



Advies 16294A00 –Indicatief MTR lucht voor distikstofoxide

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Projectnummer RIVM	M/260301/25/CC
Dossiercode	16294
Rapportnummer	2025-1015
Datum aanvraag	06-01-2025
Datum rapportage	17-09-2025
Auteur(s)	Valerie van de Weijgert
Toetser, datum	Marja Pronk, 14-08-2025
Goedkeuring, datum	Martine Bakker, 01-09-2025
Versie en status RIVM-advies	Getoetst volgens interne RIVM-procedure, besproken in <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i>

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Toepassing van de stof.....	2
3.2	Kenmerken van de stof	2
4	Toxicologische informatie.....	4
4.1	Beschikbare gezondheidkundige grenswaarden	4
4.2	Evaluatie.....	8
5	Conclusies	10
6	Status van dit advies/disclaimer	10
	Referenties	11
	Bijlage 1. Afkortingen	12
	Bijlage 2. Rapportageformulier distikstofoxide	13

1 Inleiding

Het RIVM heeft een aanvraag ontvangen voor een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht (i-MTR_{lucht}) voor distikstofoxide (CAS 10024-97-2). Het i-MTR_{lucht} is aangevraagd door het bevoegd gezag voor het beoordelen van een emissie in het kader van een vergunning.

Per 1 januari 2024 is de Omgevingswet in werking getreden, met een grote rol voor het Besluit activiteiten leefomgeving (BAL). In het BAL is geen sprake van MTR's maar van 'immissiegrenswaarden'. Op de website Risico's van Stoffen blijven we gemakshalve de term 'MTR' en 'norm' gebruiken. Omwille van de leesbaarheid spreken we ook in dit advies over 'MTR's' en 'normen'. De hier afgeleide i-MTR's zijn echter advieswaarden en hebben geen formele status. In Nederland is het ministerie van IenW verantwoordelijk voor het vaststellen van milieukwaliteitsnormen (zie ook Hoofdstuk 6).

2 Werkwijze

Deel 3 van de online handleiding Indicatieve risicogrenzen op de website Risico's van stoffen¹ beschrijft de methodiek voor het afleiden van MTR's, zoals het i-MTR_{lucht} (RIVM, 2024). Het i-MTR_{lucht} is gebaseerd op de indicatieve gezondheidkundige grenswaarde (i-MTR_{humanaan}) voor inhalatie. Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemde handleiding.

3 Informatie over de stof

3.1 Toepassing van de stof

Distikstofoxide, ook wel bekend als lachgas, wordt in de gezondheidszorg gebruikt als adjuvans bij inhalatie-anesthesie tijdens operaties, en bij bevallingen en bij medische ingrepen waarbij kortdurende pijnstilling gewenst is. Daarnaast wordt het gebruikt als voedseladditief (E942) en als drijfgas om ballonnen op te blazen en slagroom te spuiten. De laatste jaren wordt er recreatief misbruik gemaakt van het inademen van distikstofoxide als drug (RAC, 2023).

3.2 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier (ECHA CHEM, 2025) en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris op de ECHA-website (geraadpleegd op 22-05-2025). De informatie over fysisch-chemische eigenschappen en milieugedrag is aangevuld met schattingen van het model EPI Suite (US EPA, 2000-2012). Deze gegevens zijn niet van invloed op de afleiding van het i-MTR_{lucht}, maar

¹ <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

geven een indruk van de verdeling van de stof over de verschillende milieucompartmenten.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	Distikstofoxide
IUPAC-naam	Dinitrogen oxide, dinitrogen monoxide, nitrous oxide
Synoniemen	Lachgas
CAS-nummer	10024-97-2
Geharmoniseerde classificatie ²	m.i.v. 1 februari 2027 ³ : STOT SE 3, H336 STOT RE 1, H372 Repr. 1B, H360Df
Zelfclassificatie in C&L inventaris ⁴	Acute tox. 2, H330 Repr. 2, H361fd
(potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁵	ZZS, vanwege (aanstaande) Repr. 1B classificatie ³
SZW-lijst ⁶	Repr. 2, H361df
Molecuulformule	N ₂ O
SMILES	N#[N+][O-] [N-]=[N+]=O
Structuurformule	

² Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

³ Gedelegeerde Verordening (EU) 2025/1222 van de Commissie van 2 april 2025 tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad wat de geharmoniseerde indeling en etikettering van bepaalde stoffen betreft

⁴ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten, anders dan de geharmoniseerde classificatie.

⁵ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

⁶ Voluit: SZW-lijst met kankerverwekkende stoffen en processen, mutagene of voor de voortplanting giftige stoffen

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu. Gegevens zijn afkomstig uit het REACH registratiedossier (ECHA CHEM, 2025), aangevuld met EPI Suite (US EPA, 2000-2012)

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	44,013		Pubchem, 2025
Oplosbaarheid in water [g/L]	1,5	Bij 15 °C	ECHA CHEM, 2025
Dampspanning [kPa]	5719	Bij 25 °C	ECHA CHEM, 2025
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	N/A		
octanol/water partitievoëfficiënt [log Kow]	0,36		Pubchem, 2025
Afbreekbaarheid	Inorganisch gas, dus geen biodegradatiestudies uitgevoerd		ECHA CHEM, 2025
Dissociatieconstante [pKa]	Dissociatie bij hoge temperatuur (verwacht boven 300°C), daarom is dit eindpunt niet relevant		ECHA CHEM, 2025

Het programma EPI Suite (US EPA, 2000-2012) voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 98,5% in lucht, 1,3% in water en 0,2% in bodem. Dit is een generieke modelschatting. In de praktijk hangt de verdeling naar andere compartimenten af van de daadwerkelijke emissies (concentratie, jaarvracht, frequentie, aantal emissiepunten).

4 Toxicologische informatie

4.1 Beschikbare gezondheidkundige grenswaarden

In tabel 3 staan de beschikbare gezondheidkundige grenswaarden van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties. Onder de tabel staat een korte samenvatting van de beschikbare evaluaties.

Tabel 3. Beschikbare gezondheidkundige grenswaarden van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Gezondheidsraad, 1992	Beroepsmatige gezondheidkundige grenswaarde: 152 mg/m ³ (80 ppm) 8 uur tgg	NOAEC 1520 mg/m ³ (800 ppm) ⁷ uit een ontwikkelingstoxiciteitsstudie in ratten AF 10 (interspecies)
MAK, 1993, 2007	Beroepsmatige gezondheidkundige grenswaarde: 180 mg/m ³ (100 ppm) 8 uur tgg	Grenswaarde pragmatisch vastgesteld op 180 mg/m ³ omdat effecten bij een humane blootstelling van 360 mg/m ³ (200 ppm) niet uitgesloten kunnen worden

tgg: tijdgewogen gemiddelde

4.1.1 Samenvatting van beschikbare gezondheidkundige grenswaarden

4.1.1.1 Gezondheidsraad, 1992

De Gezondheidsraad heeft een gezondheidkundige advieswaarde voor de werkplek van 152 mg/m³ (80 ppm) als 8 uur tgg afgeleid voor distikstofoxide. Als uitgangspunt werden effecten in ratten genomen. Hierbij ging het om verminderde maternale groei, en ontwikkelings-toxische effecten (resorpties, vertraagde verbening, en skeletale, externe en interne afwijkingen). De overall NOAEC voor deze eindpunten is 1520 mg/m³ (800 ppm)⁷ distikstofoxide, gebaseerd op een ontwikkelingstoxiciteitsstudie met blootstelling gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week tijdens dag 1-19 van de dracht en een afname in worpgrootte en kruin-stuit lengte als meest kritische effect. De Gezondheidsraad heeft een assessmentfactor van 10 toegepast voor mogelijke interspeciesverschillen.

4.1.1.2 MAK, 1993, 2007

De Duitse MAK commissie heeft in 1993 een MAK-waarde afgeleid van 180 mg/m³ (100 ppm) op basis van effecten op de microsomale enzymsystemen in de mens. Deze zijn waargenomen bij een blootstelling aan 200 ppm (mogelijk (mede) veroorzaakt door halothaan), maar niet bij 50 en 75 ppm. De MAK-commissie onderbouwt niet hoe tot een MAK-waarde van 100 ppm (en niet bijvoorbeeld 75 ppm) is gekomen. Er wordt wel aangegeven dat het een voorlopige MAK-waarde is en dat verder onderzoek een beter onderbouwde MAK-

⁷ NOAEC is gebaseerd op de studie van Vieira et al. (1983). De studie-auteurs melden dat het experiment is uitgevoerd op een hoogte van 1700m, met een barometrische druk van 82.9 kPa. Dit heeft gevolgen voor de conversie van ppm naar mg/m³. De Gezondheidsraad heeft de NOAEC van 1000 ppm uit de studie derhalve niet geconverteerd naar 1830 mg/m³ (volgens de conversiefactor behorend bij 100 kPa: 1 ppm = 1,83 mg/m³) maar naar 1520 mg/m³.

waarde moet opleveren. Dit verdere onderzoek zou o.a. goed uitgevoerde dierstudies betreffen, omdat de MAK-commissie vanwege diverse onvolkomenheden in de op dat moment aanwezige dierstudies niet in staat was een correcte NOAEL voor ontwikkelings-toxiciteit vast te stellen.

In 2007 heeft de MAK-commissie de ontwikkelingstoxiciteit van distikstofoxide opnieuw beoordeeld. Hierbij werd gesteld dat bij de eerder afgeleide MAK-waarde van 180 mg/m³ (100 ppm) geen prenatale toxiciteit wordt verwacht. Dit vanwege een NOAEC van 18.300 mg/m³ (10.000 ppm) voor pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteit, met referentie naar twee rattenstudies (Holson et al., 1995; Pope et al., 1978) met intermitterende blootstelling tijdens de dracht.

4.1.2 *Overige relevante informatie*

4.1.2.1 Montelius, 2006

De Zweedse Criteria Group for Occupational Standards heeft als taak om gegevens te verzamelen en evalueren die kunnen dienen als wetenschappelijke basis voor de afleiding van een beroepsmatige grenswaarde door de Zweedse Arbeidsomstandighedenautoriteit (SWEA). Volgens de Criteria Group zijn embryotoxische effecten het kritische eindpunt voor distikstofoxide. Deze werden waargenomen in ratten bij een minimale blootstelling van 1830 mg/m³ (1000 ppm) distikstofoxide, 8 of 24 uur per dag op 4 tot 10 dagen of alle dagen van de dracht. Ze verwijzen daarbij naar de studies van Corbett et al. (1973) en Vieira et al. (1980). Effecten die gezien werden waren een significante vermindering van het aantal zwangerschappen, hogere foetale mortaliteit, een vermindering van het aantal levende foetussen, een verhoogde incidentie van resorpties en skeletafwijkingen. De NOAEC hiervoor is 915 mg/m³ (500 ppm).

4.1.2.2 Menon et al., 2021

Gezien de gedateerdheid van de beroepsmatige gezondheidkundige grenswaarden die in Nederland en elders gehanteerd worden voor distikstofoxide, hebben onderzoekers van een aantal Europese universiteiten in nauw overleg met een internationale expert groep een voorstel gedaan voor een geüpdatete waarde. Daartoe is een zogenoemde systematic review gedaan van alle relevante gepubliceerde studies (tot juli 2020) gericht op voortplantings- en ontwikkelings-toxiciteit. De focus was daarbij op dierstudies, omdat uit evaluaties van de Gezondheidsraad en de MAK-Commissie is gebleken dat de beschikbare humane data voor distikstofoxide onvoldoende geschikt zijn voor afleiding van een grenswaarde. Alleen de dierstudies waarbij blootstellingen zijn getest die relevant geacht werden voor de werkplek en die genoeg geteste dosissen bevatten zijn uiteindelijk meegenomen voor een kwantitatieve dosis-respons analyse door middel van benchmark dose (BMD) modellering. Analyses werden uitgevoerd voor drie typen eindpunten: resorpties, implantaties en skeletmalformaties. De gehanteerde benchmark respons (BMR) was één standaarddeviatie (1SD) verschil. Voor "implantaties" resulteerde dit in BMDL_{1SD}'s (i.e. ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de benchmark dose waarbij 1SD verschil ten opzichte van de controle gevonden wordt) van

920, 924 en 931 mg/m³ voor een verminderde worpgrootte gezien in de studies van respectievelijk Holson et al. (1995), Vieira et al. (1980) en Vieira et al. (1983). Voor "skeletmalformaties" kon een BMDL_{1SD} van 193 mg/m³ worden afgeleid voor een afname in kruin-stuit lengte in de studie van Vieira et al. (1983). Voor "resorpties" lieten de data geen acceptabele dosis-respons curve fitting zien.

Omdat de afname in kruin-stuit lengte gezien werd als een relatief mild en mogelijk reversibel effect, werd als basis voor de grenswaarde het gemiddelde van de drie BMDL_{1SD}'s voor het implantatie-eindpunt genomen, oftewel 925 ± 2 mg/m³. Hierop werd een totale assessmentfactor van 50 toegepast (10 voor extrapolatie van dier naar mens, 5 voor interindividuele variabiliteit binnen de werkerpopulatie), resulterend in een voorstel voor een beroepsmatige gezondheidkundige grenswaarde van 20 mg/m³ als 8 uur tgg.

4.1.2.3 RAC, 2023

Het Risk Assessment Committee (RAC) van ECHA heeft in het kader van Classificatie en Labelling gekeken naar o.a. de herhaalde doserings-toxiciteit en de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit van distikstofoxide, met als conclusie dat distikstofoxide voor deze eindpunten geclassificeerd zou moeten worden (RAC, 2023). Dit advies is door de Europese Commissie overgenomen (zie Tabel 2 in sectie 3.2). De classificatie voor herhaalde doseringstoxiciteit is gebaseerd op neurotoxische effecten in humane studies, gesteund door bewijs in dierstudies waarin neurotoxiciteit gezien werd bij zeer hoge doseringen distikstofoxide (>150.000 ppm). De classificaties voor zowel reproductie- als ontwikkelingstoxiciteit zijn gebaseerd op bewijs in dierstudies, gesteund door aanwijzingen hiervoor in humane studies.

4.1.3 *Genotoxiciteit*

De Gezondheidsraad (1992) en de MAK-commissie (1993) concluderen dat distikstofoxide niet mutageen of genotoxisch is.

4.1.4 *Conclusie over de bruikbaarheid van bestaande gezondheidkundige grenswaarden*

De enige bestaande gezondheidkundige grenswaarden zijn beroepsmatige grenswaarden (Gezondheidsraad, 1992; MAK, 1993, 2007). Er zijn voor zover bekend niet eerder gezondheidkundige grenswaarden voor de algemene bevolking afgeleid. Beroepsmatige grenswaarden (en het onderliggend point of departure (PoD)) kunnen, na aanpassing van de assessmentfactoren en eventuele conversie voor blootstellingsduur, mogelijk gebruikt worden voor de afleiding van gezondheidkundige grenswaarde voor de algemene bevolking (in dit geval een i-MTR_{lucht}).

De grenswaarde van de MAK-commissie (1993), en het onderliggend PoD, wordt niet geschikt geacht voor de afleiding van een i-MTR_{lucht}. Dit gezien de kanttekeningen die de MAK-Commissie er zelf bij maakt (zie sectie 4.1.1.2) en de onduidelijke specificatie van de afleiding.

Bij de grenswaarde van de Gezondheidsraad (1992) werd als PoD uitgegaan van een NOAEC van 1520 mg/m³ (800 ppm) uit een ontwikkelingstoxiciteitsstudie in ratten met afname in worpgrootte en

kruin-stuit lengte als meest kritische effecten. Deze NOAEC is gebaseerd op blootstelling gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week tijdens dag 1-19 van de dracht. Dit PoD kan cf. de handleiding gebruikt worden voor een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ na aanpassing van de AF's en toepassing van conversie.

Opgemerkt wordt dat de beoordeling van de Gezondheidsraad reeds uit 1992 stamt. Recentere evaluaties met een update van de literatuur zijn gedaan in het kader van Classificatie en Labelling (RAC, 2023; CLH, 2022) en met betrekking tot een geüpdatete beroepsmatige gezondheidkundige grenswaarde (Menon et al., 2021). Alhoewel dat laatste slechts een voorstel is en de afleiding niet uitgevoerd is door een erkende (inter)nationale instantie, betreft het universitair onderzoek onder supervisie van een internationale expertgroep dat gepubliceerd is in een peer-reviewed tijdschrift. Daarom is ook naar de bruikbaarheid van de voorgestelde grenswaarde gekeken.

Bij de grenswaarde van Menon et al. (2021) werd als PoD uitgegaan van een gemiddelde $\text{BMDL}_{1\text{SD}}$ van 925 mg/m^3 voor afname in worpgrootte in drie reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsstudies in ratten. Gezien dat het onderliggend blootstellingsprofiel zoals toegepast in de drie studies verschilt (i.e. intermitterende vs. continue blootstelling; blootstelling van vrouwtjesdieren tijdens de dracht vs. blootstelling van mannetjesdieren), wordt het niet valide geacht om de drie individuele $\text{BMDL}_{1\text{SD}}$ waarden te middelen en dit gemiddelde te gebruiken als PoD voor een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$. Het toegepaste blootstellingsprofiel bepaalt namelijk of en welke conversie van het PoD nodig is. Tevens is het niet duidelijk of de toegepaste BMD-modellering adequaat uitgevoerd is. Het valt buiten de scope van een afleiding van een indicatieve MTR om dit in detail te beoordelen. Om toch gebruik te maken van de literatuur-update ten opzichte van Gezondheidsraad (1992), kan voor de afleiding van een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ wel aangesloten worden bij de uitkomsten van het door Menon et al. (2021) uitgevoerde literatuuronderzoek en -selectie. Dit door niet de $\text{BMDL}_{1\text{SD}}$'s maar de N(L)OAECs van de drie geselecteerde studies (i.e. Holson et al. (1995), Vieira et al. (1980) en Vieira et al. (1983)) te gebruiken als PoD, met toepassen van bijbehorende conversie en AF's.

4.2 Evaluatie

Het RIVM heeft niet eerder een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ afgeleid voor distikstofoxide. Evenmin is er door andere (inter)nationale instanties eerder een inhalatoire gezondheidkundige grenswaarde voor de algemene bevolking afgeleid voor deze stof. Wel zijn er twee beroepsmatige gezondheidkundige grenswaarden afgeleid, door de Gezondheidsraad (1992) en door de MAK-commissie (1993, 2007), en ligt er van een universitaire onderzoeksgroep een voorstel voor een update daarvan (Menon et al. (2021)).

Distikstofoxide kan als niet-genotoxisch beschouwd worden (zie paragraaf 4.1.3). Distikstofoxide is neurotoxisch en reproductie- en ontwikkelingstoxisch. Ontwikkelingstoxiciteit wordt als meest kritisch gezien (Gezondheidsraad, 1992; MAK-commissie, 1993, 2007; Montelius et al., 2006; Menon et al., 2021). Ook uit het classificatie-dossier (RAC,

2023) blijkt dat effecten op de ontwikkeling in dierstudies bij veel lagere concentraties distikstofoxide plaatsvinden dan neurotoxische effecten. In dierstudies worden geen andere effecten dan voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit gezien, of bij zulke hoge concentraties dat deze eindpunten niet het meest relevant worden geacht voor de afleiding van een $iMTR_{lucht}$ voor distikstofoxide.

Voor ontwikkelingstoxiciteit kunnen, zoals in sectie 4.1.4 toegelicht, de N(L)OAECs uit de studies die ten grondslag hebben gelegen aan (het voorstel voor) de beroepsmatige gezondheidkundige grenswaarden van de Gezondheidsraad (1992) en Menon et al. (2021) gebruikt worden als PoD voor de afleiding van een $iMTR_{lucht}$ voor distikstofoxide, met evt. conversie en toepassing van AF's conform schema 2 in deel 3 van de online handleiding (RIVM, 2024).

De door de Gezondheidsraad (1992) gebruikte NOAEC van 1520 mg/m^3 distikstofoxide is gebaseerd op een rattenstudie met blootstelling gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week tijdens dag 1-19 van de dracht (Vieira et al., 1983). Voor een $i-MTR_{lucht}$ moet de blootstellingsduur worden geëxtrapoleerd naar 24 uur/dag, 7 dagen/week (i.e. $1520 \text{ mg/m}^3 \times 6/24 \times 5/7 = 271,4 \text{ mg/m}^3$). Volgens schema 2 worden de volgende assessmentfactoren toegepast: 2,5 voor extrapolatie van dier naar mens en 10 voor interindividuele variabiliteit binnen de algemene bevolking. Hierdoor zou het $i-MTR_{lucht}$ voor distikstofoxide $10,9 \text{ mg/m}^3$ (i.e. $271,4/25$) worden.

In Menon et al. (2021) vormden drie studies de basis voor de door hen afgeleide PoD op basis van een afname in worpgrootte. Dit betreft de volgende studies:

- Een dominant letaliteitsstudie (studie waarbij onderzocht wordt of een chemische stof mutaties in kiemcellen veroorzaakt die kunnen leiden tot de dood van een organisme), met blootstelling van mannetjesratten aan 1000, 5000 of 10.000 ppm distikstofoxide gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week gedurende 9 weken. Daarna werden de behandelde mannetjes gepaard met onbehandelde vrouwtjes (Holson et al., 1995). In deze studie worden echter geen statistisch significante effecten op het aantal implantaties, resorpties en de worpgrootte gezien (alleen een niet-statistisch significante trend), dus deze wordt niet meegenomen in de $i-MTR_{lucht}$ afleiding.
- Een ontwikkelingstoxiciteitsstudie met continue blootstelling van vrouwtjesratten aan 250, 500 of 1000 ppm distikstofoxide gedurende 24 uur/dag op dag 1-19 van de dracht (Vieira et al., 1980). De NOAEC in deze studie was 500 ppm (915 mg/m^3) voor verminderde worpgrootte, verhoogd aantal resorpties, kortere kruin-stuit lengte en skeletale afwijkingen. Voor een $i-MTR_{lucht}$ hoeft in dit geval de blootstellingsduur niet te worden geëxtrapoleerd maar moeten volgens schema 2 wel de volgende assessmentfactoren worden toegepast: 2,5 voor extrapolatie van dier naar mens en 10 voor interindividuele variabiliteit binnen de algemene bevolking. Dit zou resulteren in een $i-MTR_{lucht}$ voor distikstofoxide van $36,6 \text{ mg/m}^3$ (i.e. $915/25$).

- Een ontwikkelingstoxiciteitsstudie met intermitterende blootstelling van vrouwtjesratten aan 250, 500, 1000 of 5000 ppm distikstofoxide gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week gedurende dag 1-19 van de dracht (Vieira et al., 1983). De NOAEC in deze studie was 1000 ppm, gebaseerd op verminderde worpgrootte en kruin-stuit lengte. Dit is dezelfde studie waar de Gezondheidsraad de PoD uit heeft. Indien voor deze studie, net als de Gezondheidsraad gedaan heeft, rekening wordt gehouden met de impact van drukverschil, komt deze NOAEC overeen met 1520 mg/m³ en is de resulterende iMTR_{lucht} ook overeenkomstig, dus 10,9 mg/m³. Wordt daar geen rekening mee gehouden (zoals in Montelius et al. (2006) en Menon et al. (2021)) dan komt 1000 ppm overeen met 1830 mg/m³ en komt de resulterende iMTR_{lucht}, na extrapolatie naar 24 uur/dag en 7 dagen/week en toepassing volgens schema 2 van assessmentfactoren van 2,5 voor extrapolatie van dier naar mens en van 10 voor interindividuele variabiliteit binnen de algemene bevolking, iets hoger uit op 13,1 mg/m³.

De laagst berekende waarde, 10,9 mg/m³, wordt door het RIVM gekozen als i-MTR_{lucht} voor distikstofoxide.

5 Conclusies

In onderstaande tabel is het geadviseerde i-MTR_{lucht} weergegeven. De risicogrenzen voor de lucht zijn direct gerelateerd aan gezondheidskundige effecten op de mens na blootstelling. Het i-MTR_{humanaan} voor inhalatie wordt direct gebruikt als i-MTR voor lucht.

Tabel 4. Geadviseerde i-MTR_{lucht}

Stof (Cas nr.)	i-MTR _{lucht}
Distikstofoxide (10024-97-2)	10,9 mg/m ³

6 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). Het genoemde MTR is een advieswaarde. Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat kan het RIVM-advies gebruiken om indicatieve milieukwaliteitsnormen vast te stellen. Vastgestelde normen zijn te vinden op de website Risico's van Stoffen van het RIVM.

Referenties

- CLH (2022). Proposal for Harmonised Classification and Labelling for dinitrogen oxide. ANSES. April 2022.
- ECHA CHEM (2025). Registratiedossier dinitrogen oxide (CAS nr 10024-97-2. Geraadpleegd op: 22-05-2025. Beschikbaar via: <https://chem.echa.europa.eu/100.030.017/overview?searchText=10024-97-2>.
- Gezondheidsraad (1992). Health based recommended occupational exposure limit for nitrous oxide. Dutch expert committee on occupational standards (DECOS). RA 2/92.
- Holson, R.R., Bates, H.K., Laborde, J.B. & Hansen, D.K. (1995). Behavioral teratology and dominant lethal evaluation of nitrous oxide exposure in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 17 (5), 583-592.
- MAK (1993). Value documentations on Nitrous oxide. Deutsche Forschungsgemeinschaft. English publication in 1998.
- MAK (2007). Value documentations on Nitrous oxide. Deutsche Forschungsgemeinschaft. English publication in 2015.
- Menon, J.M.L., van Luijk, J.A.K.R., Swinkels, J., et al. (2021). A health based recommended occupational exposure limit for nitrous oxide using experimental animal data based on a systemic review and dose-response analysis. *Environmental Research*. 201, 111575.
- Montelius, E.J. (2006). Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXVII. Criteria Group for Occupational Standards. National Institute for Working Life. NR 2006:11.
- PubChem (2025). Nitrous oxide. Geraadpleegd op: 24-07-2025. Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/948>.
- RAC (2023). Opinion on proposing harmonized classification and labelling at EU level of dinitrogen oxide. Committee for Risk Assessment. CLH-O-0000007281-79-01/F. Adopted 16 March 2023.
- RIVM (2024). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen Deel 3. Humane toxiciteit – Toelichting <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>.
- US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
- Vieira, E., Cleaton-Jones, P. & Moyes, D (1983). Effects of low intermittent concentrations of nitrous oxide on the developing foetus. *British Journal of Anesthesia*, 55 (1), 67-69.
- Vieira, E. Cleaton-Jones, P., Austin, J.C., et al. (1980). Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat foetuses. *Anesthesia and Analgesia*, 59 (3), 175-177.

Bijlage 1. Afkortingen

1SD	1 Standaard Deviatie
AF	Assessment Factor
BMD	Benchmark Dose
BMDL _{xx}	Ondergrens van het xx% betrouwbaarheidsinterval van de Benchmark Dose
BMR	Benchmark Response
ECHA	European Chemicals Agency
MAK	Maximale Arbeitsplatz Konzentration
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
PoD	Point of Departure
RAC	Committee for Risk Assessment
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Verordening EU 1907/2006)
SWEA	Zweedse Arbeidsomstandighedenautoriteit
tgg	Tijdgewogen gemiddelde
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht
pZZS	Potentieel Zeer Zorgwekkende Stof
ZZS	Zeer Zorgwekkende Stof

Bijlage 2. Rapportageformulier distikstofoxide

1. TOXICITEIT

1.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-MTR_{inhalatie}

Schema 1: Afleiding van humaan i-MTR (overkoepelend schema)

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Is/zijn bestaande gezondheidkundige grenswaarde(n) beschikbaar?	Ja → 2
2	Kan een bestaande gezondheidkundige grenswaarde worden overgenomen?	Nee → 3
3	Zijn er relevante toxiciteitsgegevens beschikbaar (inclusief read-across)?	Ja → 4
4	Bepaal inhalatoire i-MTR volgens schema 2. Voor genotoxische carcinogene stoffen bepaald ook i-MTR _{KRB} .	Selecteer laagste als humaan i-MTR
5	Is TTC toepasbaar (schema 3)?	N.v.t.

* indien 'unit risk', dan eventueel omrekenen naar relevant risiconiveau

Schema 2 Afleiding humaan i-MTR uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Is PoD beschikbaar/afleidbaar voor kritische effect uit toxicologische dataset van de stof?	Ja → 4
2	Is PoD beschikbaar/afleidbaar voor vergelijkbare stof (read-across)?	x
3	Betreft de stof een (actieve stof) in geneesmiddelen?	x
4	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit een kritische studie met de juiste blootstellingsroute?	Ja → gebruiken
5	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit een kritische studie met de juiste blootsteldingsduur?	Ja → $AF_1 = 1$ (blootstelling tijdens dracht, dus AF niet nodig geacht)
6	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit toxicologische studies (BMDL(C) of NOAEL(C))?	Ja → $AF_2 = 1$
7	Selecteer intra- en interspecies factor op basis van de diersoort in de kritische studies	$AF_3 = 2,5$ (inhalatie) $AF_4 = 10$
8	Zijn afdoende parameters (biochemisch, histopathologisch, hematologisch, urinair) meegenomen?	Ja → $AF_5 = 1$
9	Is er informatie over ontwikkelings- en/of voortplantingstoxiciteit beschikbaar?	Ja → $AF_6 = 1$
10	Is de stof mogelijk genotoxisch op basis van uitgevoerde genotoxiciteitsonderzoek, maar ontbreekt een chronische studie?	Nee → $AF_7 = 1$
7	Bepaal overall AF	$AF_{\text{totaal}} = AF_1 \times AF_2 \times AF_3 \times AF_4 \times AF_5 \times AF_6 \times AF_7 \times AF_8$ $AF_{\text{totaal}} = 1 \times 1 \times 2,5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 = 25$
8	Is AF totaal ≤ 10000	Ja → humaan i-MTR = $PoD / AF_{\text{totaal}} = 1520 \text{ mg/m}^3 \times (6/24) \times (5/7) = 271,4 \text{ mg/m}^3$ $271,4 / 25 = 10,9 \text{ mg/m}^3$