

Gezondheidseffecten ultrafijnstof

Nr. 2021/38-A1, Den Haag, 15 september 2021

Achtergronddocument bij:

Risico's van ultrafijnstof in de buitenlucht

Nr. 2021/38, Den Haag, 15 september 2021

Gezondheidsraad



inhoud

01	Beoordelingskader	3
1.1	Beoordeling bewijskracht UFP door de EPA in 2019	4
1.2	Beoordeling bewijskracht UFP door de commissie	5
02	Biologische plausibiliteit	8
03	Onderzoek naar gezondheidseffecten van UFP rondom Schiphol	14
3.1	Epidemiologische studie naar kortdurende blootstelling bij kinderen	15
3.2	Experimentele blootstellingsstudie met gezonde vrijwilligers	16
3.3	In vitro studie met longcellen	17
3.4	De drie studies naar korte termijn effecten samen	18
3.5	Vervolgstudie naar lange termijn effecten	18
04	Epidemiologische studies naar effecten van kortdurende blootstelling	19

05	Epidemiologische studies naar effecten van langdurige blootstelling	23
5.1	Luchtwegaandoeningen	24
5.2	Hart- en vaatziekten	26
5.3	Ongunstige groei en ontwikkeling van de foetus	28
5.4	Neurologische effecten	30
5.5	Metabole effecten	30
5.6	Kanker	31
	Tabel 1 Samenvatting van 26 epidemiologische studies naar langetermijneffecten van UFP op de gezondheid	33
	Literatuur	44



01 beoordelingskader



1.1 Beoordeling bewijskracht UFP door de EPA in 2019

De commissie sluit aan bij de methodiek zoals die door de Amerikaanse Environmental Protection Agency (EPA) wordt gebruikt voor het opstellen van de Integrated Science Assessments (ISA) en die beschreven staat in de *Pre-amble to the Integrated Science Assessments*.¹ De weging van het wetenschappelijk bewijs uit experimentele en epidemiologische studies gebeurt daarbij op basis van consistentie (laten meerdere, onafhankelijke studies vergelijkbare resultaten zien?), coherentie (is er evidentie vanuit meerdere onderzoeksdisciplines en/of voor meerdere, samenhangende indicatoren voor gezondheidsschade?), biologische plausibiliteit (is er een biologisch plausibel mechanisme om de gevonden effecten te verklaren en zijn er er studies die dit onderbouwen?) en onzekerheden (zoals kans op vertekening, schatting van de blootstelling; correctie voor confounders, enzovoort).

Om aan te geven hoe sterk de bewijskracht is voor een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan ultrafijnstof (*ultra fine particles*; UFP) en een ongunstige invloed op de gezondheid maakt de commissie – conform de EPA – onderscheid tussen effecten die aangetoond ('bewezen'), waarschijnlijk, indicatief, onvoldoende of onwaarschijnlijk zijn.

Aangetoond

Er is sprake van een aangetoond ('bewezen') oorzakelijk verband als dit verband bij relevante niveaus van blootstelling blijkt uit consistente

bevindingen uit meerdere onderzoeken van hoge kwaliteit, uitgevoerd door verschillende onderzoeksgroepen in verschillende regio's of landen. Dit geldt bijvoorbeeld als consistente effecten worden gevonden in gecontroleerde, humane blootstellingsonderzoeken, of in observationele studies waarin de invloed van toeval, verstoring of vertekening redelijkerwijs kan worden uitgesloten, en waarbij de biologische plausibiliteit wordt ondersteund door bijvoorbeeld dierexperimenten.

Waarschijnlijk

Er is sprake van een waarschijnlijk oorzakelijk verband als het verband bij relevante niveaus van blootstelling blijkt uit meerdere onderzoeken van hoge kwaliteit, waarvan de resultaten niet kunnen worden verklaard door toeval, verstoring of vertekening, maar waarin onzekerheden blijven. Bijvoorbeeld wanneer observationele onderzoeken verbanden tonen met gezondheidsindicatoren, die ook kunnen worden toegeschreven aan blootstelling aan andere agentia of onvoldoende worden ondersteund door bijvoorbeeld dierexperimenten, of wanneer toxicologische dierexperimenten niet worden ondersteund door humane gegevens.

Indicatief

Het bewijs is indicatief, oftewel er zijn aanwijzingen voor een oorzakelijk verband bij relevante niveaus van blootstelling, maar er is nog teveel onzekerheid om te concluderen dat er sprake is van een (waarschijnlijk) oorzakelijk verband. Bijvoorbeeld als het aantal beschikbare studies



beperkt is en de invloed van toeval, verstoring of vertekening niet voldoende kan worden uitgesloten. Dit geldt bijvoorbeeld als er maar één kwalitatief hoogwaardige epidemiologische en/of toxicologische studie beschikbaar is die een associatie toont. Als er wel meer studies beschikbaar zijn die wijzen op een gezondheidseffect, geldt dit bijvoorbeeld als de resultaten niet volledig consistent zijn, maar toxicologische dierexperimenten de biologische plausibiliteit wel ondersteunen.

Onvoldoende

De bewijskracht is onvoldoende om een oorzakelijk verband aan te tonen als de beschikbare studies van onvoldoende kwaliteit zijn, de resultaten niet consistent zijn, of er onvoldoende statistische betrouwbaarheid is om vast te stellen of er al dan niet een verband is.

Onwaarschijnlijk

Een oorzakelijk verband is onwaarschijnlijk als meerdere kwalitatief goede studies, uitgevoerd bij veel verschillende concentraties waaraan mensen kunnen worden blootgesteld, geen nadelig effect laten zien van verhoogde blootstelling, ook niet bij mensen die mogelijk extra kwetsbaar zijn.

Vertrekpunt voor de commissie vormt de in 2019 door de Environmental Protection Agency (EPA) gepubliceerde update van de zogeheten *Integrated Science Assessment for Particulate matter* (ISA).² De ISA vormt de wetenschappelijke basis voor de herziening van de Amerikaanse

luchtkwaliteitsnormen. In de ISA is de wetenschappelijke literatuur over dierexperimenteel, humaan experimenteel en observationeel (epidemiologisch) onderzoek naar de gezondheidseffecten van fijnstof en UFP tot 2017 samengevat. Op basis van een integrale evaluatie is een oordeel gegeven over de bewijskracht voor gezondheidseffecten van kortdurende blootstelling (enkele minuten tot 1 maand) en langdurige blootstelling (1 maand tot ongeveer 10 jaar).

In de ISA 2019, waarin het onderzoek tot en met 2017 is samengevat, scoren de epidemiologische studies naar UFP hoog op 'onzekerheid'.² Er is veel onzekerheid in de blootstellingsschatting, door de grote variatie in UFP-concentraties en door het gebrek aan een eenduidige definitie of meetmethode voor UFP. In studies naar kortetermijneffecten wordt de blootstelling aan UFP meestal gekarakteriseerd op basis van slechts 1 of 2 centrale meetpunten. Ook is er vaak geen correctie voor andere verontreinigingen, zoals roet of NO₂, die samenhangen met verhoogde UFP-concentraties.

Er is relatief veel toxicologische onderbouwing uit dierexperimentele studies, maar veel minder uit humane blootstellingsstudies. Omdat er weinig epidemiologische studies zijn, is het lastig om hoog te scoren op 'consistentie'. Dat geldt ook voor 'coherentie'. Wel blijkt uit experimenteel onderzoek dat er biologische plausibiliteit is voor een aantal gezondheidseindpunten. Een zwak punt is echter dat de concentratiemaat voor UFP in



dergelijk onderzoek afwijkt van die in de buitenlucht: het gaat daarbij veelal om *Concentrated Ambient Particles*, in $\mu\text{g}/\text{m}^3$, bij hoge concentraties.

1.2 Beoordeling bewijskracht UFP door de commissie

Bij de beoordeling van de studies naar gezondheidseffecten is de commissie primair uitgegaan van de ISA.² Ook heeft ze de review van Ohlwein hierbij betrokken, die ongeveer gelijktijdig met de ISA verscheen (begin 2019), waarin epidemiologische studies uit de periode 2011 t/m mei 2017 staan beschreven.³ Deze review sluit aan op een eerdere review van het *Health Effects Institute* (HEI) uit 2013, waarin de epidemiologische studies vanaf de eerste studie naar UFP in 1997 t/m 2010 zijn beoordeeld.⁴ Met een systematische search zijn de artikelen gescreend die na 2017 zijn gepubliceerd. Daarnaast zijn referenties uit recente artikelen gescreend ('*handsearching*'). Studies naar beroepsmatige blootstelling zijn buiten beschouwing gelaten.

Alle studies naar langetermijneffecten die t/m maart 2021 zijn gepubliceerd (ook die van voor 2017) zijn samengevat en in de beoordeling van de bewijskracht betrokken. Voor de kortetermijneffecten is het aantal publicaties te groot om ze individueel te beoordelen. In de review van het HEI zijn 86 studies naar kortetermijneffecten beschreven (<2011), in Ohlwein 75 (2011-2017) en na 2017 zijn daar nog enkele tientallen studies bijgekomen. Daarom baseert de commissie de

beoordeling van de bewijskracht van kortetermijneffecten van blootstelling aan UFP op de reviews van EPA 2019 en Ohlwein 2019, aangevuld met recente reviews naar de relatie tussen UFP en enkele specifieke gezondheidseindpunten.^{5,6,7}

In aansluiting op de gehanteerde definitie van ultrafijnstof zijn studies met een ondergrens van meer dan 100 nm buiten beschouwing gelaten. De ondergrens van de meetmethode varieert in de studies van 4 tot 10 nm; in de meeste studies zijn ook deeltjes >100 nm meegeteld. De bovengrens heeft echter weinig invloed, omdat grotere deeltjes maar weinig bijdragen aan de *particle number* (PN)-concentratie (het aantal deeltjes per cm^3). De selectie van epidemiologische studies die de commissie maakte, verschilt daarin van die van Ohlwein: daarin zijn ook enkele studies opgenomen met een ondergrens >100 nm. Vanwege het grote aantal toxicologische studies zijn alleen overzichtsstudies en studies gericht op orgaansystemen waarvoor in de EPA 2019 nog nauwelijks experimenteel onderzoek beschikbaar was beoordeeld.

Studies met PM₁ als blootstellingsmaat (veel gebruikt in studies uit China) zijn niet meegenomen: PM₁ correleert sterk met PM_{2.5} en is daarom geen goede maat voor UFP. Daarnaast zijn studies die Black Carbon (roet) als blootstellingsmaat hebben gebruikt buiten beschouwing gelaten bij de beoordeling van de epidemiologische bewijskracht van UFP. Hoewel



roetdeeltjes voor het grootste deel kleiner zijn dan 100 nm, is de chemische samenstelling van roet niet representatief voor alle UFP.

Beoordeling toxicologische bewijskracht

Bij de beoordeling van de toxicologische bewijskracht gaan we uit van dierexperimentele en humaan experimentele studies die zijn beschreven in de ISA en HEI2013, aangevuld met recente overzichtsartikelen. Daarbij is een bredere definitie van ultrafijnstof gehanteerd dan bij de beoordeling van de epidemiologische bewijskracht. Omdat ‘echt’ ultrafijnstof zoals dat in de buitenlucht voorkomt niet in bekende, hoge concentraties kan worden toegediend, is veel van de kennis over werkingsmechanismen afkomstig uit experimenteel onderzoek met ‘surrogaat’ ultrafijnstof. Voorbeelden zijn dieselemissies, titaniumdioxide, koolstof, gouddeeltjes of polystyreen van bekende diameter.⁸

Daarnaast neemt ook de kennis over blootstelling aan *Concentrated Ambient Particles* (CAPs) toe. Hierbij wordt fijnstof uit de buitenlucht van verschillende deeltjesgrootte afgevangen, geconcentreerd en na enkele bewerkingsstappen in bekende concentraties aangeboden in experimentele studies.⁹ De kleinste diameter is <180 nm, deze deeltjesfractie benadert de ultrafijne stoffractie. Voordeel van de toepassing van deze CAPs in experimentele studies is dat ‘echt’ ultra-fijnstof wordt gebruikt zoals dat in de buitenlucht voorkomt. Nadeel is dat de bewerkingsstappen de eigenschappen van het ultrafijnstof kunnen

veranderen en dat de deeltjesgrootteverdeling van het UFP dat uiteindelijk wordt aangeboden afwijkt van het UFP zoals dat in de buitenlucht voorkomt.



02 biologische plausibiliteit



De commissie vat hieronder per orgaansysteem de kennis en hypothesen over biologisch werkingsmechanismen uit experimenteel onderzoek kort samen. Een belangrijk deel daarvan is afkomstig uit in vitro-studies; daarnaast is in de meeste in vivo-studies de blootstelling onderzocht aan hoge concentraties kunstmatig geproduceerde nanodeeltjes (bijvoorbeeld gouddeeltjes, koolstofdeeltjes) en bijvoorbeeld dieseluitlaatgassen. Deze studies geven belangrijke informatie over mogelijke werkingsmechanismen.⁸ Of deze mechanismen optreden bij blootstelling aan het complexe mengsel van ultrafijnstof bij niveaus zoals die in de buitenlucht voorkomen is veel minder goed onderzocht. De in deze paragraaf beschreven mechanismen zijn hypothesen die onderwerp zijn van verder onderzoek.² Vrijwel alle dierexperimentele studies en alle humane blootstellingsstudies hebben betrekking op kortetermijnblootstelling. Humaan experimentele studies naar de effecten van langetermijnblootstelling zijn om ethische redenen niet uitvoerbaar. De commissie vindt het aannemelijk dat een cumulatie van effecten door herhaalde kortdurende blootstelling het risico op chronische effecten van UFP vergroot.

Luchtwegaandoeningen

De biologische plausibiliteit veronderstelt dat ultrafijnstof, net als fijnstof PM_{2.5}, kan leiden tot ontstekingsprocessen in de luchtwegen. Dit kan de reactie op ingeademde irriterende stoffen versterken en daling van de longfunctie veroorzaken. Op cellulair niveau kunnen vrijgekomen

ontstekingsmediatoren de luchtwegwand beschadigen, waardoor slecht-oplosbare UFP deeltjes kunnen doordringen in de interstitiële ruimte en accumuleren in de lymfeklieren. Immunoreacties die daarvan het gevolg zijn, kunnen bijdragen aan de ontstekingsprocessen in de luchtwegen.² Daarnaast kunnen door interactie van UFP-deeltjes met cellen in de luchtwegen reactieve zuurstofverbindingen, ofwel ‘vrije radicalen’ ontstaan. Oxidatieve stress ontstaat als de productie van die ‘vrije radicalen’ de beschikbare antioxidanten overtreft. Als gevolg daarvan kan celschade ontstaan en ontstekingsreacties, die vervolgens ook weer tot oxidatieve stress leiden. Chronische of herhaalde blootstelling kan leiden tot chronische luchtwegontsteking, waardoor er verhoogde kans bestaat op ontwikkeling van allergische reacties en (verergering van) chronische longaandoeningen zoals astma en COPD. Behalve een effect op de luchtwegwand kunnen ontstekingsprocessen ten gevolge van UFP ook de natuurlijke barrière tussen longblaasjes en bloedvaten verzwakken, waardoor UFPs tot in de bloedbaan kunnen doordringen. Er is enige evidentie uit dierexperimenteel onderzoek dat UFP-blootstelling samenhangt met allergische ontstekingsreacties in de longen. Er is beperkt bewijs uit dierexperimentele studies voor het optreden van longschade door oxidatieve stress na langdurige blootstelling van ratten en muizen aan UFP van diverse oorsprong.² Daarnaast is er enige evidentie uit humaan experimenteel onderzoek dat UFP samenhangt met een longfunctiedaling bij volwassenen en met een toename van ontstekingsmarkers in de luchtwegen.^{2,10}



Hart- en vaatziekten

De biologische plausibiliteit veronderstelt dat ultrafijnstof, net als fijnstof PM_{2.5}, kan leiden tot ontstekingsprocessen in de luchtwegen en longen. Daardoor kunnen de deeltjes zelf en de ontstekingsmediatoren die bij dit proces worden vrijgemaakt de bloedbaan bereiken. Dit kan intermediaire effecten hebben op onder meer de bloedstolling en functie van de bloedvaten. Klinische uitkomsten hiervan kunnen een verhoogd risico op bloedstolsels, ischemische hartziekten (hartziekten door een verminderde bloedtoevoer), hartfalen, myocarditis en hersenbloeding zijn.²

Naast de boven beschreven route zouden UFP-deeltjes ook via activatie van de reukzenuw in de neusholte de werking van het autonome zenuwstelsel kunnen beïnvloeden. Het autonome zenuwstelsel reguleert vanuit de hersenen onder andere hartslag, hartritme en bloeddruk. Dit zou kunnen leiden tot het ontstaan van hartritmestoornissen en, via een verhoogde bloeddruk, een grotere kans op het ontstaan van ischemische hartziekten, hartfalen en hersenbloeding.²

Aanwijzingen voor de mechanismen die daaraan ten grondslag liggen, komen onder meer uit enkele tientallen gecontroleerde humane blootstellingsstudies naar de invloed van kortdurende blootstelling aan UFP, afkomstig van met name dieseluitleatmissies, houtrook en CAPs, op allerlei mediators/risicofactoren voor hart- en vaatziekten en systemische ontsteking en oxidatieve stress.² Daarnaast is er een

overzicht van alle humane blootstellingsstudies naar effecten van UFP, inclusief (mediatoren voor) hart- en vaatziekten en systemische ontsteking en oxidatieve stress t/m januari 2020.¹⁰ In beide overzichtsstudies zijn ook ‘quasi-gecontroleerde’ blootstellingsstudies meegenomen, waarbij vrijwilligers kortdurend worden blootgesteld op plekken met (zeer) hoge niveaus van UFP in de buitenlucht, al dan niet in combinatie met lichamelijke inspanning.

De conclusies van beide overzichtsstudies komen in grote lijnen overeen en laten in humane blootstellingsstudies zien dat er tamelijk consistente associaties zijn tussen blootstelling aan het mengsel van UFP in de buitenlucht en:

- een toename van systemische oxidatieve stress;
- verminderde vaatfunctie; met name endothele disfunctie en toename arteriële stijfheid;
- verandering van hartslagvariabiliteit en hartritme (ECG).

En minder consistente associaties met:

- systemische ontstekingsprocessen;
- verandering in stollingsfactoren.

Er zijn weinig dierexperimentele studies uitgevoerd naar de invloed van langdurige blootstelling aan UFP op (risicofactoren voor) het ontstaan van hart- en vaatziekten.^{2,11}



Langdurige blootstelling van muizen aan CAPs afkomstig van wegverkeer bevorderde het ontstaan van atherosclerotische plaques.¹² Langdurige blootstelling aan CAPs afkomstig van verkeer en industriële bronnen was bij ratten geassocieerd met een toename van de dikte van de coronaire wand en bloeddruk en een toename van systemische ontsteking en oxidatieve stress.¹³

Humane blootstellingsstudies naar langetermijnblootstelling zijn om ethische redenen niet uitvoerbaar, humaan experimenteel onderzoek is en komt dus niet beschikbaar. Wel zijn in Mexico-Stad grote aantallen (tot 22 miljard/g weefsel) ijzerrijke UFP-deeltjes aangetoond in ventriculair hartweefsel bij plotseling (niet aan hart- en vaatziekten) overleden jongeren.¹⁴

Dierexperimenteel onderzoek bij langerdurende blootstelling (bijvoorbeeld enkele weken gedurende enkele uren per dag) geeft evidentie voor het optreden van onder meer systemische ontsteking, hartslagvariabiliteit en hartritme.²

Neurologische effecten

Proefdierstudies met nanodeeltjes (metaaloxiden, gouddeeltjes, elementair koolstof) hebben aangetoond dat (onoplosbare) ultrafijne deeltjes die in de neusholte zijn gedeponneerd via de reukzenuw en via translocatie van het neus-epitheel de hersenen kunnen bereiken. Dit kan leiden tot de afgifte van mediators die de werking van het sympatisch

zenuwstelsel beïnvloeden. Ook kan het leiden tot een toename van de productie van neurotransmitters en stresshormonen, zoals cortisol.

Als gevolg van lokale en systemische ontstekingsprocessen kan neuro-inflammatie ontstaan in de hersenen. Dat kan zowel een gevolg zijn van depositie van UFP in het neusepitheel, waarna ontstekingsmediatoren de hersenen kunnen bereiken, als van systemische ontsteking.^{15,16} Dit kan onder meer door de vorming van bèta-amyloïde plaques en degeneratie van dopamineproducerende neuronen in de hersenen bijdragen aan het ontstaan van neurodegeneratieve ziekten. Ontstekingsprocessen en oxidatieve stress in de hersenen kunnen neurodegeneratieve ziekten verergeren. Ook kunnen veranderingen in morfologie van de hersenen en afgifte van neurotransmitters van invloed zijn op het geheugen en gedrag.

Ook kunnen ultrafijne deeltjes, die in staat zijn om de bloed hersenbarrière te passeren, via de bloedbaan in het hersenvocht worden opgenomen. Er is evidentie uit enkele dierexperimentele studies voor het optreden van ontstekingsprocessen en oxidatieve stress in meerdere gebieden in de hersenen na blootstelling van muizen aan UFP. Ook is er beperkte evidentie uit een dierexperimentele studie voor het optreden van cognitieve/gedragsverandering. Humaan blootstellingsonderzoek naar dieselemissies en CAPs geeft enige evidentie voor het optreden van ECG-veranderingen en markers in het bloed van neurotoxische schade.²



In de olfactory bulb van alle 179 jonge, plotseling (niet aan hersenaandoeningen) overleden kinderen en jongeren uit Mexico-Stad zijn nanodeeltjes aangetoond.¹⁷

Metabole effecten

Eén van de door de EPA geëvalueerde gezondheidseindpunten in de *Integrated Science Assessment for Particulate Air Pollution* zijn metabole effecten. Voor PM_{2.5} zijn er steeds meer aanwijzingen dat kortdurende en langdurige blootstelling kan leiden tot een verstoring van de stofwisseling; dit kan bijdragen aan het ontstaan van diabetes of metabool syndroom. De EPA heeft de bewijskracht voor metabole effecten van PM_{2.5} als ‘indicatief’ beoordeeld.² De EPA heeft ook de associatie tussen UFP-blootstelling en metabole effecten geëvalueerd; daarom zijn deze door de commissie ook meegenomen. Een mogelijk mechanisme daarachter is dat systemische ontstekingsprocessen, oxidatieve stress, endothele disfunctie of verstoring van de balans van het autonome zenuwstelsel zouden leiden tot een toegenomen insulineresistentie. Er zijn echter (nog) geen experimentele studies die dit ook voor UFP onderbouwen. Daarom heeft de EPA geen mogelijke biologische mechanismen van UFP in haar evaluatierapport beschreven.

Groei en ontwikkeling van de foetus

In 2020 is een systematische review gepubliceerd waarin de kennis uit 73 toxicologische studies naar het transport van ultrafijne deeltjes en

nanodeeltjes door de placenta wordt samengevat.¹⁸ Het betrof 50 dierexperimentele studies, 21 in vitro/ex vivo-studies en 2 humane studies. Deze review laat zien dat ultrafijne deeltjes van verschillende oorsprong (een verscheidenheid aan metaaloxiden, roetdeeltjes, manmade nanodeeltjes) de placentabarrière kunnen passeren, in het vruchtwater en in de bloedsomloop en organen van de zich ontwikkelende foetus terecht kunnen komen. Onder meer de deeltjesgrootte speelt daarbij een belangrijke rol; kleinere deeltjes (<50-70 nm) kunnen de placentabarrière makkelijker passeren. Niettemin moeten de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. De studies variëren in de samenstelling van de deeltjes, de toegediende dosis, toedieningsroute en onderzochte diersoort.¹⁸ Slechts 2 van de 73 studies zijn uitgevoerd bij zwangere vrouwen. In een Belgische studie zijn de placenta's onderzocht van 20 pasbevallen vrouwen in Hasselt; in alle 20 placenta's werden roetdeeltjes aangetroffen.¹⁹ Ook werd er een significante associatie gevonden tussen de gemodelleerde roetconcentratie op het woonadres en het aantal in de placenta aangetroffen roetdeeltjes. In een Franse studie zijn metaalhoudende nanodeeltjes in wisselende hoeveelheden aangetoond in het vruchtwater van 100 vrouwen die een vruchtwaterpunctie hebben gehad.²⁰ Met de gebruikte meetmethode kon echter geen onderscheid worden gemaakt tussen potentieel schadelijke metaalhoudende nanodeeltjes en essentiële sporenelementen. Daarom kunnen op basis van deze studie geen conclusies worden getrokken.



Dierexperimenteel onderzoek naar langetermijnblootstelling aan UFP in relatie tot geboortegewicht is schaars. In de EPA review uit 2019 wordt slechts 1 studie aangehaald, waarin zwangere ratten tijdens de zwangerschap 5 uur per dag werden blootgesteld aan ultrafijne dieselroetdeeltjes. In deze studie werd geen verschil in endocriene functie gemeten tussen de blootgestelde en niet-blootgestelde ratten; ook was er geen verschil in geboortegewicht van de nakomelingen.²¹ In 2019 is een onderzoek gepubliceerd waarin zwangere muizen via intratracheale toediening zijn blootgesteld aan UFP (CAPs). De UFP-blootstelling leidde onder meer tot oxidatieve stress in de placenta, een verandering in enzymfuncties en een lager geboortegewicht bij de nakomelingen.²²

Kanker

Toxicologisch onderzoek beschreven door het IARC laat zien dat emissies van diesel, benzine en kolencentrales mutageen en genotoxisch zijn. Het IARC heeft dieselemisseries en buitenluchtverontreiniging beoordeeld als bewezen kankerverwekkend (groep 1).²³

UFP heeft de potentie om oxidatieve stress en genotoxische effecten (DNA-schade en mutaties) te veroorzaken.² Oxidatieve stress en genotoxiciteit zijn twee van de tien kenmerken die een rol spelen bij de carcinogenese.²⁴ In vergelijking tot PM is de bewijskracht voor carcinogeniteit van UFP beperkt.²⁵



03

onderzoek naar gezondheids- effecten rond Schiphol



De commissie nam in de beoordeling ook de resultaten mee van het door het RIVM gecoördineerde onderzoek naar de invloed van kortdurende blootstelling aan UFP rondom Schiphol. In 2019 zijn de resultaten beschikbaar gekomen van drie deelonderzoeken daaruit, naar effecten op de korte termijn: een panelstudie bij 191 basisschoolkinderen in woonkernen vlakbij Schiphol, een humane blootstellingsstudie met 21 gezonde volwassenen in een mobiel laboratorium direct naast Schiphol en een toxicologische in vitro-studie met longcellen.²⁶ Deze worden hieronder beknopt samengevat. De vrijwilligersstudie is inmiddels ook wetenschappelijk gepubliceerd.²⁷

Aanleiding voor dit onderzoek was dat het grootste deel van de kennis over gezondheidseffecten van UFP is opgedaan in studies waar de blootstelling aan UFP vooral wordt bepaald door verkeersemisies. In samenhang met UFP zijn daarbij ook de concentraties roet en NO₂ verhoogd. In situaties waar de blootstelling aan UFP wordt gedomineerd door emissies van vliegverkeer geldt dat niet. Ook de deeltjesgrootte en samenstelling van UFP afkomstig van vliegverkeer verschilt van die van UFP afkomstig van wegverkeer. Enigszins vereenvoudigd kan dit als volgt worden samengevat: UFP-deeltjes afkomstig van wegverkeer hebben een koolstofkern en een diameter tussen 50-100 nm. UFP-deeltjes afkomstig van vliegverkeer hebben een zwavelkern en een diameter <20 nm. De vraag is daarom actueel of de schadelijkheid van UFP afkomstig van vliegverkeer afwijkt van die van wegverkeer. Het RIVM-onderzoek rondom

Schiphol is opgezet om op die vraag antwoord te geven. Op basis van metingen van de deeltjesgrootteverdeling en windrichting is onderscheid gemaakt tussen deeltjes (vooral) afkomstig van vliegverkeer en deeltjes (vooral) afkomstig van wegverkeer.

3.1 Epidemiologische studie naar kortdurende blootstelling bij kinderen

Het onderzoek is uitgevoerd bij 191 kinderen; 161 kinderen uit groep 5 t/m 7 afkomstig van basisscholen in Aalsmeer en Badhoevedorp (waaronder 36 kinderen met astma) en 30 kinderen (7-11) met astma uit de omgeving van Schiphol. Gedurende de onderzoeksperiode van december 2017 tot februari 2019 werd dagelijks de UFP-concentratie (deeltjesaantallen en deeltjesgrootteverdeling) en de roetconcentratie gemeten op het schoolplein van beide scholen en is de dagelijkse bijdrage van UFP afkomstig van vliegverkeer op de scholen en woonadressen van de kinderen gemodelleerd.²⁸ Elk kind deed twee tot drie maanden mee met het onderzoek. In die periode werd het optreden van gezondheidsklachten en het eventuele gebruik van medicijnen voor luchtwegklachten genoteerd in een online dagboekje en werd dagelijks door de kinderen zelf de piekstroom (een maat voor de longfunctie) gemeten. Daarnaast werd wekelijks op school een uitgebreide longfunctiemeting uitgevoerd en werd het gehalte NO in uitademingslucht bepaald (een maat voor het optreden van ontstekingsprocessen in de luchtwegen). De scholen in Aalsmeer en Badhoevedorp liggen aan weerszijden van Schiphol. Als de wind vanaf



Schiphol waaide was het totale aantal UFP-deeltjes op de benedenwinds gelegen school 2 tot 3 keer hoger dan als de wind niet vanaf Schiphol waaide. De concentratie UFP-deeltjes kleiner dan 20 nm (vooral afkomstig van vliegverkeer) was met een factor 4 verhoogd, terwijl er geen verschil werd gevonden in roetconcentratie en in deeltjes tussen 50-100 nm (vooral afkomstig van wegverkeer). Blootstelling aan UFP hing samen met een toename in luchtwegklachten (vooral piepende ademhaling) en het gebruik van luchtwegverwijdende medicatie. Dit gold zowel voor totaal UFP, voor UFP voornamelijk afkomstig van vliegverkeer, als voor UFP voornamelijk van wegverkeer en voor verschillende 'lags'. Zo was de odds ratio voor piepende ademhaling na correctie voor confounders 1,31 (1,10-1,57) en voor bronchodilatorgebruik 1,23 (1,02-1,49) voor een toename van 10.000 deeltjes/cm³ in UFP-totaalconcentratie op de voorgaande dag. De associaties tussen UFP-blootstelling en longfunctie waren minder eenduidig. Met de wekelijkse op school met spirometrie gemeten longfunctie werden geen consistente associaties gevonden. Er werd wel een significante associatie gevonden tussen UFP-blootstelling en dagelijks thuis in de ochtend uitgevoerde piekstroommetingen, maar niet met in de avond uitgevoerde piekstroommetingen. Er werd geen associatie gevonden tussen UFP-blootstelling en het gehalte NO in uitademingslucht. Blootstelling aan roet was ook geassocieerd met een toename in luchtwegklachten en medicijngebruik. De correlatie tussen roet en totaal-UFP was 0,05; de correlatie tussen roet en UFP<20 nm (vooral afkomstig van vliegverkeer) was -0,09 en de

correlatie tussen roet en UFP tussen 50-100 nm (vooral afkomstig van wegverkeer) was 0,55. Er zijn analyses uitgevoerd met zowel UFP als roet (2-componentmodellen). Over het algemeen waren de effectschattingen voor de verschillende UFP-fracties na correctie voor roet vergelijkbaar met de schattingen uit het 1-component model. Dit duidt op een onafhankelijk effect van UFP op de respiratoire gezondheid, onafhankelijk van roet. Associaties voor de kinderen met astma waren in het algemeen vergelijkbaar met die voor het gehele panel, maar met bredere betrouwbaarheidsintervallen. Er is geen aparte analyse voor de niet-astmatische kinderen uitgevoerd vanwege de lage prevalentie van de meeste luchtwegklachten in deze groep.

3.2 Experimentele blootstellingsstudie met gezonde vrijwilligers

In dit onderzoek is bij 21 gezonde vrijwilligers (19-27 jaar) herhaald de bloeddruk gemeten en een ECG afgenomen voor en nadat zij gedurende 5 uur in een mobiel laboratorium waren blootgesteld aan de heersende buitenluchtconcentraties aan de rand van het Schiphol terrein. De gemiddelde PN concentratie bedroeg 53.500 deeltjes/cm³. Blootstelling aan UFP was geassocieerd met verlenging van het QT-interval met 9,9 ms voor een toename van 125.000/cm³ in PN concentratie. Een verlenging van het QT-interval van meer dan 5 ms zou volgens de Amerikaanse Food and Drug Administration bij gevoelige personen de kans op het ontstaan van een hartritmestoornis kunnen vergroten.²⁹ Er



werd geen associatie gevonden tussen PNC en bloeddruk. Analyse van de deeltjesgrootteverdeling liet zien dat de relatie met QT-interval wel werd gevonden met UFP afkomstig van vliegverkeer (< 20 nm), maar niet met UFP afkomstig van wegverkeer (>50 nm). Er werd geen relatie gevonden tussen PNC en UFP afkomstig van vliegverkeer en bloeddruk, maar wel met UFP afkomstig van wegverkeer. Na correctie voor co-pollutants bleven de associaties staan.²⁷

3.3 In vitro-studie met longcellen

Het doel van deze studie is om de schadelijkheid van UFP van het vliegverkeer ten opzichte van wegverkeer te onderzoeken. Met een longcel-model bestaande uit Calu-3-cellen is de toxiciteit van het verzamelde UFP bepaald en met elkaar vergeleken. Deze humane bronchiale epitheelcellen worden aan de lucht gekweekt. Deze methode bootst zoveel mogelijk de condities van blootstelling van menselijke longen na. Met een cascade-impactor werd UFP uit de lucht bemonsterd op de locatie waar de vrijwilligersstudie is uitgevoerd (in Badhoevedorp aan de rand van het Schiphol terrein). Op basis van de windrichting werd bepaald of het tussen 9 en 16 uur verzamelde UFP stof voornamelijk van Schiphol (vliegverkeer) afkomstig was of van de aan de andere kant van de meetlocatie gelegen Schipholweg en de A9 (wegverkeer). Daarnaast werden twee typen UFP-materiaal rechtstreeks uit de uitlaat (verdunde emissies) van een vliegtuig-turbinemotor bemonsterd: Turbine 1 werd verzameld tijdens het taxiën en stationair draaien, Turbine 2 werd

verzameld tijdens volledige stuwkracht. Als dieselmotoruitlaatgassen-materiaal werd standaard referentiemateriaal aangekocht, dat is gebruikt als positieve controle. Van alle typen bronnen werden de op filters bemonsterde deeltjes met een diameter <180 nm in oplossing gebracht en na enkele bewerkingsstappen in bekende oplopende doses (uitgedrukt in µg/cm² filters) aangeboden aan de longcellen. Toxische effecten zijn bepaald door markers voor celschade (LDH) en het vrijkomen van signaalstoffen die betrokken zijn bij het in gang zetten van een acute ontstekingsrespons (de cytokines IL-6 en IL-8) te meten. Vervolgens is het UFP gerangschikt van meest schadelijk tot minst schadelijk aan de hand van de mate van celschade en het vrijkomen van cytokines.

Dit toxicologische deelonderzoek laat zien dat de schade aan longcellen die optreedt na blootstelling aan het onderzochte UFP minstens even sterk is als die door blootstelling aan de positieve controle (NIST-diesel) bij dezelfde hoeveelheid (op massabasis). Daarnaast is ook het vrijkomen van eiwitten (signaalstoffen) die een rol spelen bij het opwekken van een ontstekingsreactie onderzocht. Blootstelling van longcellen aan UFP van de luchthaven en niet-luchthaven leidt tot het vrijkomen van deze eiwitten. Er waren geen duidelijke verschillen in reactiviteit tussen UFP verzameld rechtstreeks uit een turbinemotor, UFP verzameld bij wind afkomstig van de luchthaven en UFP verzameld bij andere windrichtingen; ze gaven een vergelijkbare mate van schadelijkheid en activering van ontstekingseiwitten.



3.4 De drie studies naar kortetermijneffecten samen

Samen laten deze studies zien dat kortdurende verhoogde blootstelling aan UFP zoals die in de regio Schiphol voorkomt, samenhangt met acute effecten op de gezondheid. Dit geldt zowel voor totaal UFP (van alle bronnen samen) als voor UFP voornamelijk afkomstig van het vliegverkeer. Er zijn geen aanwijzingen dat de gezondheidseffecten van UFP van het vliegverkeer anders zijn dan die van UFP van het wegverkeer. De drie deelstudies, die qua opzet sterk verschillen, laten een samenhangend beeld zien waaruit blijkt dat kortdurende verhogingen van UFP afkomstig van vliegverkeer de luchtwegen en de long- en hartfunctie in negatieve zin kan beïnvloeden. Hoewel de gevonden kortdurende veranderingen in longfunctie (bij kinderen en volwassenen) en hartfunctie (volwassenen) relatief gering zijn op basis van het groepsgemiddelde, kunnen ze voor gevoelige individuen groter zijn.

3.5 Vervolgstudie naar langetermijneffecten

Het RIVM onderzoek naar de effecten van langdurige blootstelling aan UFP afkomstig van vliegverkeer is nog in uitvoering. In dit onderzoek, dat wordt uitgevoerd onder de inwoners van 31 gemeenten in een gebied van ca 45x50 km rondom Schiphol met in totaal 2,2 miljoen inwoners, wordt de gemodelleerde blootstelling aan UFP afkomstig van vliegverkeer in de periode 2004-2019 (of een deel daarvan) gekoppeld aan diverse gezondheidseindpunten, waaronder geboorte-uitkomsten, sterfte,

medicijngebruik en zelfgerapporteerde klachten. De resultaten worden eind 2021 of begin 2022 verwacht.



04

studies naar effecten van kortdurende blootstelling



Luchtwegen

Epidemiologische studies naar de invloed van kortetermijnblootstelling aan UFP op de luchtwegen zijn uitgevoerd voor verschillende gezondheidseindpunten, variërend van subklinisch (ontstekingsparameters in de luchtwegen, longfunctie), milde luchtwegklachten, luchtwegklachten waarvoor bezoek aan de spoedeisende hulp of ziekenhuisopname nodig is tot respiratoire sterfte.^{2,3} Met ontstekingsmarkers in de luchtwegen (zoals NO in uitademingslucht) worden veelal positieve associaties met UFP gevonden, die ook na correctie voor co-pollutants blijven staan. Met longfunctie wordt in de meeste studies geen associatie gevonden. In enkele studies waar dat wel het geval is, verdwijnt de associatie met longfunctie na correctie voor co-pollutants. De studies naar luchtwegsymptomen zijn moeilijk te interpreteren, omdat in geen enkele studie is gecorrigeerd voor co-pollutants. Met ziekenhuisopnames en bezoek aan de spoedeisende hulp wordt in de meeste studies een positieve associatie gevonden, maar die is in de meeste gevallen niet significant door het lage extra risico ten opzichte van de grootte van de onderzoekspopulatie. Bovendien is er tussen studies veel variatie in de 'lag' in UFP-concentratie waarmee een associatie wordt gevonden (concentratie van de voorgaande dag, 2 dagen geleden, het gemiddelde van 2-5 dagen, weekgemiddelde etc). Met respiratoire mortaliteit worden overwegend positieve, maar geen significante associaties gevonden en ook voor deze uitkomstmaat zijn de verbanden gerapporteerd voor verschillende 'lags'.³

In een recente meta-analyse van studies naar de relatie tussen UFP-blootstelling en respiratoire morbiditeit (ziekenhuisopnames en bezoek aan de spoedeisende hulp voor luchtwegaandoeningen) zijn alle 9 studies opgenomen die t/m maart 2019 zijn gepubliceerd.⁶ Wanneer alle 9 studies met schattingen voor 16 steden in de meta-analyse werden betrokken, werd geen associatie gevonden tussen UFP-blootstelling en respiratoire morbiditeit. Er was veel heterogeniteit tussen studies. Subgroepanalyses zijn uitgevoerd voor de leeftijdsgroepen 0-14 jaar, 15-65 jaar en >65 jaar, steden met een gemiddelde dagelijkse UFP-concentratie van meer en minder dan 6.000 deeltjes/cm³ en seizoen. Er werden consistente associaties gevonden tussen UFP-blootstelling en respiratoire morbiditeit in de zomermaanden en in steden met een lage UFP-concentratie (<6.000 deeltjes/cm³). In de wintermaanden en in steden met hoge UFP-concentratie (>6.000 deeltjes/cm³) werd geen associatie gevonden. De sterkere relatie tussen UFP binnen en buiten in de zomermaanden zou te maken kunnen hebben met een sterkere relatie met UFP binnen (vanwege geopende ramen); de sterkere associatie bij lagere UFP-concentratie zou kunnen duiden op een niet lineair verband, zo wordt gespeculeerd door de auteurs. Uitgesplitst naar leeftijdsgroep werd alleen bij kinderen <14 jaar een significante associatie gevonden tussen de UFP-concentratie van 2 of 3 dagen eerder en respiratoire morbiditeit. Voor elke toename van 10.000 deeltjes/cm³ nam het aantal ziekenhuisopnames/SEH bezoek bij kinderen <14 jaar met 1% toe. Deze studie suggereert dat kinderen een gevoelige subgroep zijn.⁶



In een review uit 2019 zijn alle 16 studies naar UFP en gezondheid bij kinderen t/m 2018 samengevat. Hierbij zijn alle gezondheidseindpunten en ook studies naar langetermijnblootstelling meegenomen, maar het overgrote deel (n=14) heeft betrekking op kortdurende respiratoire effecten, die qua ernst variëren van subklinisch (ontstekingsmarkers, longfunctie) tot ziekenhuisopnames. De conclusie is dat met name kinderen met al bestaande luchtwegaandoeningen gevoelig lijken te zijn voor blootstelling aan UFP. Bij deze kinderen wordt bij hogere UFP blootstelling een toename gevonden van ontstekingsmarkers in de luchtwegen en een lagere longfunctie.⁷

Hart- en vaatziekten

In een review van epidemiologische studies concludeert Ohlwein³ net als de EPA² dat er toenemende bewijs is voor een relatie met de subklinische indicatoren systemische ontsteking, hartslagvariabiliteit, hartritme en, dit in tegenstelling tot de EPA, een toename van de bloeddruk. In een review van Magalhaes uit 2018⁵ zijn alle 11 studies (ook die van voor 2011, die niet door Ohlwein, wel door de EPA zijn meegenomen) naar de relatie tussen kortetermijnblootstelling aan UFP en bloeddruk samengevat. De conclusie van die studie is, in tegenstelling tot de review studie van Ohlwein, dat het effect op bloeddruk niet consistent is, en deze wellicht eerder wijst in de richting van een lichte toename van de bovendruk, maar niet van de onderdruk.⁵ Gezien de inconsistentie in de resultaten van epidemiologische studies naar bloeddruk, ook tussen reviews, nemen we

bloeddruk niet mee als indicator waar toenemend bewijs voor is. Ook in een recente studie bij gezonde volwassenen die onder meer in Utrecht is uitgevoerd, werd geen associatie gevonden tussen persoonlijke kortetermijnblootstelling aan UFP en bloeddruk.²⁹

Naar het oordeel van zowel de EPA als Ohlwein is het bewijs voor een relatie van kortdurende blootstelling aan UFP met klinische cardio-vasculaire effecten (morbiditeit en mortaliteit) minder consistent, al worden er overwegend (niet-significante) associaties in de verwachte richting gevonden. Als belangrijkste reden daarvoor wordt de onzekerheid in de blootstellingsschatting gezien. Dit gebeurt in de meeste studies op basis van de UFP-concentratie op 1 vast meetpunt. Omdat UFP-concentraties sterk variëren in ruimte en tijd, geeft dit de werkelijke blootstelling van de onderzochte populaties niet goed weer, wat tot onderschatting van het effect leidt.^{2,3} Daarnaast varieert de middelingsduur en de 'lag' in UFP-concentratie (daggemiddelde van voorgaande dag, 2 dagen geleden, 3 dagen geleden, gemiddelde van voorgaande 5 dagen etc) die is gerapporteerd tussen studies. Al met al oordeelt de EPA dat er indicatief bewijs is voor een verband tussen kortdurende blootstelling aan UFP en hart- en vaatziekten, met name op basis van de effecten op systemische ontsteking, hartslagvariabiliteit en hartritme.



Andere gezondheidseindpunten

Het aantal epidemiologische studies naar andere eindpunten is beperkt. In de reviews van Ohlwein en EPA zijn twee studies met neurologische effecten beschreven, een studie van Wang et al waarin geen associatie met depressie werd gevonden bij oudere volwassenen en een studie naar UFP in relatie tot ervaren stress.^{30,31}

Er zijn voor zover bekend geen studies gepubliceerd waarin de relatie tussen UFP-blootstelling en metabole eindpunten is onderzocht. In een studie uit Duitsland (Lucht, 2018)⁵ is de relatie met het glucose gehalte in het bloed onderzocht, maar in die studie is alleen gekeken naar deeltjes in de accumulatie-mode (>100 nm) en dit valt buiten onze definitie van UFP.



05

studies naar effecten van langdurige blootstelling



Een samenvatting van de hieronder beschreven 26 epidemiologische studies naar langetermijneffecten staat in tabel 1. Hierin is informatie opgenomen over onder meer de onderzochte populatie, onderzoeksperiode, blootstellingsbepaling, deeltjesgrootte, correctie voor confounders en voor co-pollutants.

Een belangrijk deel van de studies naar effecten van langdurige blootstelling aan UFP is uitgevoerd in Canada (Toronto en Montreal). Enkele daarvan hadden een case-controle design met op individueel niveau informatie over potentieel belangrijke confounders als SES, roken en BMI. De meeste Canadese studies zijn uitgevoerd als cohortstudie in een cohort van ruim 1 miljoen mensen. Voor deze mensen was niet op individueel niveau informatie beschikbaar over bovengenoemde confounders. Wel is op buurniveau gecorrigeerd voor SES (op basis van indicatoren als gemiddeld opleidingsniveau, inkomen, percentage werklozen, percentage immigranten). Er is een sterke samenhang tussen SES en leefstijlfactoren als roken, en met BMI. De assumptie is daarom dat met correctie voor SES op buurniveau indirect ook wordt gecorrigeerd voor belangrijke andere confounders. In enkele Canadese studies is daarnaast gecorrigeerd voor co-morbiditeit zoals COPD en diabetes (aandoeningen die sterk samenhangen met rookgedrag en BMI), waarbij het risico bestaat op overcorrectie (en onderschatting van de effect-schatting). Overigens vertekenen potentiële confounders de relatie tussen UFP-blootstelling en gezondheidseffecten alleen als het percentage

(bijvoorbeeld) rokers of mensen met overgewicht systematisch hoger is bij mensen die zijn blootgesteld aan hogere UFP-concentraties in de buitenlucht. De kans hierop wordt door correctie op buurniveau voor SES aanmerkelijk kleiner. Toch kan residuele confounding in de meeste studies niet worden uitgesloten. Deze onzekerheid is, met de andere in paragraaf 1.2 genoemde factoren, meegewogen bij de beoordeling van de bewijskracht.

5.1 Luchtwegaandoeningen

In een dwarsdoorsnede-onderzoek in Brisbane, Australië is bij 625 kinderen afkomstig van 25 basisscholen de relatie onderzocht tussen blootstelling aan UFP (PNC) en het voorkomen van chronische luchtwegaandoeningen, de longfunctie en het gehalte ontstekingsmarkers in luchtwegen (uitgeademd NO) en bloed (CRP). Een hogere blootstelling aan UFP was niet geassocieerd met het vaker voorkomen van luchtwegaandoeningen, een lagere longfunctie, en uitgeademd NO, maar wel met een toename van CRP, een marker voor systemische ontstekingsprocessen. In de subgroep van kinderen met een atopische aanleg was de associatie met CRP nog iets sterker en werd tevens een significante associatie gevonden tussen UFP-blootstelling en uitgeademd NO.³²

In een cohortstudie in Toronto is de associatie onderzocht tussen langdurige blootstelling aan UFP en het ontstaan van astma en COPD bij



volwassenen (30+) op basis van ziekenhuisregistratie.³³ Het cohort bestond uit ruim 1 miljoen volwassenen die deze aandoeningen bij aanvang van de follow-up periode van 17 jaar niet hadden. De blootstelling aan UFP (PNC) is bepaald op basis van een LUR-model op basis van metingen in 2014,³⁴ waarbij de aanname is dat de ruimtelijke variatie in UFP-concentratie in Toronto in 2014 representatief is voor de ruimtelijke variatie tijdens de follow-up periode. Omdat exacte woonadressen niet bekend waren, is de blootstelling geschat op het niveau van ongeveer een woonblok. Er werd een significante associatie gevonden met het ontstaan van COPD (HR=1,06 [95% btbhi 1,04-1,08] per 11.000/cm³ toename) en astma (HR=1,00 [95% btbhi 1,00-1,01] per 10.000/cm³ toename), al is de associatie met astma zo zwak dat deze afgerond op twee decimalen niet te interpreteren is. De associatie met astma blijft staan na correctie voor co-pollutants (zowel NO₂ als PM_{2.5}). De correlatie tussen PNC en NO₂ (R=0,22) en ook die tussen PNC en PM_{2.5} (R=-0,26) is laag, waardoor de uitgevoerde correctie mogelijk is. De associatie met COPD blijft staan na correctie voor PM_{2.5}, maar verdwijnt na correctie voor NO₂.

Eveneens in Toronto is de associatie onderzocht tussen langdurige blootstelling aan UFP en het ontstaan van astma in een cohort van 160.000 kinderen³⁵ door koppeling met gegevens uit de geboorteregistratie. In deze populatie was, in tegenstelling tot de hierboven beschreven studie bij volwassenen, op individueel niveau informatie beschikbaar over roken van de moeder. Ook was het exacte woonadres bekend. De blootstelling

aan UFP (PNC) van het kind werd wekelijks tijdens de zwangerschap en maandelijks vanaf de geboorte gemodelleerd. Bij kinderen <6 jaar werd een significante associatie gevonden tussen blootstelling aan UFP vanaf de geboorte en de incidentie van astma (HR 1,03 [95% btbhi 1,00-1,06] per 11.000/cm³ toename). Dit effect verdween echter na correctie voor PM_{2.5}.

Er werd een significante associatie gevonden met UFP-blootstelling van de moeder tijdens het tweede trimester van de zwangerschap (HR=1,09 [95% btbhi 1,06-1,12] per 11.000/cm³ toename). Dit effect blijft staan na correctie voor NO₂ en PM_{2.5}. Met de UFP-blootstelling tijdens de hele zwangerschap en de beide andere trimesters werd geen significante associatie gevonden. Ook wordt opgemerkt (door de onderzoekers) dat de astma diagnose bij kinderen jonger dan 6 jaar moeilijk is vast te stellen.

In een cohortstudie naar langdurige UFP-blootstelling (primair PM_{0.1}) en mortaliteit bij ruim 100.000 vrouwen uit Californië die bij aanvang van de follow-up periode van 12 jaar ouder waren dan 45 jaar, werd geen associatie gevonden met pulmonaire sterfte. De blootstelling aan primair PM_{0.1} werd gemodelleerd met een chemisch transportmodel op een resolutie van 4x4 km. Informatie over confounders was op individueel niveau beschikbaar.³⁶



5.2 Hart- en vaatziekten

In een Zwitserse studie uitgevoerd in 4 steden is de associatie onderzocht tussen langdurige blootstelling en UFP (PNC) en carotis intima media dikte (CIMD).³⁷ Dit is de dikte van de binnenste twee lagen (intima en media) van de wand van de slagader. CIMD is een maat voor subklinische atherosclerose en een goede voorspeller voor het optreden van cardiovasculaire aandoeningen.³⁸ Er werd een significante toename van de carotis intima media dikte gevonden bij hogere UFP-blootstelling (2,06% [0,03-4,10] per 12.638/cm³ toename in PNC). In twee-component modellen met correctie voor PM10 en voor PM2.5 was echter geen (significante) relatie tussen UFP en CIMD aantoonbaar. Er was echter een dermate sterke ($R=0,9$) correlatie tussen PM10/PM2.5 en UFP-concentraties waardoor de effecten niet goed van elkaar te onderscheiden zijn.

In vier studies is de relatie tussen UFP-blootstelling (PNC) en het gehalte CRP (C reactive protein) in het bloed onderzocht.³⁹⁻⁴² Met de hs-CRP-test (high sensitive C-reactive protein) kunnen lage niveaus van CRP in de bloedbaan worden aangetoond die duiden op laaggradige (milde) chronische ontsteking in de bloedvaten. Het CRP-gehalte is een goede voorspeller voor de ontwikkeling van atherosclerose en het optreden van het hart- en vaatziekten.^{43,44} In alle vier studies, uitgevoerd in Boston en Duitsland, worden associaties in de verwachte richting gevonden. De gestandaardiseerde effectschattingen variëren van 1 tot 18% verhoogde

CRP-gehalten per 10.000/cm³ toename in UFP als jaargemiddelde blootstelling.³⁹⁻⁴² De studies hebben alle gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI en roken, en afhankelijk van de analytische strategie ook voor andere risicofactoren, zoals bloeddruk en cholesterol. In de individuele studies zijn de gerapporteerde verbanden (net) niet significant, maar worden significante verbanden gepresenteerd na correctie voor co-blootstelling aan PM2,5 (Pilz 2018)⁴¹ en juist niet corrigeren voor blootstellingsniveau UFP in de afgelopen 3 dagen (Viehmann 2015).⁴² Indien de resultaten over de 4 studies tezamen worden genomen, is het geschatte effect van langdurige blootstelling aan 10.000 UFP-deeltjes per cm³ buitenlucht een verhoging in CRP van 11% (95% betrouwbaarheidsinterval 8-14).

In twee van de vier bovengenoemde studies is eveneens fibrinogeen, een maat voor de bloedstolling, onderzocht als uitkomstvariabele. In één daarvan werd geen associatie met UFP-blootstelling gevonden.^{40,42} Het totale aantal witte bloedcellen⁴² en de ontstekingsmarkers IL-6 en TNFR2⁴⁰ waren niet geassocieerd met UFP. In één van de studies is ook herhaald de bloeddruk gemeten in een klein cohort in Boston woonachtige Puerto-Ricanen; ook met deze subklinische uitkomstmaat werd geen associatie gevonden.³⁹

In Toronto is de relatie onderzocht tussen langetermijnblootstelling aan UFP (PNC) en het ontstaan van hypertensie in een cohort van een miljoen



inwoners (30+) die bij aanvang van de follow-up periode van 17 jaar geen hypertensie hadden.⁴⁵ De langetermijnblootstelling aan UFP werd geschat met een LUR-model op basis van metingen in 2014.³⁴ Omdat woonadressen alleen bij benadering bekend waren, gebeurde dit op het niveau van een woonblok. Informatie over mogelijke confounders als roken, overgewicht en SES was in dit zeer grote cohort niet op individueel niveau beschikbaar. Wel is gecorrigeerd voor SES op buurniveau en is voor roken en overgewicht (BMI) op indirecte wijze (o.a. op basis van co-morbiditeit voor COPD en diabetes) gecorrigeerd. Na deze correcties en correctie op individueel niveau voor leeftijd en geslacht werd een significante associatie gevonden tussen UFP-concentratie en de incidentie van hypertensie (HR 1,03 [95% btbhi 1,02-1,04] per 10.000/cm³). Na correctie voor PM2.5 bleef deze associatie staan. Door hetzelfde onderzoeksteam is in hetzelfde cohort op vergelijkbare wijze ook het verband tussen langetermijnblootstelling aan UFP en de kans op het krijgen van een hartinfarct of hartfalen onderzocht. Na correctie voor confounders werd met beide uitkomsten een significante associatie geconstateerd, die bleef staan na correctie voor PM2.5 en NO₂.⁴⁶

In Nederland is de associatie tussen langdurige UFP-blootstelling (PNC) en het ontstaan van hart- en vaatziekten onderzocht in een cohort van 34.000 volwassenen (50-70 jaar bij aanvang) uit Amsterdam, Utrecht en Maastricht die bij aanvang van de follow-up periode van 15 jaar geen hart- en vaatziekten hadden. De langetermijnblootstelling op het

huisadres werd met een LUR-model geschat. De kans op het ontstaan van hartfalen, hartinfarct en coronaire hartziekten nam significant toe bij hogere UFP-blootstelling (HR 1,18 [95% btbhi 1,03-1,34] per 10.000/cm³ toename). In deze studie is wel op individueel niveau gecorrigeerd voor roken, BMI en leefstijlfactoren. Na correctie voor co-pollutants bleef alleen de associatie met de gecombineerde incidentie van hart- en vaatziekten en CVA staan. De correlatie tussen UFP en PM2.5 was matig (R=0,54), de associatie tussen UFP en NO₂ was hoog (R=0,80). Omdat dit tot bias in de effectschattingen voor UFP zou kunnen leiden in de twee-componentmodellen met UFP en NO₂, zijn door de onderzoekers aanvullende, zogenaamde *ridge regression* analyses uitgevoerd. Dit is een regressiemethode waarbij rekening wordt gehouden met collineariteit tussen variabelen. De resultaten van deze regressiemethode gaven vergelijkbare schattingen met de 'gewone' analyses. Daarmee worden de gerapporteerde verbanden tussen UFP en hart- en vaatziekten dus toegewezen aan de blootstelling aan UFP.⁴⁷

In een cohortstudie naar langdurige UFP-blootstelling (primair PM0.1) en mortaliteit bij ruim 100.000 vrouwen uit Californië die bij aanvang van de follow-up periode van 12 jaar ouder waren dan 45 jaar, werd een statistisch significant verhoogd risico van 10% gezien (2-18%) om te overlijden aan ischemische hartziekten per 0,97 µg/m³ toename in de primaire PM0.1-concentratie. De kans op sterfte aan alle cardiovasculaire aandoeningen was 3% (95% btbhi -3 tot 8%) hoger, maar deze associatie



was niet significant. De blootstelling aan primair PM_{0.1} werd gemodelleerd met een chemisch transport model op een resolutie van 4x4 km. Informatie over confounders was op individueel niveau beschikbaar. In deze studie is niet gecorrigeerd voor co-pollutants.³⁶

5.3 Ongunstige groei en ontwikkeling van de foetus

In totaal zijn vijf epidemiologische studies gepubliceerd die hieronder worden beschreven. In één studie, uitgevoerd in Toronto, is de kans op aangeboren hartafwijkingen onderzocht in relatie tot UFP.⁴⁸ De andere vier studies zijn uitgevoerd in Californië op basis van gegevens uit de Californische geboorteregistratie; twee daarvan hebben de relatie met LBW onderzocht.^{49, 50} en twee de relatie met vroeggeboorte.^{51,52} Daarnaast is in een eerder beschreven studie (zie paragraaf 5.1) de relatie tussen de kans op het ontstaan van astma bij kinderen en (onder meer) UFP-blootstelling van de moeder tijdens de zwangerschap onderzocht.³⁵

De relatie tussen blootstelling aan UFP (PNC) tijdens de zwangerschap en het risico op het ontstaan van aangeboren hartafwijkingen in het eerste levensjaar is onderzocht bij in Toronto geboren baby's tussen 2006 en 2011. Bij 1468 van het totale aantal van 158.743 in deze periode geboren baby's (0,9%) werd in het eerste levensjaar een aangeboren hartafwijking vastgesteld, op basis van gegevens uit de ziekenhuisregistratie.

De blootstelling is bepaald met een LUR-model. Omdat exacte adressen niet bekend waren, gebeurde dit op het niveau van ongeveer een woon-

blok. De blootstelling aan UFP is gebaseerd op de blootstelling tussen de 2^e en 8^e week van de zwangerschap, omdat dit de periode is dat het hart wordt aangelegd. Er werd geen associatie gevonden tussen UFP blootstelling en de totale incidentie van aangeboren hartafwijkingen; evenmin werd een associatie gevonden met het voorkomen van atrium septum defecten (opening in kamertussenschot). Wel werd een significant verband gevonden met het voorkomen van ventrikel septum defecten (opening in boezemtussenschot); de kans daarop nam toe met 9% (95% bthi 1-18%) per toename van 10.864 deeltjes/cm³ in UFP-concentratie (IQR). In deze studie is niet gecorrigeerd voor co-pollutants.⁴⁸

In een case-controle studie van 2016 is de relatie tussen blootstelling aan UFP (primair PM_{0.1} en PNC afkomstig van wegverkeer) tijdens de zwangerschap en het krijgen van een baby met een te laag geboortegewicht (LBW: <2500 g bij op tijd geboren zuigelingen) onderzocht in de staat Californië.⁵⁰ Exacte woonadressen waren om privacy redenen niet bekend; de blootstelling van de moeder aan UFP tijdens de zwangerschap werd geschat op het niveau van ongeveer een woonblok.

De blootstelling aan primair PM_{0.1} werd geschat met een chemisch transportmodel op een resolutie van 4 x 4 km.⁵³ Daarnaast werd met een dispersiemodel de bijdrage van wegverkeer aan de PN-concentratie geschat. Na correctie voor confounders werd geen verhoogd risico gevonden op een baby met LBW bij hogere blootstelling aan primair PM_{0.1}. Met de blootstelling aan PN afkomstig van wegverkeer werd in de



hele populatie geen associatie gevonden. Als de analyse werd beperkt tot de 14,4% van de zwangere vrouwen waarvoor een meer nauwkeurige blootstellingsschatting mogelijk was, was de associatie wel significant; de kans op het krijgen van een baby met LBW nam toe met 3,1% (95% btbhi 0,6-5,6%) per 6.444 deeltjes/cm³ (IQR). In deze studie is niet gecorrigeerd voor co-pollutants.

In een in 2014 gepubliceerde cohortstudie is de relatie tussen blootstelling van de moeder aan UFP tijdens de zwangerschap en LBW in Los Angeles in de periode 2001-2008 onderzocht.⁴⁹ Omdat de hierboven beschreven in Californië uitgevoerde studie⁵⁰ ook geboortes in Los Angeles heeft meegenomen, is dit onderzoek in feite een dubbelstudie. Van alle 960.945 in de periode 2001-2008 in Los Angeles geboren baby's (vroeggeboortes, meerlingen en baby's met geboorte-afwijkingen uitgezonderd) hadden er 22.420 (2,3%) een geboortegewicht van minder dan 2500 gram.

Gegevens over de geboorte, confounders en blootstellingsschatting van primair PM0.1 zijn gelijk aan de hierboven beschreven studie van Laurent uit 2016. Na correctie voor confounders werd een significante associatie gevonden tussen de blootstelling aan PM0.1 tijdens de zwangerschap en de kans op LBW: die kans nam toe met 2,7% (95% btbhi 1,9-3,4%) per 0,43 µg/m³ toename (IQR) in PM0.1-concentratie. De associatie was voor elk trimester van de zwangerschap ongeveer gelijk. In deze studie is niet gecorrigeerd voor co-pollutants.

Een in 2016 gepubliceerde case-controle studie laat zien dat zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan hogere PN-concentraties van wegverkeer en aan primair PM0.1 afkomstig van alle bronnen een grotere kans hebben op een vroeggeboorte (<37 weken).⁵¹ Bij alle 442.314 te vroeg geboren baby's in de staat Californië in de periode 2001-2008 (cases) werden random 2 controles geselecteerd uit het totaal van 4,4 miljoen geboren zuigelingen in die periode. Gegevens over de geboorte, confounders en blootstellingsschatting van primair PM0.1 en verkeersbijdrage aan de PN-concentratie zijn gelijk aan de hierboven beschreven studie naar de relatie met LBW.⁵⁰ In de hele populatie werd een significant verband gevonden tussen blootstelling aan primair PM0.1 en de kans op vroeggeboorte: die kans nam toe met 2,1% (95% btbhi 1,5-2,8%) per 1,4 µg/m³ toename (IQR) in PM0.1-concentratie. Met de PN-concentratie afkomstig van wegverkeer werd in de hele populatie geen positieve associatie gevonden (OR=0,994, 95% btbhi 0,988-1,000). Als de analyse echter werd beperkt tot de 54% van de vrouwen voor wie een nauwkeurigere schatting van de PN blootstelling kon worden gemaakt, was er sprake van een significant positief verband: de kans op een vroeggeboorte nam toe met 2,8% toe bij een toename van 6.480 deeltjes/cm³ (IQR) in PN-concentratie. Ook in deze studie is niet gecorrigeerd voor co-pollutants. Correctie voor rookgedrag en BMI in de subpopulatie, waarvoor deze informatie beschikbaar was, had geen invloed op de effectschatting.⁵¹



Uit onderzoek uitgevoerd door de University of Southern California blijkt dat vrouwen die in de omgeving van Los Angeles International Airport (LAX) wonen en tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan UFP (PNC afkomstig van vliegverkeer) een verhoogde kans hebben om te vroeg te bevallen. Er werd een dosis-responsrelatie gevonden tussen blootstelling aan UFP van vliegverkeer en de kans op vroeggeboorte, rekening houdend met relevante gegevens zoals leeftijd en medische aandoeningen van de moeder, etniciteit, opleidingsniveau en rookgedrag. Dat veranderde nauwelijks na correctie voor NO_2 en geluid. Van alle 174.186 geboortes tussen 2008-2016 (meerlingen en baby's met geboorte-afwijkingen uitgezonderd) vonden 5.134 (8,7%) plaats na een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken (vroeggeboorte). De gemodelleerde bijdrage van het vliegverkeer aan de UFP-blootstelling op het huisadres was gemiddeld 12.000 deeltjes/ cm^3 met een spreiding van 2.500 tot 120.000 deeltjes/ cm^3 . In het hoogste kwartiel van blootstelling werd een 14% hogere kans gevonden op het krijgen van een vroeggeboorte ($\text{OR} = 1,14$ [95% btbhi 1,08-1,20] ten opzichte van het laagste kwartiel, in het derde kwartiel een 8% hogere kans (95% btbhi 1,02-1,13), in het tweede kwartiel een 3% hogere kans, al was die laatste niet significant afwijkend van de referentiegroep van de 25% met de laagste blootstelling aan UFP in dit gebied <15 km van de luchthaven. Uitgedrukt als continue variabele werd een 4% (95% btbhi 2-6%) hogere kans gevonden op het krijgen van een vroeggeboorte per interkwartiel range (9.200 deeltjes/ cm^3) toename in UFP-blootstelling.⁵²

5.4 Neurologische effecten

Slechts 1 studie heeft de relatie tussen langetermijnblootstelling aan UFP (PNC) en cognitieve effecten onderzocht.⁵⁴ Het betreft een studie uit Barcelona, uitgevoerd bij 2715 kinderen van 7-10 jaar, afkomstig van 39 scholen die gepaard zijn op verkeersbijdrage en SES. Gedurende een jaar werd bij de kinderen elke 3 maanden het werkgeheugen, superieure werkgeheugen en het concentratievermogen gemeten door middel van testjes op school. Bij alle kinderen nam in de loop van het jaar het werkgeheugen toe en de mate van 'onoplettendheid' af. Die cognitieve groei was echter significant minder bij kinderen die aan hogere UFP-concentraties waren blootgesteld: 4,9% minder voor het werkgeheugen, 5% voor het superieure werkgeheugen en 3,9% voor het concentratievermogen per toename van 6.110 deeltjes/ cm^3 . Ook bij baseline was er een verschil tussen hoog en laag blootgestelde kinderen. Na correctie voor blootstelling aan geluid in het klaslokaal bleven de associaties staan. In deze studie is niet gecorrigeerd voor blootstelling aan andere componenten van luchtverontreiniging, zoals NO_2 en roet. Blootstelling aan NO_2 en roet was eveneens geassocieerd met een afname in de cognitieve groei.

5.5 Metabole effecten

In een longitudinale studie in Augsburg, Zuid-Duitsland zijn, herhaald, bij ruim 3.000 volwassenen (2 of 3 keer, met tussenpozen van 7 jaar) biomarkers gemeten in het bloed die zijn geassocieerd met het ontstaan



van diabetes. Er werd een niet-lineaire positieve associatie gevonden tussen de UFP-concentratie (PNC) op het huisadres en een toename in HOMA-IR (een marker voor insuline-resistentie) in het bloed. Wanneer hoge UFP-concentraties (>12.700 deeltjes/cm³) buiten beschouwing werden gelaten was deze associatie, na correctie voor confounders, significant. Over het gehele bereik van concentraties was de associatie niet significant.⁵⁵

In een cohort van 1,1 miljoen volwassen inwoners van Toronto is de relatie tussen langetermijnblootstelling aan UFP (PNC) en de incidentie van diabetes onderzocht. In die studie werd een significante associatie gevonden (HR=1,06, 95% btbhi 1,05-1,08, per 10.000/cm³); na correctie voor PM_{2.5} en voor NO₂ bleef de associatie significant.⁴⁵ Ook in deze studie is de langetermijnblootstelling aan UFP geschat met een LUR-model op basis van metingen in 2014.³⁴

In een dwarsdoorsnedestudie bij schoolkinderen uit Barcelona werd een positieve, maar net niet significante, associatie gevonden tussen UFP-blootstelling (PNC) en overgewicht en obesitas.⁵⁶

5.6 Kanker

Er zijn vijf epidemiologische studies die de relatie tussen UFP-blootstelling en het ontstaan van kanker hebben onderzocht, waarvan er 4 na 2017 zijn gepubliceerd. Alle studies zijn uitgevoerd door dezelfde groep

onderzoekers in Toronto en Montreal, Canada. Zij hebben gegevens uit de kankerregistratie gerelateerd aan de UFP (PNC) blootstelling die met LUR-modellen is geschat.³⁴ Alle studies hebben betrekking op verschillende typen kanker.

Er is geen relatie gevonden tussen langetermijnblootstelling aan UFP (PNC) en de kans op het ontwikkelen van longkanker in een cohort van ruim een miljoen inwoners van Toronto die bij aanvang van de follow up periode ouder waren dan 30 jaar. Individuele gegevens over rookgedrag, SES en andere leefstijlfactoren waren niet beschikbaar; hiervoor is op indirecte wijze gecorrigeerd. In deze studie (zie paragraaf 5.1) werd wel een associatie gevonden tussen blootstelling aan UFP en het ontwikkelen van COPD en astma.³³

In een case-controle studie, uitgevoerd in Montreal werd geen verband gevonden tussen UFP-blootstelling (PNC) en een grotere kans op borstkanker bij postmenopauzale vrouwen.⁵⁷ In deze studie was wel op individueel niveau informatie over leefstijlfactoren bekend.

In een case-control studie bij mannen jonger dan 76 jaar uit Toronto en Montreal is de associatie met de incidentie van prostaatkanker in de periode 2005-2009 onderzocht. De voor het jaar 1996 geschatte UFP-blootstelling was significant geassocieerd met de kans op prostaatkanker: die nam toe met 10% (95% btbhi 1-19%]) voor een toename in de UFP-concentratie van 4.100 deeltjes/cm³ (interkwartiel range). De bloot-



stelling aan UFP in het jaar voorafgaand aan de diagnose vertoonde een positieve samenhang met de kans op prostaatkanker, maar deze associatie was niet significant (OR=1.04 [95% btbhi 0,97-1,11]).⁵⁸

In een cohort van 1,9 miljoen volwassenen uit Montreal en Toronto is de associatie tussen UFP-blootstelling (PNC) en het ontwikkelen van een hersentumor onderzocht. In de follow up periode van 2001-2016 werden 1.400 volwassenen met een hersentumor gediagnosticeerd. Er werd een significante associatie gevonden tussen UFP-blootstelling en de incidentie van een hersentumor (HR=1,10 95% btbhi [1,03-1,18] per 10.000 deeltjes/cm³. In deze studie is op indirecte wijze gecorrigeerd voor de invloed van leefstijlfactoren, omdat hierover op individueel niveau geen informatie beschikbaar was.⁵⁹

De relatie tussen UFP-blootstelling en het ontstaan van kanker bij kinderen <14 jaar is onderzocht in een separate studie waarbij informatie uit de geboorteregistratie van alle tussen 1998-2017 in Toronto geboren kinderen is gekoppeld aan de kankerregistratie. Zowel de associatie met de totale incidentie van kanker als die van 13 subtypen is onderzocht. Er werd alleen een significante associatie gevonden voor blootstelling van de moeder aan UFP tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en de totale incidentie van kanker bij kinderen jonger dan 6 jaar. Met de totale incidentie van kanker bij kinderen jonger dan 14 werd geen significante associatie gevonden. Met de blootstelling tijdens de andere trimesters, de totale blootstelling tijdens de zwangerschap en met de

blootstelling van het kind werd geen associatie gevonden. Ook met de verschillende subtypen kanker werd geen verband gevonden.⁶⁰



Tabel 1 Samenvatting van 26 epidemiologische studies naar langetermijneffecten van UFP op de gezondheid

Studie	Type studie	Uitkomstmaat	Populatie	UFP-maat en blootstelling	Verstorende factoren waarvoor is gecorrigeerd (confounders)	Associatie met UFP	Associatie met UFP na correctie voor andere componenten van luchtverontreiniging (co-pollutants)	Opmerkingen
Aguilera et al., 2016 ¹	Dwarsdoorsnede n=1503 SAPAL-DIA-studie	Subklinische indicator voor HVZ Carotis intima-media-dikte: de dikte van de binnenste twee lagen (intima en media) van de wand van de slagader, dit is een maat voor athero-sclerose	Volwassenen >50 jaar uit 4 steden in Zwitserland: Basel, Genève, Lugano, Wald	Op huisadres met LUR- gemodelleerde 2-jaars-gemiddelde concentratie PNC en LDSA (Lung Deposited Surface Area) (2011 en 2012) op basis van metingen met miniDiSC (10-300 nm) Gemiddelde blootstelling PNC = 11.184 /cm ³ , LDSA = 30,8 µm ² /cm ³ , R tussen PNC en LDSA = 0,96 Groot verschil in PNC tussen de 4 steden (ca 6.000/cm ³ in Wald, ca 10.000/cm ³ in Basel, ca 17.000/cm ³ in Geneve en Lugano); ook PM2,5 laagste in Wald hoogste in Lugano, daardoor hoge R tussen PNC (en LDSA) en PM2,5	Individueel, inclusief SES, roken, leefstijl-factoren, BMI, medische aandoeningen en risicofactoren voor HVZ	2,06% (0,03 tot 4,10%) per 12.638/cm ³ toename in PNC (verschil tussen 10 en 90 percentiel) 2,32% (0,23-4,40) per 30,5 µm ² /cm ³ toename in LDSA	2,13% (-2,31 tot 6,57%) na correctie met PM10, 0,63% (-3,60 tot 4,86%) na correctie met PM2,5	Significante associatie met PNC verdwijnt na correctie voor PM10/PM2,5: hoge correlatie tussen PNC en PM2,5 (R=0,88) en PM10 (R=0,90) Ook correctie voor geluid, dit heeft geen invloed Zeer hoge correlatie tussen PNC en LDSA (R=0,96)
Bai et al., 2018 ²	Cohort, 17 jaar follow-up (1996-2012) n=1 miljoen	HVZ: Incidentie hypertensie (n=353.943) Metabool: Incidentie diabetes (n=183.290)	Volwassenen 30-100 jaar bij aanvang uit Toronto, Canada, zonder hypertensie of diabetes	PNC, op het centroïde van PC6 gemodelleerd (woonblok) met LUR-model op basis van metingen in 2010-2011, beschreven in Weichenthal 2016 ³ Metingen met CPC 3007 (>10 nm) Gemiddelde PNC: 28.000 /cm ³	Leeftijd, geslacht en co-morbiditeit op individueel niveau SES op buurtniveau Op indirecte wijze gecorrigeerd voor roken	Hypertensie: HR 1,03 (1,02-1,04) per IQR toename = 10.000/cm ³ Diabetes: 1,06 (1,05-1,08)	Met PM2,5 Hoge bloeddruk HR 1,03 (1,02-1,04) Diabetes: 1,06 (1,05-1,08)	NO ₂ heeft ook een onafhankelijk effect Effect blijft staan na correctie voor verkeersgeluid Zelfde cohort en LUR-model als Bai 2019 ⁴ , Weichenthal 2017 ⁵



Studie	Type studie	Uitkomstmaat	Populatie	UFP-maat en blootstelling	Verstorende factoren waarvoor is gecorrigeerd (confounders)	Associatie met UFP	Associatie met UFP na correctie voor andere componenten van luchtverontreiniging (co-pollutants)	Opmerkingen
Bai et al., 2019 ⁴	Cohort, 17 jaar follow-up (1996-2012) n=1,1 miljoen	HVZ: Incidentie hartfalen (n=106.644) + hartinfarct (n=43.745)	Volwassenen 30-100 jaar bij aanvang uit Toronto, Canada, zonder voorgaande HVZ-incidenten	PNC, op het centroïde van PC6 gemodelleerd (woonblok) met LUR-model op basis van metingen in 2010-2011, beschreven in Weichenthal 2016 ³ met CPC 3007 (>10 nm) Gemiddelde PNC: 28.000 /cm ³	Leeftijd, geslacht en co-morbiditeit op individueel niveau SES op buurtniveau Op indirecte wijze gecorrigeerd voor roken	Hartfalen: HR 1,03 (1,02-1,05) Hartinfarct: HR 1,05 (1,02-1,07) per IQR toename ≈ 10.000/cm ³	Met PM2,5 Hartfalen: HR 1,03 (1,02-1,05) Hartinfarct: HR 1,04 (1,02-1,06)	NO ₂ heeft ook een onafhankelijk effect R tussen PNC en NO ₂ : 0,24 R tussen PNC en PM2.5: -0,08 Zelfde cohort en LUR-model als Bai 2018 ² , Weichenthal 2017 ⁵
de Bont et al., 2019 ⁶	Dwarsdoorsnede n=2897 Barcelona	Overgewicht/obesitas; Gedefinieerd op basis van BMI en meer dan 1 z-score of 2 z-scores hoger dan gemiddeld (komt overeen met >25 en >30 bij volwassenen)	Kinderen 7-10 jaar uit Barcelona, afkomstig van 39 scholen	Op schoolplein, met DiSCmini (10-700 nm) gemeten PNC o.b.v. 2x 1 week meting, omgerekend naar jaargemiddelde op basis van concentratie op vast meetpunt . Mediane PNC op schoolplein: 22.157/cm ³	Individueel, inclusief SES, roken ouders, fysieke activiteit	RR 1,11 (0,96-1,29) - per IQR = 13.010/cm ³	-	-
Clifford et al., 2018 ⁷	Dwarsdoorsnede n=655 Brisbane, Australië, 2010-2012	Luchtweg-aandoeningen Longfunctie NO in uitademingslucht (FeNO) CRP in bloed	Kinderen 8-11 jaar uit Brisbane, afkomstig van 25 scholen	PNC, jaargemiddelde blootstelling berekend met LUR-model o.b.v. 1x 2 weken meting op schoolplein met CPC 3781 (>6 nm) en CPC 3787 (>5 nm). en continue metingen op vast meetpunt Jaargemiddelde blootstelling berekend op basis van blootstelling thuis en op school Gemiddelde PNC: 15.000/cm ³ IQR: 7.800/cm ³	Individueel, inclusief SES, passief roken (bepaald door meting cotinine in bloed)	In hele populatie: CRP: RR 1,17 (1,07-1,27) per 1000/cm ³ FeNO, luchtweg-aandoeningen en longfunctie: geen associatie	CRP: RR=1,19 (1,08-1,30) in hele populatie na correctie voor NO ₂ en PM2,5	In subgroep met atopie: RR 1,19 (1,08-1,31) voor CRP en 1,05 (1,01-1,11) voor FeNO per 1000/cm ³ Geen significante associaties met luchtwegaandoeningen en longfunctie



Studie	Type studie	Uitkomstmaat	Populatie	UFP-maat en blootstelling	Verstorende factoren waarvoor is gecorrigeerd (confounders)	Associatie met UFP	Associatie met UFP na correctie voor andere componenten van luchtverontreiniging (co-pollutants)	Opmerkingen
Corlin et al., 2018 ⁸	Cohort n=791 Boston Puerto Rican Health Study 3x gemeten tussen 2004 en 2015	Subklinische indicator voor HVZ/systemische inflammatie: hs-CRP-gehalte in bloed; bloeddruk	In Oost-Boston woonachtige Puerto Ricanen, leeftijd tussen 45-75 bij aanvang, die binnen 1000 m van automatisch meetpunt wonen waar UFP wordt gemeten	Op huisadres met LUR-gemodelleerde PNC, op basis van metingen op vast meetpunt en mobiele metingen op de weg met CPC3775 (4-3000 nm), in combinatie met meteorologie en verkeersintensiteit, waarbij op basis van uurgemiddelden de jaargemiddelde PN-concentratie is afgeleid in het jaar voorafgaand aan de meting. Gemiddelde PN-concentratie 23.000/cm ³ (range 8.100-32.000/cm ³) Daarnaast de 'personal inhalation rate' (PIR) op basis van lichamelijke activiteit, gemiddeld 13 miljard deeltjes/uur met een range van 3,7-54 miljard/uur	Individueel, inclusief roken, leefstijlfactoren, BMI, SES, chronische aandoeningen Deze groep heeft een laag inkomen en een lage SES, een hoge BMI (30+ gemiddeld) en een hoge prevalentie van chronische aandoeningen	6,8% (-0,3 tot 14,0%) toename in hs-CRP per 4.600/cm ³ toename in PNC Geen associatie met bloeddruk		R tussen PNC en PIR=0,37 Met PIR precies omgekeerde resultaten: wel associatie met bloeddruk, niet met hsCRP
Downward et al., 2018 ⁹	Cohort, 15 jaar follow-up (t/m 2010) n=33.831 Nederland	HVZ: Totale incidentie HVZ (n=4304) en CVA (n=1283); HVZ uitgesplitst naar coronaire hartziekten (n=2399), hartinfarct (n=797), hartfalen (n=369)	Volwassenen 50-70 jaar bij aanvang uit Amsterdam, Utrecht en Maastricht, zonder voorgaande HVZ-incidenten	PNC, op huisadres gemodelleerd met LUR-model, o.b.v. metingen met DiSCmini 10-300 nm Gemiddelde PNC: 11.000 /cm ³	Individueel, inclusief roken, BMI, leefstijlfactoren	HR 1,18 (1,03, 1,34) per 10.000/cm ³ voor totale incidentie HVZ Cor HD: 1,12 (0,94, 1,33) MI: 1,34 (1,00, 1,79) Hartfalen: 1,76 (1,17, 2,66) HR 1,11 (0,88, 1,41) per 10.000/cm ³ voor totale incidentie CVA	Met PM2,5: 1,28 (1.09,1.49) voor totale incidentie HVZ Met NO ₂ 1.28 (1.04, 1.59) Alleen voor totale incidentie blijft associatie significant	Effect blijft ook staan na correctie voor PM10, NO ₂ , roet (absorptie) R tussen PNC en NO ₂ : 0,80 R tussen PNC en PM2,5: 0,54
Goldberg et al., 2017 ¹⁰	Case-control n=681 cases, 596 controles	Kanker: Incidentie borstkanker tussen 2008 en 2011	Vrouwen 50-70 jaar uit Montreal die niet eerder kanker hadden gehad	PNC, geocodering van woonadres op de centroïde van postcode (woonblok); gemodelleerde concentratie (LUR-model) op basis van metingen op de weg in 2011/2012 met CPC 3007 (>10 nm) Gemiddelde PNC: 24.000/cm ³	Individueel inclusief roken, BMI, alcoholgebruik, SES, geven van borstvoeding, familiale borstkanker, gebruik anticonceptie	OR=1,02 (0,94-1,11) per IQR=3845/cm ³	-	Voor NO ₂ 1,08 (0,92-1,27)



Studie	Type studie	Uitkomstmaat	Populatie	UFP-maat en blootstelling	Verstorende factoren waarvoor is gecorrigeerd (confounders)	Associatie met UFP	Associatie met UFP na correctie voor andere componenten van luchtverontreiniging (co-pollutants)	Opmerkingen
Lane et al.,2015 ¹¹	Dwarsdoorsnede n=140 Somerville, MA, USA Community Freeway Health Study (CAFEH)	Subklinische indicator voor HVZ/systemische inflammatie: hs-CRP-gehalte en IL-6 in bloed	Volwassenen >40 jaar uit Somerville, MA die <50 m, tussen 50-500 m of >1000 m van snelweg wonen	Op huisadres met multivariaat model gemodelleerde jaargemiddelde PNC, op basis van mobiele metingen op 43 dagen 2-6 keer per dag in 2009 en 2010, jaargemiddelde afgeleid uit uurgemiddelden op basis van o.a. meteorologie en verkeersintensiteit Ook tijdgewogen PN-blootstelling o.b.v. informatie uit vragenlijst over tijdbesteding thuis, onderweg en op werk, geen metingen binnen Gemiddelde PNC: 27.000/cm ³ op <50 m, 26.000/cm ³ op 50-500 m en 18.000/cm ³ op >1000 m	Individueel, inclusief SES, roken, BMI	Voor ln(hs-CRP): β=1,26 (-0,02;2,75) Voor ln(IL6): β=0,65 (-0,26-3,52).	-	Artikel niet bruikbaar want geen inzicht in betekenis regressie-coëfficiënt; dit valt ook niet af te leiden. Wel kwalitatief dat ln(hsCRP) toeneemt met PNC
Lane et al.2016 ¹² (dubbelstudie, bevat ook de populatie uit Lane et al.,2015)	Dwarsdoorsnede n=408 Somerville, MA, USA en Zuid-Boston Community Freeway Health Study (CAFEH)	Subklinische indicator voor HVZ/systemische inflammatie: hs-CRP IL-6 TNFR2 fibrinogeen	Volwassenen >40 jaar uit Somerville en Zuid-Boston MA die <50 m, tussen 50-500 m of >1000 m van snelweg wonen.	Zie Lane 2015 Metingen ook in 2010/2011 in Oost-Boston Gemiddelde PNC: 23.000/cm ³	Individueel, inclusief SES, roken, BMI	Voor hs-CRP: 14,0 % (-4,6 tot 36,2%) per IQR=10.000/cm ³ Voor IL-6: 8,9% (-0,4; 10,9) Voor TNFR2: 5,1% (-0,4-10,9%) Voor fibrinogeen: -1,9% (-5,5-1,6%)	-	



Studie	Type studie	Uitkomstmaat	Populatie	UFP-maat en blootstelling	Verstorende factoren waarvoor is gecorrigeerd (confounders)	Associatie met UFP	Associatie met UFP na correctie voor andere componenten van luchtverontreiniging (co-pollutants)	Opmerkingen
Laurent et al., 2014 ¹³	Cohort/geboorteregistratie	Reproductieve effecten: Laag Geboortegewicht: <2500 g bij op tijd (>=37 weken) geboren baby's.	Alle pasgeborenen uit LA county	PM0,1 (alleen primair) op massabasis Berekend met chemisch transportmodel op 4x4 km resolutie. Geen metingen. Per trimester en voor gehele zwangerschap Geo-codering woonadres op centroïde 'taks-parcel' Gemiddelde PM0,1 concentratie: 1,1 µg/m ³	Individueel: leeftijd moeder, SES, pariteit (eerste, tweede, >tweede kind), medische aandoeningen moeder Geen roken en leefstijl	OR=1,027 (1,019-1,034) per IQR=0,43 µg/m ³ voor blootstelling tijdens hele zwangerschap voor elk trimester ook significant	-	OR voor NO ₂ is 1,008 (0,999-1,017), afstand tot weg <50 m en <100 m ook significant R tussen PM2,5 en PM0,1 primair tussen 0,4 en 0,6
Laurent et al., 2016a ¹⁴	Case-control	Reproductieve effecten: Laag Geboortegewicht: <2500 g bij op tijd (>=37 weken) geboren baby's.	Alle pasgeborenen uit de staat Californië (exclusief meerlingen en baby's met aangeboren afwijkingen)	PM0,1 (alleen primair) op massabasis met chemisch transportmodel op 4x 4 km en PNC met dispersiemodel (bijdrage wegverkeer) Geen metingen Per trimester v/d zwangerschap met chemisch transportmodel op 4x4 km resolutie Geo-codering woonadres op centroïde 'taks-parcel' NB slechts voor 54% kon het adres worden gehercodeerd, de rest viel buiten taks-parcel; 14,1% woonde precies op centroïde Gemiddelde PM0,1-concentratie: 1,7 µg/m ³ PNC (verkeersbijdrage): 5994 /cm ³	Individueel Leeftijd moeder, etniciteit, opleidingsniveau/SES medische aandoeningen Roken en BMI alleen vanaf 2007	In hele populatie: PNC OR=1,001 (0,989-1,014) per IQR=6.444/cm ³ In de subgroep (14,4%) met nauwkeurige blootstellings-schatting (moeders die precies op het centroïde van het 'taks-parcel' woonden): OR=1,031 (1,006-1,056)	-	Met PM0,1 (ipv PNC) is OR=0,996 (0,981-1,011) per IQR=1,4 µg/m ³ (geen sensitiviteits-analyse in subgroep 14,4% voor PM0,1) Hoge R tussen PNC en NOx wegverkeer (tussen 0,8 en 1)



Studie	Type studie	Uitkomstmaat	Populatie	UFP-maat en blootstelling	Verstorende factoren waarvoor is gecorrigeerd (confounders)	Associatie met UFP	Associatie met UFP na correctie voor andere componenten van luchtverontreiniging (co-pollutants)	Opmerkingen
Laurent et al., 2016b ¹⁵	Case-control Per case (n=442.314) 2 random controles uit totale aantal geboortes 2001-2008 (n=4,4 miljoen)	Reproductieve effecten: Vroeggeboorte (<37 weken)	Alle geboortes 2001-2008 in Californië, exclusief baby's met geboorte-afwijkingen	PM0,1 (alleen primair) op massabasis met chemisch transportmodel op 4x4 km en PNC: met dispersiemodel (bijdrage wegverkeer). Geo-codering woonadres op centroïde 'taks-parcel' R=0,75 voor berekende PNC bijdrage wegverkeer en PNC gemeten op 4 meetstations met CPC3785 (>6 nm) Zie Laurent 2016a	Individueel Leeftijd moeder, etniciteit, opleidings-niveau/SES medische aandoeningen Roken en BMI alleen vanaf 2007	In hele populatie: PNC OR=0,994 (0,988-1,000) per IQR=6.480/cm ³ In subgroep waarvoor een 'taks parcel' kon worden toegekend (54%): OR=1,028 (1,021-1,036)	-	Met PM0,1 (ipv PNC) is OR=1,021(1,015-1,028) per IQR=1,4 µg/m ³ In deze studie geen schatting voor subgroep die precies op centroïde woont
Lavigne et al., 2019 ¹⁶	Cohort n=160.641 Gegevens uit geboorte-registratie 2006-2012 gekoppeld aan astma-cohort-database 2006-2015	Respiratoir: Ontwikkelen van astma bij kinderen (incidentie)	Kinderen < 6 jaar met diagnose astma uit Toronto, Canada (n=27.062 met astma, 133.579 zonder)	PNC, op postcode (woonblok) met LUR-gemodelleerd o.b.v. metingen met CPC 3007 (10-1000 nm) Blootstelling moeder: per week en maand van zwangerschap gemodelleerd Blootstelling kind: per maand gemodelleerd vanaf geboorte Gemiddelde PNC: 28.910 /cm ³ tijdens zwangerschap, 27.504 /cm ³ gedurende leven kind	Individueel: geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur (weken), geboorteseizoen, gestational age, geslacht, borstvoeding, leeftijd moeder, rookgedrag moeder, astma bij moeder SES op buurniveau	HR 1,09 (1,06-1,12) per IQR= 10.770 / cm ³ met PNC met blootstelling 2 ^e trimester zwangerschap Hele zwangerschap: HR=1,03 (0,99-1,07) Blootstelling kind: HR=1,03 (1,00-1,06)	Met PM2,5: 2 ^e trimester: 1,07 (1,04-1,10) Hele zwangerschap: 1,01 (0,99-1,04) Blootstelling kind: 1,01 (0,97-1,04)	Effect met 2 ^e trimester blootstelling blijft ook staan na correctie voor NO ₂ +PM2,5 Na correctie alleen voor NO ₂ verdwijnt significantie (net) PNC-PM2,5 R=0,04, PNC-NO ₂ R=0,01
Lavigne et al. 2019 ¹⁷	Cohort / geboorte-registratie n=158.743 geboortes tussen 2006-2012	Reproductieve effecten: Aangeboren hartafwijking: totaal van alle afwijkingen; ventrikel septum defect, atrium septum defect	Kinderen <1 jaar uit Toronto, Canada (n=1468 met aangeboren hartafwijking, n=157275 zonder)	PNC, op postcode (woonblok) met LUR-gemodelleerd o.b.v. metingen met CPC 3007 (10-1000 nm) Per week en per maand van zwangerschap gemodelleerd	Individueel, inclusief roken, SES, alcoholgebruik. BMI, co-morbiditeit	OR 1,09 (1,01-1,18) per IQR =10.864/ cm ³ voor associatie met ventrikel-septumdefecten Geen significante associatie met overall en atrium-septumdefecten	Na correctie voor PM2,5: 1,18 (0,89-1,55) Na correctie voor PM2,5, NO ₂ en O ₃ : OR 1,13 (1,03-1,33)	R tussen PNC en PM2,5: 0,06 PNC en NO ₂ : 0,01 PNC en O ₃ : -0,11



Studie	Type studie	Uitkomstmaat	Populatie	UFP-maat en blootstelling	Verstorende factoren waarvoor is gecorrigeerd (confounders)	Associatie met UFP	Associatie met UFP na correctie voor andere componenten van luchtverontreiniging (co-pollutants)	Opmerkingen
Lavigne et al., 2020 ¹⁸	Cohort	Kanker:	Kinderen <14 jaar uit Toronto die tussen 1998 en 2017 in de kanker-registratie zijn opgenomen (n=1066)	PNC, op postcode (woonblok) met LUR-gemodelleerde concentratie o.b.v. metingen met CPC 3007 (10-1000 nm)	Individueel: geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur (weken), geboorteseizoen, gestational age, geslacht, borstvoeding, leeftijd moeder, rookgedrag moeder (vanaf 2006)	Incidentie kanker totaal: HR 1,10 (1,01-1,20) per 10.000/cm ³ voor kinderen <6 jaar met blootstelling 1 ^e trimester	Na correctie voor PM _{2,5} : HR 1,104 (1,036-1,177)	Zie Lavigne 2019 voor R PNC met NO ₂ en PM _{2,5} R<0,3 tussen PNC en benzeen Effect voor totale kankerincidentie <6 jaar blijft ook staan na correctie voor NO ₂
	Alle kinderen (n=653.702) geboren tussen 1998-2017	Incidentie kanker bij kinderen <14 jaar : totale incidentie en van 13 subtypen	Kinderen <14 jaar uit Toronto die tussen 1998 en 2017 in de kanker-registratie zijn opgenomen (n=1066)	Blootstelling moeder: per trimester van zwangerschap gemodelleerd Blootstelling kind: per maand gemodelleerd vanaf geboorte Gemiddelde PNC: 28.933/cm ³ tijdens zwangerschap, 27.475 /cm ³ gedurende leven kind	SES op buurtniveau	Geen significante associatie met blootstelling kind, idem voor subtypen zowel blootstelling moeder als kind		
Li et al., 2017 ¹⁹	Dwarsdoorsnede	Prevalentie (zelfgerapporteerd, uit vragenlijst) van hersenbloeding+IHD n=79, diabetes n=73, hoge bloeddruk n=193	Volwassenen >50 jaar uit Boston en omgeving uit 3 (gepaarde) gebieden <500 m en >1000 m van een snelweg	Op huisadres op basis van activiteitenpatroon gemodelleerde jaargemiddelde PNC, op basis van mobiele metingen op de weg, metingen PNC in periode 2009-2012 met CPC 3775 (>4 nm) Gemiddelde PNC: 21000/cm ³ Range: 9.000-31.000/cm ³	Individueel, inclusief SES, roken, leefstijlfactoren, BMI	Hersenbloeding en IHD: OR 1,35 (0,81-2,22) Hypertensie: 1,14 (0,81-1,62) Diabetes: 0,71 (0,46-1,10) Niet benoemd voor welke PNC toename	-	Artikel niet bruikbaar want geen inzicht in wat de OR betekent en wat de PNC is <500 m en >1500 m



Studie	Type studie	Uitkomstmaat	Populatie	UFP-maat en blootstelling	Verstorende factoren waarvoor is gecorrigeerd (confounders)	Associatie met UFP	Associatie met UFP na correctie voor andere componenten van luchtverontreiniging (co-pollutants)	Opmerkingen
Ostro et al., 2015 ²⁰	Cohort n=101.884 2001-2012 California Teachers Study	Sterfte: - totaal - HVZ - ischemisch - pulmonair	Vrouwen >45 jaar bij aanvang afkomstig uit dichtbevolkte gebieden in Californië	PM0,1 (alleen primair) op massabasis Berekend met chemisch transportmodel op 4x4 km resolutie. PNC is niet gebruikt omdat nucleatie ontbrak in model. Geen metingen. Geocodering woonadres op centroïde 'taks-parcel' = woonblok Gemiddelde PM0,1 concentratie: 1,3 µg/m ³	Individueel, inclusief roken, leefstijlfactoren, BMI, medische en familiale aandoeningen	HR 1,10 (1,02-1,18) per IQR=0,97 µg/m ³ voor sterfte aan IHD 1,03 (0,97-1,08) voor sterfte aan HVZ, 1,01 (0,93-1,10) pulmonaire sterfte HR 1,01 (0,98-1,05) voor totale sterfte	-	PM2,5-concentratie was 17,9 µg/m ³ Geen correlatie tussen PM0,1 en PM2,5 gerapporteerd
Pilz et al., 2018 ²¹	Dwarsdoorsnede n=2279 KORA studie	Subklinische indicator voor HVZ/ systematische inflammatie: hs-CRP-gehalte in bloed	Volwassenen van gemiddeld 60 jaar uit Augsburg, Zuid-Duitsland	PNC, op huisadres met LUR-gemodelleerde jaargemiddelde concentratie o.b.v. metingen 3x2 weken tussen maart 2014 en april 2015, op 20 locaties (regionale achtergrond, stadsachtergrond, straat). PNC gemeten met Grimm >7 nm op 19 locaties, en op 1 locatie deeltjesgrootteverdeling tussen 10-420 nm met SMPS Nanoparticle Sizer TSI 3910 Gemiddelde PNC: 7.200/cm ³ Range: 3200-15000/cm ³	Individueel, inclusief roken, BMI, leefstijlfactoren, SES, chronische aandoeningen, lipidenprofiel	3,63% (-0,86 tot 8,33) per 2.000/cm ³ toename in PNC	Na correctie voor PM10 6,31% (0,42-12,53) per 2000/cm ³	R tussen PNC en PM2,5 was 0,65, tussen PNC en PM10 0,90, tussen PNC en roet (zwarting PM2,5 filter) 0,77, tussen UFP en NO _x 0,90



Studie	Type studie	Uitkomstmaat	Populatie	UFP-maat en blootstelling	Verstorende factoren waarvoor is gecorrigeerd (confounders)	Associatie met UFP	Associatie met UFP na correctie voor andere componenten van luchtverontreiniging (co-pollutants)	Opmerkingen
Sunyer et al., 2015 ²²	Cohort n=2715 1 jaar gevolgd (2012-2013), 4x gemeten	CZS: Herhaalde testen van werkgeheugen: - Superieur werkgeheugen Gebrek aan concentratie	Kinderen 7-10 jaar uit Barcelona, afkomstig van 39 scholen:	PNC met DiSCmini 10-700 nm 2x 1 week meting op schoolplein en in klaslokaal. Mediane PNC: 22.157/cm ³ buiten, 14.407/cm ³ binnen. Scholen zijn geselecteerd op basis van verkeersbelasting (19 scholen in de nabijheid van drukke wegen en 20 scholen in rustige omgeving) Gemiddelde PNC op verkeersbelaste scholen: 28.043/cm ³ ; op niet-verkeersbelaste scholen: 18.043/cm ³	Individueel, inclusief SES, roken, details over geboortegewicht, borstvoeding	Verbetering na 12 maanden: werkgeheugen -4,9% (-10; 0,22) Superieur werkgeheugen: -5,0% (-9,1; -0,96) Gebrek aan concentratie: 3,9% (0,31 ;7,6) per IQR=6.110/cm ³ Gemiddeld verbeterde het werkgeheugen met 19%, superieure werkgeheugen met 15% en 'afgeleid zijn' concentratie nam af met 19%.	-	R tussen UFP buiten en binnen: 0,65 R tussen UFP en NO ₂ : 0,51 R tussen UFP en ECC: 0,62 Effect blijft staan na correctie voor geluid (in klaslokaal) Ook bij baseline significante verschillen
Viehmann et al., 2015 ²³	Cohort n=3275 Baseline: tussen 2000 en 2003 Follow-up: tussen 2006-2008 Heinz Nixdorf Recall studie	Subklinische indicator voor HVZ/ systematische inflammatie: Hs-CRP, fibrinogeen, aantal witte bloedcellen, aantal bloedplaatjes	Volwassenen, 45-74 jaar bij aanvang studie, afkomstig uit Ruhrgebied, Duitsland	PNC; jaargemiddelde concentratie op huisadres geschat o.b.v. dispersiemodel op 1x1 km resolutie Gemiddelde PNC: 8,8x10 ⁴ /cm ³ (tijdens baseline) 7,7x10 ⁴ /cm ³ (tijdens follow-up)	Individueel, inclusief SES, roken, BMI, fysieke activiteit, alcoholgebruik, korte termijn luchtkwaliteit (tijdens 3 dagen voorafgaand aan bloedafname)	hs-CRP: 3,8% (-0,6 tot 8,9%) per IQR=2,7x10 ⁴ /cm ³ Fibrinogeen: 1,0% (0,0 tot 2,0%) Aantal witte bloedcellen: 1,0% (-0,1 tot 2,1%_) Aantal bloedplaatjes: 0,6% (-0,4 tot 1,7%)	In artikel gerapporteerde PNC wijken af van de ranges gerapporteerd in andere studies inclusief in Duitsland uitgevoerde studies	PM10 en PM2.5 is ook gemodelleerd, maar hier is niet voor gecorrigeerd en de correlatie is niet gerapporteerd.



Studie	Type studie	Uitkomstmaat	Populatie	UFP-maat en blootstelling	Verstorende factoren waarvoor is gecorrigeerd (confounders)	Associatie met UFP	Associatie met UFP na correctie voor andere componenten van luchtverontreiniging (co-pollutants)	Opmerkingen
Weichen-thal et al., 2017 ⁵	Cohort n=1,1 miljoen 1996-2012	Respiratoir / longkanker; Incidentie van: COPD, astma, longkanker (voor longkanker: incidentie vanaf 2001)	Volwassenen 30-100 jaar bij aanvang uit Toronto, Canada, zonder deze aandoeningen bij aanvang	PNC, op huisadres gemodelleerd met LUR-model o.b.v. metingen op de weg in 2014 (2x 1 week in zomer en winter, op weekdays, van 7-10 en 15-18 uur), met CPC 3007 (10-1000 nm). In LUR-model o.a. afstand tot weg, vliegveld, haven zoals beschreven in Weichenenthal 2016 ³ Gemiddelde PNC: 28.473/cm ³	Op buurtniveau voor SES, indirecte correctie voor roken en BMI, individueel voor leeftijd, geslacht en co-morbiditeit	COPD: HR 1,06 (1,04-1,08) Astma: HR 1,00 (1,00-1,01) Longkanker: HR 1,00 (0,97-1,04) Per IQR = 10.097/ cm ³	Met PM2,5: COPD: 1,07 (1,05-1,09) Astma: 1,01 (1,00-1,02) Longkanker 1,00 (0,97-1,04)	COPD-effect verdwijnt na correctie met NO ₂ : HR=1,01 (0,98-1,03) R tussen UFP-PM2,5 is -0,26; tussen UFP en NO ₂ 0,22
Weichen-thal et al., 2017 ²⁴	Case-control 1240 cases, 1246 controles	Kanker: Incidentie prostaatkanker tussen 2005-2009	Mannen <76 jaar gediagnosticeerd tussen 2005-2009 en controles uit Montreal, Canada	PNC, geo-codering van woonadres (in voorgaand jaar en in 1996) op de centroïde van postcode (woonblok); gemodelleerd met LUR-model op basis van metingen op de weg met CPC 3007 (>10 nm) in 2011-2012 volgens methode beschreven in Weichenenthal 2016 ³ Gemiddelde PNC: 24.000/cm ³	Individueel, inclusief roken, leefstijl, BMI, SES	Met blootstelling in 1996: OR 1,10 (1,01-1,19) per IQR=4100/ cm ³ Met blootstelling in voorgaand jaar: OR 1,04 (0,97-1,11)	Blijft staan (gevoeligheidsanalyses uitgevoerd met correctie voor NO ₂) Geen gegevens over PM2,5	-
Weichen-thal et al., 2020 ²⁵	Cohort Follow-up 2001-2016 n=1,9 miljoen	Kanker: Incidentie hersentumor (n=1400)	Volwassenen <90 jaar bij aanvang uit Toronto en Montreal	PNC op huisadres (ook in het verleden) gehercodeerd op centroïde van PC6 ≈ woonblokniveau, blootstelling met LUR-model op basis van metingen in 2010-2012 met CPC 3007 (>10 nm) Gemiddelde PNC: 24.000/cm ³	Indirect (op buurt-niveau) voor SES met indirecte methode voor roken, BMI, individueel voor leeftijd, geslacht, etniciteit, huwelijks staat.	HR 1,099 (1,034-1,170) per 10.000/ cm ³	Na correctie voor PM2,5: HR 1,104 (1,036-1,177)	R tussen PNC en NO ₂ : 0,20 R tussen PNC en PM2,5: 0,14



Studie	Type studie	Uitkomstmaat	Populatie	UFP-maat en blootstelling	Verstorende factoren waarvoor is gecorrigeerd (confounders)	Associatie met UFP	Associatie met UFP na correctie voor andere componenten van luchtverontreiniging (co-pollutants)	Opmerkingen
Wing et al., 2020 ²⁶	Cohort/ Geboorte-registratie n=174.186 geboortes in de periode 2008-2016	Reproductieve effecten; Vroeggeboorte (<37 weken) n=15134 (8,7%)	Alle moeders die tijdens de zwangerschap binnen <15 km van LA International Airport (LAX) woonden	PNC afkomstig van vliegverkeer, met dispersiemodel op huisadres gemodelleerd. PNC bijdrage is per maand berekend Gemodelleerde bijdrage vliegverkeer geijkt aan metingen met CPC 3007 (10 nm-1000 nm). Gemiddelde bijdrage vliegverkeer aan PNC: 12.000/cm ³ Range: 2.500 – 120.000/cm ³	Individueel Leeftijd moeder, etniciteit, opleidingsniveau/SES roken tijdens de zwangerschap	OR 1,04 (1,02-1,06) per IQR=9200/cm ³ Hoogste kwartiel t.o.v. laagste: OR=1,14 (1,08-1,20) Dosis-respons-relatie	Gecorrigeerd voor geluid >65 dB(A) en NO2 (LUR) op huisadres: Hoogste kwartiel t.o.v. laagste: OR 1.10 (1.01, 1.19)	Gemiddelde PNC-bijdrage vliegverkeer 12.000/cm ³ , range 2.500-120.000/cm ³) R tussen PNC bijdrage vliegverkeer en NO ₂ : -0,18
Zhang et al., 2021 ²⁷	Longitudinaal 2 of 3 herhaalde metingen bij deelnemers KORA-cohort tussen 1999 en 2014 n=3297 met 6008 observaties	Diabetes: Biomarkers voor insulinegevoeligheid. (verandering in de tijd) Metingen in bloed van: HOMA-IR (marker voor insuline resistentie), HOMA-B (marker voor insuline productie), glucose en insuline (alleen bij >54 jaar).	Volwassenen uit Augsburg, Zuid-Duitsland, 25-74 jaar bij aanvang studie, gemiddelde leeftijd 60 jaar.	PNC op huisadres gemodelleerd met LUR-model, op basis van 3x2 weken metingen in 2014/2015 (regionale achtergrond-, stadsachtergrond-, straatlocaties) met Grimm >7 nm op 19 locaties, en op 1 locatie deeltjesgrootteverdeling tussen 10-420 nm met SMPS Nanoparticle Sizer TSI 3910 Gemiddelde PNC: 7.200/cm ³ Range: 3.200-15.700/cm ³	Individueel, inclusief roken, BMI, leefstijlfactoren, SES, chronische aandoeningen, lipidenprofiel. Sensitiviteitsanalyse; met correctie voor verkeerslawaa en groen in de omgeving.	HOMA-IR: 0,7 (-1,0;-2,4) per IQR=2000/cm ³ toename in PNC HOMA-B: 0,8 (-0,8-2,4) per IQR Mediane HOMA-IR conc= 2,1 mg/l HOMA-B= 100 mg/l Geen associatie met glucose en insuline	Non-lineaire associatie tussen PNC en delta (HOMA-IR), bij hogere concentraties geen verband. Bij analyse <12.700/cm ³ wel een significant verband Met alle andere pollutants wel significante associaties	

Afkortingen: BMI: body mass index, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, Cor HD: coronaire hartziekten, CPC: Condensation Particle Counter, CRP: C-reactive protein, CVA: cerebrovasculair accident, FeNO: stikstofmonoxide in uitademingslucht, HR: hazard ratio, HsCRP: high sensitive CRP, HVZ: hart- en vaatziekten, HOMA-B: homeostatic model assessment for β -cel activity, HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance, IHD: ischemic heart disease, IL-6: interleukine 6, IQR: Inter Quartile Range ln: natuurlijke logaritme, LDSA: Lung Deposited Surface Area, MI: myocardinfarct, OR: Odds Ratio, PIR: personal inhalation rate, PN: particle number, PNC: particle number concentration, R: correlatiecoëfficiënt, RR: relative risk, SES: sociaaleconomische status, SMPS: Scanning Mobility Particle Sizer, TNFR2: tumor necrosis factor receptor 2, UFP: ultrafine particles.



literatuur



- ¹ EPA. U.S. Environmental Protection Agency. *Preamble To The Integrated Science Assessments (ISA)*. Washington, DC., 2015; EPA/600/R-15/067, 2015.
- ² EPA US. U.S. Environmental Protection Agency. *Integrated Science Assessment (ISA) for Particulate Matter* Washington, DC, 2019; EPA/600/R-19/188.
- ³ Ohlwein S, Kappeler R, Kutlar Joss M, Kunzli N, Hoffmann B. *Health effects of ultrafine particles: a systematic literature review update of epidemiological evidence*. Int J Public Health 2019; 64(4): 547-559.
- ⁴ Health Effects Institute. *Understanding the health effects of ambient ultrafine particles*. Boston, 2013.
- ⁵ Magalhaes S, Baumgartner J, Weichenthal S. *Impacts of exposure to black carbon, elemental carbon, and ultrafine particles from indoor and outdoor sources on blood pressure in adults: A review of epidemiological evidence*. Environ Res 2018; 161: 345-353.
- ⁶ Samoli E, Rodopoulou S, Schneider A, Morawska L, Stafoggia M, Renzi M, et al. *Meta-analysis on short-term exposure to ambient ultrafine particles and respiratory morbidity*. Eur Respir Rev 2020; 29(158): 200116.
- ⁷ da Costa EOJR, Base LH, de Abreu LC, Filho CF, Ferreira C, Morawska L. *Ultrafine particles and children's health: Literature review*. Paediatr Respir Rev 2019; 32: 73-81.
- ⁸ Stone V, Miller MR, Clift MJD, Elder A, Mills NL, Moller P, et al. *Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge*. Environ Health Perspect 2017; 125(10): 106002.
- ⁹ Kim S, Jaques PA, Chang M, Froines JR, Sioutas C. *Versatile aerosol concentration enrichment system (VACES) for simultaneous in vivo and in vitro evaluation of toxic effects of ultrafine, fine and coarse ambient particles Part I: Development and laboratory characterization*. Journal of Aerosol Science 2001; 32(11): 1281-1297.
- ¹⁰ Brugge D, Fuller H. *Ambient combustion ultrafine particles and health*. New York: 2021.
- ¹¹ Upadhyay S, Stoeger T, Harder V, Thomas RF, Schladweiler MC, Semmler-Behnke M, et al. *Exposure to ultrafine carbon particles at levels below detectable pulmonary inflammation affects cardiovascular performance in spontaneously hypertensive rats*. Particle and Fibre Toxicology 2008; 5: 19.
- ¹² Araujo JA, Barajas B, Kleinman M, Wang X, Bennett BJ, Gong KW, et al. *Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress*. Circulation Research 2008; 102(5): 589-596.
- ¹³ Aztatzi-Aguilar OG, Uribe-Ramírez M, Arias-Montaña JA, Barbier O, De Vizcaya-Ruiz A. *Acute and subchronic exposure to air particulate matter induces expression of angiotensin and bradykinin-related genes in the lungs and heart: Angiotensin-II type-I receptor as a molecular target of particulate matter exposure*. Particle and Fibre Toxicology 2015; 12(1): 17.



- ¹⁴ Calderon-Garciduenas L, Gonzalez-Maciel A, Mukherjee PS, Reynoso-Robles R, Perez-Guille B, Gayosso-Chavez C, et al. *Combustion- and friction-derived magnetic air pollution nanoparticles in human hearts*. Environ Res 2019; 176: 108567.
- ¹⁵ Heusinkveld HJ, Wahle T, Campbell A, Westerink RHS, Tran L, Johnston H, et al. *Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles*. Neurotoxicology 2016; 56: 94-106.
- ¹⁶ Underwood E. *The polluted brain*. Science 2017; 355(6323): 342-345.
- ¹⁷ Calderon-Garciduenas L, Gonzalez-Maciel A, Reynoso-Robles R, Kulesza RJ, Mukherjee PS, Torres-Jardon R, et al. *Alzheimer's disease and alpha-synuclein pathology in the olfactory bulbs of infants, children, teens and adults <=40 years in Metropolitan Mexico City. APOE4 carriers at higher risk of suicide accelerate their olfactory bulb pathology*. Environ Res 2018; 166: 348-362.
- ¹⁸ Bongaerts E, Nawrot TS, Van Pee T, Ameloot M, Bove H. *Translocation of (ultra)fine particles and nanoparticles across the placenta; a systematic review on the evidence of in vitro, ex vivo, and in vivo studies*. Part Fibre Toxicol 2020; 17(1): 56.
- ¹⁹ Raia-Barjat T, Prieux C, Leclerc L, Sarry G, Grimal L, Chauleur C, Pourchez J, Forest V. *Elemental fingerprint of human amniotic fluids and relationship with potential sources of maternal exposure*. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 2020; 60: 126477.
- ²⁰ Bove H, Bongaerts E, Slenders E, Bijmens EM, Saenen ND, Gyselaers W, et al. *Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta*. Nat Commun 2019; 10(1): 3866.
- ²¹ Li C, Li X, Suzuki AK, Zhang Y, Fujitani Y, Nagaoka K, et al. *Effects of exposure to nanoparticle-rich diesel exhaust on pregnancy in rats*. Journal of Reproduction and Development 2013; 59(2): 145-150.
- ²² Morales-Rubio RA, Alvarado-Cruz I, Manzano-León N, Andrade-Oliva MDLA, Uribe-Ramirez M, Quintanilla-Vega B, et al. *In utero exposure to ultrafine particles promotes placental stress-induced programming of renin-angiotensin system-related elements in the offspring results in altered blood pressure in adult mice*. Particle and Fibre Toxicology 2019; 16(1): 7.
- ²³ IARC. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Outdoor air pollution* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016.
- ²⁴ Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, Fritz JM, Portier CJ, Rusyn I, et al. *Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis*. Environ Health Perspect 2016; 124(6): 713-721.
- ²⁵ EPA. U.S. Environmental Protection Agency. *Integrated Science Assessment (ISA) for Particulate Matter* Washington, DC, 2019; EPA/600/R-19/188.



- ²⁶ Janssen NAH. RIVM. *Onderzoek naar de gezondheidseffecten van kortdurende blootstelling aan ultrafijnstof rond Schiphol*. Bilthoven, 2019; 2019-0084.
- ²⁷ Lammers A, Janssen NAH, Boere AJF, Berger M, Longo C, Vijverberg SJH, et al. *Effects of short-term exposures to ultrafine particles near an airport in healthy subjects*. Environ Int 2020; 141: 105779.
- ²⁸ Voogt M. RIVM. *Metingen en berekeningen van ultrafijnstof van vliegverkeer rond Schiphol*. Bilthoven, 2019; 2019-0074.
- ²⁹ van Nunen E, Hoek G, Tsai MY, Probst-Hensch N, Imboden M, Jeong A, et al. *Short-term personal and outdoor exposure to ultrafine and fine particulate air pollution in association with blood pressure and lung function in healthy adults*. Environ Res 2020; 194: 110579.
- ³⁰ Mehta AJ, Kubzansky LD, Coull BA, Kloog I, Koutrakis P, Sparrow D, et al. *Associations between air pollution and perceived stress: The Veterans Administration Normative Aging Study -No section*. Environmental Health: A Global Access Science Source 2015; 14(1): 10.
- ³¹ Wang Y, Eliot MN, Koutrakis P, Gryparis A, Schwartz JD, Coull BA, et al. *Ambient air pollution and depressive symptoms in older adults: results from the MOBILIZE Boston study*. Environ Health Perspect 2014; 122(6): 553-558.
- ³² Clifford S, Mazaheri M, Salimi F, Ezz WN, Yeganeh B, Low-Choy S, et al. *Effects of exposure to ambient ultrafine particles on respiratory health and systemic inflammation in children*. Environ Int 2018; 114: 167-180.
- ³³ Weichenthal S, Bai L, Hatzopoulou M, Van Ryswyk K, Kwong JC, Jerrett M, et al. *Long-term exposure to ambient ultrafine particles and respiratory disease incidence in Toronto, Canada: a cohort study*. Environ Health 2017; 16(1): 64.
- ³⁴ Weichenthal S, Van Ryswyk K, Goldstein A, Shekarizfard M, Hatzopoulou M. *Characterizing the spatial distribution of ambient ultrafine particles in Toronto, Canada: A land use regression model*. Environ Pollut 2016; 208(Pt A): 241-248.
- ³⁵ Lavigne E, Donelle J, Hatzopoulou M, Van Ryswyk K, van Donkelaar A, Martin RV, et al. *Spatiotemporal Variations in Ambient Ultrafine Particles and the Incidence of Childhood Asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199(12): 1487-1495.
- ³⁶ Ostro B, Hu J, Goldberg D, Reynolds P, Hertz A, Bernstein L, et al. *Associations of mortality with long-term exposures to fine and ultrafine particles, species and sources: results from the California Teachers Study Cohort*. Environ Health Perspect 2015; 123(6): 549-556.
- ³⁷ Aguilera I, Dratva J, Caviezel S, Burdet L, de Groot E, Ducret-Stich RE, et al. *Particulate Matter and Subclinical Atherosclerosis: Associations between Different Particle Sizes and Sources with Carotid Intima-Media Thickness in the SAPALDIA Study*. Environ Health Perspect 2016; 124(11): 1700-1706.



- ³⁸ Diener HC, Nitschmann S. *Intima-media thickness of the carotid artery as a cardiovascular predictor: Progression Intima-Media Thickness (PROG-IMT)*. Internist 2013; 54(4): 505-506.
- ³⁹ Corlin L, Woodin M, Hart JE, Simon MC, Gute DM, Stowell J, et al. *Longitudinal associations of long-term exposure to ultrafine particles with blood pressure and systemic inflammation in Puerto Rican adults*. Environ Health 2018; 17(1): 33.
- ⁴⁰ Lane KJ, Levy JI, Scammell MK, Peters JL, Patton AP, Reisner E, et al. *Association of modeled long-term personal exposure to ultrafine particles with inflammatory and coagulation biomarkers*. Environ Int 2016; 92-93: 173-182.
- ⁴¹ Pilz V, Wolf K, Breitner S, Ruckerl R, Koenig W, Rathmann W, et al. *C-reactive protein (CRP) and long-term air pollution with a focus on ultrafine particles*. Int J Hyg Environ Health 2018; 221(3): 510-518.
- ⁴² Viehmann A, Hertel S, Fuks K, Eisele L, Moebus S, Mohlenkamp S, et al. *Long-term residential exposure to urban air pollution, and repeated measures of systemic blood markers of inflammation and coagulation*. Occup Environ Med 2015; 72(9): 656-663.
- ⁴³ Denegri A, Boriani G. *High sensitivity c-reactive protein (HsCRP) and its implications in cardiovascular outcomes*. Current Pharmaceutical Design 2021; 27(2): 263-275.
- ⁴⁴ Fonseca FA, Izar MC. *High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities*. Clinics 2016; 71(4): 235-242.
- ⁴⁵ Bai L, Chen H, Hatzopoulou M, Jerrett M, Kwong JC, Burnett RT, et al. *Exposure to Ambient Ultrafine Particles and Nitrogen Dioxide and Incident Hypertension and Diabetes*. Epidemiology 2018; 29(3): 323-332.
- ⁴⁶ Bai L, Weichenthal S, Kwong JC, Burnett RT, Hatzopoulou M, Jerrett M, et al. *Associations of Long-Term Exposure to Ultrafine Particles and Nitrogen Dioxide With Increased Incidence of Congestive Heart Failure and Acute Myocardial Infarction*. Am J Epidemiol 2019; 188(1): 151-159.
- ⁴⁷ Downward GS, van Nunen E, Kerckhoffs J, Vineis P, Brunekreef B, Boer JMA, et al. *Long-Term Exposure to Ultrafine Particles and Incidence of Cardiovascular and Cerebrovascular Disease in a Prospective Study of a Dutch Cohort*. Environ Health Perspect 2018; 126(12): 127007.
- ⁴⁸ Lavigne E, Lima I, Hatzopoulou M, Van Ryswyk K, Decou ML, Luo W, et al. *Spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and risk of congenital heart defects*. Environ Int 2019; 130: 104953.
- ⁴⁹ Laurent O, Hu J, Li L, Cockburn M, Escobedo L, Kleeman MJ, et al. *Sources and contents of air pollution affecting term low birth weight in Los Angeles County, California, 2001-2008*. Environ Res 2014; 134: 488-495.
- ⁵⁰ Laurent O, Hu J, Li L, Kleeman MJ, Bartell SM, Cockburn M, et al. *Low birth weight and air pollution in California: Which sources and components drive the risk?* Environ Int 2016; 92-93: 471-477.



- ⁵¹ Laurent O, Hu J, Li L, Kleeman MJ, Bartell SM, Cockburn M, et al. *A Statewide Nested Case-Control Study of Preterm Birth and Air Pollution by Source and Composition: California, 2001-2008*. Environ Health Perspect 2016; 124(9): 1479-1486.
- ⁵² Wing SE, Larson TV, Hudda N, Boonyarattaphan S, Fruin S, Ritz B. *Preterm Birth among Infants Exposed to in Utero Ultrafine Particles from Aircraft Emissions*. Environ Health Perspect 2020; 128(4): 47002.
- ⁵³ Hu J, Zhang H, Chen SH, Wiedinmyer C, Vandenberghe F, Ying Q, et al. *Predicting primary PM_{2.5} and PM_{0.1} trace composition for epidemiological studies in California*. Environ Sci Technol 2014; 48(9): 4971-4979.
- ⁵⁴ Sunyer J, Esnaola M, Alvarez-Pedrerol M, Forns J, Rivas I, Lopez-Vicente M, et al. *Association between traffic-related air pollution in schools and cognitive development in primary school children: a prospective cohort study*. PLoS Med 2015; 12(3): e1001792.
- ⁵⁵ Zhang S, Mwiberi S, Pickford R, Breitner S, Huth C, Koenig W, et al. *Longitudinal associations between ambient air pollution and insulin sensitivity: results from the KORA cohort study*. The Lancet Planetary Health 2021; 5(1): e39-e49.
- ⁵⁶ de Bont J, Casas M, Barrera-Gomez J, Cirach M, Rivas I, Valvi D, et al. *Ambient air pollution and overweight and obesity in school-aged children in Barcelona, Spain*. Environ Int 2019; 125: 58-64.
- ⁵⁷ Goldberg MS, Labreche F, Weichenthal S, Lavigne E, Valois MF, Hatzopoulou M, et al. *The association between the incidence of postmenopausal breast cancer and concentrations at street-level of nitrogen dioxide and ultrafine particles*. Environ Res 2017; 158: 7-15.
- ⁵⁸ Weichenthal S, Lavigne E, Valois MF, Hatzopoulou M, Van Ryswyk K, Shekarrizfard M, et al. *Spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and the risk of incident prostate cancer: A case-control study*. Environ Res 2017; 156: 374-380.
- ⁵⁹ Weichenthal S, Olaniyan T, Christidis T, Lavigne E, Hatzopoulou M, Van Ryswyk K, et al. *Within-city Spatial Variations in Ambient Ultrafine Particle Concentrations and Incident Brain Tumors in Adults*. Epidemiology 2020; 31(2): 177-183.
- ⁶⁰ Lavigne E, Lima I, Hatzopoulou M, Van Ryswyk K, van Donkelaar A, Martin RV, et al. *Ambient ultrafine particle concentrations and incidence of childhood cancers*. Environ Int 2020; 145: 106135.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Gezondheidseffecten ultrafijnstof.
Achtergronddocument bij Risico's van ultrafijnstof in de buitenlucht.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/38-A1

Auteursrecht voorbehouden

