



Gezondheidsrisico's als gevolg van blootstelling aan NO₂

Korte bespreking van recente studies

Colofon

In opdracht van

Greenpeace Duitsland - Hongkongstrasse 10 - 20457 Hamburg

Uitgevoerd door

Zwitsers Instituut voor Tropische Geneeskunde en Volksgezondheid

Auteurs

Meltem Kutlar Joss, MSc., MPH

LUDOK Dokumentationsstelle Luftverschmutzung und Gesundheit [Documentatiecentrum Luchtvervuiling en Gezondheid] van het Zwitsers Instituut voor Tropische Geneeskunde en Volksgezondheid]

meltem.kutlar@unibas.ch - Tel: +41 / 61 / 28488-20 - Web: www.swisstph.ch/ludok

Interne peer review

Prof. Dr. med. en PhD Nino Künzli - Tel. +49 / 40 / 30618-258

Noot

Dit rapport is geschreven in opdracht van Greenpeace. Enkel de uitvoerder is verantwoordelijk voor de inhoud.

Begeleiding vanuit Greenpeace

Gesche Jürgens - Dienst 'Themenpool' - gesche.juergens@greenpeace.org

Barbara Stoll - Europese campagne Clean Air - barbara.stoll@greenpeace.org

Engelse redactie voor vertaling

Barbara Stoll - Europese campagne Clean Air - barbara.stoll@greenpeace.org

Nederlandse vertaling – Lieve De Meyer

Greenpeace is politiek en financieel onafhankelijk

Greenpeace bestaat omdat onze kwetsbare aarde een stem verdient. En nood heeft aan oplossingen. En nood aan verandering. En nood aan actie!

Colofon

Greenpeace e.V., Hongkongstrasse 10, 20457 Hamburg, Duitsland; Tel: +49 / 40 / 30618-0; mail@greenpeace.de; www.greenpeace.de Kantoor van Greenpeace in Berlijn (Beleidsdienst) Marienstrasse 19 – 20, 10117 Berlijn, Duitsland; Tel: +49 30 / 308899-0 Inhoudelijk verantwoordelijke Daniel Moser Foto cover © Bente Stachowske/Greenpeace. Maart 2017

Afkortingen en terminologie

AQG	<i>Air Quality Guideline</i> – Richtlijn Luchtkwaliteit (van de WHO)
BAFU	<i>Bundesamt für Umwelt</i> – Zwitsers Federaal Milieubureau
BS	<i>black smoke</i> – zwarte rook (roet)
CI	<i>confidence interval</i> – betrouwbaarheidsinterval
CO	koolstofmonoxide
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> – chronische obstructieve longziekte
ECRHS	<i>European Community Respiratory Health Survey</i> – Onderzoek naar de respiratoire gezondheid in de Europese Gemeenschap
FEV ₁	meetwaarde voor de longfunctie: geforceerd uitgeblazen volume in 1 seconde
FVC	meetwaarde voor de longfunctie: geforceerde vitale capaciteit
HRAPIE	project “ <i>Health Risks of Air Pollution in Europe</i> ” van de WHO
Kritiek niveau	kritieke concentratiewaarden, waarboven rechtstreekse schade voor mens en milieu te verwachten valt
Kritieke lading	een kwantitatieve geschatte waarde voor blootstelling aan een verontreinigende stof of mengsel van stoffen, waaronder – volgens de huidige kennisstand – geen negatief milieueffect te verwachten valt
LUDOK	<i>Dokumentationsstelle Luftverschmutzung und Gesundheit</i> – Documentatiecentrum Luchtvervuiling en Gezondheid
NO	stikstofoxide
NO ₂	stikstofdioxide
PAK(s)	polycyclische aromatische koolwaterstof(fen)
PM	<i>particulate matter</i> – fijn stof
PM ₁₀	fijn stof met een aerodynamische diameter van minder dan 10 µm
PM _{2,5}	fijn stof met een aerodynamische diameter van minder dan 2,5 µm
PMID	<i>PubMed identifier</i> - identificatienummer van publicaties in PubMed
REVIHAAP	project “ <i>Review of Evidence on Health Aspects of Air Pollution</i> ” van de WHO
Swiss TPH	Zwitsers Instituut voor Tropische Geneeskunde en Volksgezondheid
UFP	<i>ultrafine particles</i> – ultrafijn stof, met een aerodynamische diameter van minder dan 0,1 µm. In de praktijk worden echter partikels tot 1 µm tot het ultrafijn stof gerekend of als dusdanig onderzocht
USG	<i>Umweltschutzgesetz</i> – Wet op de Milieubescherming
VOS	Vluchtige Organische Stoffen
WHO	<i>World Health Organization</i> – Wereldgezondheidsorganisatie

Inhoud

	Colofon	1
	Samenvatting	4
1	Achtergrondinformatie	5
1.1	Uitgangssituatie	5
1.2	Hoe worden gezondheidseffecten gemeten?	7
1.3	Stikstofbevattende luchtverontreinigende stoffen	7
1.3.1	NO	8
1.3.2	NO ₂	8
2	Werkwijze	9
3	Overzicht van de wetenschappelijke bevindingen	10
3.1	Kortetermijneffecten van de blootstelling aan NO ₂	10
3.1.1	Sterfte	10
3.1.2	Effecten op de respiratoire gezondheid	11
3.1.3	Effecten op de cardiovasculaire gezondheid	12
3.1.4	Overige effecten en conclusies	12
3.2	Langetermijneffecten van de blootstelling aan NO ₂	12
3.2.1	Langetermijneffecten op de respiratoire gezondheid	13
3.2.2	Langetermijneffecten op hart en bloedvaten en diabetes	16
3.2.3	Langetermijneffecten op de geboorteresultaten en de geestelijke ontwikkeling van kinderen	16
3.2.4	Langetermijneffecten op de ontwikkeling van kanker	17
3.2.5	Sterfte	18
3.2.6	Conclusies	18
3.3	Specifieke effecten bij kinderen	159
3.3.1	Conclusies met betrekking tot kinderen	19
3.4	Verschillende niveaus van blootstelling	19
4	Referenties	25

Samenvatting

De voorbije jaren heeft het onderzoek heel wat studies opgeleverd die aantonen dat de blootstelling aan stikstofdioxide (NO₂) en stikstofmonoxide (NO) gezondheidsproblemen op korte en op lange termijn met zich mee brengt. Het Amerikaanse Agentschap voor Milieubescherming EPA (EPA) is nog altijd voorzichtig met het toeschrijven van de vastgestelde gezondheidsproblemen aan NO₂, omdat ook andere verkeersgerelateerde verontreinigende stoffen daarvoor verantwoordelijk zouden kunnen zijn, maar experimenteel en semi-experimenteel onderzoek heeft wel duidelijke aanwijzingen opgeleverd dat blootstelling aan NO₂ rechtstreekse gevolgen heeft voor de gezondheid.

Modelleringen door de Intergewestelijke Cel voor het Leefmilieu en de Vlaamse Milieu Maatschappij (VMM) bevestigen een verhoogd NO₂-niveau in veel Belgische steden, wat wijst op een hoger dan gemiddelde blootstelling als gevolg van verkeersgerelateerde verontreinigende stoffen. Met betrekking tot die blootstelling kunnen we de volgende conclusies trekken:

- Op lange termijn ligt de sterfte hoger in gebieden met een grotere blootstelling aan NO₂. Uit sommige studies blijkt dat het sterfterisico als gevolg van NO₂ onafhankelijk is van de blootstelling aan fijn stof of verkeer, terwijl dit in andere studies niet afzonderlijk kan worden aangetoond. Het Europees Milieuagentschap berekent dat in Europa elk jaar ongeveer 72.000 mensen voortijdig overlijden door NO₂. Enkel voor België gaat het om meer dan 2.300 sterfgevallen.
- De blootstelling aan emissies uit het verkeer, gemeten als NO₂, is waarschijnlijk verbonden met een hoger risico van longkanker. Er is nog geen onderzoek gebeurd om na te gaan aan welke van de aerosolcomponenten dit effect toe te schrijven is.
- NO₂ of vervuilende stoffen uit het verkeer tasten de groei van de longen bij kinderen aan. Dit gevolg werd deels vastgesteld ongeacht de samenstelling van het fijn stof. Ook bij volwassenen is de longfunctie slechter in gebieden met een grote blootstelling aan NO₂.
- Kinderen krijgen vaker astma als ze in de buurt van verkeer wonen. Het risico van astma stijgt met 15 procent wanneer de blootstelling aan NO₂ toeneemt met 10 µg/m³.
- De gegevens over andere ziekten hebben nog niet tot afdoende bewijzen geleid. De duidelijkste aanwijzingen hebben betrekking op het geboortegewicht, dat lager ligt in geval van een grote blootstelling aan NO₂ of verkeer.
- Bij mensen die gedurende korte tijd een verhoogde blootstelling hebben gekend, vallen een hogere sterfte en ook meer spoedconsultaties en ziekenhuisopnames te verwachten, vooral als gevolg van ademhalingsaandoeningen. Kinderen met astma lijken gevoeliger dan volwassenen met astma en worden tot drie keer vaker dan volwassenen opgenomen in spoeddiensten of in het ziekenhuis met ademnood.

Bovendien verwacht de WHO voor elke toename van de blootstelling aan NO₂ met 10 µg/m³ (gemiddeld over 24 uur) een toename van de ziekenhuisopnames als gevolg van ademhalingsproblemen bij alle leeftijdsgroepen van 1,8%.

Belangrijk is ook dat deze gevolgen zelfs duidelijk zijn wanneer de blootstelling lager ligt dan de vandaag in Europa en in België voorgeschreven grenswaarden. Elke verhoging van de blootstelling veroorzaakt een geleidelijke toename van de gezondheidsrisico's, en daarom kan geen enkel niveau van blootstelling als volledig veilig worden beschouwd.

Zoals eerder vermeld kunnen veel vastgestelde gevolgen niet enkel worden toegeschreven aan NO₂. Hoewel andere verontreinigende stoffen die het verkeer voortbrengt dezelfde of een gelijkaardige ruimtelijke spreiding kennen als NO₂, zijn zij niet gemeten in dezelfde studies. Hetzelfde geldt ook voor het beoordelen van de gevolgen van PM₁₀ of PM_{2,5}, omdat er algemeen te weinig onderzoek is dat meerdere vervuilende stoffen tegelijk bekijkt, zoals bijvoorbeeld ook ultrafijn stof.

Uit gezondheidsoogpunt is het dan ook zinvol om de blootstelling aan NO₂ te beperken tot de concentraties die vermeld staan in de richtlijnen van de WHO. Daarvoor moeten we de maatregelen versterken om de door de EU vastgelegde grenswaarden niet te overschrijden en op die manier ook in woongebieden met een overmatige blootstelling aan NO₂ een goede luchtkwaliteit te bereiken.

1 Achtergrondinformatie

1.1 Uitgangssituatie

België

De officiële meetstations voor de luchtkwaliteit en de modellen van de Belgische Intergewestelijke Cel voor het Leefmilieu (IRCEL - CELINE) laten al jaren uiteenlopende trends zien. Hoewel de waarden voor fijn stof (PM₁₀) duidelijk zijn gedaald, is de blootstelling aan stikstofoxides (NO_x, NO₂) vooral in stedelijk gebied sinds 2010 nauwelijks verminderd. De jaarlijkse Europese grenswaarden voor NO₂ worden in veel Belgische steden en in de buurt van drukke wegen overschreden. Volgens IRCEL - CELINE is dit vooral te wijten aan het groeiende aantal dieselauto's. Hoewel de uitstoot van fijn stof door dieselloertuigen is gedaald, stoten zij nog altijd veel stikstofoxides uit en zelfs aanzienlijk meer dan benzinemotoren.

Europa

Volgens het EEA (2016) werd de jaarlijkse grenswaarde voor stikstofdioxide (NO₂) in 2014 over heel Europa ruim overschreden en 94% van alle waarden boven de jaarlijkse grenswaarde werden vastgesteld in verkeersgerelateerde meetstations. In totaal 17 landen van de EU28 registreerden in een of meer meetstations concentraties boven deze grenswaarde. 7% van de stedelijke bevolking in de EU28 woont in gebieden waar de jaarlijkse Europese grenswaarde en de AQG van de WHO voor NO₂ in 2014 werden overschreden.

Voor fijn stof (PM) overschreden de concentraties in grote delen van Europa in 2014 nog altijd de Europese grens- en streefwaarden (EEA, 2016). Voor fijn stof met een diameter van 10 µm of minder (PM10) werden in 21 van de 28 EU-lidstaten concentraties boven de dagelijkse Europese grenswaarde vastgesteld en voor fijn stof met een diameter van 2,5 µm of minder (PM2,5) werden in vier lidstaten concentraties boven de streefwaarde genoteerd. In totaal werd in 2014 16% van de stedelijke bevolking in de EU28 blootgesteld aan PM10-waarden boven de dagelijkse grenswaarde en ongeveer 50% werd blootgesteld aan concentraties die hoger lagen dan de strengere AQG-waarde van de WHO voor PM10. Voor PM2,5 werd in 2014 8% van de stedelijke bevolking in de EU28 blootgesteld aan PM2,5-waarden boven de Europese streefwaarde (die vanaf 2015 veranderde in een grenswaarde) en ongeveer 85% werd blootgesteld aan concentraties hoger dan de strengere AQG-waarde van de WHO voor PM2,5 – dit staat te lezen in het rapport over de luchtkwaliteit in Europa van het EEA uit 2016.

Hoewel de Europese waarden voor fijn stof en stikstofdioxiden gemiddeld doorgaans zijn gedaald, wijzen de huidige trends erop dat de waarden voor zowel PM als NO_x in 2020 nog altijd zullen worden overschreden en dat er dus bijkomende inspanningen nodig zullen zijn om te komen tot concentraties onder de EU-grenswaarden.

Uitlaatgassen van dieselmotoren worden beschouwd als een van de belangrijkste boosdoeners voor de luchtvervuiling in steden.

De stikstofuitstoot van diesel- en benzinemotoren is pas sinds de invoering van de Euro 6-emissienorm voor nieuwe auto's in september 2015 beperkt tot 80 milligram per kubieke meter uitlaatgas – tenminste op papier. Op de weg ligt de uitstoot van veel moderne dieselauto's nog altijd vele keren hoger dan 80 milligram per kubieke meter. Dit verklaart waarom in veel meetstations in Europese stadscentra de jaarlijkse Europese grenswaarde van 40 µg/m³ de voorbije jaren werd overschreden en waarom ook in België die jaarlijkse Europese limiet over het hele jaar gerekend nog altijd wordt overschreden in de meeste stedelijke agglomeraties en in de buurt van snelwegen en ringwegen. De enige manier om snel de Europese jaarlijkse grenswaarde te halen, zou een volledig verbod van dieselwagens zijn, vooral dan in de steden.

Greenpeace heeft het Documentatiecentrum voor Luchtvervuiling en Gezondheid LUDOK van het Zwitserse Instituut voor Tropische Geneeskunde en Volksgezondheid gevraagd in een kort deskundigenrapport de gevolgen van verhoogde NO₂-waarden voor de gezondheid te beschrijven. Sinds 1985 bekijkt, verzamelt en beoordeelt LUDOK voor het Zwitsers Federaal Milieubureau (BAFU) de huidige stand van het onderzoek naar schadelijke of zorgwekkende gevolgen van de luchtverontreiniging. In 2015 stelde het een overzicht op van de gezondheidseffecten van verhoogde concentraties stikstofdioxiden in de buitenlucht. Dit dossier vormt een update van dat werk.

1.2 Hoe worden gezondheidseffecten gemeten?

Bij verbrandingsprocessen ontstaan heel wat vervuilende stoffen, waarvan sommige goed en andere minder goed zijn onderzocht. Om een goede luchtkwaliteit te garanderen, bestaat er regelgeving op luchtverontreinigende stoffen die schadelijke gevolgen hebben voor de gezondheid van mens en milieu en/of die deel uitmaken van een schadelijke mix van vervuilende stoffen (als indicator van de mix).

Gevolgen op korte termijn en in zekere mate ook op lange termijn kunnen worden getest in experimenten. Experimenten met cellen kunnen werkingsmechanismen aantonen, maar zeggen niets over de gevolgen van concentraties die voorkomen in het milieu. De resultaten van experimenten met dieren kunnen niet noodzakelijk worden overgedragen op mensen. Experimenten met mensen moeten worden uitgevoerd op personen die gezond of slechts licht ziek zijn, mogen niet heel lang duren en geen ernstige schade veroorzaken. Ze zeggen niet veel over de gevolgen van langdurige blootstelling. Momenteel worden de gecombineerde effecten van het gebruikelijke buitenluchtmengsel intensiever onderzocht. Zo toonden Campen et al. (2014) door experimenten met muizen aan dat de gecombineerde blootstelling aan gasvormige verontreinigende stoffen en fijn stof schadelijker was dan de blootstelling aan elk van die componenten afzonderlijk. De gevolgen van kortdurende schommelingen in verontreinigende stoffen (bijvoorbeeld op het vlak van sterfte, ziekenhuisopname of bloeddruk) kunnen worden onderzocht in epidemiologische studies.

De gevolgen van langdurige blootstelling aan vervuilende stoffen kunnen vrijwel enkel worden onderzocht in epidemiologische studies. Daarbij wordt een groot aantal mensen tijdens een vrij lange tijd geobserveerd en worden veranderingen in hun gezondheid als gevolg van hun blootstelling aan vervuiling geregistreerd; tegelijk wordt ook rekening gehouden met andere gezondheidsrelevante factoren.

Die statistische modellen kunnen verbanden aantonen. Om de causaliteit daarvan te evalueren, wordt ook rekening gehouden met bijkomende studies in andere gebieden; zoals experimentele studies met dieren of mensen.

1.3 Stikstofbevattende luchtverontreinigende stoffen

Van de vele stikstofverbindingen zijn gasvormig stikstofdioxide (NO_2) en de aerosolcomponenten nitraat en ammoniak in de buitenlucht de belangrijkste voor de volksgezondheid. Stikstofoxides (NO_x) worden vooral uitgestoten bij het verbranden van fossiele brandstoffen. NO_x zijn onder andere stikstofmonoxide (NO) en stikstofdioxide (NO_2). Dat zijn precursoren van ozon en fijn stof, wat betekent dat ze niet alleen rechtstreeks maar ook onrechtstreeks schadelijk zijn voor de gezondheid. Een andere component van de stikstofcyclus is ammoniak, die hoofdzakelijk vrijkomt bij landbouwactiviteiten. De uitstoot van ammoniak draagt bij tot de vorming van secundair fijn stof en tot een aanzienlijke aanvoer van stikstof in gevoelige ecosystemen. Ammoniak kan ook worden omgezet in nitraat en zo bijdragen aan de verontreiniging van het water.

In 2015 waren de belangrijkste bronnen van NO_x in België het vervoer (51,5%), de industrie (25,5%), de landbouw (10%), de gezinnen (5,3%) en de openbare stroom- en warmteproductie (5,3%).

1.3.1 NO

NO wordt samen met koolstofmonoxide, ultrafijn stof en andere vervuilende stoffen uitgestoten in uitlaatgas en in reactie met zuurstofradicalen of ozon omgezet in NO₂. Net als CO is NO daardoor een indicator van primaire, door het verkeer veroorzaakte verontreinigende stoffen. In een stedelijke omgeving bestaat er een sterke tijdelijke correlatie tussen de dagelijkse gemiddelde NO-waarden en de waarden voor koolstofmonoxide en vluchtige organische stoffen (VOS) en vaak ook NO₂.

NO fungeert als een boodschapperstof in de menselijke stofwisseling en is niet toxisch, zelfs niet in hoge concentraties. De in verband met NO vastgestelde effecten in epidemiologische studies zijn daardoor algemeen toe te schrijven aan uitlaatgassen uit het verkeer en niet aan de toxische effecten van NO (zie Eidgenössische Kommission für Lufthygiene [Zwitserse Federale Commissie voor Luchthygiëne] (EKL) 2005, Hoofdstuk 3).

1.3.2 NO₂

Over het algemeen worden in de toxicologie hoge doses gebruikt om effecten te kunnen meten. Die effecten kunnen niet worden vergeleken met de gevolgen van blootstelling in de buitenlucht. Deze studies onderzoeken zelden effecten op lange termijn en de resultaten ervan kunnen niet zomaar worden overgedragen op mensen. Daarom leveren epidemiologische studies die de werkelijke blootstelling van een volledige bevolking onderzoeken en die in tegenstelling tot experimentele studies ook rekening houden met de gevolgen voor kinderen en andere gevoelige bevolkingsgroepen, de belangrijkste bevindingen. Er zijn verschillende manieren om de in epidemiologische studies aangetroffen correlaties tussen gezondheid en concentraties van NO₂ in de buitenlucht te verklaren.

NO₂ kan:

- een rechtstreeks effect hebben.
- een effect hebben in combinatie met andere verontreinigende stoffen of de effecten van andere verontreinigende stoffen verhogen.
- een indicator zijn van primaire verontreinigende stoffen uit verbrandingsprocessen (ultrafijn stof, metalen, polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) of uitlaatemissies nabij wegen (vluchtige koolwaterstoffen, koolmonoxide).
- een indicator zijn van andere verkeersgerelateerde emissies als gevolg van slijtage (motoren, remmen, wegoppervlak) of geluid.

De indicatormodellen betekenen dat NO₂ op zich geen effect heeft. Het is ook mogelijk dat de vier verklarende modellen samen de vastgestelde correlaties kunnen verklaren.

Wanneer er geen nauwe correlatie bestaat tussen twee vervuilende stoffen, en ze dus niet parallel schommelen in de tijd of niet dezelfde ruimtelijke spreiding kennen, is het mogelijk om hun effecten van elkaar te onderscheiden via epidemiologische studies die gebruik maken van modellen met meerdere verontreinigende stoffen. Daarbij werkt het statistische model met twee

of meer vervuilende stoffen, zodat bijvoorbeeld de effecten van blootstelling aan NO₂ afzonderlijk kunnen worden beoordeeld van de effecten veroorzaakt door de blootstelling aan fijn stof.

Er bestaat grote onzekerheid over de onafhankelijkheid van de vastgestelde gezondheidseffecten veroorzaakt door langdurige blootstelling aan primaire aerosolen uit het verkeer (zoals ultrafijn stof), omdat er niet voldoende studies zijn die het gevolg van ultrafijn stof voor de gezondheid hebben onderzocht. En er zijn zelfs nog minder studies die NO₂ en ultrafijn stof (of andere stoffen in aerosolen) hebben onderzocht in modellen met meerdere verontreinigende stoffen.

De meeste epidemiologische studies onderzoeken NO₂. NO wordt immers zelden onderzocht en daarom heeft de onderstaande informatie dan ook hoofdzakelijk betrekking op NO₂.

2 Werkwijze

In 2012 verzocht de Europese Commissie de WHO om de huidige stand van het onderzoek naar de gezondheidsgevolgen van luchtvervuiling onder de loep te nemen. In het kader van de projecten REVIHAAP (Review of Evidence on Health Aspects of Air Pollution) en HRAPIE (Health Risks of Air Pollution in Europe) bracht een internationale groep van wetenschappers alle onderzoek bijeen dat tot begin 2013 was gepubliceerd (WHO 2013b, a). Op basis hiervan stelde het team van het LUDOK in opdracht van het Zwitsers Federaal Milieubureau in 2015 een Duitstalig overzichtsrapport op met de titel “Gesundheitliche Wirkungen der NO₂-Belastung auf den Menschen” (Gezondheidseffecten van blootstelling aan NO₂) (Kutlar Joss, Dyntar, en Rapp 2015). Sindsdien is het aantal wetenschappelijke publicaties over dit onderwerp nog verder toegenomen. De bevindingen uit de hierboven vermelde rapporten en een nieuwe wetenschappelijke evaluatie van de effecten van stikstofdioxide door het Amerikaanse Milieuagentschap (2016) worden hier verder aangevuld en samengevat met de hulp van de literatuurdatabank van het LUDOK. Deze samenvatting:

- levert een algemene beschrijving van de gevolgen van blootstelling aan NO₂ voor de volksgezondheid (opsomming en beschrijving van typische ziektesymptomen);
- geeft een duidelijker omschrijving van de gevolgen van deze blootstelling voor kinderen (bijvoorbeeld: loopt het immuun- of ademhalingsstelsel van kinderen meer risico omdat het nog niet volledig ontwikkeld is?);
- biedt een evaluatie van de gevolgen van kortdurende blootstelling (bijvoorbeeld gedurende enkele uren op school en/of in het wegverkeer) voor kinderen en volwassenen die worden blootgesteld aan verschillende NO₂-waarden (verschil tussen 20, 40, 50 en 70 µg NO₂); en
- biedt een evaluatie van de gevolgen van een langdurige blootstelling aan verschillende NO₂-waarden (verschil tussen 20, 40, 50 en 70 µg NO₂) voor kinderen en volwassenen, op basis van een studie van de literatuur over de gezondheidseffecten van blootstelling aan NO₂.

LUDOK – een databank in dienst van de gezondheid

De LUDOK-databank van het Zwitserse Instituut voor Tropische Geneeskunde en Volksgezondheid (Swiss TPH) in Basel wordt beheerd in opdracht van het Zwitsers Federaal Milieubureau (BAFU). Zij bevat meer dan 8.000 wetenschappelijke artikels over luchtvervuiling en de gevolgen daarvan voor de volksgezondheid. De databank kan gratis worden geraadpleegd via <http://ludok.swisstph.ch>. Opzoeken zijn mogelijk in het Duits, het Engels en het Frans, op onderwerp, trefwoord, auteur, jaar van publicatie, doelgroep en aard van de studie.

LUDOK biedt het bijkomende voordeel dat van alle artikels een korte versie in het Duits beschikbaar is. De databank bevat niet alleen de gebruikelijke referenties (auteurs, titel, bron en jaar van publicatie), maar beschrijft ook de doelstellingen van het onderzoek, de steekproef en de gebruikte methodes. Geïnteresseerde lezers vinden hier ook een samenvatting van de bevindingen van elk onderzoek in een twintigtal regels en commentaren door de twee personen die de databank beheren.

Ten slotte bevat de website <https://www.swisstph.ch/ludok> ook een deel met “Neue Studien”, waar ongeveer zes keer per jaar een selectie verschijnt van recentelijk verschenen onderzoek en wetenschappelijke artikels. Wie op de hoogte wil worden gehouden wanneer er een nieuwe selectie wordt gepost, kan zich ook abonneren op de gratis nieuwsbrief.

Kader 1: LUDOK – databank over de gevolgen van de luchtvervuiling voor de volksgezondheid

De onderstaande samenvatting van de kortetermijneffecten van de blootstelling aan NO₂ beperkt zich tot de resultaten van bevolkingsonderzoek en baseert zich op de effecten die zijn onderzocht in het REVIHAAP-rapport en de bevindingen van het Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen van het Amerikaanse Milieuagentschap (2016). Omdat de gevolgen van langdurige blootstelling voor de bevolking veel ernstiger zijn (zie Pope et al. 2007 en Brook et al. 2010) dan de kortetermijneffecten, worden ze ook diepgaander besproken.

3 Overzicht van de wetenschappelijke bevindingen

3.1 Kortetermijneffecten van de blootstelling aan NO₂

3.1.1 Sterfte

In het HRAPIE-rapport suggereerde de WHO op basis van de APHEA 2-studies een dosis-effectrelatie van 0,37% meer ziektegerelateerde sterfgevallen per toename van de blootstelling aan NO₂ met 10 µg/m³, onafhankelijk van de effecten van andere verontreinigende stoffen (WHO, 2013b). Het viel evenwel niet met zekerheid te zeggen of dit verband ook onafhankelijk

is van de blootstelling aan ultrafijn stof of andere emissies uit het verkeer, omdat er nog niet voldoende studies zijn die deze vervuilende stoffen samen hebben onderzocht. Daarom blijft het Milieuagentschap van de Verenigde Staten (US EPA) ook voorzichtig in zijn meest recente evaluatie van de wetenschappelijke bevindingen over de gezondheidseffecten van NO₂, die rekening houdt met studies tot augustus 2014. Hoewel het EPA een consistentie vaststelt in de bevindingen met betrekking tot de correlatie tussen sterfte en blootstelling aan NO₂, beschouwt het die bewijzen als “suggestive, but not sufficient”, vooral omdat het nog altijd onduidelijk is of de gevolgen onafhankelijk zijn van andere verkeersgerelateerde verontreinigende stoffen. Volgens deze evaluatie zijn er nog altijd niet voldoende aanwijzingen om een rechtstreeks causaal verband te bevestigen (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, zie hoofdstuk 5.3 en 5.4).

3.1.2 Effecten op de respiratoire gezondheid

Het Amerikaans Milieuagentschap (US EPA) heeft een causaal verband vastgesteld tussen NO₂ en specifieke ademhalingsproblemen. Een blootstelling aan een hogere concentratie van NO₂ wordt consistent in verband gebracht met een verslechterende gezondheidstoestand van personen met astma. Dit werd ook aangetoond in experimentele studies, waarbij personen met astma na blootstelling aan NO₂ een hogere reactiviteit van de ademwegen op irriterende stoffen vertoonden (Brown 2015).

Kwalitatief hoogstaande epidemiologische studies hebben herhaaldelijk een verhoogde *sterfte* wegens ademhalingsaandoeningen vastgesteld als gevolg van blootstelling aan hogere NO₂-concentraties (bijvoorbeeld, Wong et al. 2008, Mills, Atkinson, en Kang 2015). Er blijft wel onduidelijkheid bestaan met betrekking tot de onafhankelijkheid van de vastgestelde effecten van verkeersgerelateerde verontreinigende stoffen. Mills et al. konden wel in zekere mate de onafhankelijke effecten van PM₁₀ aantonen (2016).

Diverse studies die worden geciteerd in het REVIHAAP-rapport, wijzen op positieve correlaties tussen *ziekenhuisopnames* wegens ademhalingsaandoeningen en NO₂, die ook overeind blijven in modellen met meerdere verontreinigende stoffen. Voor elke toename van de blootstelling aan NO₂ met 10 µg/m³ (24-uursgemiddelde), verwacht de WHO voor alle leeftijdsgroepen een toename van de ziekenhuisopnames als gevolg van ademhalingsaandoeningen met 1,8% (WHO, 2013b). Zheng et al. kwamen tot gelijkaardige bevindingen in hun meta-analyse van ziekenhuisopnames en bezoeken aan de spoedafdeling wegens astma. Bovendien kwamen zij tot hoger geschatte effecten bij kinderen dan bij volwassenen (1,8% (1,3-2,3%) tegenover 0,8% (0,3-1,4%)) (2015).

Het Amerikaans Milieuagentschap EPA meent dat er geen consistent bewijs is voor een verslechterende gezondheidstoestand bij mensen met *COPD* die worden blootgesteld aan hogere NO₂-concentraties. Maar Liu et al. gaan in hun overzichtswerk uit van een toename in de bezoeken aan spoeddiensten en ziekenhuisopnames wegens COPD met 1-22% per toename van de NO₂-concentratie met 10 µg/m³ (Liu et al. 2016).

Tests op dieren wijzen weliswaar op een hogere sterfte wegens *infecties van de luchtwegen* wanneer de dieren werden blootgesteld aan hogere NO₂-waarden, maar de resultaten van epidemiologische studies in verband met bezoeken aan spoeddiensten en ziekenhuisopnames omwille van infecties van de luchtwegen na periodes van grotere blootstelling laten veeleer een

gemengd beeld zien (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Hoofdstuk 5.2 en 5.3).

Ook voor de effecten op *gezonde personen* krijgen we geen ondubbelzinnig beeld. Na een hoge blootstelling namen de ademhalings symptomen bij kinderen gedurende korte tijd toe, (Schwartz et al. 1994), maar de blootstelling werd niet individueel onderzocht en de onafhankelijkheid van verkeersgerelateerde verontreinigende stoffen is nog altijd onduidelijk.

Vooraf kinderen, mensen met astma (Brown 2015) of COPD (Liu et al. 2016) en oudere volwassenen blijken bijzonder gevoelig voor NO₂-gerelateerde gezondheidseffecten (zie ook United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Hoofdstuk 7).

3.1.3 Effecten op de cardiovasculaire gezondheid

Volgens het Milieuagentschap van de Verenigde Staten (US EPA) zou een verhoogde blootstelling aan NO₂ hartinfarcten kunnen veroorzaken. Dat is ook consistent aangetoond in verscheidene epidemiologische studies (zie ook de meta-analyse van Mustafic et al. 2012). Er bestaat onzekerheid met betrekking tot tijdreeksanalyses van blootstelling vanuit centrale meetstations in steden, en met betrekking tot de onafhankelijkheid van andere verkeersgerelateerde verontreinigende stoffen (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Hoofdstuk 5.3). Die onzekerheid blijkt ook in het overzichtswerk van Mills et al. In modellen met meerdere vervuulende stoffen waren er minder duidelijke correlaties met betrekking tot ziekenhuisopnames als gevolg van cardiovasculaire aandoeningen, bijvoorbeeld in een Australische studie die ook keek naar zwarte rook (roet) (2016).

Voor andere gezondheidseffecten zoals beroerte, hoge bloeddruk en hartritme stoornissen beschouwt het Amerikaanse Milieuagentschap de resultaten van diverse studies als niet consistent (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Hoofdstuk 5.3).

3.1.4 Overige effecten en conclusies

Het semi-experimentele Nederlandse RAPTES-project onderzocht vrijwilligers op plaatsen met een verschillend gehalte aan fijn stof in de lucht (bijvoorbeeld op een boerderij en in een metrostation). Daaruit bleek dat het effect van NO₂ op de longfunctie (Strak et al. 2012), de bloedstolling (Strak et al. 2013), ontstekingscellen (Steenhof et al. 2013) en immuuncellen (lymfocyten en leukocyten) (Steenhof et al. 2014) niet afhankelijk was van ultrafijn stof.

Samenvattend kunnen we stellen dat bij een kortdurende verhoging van de concentratie meer overlijdens door ziekte, meer ziekenhuisopnames als gevolg van ademhalingsaandoeningen en meer spoedinterventies voor cardiovasculaire en ademhalingsproblemen te verwachten vallen. De effecten zijn deels onafhankelijk van en groter dan de effecten in verband met de blootstelling aan fijn stof, gemeten als PM₁₀ en PM_{2,5}. Het is tot nu toe niet mogelijk om conclusies te trekken over de mate waarin zij onafhankelijk zijn van ultrafijn stof en andere verkeersgerelateerde verontreinigende stoffen.

3.2 Langetermijneffecten van de blootstelling aan NO₂

De langetermijneffecten van luchtvervuiling zijn over het algemeen groter dan de cumulatieve effecten van kortdurende blootstelling, omdat naast de acute gevolgen ook subacute en chronische effecten een rol spelen (Brook et al. 2010, Künzli et al. 2001).

Het REVIHAAP-project analyseerde epidemiologische studies over de gezondheidseffecten van blootstelling aan NO₂ in de buitenlucht en het verband met sterfte, cardiovasculaire aandoeningen, astma, diabetes, bronchitis en de longfunctie. Andere fysiologische veranderingen en geboortegegevens werden niet mee opgenomen. In zijn meest recente analyse hield het Milieuagentschap van de Verenigde Staten (US EPA) wel rekening met geboortegegevens, de geestelijke ontwikkeling van kinderen en kanker. Volgens de auteurs van het REVIHAAP-rapport wijzen de epidemiologische studies naar de langetermijneffecten van NO₂ op effecten zoals overlijdens door ademhalingsaandoeningen, cardiovasculaire aandoeningen en luchtwegproblemen bij kinderen en ook een verstoorde ontwikkeling van de longen bij kinderen. In modellen met meerdere verontreinigende stoffen waren deze gezondheidseffecten onafhankelijk van de blootstelling aan fijn stof. De auteurs van het rapport stellen voor om bij het evalueren van de gezondheidseffecten te werken met evaluaties van de effecten voor sterfte en luchtwegproblemen bij kinderen (zie Tabel 2).

3.2.1 Langetermijneffecten op de respiratoire gezondheid

3.2.1.1 Astma

Het Agentschap voor Milieubescherming van de Verenigde Staten (US EPA) gaat ervan uit dat de blootstelling aan verkeer de ontwikkeling en de ernst van astma bevordert. Het rapport van het agentschap beschrijft consistente resultaten uit kwaliteitsstudies en consistente resultaten uit studies die de blootstelling goed inschatten en uit ondersteunende studies over potentiële werkingsmechanismen (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Hoofdstuk 6.2.2).

De meta-analyse van Anderson et al. (2013a), die de resultaten van geboortecohortstudies naar de incidentie van astma bij kinderen combineerde, vond correlaties voor zowel NO₂ als PM_{2,5}. Het astmarisico was groter wanneer enkel werd gekeken naar de resultaten van studies die rekening hielden met de plaatselijke blootstelling op het thuisadres (14% hoger astmarisico in vergelijking met 7% meer risico bij meta-analytische combinatie van alle studies). De auteurs van het REVIHAAP-rapport concludeerden uit het grotere blootstellingsspectrum van NO₂ dat het effect vergelijkbaar of misschien zelfs groter is dan dat voor PM_{2,5} (WHO, 2013b, p. 93). Vaak blijft de vraag of de effecten van blootstelling aan NO₂ onafhankelijk zijn van andere verkeersgerelateerde verontreinigende stoffen. Algemeen lijkt er een verband te bestaan tussen NO₂ en verkeer en het ontstaan van astma; dit bleek vooral duidelijk bij kinderen.

3.2.1.2 Longontwikkeling en longfunctie

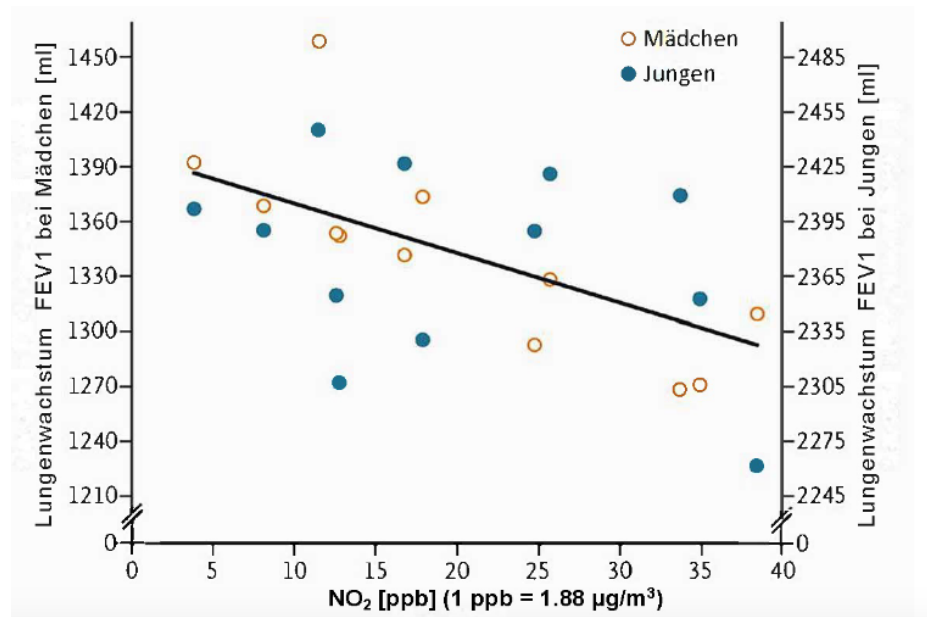
De longfunctie is een belangrijke indicator voor de gezondheid van de longen. Al in 2005 stelden de herziene WHO-richtlijnen over luchtkwaliteit verbanden vast tussen de blootstelling aan NO₂ en een verminderde longontwikkeling bij kinderen (2006).

Het REVIHAAP-rapport bevestigde dit verband. Vooral de resultaten van het Californische cohortonderzoek naar de gezondheid van kinderen (CHS) uitgevoerd door Gauderman et al. (2004) wezen op achterstand in de ontwikkeling van FVC, FEV1 en het maximaal expiratoir volume bij 50% van de geforceerde vitale capaciteit voor NO₂, PM_{2,5}, elementair koolstof en zure dampen, waarbij het effect van NO₂ bij een vervuilingniveau dat vergelijkbaar is met de toestand in Europa meestal groter was dan dat van andere verontreinigende stoffen. De

onderstaande grafiek toont dat de groei van de longfunctie bij kinderen gemeten als geforceerd expiratoir volume tijdens de eerste seconde (FEV1) kleiner was in gebieden met een grote blootstelling dan bij kinderen in gebieden met een minder hoge blootstelling aan luchtvervuiling.

Gemiddelde toename van de longfunctie tussen 1994 en 2001, gemeten als FEV1 (éénsecondewaarde) bij meisjes en jongens in vergelijking met de gemiddelde NO₂-waarden tussen 1993 en 2001 in de woongebieden in California (Gauderman et al. 2004) (1ppb NO₂ = 1,88 µg/m³).

Bron: Aangepast met de welwillende toestemming van The Massachusetts Medical Society.



(Links) Lungenwachstum FEV1 bei Mädchen [ml] = Toename van de longfunctie FEV1 bij meisjes (ml);
Mädchen = meisjes
Jungen: jongens
(Rechts) Lungenwachstum FEV1 bei Jungen [ml] = Toename van de longfunctie FEV1 bij jongens (ml)

Het Milieuagentschap van de Verenigde Staten (US EPA) wijst ook op consistente resultaten uit recent onderzoek (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016) zoals de studie van Rojas-Martinez et al. (2007), die erop wees dat in modellen met meerdere vervuilende stoffen in Mexico de effecten van NO₂ onafhankelijk waren van PM₁₀ en PM_{2,5}. Andere recente studies (Gehring et al. 2013, Urman et al. 2014) ondersteunen de stelling dat NO₂ en andere verkeersgerelateerde vervuilende stoffen een negatieve invloed hebben op de groei van de longfunctie bij kinderen.

Volwassenen

Bij volwassenen werd meermaals een geringere longfunctie vastgesteld in samenhang met de blootstelling aan de luchtverontreinigende stoffen PM₁₀, NO₂ en SO₂ (Ackermann-Liebrich et al. 1997; Forbes et al., 2009). Maar een overzichtswerk van Götschi et al., gepubliceerd in 2008, leverde destijds geen consistente of sluitende resultaten. Dit werd deels toegeschreven aan een

ontoereikende evaluatie van de blootstelling (achtergrondvervuiling gebaseerd op metingen met een monitor).

Intussen hebben recentere studies die gebruik maakten van ruimtelijk beter gespreide evaluaties van de blootstelling ook een correlatie vastgesteld tussen een geringere longfunctie bij volwassenen en de NO₂-waarden (Adam et al. 2014, Jacquemin et al. 2013, Boogaard et al. 2013). US EPA klaagt over ontoereikende geschikte gegevens om deze correlatie te beoordelen (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Hoofdstuk 6.2.5.2).

3.2.1.3 COPD

Volgens het Milieuagentschap van de Verenigde Staten (US EPA) is het aantal studies over het verband tussen chronische obstructieve longziekten (COPD) (incidentie, mortaliteit, ziekenhuisopnames) en NO₂ beperkt en zijn de bevindingen ervan niet consistent. Maar het overzicht en de meta-analyse van Schikowski et al. (2014) leggen een verband tussen COPD en verkeersindicatoren en blootstelling aan NO₂ en NO_x. Schikowski et al. (2014) gaan uit van een waarschijnlijk verband.

3.2.1.4 Infecties van de luchtwegen

In een gezamenlijke analyse van de gegevens van tien Europese geboortecohorten stelden MacIntyre et al. (2014) verhoogde risico's van middenoorontsteking en longontsteking vast bij kinderen die zijn blootgesteld aan hogere niveaus van luchtvervuiling. Er bleek een verband te bestaan tussen longontsteking tijdens het eerste levensjaar en allerlei vervuilende stoffen, maar tijdens het tweede levensjaar kon alleen een significant verband worden gevonden met blootstelling aan NO₂ en NO_x. In de Verenigde Staten hadden kinderen die meer waren blootgesteld vaker last van bronchitis (Svendsen et al. 2012). Maar Ranzi et al. konden deze bevindingen niet bevestigen in Rome (2014).

US EPA meent dat de resultaten van epidemiologische studies niet consistent zijn en heeft kritiek op het identificeren van effecten die onafhankelijk zijn van andere vervuilende stoffen, ook al wijzen toxicologische experimenten bij dieren op het bestaan van directe effecten (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Hoofdstuk 6.2.7).

3.2.1.5 Allergieën

Een onderwerp van weerkerende discussie is de vraag of luchtvervuiling kan leiden tot meer allergieën. Fuertes et al. (2013) en Gruzieva et al. (2012) vonden in individuele cohortstudies geen verband met een algemene grotere gevoeligheid, maar ze stelden wel een hoger risico van allergische rhinitis of hooikoorts vast. In een recentere meta-analyse van vijf Europese geboortecohorten werd evenwel geen enkel verband met enige vorm van allergie vastgesteld (Gruzieva et al. 2014). US EPA meent echter dat de gegevens te beperkt zijn om een verband of zeker om een causaal verband af te leiden.

3.2.2 Langetermijneffecten op hart en bloedvaten en diabetes

3.2.2.1 Cardiovasculaire aandoeningen

Het Amerikaans Milieuagentschap (US EPA) vond weliswaar in bepaalde studies overtuigende aanwijzingen van een verband tussen langdurige blootstelling aan NO₂ en hartaandoeningen (zoals hartinfarct en ischemische hartziekten) (Cesaroni et al. 2014, Beckerman et al. 2012, Lipsett et al. 2011), maar er waren ook studies die geen enkel verband vaststelden (Atkinson et al. 2013, Rosenlund et al. 2009, Gan et al. 2011). Ook de bewijzen van indicaties van schade aan de bloedvaten leverden een gemengd beeld op. Er bestaan echter ook studies die wijzen op een toename van het aantal sterfgevallen omwille van hartaandoeningen. Niettemin meent US EPA dat het niet zeker is in welke mate de vastgestelde verbanden met NO₂ onafhankelijk zijn van andere verkeersgerelateerde verontreinigende stoffen (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Hoofdstuk 6.3).

US EPA vond de resultaten van studies naar het verband tussen blootstelling aan NO₂ en andere cardiovasculaire aandoeningen zoals herseninfarct, beroerte en hoge bloeddruk in het algemeen niet consistent. Ook hier valt een causaal verband met andere verkeersgerelateerde vervuilende stoffen niet volledig uit te sluiten.

3.2.2.2 Diabetes

Verscheidene studies wezen algemeen op een consistent verband met de ontwikkeling van diabetes (Kramer et al. 2010, Thiering et al. 2013, Teichert et al. 2013) en de prevalentie ervan (Eze et al. 2014, Brook et al. 2008), maar ook hier ontbreken bewijzen van de onafhankelijke effecten van NO₂.

Hoewel er epidemiologische studies bestaan die overtuigende bewijzen leveren van de correlatie tussen blootstelling aan NO₂ en diabetes en hartziekten, blijven deskundigen van US EPA er bij dat er niet voldoende overtuigende bewijzen zijn die ook wijzen op plausibele werkingsmechanismen. Zo beschouwen zij de bewijzen in de literatuur over oxidatieve stress en NO₂-gerelateerde ontstekingen nog altijd als ontoereikend.

3.2.3 Langetermijneffecten op de geboorteresultaten en de geestelijke ontwikkeling van kinderen

3.2.3.1 Resultaten bij geboorte

Volgens het Agentschap voor Milieubescherming van de Verenigde Staten (US EPA) zijn de gegevens over een verminderde groei van de foetus als gevolg van blootstelling aan NO₂ de meest overtuigende bewijzen. Maar de bevindingen zijn niet volledig consistent. In het meest recente grote overzicht van Stieb et al. was er sprake van een daling van het geboortegewicht met 28 g (95% betrouwbaarheidsinterval: 11.5-44.8) per 20 ppb NO₂ (38.2 µg/m³). De actuele analyse van zes Europese geboortecohorten, waarbij de blootstelling werd geëvalueerd in het kader van het ESCAPE-project, stelde ook een hoger risico van lager geboortegewicht vast bij een toenemende blootstelling aan PM₁₀ en NO₂ – maar niet voor verkeersvariabelen zoals het aantal voertuigen op de dichtstbij gelegen weg of het aantal gereden kilometers in de onmiddellijke omgeving (Pedersen et al. 2013).

De bevindingen van epidemiologische studies over andere geboorteresultaten zoals vroegtijdige geboorten, afwijkingen bij de geboorte en zuigelingensterfte laten een nog sterker gemengd beeld zien. En de bevindingen uit toxicologische en mechanistische studies leveren evenmin al consistente of overtuigende argumenten om te spreken van een causaal verband.

Omdat het effect van NO₂ op het geboortegewicht het meest overtuigende bewijs vormt, beoordeelt US EPA het verband met NO₂ als “suggestive, but not sufficient” (er zijn aanwijzingen die een verband suggereren, maar die zijn niet toereikend om te spreken van een causaal verband).

3.2.3.2 Vruchtbaarheid

Volgens US EPA leverden studies naar de effecten van NO₂ op de vruchtbaarheid, zoals geslaagde in-vitrofertilisatie, de kwaliteit van het sperma, zwangerschapshypertensie en de werking en de groei van de placenta, heel gemengde resultaten op (zie ook de recentere overzichten van Lafuente et al. 2016, Vizcaino, Gonzalez-Comadran, en Jacquemin 2016). Bovendien ontbreken ook consistente bevindingen uit toxicologische studies en studies die voldoende aanwijzingen leveren voor mogelijke werkingsmechanismen.

3.2.3.3 Postnatale ontwikkeling

Enkele studies stelden een verband vast tussen de vertraagde ontwikkeling van het zenuwstelsel en de mentale prestaties bij schoolkinderen en de blootstelling aan NO₂ (Guxens et al. 2012, van Kempen et al. 2012, Morales et al. 2009, Sunyer et al. 2015, Pujol et al. 2016), maar andere studies met een goede evaluatie van de blootstelling toonden geen enkel verband (Clark et al. 2012, Guxens et al. 2014, Freire et al. 2010). Het staat ook niet vast of de vastgestelde verbanden onafhankelijk waren van de effecten van andere verkeersgerelateerde vervuilende stoffen.

Een aantal studies bekeek ook andere gezondheidsaspecten zoals motorische ontwikkeling, autistismestoornissen, gedragsproblemen en -stoornissen, maar het aantal studies is nog te beperkt of de bevindingen zijn niet voldoende consistent om met zekerheid uitspraken te kunnen doen (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Hoofdstuk 6.4.4).

3.2.4 Langetermijneffecten op de ontwikkeling van kanker

In 2013 stelde het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek, dat deel uitmaakt van de WHO, dat luchtvervuiling in haar geheel kankerverwekkend is (Loomis et al., 2013).

Het Amerikaanse Milieuagentschap (US EPA) is van mening dat de aanwijzingen uit epidemiologisch onderzoek voor een verband tussen longkanker en blootstelling aan NO₂ inconsistent zijn, omdat er weliswaar studies bestaan die zo'n verband hebben vastgesteld (Nyberg et al. 2000, Cesaroni et al. 2013, Filleul et al. 2005, Carey et al. 2013, Jerrett et al. 2013, Hystad et al. 2013), maar omdat er ook andere studies bestaan die op geen enkel verband wijzen (Raaschou-Nielsen et al. 2013, Beelen, Hoek, van den Brandt, Goldbohm, Fischer, Schouten, Armstrong, et al. 2008, Hart et al. 2011, Brunekreef et al. 2009, Papathomas et al. 2011). Bovendien zijn er geen of slechts heel weinig studies die modellen met meerdere vervuilende stoffen en dus de effecten van NO₂ die niet afhankelijk zijn van andere vervuilende stoffen hebben onderzocht. Ook het toxicologisch onderzoek heeft geen bewijzen geleverd van

een direct effect van NO₂ op het ontstaan van tumoren, al zijn er wel aanwijzingen dat NO₂ de groei van tumorcellen bevordert.

Hoewel epidemiologische studies aanwijzingen hebben gevonden voor een verband met leukemie, blaaskanker, borstkanker en prostaatkanker, zijn de onderzoekers van EPA van mening dat er nog altijd te weinig bewijzen zijn van werkingsmechanismen in realistische omstandigheden van blootstelling.

Algemeen gesproken meent EPA dat de huidige stand van het onderzoek “suggestive” maar niet toereikend is om te spreken van een causaal verband.

3.2.5 Sterfte

De laatste jaren zijn nieuwe overzichtswerken verschenen over het verband tussen sterfte en blootstelling aan NO₂, die heel duidelijk wijzen op een correlatie met het algemene sterftecijfer en met sterfte als gevolg van cardiovasculaire en respiratoire aandoeningen.

De resultaten van de analyse van Hoek et al. (2013) worden ook door de WHO in het REVIHAAP- en HRAPIE-rapport aanbevolen voor de berekening van de gezondheidseffecten. Op basis van elf effectevaluaties berekenden Hoek en zijn team dat de sterfte door ziekte toenam met 5,5% per 10 µg/m³ NO₂ (jaargemiddelde) (95% betrouwbaarheidsinterval: 3,1%, 8,0%). Daarbij werd enkel rekening gehouden met studies met een ruimtelijk goed gespreide evaluatie van de blootstelling aan NO₂, bijvoorbeeld door gebruik van spreidingsmodellen en modellen van grondgebruik.

Hoewel US EPA veel studies vond die algemeen wijzen op een verband tussen sterfte en NO₂ (bijvoorbeeld, Krewski et al. 2000, Jerrett et al. 2013, Gan et al. 2013, Hart et al. 2013, Heinrich et al. 2013, Chen et al. 2013, Beelen, Hoek, van den Brandt, Goldbohm, Fischer, Schouten, Jerrett, et al. 2008), waren er andere die geen enkel verband vaststelden (Krewski et al. 2009, Beelen, Raaschou-Nielsen, et al. 2014, Beelen, Stafoggia, et al. 2014, Dimakopoulou et al. 2014, Pope et al. 2002, Abbey et al. 1999) en nog andere die geen effecten aantoonde die onafhankelijk zijn van andere vervuilende stoffen zoals roet en PM_{2,5} (Gan et al. 2013, Jerrett et al. 2013, Gan et al. 2011). Andere verkeersgerelateerde verontreinigende stoffen konden niet worden getest. US EPA komt dan ook tot de conclusie dat er nog geen toereikende aanwijzingen zijn dat er sprake is van een causaal verband.

Maar de meta-analyse van Faustini et al. (2014) gaat er op basis van haar analyse van modellen met meerdere vervuilende stoffen van uit dat het sterfterisico als gevolg van blootstelling aan NO₂ minstens zo significant is als bij PM_{2,5} en dat de resultaten van modellen met meerdere vervuilende stoffen aanwijzingen leveren dat NO₂ of de daarmee verbonden blootstelling aan vervuiling uit verbranding een rol speelt die onafhankelijk is van die van fijn stof.

3.2.6 Conclusies

Samengevat kunnen we stellen dat bij langdurige blootstelling aan NO₂ een hogere sterfte en meer longkanker werden vastgesteld. Bij kinderen werden een lager geboortegewicht, een tragere longgroei in gebieden met een grote blootstelling en een hogere incidentie van astma in de nabijheid van verkeer beschreven.

Volgens sommige studies zijn deze met NO₂ verbonden risico's niet afhankelijk van de blootstelling aan fijn stof en aan verkeer; in andere kan het verband tussen NO₂ en andere risico's zoals longkanker niet afzonderlijk worden vastgesteld of ontbreken overtuigende werkingsmechanismen. Voor andere ziekten zijn er nog niet voldoende gegevens.

3.3 Specifieke effecten bij kinderen

Verscheidene studies lijken erop te wijzen dat kinderen in vergelijking met volwassenen meestal meer tijd buiten doorbrengen en daardoor meer zijn blootgesteld aan luchtvervuiling. Zij zijn meestal ook lichamelijk actiever en in combinatie met een hogere ademfrequentie en meer mond- in plaats van neusademhaling zou dit kunnen leiden tot een hogere individuele blootstelling in vergelijking met volwassenen.

Uit de meeste studies bleek dat kortdurende schommelingen in de blootstelling aan NO₂ bij kinderen met astma leidde tot 1,8 tot 3,4 keer meer ziekenhuisopnames en bezoeken aan de spoedafdeling wegens astma dan bij volwassenen (bijvoorbeeld, Villeneuve et al. 2007). Er zijn ook aanwijzingen dat jongere kinderen (0 tot 4 jaar) kwetsbaarder zijn dan oudere kinderen (5 tot 14 jaar). De resultaten worden echter voorzichtig geïnterpreteerd, omdat het moeilijk is om bij kinderen jonger van 4 jaar de diagnose van astma te stellen en de vergelijkingen daarom onbetrouwbaar kunnen zijn. (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, zie Hoofdstuk 7.5.1.1)

Hierboven kwamen ook al specifieke effecten die alleen gelden voor kinderen aan bod, zoals een lager geboortegewicht, een verminderde longgroei tijdens de kindertijd, meer infecties van de luchtwegen, een grotere vatbaarheid voor het ontwikkelen van astma, een slechtere gezondheidstoestand bij kinderen met astma en een mogelijke achterstand in de geestelijke ontwikkeling van sterker blootgestelde kinderen.

3.3.1 Conclusies met betrekking tot kinderen

Hoewel de vastgestelde gezondheidseffecten niet altijd kunnen worden toegeschreven aan NO₂, lijken sterker blootgestelde kinderen (met astma) kwetsbaarder te zijn voor ademhalingsproblemen en zou hun gezonde ontwikkeling (geboortegewicht, longfunctie) kunnen worden aangetast.

3.4 Verschillende niveaus van blootstelling

Studies die het dosis-responsverband tussen gezondheidseffecten en blootstelling aan NO₂ hebben onderzocht, komen meestal tot de conclusie dat de vastgestelde effecten ook kunnen worden aangetroffen bij geringe blootstelling (tot 10-20 µg/m³) en dat er meestal geen drempelwaarden vast te stellen zijn. In de meeste gevallen was het mogelijk om lineaire dosis-responsverbanden te beschrijven, die illustreren dat elke toename in blootstelling overeenstemt met een geleidelijke toename van de gezondheidsrisico's (Strickland et al. 2010, Chen et al. 2013, Naess et al. 2007, Moolgavkar et al. 2013).

De onderstaande tabellen geven een overzicht van de schattingen voor verschillende gezondheidseffecten. Tabel 1 geeft de geschatte effecten die verband houden met kortdurende schommelingen in de blootstelling aan NO₂, zoals aanbevolen door de WHO voor het evalueren

van de gezondheidseffecten. Tabel 2 toont de geschatte gezondheidseffecten in verband met een langdurige blootstelling aan NO₂. Tabel 3 vormt ten slotte een aanvulling op Tabel 1 en 2 met schattingen voor andere gezondheidseffecten op lange termijn waarvoor het wetenschappelijk onderzoek nog geen betrouwbare bewijzen van causale verbanden kan leveren.

Tabel 1: Dosis-responsverbanden voor de gezondheidseffecten van een *kortdurende* blootstelling aan NO₂, door de WHO aanbevolen voor gebruik bij het evalueren van gezondheidseffecten (WHO, 2013a)

NO ₂ -waarde	Gezondheidseffect	Geschat effect Relatief Risico (95% CI) per toename met 10 µg/m ³	Commentaar, bron
Gemiddelde hoogste NO ₂ - concentratie gedurende 1 uur op de dag van overlijden en de dag ervoor	Sterfte als gevolg van ziekte	0,3% (0,2 – 0,4%)	Alle leeftijdsgroepen, zonder drempel, APHEA 2 (Samoli et al. 2006)
NO ₂ , daggemiddelde	Ziekenhuisopnames als gevolg van luchtwegaandoeningen	1,8% (1,1 – 2,5%)	Alle leeftijdsgroepen, zonder drempel, APED meta-analyse (Anderson et al. 2007)

Tabel 2: Geschatte gezondheidseffecten als gevolg van langdurige blootstelling aan NO₂, door de WHO aanbevolen voor gebruik bij het evalueren van gezondheidseffecten (WHO, 2013a)

NO ₂ -waarde	Gezondheidseffect	Geschat effect Relatief Risico (95% CI)	Commentaar, bron
NO ₂ , jaargemiddelde	Sterfte als gevolg van ziekte	5,5% (3,1 - 8%) per toename met 10 µg/m ³	30 jaar en ouder, vanaf 20 µg/m ³ (Hoek et al. 2013)
NO ₂ , jaargemiddelde	Ademhalingsproblemen (bronchitis) bij kinderen met astma	2,1% (-1 - 6%) per toename met 1 µg/m ³	5 tot 14 jaar, zonder drempel (CHS study, McConnell et al. 2003)

Tabel 3: Overige gezondheidseffecten als gevolg van langdurige blootstelling aan NO₂, die wellicht toe te schrijven zijn aan andere verkeersgerelateerde verontreinigende stoffen en niet oorzakelijk aan NO₂

NO ₂ -waarde	Gezondheidseffect	Geschat effect Relatief Risico (95% CI)	Commentaar, bron
NO ₂ , jaargemiddelde	Ontwikkeling van astma bij kinderen	15% (6 - 23%) per toename met 10 µg/m ³	(Anderson, Favarato, en Atkinson 2013)
NO ₂ , jaargemiddelde	Verminderde longgroei bij kinderen	15,3 ml (5,8 – 24,9 ml) per toename met 10 µg/m ³ , over een periode van 8 jaar	10 tot 18 jaar, Children's Health Study (Gauderman et al. 2004)
NO ₂ , jaargemiddelde	Type 2-diabetes	8% (0 - 17%) per toename met 10 µg/m ³	(Eze et al. 2015)
NO ₂ , gemiddelde	Lager geboortegewicht	7,3% (3 - 11,7g) per toename met 10 µg/m ³	(Stieb et al. 2012)

Tabel 4 toont de procentuele toename van de in tabel 1 en 2 getoonde korte- en langetermijneffecten voor hypothetische regio's met een gemiddelde jaarwaarde van 40, 50 en 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, vergeleken met een minder vervuilde regio (20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Tabel 4 kan worden gebruikt om de sterfte te berekenen, zoals in het volgende voorbeeld. Bij een toename van de gemiddelde dagelijkse NO_2 -waarde met 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ stijgt de sterfte op korte termijn met 0,3%. In een regio met dagelijkse gemiddelde waarden van 60 in plaats van 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (referentie) zouden de onmiddellijke effecten van deze blootstelling lijden tot een gemiddelde toename van de sterfte met 1,2%. Wanneer er in de vervuilde regio 100 personen per jaar sterven, zou meer dan één overlijden per dag moeten worden toegeschreven aan de luchtvervuiling.

Op lange termijn zou de sterfte in een regio met een blootstelling van 60 in plaats van 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 (met andere woorden, een verschil van 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 22% hoger liggen. Dat betekent dat er van 35.000 overlijdens per jaar (in 2015 stierven in Berlijn 34.278 personen) meer dan 7.000 overlijdens toe te schrijven zouden zijn aan de blootstelling aan vervuilende stoffen.

Tabel 4: Toename van het percentage overlijdens en ziekte in een regio waarin het dagelijks gemiddelde – en daardoor ook het jaarlijks gemiddelde – van de NO₂-concentraties gemiddeld 40, 50 en 70 µg/m³ bedragen, in vergelijking met een minder vervuilde referentieregio met een gemiddelde NO₂-concentratie van 20 µg/m³ (zie Tabel 1 en 2)

Gezondheidseffect	Relatief risico	Procentuele toename in vergelijking met een referentieregio met een jaargemiddelde van (µg/m ³)			
		20	40	50	70
<i>Kortetermijneffecten</i>					
Sterfte als gevolg van ziekte	0,3%	Referentie 100 overlijdens per dag ¹	0,6% +0,6 gevallen	0,9% +1 geval (0.9)	1,5% +1,5 gevallen per dag
Ziekenhuisopnames als gevolg van ademhalingsaandoeningen	1,8%	Referentie 112 per dag ²	3,6% +3 gevallen	5,5% +6 gevallen	9,1% +10 gevallen
<i>Langetermijneffecten</i>					
Sterfte door ziekte	5,5%	Referentie 33.000 overlijdens per jaar ³	11% +3.630 gevallen	16,5% +5.445 gevallen	27,5% +9.075 gevallen
Ademhalingsproblemen (bronchitis) bij kinderen met astma	2,1% pro 1µg/m ³	Referentie 9.500 gevallen van bronchitis ⁴	42% +3.990 gevallen	63% +5.985 gevallen	105% Twee keer het aantal gevallen: 9.975

- ¹ Schatting gebaseerd op 34.278 overlijdens in Berlijn in 2015 (Dienst voor Statistiek van Berlijn en Brandenburg 2017).
- ² In Augsburg waren er in 2011-2012 gemiddeld 3,2 ziekenhuisopnames wegens ademhalingsaandoeningen per 100.000 inwoners; in Berlijn, met 3,5 miljoen inwoners, zou dat cijfer neerkomen op 112 ziekenhuisopnames wegens ademhalingsziekten per dag (Lanzinger et al. 2016).
- ³ Overlijdens in 2015 min ongeveer 1.000 overlijdens wegens ongeval (afgerond).
- ⁴ Volgens de Dienst voor Statistiek van Berlijn en Brandenburg is 13,5% van de inwoners van Berlijn jonger dan 15, wat betekent dat 472.500 van de 3,5 miljoen inwoners kinderen zijn (Dienst voor Statistiek van Berlijn en Brandenburg, 2017), 10% van de kinderen jonger dan 15 jaar in Duitsland heeft astma (Informatiedienst longen - HelmholtzZentrum Munchen 2016), wat neerkomt op 47.200 kinderen met astma. Ruwweg 20% of 9.440 kinderen zouden vorig jaar bronchitis hebben kunnen gehad bij een blootstelling aan een NO₂-concentratie van 20 µg/m³ (McConnell et al. 1999).

4 Referenties

- Abbey, D. E., N. Nishino, W. F. McDonnell, R. J. Burchette, S. F. Knutsen, W. Lawrence Beeson, and J. X. Yang. 1999. "Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers." *Am J Respir Crit Care Med* 159 (2):373-82. doi: 10.1164/ajrccm.159.2.9806020.
- Ackermann-Lieblich, U., P. Leuenberger, J. Schwartz, C. Schindler, C. Monn, G. Bolognini, J. P. Bongard, O. Brandli, G. Domenighetti, S. Elsasser, L. Grize, W. Karrer, R. Keller, H. Keller-Wossidlo, N. Künzli, B. W. Martin, T. C. Medici, A. P. Perruchoud, M. H. Schoni, J. M. Tschopp, B. Villiger, B. Wüthrich, J. P. Zellweger, and E. Zemp. 1997. "Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team." *Am J Respir Crit Care Med* 155 (1):122-9. doi: 10.1164/ajrccm.155.1.9001300.
- Adam, M., T. Schikowski, A. E. Carsin, Y. Cai, B. Jacquemin, M. Sanchez, A. Vierkotter, A. Marcon, D. Keidel, D. Sugiri, Z. Al Kanani, R. Nadif, V. Siroux, R. Hardy, D. Kuh, T. Rochat, P. O. Bridevaux, M. Eeftens, M. Y. Tsai, S. Villani, H. C. Phuleria, M. Birk, J. Cyrus, M. Cirach, A. de Nazelle, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Forsberg, K. de Hoogh, C. Declerq, R. Bono, P. Piccioni, U. Quass, J. Heinrich, D. Jarvis, I. Pin, R. Beelen, G. Hoek, B. Brunekreef, C. Schindler, J. Sunyer, U. Kramer, F. Kauffmann, A. L. Hansell, N. Künzli, and N. Probst-Hensch. 2014. "Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis." *Eur Respir J*. doi: 10.1183/09031936.00130014.
- Amt für Statistik Berlin-Brandenburg [Office for Statistics of Berlin and Brandenburg]. 2017. "Statistik Berlin-Brandenburg". Accessed 20 March 2017. <https://www.statistik-berlin-brandenburg.de>.
- Anderson, H. Ross, Graziella Favarato, and Richard W. Atkinson. 2013. "Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies." *Air Quality Atmosphere and Health* 6 (1):47-56. doi: 10.1007/s11869-011-0144-5.
- Anderson, HR, RW Atkinson, SA Bremner, J Carrington, and J Peacock. 2007. Quantitative systematic review of short term associations between ambient air pollution (particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, sulphur dioxide and carbon monoxide), and mortality and morbidity. London: Department of Health.
- Atkinson, R. W., I. M. Carey, A. J. Kent, T. P. van Staa, H. R. Anderson, and D. G. Cook. 2013. "Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases." *Epidemiology* 24 (1):44-53. doi: 10.1097/EDE.0b013e318276ccb8.
- BAFU. 2014. Switzerland's Informative Inventory Report 2014 (IIR). Submission under the UNECE Convention on Long-range Transboundary Air Pollution. Bern: Bundesamt für Umwelt.
- Beckerman, B. S., M. Jerrett, M. Finkelstein, P. Kanaroglou, J. R. Brook, M. A. Arain, M. R. Sears, D. Stieb, J. Balmes, and K. Chapman. 2012. "The association between chronic exposure to traffic-related air pollution and ischemic heart disease." *J Toxicol Environ Health A* 75 (7):402-11. doi: 10.1080/15287394.2012.670899.
- Beelen, R., G. Hoek, P. A. van den Brandt, R. A. Goldbohm, P. Fischer, L. J. Schouten, B. Armstrong, and B. Brunekreef. 2008. "Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk." *Epidemiology* 19 (5):702-10. doi: 10.1097/EDE.0b013e318181b3ca.
- Beelen, R., G. Hoek, P. A. van den Brandt, R. A. Goldbohm, P. Fischer, L. J. Schouten, M. Jerrett, E. Hughes, B. Armstrong, and B. Brunekreef. 2008. "Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study)." *Environ Health Perspect* 116 (2):196-202. doi: 10.1289/ehp.10767.
- Beelen, R., O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, A. S. Havulinna, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, W. Nystad, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H.

- Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, N. Künzli, C. Schindler, T. Schikowski, M. Adam, H. Phuleria, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, and G. Hoek. 2014. "Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project." *Lancet* 383 (9919):785-95. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3.
- Beelen, R., M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, B. Brunekreef, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, A. Oudin, B. Forsberg, D. Olsson, V. Salomaa, T. Lanki, T. Yli-Tuomi, B. Oftedal, G. Aamodt, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, A. Pyko, K. T. Eriksen, A. Tjonneland, T. Becker, M. Eeftens, M. Bots, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, J. Cyrys, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, J. Dratva, R. Ducret-Stich, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, M. Stempfelet, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, A. Marcon, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, P. Vineis, and G. Hoek. 2014. "Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts." *Epidemiology* 25 (3):368-78. doi: 10.1097/EDE.0000000000000076.
- Boogaard, H., P. H. Fischer, N. A. Janssen, G. P. Kos, E. P. Weijers, F. R. Cassee, S. C. van der Zee, J. J. de Hartog, K. Meliefste, M. Wang, B. Brunekreef, and G. Hoek. 2013. "Respiratory effects of a reduction in outdoor air pollution concentrations." *Epidemiology* 24 (5):753-61. doi: 10.1097/EDE.0b013e31829e1639.
- Brook, R. D., M. Jerrett, J. R. Brook, R. L. Bard, and M. M. Finkelstein. 2008. "The relationship between diabetes mellitus and traffic-related air pollution." *J Occup Environ Med* 50 (1):32-8. doi: 10.1097/JOM.0b013e31815dba70.
- Brook, R. D., S. Rajagopalan, C. A. Pope, 3rd, J. R. Brook, A. Bhatnagar, A. V. Diez-Roux, F. Holguin, Y. Hong, R. V. Luepker, M. A. Mittleman, A. Peters, D. Siscovick, S. C. Smith, Jr., L. Whitsel, J. D. Kaufman, Epidemiology American Heart Association Council on, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease Prevention, Physical Activity Council on Nutrition, and Metabolism. 2010. "Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association." *Circulation* 121 (21):2331-78. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d8e1.
- Brown, J. S. 2015. "Nitrogen dioxide exposure and airway responsiveness in individuals with asthma." *Inhalation Toxicology* 27 (1):1-14. doi: 10.3109/08958378.2014.979960.
- Brunekreef, B., R. Beelen, G. Hoek, L. Schouten, S. Bausch-Goldbohm, P. Fischer, B. Armstrong, E. Hughes, M. Jerrett, and P. van den Brandt. 2009. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: The NLCS-AIR Study. Boston, MA: Health Effects Institute.
- Campen, M., S. Robertson, A. Lund, J. Lucero, and J. McDonald. 2014. "Engine exhaust particulate and gas phase contributions to vascular toxicity." *Inhal Toxicol* 26 (6):353-60. doi: 10.3109/08958378.2014.897776.
- Carey, I. M., R. W. Atkinson, A. J. Kent, T. van Staa, D. G. Cook, and H. R. Anderson. 2013. "Mortality associations with long-term exposure to outdoor air pollution in a national English cohort." *Am J Respir Crit Care Med* 187 (11):1226-33. doi: 10.1164/rccm.201210-1758OC.
- Cesaroni, G., F. Forastiere, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, C. Badaloni, R. Beelen, B. Caracciolo, U. de Faire, R. Erbel, K. T. Eriksen, L. Fratiglioni, C. Galassi, R. Hampel, M. Heier, F. Hennig, A. Hilding, B. Hoffmann, D. Houthuijs, K. H. Jockel, M. Korek, T. Lanki, K. Leander, P. K.

- Magnusson, E. Migliore, C. G. Ostenson, K. Overvad, N. L. Pedersen, J. P. J. J. Penell, G. Pershagen, A. Pyko, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, F. Ricceri, C. Sacerdote, V. Salomaa, W. Swart, A. W. Turunen, P. Vineis, G. Weinmayr, K. Wolf, K. de Hoogh, G. Hoek, B. Brunekreef, and A. Peters. 2014. "Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project." *BMJ* 348:f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412.
- Cesaroni, Giulia, Chiara Badaloni, Claudio Gariazzo, Massimo Stafoggia, Roberto Sozzi, Marina Davoli, and Francesco Forastiere. 2013. "Long-Term Exposure to Urban Air Pollution and Mortality in a Cohort of More than a Million Adults in Rome." *Environmental Health Perspectives* 121 (3):324-331. doi: doi:10.1289/ehp.1205862.
- Chen, H., M. S. Goldberg, R. T. Burnett, M. Jerrett, A. J. Wheeler, and P. J. Villeneuve. 2013. "Long-term exposure to traffic-related air pollution and cardiovascular mortality." *Epidemiology* 24 (1):35-43. doi: 10.1097/EDE.0b013e318276c005.
- Clark, C., R. Crombie, J. Head, I. van Kamp, E. van Kempen, and S. A. Stansfeld. 2012. "Does traffic-related air pollution explain associations of aircraft and road traffic noise exposure on children's health and cognition? A secondary analysis of the United Kingdom sample from the RANCH project." *Am J Epidemiol* 176 (4):327-37. doi: 10.1093/aje/kws012.
- Dimakopoulou, K., E. Samoli, R. Beelen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. Xun, G. Hoek, O. Raaschou-Nielsen, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, P. Jousilahti, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, P. Nafstad, P. E. Schwarze, J. Penell, L. Fratiglioni, N. Andersson, N. Pedersen, M. Korek, U. De Faire, K. T. Eriksen, A. Tjønneland, T. Becker, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, M. Y. Tsai, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, A. Marcon, U. Kramer, T. A. Kuhlbusch, M. Vossoughi, T. Key, K. de Hoogh, R. Hampel, A. Peters, J. Heinrich, G. Weinmayr, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, B. Jacquemin, M. Stempfelet, A. Vilier, F. Ricceri, C. Sacerdote, X. Pedeli, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, and K. Katsouyanni. 2014. "Air pollution and nonmalignant respiratory mortality in 16 cohorts within the ESCAPE project." *Am J Respir Crit Care Med* 189 (6):684-96. doi: 10.1164/rccm.201310-1777OC.
- Eidgenössische Kommission für Lufthygiene (EKL) [Swiss Federal Commission for Air Hygiene] 2005. Stickstoffhaltige Luftschadstoffe in der Schweiz. Status-Bericht der Eidg. Kommission für Lufthygiene [Air Pollutants Containing Nitrogen in Switzerland: Report from the EKL]. Bern.
- European Environment Agency. 2016. Air quality in Europe - 2016 report. Copenhagen: European Environment Agency.
- Eze, I. C., L. G. Hemkens, H. C. Bucher, B. Hoffmann, C. Schindler, N. Kunzli, T. Schikowski, and N. M. Probst-Hensch. 2015. "Association between Ambient Air Pollution and Diabetes Mellitus in Europe and North America: Systematic Review and Meta-Analysis." *Environmental Health Perspectives* 123 (5):381-389. doi: 10.1289/ehp.1307823.
- Eze, I. C., E. Schaffner, E. Fischer, T. Schikowski, M. Adam, M. Imboden, M. Tsai, D. Carballo, A. von Eckardstein, N. Künzli, C. Schindler, and N. Probst-Hensch. 2014. "Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort." *Environ Int* 70:95-105. doi: 10.1016/j.envint.2014.05.014.
- Faustini, A., R. Rapp, and F. Forastiere. 2014. "Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies." *Eur Respir J*. doi: 10.1183/09031936.00114713.
- Filleul, L., V. Rondeau, S. Vandentorren, N. Le Moual, A. Cantagrel, I. Annesi-Maesano, D. Charpin, C. Declercq, F. Neukirch, C. Paris, D. Vervloet, P. Brochard, J. F. Tessier, F. Kauffmann, and I. Baldi. 2005. "Twenty-five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey." *Occup Environ Med* 62 (7):453-60. doi: 10.1136/oem.2004.014746.
- Forbes, L. J., V. Kapetanakis, A. R. Rudnicka, D. G. Cook, T. Bush, J. R. Stedman, P. H. Whincup, D. P. Strachan, and H. R. Anderson. 2009. "Chronic exposure to outdoor air pollution and lung function in adults." *Thorax* 64 (8):657-63. doi: 10.1136/thx.2008.109389.

- Freire, C., R. Ramos, R. Puertas, M. J. Lopez-Espinosa, J. Julvez, I. Aguilera, F. Cruz, M. F. Fernandez, J. Sunyer, and N. Olea. 2010. "Association of traffic-related air pollution with cognitive development in children." *Journal of Epidemiology and Community Health* 64 (3):223-228. doi: 10.1136/jech.2008.084574.
- Fuertes, E., M. Brauer, E. MacIntyre, M. Bauer, T. Bellander, A. von Berg, D. Berdel, B. Brunekreef, M. Chan-Yeung, U. Gehring, O. Herbarth, B. Hoffmann, M. Kerkhof, C. Klumper, S. Koletzko, A. Kozyrskyj, I. Kull, J. Heinrich, E. Melen, G. Pershagen, D. Postma, C. M. Tiesler, C. Carlsten, and T. A. G. Study Group. 2013. "Childhood allergic rhinitis, traffic-related air pollution, and variability in the GSTP1, TNF, TLR2, and TLR4 genes: results from the TAG Study." *J Allergy Clin Immunol* 132 (2):342-52 e2. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.007.
- Gan, W., M. Koehoorn, H. Davies, P. Demers, L. Tamburic, and M. Brauer. 2011. "Long-term exposure to traffic-related air pollution and the risk of coronary heart disease hospitalization and mortality." *Environmental Health Perspectives* 119 (4):501-507. doi: 10.1289/ehp.1002511.
- Gan, W. Q., J. M. FitzGerald, C. Carlsten, M. Sadatsafavi, and M. Brauer. 2013. "Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality." *Am J Respir Crit Care Med* 187 (7):721-7. doi: 10.1164/rccm.201211-2004OC.
- Gauderman, W. J., E. Avol, F. Gilliland, H. Vora, D. Thomas, K. Berhane, R. McConnell, N. Kuenzli, F. Lurmann, E. Rappaport, H. Margolis, D. Bates, and J. Peters. 2004. "The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age." *N Engl J Med* 351 (11):1057-67. doi: 10.1056/NEJMoa040610.
- Gehring, U., O. Gruzieva, R. M. Agius, R. Beelen, A. Custovic, J. Cyrus, M. Eeftens, C. Flexeder, E. Fuertes, J. Heinrich, B. Hoffmann, J. C. de Jongste, M. Kerkhof, C. Klumper, M. Korek, A. Molter, E. S. Schultz, A. Simpson, D. Sugiri, M. Svartengren, A. von Berg, A. H. Wijga, G. Pershagen, and B. Brunekreef. 2013. "Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 121 (11-12):1357-64. doi: 10.1289/ehp.1306770.
- Götschi, T., J. Heinrich, J. Sunyer, and N. Künzli. 2008. "Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review." *Epidemiology* 19 (5):690-701. doi: 10.1097/EDE.0b013e318181650f.
- Greenpeace e.V. 2016. Diesel: Das Problem - Wie Dieselmotoren die Luft in deutschen Städten ruinieren [Diesel: The Problem - How Diesel Engines Ruin the Air in German Cities]. Hamburg: Greenpeace e.V.
- Gruzieva, O., T. Bellander, K. Eneroth, I. Kull, E. Melen, E. Nordling, M. van Hage, M. Wickman, V. Moskalenko, O. Hulchiy, and G. Pershagen. 2012. "Traffic-related air pollution and development of allergic sensitization in children during the first 8 years of life." *J Allergy Clin Immunol* 129 (1):240-6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.001.
- Gruzieva, O., U. Gehring, R. Aalberse, R. Agius, R. Beelen, H. Behrendt, T. Bellander, M. Birk, J. C. de Jongste, E. Fuertes, J. Heinrich, G. Hoek, C. Klumper, G. Koppelman, M. Korek, U. Kramer, S. Lindley, A. Molter, A. Simpson, M. Standl, M. van Hage, A. von Berg, A. Wijga, B. Brunekreef, and G. Pershagen. 2014. "Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts." *J Allergy Clin Immunol* 133 (3):767-76 e7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.048.
- Guxens, M., I. Aguilera, F. Ballester, M. Estarlich, A. Fernandez-Somoano, A. Lertxundi, N. Lertxundi, M. A. Mendez, A. Tardon, M. Vrijheid, J. Sunyer, and Inma Project. 2012. "Prenatal exposure to residential air pollution and infant mental development: modulation by antioxidants and detoxification factors." *Environ Health Perspect* 120 (1):144-9. doi: 10.1289/ehp.1103469.
- Guxens, M., R. Garcia-Esteban, L. Giorgis-Allemand, J. Forn, C. Badaloni, F. Ballester, R. Beelen, G. Cesaroni, L. Chatzi, M. de Agostini, A. de Nazelle, M. Eeftens, M. F. Fernandez, A. Fernandez-Somoano, F. Forastiere, U. Gehring, A. Ghassabian, B. Heude, V. W. Jaddoe, C. Klumper, M. Kogevinas, U. Kramer, B. Larroque, A. Lertxundi, N. Lertxuni, M. Murcia, V. Navel, M. Nieuwenhuijsen, D. Porta, R. Ramos, T. Roumeliotaki, R. Slama, M. Sørensen, E. G. Stephanou, D. Sugiri, A. Tardon, H. Tiemeier, C. M. Tiesler, F. C. Verhulst, T. Vrijkotte, M.

- Wilhelm, B. Brunekreef, G. Pershagen, and J. Sunyer. 2014. "Air pollution during pregnancy and childhood cognitive and psychomotor development: six European birth cohorts." *Epidemiology* 25 (5):636-47. doi: 10.1097/EDE.000000000000133.
- Hannam, K., R. McNamee, P. Baker, C. Sibley, and R. Agius. 2014. "Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique." *Scand J Work Environ Health*. doi: 10.5271/sjweh.3423.
- Hart, J. E., E. Garshick, D. W. Dockery, T. J. Smith, L. Ryan, and F. Laden. 2011. "Long-term ambient multipollutant exposures and mortality." *Am J Respir Crit Care Med* 183 (1):73-8. doi: 10.1164/rccm.200912-1903OC.
- Hart, J. E., E. B. Rimm, K. M. Rexrode, and F. Laden. 2013. "Changes in traffic exposure and the risk of incident myocardial infarction and all-cause mortality." *Epidemiology* 24 (5):734-42. doi: 10.1097/EDE.0b013e31829d5dae.
- Heinrich, J., E. Thiering, P. Rzehak, U. Kramer, M. Hochadel, K. M. Rauchfuss, U. Gehring, and H. E. Wichmann. 2013. "Long-term exposure to NO₂ and PM₁₀ and all-cause and cause-specific mortality in a prospective cohort of women." *Occup Environ Med* 70 (3):179-86. doi: 10.1136/oemed-2012-100876.
- Hoek, G., R. M. Krishnan, R. Beelen, A. Peters, B. Ostro, B. Brunekreef, and J. D. Kaufman. 2013. "Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review." *Environ Health* 12 (1):43. doi: 10.1186/1476-069X-12-43.
- Hystad, P., P. A. Demers, K. C. Johnson, R. M. Carpiano, and M. Brauer. 2013. "Long-term residential exposure to air pollution and lung cancer risk." *Epidemiology* 24 (5):762-72. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182949ae7.
- Jacquemin, B., J. Lepeule, A. Boudier, C. Arnould, M. Benmerad, C. Chappaz, J. Ferran, F. Kauffmann, X. Morelli, I. Pin, C. Pison, I. Rios, S. Temam, N. Künzli, R. Slama, and V. Siroux. 2013. "Impact of geocoding methods on associations between long-term exposure to urban air pollution and lung function." *Environ Health Perspect* 121 (9):1054-60. doi: 10.1289/ehp.1206016.
- Jerrett, M., R. T. Burnett, B. S. Beckerman, M. C. Turner, D. Krewski, G. Thurston, R. V. Martin, A. van Donkelaar, E. Hughes, Y. Shi, S. M. Gapstur, M. J. Thun, and C. A. Pope, 3rd. 2013. "Spatial analysis of air pollution and mortality in California." *Am J Respir Crit Care Med* 188 (5):593-9. doi: 10.1164/rccm.201303-0609OC.
- Kramer, U., C. Herder, D. Sugiri, K. Strassburger, T. Schikowski, U. Ranft, and W. Rathmann. 2010. "Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study." *Environ Health Perspect* 118 (9):1273-9. doi: 10.1289/ehp.0901689.
- Krewski, D., R. T. Burnett, M. S. Goldberg, K. Hoover, J. Siemiatycki, M. Jerrett, M. Abrahamowicz, and W. H. White. 2000. Reanalysis of the Harvard Six Cities study and the American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality. In *HEI Special Report*. Cambridge, MA: Health Effects Institute.
- Krewski, D., M. Jerrett, R. T. Burnett, R. Ma, E. Hughes, Y. Shi, M. C. Turner, C. A. Pope, 3rd, G. Thurston, E. E. Calle, M. J. Thun, B. Beckerman, P. DeLuca, N. Finkelstein, K. Ito, D. K. Moore, K. B. Newbold, T. Ramsay, Z. Ross, H. Shin, and B. Tempalski. 2009. "Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality." *Res Rep Health Eff Inst* (140):5-114; discussion 115-36.
- Künzli, N., S. Medina, R. Kaiser, P. Quenel, F. Horak, Jr., and M. Studnicka. 2001. "Assessment of deaths attributable to air pollution: should we use risk estimates based on time series or on cohort studies?" *Am J Epidemiol* 153 (11):1050-5.
- Kutlar Joss, M., D. Dyntar, and R. Rapp. 2015. *Gesundheitliche Wirkungen der NO₂-Belastung auf den Menschen [Impacts of NO₂ Exposure on Human Health]*. Basel: Schweizerischen Tropen- und Public Health Institut [Swiss TPH].
- Lafuente, R., N. Garcia-Blaquez, B. Jacquemin, and M. A. Checa. 2016. "Outdoor air pollution and sperm quality." *Fertility and Sterility* 106 (4):880-896. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.022.

- Lanzinger, S., A. Schneider, S. Breitner, M. Stafoggia, I. Erzen, M. Dostal, A. Pastorkova, S. Bastian, J. Cyrus, A. Zscheppang, T. Kolodnitska, A. Peters, and UFIREG Study Grp. 2016. "Associations between ultrafine and fine particles and mortality in five central European cities - Results from the UFIREG study." *Environment International* 88:44-52. doi: 10.1016/j.envint.2015.12.006.
- Lipsett, M. J., B. D. Ostro, P. Reynolds, D. Goldberg, A. Hertz, M. Jerrett, D. F. Smith, C. Garcia, E. T. Chang, and L. Bernstein. 2011. "Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory disease in the California teachers study cohort." *Am J Respir Crit Care Med* 184 (7):828-35. doi: 10.1164/rccm.201012-2082OC.
- Liu, Y. C., S. Yan, K. Poh, S. Y. Liu, E. Iyoriobhe, and D. A. Sterling. 2016. "Impact of air quality guidelines on COPD sufferers." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 11:839-872. doi: 10.2147/Copd.S49378.
- Loomis, D., Y. Grosse, B. Lauby-Secretan, F. El Ghissassi, V. Bouvard, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, R. Baan, H. Mattock, K. Straif, and Iarc International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. 2013. "The carcinogenicity of outdoor air pollution." *Lancet Oncol* 14 (13):1262-3.
- Lungeninformationsdienst [Lung Information Service] - HelmholtzZentrum Munich. 2016. "Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen" [Bronchial asthma in children and adolescents]. Accessed 23 March 2017. <https://www.lungeninformationsdienst.de/aktuelles/schwerpunktthemen/kindliches-asthma/>.
- MacIntyre, E. A., U. Gehring, A. Molter, E. Fuertes, C. Klumper, U. Kramer, U. Quass, B. Hoffmann, M. Gascon, B. Brunekreef, G. H. Koppelman, R. Beelen, G. Hoek, M. Birk, J. C. de Jongste, H. A. Smit, J. Cyrus, O. Gruziova, M. Korek, A. Bergstrom, R. M. Agius, F. de Vocht, A. Simpson, D. Porta, F. Forastiere, C. Badaloni, G. Cesaroni, A. Esplugues, A. Fernandez-Somoano, A. Lerxundi, J. Sunyer, M. Cirach, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, and J. Heinrich. 2014. "Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 122 (1):107-13. doi: 10.1289/ehp.1306755.
- McConnell, R., K. Berhane, F. Gilliland, S. J. London, H. Vora, E. Avol, W. J. Gauderman, H. G. Margolis, F. Lurmann, D. C. Thomas, and J. M. Peters. 1999. "Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma." *Environmental Health Perspectives* 107 (9):757-760. doi: Doi 10.2307/3434662.
- McConnell, R., K. Berhane, F. Gilliland, J. Molitor, D. Thomas, F. Lurmann, E. Avol, W. J. Gauderman, and J. M. Peters. 2003. "Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma." *Am J Respir Crit Care Med* 168 (7):790-7. doi: 10.1164/rccm.200304-466OC.
- Mills, I. C., R. W. Atkinson, H. R. Anderson, R. L. Maynard, and D. P. Strachan. 2016. "Distinguishing the associations between daily mortality and hospital admissions and nitrogen dioxide from those of particulate matter: a systematic review and meta-analysis." *Bmj Open* 6 (7). doi: ARTN e010751
10.1136/bmjopen-2015-010751.
- Mills, I. C., R. W. Atkinson, and S. Kang. 2015. "Quantitative systematic review of the associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions (vol 5, e006946, 2015)." *Bmj Open* 5 (7). doi: ARTN e006946
10.1136/bmjopen-2014-006946corr1.
- Moolgavkar, S. H., R. O. McClellan, A. Dewanji, J. Turim, E. G. Luebeck, and M. Edwards. 2013. "Time-Series Analyses of Air Pollution and Mortality in the United States: A Subsampling Approach." *Environmental Health Perspectives* 121 (1):73-78. doi: 10.1289/ehp.1104507.
- Morales, E., J. Julvez, M. Torrent, R. de Cid, M. Guxens, M. Bustamante, N. Künzli, and J. Sunyer. 2009. "Association of early-life exposure to household gas appliances and indoor nitrogen dioxide with cognition and attention behavior in preschoolers." *American Journal of Epidemiology* 169 (11):1327-1336. doi: 10.1093/aje/kwp067.

- Mustafic, H., P. Jabre, C. Caussin, M. H. Murad, S. Escolano, M. Tafflet, M. C. Perier, E. Marijon, D. Vernerey, J. P. Empana, and X. Jouven. 2012. "Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis." *JAMA* 307 (7):713-21. doi: 10.1001/jama.2012.126.
- Naess, O., P. Nafstad, G. Aamodt, B. Clausen, and P. Rosland. 2007. "Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway." *Am J Epidemiol* 165 (4):435-43. doi: 10.1093/aje/kwk016.
- Nyberg, F., P. Gustavsson, L. Jarup, T. Bellander, N. Berglind, R. Jakobsson, and G. Pershagen. 2000. "Urban air pollution and lung cancer in Stockholm." *Epidemiology* 11 (5):487-95.
- Papathomas, M., J. Molitor, S. Richardson, E. Riboli, and P. Vineis. 2011. "Examining the joint effect of multiple risk factors using exposure risk profiles: Lung cancer in non-smokers." *Environmental Health Perspectives* 119 (1):84-91. doi: 10.1289/ehp.1002118.
- Pedersen, M., L. Giorgis-Allemand, C. Bernard, I. Aguilera, A. M. Andersen, F. Ballester, R. M. Beelen, L. Chatzi, M. Cirach, A. Danileviciute, A. Dedele, M. V. Eijsden, M. Estarlich, A. Fernandez-Somoano, M. F. Fernandez, F. Forastiere, U. Gehring, R. Grazuleviciene, O. Gruzieva, B. Heude, G. Hoek, K. de Hoogh, E. H. van den Hooven, S. E. Haberg, V. W. Jaddoe, C. Klumper, M. Korek, U. Kramer, A. Lerchundi, J. Lepeule, P. Nafstad, W. Nystad, E. Patelarou, D. Porta, D. Postma, O. Raaschou-Nielsen, P. Rudnai, J. Sunyer, E. Stephanou, M. Sørensen, E. Thiering, D. Tuffnell, M. J. Varro, T. G. Vrijkotte, A. Wijga, M. Wilhelm, J. Wright, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, B. Brunekreef, M. Kogevinas, and R. Slama. 2013. "Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE)." *Lancet Respir Med* 1 (9):695-704. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70192-9.
- Pope, C. A., 3rd. 2007. "Mortality effects of longer term exposures to fine particulate air pollution: review of recent epidemiological evidence." *Inhal Toxicol* 19 Suppl 1:33-8. doi: 10.1080/08958370701492961.
- Pope, C. Arden, III, Richard T. Burnett, Michael J. Thun, Eugenia E. Calle, Daniel Krewski, Kazuhiko Ito, and George D. Thurston. 2002. "Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution." *JAMA (Journal of the American Medical Association)* 287 (9):1132-1141.
- Pujol, J., G. Martinez-Vilavella, D. Macia, R. Fenoll, M. Alvarez-Pedrerol, I. Rivas, J. Forn, L. Blanco-Hinojo, J. Capellades, X. Querol, J. Deus, and J. Sunyer. 2016. "Traffic pollution exposure is associated with altered brain connectivity in school children." *Neuroimage* 129:175-184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.01.036.
- Raaschou-Nielsen, O., Z. J. Andersen, R. Beelen, E. Samoli, M. Stafoggia, G. Weinmayr, B. Hoffmann, P. Fischer, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Brunekreef, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, J. Sommar, B. Forsberg, L. Modig, A. Oudin, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, M. Sørensen, A. Tjønneland, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, T. J. Key, K. de Hoogh, H. Concin, G. Nagel, A. Vilier, S. Gironi, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, A. Trichopoulou, C. Bamia, P. Vineis, and G. Hoek. 2013. "Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)." *Lancet Oncol* 14 (9):813-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70279-1.
- Ranzi, A., D. Porta, C. Badaloni, G. Cesaroni, P. Lauriola, M. Davoli, and F. Forastiere. 2014. "Exposure to air pollution and respiratory symptoms during the first 7 years of life in an Italian birth cohort." *Occup Environ Med* 71 (6):430-6. doi: 10.1136/oemed-2013-101867.
- Rojas-Martinez, R., R. Perez-Padilla, G. Olaiz-Fernandez, L. Mendoza-Alvarado, H. Moreno-Macias, T. Fortoul, W. McDonnell, D. Loomis, and I. Romieu. 2007. "Lung function growth in children

- with long-term exposure to air pollutants in Mexico City." *Am J Respir Crit Care Med* 176 (4):377-84. doi: 10.1164/rccm.200510-1678OC.
- Rosenlund, M., T. Bellander, T. Nordquist, and L. Alfredsson. 2009. "Traffic-generated air pollution and myocardial infarction." *Epidemiology* 20 (2):265-71. doi: 10.1097/EDE.0b013e318190ea68.
- Samoli, E., E. Aga, G. Touloumi, K. Nisiotis, B. Forsberg, A. Lefranc, J. Pekkanen, B. Wojtyniak, C. Schindler, E. Niciu, R. Brunstein, M. Dodic Fikfak, J. Schwartz, and K. Katsouyanni. 2006. "Short-term effects of nitrogen dioxide on mortality: an analysis within the APHEA project." *Eur Respir J* 27 (6):1129-38. doi: 10.1183/09031936.06.00143905.
- Schikowski, T., M. Adam, A. Marcon, Y. Cai, A. Vierkotter, A. E. Carsin, B. Jacquemin, Z. Al Kanani, R. Beelen, M. Birk, P. O. Bridevaux, B. Brunekreef, P. Burney, M. Cirach, J. Cyrus, K. de Hoogh, R. de Marco, A. de Nazelle, C. Declercq, B. Forsberg, R. Hardy, J. Heinrich, G. Hoek, D. Jarvis, D. Keidel, D. Kuh, T. Kuhlbusch, E. Migliore, G. Mosler, M. J. Nieuwenhuijsen, H. Phuleria, T. Rochat, C. Schindler, S. Villani, M. Y. Tsai, E. Zemp, A. Hansell, F. Kauffmann, J. Sunyer, N. Probst-Hensch, U. Kramer, and N. Künzli. 2014. "Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD." *Eur Respir J*. doi: 10.1183/09031936.00132213.
- Schikowski, T., I. C. Mills, H. R. Anderson, A. Cohen, A. Hansell, F. Kauffmann, U. Kramer, A. Marcon, L. Perez, J. Sunyer, N. Probst-Hensch, and N. Künzli. 2014. "Ambient air pollution: a cause of COPD?" *Eur Respir J* 43 (1):250-63. doi: 10.1183/09031936.00100112.
- Schwartz, J., D. W. Dockery, L. M. Neas, D. Wypij, J. H. Ware, J. D. Spengler, P. Koutrakis, F. E. Speizer, and B. G. Ferris, Jr. 1994. "Acute effects of summer air pollution on respiratory symptom reporting in children." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 150 (5 Pt. 1):1234-1242. doi: 10.1164/ajrccm.150.5.7952546.
- Steenhof, M., N. A. Janssen, M. Strak, G. Hoek, I. Gosens, I. S. Mudway, F. J. Kelly, R. M. Harrison, R. H. Pieters, F. R. Cassee, and B. Brunekreef. 2014. "Air pollution exposure affects circulating white blood cell counts in healthy subjects: the role of particle composition, oxidative potential and gaseous pollutants - the RAPTES project." *Inhal Toxicol* 26 (3):141-65. doi: 10.3109/08958378.2013.861884.
- Steenhof, M., I. S. Mudway, I. Gosens, G. Hoek, K. J. Godri, F. J. Kelly, R. M. Harrison, R. H. H. Pieters, F. R. Cassee, E. Lebret, B. A. Brunekreef, M. Strak, and N. A. H. Janssen. 2013. "Acute nasal pro-inflammatory response to air pollution depends on characteristics other than particle mass concentration or oxidative potential: the RAPTES project." *Occupational and Environmental Medicine* 70 (5):341-348. doi: DOI 10.1136/oemed-2012-100993.
- Stieb, D. M., L. Chen, M. Eshoul, and S. Judek. 2012. "Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis." *Environ Res* 117:100-11. doi: 10.1016/j.envres.2012.05.007.
- Strak, M., G. Hoek, M. Steenhof, E. Kilinc, K. J. Godri, I. Gosens, I. S. Mudway, R. van Oerle, H. M. Spronk, F. R. Cassee, F. J. Kelly, R. M. Harrison, B. Brunekreef, E. Lebret, and N. A. Janssen. 2013. "Components of ambient air pollution affect thrombin generation in healthy humans: the RAPTES project." *Occup Environ Med* 70 (5):332-40. doi: 10.1136/oemed-2012-100992.
- Strak, M., N. A. Janssen, K. J. Godri, I. Gosens, I. S. Mudway, F. R. Cassee, E. Lebret, F. J. Kelly, R. M. Harrison, B. Brunekreef, M. Steenhof, and G. Hoek. 2012. "Respiratory health effects of airborne particulate matter: the role of particle size, composition, and oxidative potential-the RAPTES project." *Environ Health Perspect* 120 (8):1183-9. doi: 10.1289/ehp.1104389.
- Strickland, M. J., L. A. Darrow, M. Klein, W. D. Flanders, J. A. Sarnat, L. A. Waller, S. E. Sarnat, J. A. Mulholland, and P. E. Tolbert. 2010. "Short-term Associations between Ambient Air Pollutants and Pediatric Asthma Emergency Department Visits." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182 (3):307-316. doi: 10.1164/rccm.200908-1201OC.
- Sunyer, J., M. Esnaola, M. Alvarez-Pedrerol, J. Forn, I. Rivas, M. Lopez-Vicente, E. Suades-Gonzalez, M. Foraster, R. Garcia-Esteban, X. Basagana, M. Viana, M. Cirach, T. Moreno, A.

- Alastuey, N. Sebastian-Galles, M. Nieuwenhuijsen, and X. Querol. 2015. "Association between Traffic-Related Air Pollution in Schools and Cognitive Development in Primary School Children: A Prospective Cohort Study." *Plos Medicine* 12 (3). doi: ARTN e1001792 10.1371/journal.pmed.1001792.
- Svendsen, E. R., M. Gonzales, S. Mukerjee, L. Smith, M. Ross, D. Walsh, S. Rhoney, G. Andrews, H. Ozkaynak, and L. M. Neas. 2012. "GIS-modeled indicators of traffic-related air pollutants and adverse pulmonary health among children in El Paso, Texas." *Am J Epidemiol* 176 Suppl 7:S131-41. doi: 10.1093/aje/kws274.
- Teichert, T., M. Vossoughi, A. Vierkötter, D. Sugiri, T. Schikowski, T. Schulte, M. Roden, C. Luckhaus, C. Herder, and U. Krämer. 2013. "Association between traffic-related air pollution, subclinical inflammation and impaired glucose metabolism: Results from the SALIA study." *PLoS ONE* 8 (12):e83042. doi: 10.1371/journal.pone.0083042.
- Thiering, E., J. Cyrus, J. Kratzsch, C. Meisinger, B. Hoffmann, D. Berdel, A. von Berg, S. Koletzko, C. P. Bauer, and J. Heinrich. 2013. "Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINplus and LISApplus birth cohorts." *Diabetologia* 56 (8):1696-704. doi: 10.1007/s00125-013-2925-x.
- Umweltbundesamt [German Federal Environment Agency]. 2017. "Emissionen ausgewählter Luftschadstoffe nach Quellkategorien: Stickstoffoxide (NO_x, berechnet als NO₂)" [Emissions of Selected Air Pollutants by Source Category: Oxides of Nitrogen (NO_x, calculated as NO₂)]. Umweltbundesamt. Accessed 13 March 2017. <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luftbelastung/luftschadstoff-emissionen-in-deutschland/stickstoffoxid-emissionen#textpart-1>.
- United States Environmental Protection Agency: US EPA. 2016. Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen - Health Criteria. Research Triangle Park, NC: US EPA.
- Urman, R., R. McConnell, T. Islam, E. L. Avol, F. W. Lurmann, H. Vora, W. S. Linn, E. B. Rappaport, F. D. Gilliland, and W. J. Gauderman. 2014. "Associations of children's lung function with ambient air pollution: joint effects of regional and near-roadway pollutants." *Thorax* 69 (6):540-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203159.
- van Kempen, E., P. Fischer, N. Janssen, D. Houthuijs, I. van Kamp, S. Stansfeld, and F. Cassee. 2012. "Neurobehavioral effects of exposure to traffic-related air pollution and transportation noise in primary schoolchildren." *Environ Res* 115:18-25. doi: 10.1016/j.envres.2012.03.002.
- Villeneuve, P. J., L. Chen, B. H. Rowe, and F. Coates. 2007. "Outdoor air pollution and emergency department visits for asthma among children and adults: A case-crossover study in northern Alberta, Canada." *Environmental Health* 6. doi: Artn 40 10.1186/1476-069x-6-40.
- Vizcaino, M. A. C., M. Gonzalez-Comadran, and B. Jacquemin. 2016. "Outdoor air pollution and human infertility: a systematic review." *Fertility and Sterility* 106 (4):897-+. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1110.
- WHO. 2006. *Air quality guidelines. Global update 2005*. Copenhagen: WHO Regional office for Europe.
- WHO. 2013a. Health risks of air pollution in Europe – HRAPIE project. Bonn: WHO Europe.
- WHO. 2013b. *Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP. Technical Report*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
- Wong, C. M., N. Vichit-Vadakan, H. Kan, and Z. Qian. 2008. "Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA): A multicity study of short-term effects of air pollution on mortality." *Environmental Health Perspectives* 116 (9):1195-1202. doi: 10.1289/ehp.11257.
- Zheng, X. Y., H. Ding, L. N. Jiang, S. W. Chen, J. P. Zheng, M. Qiu, Y. X. Zhou, Q. Chen, and W. J. Guan. 2015. "Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Plos One* 10 (9). doi: ARTN e0138146 10.1371/journal.pone.0138146.

<https://www.vmm.be/publicaties/no2-meetcampagne-met-passieve-samplers-in-steden-in-2010>
<https://www.vmm.be/publicaties/life-atmosys-no2-stedencampagne>
<http://www.irceline.be/nl/documentatie/publicaties/wetenschappelijke-rapporten/analyse-no2-concentraties/view>
<http://www.vmm.be/data/stikstofdioxide-no2-jaargemiddelde>
<http://www.irceline.be/nl/documentatie/publicaties/wetenschappelijke-rapporten/dalende-nox-emissies/view>
NEC Emissions 1990-2015, Belgian Interregional Environment Agency (IRCEL - CELINE):
http://www.irceline.be/nl/luchtkwaliteit/emissies/NEC2017_BE.xlsx/view