 2005. Nanotechnology in medical applications: State-of-the-art in materials and devices. RIVM rapport 265001001.

Rouse JG, Yang J, Ryman-Rasmussen JP, Barron AR, Monteiro-Riviere NA. 2007. Effects of mechanical flexion on the penetration of fullerene amino acid-derivatized peptide nanoparticles through skin. Nano Lett 7, 155-160.

Royal Society of Japan. 2004. Report of second joint Science Council of Japan-Royal Society workshop on the potential health, environmental and societal impacts of nanotechnologies. Royal Society Policy Doc: 42/06.

Ryman-Rasmussen JP, Riviere JE, Monteiro-Riviere NA. 2006. Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties. Toxicol Sci, 91, 159-165.

SCCP. 2007. Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on safety of nanomaterials in cosmetic products. SCCP, 1147/07.

SCENIHR. 2005. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Opinion on The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies.

SCENIHR. 2007. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Opinion on the appropriateness of the risk assessment methodology in accordance with the technical guidance documents for new and existing substances for assessing the risks of nanomaterials

SCENIHR. 2008. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Opinion on the scientific aspects of the existing and proposed definitions relating to products of nanoscience and nanotechnologies

Schulz J, Hohenberg H, Pflucker F, Gartner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Wendel V, Gers-Barlag H, Wittern KP. 2002. Distribution of sunscreens on skin. Adv Drug Deliv, Rev 54, Suppl 1, S157-163.

Singh R, Pantarotto D, Lacerda L, Pastorin G, Klumpp C, Prato M, Bianco A, Kostarelos K. 2006. Tissue biodistribution and blood clearance rates of intravenously administered carbon nanotube radiotracers. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 3357-3362.

Struijs J, Van de Meent D, Peijnenburg WJGM, Heugens E, De Jong W, Hagens W, De Heer C, Hofman J, Roex E. 2007. Nanodeeltjes in water. RIVM rapport 607030001.

- Suglia SF, Gryparis A, Wright RO, Schwartz J, Wright RJ. 2008. Association of black carbon with cognition among children in a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol.* 167, 280-286.
- Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, Kitajima S, Kanno J. 2008. Induction of mesothelioma in p53^{+/-} mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J.Toxicol. Sci.*, 33, 105-116.
- Tan MH, Commens CA, Burnett L, Snitch PJ. 1996. A pilot study on the percutaneous absorption of microfine titanium dioxide from sunscreens. *Australas J Dermatol*, 37, 185-187.
- Taylor MR. 2008. Assuring the safety of nanomaterials in food packaging: The regulatory process and key issues. *PEN*, 12 July.
- Tinkle SS, Antonini JM, Rich BA, Roberts JR, Salmen R, DePree K, Adkins EJ. 2003. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect*, 111, 1202-1208.
- TNO. 2008. Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek. Identification and compilation and analysis of guidance information for exposure measurements and exposure mitigation Phases A – D. Final draft TNO rapport V8013, Juni 2008.
- Trop M, Novak M, Rodl S, Hellbom B, Kroell W, Goessler W. 2006. Silver coated dressing acticoat caused raised liver enzymes and argyria-like symptoms in burn patient. *Journal of Trauma Injury Infection and Critical Care*, 60, 648-652.
- Tsuji JS, Maynard AD, Howard PC, James JT, Lam CW, Warheit DB, Santamaria AB. 2006. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles. *Toxicol Sci*, 89, 42-50.
- Tweede Kamer 2008: Actieplan nanotechnologie: omgaan met risico's nanodeeltjes. Dossierrnr 29338.
- VCI/BAUA, Verband der Chemischen Industrie/ Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Bundes. 2008. Guidance for Handling and Use of Nanomaterials at the Workplace. Beschikbaar op: <http://www.vci.de/default~cmd~shd~docnr~121306~lastDokNr~122306.htm> [benaderd: juli 2008]
- Vermeylen J, Nemmar A, Nemery B, Hoylaerts MF. 2005. Ambient air pollution and acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost*, 3, 1955-1961
- Vlachou E, Chipp E, Shale E, Wilson YT, Papini R, Moiemens NS. 2007. The safety of nanocrystalline silver dressings on burns: A study of systemic silver absorption. *Burns*, 33, 979-985.
- VROM. 2004. Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Verkeer. Nota “nuchter omgaan met risico's”, maart 2004.
- VWA, Voedsel en Waren Autoriteit. 2008. Nanodeeltjes in consumentenproducten, advies van de directeur Bureau Risicobeoordeling aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV).

Wang J, Zhou G, Chen C, Yu H, Wang T, Ma Y, Jia G, Gao Y, Li B, Sun J, Li Y, Jiao F, Zhao Y, Chai Z. 2007. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicol Lett.* 168, 176-85.

Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, Roach DH, Reynolds GAM, Webb TR. 2004. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Tox Sciences*, 77, 117-125.

Weiss J, Takhistov P, McClements DJ. 2006. Functional materials in food nanotechnology. *J Food Sci* 71 (9), R107-R116.

Wiebert P, Sanchez-Crespo A, Seitz J, Falk R, Philipson K, Kreyling WG, Moller W, Sommerer K, Larsson S, Svartengren M. 2006. Negligible clearance of ultrafine particles retained in healthy and affected human lungs. *Eur Respir J*, 28, 286-290.

Wijnhoven S, Herberts C, Hagens W, Oomen A, Heugens E, Roszek B, Bisschops J, Peijnenburg W, Gosens I, Meent D van de, Dekkers S, Heer C de, Sips A, De Jong W, Van Zijverden M, Geertsma R. 2008. Nano silver: a review of available data and knowledge gaps. RIVM Briefrapport 360003001.

Wijnhoven SWP, Peijnenburg WJGM, Herberts CA, Hagens WI, Oomen A, Heugens EHW, Roszek B, Bisschops J, Gosens I, Meent D van de, Dekkers S, De Jong WH, Van Zijverden M, Sips AJAM, Geertsma RE. Nano-silver - a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment, submitted.

Websites

http://cohesion.rice.edu/CentersAndInst/ICON/emplibrary/Phase%20I%20Report_UCSB_ICON%20Final.pdf

<http://ec.europa.eu/research>

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_home.htm

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/mes/itf.htm>

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/sciadvic/Scientific.htm>

<http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/ICHQ9Step4QRM.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/genetherapy/7976906en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/SME/SMEoverview.htm>

<http://www.nano.org.uk/nanomednet/>

<http://www.nano4vitality.nl/>

<http://www.nanocap.eu>

<http://www.nanoriskframework.com>

<https://www.ttl.fi/Internet/partner/Nanosh/>

<http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/>

<http://www.nanotechproject.org/inventories/ehs>

<http://www.observatorynano.eu>.

<http://www.rathenau.nl/>

<http://www.rivm.nl/milieuportaal/dossier/nanotechnologie/risico-voor-de-mens/geneesmiddelen/>

<http://www.rivm.nl/milieuportaal/dossier/nanotechnologie/risico-voor-de-mens/medische-technologie/>

http://www.vwa.nl/portal/page?_pageid=119,1639669&_dad=portal&_schema=PORTAL

Definities en begrippen

Absorptie	Opname van stoffen door het lichaam.
Accumulatie	De ophoping van stoffen in het lichaam of in organismen.
ADME	Absorptie, Distributie, Metabolisme, Excretie
Adsorptie	Het hechten van stoffen aan deeltjes. In principe kunnen dit opgeloste deeltjes zijn (zoals opgelost organisch koolstof), maar veelal wordt hiermee het hechten van stoffen aan vaste deeltjes bedoeld, zoals gronddeeltjes.
Advectie	Het transport van stoffen van het ene milieucompartiment naar het andere door middel van stroming. Een voorbeeld is het transport van deeltjes van water naar sediment door het inzijgen van oppervlaktewater in de ondergrond.
Aerosol	Een suspensie van microscopische deeltjes, in vaste of vloeibare vorm, in een gas.
Agglomeratie	Een groep deeltjes die bijeengehouden wordt door zwakke krachten zoals Van der Waals krachten, sommige elektrostatische krachten en de oppervlaktespanning (SCENIHR, 2008).
Aggregatie	Een groep deeltjes die bijeengehouden wordt door sterke krachten zoals bij covalente of metaalbindingen (SCENIHR, 2008).
AMOLF	Institute for Atomic and Molecular Physics
ASTM	American Society for Testing and Materials
Bioaccumulatie	Zie accumulatie.
Biobeschikbaarheid	Mate waarin een stoffen opgenomen kunnen worden door (beschikbaar zijn voor) organismen.
Biocompatibiliteit	Eigenschap die aangeeft in hoeverre een product/materiaal een gewenste interactie heeft met het lichaam.
Biomarker	Verandering in fysiologie, biochemie of histologie die gebruikt kan worden om de ontwikkeling van een ziekte of het effect van een behandeling te meten.
Biotransformatie	Omzetting van stoffen door het lichaam of door organismen in het milieu in andere (meestal minder schadelijke) stoffen.
Blootstelling	Mate waarin mensen/organismen in aanraking komen met stoffen.
Blootstellingsscenario	Een verzameling feiten en aannames over hoe blootstelling plaatsvindt. Met behulp van deze scenario's kan de blootstelling geschat worden.
Bron	De blootstellingsbron van nanomaterialen zoals bijvoorbeeld een consumentenproduct, een geneesmiddel, het milieu of de werkplek (in het kader van humane risico's) en een productiefaciliteit of afval (in het kader van milieurisico's).
BSI	British Standards Institute
Bucky balls	Zie fullerenen.
Bulk chemicalie/stof	Chemicalie/stof die in grote hoeveelheden geproduceerd wordt.
CBG/MEB	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (Medicines Evaluation Board)
CEN	European Committee for Standardization (Comité Européen de Normalisation)
Clean room	Een omgeving, typisch gebruikt voor productie of wetenschappelijk onderzoek, die een laag niveau van milieuverontreinigingen zoals

	stof, door de lucht verspreide microben, aerolen en chemische dampen heeft.
Coagulatie	Samenklontering
Colloïd chemie	Tak van de scheikunde die zich bezig houdt met het bestuderen van het gedrag van gedispergeerde deeltjes. In het geval van lucht betreft dit veelal aerosolen, in het geval van water gaat het vaak om emulsies van deeltjes in water (of meer algemeen: clusters van deeltjes).
Concentratie	Het voorkomen van nanomaterialen in een product, werkomgeving of milieucompartiment (lucht, water, bodem of sediment).
Convergerende technologie	Technologie waarbij integratie van verschillende wetenschappelijke disciplines plaatsvindt die tot nieuwe en innovatieve ontwikkelingen leidt.
Cytotoxiciteit	Beschadiging of vernietiging van lichaamscellen (cyten), meestal door beschadiging van de celmembraan.
Delivery container	Minuscule houder die gebruikt wordt om selectief stoffen (bijvoorbeeld medicijnen) toe te dienen aan lichaamscellen.
Delivery systemen	Toepassingen waarbij waardevolle ingrediënten precies gedoseerd en geprogrammeerd vrijkomen, bijvoorbeeld tijdens het eten (geurstoffen) of in het lichaam (nutriënten). Encapsulatie kan toegepast worden om de dispersie van nutriënten in het lichaam te vergroten.
Dendrimeer	Sferisch macromolecuul met interne holte(s) bestaande uit een kern met radiale vertakkingen voorzien van speciale eindgroepen.
Dermaal	Via de huid
Dispersie (dispergeren)	Fijne verdeling van een vaste stof in een andere vaste stof.
Distributie	Verdeling van stoffen over het lichaam of over verschillende milieucompartimenten.
DLVO-theorie	Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek theorie
Dosimetrie	De juiste en systematische bepaling van de dosering.
Dosis-effectrelatie	Relatie tussen de totale hoeveelheid per tijdseenheid van een stof toegediend aan of opgenomen door de mens of een organisme en het resulterende effect.
Drug delivery	Geneesmiddelfgifte.
Drug targeting	Gerichte geneesmiddelfgifte (bijvoorbeeld in een tumor)
Ecosysteem	Het geheel aan organismen (dieren en planten) die in de milieucompartimenten lucht, water, grondwater, sediment en bodem aanwezig zijn.
Ecotoxiciteit	Schadelijke effecten van een stof op organismen / ecosystemen.
EFSA	European Food Safety Authority
EHS	Environment, Health and Safety (milieu, gezondheid en veiligheid)
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
Emissie	De uitstoot van stoffen naar het milieu.
Encapsulatie	Inkapseling, het insluiten van (een) nanodeeltje(s) in een omhulsel.
EPA	Environmental Protection Agency
EU	Europese Unie
Excretie	Uitscheiding van stoffen door het lichaam.
Externe dosis/blootstelling	Uitwendige blootstelling: de dosis (hoeveelheid nanomateriaal) waarmee personen of organismen per tijdseenheid in contact komen.
FOM	Stichting voor Fundamenteel Onderzoek der Materie

Fullerenen	Een familie van koolstofallotropen, moleculen volledig samengesteld uit koolstof, in de vorm van een holle bol, ellipsoïde, buis of plat vlak. Bolvormige fullerenen worden ook bucky balls genoemd en cilindrische fullerenen koolstofnanobuisjes of bucky tubes.
Functional Foods	Voeding die gezondheidsvoordelen kan hebben buiten de normale voedingswaarde.
Fysisch-chemische eigenschappen	Chemische eigenschappen van een stof worden zichtbaar tijdens een chemische reactie (bijvoorbeeld pH, ontvlambaarheid), terwijl fysische eigenschappen van een stof wel zichtbaar zijn zonder de identiteit van de stof te veranderen (bijv. oplosbaarheid, dichtheid).
Gedrag	Het gedrag van nanomaterialen in een product, werkomgeving of milieucompartiment (lucht, water, bodem of sediment) zoals bijvoorbeeld afbraak, verdeling binnen en over verschillende compartimenten, sorptie en aerosolvorming. Ook het gedrag van mensen ten aanzien van een product of nanomateriaal, bijvoorbeeld de manier van inname of gebruik van een product, of andere vormen van gedrag die tot (uitwendige) blootstelling of blootstelling van het milieu kunnen leiden. Men spreekt hier van blootstellingsscenario's.
Gedrag/Fate	Fate is de Engelse benaming voor het gedrag van stoffen in het milieu. Nadat een emissie heeft plaats gevonden, zal een stof zich verdelen over de verschillende milieucompartimenten, bovendien bestaat de mogelijkheid dat de stof wordt afgebroken. Het totaal aan verdelings- en afbraakprocessen bepaalt het gedrag van een stof in het milieu.
Gefabriceerd nanomateriaal/nanodeeltje	Elk materiaal/Elk deeltje dat doelbewust is gemaakt zodat het is opgebouwd uit afzonderlijke functionele delen (zowel intern als aan de oppervlakte), waarvan vele één of meerdere dimensies in de orde van 100 nanometer of minder hebben (SCENIHR, 2008).
Halfwaardetijd	Tijd waarna van de oorspronkelijke hoeveelheid nog precies de helft over is. Maat voor de verdwijningssnelheid van een stof uit een medium.
Health, environmental and physical hazards	Gezondheids-, milieu- en fysieke risico's (bijvoorbeeld explosiegevaar).
HSE	Health, Safety and Environment (gezondheid, veiligheid en milieu)
ICT	Informatie- en CommunicatieTechnologie
I.m.	Intramusculair, in een spier.
I.p.	Intraperitoneaal, in de buikholte.
I.v.	Intraveneus, in de bloedbaan.
ICON	International Council on Nanotechnology
In vitro	In een reageerbuis, niet in levende organismen.
In vivo	In het intacte organisme.
Inhalatoir	Via de luchtwegen
Interne dosis/blootstelling	Inwendige blootstelling: de dosis (hoeveelheid nanomateriaal) die daadwerkelijk door het lichaam of organismen per tijdseenheid wordt opgenomen.
Intraveneus	Zie i.v.
IoN	Institute of Nanotechnology
ISO	International Organization for Standardization

IVAM	Interfacultaire Vakgroep Milieukunde van de Universiteit van Amsterdam
KEMA	Keuring Elektrotechnische Materialen Arnhem
Kinetiek	Analyse van de snelheden van absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) van stoffen.
KIR-nano	Kennis- en Informatiepunt Risico's van Nanotechnologie
KIWA	Keuringsinstituut voor Waterleidingartikelen
Lab-on-a-chip	Totaal analysesysteem bestaande uit modaliteiten voor monsterbewerking, combinatie met reagentia en detectie geïntegreerd met benodigde elektronica in een chip.
LAREB	Nederlands Bijwerkingen Centrum (Netherlands Pharmacovigilance Centre)
LCA	LevensCyclus Analyse
LCIA	LevensCyclus Impact Analyse
Levenscyclusanalyse	De analyse van alle stof- en energiestromen die van belang zijn bij de productie, het gebruik en de emissie van producten.
Liposoom	Vetcel
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
Micro-	Voorvoegsel gebruikt voor een miljoenste van een eenheid (10^{-6} , bijv. micrometer of microgram). Ook wordt het gebruikt om aan te geven dat iets in de orde van grootte van een micrometer is (bijv. microtechnologie).
MKB	Midden- en kleinbedrijf
N&ET WG	New and Emerging Technologies in Medical Devices. Werkgroep van de Europese Commissie.
Nano-	Voorvoegsel gebruikt voor een miljardste van een eenheid (10^{-9} , bijv. nanometer of nanogram). Ook wordt het gebruikt om aan te geven dat iets in de orde van grootte van een nanometer is (bijv. nanotechnologie).
Nanobuisje	Een afzonderlijke, holle eenheid met twee dimensies in de orde van 100 nanometer of minder en één lange dimensie (SCENIHR, 2008).
Nanodeeltje (vrij/gebonden)	Een afzonderlijke eenheid die drie dimensies in de orde van 100 nanometer of minder heeft (SCENIHR, 2008). In tegenstelling tot vrije nanodeeltjes (in bijvoorbeeld cosmetica en schoonmaakmiddelen) zijn gebonden deeltjes gefixeerd in of op een medium (bijvoorbeeld in textiel of als coating op een oppervlak).
Nanogeneesmiddelen	Geneesmiddelen gemaakt van nieuwe of bestaande stoffen, toegepast op nanometerschaal. Ze kunnen bestaan uit nanodeeltjes van het werkzame bestanddeel, nanodeeltjes als dragermateriaal of uit poreus materiaal van waaruit het werkzame bestanddeel gecontroleerd wordt afgegeven.
Nanogestructureerde materialen	Zie nanostructuur.
Nanokristal	Kristal van nano-afmetingen.
Nanomateriaal	Elke vorm van een materiaal dat is opgebouwd uit afzonderlijke functionele delen, waarvan vele één of meerdere dimensies in de orde van 100 nanometer of minder hebben (SCENIHR, 2008).
Nanomedicine	Toepassing van nanotechnologie in de gezondheidszorg.
Nanometer	Een miljardste meter (10^{-9} m).
NanoNed	NanoNed is in 2002 tot stand gekomen op initiatief van MESA+, het Kavli Instituut in Delft en BioMaDe (Groningen), en bestaat uit een

	consortium van zeven universiteiten, TNO en Philips. NanoNed heeft elf flagship-programma's (gericht op wetenschappelijk onderzoek), een technology-assessment programma en een virtueel nanolaboratorium (een hoogwaardige nanotechnologie-infrastructuur). In het kader van NanoNed zijn ongeveer 200 onderzoekprogramma's gehonoreerd.
Nanogewasbeschermingsmiddelen	Zijn gemaakt van nieuwe of bestaande stoffen, toegepast op nanometerschaal. Ze kunnen bestaan uit nanodeeltjes van het werkzame bestanddeel, nanodeeltjes als dragermateriaal of uit poreus materiaal van waaruit het werkzame bestanddeel gecontroleerd wordt afgegeven.
Nanoschaal	Een kenmerk gekarakteriseerd door dimensies in de orde van 100 nanometer of minder (SCENIHR, 2008).
Nanostructuur	Elke structuur die is opgebouwd uit afzonderlijke functionele delen, zowel intern als aan de oppervlakte, waarvan vele één of meerdere dimensies in de orde van 100 nanometer of minder hebben (SCENIHR, 2008).
Nanotechnologie	Hiervoor is nog geen algemeen geaccepteerde definitie. In dit rapport wordt de ISO voorstellen gebruikt: - Begrip en beheersing van materie en processen op nanoschaal, meestal maar niet exclusief kleiner dan 100 nanometer in één of meer dimensies, waar grootteafhankelijke fenomenen een rol beginnen te spelen waardoor over het algemeen nieuwe toepassingen mogelijk worden. -Gebruik van de eigenschappen van nanomaterialen, anders dan die van individuele atomen, moleculen en bulk stoffen, voor het maken van verbeterde materialen, apparaten en systemen. The Royal Society and The Royal Academy of Engineering (2004) definieerde het als volgt: Het ontwerpen, karakteriseren, produceren en toepassen van structuren, instrumenten en systemen door het regelen van de vorm en grootte op het niveau van nanometers ().
Nanovoedingsmiddelen	Voedingsmiddelen die nanomaterialen bevatten of die met behulp van nanotechnologie geproduceerd zijn.
Nanowetenschap	Studie naar de verschijningsvormen en manipulatie van materialen op het niveau van atomen, moleculen en macromoleculen, waarbij de eigenschappen significant verschillen van die op een hoger schaalniveau (The Royal Society and The Royal Academy of Engineering (2004).
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
Non-food consumentenproducten	Producten die geen voedsel zijn en die door consumenten voor persoonlijk gebruik worden gekocht.
Novel food	Voedingsmiddelen en -ingrediënten die niet in significante mate voor humane consumptie gebruikt zijn in de Europese Gemeenschap voor 15 mei 1997.
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OESO	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling
Onderzoek en Ontwikkeling	synoniem voor R&D
Oraal	Via de mond
Partiticoëfficiënt	De ratio van de concentratie van een stof in lucht of in water versus de concentratie van die stof in deeltjes waaraan (ad)sorptie heeft plaats gevonden. Voorbeelden zijn de sediment-water en de bodem-

	water partiticoëfficiënt, maar ook is het mogelijk om een partiticoëfficiënt tussen water en het in water opgeloste koolstof te definiëren. Daarnaast bestaat de mogelijkheid om een partiticoëfficiënt te definiëren tussen water en bepaalde bestanddelen van de bodem of van het sediment. Een veelgebruikt voorbeeld voor hydrofobe organische stoffen betreft de partiticoëfficiënt van een stof tussen water en het organisch koolstof dat aanwezig is in de bodem of in het sediment.
PEC/PNEC	De verhouding van de voorspelde concentratie van een stof in het milieu (op basis van kennis over de emissie en het gedrag van een stof in het milieu) en de voorspelde concentratie van een stof in het milieu waarbij geen ongewenste effecten van de stof op het ecosysteem te verwachten zijn. PEC is de afkorting van Predicted Environmental Concentration, PNEC is de afkorting van Predicted No Effect Concentration. Een ratio PEC/PNEC kleiner dan 1 betekent dat geen ongewenste effecten van de stof in het milieu te verwachten zijn.
Persistent	Niet afbreekbaar.
Point of entry	Plek in een lichaam waar nanomaterialen worden opgenomen. Als een stof voorbij een point of entry komt is er sprake van inwendige blootstelling / opname. Mogelijke points of entry zijn de luchtwegen (inhalatoir), de huid (dermaal), en het maag-darmkanaal (oraal).
Quantum dot	heel kleine structuur die door zijn kleine afmeting bijzondere kwantumeigenschappen (zoals bijv. de richting waarmee een elementair nanodeeltje om zijn as draait) vertoont en waarbij het toevoegen of verwijderen van een enkele elektron een substantiële verandering teweeg brengt.
R&D	Research and Development
REACH	Registratie, Evaluatie, Autorisatie en beperkingen van Chemische stoffen
RES	Reticulo Endotheliale System: het systeem van het lichaam waarmee bacteriën, stukjes afgestorven weefsel en schadelijke stoffen opgeruimd worden.
RFID	Radio Frequency IDentification, identificatie met radiogolven.
RIKILT	Rijks-Kwaliteitsinstituut voor Land- en Tuinbouwproducten
Risico	In het toxicologische kader wordt de term risico beschouwd als de combinatie van toxiciteit van en blootstelling aan een stof. Een bepaalde dosis van een stof (in dit geval nanodeeltjes) zal tot schadelijke effecten (toxiciteit) leiden. Om daadwerkelijk tot een risico te komen, zal een organisme dus eerst daadwerkelijk aan een dergelijke dosis moeten worden blootgesteld (blootstelling).
Risicobeoordeling	Het schatten van het risico voor mens of milieu, inclusief de bijkomende onzekerheden, als gevolg van blootstelling aan een stof.
Risicomanagement	Besluitvormingsproces waarbij politieke, sociale, economische en technische overwegingen worden afgezet tegen relevante informatie uit de risicobeoordeling om tot geschikte maatregelen te komen om het risico te beheersen.
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RIZA	Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling

Roadmap	Inzichtelijke voorspelling van een proces waarin benodigdheden en acties in een tijdschema beschreven worden.
SCCP	Scientific Committee on Consumer Protection
SCENIHR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks
Schadelijke effecten	Nadelige effecten op verschillende eindpunten (bijvoorbeeld sterfte, reproductie) voor mens en milieu na korte (acute) en/of langdurige (chronische) blootstelling.
Sediment	Waterbodem
Sediment(eren)	Het bezinken van deeltjes vanuit de lucht naar bodem of naar water, of vanuit water naar de waterbodem. Een andere benaming voor waterbodem of onderwaterbodem is sediment.
SETAC	Society of Environmental Toxicology and Chemistry
Stof	Chemisch element en zijn verbindingen in de natuurlijke staat of verkregen door enig productieproces, inclusief additieven nodig om de stabiliteit te behouden en onzuiverheden afkomstig van het procedé, maar exclusief oplosmiddelen die verwijderd kunnen worden zonder de stabiliteit te beïnvloeden of de samenstelling te veranderen.
Systemische / lokale toxiciteit	Schadelijke effecten van een stof die zich voordoen op een andere locatie dan waar het lichaam in contact kwam met de stof, wat impliceert dat de stof door het lichaam is geabsorbeerd. Dit in tegenstelling tot lokale toxiciteit, waarbij effecten zich voordoen op de plek waar blootstelling van het lichaam aan de stof heeft plaatsgevonden.
SZW	Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid
TI Pharma	Top Institute Pharma
Tissue engineering	De productie van natuurlijke of synthetische organen en weefsels die geïmplanteerd kunnen worden als volledig functionele eenheden of die na implantatie uitgroeien tot eenheden die essentiële functies uitoefenen.
TNO	Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek
Toxiciteit	Schadelijke effecten van een stof.
Toxicokinetiek	Zie kinetiek.
TU Delft	Technische Universiteit Delft
Ultrafijne deeltjes	Deeltjes met een grootte van 0,1 – 100 micrometer (μm) in één of meerdere dimensies.
VWA	Voedsel en Waren Autoriteit
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WPMN	Working Party on Manufactured Nanomaterials. Werkgroep van de OESO die zich bezig houdt met risico's van nanotechnologie.
WPN	Working Party on Nanotechnology. Werkgroep van de OESO die zich bezig houdt met toepassingen van nanotechnologie.
WUR	Wageningen Universiteit en Researchcentrum

Bijlage 1: Onderzoek naar toepassingen

Toepassingsgebieden

Er zijn vele verschillende toepassingsgebieden van nanotechnologie te onderscheiden, waaronder materiaalkunde, energievoorziening, milieutechnologie (bijvoorbeeld waterzuivering), elektronica, geneesmiddelen, medische technologie, levensmiddelen, en militaire toepassingen. Een groot deel van de mogelijke toepassingen van nanotechnologie verkeert momenteel nog in de onderzoeks- en ontwikkelings sfeer en wordt nog niet daadwerkelijk gebruikt. Toch zijn er momenteel al toepassingen van nanotechnologieën op de markt. Hierbij valt te denken aan de verbetering van materialen (bijvoorbeeld krasbestendige en bacteriedodende coatings), elektronische componenten en producten als zonnebrandcrèmes. Het Amerikaanse Woodrow Wilson Institute heeft een openbare database van producten waarin gefabriceerde nanodeeltjes worden toegepast (www.nanotechproject.org). Deze database geeft een aardig overzicht van beschikbare producten, maar is niet uitputtend.

Over het algemeen kan gesteld worden dat specifieke markttoepassingen van nanotechnologie moeilijk te inventariseren zijn. Het predicaat ‘nano’ wordt regelmatig gebruikt in productnamen, zonder dat dit overigens hoeft te betekenen dat er bewust nanodeeltjes zijn toegepast. Deze vorm van marketing met behulp van de term nano neemt momenteel weer af. Ook is het denkbaar dat er nanodeeltjes in producten zitten, terwijl dit niet op de verpakking staat. Bedrijven (consultancy) doen onderzoek naar de stand van zaken van ontwikkeling en markttoepassingen van nanotechnologie. Over het algemeen zijn hoge kosten verbonden aan dergelijk onderzoek en aan de resulterende rapporten, terwijl de kwaliteit onduidelijk is. Verplichte labelling van producten waarin nanomaterialen zijn verwerkt is een mogelijke manier om consumenten beter te informeren. Frankrijk is voornemens nanoprodukten (waarin nanomateriaal verwerkt zit met minstens een dimensie <100 nm) te gaan labelen. In andere landen ontbreken dergelijke initiatieven vooralsnog.

Onderzoek en ontwikkeling nanotechnologie nu en in de toekomst

Nanotechnologie ontwikkelt zich in (overlappende) fasen van onderzoek, ontwikkeling en toepassing. De producten die met behulp van nanotechnologie gemaakt worden, kunnen ingedeeld worden in vier generaties.

De *eerste generatie* nanotechnologie is momenteel reeds beschikbaar. Deze generatie nanotechnologieën omvat passieve nanostructuren: materialen met vaste structuren en functies die veelal als onderdeel van een product worden gebruikt. De eerste generatie nanodeeltjes die momenteel op de markt zijn, zijn vaak deeltjes die zijn toegevoegd aan reeds bestaande producten (bijvoorbeeld consumentenproducten). Hierbij valt te denken aan nanocoatings, nanogestructureerde metalen, metaaloxiden, polymeren, nanokoolstofbuisjes en keramische materialen.

Bepaalde producten die binnen de *tweede generatie* nanotechnologie vallen zijn momenteel ook op de markt. Binnen deze generatie vallen actieve nanostructuren met gedurende het gebruik veranderende eigenschappen zoals afmeting, vorm of geleiding. Voorbeelden hiervan zijn 3D transistors, versterkers en gerichte aflevering van geneesmiddelen (*targeted drug delivery*).

De *derde generatie* nanotechnologie die naar verwachting na 2010 op de markt zal komen, bestaat uit geïntegreerde nanosystemen of ‘*systems of nanosystems*’. Het wordt verwacht dat deze generatie synthese en assemblagetechnieken zaken als multi-schaal chemische- en bio-assemblage, netwerken op nanoschaal en hiërarchische architecturen mogelijk zal maken (IRGC, 2006).

De vierde generatie nanotechnologie zal naar verwachting na 2015 zijn opwachting maken. In deze generatie zal nanotechnologie uitgebreid worden met heterogene moleculaire nanosystemen. In deze systemen of netwerken zijn de componenten gereduceerd tot moleculen en supramoleculaire structuren die als aparte *devices* kunnen fungeren. Computers en robots zouden tot extreem kleine afmetingen gereduceerd kunnen worden en er zouden nieuwe typen van genetische therapieën ontwikkeld kunnen worden.

De nanomaterialen die worden toegepast in producten die nu al op de markt zijn, vallen hoofdzakelijk onder de eerste generatie nanotechnologieën. Naar schatting waren er in 2007 meer dan 600 consumentenproducten op de markt waarin nanotechnologie is toegepast en meer dan 1000 intermediaire materialen en componenten. Waar in R&D al wordt gewerkt aan de ontwikkeling van de vierde generatie nanotechnologie, is men in het risico-onderzoek nog voornamelijk gericht op de eerste generatie. Het risico-onderzoek loopt dus op dit vlak duidelijk achter op onderzoek en ontwikkeling van nanotechnologie als zodanig.

Onderzoek en ontwikkeling in Nederland

Nederland speelt een 'belangrijke en toonaangevende rol op het terrein van nanotechnologieën', zo wordt in de Kabinetsvisie Nanotechnologieën gesteld. Zo beschikt Nederland over excellente wetenschappelijke kennis en een aantal in Nederland gevestigde bedrijven speelt een belangrijke rol op het gebied van nanotechnologie, waaronder AKZO-Nobel, ASML, DSM, FEI en Philips. In de levensmiddelensector zijn dit bedrijven als Friesland Foods, Campina, Numico en Unilever.

Een aanzienlijk deel van de grote R&D-intensieve bedrijven in Nederland (ten minste 13 uit de top 20) houdt zich bezig met onderzoek op het gebied van nanotechnologie. Naast deze grote bedrijven neemt ook het aantal starters en bedrijven in het MKB toe dat zich met nanotechnologie bezighoudt (Kabinetsvisie, 2006). Voor een deel zijn dit spin-offs van onderzoeksprogramma's en onderzoeksinstellingen. MESA+ (UTwente) heeft bijvoorbeeld 30 spin-offs.

Naast nanotechnologie-onderzoek en -ontwikkeling door het bedrijfsleven en kennisinstellingen heeft er ook onderzoek en ontwikkeling plaatsgevonden in het kader van onder meer de activiteiten van NWO en NanoNed (NanoNed, 2008)

- NWO: in de NWO Strategienota 2007-2010 staat nanotechnologie als één van de speerpunten voor het Nederlands wetenschappelijk onderzoek genoemd. De stichtingen FOM en STW investeren in nanotechnologie-onderzoek (vooral fundamenteel onderzoek). Ook participeert NWO in Europees onderzoek.
- NanoNed is in 2002 tot stand gekomen op initiatief van MESA+, het Kavli Instituut in Delft en BioMaDe (Groningen), en bestaat uit een consortium van zeven universiteiten, TNO en Philips. NanoNed heeft elf flagship-programma's (gericht op wetenschappelijk onderzoek), een technology-assessment programma en een virtueel nano-laboratorium (een hoogwaardige nanotechnologie-infrastructuur). In het kader van NanoNed zijn ongeveer 200 onderzoeksprogramma's gehonoreerd.

Verder zijn er een heel aantal publiek-private initiatieven waarin verschillende partijen (overheid, bedrijfsleven, wetenschap) samenwerken.

In het najaar van 2008 zal de strategische onderzoeksagenda nanotechnologie van het NNI (Nederlands Nano Initiatief) verschijnen. Het NNI is de opvolger van onderzoeksprogramma NanoNed. In de NNI-agenda zal worden aangegeven op welke wijze de komende jaren geïnvesteerd zal worden in onderzoek

en ontwikkeling in Nederland. In de NNI-agenda (in voorbereiding) wordt ingezet op de volgende thema's:

- Beyond Moore (micro-elektronica op nanoschaal)
- Nanomedicine
- Energievoorziening
- Voeding en gezondheid
- Waterzuivering
- Nanomaterials
- Risico's en toxicologie van nanotechnologie

De eerste vijf gebieden komen overeen met de prioritaire onderzoeksthema's die in de Kabinetsvisie Nanotechnologieën worden genoemd. Daarnaast wordt in de Kabinetsvisie ook het onderwerp 'functionele nanodeeltjes oppervlakten met patronen op nanoschaal' als prioritaire hoofdlijn voor het onderzoek genoemd.

Nederland nam in 2003 wereldwijd de zesde plaats in op het gebied van overheidsuitgaven voor nanotechnologieën per hoofd van de bevolking. Mede dankzij 'forse overheidsinvesteringen' beschikt ons land over een hoogwaardige onderzoeksinfrastructuur. Het aantal bedrijven dat zich in Nederland bezig houdt met nanotechnologie wordt in kaart gebracht in onderzoek van Borm et al. (2008)

Onderzoek en ontwikkeling internationaal

Nanotechnologieën beslaan een omvangrijk en breed terrein dat sterk in ontwikkeling is. Om deze reden is het niet eenvoudig om de huidige en toekomstige omvang van de wereldwijde nanotechnologiemarkt en investeringen in nanotechnologie-onderzoek en -ontwikkeling in te schatten. De omvang van onderzoek, ontwikkeling en (markt-) toepassing van nanotechnologie zijn een economische factor van belang en worden in kaart gebracht door NNI. Overheden wereldwijd en ook de EU investeren hierin.

Bijlage 2: Nanotechnologie en ‘Nuchter omgaan met risico’s’

In de Kabinetsvisie Nanotechnologieën ‘Van Klein naar Groot’ wordt aangegeven welke koers het kabinet wil varen op het gebied van zowel innovatie en ontwikkeling van nanotechnologieën (de kansen), als op het gebied van het omgaan met de risico’s van nanotechnologieën. De visie komt kort samengevat op het volgende neer:

Nanotechnologieën zijn nieuwe technologieën waar wereldwijd al veel onderzoek naar wordt verricht en die steeds meer worden toegepast. Het is belangrijk dat Nederland hieraan meedoet, en daarbij niet alleen probeert bij te blijven op kennisgebied maar ook een plaats in de kopgroep houdt. Bovendien moeten we oog houden voor de mogelijke risico’s die aan nanotechnologieën kleven. Alleen door zorgvuldig om te gaan met de risico’s kan Nederland ten volle zijn kansen benutten (Kabinetsvisie, 2006).

Deze kansen liggen volgens deze visie op het gebied van het bevorderen van een goed onderzoeksklimaat, het versterken van het concurrentievermogen van het bedrijfsleven, en op maatschappelijke gebieden zoals gezondheidszorg, veiligheid(spreventie) en milieu. Het doel van de kabinetsvisie is om ‘aan te geven of de kaders die nodig zijn voor verantwoorde ontwikkelingen, toereikend zijn, dan wel aangepast of vernieuwd moeten worden’ (Kabinetsvisie, 2006).

Een van de hoofdlijnen in de kabinetsvisie is het onderwerp ‘omgaan met risico’s’. Hierbij wordt onder meer op de vigerende regelgeving ingegaan. De algemene beginselen van de vigerende wet- en regelgeving gelden volgens het kabinet ook voor de risico’s van gefabriceerde nanodeeltjes (zie Bijlage 4). Voor het uitvoeren van toezicht en handhaving zijn de kennislacunes echter nog te groot. Zolang bijvoorbeeld nog geen geschikte en beheersbare meetmethoden voorhanden zijn, zijn toezicht, handhaving en naleving lastig. Zowel overheid als bedrijfsleven dienen volgens de kabinetsvisie over meer kennis te beschikken, er dient een gemeenschappelijk begrippenkader ontwikkeld te worden, er dient normering plaats te vinden en er moeten standaardmethodes ontwikkeld worden voor metingen en risico-evaluatie. Om kennis te ontwikkelen en uit te wisselen zal een internationaal gecoördineerde onderzoeksinzet nodig zijn.

Voor het beleid op het gebied van risicobeheersing vormt de VROM-nota ‘Nuchter omgaan met risico’s’ het uitgangspunt. In dit standpunt wordt ‘risk governance’ voor de Nederlandse situatie uitgewerkt. In Nuchter omgaan met risico’s wordt een aantal dilemma’s benoemd rondom politieke besluitvorming over risico’s, waaronder de verdeling van verantwoordelijkheden en de rol van risicoperceptie. Het kabinet zal bij het uitwerken van de beheersing van risico’s van nanotechnologieën de uitgangspunten uit de VROM nota (2004) hanteren (zie ook hoofdstuk 1).

Daarnaast worden of zijn inmiddels een aantal internationale Codes of Conduct voor diverse doelgroepen geformuleerd (EC, 2007; ICCA, 2007; Responsible Nano Code, 2008; VCI/BAUA, 2008). In Nuchter omgaan met risico’s wordt verwezen naar het voorzorgsbeginsel zoals dit in de Verklaring van Rio is omschreven:

Het voorzorgbeginsel heeft een plaats gekregen in Beginsel 15 van de verklaring van Rio: ‘Teneinde het milieu te beschermen zullen staten naar hun vermogen op grote schaal de voorzorgbenadering moeten toepassen. Daar waar ernstige of onomkeerbare schade dreigt, dient het ontbreken van volledige wetenschappelijke zekerheid niet als argument te worden gebruikt voor het uitstellen van kosteneffectieve maatregelen om milieuaantasting te voorkomen’. Voorts wordt voorzorg gezien als ‘strategie voor risicomanagement, indien er gegronde redenen zijn om te vrezen dat potentiële gevaren het milieu of de gezondheid van mensen, dieren en planten zouden kunnen aantasten, maar beschikbare gegevens geen uitvoerige risico-evaluatie mogelijk maken’ (VROM, 2004).

Ook wordt in deze nota verwezen naar de door de EU geformuleerde beginselen bij toepassing van het voorzorgsbeginsel:

‘Aan de beslissing tot toepassing van het voorzorgsbeginsel moeten drie specifieke beginselen ten grondslag liggen:

- de toepassing van het beginsel moet gebaseerd zijn op een zo volledig mogelijke wetenschappelijke evaluatie. Daarbij moet, indien mogelijk, in iedere fase de mate van wetenschappelijke onzekerheid worden vastgesteld;
- elk besluit om al dan niet te handelen uit hoofde van het voorzorgsbeginsel moet worden voorafgegaan door een evaluatie van het risico en de potentiële gevolgen van niet handelen;
- zodra de resultaten van de wetenschappelijke evaluatie en/of risico-evaluatie beschikbaar zijn, dienen alle betrokken partijen bij de bestudering van de verschillende denkbare mogelijkheden betrokken te worden en moet de procedure zo transparant mogelijk zijn’ (VROM, 2004).

In de kabinetsvisie nanotechnologieën worden de volgende punten genoemd die op de ‘agenda voor risicobeheer’ staan:

1. Het vergroten van kennis over toepassingen en risico’s van nanodeeltjes (met behulp van een gezamenlijk en internationaal risicobeheersingsproces met wetenschap en bedrijfsleven)
2. Het toepassen van het voorzorgsbeginsel in combinatie met proportionaliteit. Vanuit oogpunt van proportionaliteit is een moratorium op nanotechnologie en nanowetenschap ongewenst. Per toepassing wordt bepaald of uitgebreid onderzoek voorafgaand aan marktintroductie nodig is, of dat er andere maatregelen nodig zijn.
3. Metrologie en standaardisatie. Deze zaken worden door het kabinet als essentieel gezien voor het kunnen handhaven van wet- en regelgeving.

Het thema ‘omgaan met risico’s’ wordt verder uitgewerkt in de brief die VROM-minister Cramer in februari 2008 aan de Tweede Kamer heeft gestuurd. De ambitie van het kabinet is, zo wordt in deze brief omschreven, ‘gericht op het uiteindelijk bereiken van een situatie waarin mens en milieu geen of slechts een verwaarloosbaar risico lopen bij toepassing van nanotechnologie’. Om dit te bereiken wordt gekozen voor een aanpak die omschreven wordt als ‘verstandig, voorzichtig en met voorzorg omgaan met nanodeeltjes’ (Tweede Kamer, 2008). In de brief worden (onder meer) de volgende initiatieven genoemd die gestart zijn, dan wel waaraan Nederland actief bijdraagt:

- Het opstellen van de mondiale kennisagenda beoordelingsmethoden in OESO-WPMN-verband. In een achttal werkgroepen worden de internationale kennishiaten beschreven. De kennisagenda zal in september 2008 opgeleverd worden. Een van de onderwerpen die aan de orde zullen komen is regulering (zowel verplichtend als vrijwillig) om informatie over producten te ontsluiten
- Het opstellen van de mondiale kennisagenda normering in ISO-verband

- In EU-verband bijdragen aan het beter uitvoerbaar en handhaafbaar maken van wet- en regelgeving. Ook zal een nationale juridische verkenning worden opgestart over de vraag hoe (nano)stoffen beoordeeld en gereguleerd kunnen worden.
- Het investeren in nationale verkenningen en onderzoek op het gebied van de risico's van nanotechnologieën.
- Het publiceren van het Actieplan nanotechnologie (Tweede Kamer, 2008)
- Het opzetten van stakeholderoverleg:
 - Overleg met het bedrijfsleven over de manier waarop het bedrijfsleven invulling geeft aan haar verantwoordelijkheid op het gebied van de veiligheid van processen en producten, mede ten behoeve van een gezamenlijke aanpak om risico's beheersbaar te maken;
 - Het kabinet rekent erop met het bedrijfsleven overeenstemming te bereiken over het genereren en delen van kennis. Ook hoopt het kabinet tot openheid met het bedrijfsleven te komen, en verwacht het kabinet commitment van het bedrijfsleven om te investeren in risico-onderzoek en risicocommunicatie met derden.
 - Overleg met maatschappelijke organisaties (die momenteel veelal nog in een opstartfase zitten en hun positie en inzet nog verkennen).
- Het publiceren van de nota Omgaan met Risico's Nanodeeltjes in de 2^e helft van 2008.

Bijlage 3: Europees beleid

De kern van het EU- nanotechnologiebeleid is een ‘integrated, safe and responsible approach’. De EU-strategie op het gebied van nanotechnologie is uiteengezet in ‘Nanosciences and nanotechnologies: An action plan for Europe 2005-2009’. In de EU-strategie komen de volgende speerpunten aan de orde (EC, 2007):

- *Onderzoek, ontwikkeling en innovatie.* De EU investeert in onderzoek en ontwikkeling op het gebied van nanotechnologie, onder meer in het kader van Europese kaderprogramma’s.
- *Infrastructuur en Europese ‘poles of excellence’.* In het kader van KP7 worden de toegang tot, en de ontwikkeling van onderzoeksinfrastructuren ondersteund. Een van de projecten van het European Strategy Forum on Research Infrastructures (ESFRI) is het opzetten van een Pan-European Infrastructure for Nanostructures and Nanoelectronics. Ook wordt mogelijk een infrastructuur voor nanobiotechnologie opgezet.
- *Interdisciplinaire human resources.* Nanotechnologieën hebben baat bij een interdisciplinaire aanpak. Een dergelijke aanpak maakt aanpassing van bepaalde traditionele vormen van onderwijs en opleiding noodzakelijk. De Commissie is actief op het gebied van nieuwe onderwijsprogramma’s en acties gericht op de mobiliteit en training van onderzoekers. Aan onderwijs en training op het gebied van nanotechnologie wordt op diverse manieren aandacht geschonken.
- *Industriële innovatie.* De Commissie heeft als doel om de concurrentiekracht van de Europese industrie te versterken. In de eerste plaats moet dit gebeuren door kennis te genereren om van een ‘hulpbron-intensieve’ industrie naar een kennisintensieve industrie te verschuiven. Ook onderzoek en het ondersteunen van de ontwikkeling van nieuwe toepassingen voortkomend uit interactie tussen verschillende technologieën en disciplines moeten hieraan bijdragen. De Commissie stimuleert de industrie, en met name het MKB, om te participeren in R&D-samenwerkingsprojecten onder KP7. Onder KP7 is er meer aandacht voor de R&D-behoefte van bedrijven. Er zijn verder verschillende andere maatregelen genomen om innovatie te stimuleren, waaronder het creëren van financiële faciliteiten voor nanotechnologie-onderzoek en -ontwikkeling door bedrijven, het opzetten van innovatie-ondersteunende programma’s en het ondersteunen van het ontwikkelen van ‘roadmaps’ die tot industriële toepassingen leiden. Standaardisatie is een belangrijk onderwerp voor industriële innovatie. De Commissie speelt een belangrijke rol in standaardisatie-organen CEN en ISO. Op Europees niveau worden de bestaande standaarden geëvalueerd, en pre-normatief onderzoek wordt gestimuleerd.
- *Het integreren van de maatschappelijke dimensie.* Maatschappelijke acceptatie wordt door de Commissie als een belangrijk aspect van de ontwikkeling van nanotechnologie gezien. Nanotechnologieën dienen op een veilige manier toegepast te worden en tot nuttige producten en diensten te leiden, maar er dient volgens de commissie ook consensus te bestaan over de algehele impact van nanotechnologieën. De voordelen, risico’s en noodzakelijke maatregelen dienen volledig en juist gepresenteerd te worden en het publieke debat dient bevorderd te worden. De Commissie heeft hiertoe een aantal acties ondernomen. Zo wordt informatiemateriaal gepubliceerd, is een ‘survival kit for scientists’ op het gebied van communicatie uitgegeven, wordt de methodologie van de publieke dialoog onderzocht en er gaan geluiden op om een Europees netwerk voor de ethische aspecten van *nanomedicine* op te zetten.
- *Publieke gezondheid, veiligheid en bescherming van milieu en consument.* Het doel van de Commissie op dit gebied is om veilige ontwikkeling en veilig gebruik van nanotechnologieën mogelijk te maken en om te zorgen dat het publiek de voordelen kan benutten maar ook

beschermd wordt tegen ongewenste gevolgen van nanotechnologieën. Hiertoe wordt langs de volgende lijnen actie ondernomen:

- Het maken van van een overzicht van de bestaande wet- en regelgeving om vast te stellen of aanpassing hiervan nodig is om risico's van nanomaterialen af te dekken. Hierbij wordt ook aandacht geschonken aan de mogelijkheden van autoriteiten om in te grijpen indien blijkt dat producten die nu al op de markt zijn tot risico's leiden.
 - Het identificeren van kennislacunes op het gebied van de mogelijke risico's, blootstelling gedurende de levenscyclus, onderzoeksmethoden en methoden ten behoeve van meten en karakteriseren van nanomaterialen. SCENIHR heeft een opinie aangenomen met daarin aangegeven een aantal lacunes op het gebied van methoden voor risicobeoordeling van nanomaterialen.
 - Onderzoek naar veiligheidsaspecten, met als doel het ondersteunen van de risicobeoordeling in een vroeg stadium, het dichtens van kennislacunes en het verschaffen van een basis voor het kunnen voldoen aan de eisen die de wet- en regelgeving op dit gebied stellen.
 - Internationale samenwerking op het gebied van gezondheid en milieu, mede in ISO- en OESO-WPMN verband
- *Internationale samenwerking (algemeen)*, mede op het gebied van internationale economische verhoudingen.

Een van de lopende KP7-projecten is de oprichting van het 'EU Observatory Nano': een Europese observatiepost voor wetenschappelijke / economische analyse van nanotechnologieën, gericht op uitwisseling tussen de relevante stakeholders over de voordelen en kansen die nanotechnologieën bieden (met oog voor barrières en risico's). Het doel van deze observatiepost is om een permanente Europese observatiepost voor nanotechnologieën in te stellen om constante en onafhankelijke ondersteuning aan besluitvormers te bieden. De observatiepost zal moeten gaan voorzien in data over en analyses van wetenschappelijke en economische trends, marktanalyses, beoordelingen van ethische en maatschappelijke kwesties, informatie over milieu- en gezondheidsrisico's en informatie met betrekking tot wetgeving en standaardisatie. Het Britse ION (Institute of Nanotechnology) coördineert het opzetten van de observatiepost (www.observatorynano.eu).

Bijlage 4: Wet- en regelgeving

‘De algemene beginselen op het gebied van relevante wetgeving voor het omgaan met risico’s gelden onverkort voor de risico’s van gefabriceerde nanodeeltjes’, zo wordt gesteld in de kabinetsvisie Nanotechnologieën (Kabinetsvisie, 2006). Het kabinet zal in navolging van het advies ‘betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid’ van de Gezondheidsraad (2006), ‘zoveel mogelijk uitgaan van de bestaande regelgeving en voortdurend blijven bezien of aanpassing van regelgeving nodig is ter beheersing van mogelijke risico’s.’ In Nederland is, naast de Europese wetgeving REACH, met name de volgende wet- en regelgeving van toepassing op nanotechnologieën.

- De Arbo-wet. Deze schrijft voor dat de werkgever voor een veilige en gezonde werkplek moet zorgen.
- De Warenwet (voor food en non-food)
- Bestrijdingsmiddelenwet
- Kaderwet diervoeders
- Geneesmiddelenwetgeving

De Europese Commissie heeft de huidige wet- en regelgeving met oog op de mogelijke risico’s van nanotechnologieën beoordeeld (EC, 2008). Een eerste bevinding is dat de huidige wetgeving in principe zorgen over de mogelijke impact van nanotechnologieën op milieu en gezondheid adresseert. Aanpassing van wet- en regelgeving kan worden voorgesteld op basis van wetenschappelijke ontwikkelingen, of als er op specifieke gebieden de noodzaak hiertoe bestaat. De Commissie stelt echter dat verbetering van de implementatie van de huidige wet- en regelgeving het primaire middel is om gezondheid, veiligheid en het milieu te garanderen. De Commissie beveelt aan om in de tussentijd (in het licht van een constante stroom van data die gegenereerd worden), bestaande methoden voor risicobeoordeling case-by-case toe te passen. Indien nodig kunnen bestaande reguleringsmechanismen toegepast worden, ‘in relation to thresholds, authorisation of substances and ingredients, qualification of waste as hazardous, reinforcing conformity assessment procedures, introducing restrictions on the marketing and use of chemical substances and preparations, and so on.’ (EC, 2007)

Classificatie en Labelling

In het algemeen is classificatie en labelling (C&L) van stoffen gebaseerd op de potentiële ‘hazard’ (toxiciteit). Op basis van de C&L van stoffen wordt een bepaalde vorm van risicomanagement toegepast bij productie, opslag en transport. Labelling is een sterk wapen voor risicomanagement. Er is momenteel geen apart label voor nanodeeltjes en het is nog onduidelijk hoe nanodeeltjes gelabeld kunnen worden naast het huidige classificatie & labelling system (het Global Harmonized System). Om nanomaterialen te kunnen classificeren en labelen is onder meer informatie over de toxicologische eigenschappen nodig. Dergelijke informatie is momenteel veelal beschikbaar van de chemische stoffen niet in nanovorm, maar in nanovorm hebben deze stoffen mogelijk andere toxische eigenschappen en potentie. Omdat de huidige toxiciteitstesten mogelijk niet adequaat zijn om de hazard van (engineered) nanodeeltjes in kaart te brengen, is classificatie en labelling vooralsnog moeilijk te onderbouwen.

Algemeen uitgangspunt regulering: REACH

REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals), de Europese wetgeving op het gebied van chemische stoffen, vormt een overkoepelend kader voor de regulering van stoffen. Stoffen in nanovorm vallen in principe ook onder REACH. Het uitgangspunt is dan ook dat productie, risicobeoordeling en regulering van nanomaterialen volgens REACH-methodiek (zullen gaan) plaatsvinden. Momenteel is het nog de vraag of de huidige testen en methoden die voor REACH gebruikt kunnen worden, in de huidige vorm goed aansluiten en in voldoende mate van toepassing zijn

op nanomaterialen. Afhankelijk van tonnage niveau en gebruik moet de producent/importeur onder REACH ervoor zorgen dat voor elk van zijn stoffen een apart dossier aangeleverd wordt aan de European Chemicals Agency (ECHA). De huidige productie van nanomaterialen zal echter waarschijnlijk vaak onder de REACH-tonnagegrenzen blijven waardoor registratie niet verplicht is. Ook spelen er nog vragen op het gebied van de classificatie van nanodeeltjes, onder meer omdat deeltjes van dezelfde stof met verschillende groottes mogelijk verschillende (al dan niet toxische) eigenschappen hebben. De mogelijkheden om nanomaterialen onder REACH te laten vallen worden momenteel beoordeeld in onder meer het overleg van de bevoegde autoriteiten.

Het uitgangspunt van REACH is dat het bedrijfsleven zelf primair verantwoordelijk is voor de veiligheid van de productie, import en toepassing van stoffen. REACH gaat dus primair uit van markt (conforme) regulering. Dit houdt in dat bedrijven zelf verantwoordelijk zijn voor de classificatie en labelling van stoffen die zij produceren, het beoordelen van de risico's van de toepassing van deze stoffen en het nemen van adequate maatregelen om deze risico's te beheersen. Afhankelijk van het type deeltje en het volume worden er bepaalde eisen gesteld aan de informatie die verstrekt moet worden door bedrijven en aan eventuele andere maatregelen die genomen dienen te worden. Deze informatie wordt opgenomen in een dossier dat geregistreerd wordt bij het ECHA. Vanuit het ECHA wordt de relevante informatie openbaar gemaakt en bepaalde vertrouwelijke gegevens worden beschikbaar gemaakt voor nationale overheden. De producent/importeur moet aangeven waar de stof (ook downstream) voor wordt gebruikt. Dit kan betekenen dat specifieke toepassingen van nanotechnologie ook als zodanig geregistreerd moeten worden. De toepassing en blootstellingsscenario's (met/zonder risicobeoordeling, afhankelijk van tonnage niveau en gevaar) vormen dus een mogelijk aanknopingspunt voor de overheid om meer informatie te verkrijgen. Het is wel de vraag hoe diepgaand en specifiek producenten momenteel blootstellingsscenario's kunnen weergeven (aangezien er over het algemeen nog weinig kennis over blootstelling is). Als voorbeeld: Als twee nanodeeltjes een verschillende grootte (maar dezelfde chemische samenstelling) hebben, zou dit kunnen betekenen dat de producent daar ook onderscheid in moeten maken. Momenteel is er echter nog onvoldoende kennis over de toxiciteit en andere karakteristieken (o.a. fysisch-chemische eigenschappen) van nanodeeltjes met verschillende groottes.

Indien blijkt dat het mechanisme van markt(conforme) regulering in bepaalde gevallen niet tot een voldoende veiligheidsniveau leidt, of indien (bepaalde toepassingen van) stoffen niet gewenst zijn vanuit veiligheidsoogpunt, kunnen bevoegde autoriteiten maatregelen nemen. Dit kunnen maatregelen zijn als gebods- of verbodsbepalingen, of de harmonisatie van classificatie en labelling van stoffen. Binnen REACH heeft de overheid de mogelijkheid om maatregelen voor te stellen en te rechtvaardigen (door middel van zogenaamde Annex XV –procedures).

Het bedrijfsleven is primair verantwoordelijk voor veilige praktijken, maar het is een taak van de overheid om aan te geven welke mogelijke risico's van stoffen in kaart moeten worden gebracht: de vraag of en op welke manier regulering moet plaatsvinden is een maatschappelijke / politieke vraag. Ook de vraag of nanodeeltjes binnen de huidige kaders passen, en of de kaders eventueel aanpassing behoeven, is uiteindelijk een politieke afweging over hoe we met risico's wensen om te gaan.

Bijlage 5: Maatschappelijke inbedding

Er spelen op het gebied van nanotechnologie fundamentele vragen waaraan een publiek belang verbonden is. Deze vragen spelen zowel op het gebied van de kansen als op het gebied van de mogelijke risico's van nanotechnologie. Aangezien de toekomstige maatschappelijke impact van nanotechnologieën naar verwachting groot zal zijn, maar er momenteel nog veel onzekerheden spelen, wordt door overheden belang gehecht aan het voeren van dialogen met het brede publiek en (maatschappelijke) stakeholders over de ontwikkelingen op het gebied van nanotechnologie. Eerdere ervaringen met bijvoorbeeld het publieke debat over genetisch gemodificeerde organismen hebben uitgewezen dat het vroegtijdig betrekken van stakeholders / burgers bij de ontwikkeling van mogelijk controversiële technologische ontwikkelingen wenselijk is vanuit onder meer het oogpunt van maatschappelijk draagvlak.

Europees onderzoek uit 2005 wijst uit dat op dat moment in Europa 44% van de bevolking van het begrip 'nanotechnologie' had gehoord (Gaskell et al., 2006). Nanotechnologie wordt overwegend moreel acceptabel en nuttig gevonden, en een meerderheid van de respondenten geeft aan nanotechnologie niet als riskant te zien. Gezien de sterke ontwikkeling van het veld en het feit dat het publiek debat nog op gang aan het komen is, is het goed mogelijk dat dit beeld de komende tijd verandert. Maatschappelijke organisaties zijn momenteel nog veelal hun inzet en positie aan het verkennen (Tweede Kamer, 2008), maar kritische geluiden op het gebied van nanotechnologie lijken toe te nemen. Maatschappelijke organisaties, waaronder NGO's, vragen in toenemende mate om transparantie m.b.t. de risico's van nanotechnologie.

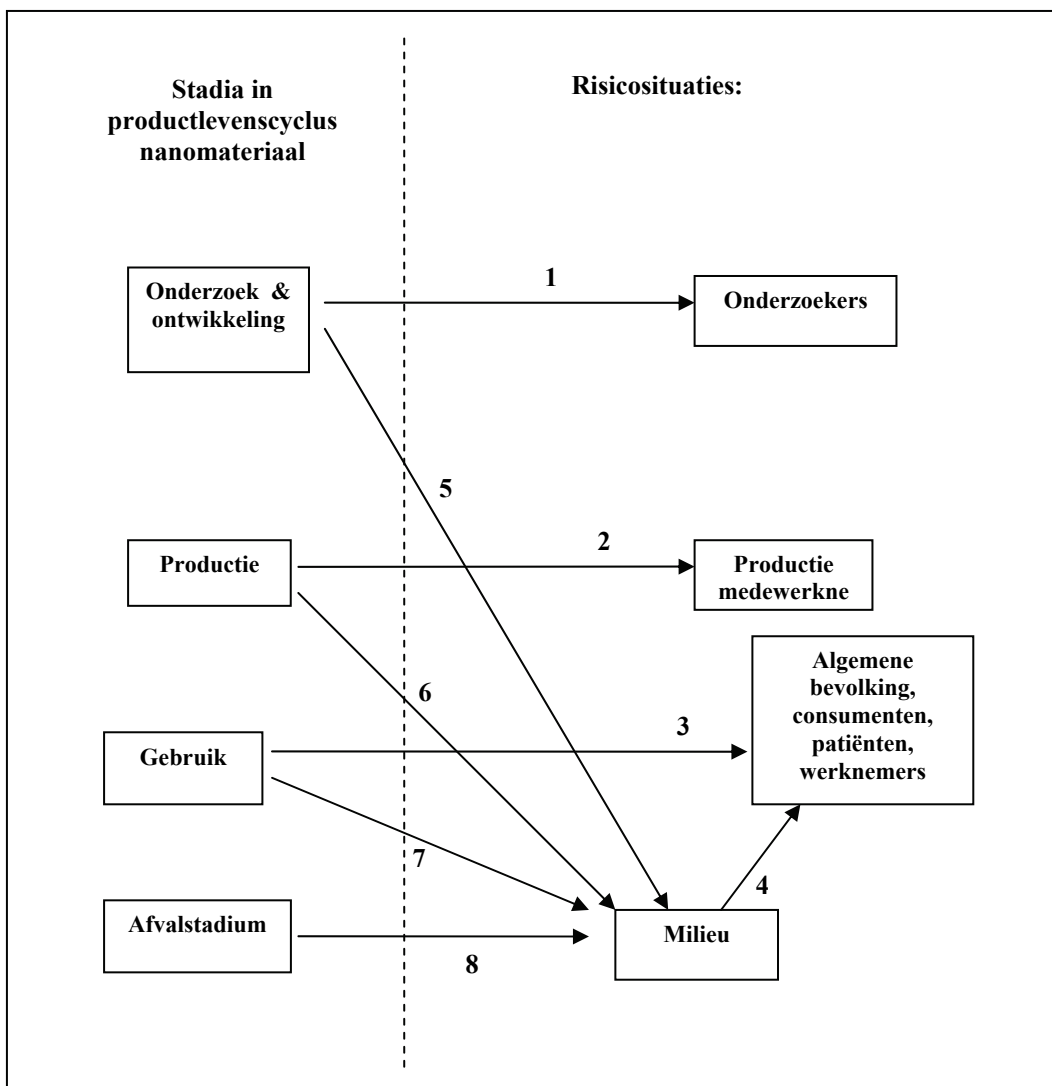
Het Nederlandse kabinet geeft in de Kabinetvisie Nanotechnologieën aan dat het aan 'het draagvlak voor nanotechnologieën wil werken door de dialoog aan te gaan met de burgers' (Kabinetvisie, 2006). Mede in lijn met bevindingen en aanbevelingen van het Rathenau Instituut (<http://www.rathenau.nl/>) en de Gezondheidsraad (2006), alsmede in lijn met de principes van risicobeheersing (transparantie, heldere verdeling van verantwoordelijkheden, vroegtijdig betrekken van stakeholders, zie ook H7) wil het kabinet op korte termijn een stakeholdersproces op gang brengen. Hierbij dient een brede vertegenwoordiging van belanghebbenden betrokken te worden. Het doel van een dergelijk proces is om inzicht te krijgen in mogelijke problemen op het gebied van maatschappelijke acceptatie en in manieren om publiek vertrouwen te versterken. Ook kunnen burgers relevante kennis aandragen voor het beleid en voor toekomstig onderzoek. In de Kabinetvisie (2006) worden de volgende mogelijke onderwerpen genoemd die aan de orde zullen komen:

- de (eco)toxiciteit van nanodeeltjes en de risico's hiervan op het gebied van werkomgeving, levensmiddelen, consumentenproducten, gezondheid en milieu;
- vraagstukken rond medische ethiek zoals genoemd in het advies van de Gezondheidsraad 'Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheidszorg' (2006);
- privacy en burgerrechten in relatie tot groeiende mogelijkheden voor monitoring, vraagstukken rond militaire toepassingen, lange termijn gevolgen voor de kloof tussen arm en rijk en de onvoorspelbare gevolgen van convergentie tussen nanotechnologieën, ICT en biotechnologie.

De eerste en tweede generatie nanotechnologieën zullen waarschijnlijk nog relatief weinig ethische kwesties oproepen. Het is te verwachten dat de derde en vierde generaties nanotechnologieën (bijvoorbeeld bio-assemblage, extreem kleine robots en computers, genetische therapieën) in sterkere mate ethische vragen zullen oproepen, bijvoorbeeld over privacy en op het gebied van medische ethiek. Binnen Nederland is het Rathenau Instituut (<http://www.rathenau.nl/>) actief op het gebied van de maatschappelijke aspecten en opvattingen op het gebied van nanotechnologie. Het instituut zal zich in

de toekomst bezighouden met het op gang brengen van een publieke dialoog. Ook de Europese commissie geeft aan waarde te hechten aan het op gang brengen een maatschappelijke dialoog: ‘With the intention to strengthen a culture of responsibility, the EC has launched a public consultation to contribute to the definition of some basic principles for the responsible governance of nanotechnology research.’ (EC 2007, 2008).

Bijlage 6: Blootstellingsaspecten van nanomaterialen



Figuur B6.1: Risicosituaties in relatie tot de stadia (fasen) in de productlevenscyclus van een nanomateriaal. Per fase kan sprake zijn van andere typen risicosituaties. Er worden 8 blootstellingsroutes onderscheiden waarvan 4 humaan (1 t/m 4) en 4 milieu (5 t/m 8). Deze indeling wordt in onderstaande tabellen gehanteerd.

Tabel B6.1: Kwalitatieve inschatting humane blootstelling per risicosituatie en toepassingsgebied

Risicosituatie	Voorkomen / concentratie	Gedrag (wat doet men met stof of product)	Externe dosis (uitwendige blootstelling)
1 (onderzoekers)	<ul style="list-style-type: none"> -- Nanodeeltjes kunnen in de werkomgeving en in werkprocessen / productieprocessen voorkomen. -- Het kan hierbij in principe om alle typen deeltjes in alle mogelijke media gaan. -- Dit kunnen minder goed gedefinieerde en gecontroleerde en potentieel risicovolle deeltjes zijn (ook in het geval van uitvoeren van risico-onderzoek). 	<ul style="list-style-type: none"> -- Laboratoriumonderzoek ten behoeve van R&D en risico-onderzoek -- (experimenteel) fabriceren van nanodeeltjes -- frequent en langdurig contact zijn in principe mogelijk 	<ul style="list-style-type: none"> -- Potentieel hoog -- Blootstelling kan oraal, inhalatoir en dermaal plaatsvinden. -- dosis is niet per definitie gecontroleerd
2 (productie medewerkers)	<ul style="list-style-type: none"> -- Het kan hierbij in principe om alle typen deeltjes in alle mogelijke media gaan. -- Dit kunnen minder goed gedefinieerde en gecontroleerde en potentieel risicovolle deeltjes zijn (ook in het geval van uitvoeren van risico-onderzoek). 	<ul style="list-style-type: none"> -- Produceren van nanodeeltjes (Besturing / uitvoering van productieprocessen) -- Toepassen van nanodeeltjes in productieprocessen / producten -- frequent en langdurig contact zijn in principe mogelijk 	<ul style="list-style-type: none"> -- Potentieel hoog, met name in geval van verpakken, overhevelen en schoonmaken. -- Blootstelling kan oraal, inhalatoir en dermaal plaatsvinden. -- dosis is niet per definitie gecontroleerd
3 (alg. bevolking)	<p>Geneesmiddelen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- Nanodeeltjes worden in diverse typen geneesmiddelen toegepast, onder meer als drug delivery en in nanokristalvorm, in vloeibare en vaste media. -- Het gaat hierbij om duidelijk gedefinieerde nanomaterialen in een gecontroleerde vorm, vanwege strenge toelatingsprocedures die gevolgd dienen te worden. <p>Medische technologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- toepassing van vrije deeltjes in bijvoorbeeld wondverzorging, biosensoren, contraststoffen en therapieën: over het algemeen vaste media -- toelating van mogelijk riskante toepassingen vindt alleen plaats na doorlopen van strenge procedure. Deeltjes in deze toepassingen zijn duidelijk gedefinieerd en gecontroleerd. -- toelating van minder riskante toepassingen is meer gedecentraliseerd en minder streng gecontroleerd 	<ul style="list-style-type: none"> -- Nanogeneesmiddelen worden doelbewust ingenomen of toegediend. -- Frequentie en duur van contact kunnen hoog zijn, afhankelijk van voorschrift -- gedragscomponent is ten opzichte van (andere) consumententoepassingen minder van belang 	<ul style="list-style-type: none"> -- Dosis is sterk gecontroleerd / afgemeten, en kan hoog zijn. -- Blootstelling kan oraal, inhalatoir, dermaal en via injectie plaatsvinden
	<ul style="list-style-type: none"> -- toepassing van vrije deeltjes in bijvoorbeeld wondverzorging, biosensoren, contraststoffen en therapieën: over het algemeen vaste media -- toelating van mogelijk riskante toepassingen vindt alleen plaats na doorlopen van strenge procedure. Deeltjes in deze toepassingen zijn duidelijk gedefinieerd en gecontroleerd. -- toelating van minder riskante toepassingen is meer gedecentraliseerd en minder streng gecontroleerd 	<ul style="list-style-type: none"> -- Doelbewust in het lichaam brengen of uitwendig toepassen. -- Contact kan zeer langdurig zijn in het geval van implantaten (hieruit zouden vrije deeltjes kunnen loskomen). -- voor andere toepassingen geldt: veelal relatief korter contact met een relatief lage frequentie 	<ul style="list-style-type: none"> -- Dosis / blootstelling aan vrije nanodeeltjes zal bij medische technologieën over het algemeen laag zijn, behalve in het geval van doelmatig in het lichaam brengen van vrije deeltjes. -- Blootstelling kan dermaal, oraal, via injectie en implantatie plaatsvinden -- Dosis is relatief gecontroleerd

(Vervolg tabel B6.1)

	<p>Levensmiddeltoepassingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- vrije en onoplosbare nanodeeltjes worden gebruikt als additief in voeding, en zouden vanuit verpakking of sensoren in voeding terecht kunnen komen. -- deeltjes kunnen in vloeibare en vaste media voorkomen <ul style="list-style-type: none"> -- ongewenste nanomaterialen zoals nanogewasbeschermingsmiddelen kunnen in voeding voorkomen -- Over het algemeen is er relatief weinig zicht op producten en welke deeltjes hier in zitten -- deeltjes in voeding zijn vaak niet duidelijk gedefinieerd of streng gecontroleerd 	<ul style="list-style-type: none"> -- Levensmiddelen met nanodeeltjes worden doelbewust ingenomen, zij het dat niet altijd duidelijk is welke deeltjes in welk product zitten (minder doelbewust dan in geval van geneesmiddelen) -- Consumenten kunnen onopzettelijk in aanraking komen nanodeeltjes met verpakkingen met nanodeeltjes en nanodeeltjes uit andere toepassingen die niet voor consumptie bedoeld zijn. -- frequent en langdurig contact is mogelijk. 	<ul style="list-style-type: none"> -- Met name orale blootstelling -- Potentieel hoog in het geval van nanodeeltjes die aan voeding zijn toegevoegd. -- Blootstelling aan nanogewasbeschermingsmiddelen op / in voeding kan mogelijk plaatsvinden. -- Blootstelling aan deeltjes uit verpakkingen of sensoren is mogelijk, maar deze zal over het algemeen niet hoog zijn -- dosis is niet gecontroleerd
	<p>Consumentenproducten:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- nanodeeltjes worden in allerlei producten toegepast, in vloeibare en vaste media en in sprays -- Over het algemeen is er relatief weinig zicht op producten en welke deeltjes hier in zitten -- deeltjes zijn vaak niet duidelijk gedefinieerd of streng gecontroleerd (in ieder geval ontbreekt informatie hierover) 	<ul style="list-style-type: none"> -- allerlei manieren van toepassing, zoals op huid aanbrengen (cosmetica en zonnebrandcrème), verven, gebruik van tandpasta, toepassen als schoonmaakmiddel, aanbrengen van spray -- zeer frequent contact is mogelijk, duur van contact zal vaak beperkt zijn maar kan ook hoog zijn (bijvoorbeeld in geval van cosmetica) 	<ul style="list-style-type: none"> -- Blootstelling kan oraal, inhalatoir en dermaal plaatsvinden, afhankelijk van toepassing. -- In bepaalde toepassingen kan er sprake zijn van potentieel hoge dosering, zoals gebruik van sprays en crèmes. -- dosis is niet gecontroleerd
	<p>Professionele toepassingen</p>	<ul style="list-style-type: none"> -- gebruik in de werkomgeving van producten die nanomateriaal bevatten -- frequent en langdurig contact zijn in principe mogelijk 	<ul style="list-style-type: none"> -- Potentieel hoog -- Blootstelling kan oraal, inhalatoir en dermaal plaatsvinden. -- dosis is niet per definitie gecontroleerd
<p>4 (via milieu)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -- opzettelijk gefabriceerde nanodeeltjes kunnen in het milieu in lucht, water, bodem en sediment voorkomen -- deeltjes zijn niet gecontroleerd / gedefinieerd -- feitelijk voorkomen van deze nanodeeltjes in het milieu is onbekend -- voor mogelijke humane risico's is voorkomen in lucht, water en bodem relevant -- concentraties zijn naar verwachting laag 	<ul style="list-style-type: none"> -- Inademen van lucht met nanodeeltjes -- Binnenkrijgen van water met nanodeeltjes -- Eten van gewassen waarin vanuit de bodem nanodeeltjes terecht zijn gekomen -- langdurig / frequent contact is in principe mogelijk 	<ul style="list-style-type: none"> -- met name orale en inhalatoire blootstelling mogelijk -- Naar verwachting op dit moment (zeer) lage dosis in het geval van opzettelijk geproduceerde nanodeeltjes -- dosis is niet gecontroleerd

Tabel B6.2: Kwalitatieve inschatting milieu/*risico*'s per risicosituatie en toepassingsgebied (zie figuur B6.1 voor routes 5-8)

risicosituatie	Emissie	Voorkomen / concentratie in lucht, water, bodem, sediment	Gedrag (van een stof in het milieu)	Dosis (uitwendige blootstelling)	Inwendige blootstelling /	Effect
5 (R&D)	Onduidelijk, waarschijnlijk laag	lucht	<ul style="list-style-type: none"> -- Nauwelijks kennis -- mogelijk aerosolvorming en vervolgens verspreiding over grote afstanden 			
	Mogelijk via (afval)water en eventueel lucht, naar verwachting relatief niet hoog. Waarschijnlijk verhoudingsgewijs relatief hoge emissie van vrije nanodeeltjes					
6 (productie)	Emissie naar lucht (en vervolgens andere compartimenten): bijvoorbeeld toevoegingen aan brandstof	water	<ul style="list-style-type: none"> -- nanodeeltjes zijn persistente verontreinigingen -- kleine deeltjes zullen slecht bezinken -- uitvlokgedrag is nog moeilijk te voorspellen 			Mogelijk effecten op aquatische organismen
	Consumentenproducten en professioneel toegepaste producten (zoals zonnebrand, schoonmaakmiddelen, cosmetica): naar verwachting relatief hoge emissies naar water					
7 (gebruik)	Producten die opzettelijk in het milieu worden gebracht (bijvoorbeeld katalysatoren voor zuivering): emissie naar water en bodem	bodem	<ul style="list-style-type: none"> -- nanodeeltjes zullen in de bodem onderworpen zijn aan processen als afbraak en adsorptie -- nanodeeltjes kunnen verantwoordelijk zijn voor adsorptie van andere stoffen 			<ul style="list-style-type: none"> -- Directe effecten op bodemorganismen mogelijk -- Mogelijke effecten door afbraakproducten van nanodeeltjes
	Mogelijk emissie naar water en vervolgens andere compartimenten, bijvoorbeeld uit antibacteriële toepassingen en (in beperkte mate) verpakkingen					
8 (afval)		Sediment	<ul style="list-style-type: none"> -- adsorptie -- afbraak -- mogelijk verdere verspreiding door advectie 			Mogelijk effecten op waterbodem- en sedimentorganismen

RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl