



MET BELEID RICHTING GEZONDHEID:

EEN ALTERNATIEVE MANIER VAN FIJNSTOF BEOORDELEN

*Kunnen we met oxidatief potentieel de
gezondheidseffecten van fijnstof beter
voorspellen?*



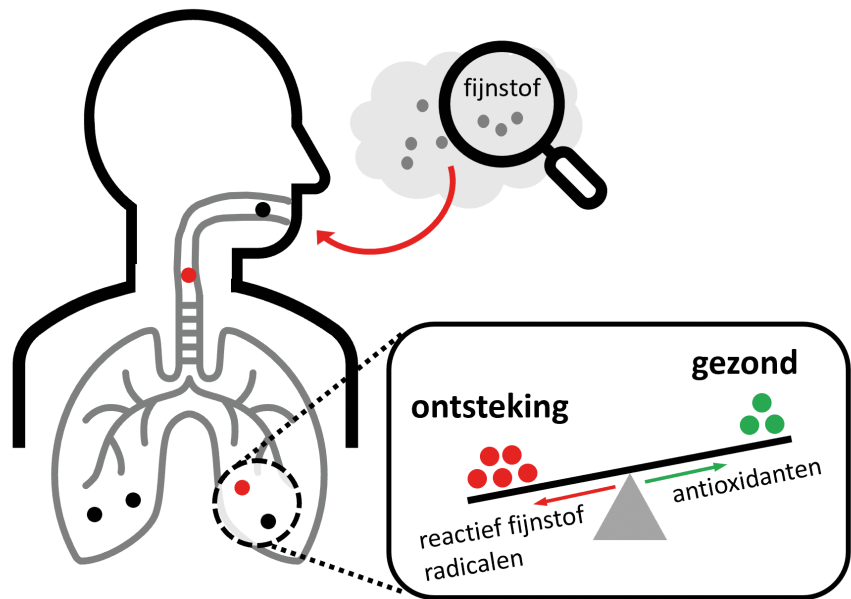
Is al het fijnstof even schadelijk? Kan de schadelijkheid voorspeld worden door de reactiviteit van fijnstof te meten? RIVM en TNO onderzoeken hiervoor het oxidatief potentieel van fijnstof als aanvullende voorspeller van gezondheidseffecten.

WANDA VAN DER STEL, MARLOES VAN OS, FLEMMING CASSEE, ILKE ADRIAANS, GUUS STEFESS, MARTEN IN 'T VELD, TIES KORSTANJE, MIRIAM GERLOFS-NIJLAND

Oxidatief potentieel, fijnstof en gezondheidseffecten

Het huidige onderzoek naar de wereldwijde ziektelast door fijnstof gaat ervan uit dat alle fijnstofdeeltjes even schadelijk zijn. Vaak wordt alleen de fijnstofmassaconcentratie meegenomen in het onderzoek en niet de fijnstofsamenstelling. Het fijnstof in de lucht is echter afkomstig van allerlei →

De samenstelling van fijnstof heeft een grote invloed op de schadelijkheid voor de gezondheid



Figuur 1. Mechanisme van reactief fijnstof in de longen.

bronnen en daarom een complex mengsel van allerlei stoffen. Voorbeelden zijn zeezout, bodemstof, remslijtagedeeltjes en zelfs waterdruppeltjes kunnen hieronder vallen. Bij de gemeten fijnstofconcentraties zijn sommige stoffen schadelijk voor de gezondheid en anderen niet of nauwelijks. De samenstelling van fijnstof zal daarom een grote invloed hebben op de schadelijkheid voor de gezondheid. Het bepalen van de reactiviteit van fijnstof via het oxidatief potentieel (OP), is mogelijk een manier om onderscheid te maken in de schadelijkheid van fijnstofmengsels en daarmee een voorspeller van gezondheidseffecten.

Wat doet fijnstof in het lichaam?

Afhankelijk van de samenstelling kan fijnstof op verschillende manieren schade veroorzaken in ons lichaam. Eén van de mogelijkheden is door middel van een oxidatiereactie. Wanneer het ingeademde fijnstof bijvoorbeeld de longblaasjes bereikt, kan daar een oxidatiereactie plaatsvinden. Pas bij langdurige blootstelling en relatief hoge fijnstofreactiviteit is de aanwezige bescherming door antioxidanten in het lichaam hier niet tegen opgewassen. Dit kan leiden tot aanhoudende ontstekingen met weefselschade en (langdurige) ziekte tot gevolg (figuur 1).

Oxidatief potentieel als indicator voor gezondheidsschade?

Oxidatief potentieel is een manier om de reactiviteit van fijnstof uit te drukken^{1,2}. Het OP van fijnstof verwijst naar de mate waarin het fijnstof reactieve zuurstofverbindingen (radicalen) kan produceren. Deze stoffen kunnen vervolgens oxidatiereacties in de longcellen veroorzaken. Omdat dit een belangrijke route naar gezondheidsschade is, zou analyse van OP een inschatting kunnen geven van de schadelijke effecten van fijnstof op de gezondheid.

Bepaling oxidatief potentieel

OP wordt beïnvloed door verschillende eigenschappen van fijnstof, waaronder deeltjesgrootte en chemische samenstelling. Er zijn twee manieren om OP te bepalen: met longcellen (cellulair) en zonder (acellulair). Beide manieren leveren relevante informatie op voor het voorspellen van de schadelijkheid van fijnstof (figuur 2). In de afgelopen jaren zijn er verschillende acellulaire methodes (assays) ontwikkeld om OP te bepalen. Hierbij wordt er gekeken naar de vorming van zuurstofradicalen, het verbruik van toegevoegde antioxidanten of het vermogen om andere stoffen te oxideren.

Wat weten we nog niet van OP?

Tot nu toe is het nog onduidelijk of het meten van oxidatief potentieel een meerwaarde heeft ten opzichte van massacon-

centratie om de gezondheidseffecten van fijnstof inzichtelijk te maken. Kortom, er moet nog bewezen worden dat OP een goede voorspeller van gezondheidseffecten is en aanvullend of beter is dan het gebruik van de massa van fijnstof dat nu al gemeten wordt. Ook is er nog weinig bekend over mogelijke veranderingen in het OP van fijnstof door de manier van bemonsteren en bewaren. Deze stappen zijn wel nodig omdat online methoden voor OP-bepalingen nog nauwelijks beschikbaar zijn. Dit zijn onderwerpen die verder worden onderzocht.

Recente ontwikkelingen van oxidatief potentieel

TNO en RIVM zien beiden de potentie van oxidatief potentieel als voorspeller van de schadelijkheid van verschillende typen fijnstof. Daarom doen we onderzoek naar de toegevoegde waarde en relevantie van OP als voorspeller van gezondheidseffecten en de betrouwbaarheid van de diverse methoden om OP van fijnstof te bepalen.

Toegevoegde waarde

Een belangrijke voorwaarde voor een nieuwe indicator is dat deze toegevoegde waarde heeft ten opzichte van de huidige indicator, oftewel geen sterk verband heeft met fijnstofmassaconcentratie. Als de OP-metingen dezelfde trends in ruimte en tijd volgen als de massacon-

centraties van PM10 of PM2,5, geven deze OP-metingen weliswaar extra informatie over wat de mogelijke reden of oorzaak is van waargenomen gezondheidseffecten, maar de waarden zelf hebben dan geen toegevoegde waarde als voorspeller. Als OP toegevoegde waarde blijkt te hebben, dan moet nog wel worden vastgesteld wat de exacte relatie is tussen het OP van fijnstof en de door fijnstofblootstelling veroorzaakte gezondheidseffecten, de rol van oxidatie, en het optreden of verergeren van longziekten. Hiervoor zijn epidemiologische of klinische studies nodig.

Betrouwbaarheid

De verschillende manieren voor het bepalen van OP worden naar eigen inzicht uitgevoerd in laboratoria. Standaardisatie en optimalisatie van de methoden zal de betrouwbaarheid van het onderzoek verhogen, wat nodig is voor een bredere uitrol in monitoringsnetwerken. Naast

Door verschillende OP-methodes te combineren, kan de schadelijkheid van het fijnstofmengsel in zijn geheel in kaart gebracht worden

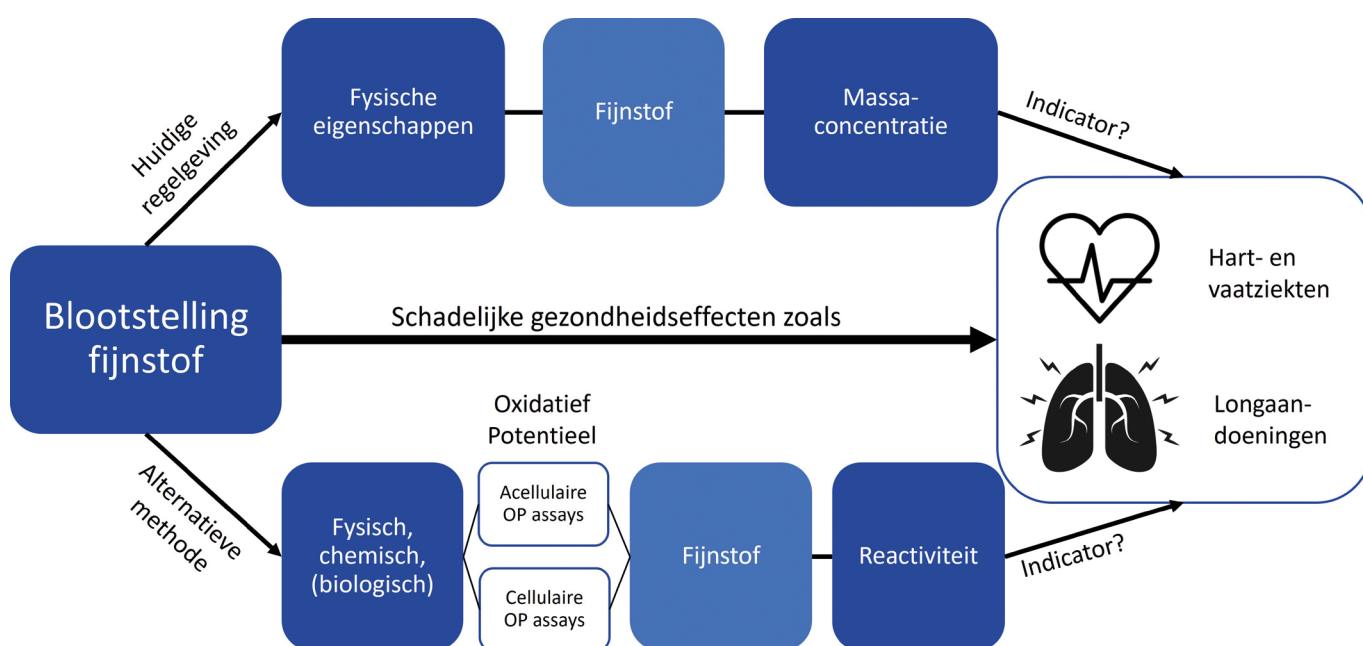
de manier van meten van OP moet er ook consensus komen over de manier van bemonsteren. Belangrijke vragen hierin zijn: wat is de invloed van de gebruikte methode, de manier van opslag, de tijd tussen monsternamen en meting, manier van opwerken, en hoe voorkom je een verandering in samenstelling tussen het moment van bemonsteren en het analyseren van OP in het laboratorium?

Betrouwbaarheid verhogen door standaardisatie van acellulaire assays

De meest gehanteerde acellulaire

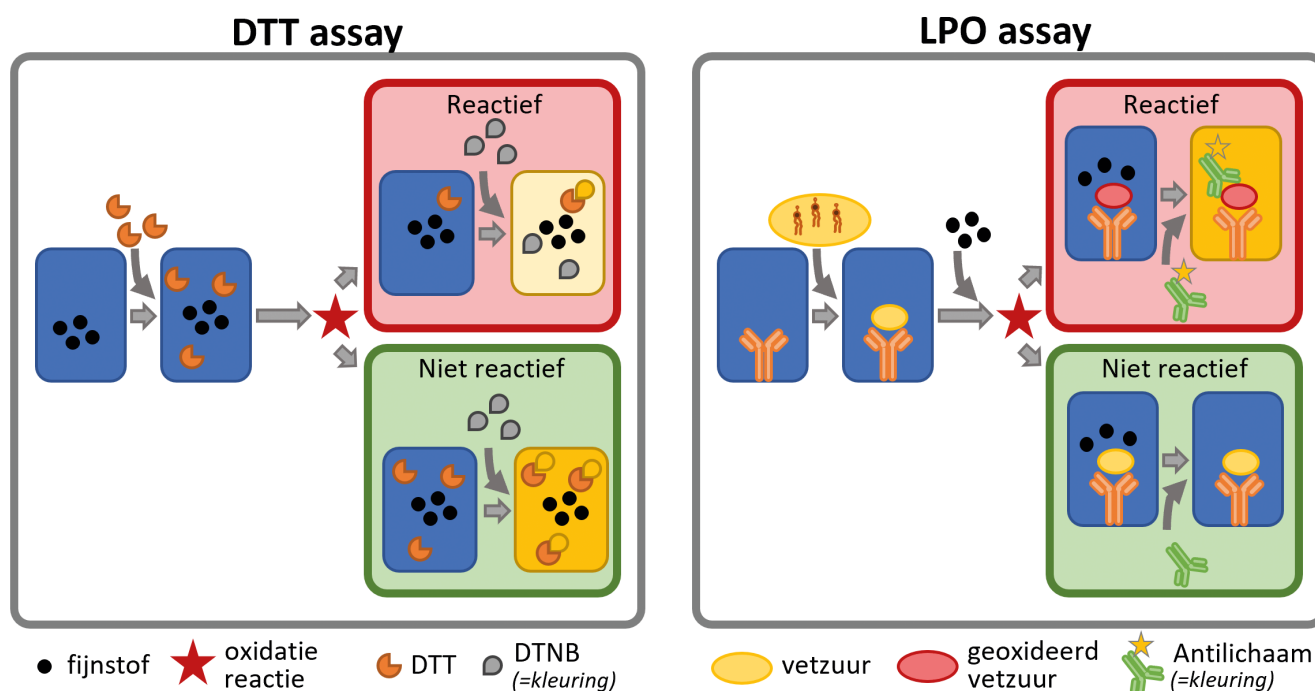
methodes voor het bepalen van OP zijn gebaseerd op chemische bepalingen. Een van de chemische bepalingen van OP waar veel onderzoek naar gedaan wordt is de DTT-assay. Bij deze bepaling van oxidatief vermogen wordt de reactiviteit van het fijnstof gemeten aan de hand van de reactie met dithiothreitol (DTT) (figuur 3).

Doordat deze bepaling door verschillende labs op verschillende manieren wordt uitgevoerd, zijn de resultaten niet altijd onderling vergelijkbaar. Om tot een



Figuur 2. Blootstelling aan fijnstof veroorzaakt gezondheidsschade. De mate waarin is afhankelijk van de fysisch-chemische eigenschappen van fijnstof. Oxidatief potentieel zou een voorspeller kunnen zijn voor de schadelijkheid van fijnstof³.





Figuur 3. Een schematische weergave van de twee beschreven acellulaire methodes om oxidatief potentieel te meten: de DTT-assay (links) en de LPO-assay (rechts). In de DTT-assay reageert het fijnstof met het toegevoegde DTT, aan de hand van dit proces wordt de reactiviteit van fijnstof gemeten. In de LPO-assay reageert fijnstof met de aanwezige vetzuren, waarna met antilichamen de geoxideerde vetzuren zichtbaar worden gemaakt.

gestandaardiseerde methode te komen is een internationaal ringonderzoek uitgevoerd in het Europese project RI-URBANS⁴. De hierin gebruikte methode voor de DTT-assay geeft robuuste resultaten en zo een betrouwbaardere OP-bepaling. Op dit moment wordt verkend wat er nodig is om deze methode verder te standaardiseren met als uiteindelijke doel een Europese standaard voor OP-bepalingen.

Gezondheidsrelevantie verhogen door nabootsen reactie in onze longen

Een manier om de gezondheidsrelevantie te verbeteren is het dichter benaderen van de reactie in onze longen. Dit kan onder meer door het bestuderen van de oxidatie van vetzuren⁵. Deze vetzuren zijn aanwezig in de membranen van onze longcellen en vloeistoffen die de long bedekken. Wanneer fijnstof reageert met deze vetzuren, is de verwachting dat dit

ook zal gebeuren bij fijnstofblootstelling van onze longen. Dit is het principe wat in de LipidePerOxidatie (LPO)-assay wordt toegepast (figuur 3).

Integratie met andere metingen

Om de toegevoegde waarde van OP ten opzichte van massaconcentratie metingen te bepalen moeten deze metingen gecombineerd worden met andere luchtkwaliteitsmetingen verspreid over ruimte en tijd. Het combineren van deze data kan ook gebruikt worden voor brontoekenning. Om de gezondheidsrelevantie in kaart te brengen kunnen uitkomsten vergeleken worden met *in vitro* schadelijkheidsmetingen, dat wil zeggen dat er testen met humane (long)cellen worden gedaan waarbij de schadelijkheid van fijnstof kan worden gekoppeld aan de verschillende manieren om OP te meten.

Bronnen van fijnstof en oxidatief potentieel

Om beter inzicht te krijgen in de OP-variatie van fijnstof afkomstig van verschillende emissiebronnen, zijn fijnstofmonsters afkomstig van verschillende locaties in Nederland nodig. Zo wordt er sinds begin 2024 op twee locaties (stedelijk en achtergrond) fijnstof verzameld, naast een dertigtal locaties uit het Landelijk Meetnet Luchtkwaliteit (LML). Op de twee genoemde locaties wordt nu al OP bepaald samen met een reeks aan chemische componenten. OP-metingen worden in de toekomst uitgebreid naar de nog in te richten supersites en mogelijk andere LML-locaties. Deze gegevens kunnen gebruikt worden om via modellen inzicht te krijgen in welke bronnen in welke mate bijdragen aan OP of in welke mate OP juist wat kan zeggen over bronbijdragen op een specifieke locatie.

Een belangrijke voorwaarde voor een nieuwe indicator is dat deze géén sterk verband heeft met fijnstofmassaconcentratie

| Hoe nu verder?

Oxidatief potentieel is geen nieuw concept en er is al het nodige onderzoek naar gedaan. Nu begint de toepassing van OP als voorspeller van gezondheidseffecten in beeld te komen door een betere betrouwbaarheid en gezondheidsrelevantie van de OP-methoden. Voordat OP op deze manier toegepast kan worden zijn een aantal stappen nodig.

Relatie oxidatief potentieel met gezondheidseffecten

Om aan te tonen dat OP ten opzichte van massaconcentratie een meerwaarde heeft in het voorspellen van gezondheidseffecten, zijn epidemiologische studies nodig. Uit een analyse van diverse epidemiologische studies blijkt dat het verband tussen $PM_{2.5}$ en hart- en longaandoeningen sterker is bij verhoogde OP-niveaus, maar de bevindingen verschilden per OP-meettechniek⁶. Twee Nederlandse onderzoeken⁷ hebben duidelijk hogere OP-waarden gemeten in fijnstofmonsters verzameld dichtbij drukke wegen, en zien een effect op de luchtwegen dat meer gekoppeld is aan OP dan aan de $PM_{2.5}$ -massaconcentratie. Hoewel er dus aanwijzingen zijn voor de meerwaarde van OP, is er meer gestandaardiseerd onderzoek nodig vanwege methodologische verschillen en het beperkte aantal studies.

Combineren van methodes

De verschillende methodes om OP te meten hebben allemaal een andere aanpak. Als gevolg daarvan kan bijvoorbeeld de DTT-assay gevoeliger zijn voor de aanwezigheid van organische compo-

nenten in het fijnstof dan de LPO-assay. Dit kan betekenen dat een combinatie van meerdere technieken nodig is om een volledig beeld te krijgen van het OP van fijnstof. Door het combineren van verschillende OP-methodes, kan de mogelijke schadelijkheid van het fijnstofmengsel in zijn geheel in kaart gebracht worden, zonder de volledige samenstelling te hoeven bepalen.

Metten en modelleren

Om goed zicht te krijgen op het OP van ingeademd fijnstof zullen we ook moeten begrijpen wat de bijdragen van verschillende fijnstofbronnen zijn. Het is overigens niet zo dat OP bij de bron zich direct laat vertalen naar OP van wat je inademt. Er vinden namelijk nog allerlei chemische processen plaats tussen het moment van uitstoten en het moment van blootstelling. Modelleren van hoe OP varieert over ruimte en tijd zou hier meer inzicht in moeten geven.

Verschillende bronnen, verschillende OP. Met gegevens afkomstig van een lange meetperiode en van een verscheidenheid aan locaties hopen we uiteindelijk bronbijdragen te bepalen in combinatie met een bronspecifieke OP-waarden. Hiermee wordt het dus mogelijk om de impact van specifieke bronnen op de gezondheid te rangschikken op schadelijkheid gebaseerd op OP-waarden.

| Efficiënter beleid gericht op gezondheidswinst

Aanvullende maat

De huidige stand van het onderzoek laat

zien dat OP de potentie heeft om een aanvullende maat te worden om de schadelijkheid van fijnstof uit te drukken. Als we daarnaast de reproduceerbaarheid en relevantie van de beschikbare methoden en monsternamen volledig in kaart brengen, kan OP een betere leidraad dan massaconcentratie worden om beleid te ontwerpen dat meer gericht is op gezondheidswinst.

Meer gegevens, efficiënter beleid

Nederland zal in lijn met de aanbeveling van de EU ook OP gaan meten op de twee zogenaamde supersites (één stedelijke en één landelijke) die volgens de verplichting van de Europese richtlijn ingericht gaan worden. Ook dit levert op termijn gegevens op om de meerwaarde van OP als indicator voor gezondheidsschade te bepalen in bijvoorbeeld epidemiologisch onderzoek en handvatten te bieden voor beleid, met name als duidelijk is welke emissiebronnen bijdragen aan het OP van fijnstof. Voor het routinematig meten van OP zijn meer ontwikkelstappen nodig. Het zou mooi zijn als dit uiteindelijk leidt tot een OP-waarde voor het hele mengsel van luchtverontreiniging als is vastgesteld dat nadelige gezondheidseffecten een directe relatie hebben met OP. ■

Wanda van der Stel, Flemming Cassee, Guus Stefess, Martin in 't Veld en Miriam Gerlofs-Nijland werken als onderzoekers en beleidsadviseurs bij het RIVM. Flemming Cassee is ook verbonden als hoogleraar aan de Universiteit Utrecht. Marloes van Os, Ilke Adriaans en Ties Korstanje werken aan het onderwerp "Fijnstof" bij TNO.

De referenties bij dit artikel staan op <http://tinyurl.com/tijdschriftlucht>