

Interventiestudie schoolomgeving: impact van schoolstraat

Deelrapport 5 - Gezondheidsmetingen

VLAAMS INSTITUUT VOOR TECHNOLOGISCH ONDERZOEK,

PROVINCIAAL INSTITUUT VOOR HYGIENE EN

VLAAMS INSTITUUT GEZOND LEVEN

PARTNERS IN DE PARTNERORGANISATIE MILIEUGEZONDHEIDSZORG VAN HET AGENTSCHAP ZORG EN
GEZONDHEID

COLOFON

Interventiestudie schoolomgeving: impact van schoolstraat,
Deelrapport 5: Gezondheidsmetingen

Dit rapport is een realisatie van het Vlaams Instituut voor Technologisch Onderzoek (VITO), het Provinciaal Instituut voor Hygiëne (PIH) en het Vlaams Instituut Gezond Leven, partners in de Partnerorganisatie Milieugezondheidszorg van Agentschap Zorg en Gezondheid.

www.vito.be, <https://www.provincieantwerpen.be/aanbod/dlm/pih/onderzoek.html>,
<http://www.gezondleven.be/> en www.zorg-en-gezondheid.be

Bronverwijzing: Gudrun Koppen, Laura Rodriguez-Martin, Karen Van de Vel, Elly Den Hond, Annelies De Decker, Eva Govarts (2020), Interventiestudie schoolomgeving: impact van schoolstraat, deelrapport 5 – gezondheidsmetingen.

© 2020

Met steun van de Vlaamse overheid.

SAMENVATTING

Achtergrond. Luchtpolluenten hebben een effect op het luchtweg- en cardiovasculair systeem. Kinderen zijn vooral gevoelig, omdat ze nog in ontwikkeling zijn en ze kunnen door hun fysiologie (bv. hogere ademfrequentie) en gedrag (bv. mogelijk hogere fysieke activiteit) een hogere blootstelling hebben.

Doelstelling. Er werd onderzocht of autovrij houden van de straat waarin een school gelegen is bij het begin en het einde van de schooltijd, een effect heeft op luchtweg- en cardiovasculaire parameters gemeten in lagereschoolkinderen.

Materiaal en Methoden. In de periode van februari tot december 2019 werd in drie scholen voor en na een schoolstraat-verkeersinterventie gemeten. Bij deze interventie werd tussen 8 en 9u 's ochtends en in de namiddag, bij het einde van de school, de straat waarin de school gelegen was, 30-45 minuten afgesloten voor gemotoriseerd verkeer. Voor en na de interventie werden luchtkwaliteits-, geluids- en gezondheidsmetingen uitgevoerd. De blootstelling van de kinderen werd bepaald op basis van gemeten en gemodelleerde luchtkwaliteitsdata voor ultrafijne partikels (UFP), PM_{10} , $PM_{2.5}$, black carbon (BC), en NO_2 . De gemiddelde blootstelling werd bepaald voor verschillende tijdsintervallen, nl. tussen 8 en 9u 's ochtends op de dag van het onderzoek, dag van het onderzoek (lag0), 1dag (lag 1) en 8 dagen (lag8) voor het onderzoek. Bij de blootstelling aan polluenten uitgemiddeld over 1 of 8 dagen, werd een gewogen gemiddelde berekend van de gemeten concentraties op de school en gemodelleerde concentraties op de woonplaats van elk individu. Luchtwegparameters die bij de kinderen werden gemeten waren uitgeademde stikstofmonoxide (FeNO) en de vernauwing en soepelheid van de luchtwegen gemeten via forced oscillation technique (FOT). Verder werden de bloeddruk, hartslag en de diameter van arteriolen en venulen van het netvlies (via retinacamera) bepaald. Bij de statistische verwerking van de data werden alle gegevens gecombineerd in een mixed model met individu als random factor. Er werd nagegaan wat de significantie was van de factor aan/afwezigheid schoolstraat, de meteorologische parameters van de dag van de schoolstraat en andere relevante invloed factoren (levensstijl, ziekten, voeding, activiteitsgraad). De langere termijn blootstelling aan luchtpolluenten (weekgemiddelde voorafgaand aan onderzoek, lag8) werd toegevoegd aan het model indien deze significant was in een single-pollutant model van de luchtpolluent vs. de effectmarker.

Resultaten. N=235 lagereschoolkinderen tussen 6 en 12 jaar werden geïnccludeerd. Invoering van de schoolstraat, zorgde globaal over alle scholen heen, voor een afname van 14 % van FeNO in ademlucht (afname met een factor 0,86 (95%BI: 0,76 – 0,97), $p=0,015$) en dit was ook nog het geval na correctie voor de blootstelling aan luchtpolluenten in de week voor de meting. Deze trend werd niet in elk van de drie scholen in dezelfde mate vastgesteld, we zagen het effect vooral in de school met het grootste aandeel lokaal verkeer. Voor wat betreft de relatie vs. luchtpolluenten, lagen de FeNO waarden (vooral bij blootstelling met lag 8) ca. 10% hoger (meer eosinofiele inflammatie) bij een interkwartieltoename aan PM, BC en NO_2 (bv. estimate= 1,21 (95%BI: 1,07 – 1,36), $p=0,003$ voor blootstelling aan NO_2 , per interkwartieltoename $12.5 \mu g/m^3$). Wat betreft de fysische luchtwegparameters luchtwegweerstand (obstructie) en -reactantie (soepelheid), zorgde de invoering van de schoolstraat voor een verbetering van 10% van de luchtwegreactantie.

Opnieuw werd dit effect niet in dezelfde mate geobserveerd in elke individuele school. In het single-pollutant model werd gezien dat de weerstand positief (estimate=0,17 (95%BI: 0,03 – 0,30), $p=0,018$ per interkwartieltoename $12,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) en de reactantie borderline negatief (-0,06 (95%BI: -0,13 – 0,00), $p=0,065$) geassocieerd was met NO_2 in de laatste 24u voor de staalname.

De schoolstraatinterventie had geen statistisch significante impact op deze microvasculaire en cardiovasculaire parameters. De diameter van de retina venulen en arteriolen waren wel negatief (vernauwing) en de systolische bloeddruk positief (verhoogde bovendruk) geassocieerd met alle gemeten luchtpolluenten, vooral deze uitgemiddeld over 8 dagen voorafgaand aan het medisch onderzoek (respectievelijke estimates -5,4 (95%BI: -7,61 - -3,18), $p<0,001$; -3,4 (95%BI: -5,0 - -1,81), $p<0,001$ en 2,7 (95%BI: 0,95 – 4,45), $p=0,003$ per interkwartieltoename van $11,06 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{PM}_{2.5}$). De hartslag van de kinderen was positief geassocieerd met de blootstelling aan UFP op de school op de dag van het onderzoek (2,38 (95%BI: 0,26 – 4,53), $p=0,029$).

Conclusie. Afsluiten van de schoolstraat gedurende een 30-45 min bij aanvang en einde van de school, had in sommige scholen een licht positieve impact op luchtwegparameters gemeten bij de schoolkinderen. De schoolstraatinterventie wordt met deze data ondersteund qua relevantie voor gezondheid.

INHOUDSTAFEL

HOOFDSTUK 1 INLEIDING	9
HOOFDSTUK 2 MATERIAAL EN METHODEN	10
2.1 STUDIEPROTOCOL EN MEETPLAN.....	10
2.1.1 Rekrutering deelnemers	10
2.1.2 Vragenlijsten	10
2.1.3 Luchtkwaliteitsmetingen en blootstelling aan luchtverontreiniging.....	11
2.1.4 Effectbiomerkers	12
2.2 STATISTISCHE ANALYSE	13
HOOFDSTUK 3 RESULTATEN.....	14
3.1 STUDIEPOPULATIE: KARAKTERISTIEKEN	14
3.2 STUDIEPOPULATIE: BLOOTSTELLING AAN LUCHTPOLLUENTEN	16
3.3 BESCHRIJVENDE STATISTIEK GEZONDHEIDSPARAMETERS EN EFFECTBIOMERKERS	19
3.4 EFFECT VAN SCHOOLSTRAAT OP EFFECTBIOMERKERS	23
3.5 RELATIE TUSSEN EFFECTBIOMERKERS EN BLOOTSTELLING AAN LUCHTPOLLUENTEN	24
3.5.1 FeNO	24
3.5.2 FOT-metingen	25
3.5.3 Microvasculaire parameters	26
3.5.4 Cardiovasculaire parameters	28
HOOFDSTUK 4 DISCUSSIE.....	29
BIJLAGE I.....	32

LIJST VAN FIGUREN

Figuur 1 Forest plot van de associaties met $p < 0,10$ tussen blootstellingsmetingen (y-as) en hoeveelheid uitgeademde stikstofmonoxide (FeNO). De staaffiguren duiden de estimates (en 95% betrouwbaarheidsinterval) aan voor een IQR toename in blootstelling (uitgemiddeld over verschillende perioden: _89 = tussen 8 en 9 uur 's ochtends, lag0 = het uur voor het onderzoek, lag1= dag voor het onderzoek, lag8= 8 dagen voor het onderzoek, zie 2.1.4)	25
Figuur 2: Forest plot van de associaties met $p < 0,10$ tussen de blootstellingsmetingen en de FOT-parameters, totale luchtwegweerstand Rrs,5 (boven) en luchtwegreactantie Xrs,5 (onder). De staaffiguren duiden de estimates (en 95% betrouwbaarheidsinterval) aan voor een IQR toename in blootstelling (uitgemiddeld over verschillende perioden: _89 = tussen 8 en 9 uur 's ochtends, lag0 = het uur voor het onderzoek, lag1= dag voor het onderzoek, lag8= 8dagen voor het onderzoek, zie 2.1.4)	26
Figuur 3: Forest plot van de associaties met $p < 0,10$ tussen de blootstellingsmetingen (y-as) en de retinaparameters, diameter van de venulen (boven) en arteriolen (onder) (uitgedrukt in μm). De staaffiguren duiden de estimates (en 95% betrouwbaarheidsinterval) aan voor een IQR toename in blootstelling (uitgemiddeld over verschillende perioden: _89 = tussen 8 en 9 uur 's ochtends, lag0 = het uur voor het onderzoek, lag1= dag voor het onderzoek, lag8= 8dagen voor het onderzoek, zie 2.1.4)	27
Figuur 4: Forest plot van de associaties met $p < 0,10$ tussen de blootstellingsmetingen (y-as) en de systolische bloeddruk (mmHg) (boven) en hartslag (slagen/minuut) (onder) metingen. De staaffiguren duiden de estimates (en 95% betrouwbaarheidsinterval) aan voor een IQR toename in blootstelling (uitgemiddeld over verschillende perioden: _89 = tussen 8 en 9 uur 's ochtends, lag0 = het uur voor het onderzoek, lag1= dag voor het onderzoek, lag8= 8dagen voor het onderzoek, zie 2.1.4)	28

LIJST VAN TABELLEN

Tabel 1 Overzicht van luchtkwaliteitsmetingen: meetmethode, tijdsresolutie	11
Tabel 2: Karakteristieken van de kinderen die deelnamen aan het medisch onderzoek (gegevens bevroegd bij aanvang van de interventiestudie, alsook voor sommige gegevens vlak voor nameting)	15
Tabel 3: Gemodelleerde Blootstelling van de 235 kinderen aan verschillende luchtpolluenten, uitgemiddeld over verschillende periodes voorafgaand aan het medisch onderzoek: 8-9u-gem.= gemiddelde van waarden tussen 8-9u 's ochtends van de dag van het onderzoek, lag0 = uur voor het onderzoek, lag1 = gemiddelde van de dag voorafgaand aan het onderzoek, lag8 = gemiddelde van de week voor het onderzoek. Bij deze laatste twee lag periodes werd een gewogen gemiddelde gemaakt van metingen op de schoollocatie (tijdens de uren op school) en modellering op thuisadres (tijdens de uren niet op school)	17
Tabel 4 Overzicht van gezondheidsgegevens verzameld via een vragenlijst ingevuld door de ouders bij aanvang van de studie.	19
Tabel 5 Beschrijvende statistiek van gezondheidsmetingen bij 235 kinderen gerekruteerd in de drie deelnemende scholen, gemiddelde over beide meetperiodes.....	21
Tabel 6 Effectbiomerkers gemeten bij 235 kinderen in de voor- en nameting (gemiddelde = rekenkundig gemiddelde)	22
Tabel 7 Resultaten van regressieanalyses voor de associatie tussen met vs. zonder schoolstraat en de onderzochte effectbiomerkers. Naast het model met relevante covariaten en meteoparameters, werd voor de significante relaties ook een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd (SA), waarbij langeretermijnblootstelling (school+thuis, lag 8) van luchtpolluenten mee in het model werd genomen indien het significant van invloed was in de regressiemodellen zonder schoolstraatvariabele.	23

LIJST VAN AFKORTINGEN

BI	Betrouwbaarheidsinterval
95%BI	95% betrouwbaarheidsinterval
BC	Black carbon (zwarte koolstof)
CRAE	Central Retinal Arteriolar Equivalent
CRVE	Central Retinal Venular Equivalent
FOT	Forced Oscillation Technique
FeNO	Fractional Exhaled Nitric Oxide
IQR	Interkwartielafstand ($=P_{25}-P_{75}$)
Max	Maximum
Min	minimum
NA	Not Available (niet beschikbaar)
NOx	Stikstofoxiden
NO	Stikstofoxide
NO ₂	Stikstofdioxide
P ₁₀	10de percentiel (analoog P ₂₅ , P ₅₀ , P ₇₅ , P ₉₀)
PM	Fijn stof
PM _{2,5}	fractie van fijn stof met een aerodynamische diameter van minder dan 2,5 µm
PM ₁₀	fractie van fijn stof met een aerodynamische diameter van minder dan 10 µm
Rrs	Parameter van de FOT-meting: weerstand
UFP	Ultra fine particles (ultrafijne deeltjes)
Xrs	Parameter van de FOT-meting: reactantie

HOOFDSTUK 1 INLEIDING

In Vlaanderen worden sinds 2012 schoolstraten ingevoerd. Op dit moment zijn er minstens 28 initiatieven verspreid over alle Vlaamse provincies. Een schoolstraat is een straat die aan het begin en einde van de schooldag gedurende een bepaalde periode - typisch een half uur tot drie kwartier - wordt afgesloten. In schoolstraten is de openbare weg voorbehouden voor voetgangers en fietsers. Gemotoriseerd vervoer is er dus niet toegelaten behalve voor bestuurders van motorvoertuigen die in de straat wonen, hulp- en nutsdiensten. Sinds 20 oktober 2018 is het concept schoolstraat wettelijk verankerd in de Belgische Wegcode¹. De schoolstraat is in eerste instantie bedoeld als een maatregel voor het bevorderen van de verkeersveiligheid in de schoolomgeving. Men kan echter ook een impact verwachten op het mobiliteitsgedrag van de schoolgaande kinderen en op de milieudruk in de onmiddellijke schoolomgeving. Dit laatste werd recent aangetoond door luchtkwaliteitsmetingen in een aantal scholen in Brugge².

Luchtpollutie is een van de belangrijkste vermijdbare oorzaken van gezondheidsproblemen (Cohen et al., 2017). Vooral effecten op het respiratoir (Knibbs et al., 2018) en cardiovasculair systeem zijn beschreven. Aangezien kinderen een aanzienlijk deel van de dag op school doorbrengen, is het belangrijk en vanuit beleidsoogpunt een efficiënte manier om de luchtkwaliteit in de schoolomgeving te verbeteren. Om de impact na te gaan van een schoolstraatinterventie, werden in de huidige studie blootstelling aan luchtwegpolluenten en effectbiomerkers gemeten. Inflammatie in de luchtwegen en de fysiologische toestand van de luchtwegen kunnen respectievelijk bepaald worden door uitgeademde stikstofmonoxide (FeNO) en forced oscillation technique (FOT). Voor kinderen is het FOT toestel geschikt voor de bepaling van de toestand van de luchtwegen omdat ze geen ademmanoever dienen uit te voeren (Bellisario et al., 2019). Bij FOT worden zowel de weerstand (R_{rs}) als de reactantie, of soepelheid van de luchtwegen (X_{rs}) gemeten. Beide parameters zijn indicatief voor luchtwegaandoeningen (Oostveen et al., 2003). De techniek wordt in klinische zorg gebruikt voor meting bij jonge en oudere kinderen en volwassenen bij luidruchtig ademen, astma, bronchiale hyperresponsiviteit en opvolging bij aandoeningen zoals cystische fibrose en bronchopulmonaire dysplasie (Oostveen et al., 2003; Rosenfeld et al., 2013). Daarnaast wordt de techniek ook toegepast in geval van allergieën en om het effect van milieublootstelling na te gaan (Boeyen et al., 2017). In een studie van (Bellisario et al., 2019) observeerde men bij N=188 6-19-jarigen, een significante toename van de FOT totale luchtwegweerstand (die wordt gemeten bij frequentie van 5Hz, $R_{rs,5}$ (meer info, zie 2.1.4) bij verhoogde blootstelling aan (passieve) sigarettenrook en verkeersdrukke gemeten in een kleine stad in de buurt van Turijn (Italië).

Wat betreft de microvasculatuur gemeten in het netvlies en cardiovasculaire parameters zijn er een aantal studies die het verband beschrijven met luchtpollutie. Recent rapporteerden (Zeng et al., 2017) een toename in systolische bloeddruk bij N=9354 Chinese kinderen tussen 5-17j, met een toename van het 5-dagen gemiddelde van PM_{10} en O_3 . In de HEAPS studie (Koppen et al., 2012) uitgevoerd bij 130 lagere schoolkinderen uit twee Antwerpse scholen, werd vastgesteld dat voor een toename in de totale UFP fractie gemeten op de speelplaats op de dag van de bloeddrukmeting, de systolische bloeddruk toenam met 0,79 mmHg (95% BI: 0,07- 1,51). Een recente review en meta-analyse bevestigde het positief verband tussen korte en lange termijn blootstelling aan luchtpolluenten en hypertensie bij volwassenen (Yang et al., 2018).

¹ <https://www.wegcode.be/>

² https://www.nieuwsblad.be/cnt/dmf20181126_03988915

In de Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohorte bij volwassenen (gemiddeld 64j), werd bij chronische (2j) blootstelling aan PM_{2.5} een afname van de diameter van de arteriolen en toename van de venulen geobserveerd. Vernauwing van de arteriolen (Central Retinal Arteriolar Equivalent, CRAE) werd geassocieerd met gezondheidseffecten zoals hypertensie en arteriële stijfheid. Bij acute blootstelling aan PM₁₀ en BC bij volwassenen uit België tussen 22 en 63j, werd een afname in zowel CRAE en in de diameter van venulen (Central Retinal Venular Equivalent, CRVE) geobserveerd (Louwies et al., 2013). (Provost et al., 2017) observeerden bij 8-12-jarige kinderen dat hogere luchtconcentraties aan PM_{2.5} gemeten op de dag van het onderzoek geassocieerd waren aan een vernauwing van de arteriolen en een verbreding van de venulen, en niet met blootstelling op de woonplaats/school de dag voor het onderzoek.

In de huidige studie werd bij lagereschoolkinderen onderzocht of er een impact was van een schoolstraatinterventie op de effectbiomerkers FeNO, R_{rs}, X_{rs}, systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk, hartslag, CRAE en CRVE.

HOOFDSTUK 2 MATERIAAL EN METHODEN

2.1 STUDIEPROTOCOL EN MEETPLAN

2.1.1 Rekrutering deelnemers

De 991 lagereschoolkinderen uit de 3 scholen ontvingen een informatiebrief voor de ouder met toestemmingsformulier (IC, informed consent) en een informatiebrief voor het kind. Het IC bevatte een aantal selectievragen. De kinderen dienden gedurende de voor- en nameting op dezelfde plaats te verblijven (om een vergelijkbaar verplaatsingstraject woonplaats-school en analoge leefomgeving en levensstijl te garanderen). Andere selectiecriteria die het IC bevroeg, waren geslacht, leeftijd, passief roken binnen het gezin, aanwezigheid van kachel in huis. Indien er meer kandidaten waren dan nodig, werden deze criteria gebruikt om een gebalanceerde groep (gelijke verdeling over alle leerjaren en per geslacht) te maken, en versturende factoren (passief roken, kachel) zoveel mogelijk uit te sluiten. Bij onvoldoende kandidaten, werden deze parameters niet als exclusiecriteria beschouwd. In het IC werd aan de ouders de toestemming gevraagd om het thuisadres te gebruiken voor het modelleren van de luchtkwaliteit op de thuislocatie. Dit was een exclusie criterium als er voldoende kandidaten waren.

2.1.2 Vragenlijsten

Voor elk kind dat deelnam aan de gezondheidsmetingen werd aan de ouders een vragenlijst voorgelegd die peilde naar: algemene karakteristieken; astma-, rhinitis- en eczeemsymptomen van het kind; blootstelling in de laatste twee weken (zowel tijdens de voor- als nameting). Op de dag van het medisch onderzoek van zowel de voor- als nameting werd een korte vragenlijst afgenomen die peilde naar mobiliteitsgedrag en invloed factoren die van belang konden zijn voor de biomerkermetingen (bv. activiteitsgraad, voedingsparameters (nitraatrijke voeding, noten die FeNO kunnen beïnvloeden) en blootstelling laatste twee dagen.

2.1.3 Luchtkwaliteitsmetingen en blootstelling aan luchtverontreiniging

Luchtkwaliteitsmetingen ter hoogte van de schoolpoort werden uitgevoerd vanaf 8 dagen voorafgaand aan de week van de voormeting tot en met de week van de nameting. Concentraties van fijn stof (particulate matter, PM) in fracties PM₁₀ en PM_{2,5}, ultrafijn stof (UFP), black carbon (BC) en stikstofoxiden (stikstofmonoxide NO en stikstofdioxide NO₂) werden op minuutbasis bepaald ter hoogte van de schoolpoort (Tabel 1). Voor UFP werd het aantal deeltjes (PNC of particle number concentration) in een diameterbereik van 7nm tot 1µm gemeten (d.w.z. een ruimer diameterbereik dan hetgeen gehanteerd wordt in de strikte definitie van UFP, nl. deeltjes < 100 nm). Een mobiel weerstation werd opgesteld voor de meting van de weerparameters: temperatuur, neerslag, windrichting (nota: door een technisch defect in de meetopstelling konden de windgegevens niet gebruikt worden). Deze meteogegevens werden gemeten op uurbasis.

Tabel 1 Overzicht van luchtkwaliteitsmetingen: meetmethode, tijdsresolutie

Polluent	Meetmethode	Tijdsresolutie meting
PM fracties: PM ₁₀ , PM _{2,5}	Grimm type 1.108 (optische meting)	1 minuut
UFP (7nm-1µm)	EPC (Environmental Particulate Counter) type 3783	1 minuut
Black Carbon (BC)	Micro-aethalometer microAeth® type AE51	1 minuut
NO, NO ₂	Airpointer® (Recordum)	1 minuut

Om de blootstelling van de kinderen aan luchtpolluenten te bepalen, werd een gewogen gemiddelde berekend van de concentratieniveaus op het thuisadres (respectievelijk ingeschat tussen 16-8u, 12-8u en 0-24u op een gewone weekdag, een woensdag en een weekenddag) en op school (respectievelijk ingeschat tussen 8-16u en 8-12u op een gewone weekdag en een woensdag). De buitenluchtmetingen op de speelplaats werden gebruikt voor de buitenluchtconcentraties op school. De buitenluchtconcentraties op het thuisadres van de kinderen werd berekend met het ATMO-Street luchtkwaliteitsmodel³, details van de luchtkwaliteitsberekeningen zijn terug te vinden in (Lefebvre et al., 2013). Met het ATMO-Street model werden uurlijkse concentraties voor de polluenten PM₁₀, PM_{2,5}, black carbon en NO₂ berekend. De gewogen gemiddelde blootstelling werd voor elk individu berekend voor verschillende tijdsvensters voorafgaand aan het tijdstip van het medisch onderzoek, nl.:

- ▼ **8-9u-gemiddelde:** gemiddelde concentratie gemeten aan de schoolpoort tussen 8 en 9 uur op de dag van het onderzoek;
- ▼ **Lag0:** gemiddelde concentratie gemeten aan de schoolpoort gedurende 1 uur voorafgaand aan de start van het medisch onderzoek van het kind;
- ▼ **Lag1:** gewogen gemiddelde van gemeten concentraties aan de schoolpoort en gemodelleerde concentraties op het thuisadres, op de dag (0-24u) voorafgaand aan het medisch onderzoek;
- ▼ **Lag8:** gewogen gemiddelde van gemeten concentraties aan de schoolpoort en gemodelleerde concentraties op het thuisadres, tijdens de 8 dagen voorafgaand aan het onderzoek.

³ <https://vito.be/nl/atmo-street>

2.1.4 Effectbiomerkers

Bij deelnemers aan het gezondheidsonderzoek in de drie scholen werden effectbiomerkers gemeten tijdens een voor- en nameting. De onderzoeken werden tijdens de schooluren uitgevoerd door ervaren veldwerkers en vonden plaats op dinsdag, donderdag of vrijdag, om effecten van blootstelling tijdens het weekend zoveel mogelijk te elimineren. Elk kind nam deel aan de voor- en nameting, telkens op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag (voor- of vroege namiddag). Bij de voormeting werd hun lengte en gewicht bepaald. Met deze parameters werd de body mass index (BMI = gewicht/lengte²) bepaald. De afwijking van de gemiddelde BMI werd per leeftijd en geslacht bepaald, gebaseerd op de Vlaamse groeicurves (z-score BMI).

De hoeveelheid uitgeademde stikstofmonoxide (FeNO), een maat voor eosinofiele inflammatie, werd gemeten via een NIOX VERO toestel (Aerocrine AB). De kinderen dienden rechtstaand na een diepe uitademing eerst in te ademen en daarna gecontroleerd uit te ademen in het mondstuk van het toestel. De uitademing moest 10 seconden duren voor kinderen van het 3^{de} tot 6^{de} leerjaar en 6 seconden voor kinderen van het 1^{ste} en 2^{de} leerjaar. De reden voor de aangepaste test bij de kleinste kinderen, is dat ze vaak niet genoeg adem hebben om 10 seconden te kunnen uitademen.

Vernauwing en soepelheid van de luchtwegen werd bepaald via een Resmon™ Pro full forced oscillation technique (MCG Diagnostics, 2016). Dit toestel registreerde de weerstand (R_{rs}) en de reactantie (X_{rs}) van de luchtwegen van deelnemers. Hiertoe produceerde het toestel geluidsgolven op drie frequenties via een mondstuk, dat het kind in de mond nam tijdens spontane in- en expiratie (in- en uitademing). Kinderen dienden al zittend gedurende 3 minuten normaal te ademen in het mondstuk, waarbij hun mond het mondstuk volledig moest afsluiten. Een veldwerker hield de handen op de wangen van de kinderen tijdens het onderzoek, zodat de oscillatie van de wangen niet mee geregistreerd werd. De laagste frequentie (5 Hz) van de geluidsgolven legt de grootste afstand af in de luchtwegen, en laat op die manier ook de kleinste luchtwegen mee oscilleren. Deze frequentie laat toe de totale luchtwegweerstand te bepalen. De hoogste frequentie (19 Hz) legt de kortste afstand af in de luchtwegen, en laat toe de weerstand in de bovenste luchtwegen te bepalen. Voor de verdere statistische analyse werd het gemiddelde bij in- en expiratie gebruikt, zowel voor weerstand als voor reactantie.

De systolische en diastolische bloeddruk en de hartslag werden gemeten met een OMRON M6 automatische bloeddrukmeter. Om de gepaste manchetten aan de bovenarm te plaatsen, werd de meting voorafgegaan door een meting van de diameter van de bovenarm (Flynn et al., 2017). De bloeddruk en hartslag werden 5 maal successief gemeten in rust. Er werd telkens een gemiddelde bepaald op basis van de tweede t.e.m. vijfde meting.

De fundus van het rechteroog van elke deelnemer werd tweemaal gefotografeerd met een Canon 45 ° 6,3 megapixel digitale niet-mydriatische retinale camera (Hospithera, Brussel, België), zoals beschreven door De Boever en collega's (De Boever et al., 2019). De diameters van de retinale bloedvaten werd bepaald met behulp van MONA-REVA fundusbeeldanalysesoftware volgens eerder gerapporteerde protocollen (Knudtson et al., 2003). De vaatdiameters werden per afbeelding samengevat als het Central Retinal Arteriolar Equivalent (CRAE) en Central Retinal Venular Equivalent (CRVE). De equivalenten vertegenwoordigen een samenvatting van de vaatdiameters binnen een gebied dat gelijk is aan 0,5–1 keer de schijfdiameter vanaf de rand van de optische schijf. De vaatdiameters werden gemiddeld over beide metingen (Provost et al., 2017).

2.2 STATISTISCHE ANALYSE

De percentielen (P_{10} , P_{25} , P_{50} , P_{75} , P_{90}) van alle meetwaarden werden berekend. Indien de meetwaarden niet normaal verdeeld waren, werd het natuurlijk logaritme (\ln) van de meetwaarden gebruikt. Dit was enkel het geval voor de FeNO-meting.

Meetwaarden van effectmarkers onder de detectielimiet werden vervangen door gebruik te maken van een afgekapte lognormale distributie. Hiervoor werd eerst deze lognormale verdeling toegepast op de gegevens boven de detectielimiet. Dit resulteerde in een inschatting van het gemiddelde en de standaardafwijking van de lognormale verdeling van alle waarden (zowel onder als boven de detectielimiet). Vervolgens werden voor waarden onder de detectielimiet willekeurige waarden tussen 0 en de grenswaarde toegekend zoals afgeleid van de lognormale verdeling met het ingeschatte gemiddelde en standaardafwijking.

Relevante covariaten voor elke effectbiomarker werden bepaald met multivariate regressiemodellen. De regressiemodellen werden gefit door een combinatie van de technieken achterwaartse eliminatie en voorwaartse selectie. Om te beginnen werd achterwaartse eliminatie toegepast door het model te voorzien van alle kandidaat-covariaten (eerder geselecteerd door de significantie van de kandidaat-covariaten in een univariaat regressiemodel te beoordelen) en door één voor één de covariaten te verwijderen waarvan het verlies de statistisch meest onbeduidende verslechtering van het model opleverde. Nadat het model met de minimale reeks statistisch significante covariaten was aangepast, werd het proces van voorwaartse selectie toegepast door de geschrapte covariaten één voor één opnieuw in het model toe te voegen, in de volgorde waarin ze werden geschrapt, om na te gaan of het opnemen ervan een statistisch significante verbetering van de fit opleverde. De covariaten leeftijd en aanwezigheid in een ruimte waar gerookt werd (laatste 2d) waren voor alle effectbiomarkers statistisch significant. Bijkomend werden volgende covariaten in de statistische modellen van de effectbiomarkers getest op significantie:

- ▼ FeNO: lengte, z-score BMI, allergie aan dieren en huisstofmijt (laatste 12m), buikgriep (laatste 2d), ziekte (laatste 2d), aanwezigheid in een ruimte met brandende kachel (laatste 2d), eten of drinken van chocoladeproducten (laatste 2d), symptomen van piepende ademhaling en rhinitis, vervoertijd naar school en tijdstip van het onderzoek (aantal minuten na de afsluitperiode van de schoolstraat);
- ▼ FOT-metingen (luchtwegweerstand en reactantie): geboortegewicht, lengte, z-score BMI, verschillende ontstekings- en allergische reacties (laatste 12m), eczeem binnen het gezin, symptomen van piepende ademhaling en rhinitis, tijdstip van het onderzoek (aantal minuten na afsluitperiode van de schoolstraat) en fysieke inspanning vlak voor onderzoek;
- ▼ retinametingen (CRVE, CRAE): geslacht, geboortegewicht, z-score BMI, ziekte (laatste 2d), passief roken, aanwezigheid in een ruimte met brandende kachel (laatste 2d), mate van sporten (laatste 2w), vervoertijd naar school, systolische en diastolische bloeddruk, hartslag;
- ▼ cardiovasculaire biomarkers: geslacht, geboortegewicht, z-score BMI, aanwezigheid in een ruimte met brandende kachel (laatste 2d), mate van sporten (laatste 2w), ziekte of ademhalingsproblemen (laatste 2d), vervoertijd naar school, tijdstip van het onderzoek (aantal minuten na afsluitperiode van de schoolstraat) en fysieke inspanning vlak voor het onderzoek.

Er werden twee statistische benaderingen gebruikt:

- ▼ In een eerste benadering werd de factor 'schoolstraat (ja/nee)' als verklarende parameter getest voor de verschillende effectbiomerkers. Deze analyse werd gedaan om na te gaan of er een verschil was in de effectbiomerkermetingen voor en na de invoer van de schoolstraat. De mixed-model regressie-analyse werd voor elke effectbiomarker uitgevoerd met het individu als random factor. Naast de hierboven vermelde covariaten werden factoren die mogelijk varieerden tussen beide tijdstippen, zoals de meteorologische omstandigheden (bv. temperatuur, neerslag), voeding, beweging, momentane gezondheidstoestand van het kind, meegenomen als verklarende parameters. Een bijkomende sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd, waarbij langere termijn blootstelling aan luchtpolluenten (lag 8d) in het model werden gebracht. Dit werd gedaan om na te gaan of het schoolstraateffect nog steeds significant was voor de effectbiomarker, ook als de langere termijn blootstelling aan luchtvervuiling in rekening werden gebracht.
- ▼ In de tweede benadering werd de relatie tussen de effectbiomerkers en de verschillende blootstellingsparameters (met verschillende lag-times) nagegaan. In dit model werden de data van de voor- en nameting in alle scholen samengenomen. Er werd voor elke effectbiomarker een mixed effect regressiemodel gefit per blootstellingsparameter (single-pollutant model) en uitmiddeltijd (verschillende lag-times), met individu als random factor. De hierboven vermelde covariaten die significant waren in enkelvoudige modellen, per effectbiomarker werden opgenomen in de respectievelijke statistisch modellen. De estimates van de regressie-analyses van alle modellen werden berekend voor een interkwartielafstand ($=P_{75}-P_{25}$, IQR) toename in de luchtkwaliteitsparameter. Die IQR werd berekend voor de lag8 blootstelling van elke pollutant. De estimate is dan te interpreteren als hoeveelheid toename in de uitkomstparameter bij IQR toename in blootstelling. Voor de Ingetransformeerde FeNO waarde dient de estimate geïnterpreteerd te worden als de mate van toename (relatieve toename) in FeNO bij een interkwartielafstand toename in blootstelling.

HOOFDSTUK 3 RESULTATEN

3.1 STUDIEPOPULATIE: KARAKTERISTIEKEN

In drie scholen namen 235 van de 991 kinderen deel aan de gepaarde gezondheidmetingen (positieve respons van 24%). De karakteristieken van de deelnemers zijn samengevat in Tabel 2. De mediane ($P_{25}-P_{75}$) leeftijd bedroeg 9,3 (8,0-10,5) jaar, verdeeld over 6 leerjaren van de lagere school. Het merendeel van de kinderen woonde binnen een straal van 5 km van de school en was ongeveer 10 minuten per dag onderweg van en naar de school. Een derde (32%) werd altijd met de auto gebracht. In totaal 37% van de kinderen kwam ofwel altijd te voet, altijd met de fiets of afwisselend met fiets of te voet. Een klein derde van de kinderen (28%) legde de afstand actief (fiets of te voet) en soms passief (met een voertuig) af. In vergelijking met de totale schoolpopulaties gingen deze kinderen vaker op fysiek actieve manier naar school.

Tabel 2: Karakteristieken van de kinderen die deelnamen aan het medisch onderzoek (gegevens bevraagd bij aanvang van de interventiestudie, alsook voor sommige gegevens vlak voor nameting)

Karakteristiek	P ₅₀ * (IQR*) of aantal/totaal respondenten (%)
Geslacht	
Jongen	103/235 (44 %)
Meisje	132/235 (56 %)
Leeftijd	9,3 (8,0 – 10,5)
Leerjaar	
1 ^{ste} leerjaar	23/235 (10 %)
2 ^{de} leerjaar	40/235 (17 %)
3 ^{de} leerjaar	40/235 (17 %)
4 ^{de} leerjaar	47/235 (20 %)
5 ^{de} leerjaar	52/235 (22 %)
6 ^{de} leerjaar	33/235 (14 %)
Gewicht (kg)	30,5 (25,6 - 37,2)
1 ^{ste} leerjaar	23,9 (21,2 - 26,1)
2 ^{de} leerjaar	24,7 (22,7 - 26,7)
3 ^{de} leerjaar	27,7 (24,8 - 33,7)
4 ^{de} leerjaar	32,7 (29,3 - 39,2)
5 ^{de} leerjaar	36,5 (30,7 - 41,0)
6 ^{de} leerjaar	36,8 (34,2 - 45,1)
Lengte (cm)	138 (128 - 145)
1 ^{ste} leerjaar	123 (118 – 125)
2 ^{de} leerjaar	127 (123 – 130)
3 ^{de} leerjaar	133 (129 – 139)
4 ^{de} leerjaar	140 (137 – 145)
5 ^{de} leerjaar	145 (141 – 150)
6 ^{de} leerjaar	148 (143 – 152)
BMI (kg/m ²)	16,2 (15,2 - 18,3)
1 ^{ste} leerjaar	15,4 (15,2 – 16,9)
2 ^{de} leerjaar	15,4 (14,4 – 16,2)
3 ^{de} leerjaar	15,8 (15,0 – 17,8)
4 ^{de} leerjaar	16,8 (15,9 – 18,9)
5 ^{de} leerjaar	16,8 (15,5 – 18,8)
6 ^{de} leerjaar	17,6 (16,0 – 18,8)
Afwijking van gemiddelde BMI (per leeftijd en geslacht)	0,0 (-1,2 – 1,5)
Geboren in België	218/229 (95 %)
Hoogste opleidingsniveau in het gezin	
Lager	10/220 (5 %)
Middelbaar	65/220 (30 %)
Hoger	145/220 (65 %)
Vervoer van/naar school	
Altijd auto	74/229 (32 %)
Altijd bus	7/229 (3 %)
Altijd fiets	24/229 (10 %)
Altijd te voet	38/229 (17 %)
Altijd actief (fiets of te voet)	23/229 (10 %)
Combinatie actief, passief	62/229 (28 %)
Afstand tot school	
< 1 km	8/215 (37 %)
1 – 2,5 km	79/215 (30 %)
2,6 – 5 km	65/215 (20 %)
5,1 – 10 km	24/215 (11 %)
> 10 km	4/215 (2 %)
Reistijd van/naar school (minuten per dag)	10 (5 – 15)
Aantal auto's in gezin	2 (1 – 2)

Karakteristiek	P ₅₀ * (IQR*) of aantal/totaal respondenten (%)
Iedereen van het gezin heeft een fiets	178/219 (81 %)
Hoe vaak was je kind actief bezig in de afgelopen 2 weken?	
Niet of zelden	60/218 (28 %)
1 tot 4 keer	101/218 (46 %)
5 keer of vaker	57/218 (26 %)
Dagelijks aantal uren tv-kijken	
< 1 uur	147/233 (63 %)
Tussen 1 - 2 uren	61/233 (26 %)
Tussen 2 - 3 uren	18/233 (8 %)
>3 uur	7/233 (3 %)
Dagelijks aantal uren pc, tablet, smartphone, spelconsole, ...	151/233 (65 %)
< 1 uur	60/233 (26 %)
Tussen 1 - 2 uren	18/233 (8 %)
Tussen 2 - 3 uren	4/233 (2 %)
>3 uur	
Rookt er iemand binnen het gezin?	59/224 (26 %)
Werd er in de woning gerookt in de afgelopen twee weken?	18/220 (8 %)
Aantal uren dat kind dag van onderzoek of dag ervoor in een ruimte met brandende open haard, houtkachel of kolenkachel verbleef	0 (0 – 0) Opmerking: gemiddelde 0,3u
Aantal uren dat kind dag van onderzoek of dag ervoor in een ruimte waarin gerookt werd, verbleef	0 (0 – 0) Opmerking: gemiddelde 0,3u

*IQR=interkwartielafstand (=P₂₅-P₇₅), P₅₀=mediaan

3.2 STUDIEPOPULATIE: BLOOTSTELLING AAN LUCHTPOLLUENTEN

Tabel 3 geeft de resultaten van de blootstellingsanalyse, uitgevoerd zoals vermeld in sectie 2.1.3. De blootstellingswaarden van de kinderen aan verschillende luchtpolluenten gemeten voor en na de schoolstraatinterventie konden niet zomaar vergeleken worden omdat weersomstandigheden een impact hebben op de gemeten waarden. In de statistische modellen naar de impact van de schoolstraat, werden de weersomstandigheden meegenomen in het model (zie verder).

Tabel 3: Blootstelling van de 235 kinderen aan verschillende luchtpolluenten, uitgemiddeld over verschillende periodes voorafgaand aan het medisch onderzoek: 8-9u-gem.= gemiddelde van waarden tussen 8-9u 's ochtends van de dag van het onderzoek, lag0 = uur voor het onderzoek, lag1 = gemiddelde van de dag voorafgaand aan het onderzoek, lag8 = gemiddelde van de week voor het onderzoek. Bij deze laatste twee lag periodes werd een gewogen gemiddelde gemaakt van metingen op de schoollocatie (tijdens de uren op school) en modellering op thuisadres (tijdens de uren niet op school)

Luchtpolluent	Uitmiddeltijd	Gemiddelde	Min*	P ₁₀ *	P ₂₅ *	P ₅₀ *	P ₇₅ *	P ₉₀ *	Max*	IQR*
Voormeting										
BC (µg/m ³)	8-9u-gem.	2,86	0,37	0,37	0,98	1,35	4,37	7,73	7,73	3,39
	lag0	2,07	0,28	0,33	0,68	1,35	3,31	4,37	7,73	2,63
	lag1	1,58	0,14	0,17	0,35	1,69	2,61	2,80	3,19	2,26
	lag8	1,25	0,41	0,45	0,52	1,24	1,83	2,01	2,33	1,31
NO2 (µg/m ³)	8-9u-gem.	35,94	12,31	12,31	24,12	39,43	41,86	65,15	65,15	17,74
	lag0	27,91	10,32	10,88	18,98	25,72	38,13	41,20	65,15	19,15
	lag1	27,23	4,19	5,24	10,20	33,92	37,68	41,70	52,66	27,47
	lag8	23,22	11,11	11,87	13,91	25,07	28,51	31,76	41,43	14,59
PM10 (µg/m ³)	8-9u-gem.	41,97	10,60	10,60	12,16	35,93	87,70	89,29	89,29	75,54
	lag0	41,08	10,60	12,00	13,75	31,82	52,72	109,69	120,82	38,97
	lag1	27,79	5,52	5,79	12,69	29,30	42,53	43,37	44,86	29,84
	lag8	22,51	13,10	13,75	16,64	19,41	30,95	33,47	35,17	14,31
PM2.5 (µg/m ³)	8-9u-gem.	30,20	5,93	5,93	5,99	23,71	68,00	81,60	81,60	62,02
	lag0	28,92	5,93	5,99	8,30	13,13	40,03	81,60	93,63	31,74
	lag1	17,77	2,87	3,02	5,71	18,93	26,30	31,27	32,26	20,59
	lag8	13,54	4,75	4,99	6,15	13,86	18,66	20,81	21,93	12,51
UFP (aantal/cm ³)	8-9u-gem.	15244	3801	3801	4859	16122	19709	34963	34963	14850
	lag0	11539	3801	3899	5147	10989	16590	18195	34963	11443
	lag1	12687	4325	4325	6631	12424	19914	20522	20522	13282
	lag8	NA*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Luchtpolluent	Uitmiddeltijd	Gemiddelde	Min*	P ₁₀ *	P ₂₅ *	P ₅₀ *	P ₇₅ *	P ₉₀ *	Max*	IQR*
Nameting										
BC (µg/m³)	8-9u-gem.	1,22	0,63	0,63	0,88	0,93	1,75	2,37	2,37	0,87
	lag0	0,99	0,27	0,28	0,47	0,88	1,44	2,14	2,37	0,97
	lag1	0,57	0,13	0,16	0,35	0,57	0,78	0,91	1,81	0,43
	lag8	0,72	0,37	0,42	0,47	0,68	0,96	1,05	1,29	0,49
NO2 (µg/m³)	8-9u-gem.	34,16	22,33	22,33	27,36	31,45	45,54	49,35	49,35	18,17
	lag0	25,97	11,53	14,68	17,06	25,03	28,35	45,54	49,35	11,29
	lag1	16,45	4,33	5,31	8,70	13,81	24,41	28,75	43,77	15,71
	lag8	17,84	8,48	10,08	11,57	19,15	21,33	23,93	33,00	9,77
PM10 (µg/m³)	8-9u-gem.	21,95	10,34	10,34	14,29	19,85	25,26	44,66	44,66	10,97
	lag0	21,45	10,34	11,09	14,25	17,37	25,26	44,66	66,70	11,01
	lag1	12,16	3,48	3,71	9,69	11,54	14,73	21,91	23,55	5,04
	lag8	18,36	9,08	9,73	12,23	12,76	27,57	28,14	29,87	15,34
PM2.5 (µg/m³)	8-9u-gem.	11,26	5,68	5,68	7,89	8,12	13,80	23,22	23,22	5,91
	lag0	10,57	5,68	6,19	6,92	8,12	11,58	23,22	29,42	4,66
	lag1	6,62	1,64	1,72	4,39	6,04	10,01	11,28	12,69	5,61
	lag8	11,04	4,37	4,63	6,54	7,45	17,28	17,71	18,64	10,74
UFP (aantal/cm³)	8-9u-gem.	11717	8827	8827	9115	10263	14052	19506	19506	4936
	lag0	11881	3294	6938	8827	9976	19042	19483	19506	10214
	lag1	12444	5971	5971	6732	8122	23606	24276	24276	16875
	lag8	13087	5211	5211	5830	13030	17853	23473	23473	12023

*NA = niet beschikbaar, IQR = interkwartielafstand (=P₂₅-P₇₅), Min = minimum, Max = maximum, P₁₀, P₂₅, P₅₀, P₇₅, P₉₀ = 10^{de}, 25^{ste}, 50^{ste}, 75^{ste}, 90^{ste} percentiel

3.3 BESCHRIJVENDE STATISTIEK GEZONDHEIDSPARAMETERS EN EFFECTBIOMERKERS

Via vragenlijsten werden een aantal gezondheidsgegevens bevraagd bij de ouders van de deelnemende kinderen (Tabel 4). Indien deze niet ingevuld werden (vaak door een taalprobleem) was dit geen reden voor uitsluiting van deze kinderen voor de biomerkmelingen. Vijf % van de kinderen had ooit astma, vastgesteld door de arts. Aanzienlijk meer kinderen hadden ooit symptomen van piepende of fluitende ademhaling (19%). Drieëntwintig procent van de kinderen had ooit last van rhinitis (niezen/neusloop zonder verkoudheid). Eczeem kwam voor bij 20% van de kinderen. De helft van de kinderen (47%) had de laatste 12 maanden enige vorm van allergie.

Tabel 4 Overzicht van gezondheidsgegevens verzameld via een vragenlijst ingevuld door de ouders bij aanvang van de studie.

Aandoening	Karakteristiek	Aantal/totaal respondenten (%)
Astma, piepende ademhaling	Ooit piepende/fluitende ademhaling	42/222 (19 %)
	Indien ooit piepen/fluiten, laatste 12 m piepende ademhaling?	13/41 (32 %)
	Ooit astma, doktersdiagnose	10/221 (5 %)
	Laatste 12 m piepende ademhaling inspanning	5/221 (2 %)
	Laatste 12 m droge hoest 's nachts	19/223 (9 %)
Rhinitis	Ooit niezen/neusloop zonder verkoudheid	50/222 (23 %)
	Indien ooit niezen/neusloop, laatste 12 m niezen/neusloop zonder verkoudheid?	45/49 (92 %)
	Indien ooit niezen/neusloop, ging dit probleem met de neus tijdens de laatste 12 maanden gepaard met jeukende/waterachtige ogen?	20/45 (44 %)
	Had dit probleem met de neus invloed op de dagelijkse activiteit van je kind?	19/40 (48 %)
Eczeem	Ooit eczeem, doktersdiagnose	45/223 (20 %)
	Laatste 12 m jeukende huiduitslag	23/31 (74 %)
	Laatste 12 m, eczeem, doktersdiagnose	14/222 (6 %)
Allergie	Laatste 12 m enige vorm van allergie	103/221 (47 %)
	Ooit hooikoorts doktersdiagnose	14/223 (6 %)
	Laatste 12 m allergie voor voedingsmiddelen	6/213 (3 %)
	Laatste 12 m allergie voor metalen	10/202 (5 %)
	Laatste 12 m allergie voor insectenbeten	46/208 (22 %)
	Laatste 12 m allergie voor huisdieren	10/211 (5 %)
	Laatste 12 m allergie voor geneesmiddelen	3/207 (1 %)
	laatste 12 m allergie voor verzorgingsproducten	17/208 (8 %)
	laatste 12 m allergie voor huishoud- en onderhoudsproducten	8/210 (4 %)
	laatste 12 m allergie voor huisstofmijt	11/199 (6 %)
Ontstekingen laatste 12m	Laatste 12 m keelontsteking	60/210 (29 %)
	Laatste 12 m oorontsteking	25/211 (12 %)
	laatste 12 m bronchitis	21/211 (10 %)
	Laatste 12 m longontsteking	3/210 (1 %)
	Laatste 12 m blaasontsteking	7/212 (3 %)
	Laatste 12 m buikgriep	74/209 (35 %)
	laatste 12 m laryngitis	4/211 (2 %)
Familiale aandoeningen	Moeder/vader/broers/zussen ooit astma	41/220 (19 %)
	Moeder/vader/broers/zussen ooit hooikoorts	106/222 (48 %)
	Moeder/vader/broers/zussen ooit eczeem	67/221 (30 %)
Recente ziekte	Ziek afgelopen 2 dagen	14/204 (6 %)
	Gebruik van medicatie afgelopen 2 dagen	38/173 (18 %)

De beschrijvende statistiek van de effectbiomerkermetingen uitgevoerd bij de kinderen zijn weergegeven in Tabel 5 en Tabel 6, voor alle metingen samen en opgesplitst volgens voor- en nameting, respectievelijk.

De rekenkundig gemiddelde concentratie van **FeNO** in alle scholen voor voor- en nameting samen, bedroeg 11,78 ppb. Zeven % van de kinderen hadden een waarde tussen 20 en 35 ppb (N=15 en 14 respectievelijk in de voor- en nameting), wat aangeduid wordt als waarschijnlijk allergische (Th2)-gedreven) inflammatie van de luchtwegen. Vijf % van de kinderen had een waarde boven 35 ppb, wat gelijk staat met allergische inflammatie (N= 11 en 10 respectievelijk in de voor- en nameting). Voor de weerstands- en reactantiemetingen waren geen normaalwaarden beschikbaar voor deze leeftijdsgroep. De gemiddelde waarde bedroeg respectievelijk 6,62 cm H₂O/L/s voor de weerstand en -1,76 cm H₂O/L/s voor de reactantie. De diastolische bloeddruk bedroeg 64,06 mmHg en de systolische was 99.54 mmHg. De polsslag van de kinderen was gemiddeld 86 slagen per minuut. Verder werd de diameter van de arteriolen en venulen gemeten. Deze bedroegen gemiddeld 87,16 en 126,42 µm, respectievelijk (Tabel 6). Bij vergelijking van de meetwaarden voor en na invoering van de schoolstraat (Tabel 5), observeerden we gemiddeld gezien een lichte verbetering van de luchtwegparameters (inflammatie, weerstand, reactantie), bloeddrukwaarden en een toename in de diameter van venulen en arteriolen (Tabel 5). De significantie ervan, en de link met de invoering van de schoolstraat werd getest en is beschreven in paragraaf 3.4.

Tabel 5 Beschrijvende statistiek van gezondheidsmetingen bij 235 kinderen gerekruteerd in de drie deelnemende scholen, gemiddelde over beide meetperioden

Variable	Gemiddelde	Min	P10	P25	P50	P75	P90	Max
Luchtwegmetingen								
NO-gehalte uitgeademde lucht (ppb) (FeNO)	11,78	1,29	4,86	6,00	8,00	13,00	21,00	93,00
Weerstand luchtwegen, bij 5 Hz (cm H ₂ O/L/s) (R _{rs,5})	6,62	0,76	4,62	5,41	6,34	7,49	9,01	14,20
Weerstand luchtwegen, bij 19 Hz (cm H ₂ O/L/s) (R _{rs,19})	6,52	2,09	4,76	5,50	6,23	7,30	8,38	13,59
Verschil R5-R19 (cm H ₂ O/L/s)	0,10	-3,24	-0,67	-0,29	0,08	0,45	0,88	5,01
Reactantie luchtwegen, bij 5 Hz (cm H ₂ O/L/s) (X _{rs,5})	-1,76	-4,89	-2,84	-2,18	-1,61	-1,19	-0,92	2,96
Cardiovasculaire/microvasculaire parameters								
Diasystolische bloeddruk (mmHg)	64,06	45,25	54,70	58,75	64,00	68,50	73,80	93,50
Systolische bloeddruk (mmHg)	99,54	73,75	88,75	93,25	99,00	105,00	111,25	133,50
Polsslag (slagen/min)	86,42	56,00	71,70	78,50	86,00	94,00	101,75	121,25
Diameter arteriolen netvlies (µm) (CRAE)	87,16	64,90	77,11	81,67	86,87	92,24	97,22	110,35
Diameter venulen netvlies (µm) (CRVE)	126,42	97,55	112,43	119,42	126,17	133,05	141,55	160,03

Tabel 6 Effectbiomerkers gemeten bij 235 kinderen in de voor- en nameting (gemiddelde = rekenkundig gemiddelde)

Variable	Gemiddelde	Min	P10	P25	P50	P75	P90	Max
Voormeting (periode zonder schoolstraat)								
Luchtwegmetingen								
NO-gehalte uitgeademde lucht (ppb) (FeNO)	12,42	1,53	5	6	9	13	21	93
Weerstand luchtwegen, bij 5 Hz (cm H ₂ O/L/s) (Rrs,5)	6,71	0,76	4,62	5,44	6,48	7,69	9,03	14,20
Weerstand luchtwegen, bij 11 Hz (cm H ₂ O/L/s) (Rrs,11)	7,05	1,37	4,85	5,68	6,83	8,13	9,17	14,66
Weerstand luchtwegen, bij 19 Hz (cm H ₂ O/L/s) (Rrs,19)	6,61	2,09	4,76	5,52	6,40	7,54	8,40	13,59
Verschil R5-R19 (cm H ₂ O/L/s)	0,12	-3,24	-0,67	-0,31	0,12	0,53	1,06	2,82
Reactantie luchtwegen, bij 5 Hz (cm H ₂ O/L/s) (Xrs,5)	-1,80	-4,89	-2,92	-2,25	-1,63	-1,17	-0,90	0,35
Cardiovasculaire/microvasculaire parameters								
Diastolische bloeddruk (mmHg)	65,44	47,00	56,35	60,50	65,25	70,38	75,00	93,50
Systolische bloeddruk (mmHg)	100,98	76,50	90,50	95,13	100,75	106,25	112,35	130,25
Polsslag (slagen/min)	85,91	60,50	72,10	77,38	85,75	94,00	101,05	114,25
Diameter arteriolen netvlies (µm) (CRAE)	86,47	64,90	77,00	81,04	85,83	91,62	96,79	107,34
Diameter venulen netvlies (µm) (CRVE)	124,84	97,55	109,69	118,01	124,82	131,43	139,93	160,03
Nameting (periode met schoolstraat)								
Luchtwegmetingen								
NO-gehalte uitgeademde lucht (ppb) (FeNO)	11,12	1,29	4,33	5	7	12	20	90
Weerstand luchtwegen, bij 5 Hz (cm H ₂ O/L/s) (Rrs,5)	6,53	3,04	4,64	5,37	6,20	7,26	8,92	12,94
Weerstand luchtwegen, bij 11 Hz (cm H ₂ O/L/s) (Rrs,11)	6,85	3,65	4,85	5,68	6,52	7,62	9,02	14,21
Weerstand luchtwegen, bij 19 Hz (cm H ₂ O/L/s) (Rrs,19)	6,43	3,71	4,78	5,41	6,15	7,06	8,29	13,48
Verschil R5-R19 (cm H ₂ O/L/s)	0,08	-2,11	-0,67	-0,26	0,03	0,39	0,79	5,01
Reactantie luchtwegen, bij 5 Hz (cm H ₂ O/L/s) (Xrs,5)	-1,73	-4,55	-2,80	-2,11	-1,59	-1,23	-0,95	2,96
Cardiovasculaire/microvasculaire parameters								
Diastolische bloeddruk (mmHg)	62,68	45,25	53,08	57,50	62,75	67,50	70,93	87,25
Systolische bloeddruk (mmHg)	98,10	73,75	87,75	92,25	97,00	103,25	109,93	133,50
Polsslag (slagen/min)	86,92	56,00	71,33	79,50	86,25	94,19	102,93	121,25
Diameter arteriolen netvlies (µm) (CRAE)	87,87	66,34	77,22	82,35	87,95	92,99	97,80	110,35
Diameter venulen netvlies (µm) (CRVE)	128,02	101,50	114,93	119,90	127,90	135,07	142,64	159,91

3.4 EFFECT VAN SCHOOLSTRAAT OP EFFECTBIOMERKERS

Op de dag van het onderzoek werden luchtwegmetingen, cardiovasculaire en retina microvasculaire metingen uitgevoerd. Het effect van de schoolstraat op deze effectbiomerkers werd bekeken. Omdat de effectbiomerkers beïnvloed kunnen worden door de luchtkwaliteit, en de luchtkwaliteit op de ochtend van de onderzoeksdag sterk beïnvloed kon worden door meteorologische omstandigheden, werden de temperatuur en neerslag tussen 8-9u ook in het statistisch model opgenomen). Daarnaast werden de significante covariaten van deze vermeld in sectie 2.2 opgenomen. Tabel 7 geeft een overzicht van de regressieanalyse voor de verschillende effectbiomerkers: de parameter 'schoolstraatinterventie' was statistisch significant ($p < 0,05$) gerelateerd met FeNO, de totale luchtwegreactantie ($X_{rs,5 \text{ Hz}}$) en de diameter van arteriolen en venulen in het netvlies.

Voor deze significante relaties werd in een volgende stap als sensitiviteitsanalyse bijkomend de achtdaagse gemiddelde blootstelling (lag8) aan luchtpolluenten meegenomen in het model. Deze parameter fungeert als proxy voor de luchtpolluentconcentraties op de woonplaats en de school in een langere periode ('dagdagelijkse' blootstelling). Hiervoor werden de polluenten BC, $PM_{2,5}$ en NO_2 (met lagtijd van 8 dagen) die significant waren in de regressiemodellen zonder 'schoolstraatvariabele' (zie sectie 3.5), als extra parameter toegevoegd aan het statistisch model. Voor de reactantie was de lag8-blootstellingsparameter niet significant waardoor deze niet mee opgenomen werd in het model. Bij deze sensitiviteitsanalyse bleef de parameter 'schoolstraatinterventie' statistisch significant gerelateerd met FeNO. Voor de diameter van de arteriolen en venulen in het netvlies was de associatie niet meer statistisch significant of werd de impact kleiner.

Zoals hierboven vermeld, inflammatie in de luchtwegen (gemeten via NO in ademlucht) nam globaal af na invoering van de schoolstraat (Tabel 7). Echter, deze trend was niet duidelijk in elke school (data niet opgenomen in Tabel 7). Het viel op dat we het effect vooral zagen in de school met het grootste aandeel lokaal verkeer. Hetzelfde gold voor de reactantie van de luchtwegen, globaal gezien was er een toename in versoepeling door invoering van een schoolstraat (Tabel 7), maar het effect was enkel statistisch significant in één van de scholen (bij analyse van individuele scholen, data niet opgenomen in Tabel 7).

Tabel 7 Resultaten van regressieanalyses voor de associatie tussen met vs. zonder schoolstraat en de onderzochte effectbiomerkers. Naast het model met relevante covariaten en meteoparameters, werd voor de significante relaties ook een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd (SA), waarbij langeretermijnblootstelling (school+thuis, lag 8) van luchtpolluenten mee in het model werd genomen indien het significant van invloed was in de regressiemodellen zonder schoolstraatvariabele.

effectmerker	Covariaten	Estimate (95% CI): met vs. zonder schoolstraat	p-waarde	N
Luchtwegmetingen				
NO in ademlucht (FeNO)	leeftijd, BMI, z-score, chocoladeconsumptie, minuten actief onderweg naar school dag onderzoek, mijtenallergie, rhinitis ooit, rookblootstelling; regen en temperatuur tussen 8-9u; schoolstraat ja/nee	0,86 (0,76 - 0,97)	0,015	232
	SA: Covariaten, BC met lag8	0,84 (0,71 - 0,98)	0,033	225
	SA: Covariaten, PM _{2,5} met lag8	0,85 (0,74 - 0,96)	0,010	225
	SA: Covariaten, NO ₂ met lag8	0,84 (0,70 – 1,00)	0,054	225
Weerstand van luchtwegen, bij 5 Hz (cm H ₂ O/L/s) (R _{rs,5})	leeftijd, lengte, familiaal eczeem; regen en temperatuur tussen 8-9u; schoolstraat ja/nee	-0,26 (-0,57 - 0,04)	0,096	321

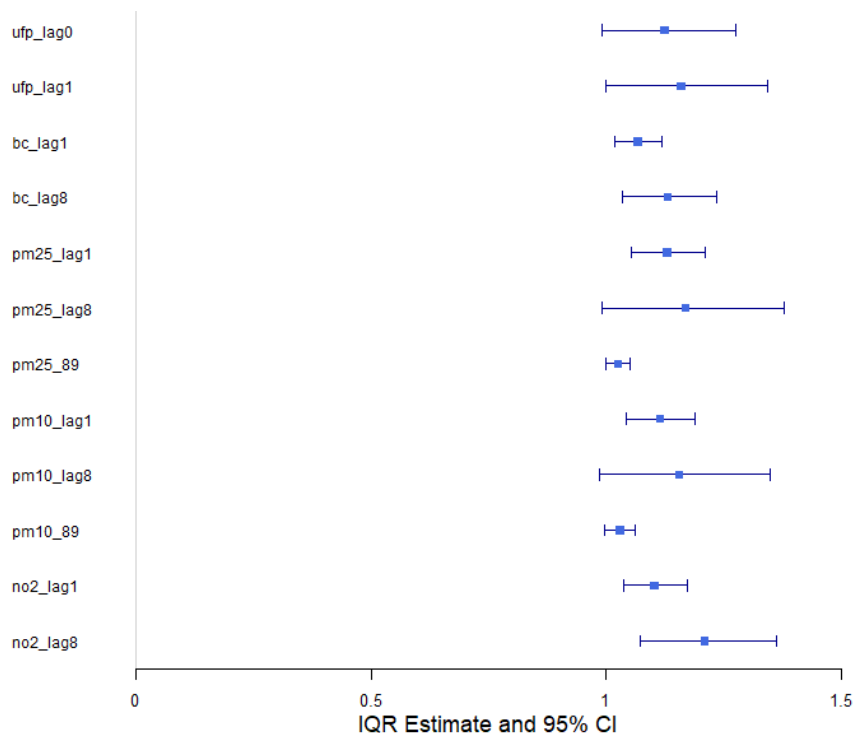
effectmarker	Covariaten	Estimate (95% CI): met vs. zonder schoolstraat	p-waarde	N
Reactantie van luchtwegen, bij 5 Hz (cm H ₂ O/L/s) (X _{rs,5})	lengte, aantal uren in ruimte waarin gerookt dag van onderzoek en dag ervoor; regen en temperatuur tussen 8-9u; schoolstraat ja/neen	0,18 (0,03 - 0,32)	0,022	304
Cardiovasculaire/microvasculaire parameters				
Diastolische bloeddruk (mmHg)	leeftijd, regen en temperatuur tussen 8-9u; schoolstraat ja/neen	-0,14 (-1,62 - 1,35)	0,853	338
Systolische bloeddruk (mmHg)	leeftijd, geslacht, regen en temperatuur tussen 8-9u; schoolstraat ja/neen	-0,82 (-2,56 - 0,93)	0,358	338
Polsslag (slagen/min)	leeftijd, tijdsperiode staalname na invoering schoolstraat; uren intensief sporten 2w; regen en temperatuur tussen 8-9u; schoolstraat ja/neen	1,19 (-0,67 - 3,05)	0,215	393
Diameter arteriolen in netvlies (µm) (CRAE)	geslacht, systolische bloeddruk, geboortegewicht, passief roken, polsslag, frequentie sporten, regen en temperatuur tussen 8-9u; schoolstraat ja/neen	1,26 (0,19 - 2,33)	0,024	330
	SA: Covariaten, BC met lag8	0,03 (-1,43 - 1,48)	0,971	318
	SA: Covariaten, PM _{2,5} met lag8	0,74 (-0,38 - 1,86)	0,203	318
	SA: Covariaten, NO ₂ met lag8	0,5 (-0,86 - 1,85)	0,480	318
Diameter venulen in netvlies (µm) (CRVE)	geslacht, systolische bloeddruk, roken binnen woning laatste 2 weken; regen en temperatuur tussen 8-9u	3,04 (1,51 - 4,58)	<0,001	354
	SA: Covariaten, BC met lag8	0,13 (-1,92 - 2,19)	0,900	339
	SA: Covariaten, PM _{2,5} met lag8	1,97 (0,38 - 3,56)	0,017	339
	SA: Covariaten, NO ₂ met lag8	1,86 (-0,06 - 3,78)	0,061	339

3.5 RELATIE TUSSEN EFFECTBIOMERKERS EN BLOOTSTELLING AAN LUCHTPOLLUENTEN

Ongeacht het invoeren van de schoolstraat, werd ook de relatie nagegaan tussen de gemiddelde blootstelling aan luchtpolluenten, voor verschillende uitmiddeltijden, en de gemeten effectbiomerkers.

3.5.1 FeNO

De gemeten **FeNO-concentratie** van de schoolkinderen was positief geassocieerd met de meetwaarden van **PM_{2,5}**, **PM₁₀**, **BC** en **NO₂**, voor een periode **van één dag en een week (8d) voorafgaand aan de staalname** (gewogen gemiddelde blootstelling op school en thuisadres) (Figuur 1 en bijlage I). De blootstelling aan de pollutent NO₂ voor een periode van 8d voorafgaand aan de staalafname was het sterkst geassocieerd met FeNO met estimate van 1,21 (95%BI: 1,07-1,36, p=0,003) toename in FeNO voor een toename van NO₂ met 12,5 µg/m³ (interkwartielafstand van NO₂-meetwaarden met lagtijd 8d). Ter vergelijking, in dat statistisch model van NO₂ vs. lagtijd 8d waren de FeNO-waarden ook licht positief geassocieerd met BMI z-score en lengte van het kind (respectievelijk estimate=1,04 (95% BI: 1,00-1,08, p=0,04) en 1,01 (95% BI: 1,01 - 1,02), p=0,002) per eenheid toename in BMI z-score en lengte) en sterker geassocieerd (grotere estimate) met het ooit hebben van rhinitis (estimate = 1,35 (95% BI: 1,07 – 1,71), p=0,02). Het aantal minuten wandelen of fietsen in verkeer op huis-schooltraject gaf een verlaging in FeNO met een factor 0,99 (95% BI: 0,98-1,00), p=0,04 per eenheid toename van NO₂.



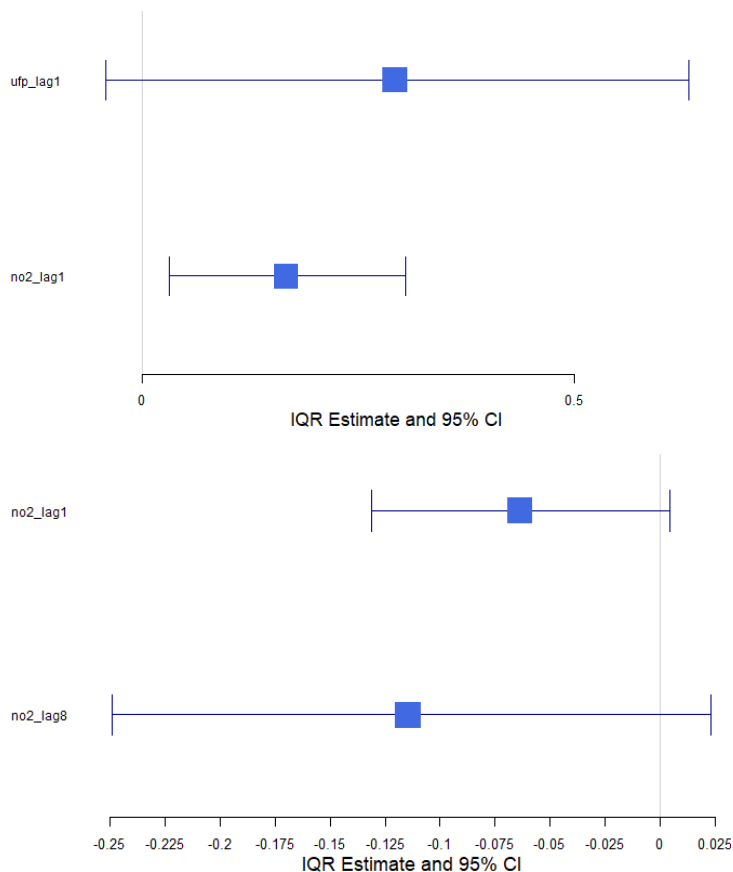
Figuur 1 Forest plot van de associaties met $p < 0,10$ tussen blootstellingsmetingen (y-as) en hoeveelheid uitgeademde stikstofmonoxide (FeNO). De staaffiguren duiden de estimates (en 95% betrouwbaarheidsinterval) aan voor een IQR toename in blootstelling (uitgemiddeld over verschillende perioden: _89 = tussen 8 en 9 uur 's ochtends, lag0 = het uur voor het onderzoek, lag1= dag voor het onderzoek, lag8= 8 dagen voor het onderzoek, zie 2.1.3)

3.5.2 FOT-metingen

De blootstelling aan NO_2 één dag voorafgaand aan de **FOT-metingen** was positief geassocieerd met: de totale respiratoire weerstand bij 5 Hz (maat voor obstructie; $R_{rs,5}$) en randsignificant negatief geassocieerd met de totale reactantie bij 5 Hz (maat voor soepelheid en inertie; $X_{rs,5}$) van de luchtwegen (Figuur 2 en bijlage I).

$R_{rs,5}$ was het sterkst geassocieerd met NO_2 blootstelling uitgemiddeld over de dag voor het onderzoek: een toename van de weerstand met 0,17 eenheden per stijging van NO_2 met $12,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Ter vergelijking, in dat statistisch model waren de $R_{rs,5}$ -waarden verder ook licht negatief geassocieerd met leeftijd en de lengte van het kind (respectievelijk estimate=-0,24 (95% BI: -0,46 - -0,02), $p < 0,04$ en -0,04 (95% BI: -0,07 - -0,01), $p = 0,02$ per eenheid toename in leeftijd en lengte) en positief geassocieerd met familiaal eczeem (estimate = 0,56 (95% BI: 0,11 – 1,00), $p = 0,02$).

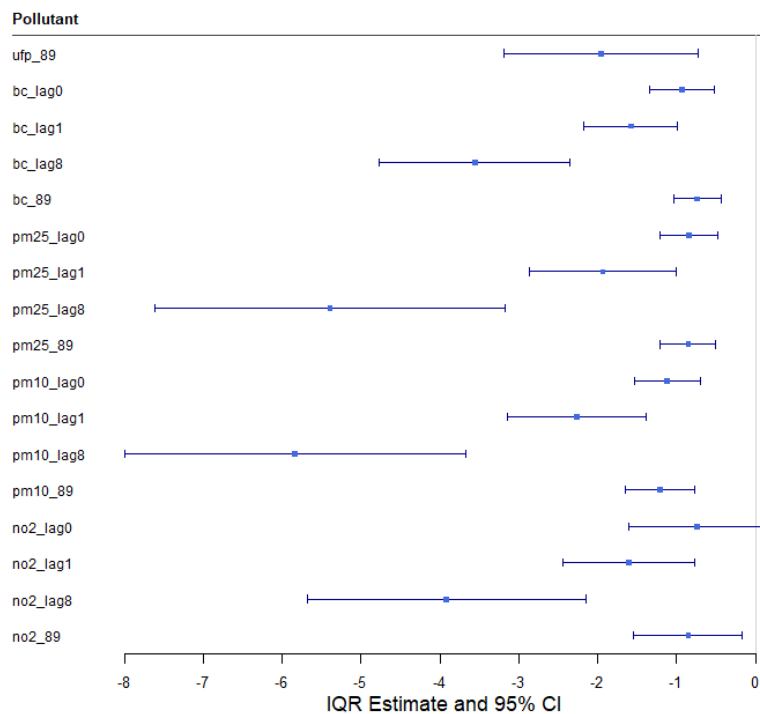
$X_{rs,5}$, die een reflectie geeft van de soepelheid van de luchtwegen, nam licht toe met de lengte van het kind (estimate=0,04 (95% BI: 0,03 – 0,05), $p < 0,001$) en was licht hoger bij jongens in vergelijking met meisjes (0,21 (95% BI: 0,03 – 0,39), $p = 0,02$). Buikgriep in de laatste 12 maanden was negatief geassocieerd (-0,21 (95% BI: -0,39 - -0,03), $p = 0,03$) met de $X_{rs,5}$ waarden.



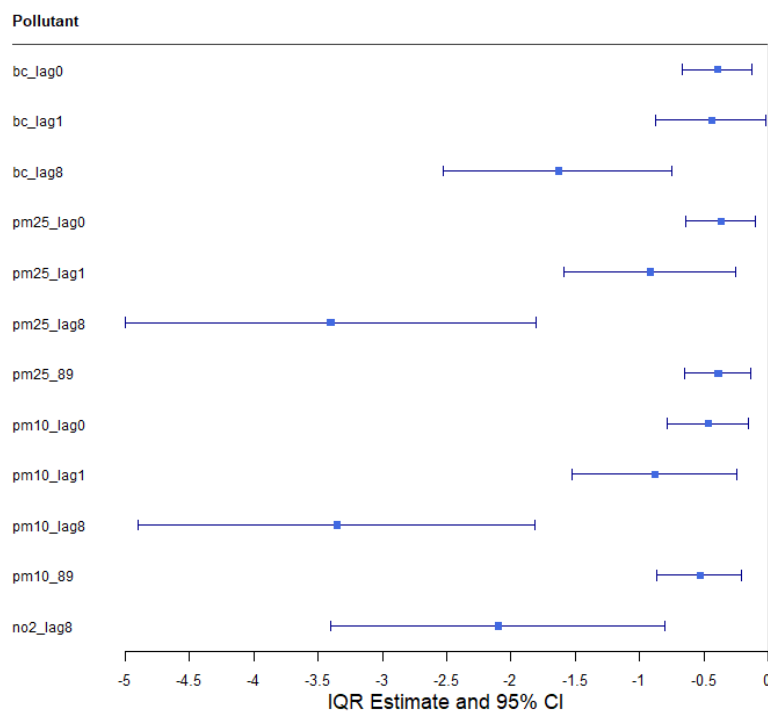
Figuur 2: Forest plot van de associaties met $p < 0,10$ tussen de blootstellingsmetingen en de FOT-parameters, totale luchtwegweerstand $R_{rs,5}$ (boven) en luchtwegereactantie $X_{rs,5}$ (onder). De staaffiguren duiden de estimates (en 95% betrouwbaarheidsinterval) aan voor een IQR toename in blootstelling (uitgemiddeld over verschillende perioden: $_{89}$ = tussen 8 en 9 uur 's ochtends, $lag0$ = het uur voor het onderzoek, $lag1$ = dag voor het onderzoek, $lag8$ = 8dagen voor het onderzoek, zie 2.1.3)

3.5.3 Microvasculaire parameters

Bijna alle luchtpolluenten uitgemiddeld over het pre-school-uur (8-9u), 24u en 8 dagen voor het onderzoek waren negatief geassocieerd met de **diameter van de venulen** (CRVE) en **arteriolen** (CRAE) van het netvlies (retina). Vooral de blootstelling aan $PM_{2.5}$ en PM_{10} uitgemiddeld over een periode van 8 dagen voor het onderzoek, was het sterkst negatief geassocieerd met de microvasculatuurmetingen in de retina. Per interkwartiel toename van $PM_{2.5}$ met $11,06 \mu g/m^3$ was er een vernauwing van de diameter van de venulen en arteriolen met respectievelijk $-5,4$ (95% BI: $-7,62 - -3,18$) μm en $-3,4$ (95% BI: $-5,00 - -1,81$) μm (beide $p < 0,001$). Ter vergelijking, in het statistisch model voor de diameter van de venulen of arteriolen in relatie met $PM_{2.5}$ blootstelling uitgemiddeld over school en huislocatie 8d voor het onderzoek, hadden jongens een nauwere diameter dan meisjes (respectievelijke estimate = $-2,65$ (95% BI: $-5,23 - -0,07$), $p = 0,047$) en $-4,14$ (95% BI: $-6,14 - -2,15$), $p < 0,001$). Er was een ook voor de diameter van beide bloedvaatjes een positieve associatie met roken in de woning gedurende 2 weken voorafgaand aan onderzoek (respectievelijke estimate = $4,44$ (95% BI: $0,16 - 8,75$), $p = 0,04$ en $0,72$ (95% BI: $0,14 - 1,30$), $p = 0,02$). De arteriolendiameter was verder positief geassocieerd met het geboortegewicht ($2,44$ (95% BI: $0,51 - 4,38$), $p = 0,02$).



Diameter venulen



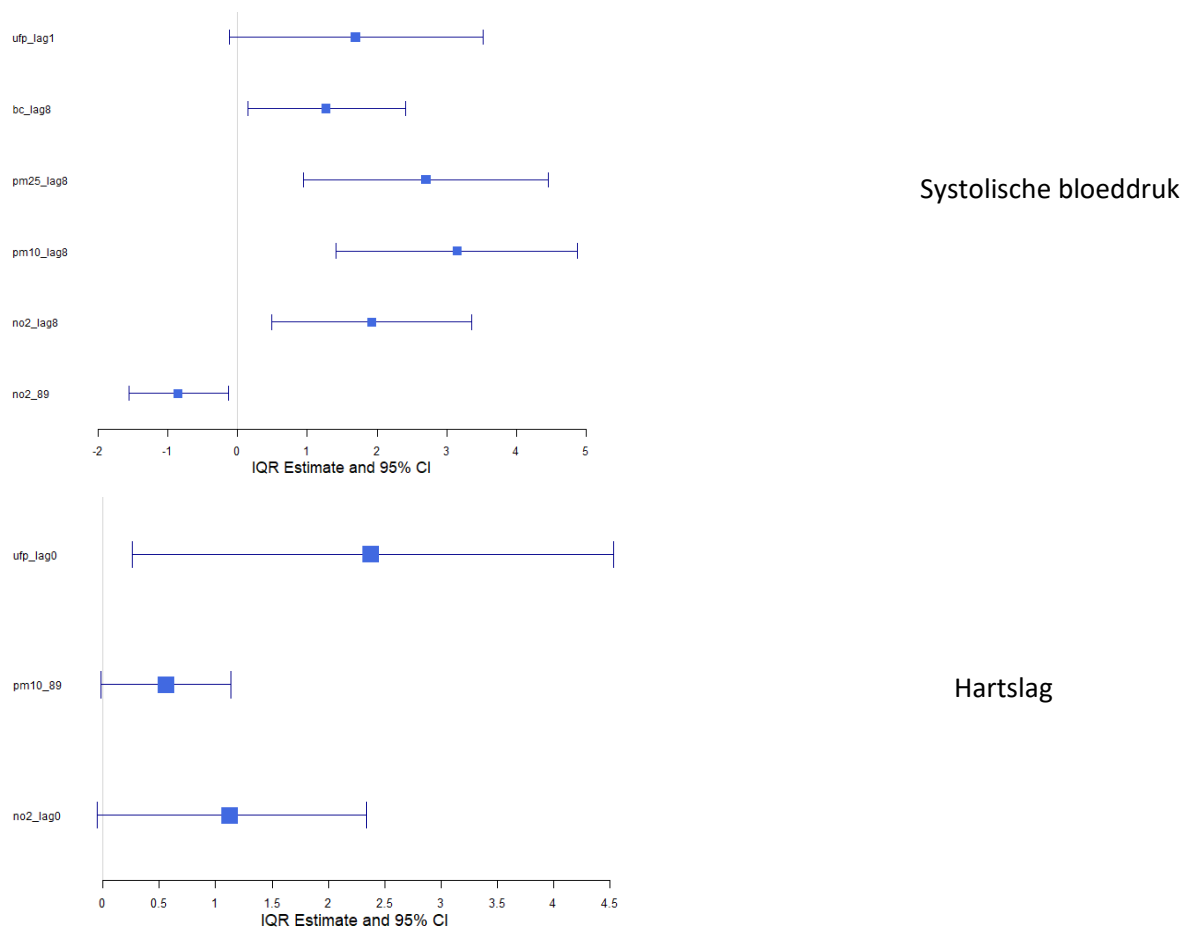
Diameter arteriolen

Figuur 3: Forest plot van de associaties met $p < 0,10$ tussen de blootstellingsmetingen (y-as) en de retinaparameters, diameter van de venulen (boven) en arteriolen (onder) (uitgedrukt in μm). De staaffiguren duiden de estimates (en 95% betrouwbaarheidsinterval) aan voor een IQR toename in blootstelling (uitgemiddeld over verschillende perioden: _89 = tussen 8 en 9 uur 's ochtends, lag0 = het uur voor het onderzoek, lag1= dag voor het onderzoek, lag8= 8dagen voor het onderzoek, zie 2.1.3)

3.5.4 Cardiovasculaire parameters

De **hartslag** van de kinderen was positief geassocieerd met de blootstelling aan **UFP op de school op de dag van het onderzoek**. De **systolische (bovendruk, in de slagaders)**, maar niet de diastolische bloeddruk was positief gelinkt met de waarden van **BC, NO₂, PM_{2.5} en PM₁₀ uitgemiddeld over een langere periode van een week**. Blootstelling aan PM₁₀ gedurende de week voor het onderzoek had het grootste geschatte effect op de systolische bloeddruk. Voor een toename in PM₁₀-concentratie met 15 ug/m³, nam de systolische bloeddruk toe met 3,14 (95% BI: 1,41 – 4,87) mmHg, p<0.001. Ter vergelijking, in de regressie-analyse van UFP gemeten op de school, op de dag van het onderzoek, in relatie met de hartslag, waren leeftijd (-1,21 (95% BI: -2,16 - -0,27), p=0,01 en geboortegewicht (-2,8 (95% BI: -5,48 - -0,11), p=0,04), beide negatief gerelateerd met de hartslag. Er was een positieve relatie met het tijdstip van het onderzoek met estimate 0,02 (95% BI: 0,01-0,03), p<0,001 en ook een hogere hartslag bij fysieke inspanning voor het onderzoek (95% BI: 5,36 (3,14 – 7,56), p<0,001).

Voor de regressie van de associatie PM₁₀ met lagtijd 8d, was de systolische bloeddruk positief geassocieerd met leeftijd en BMI z-score van het kind (respectievelijk estimate=1,03 (95% BI: 0,46 – 1,6) en 0,75 (95% BI: 0,36 – 1,13) per eenheid toename in leeftijd en BMI z-score, beide p<0,001). De systolische bloeddruk was hoger bij meisjes in vergelijking met jongens, estimate=3,08 (95% BI: 1,23 – 4,94), p<0,001.



Figuur 4: Forest plot van de associaties met $p < 0,10$ tussen de blootstellingsmetingen (y-as) en de systolische bloeddruk (mmHg) (boven) en hartslag (slagen/minuut) (onder) metingen. De staaffiguren duiden de estimates (en 95% betrouwbaarheidsinterval) aan voor een IQR toename in blootstelling (uitgemiddeld over verschillende perioden: _89 = tussen 8 en 9 uur 's ochtends, lag0 = het uur voor het onderzoek, lag1= dag voor het onderzoek, lag8= 8dagen voor het onderzoek, zie 2.1.3)

HOOFDSTUK 4 DISCUSSIE

De luchtkwaliteitsmetingen aan de schoolpoort op het ochtenduur (tussen 8-9u) lagen hoger dan deze gedurende het uur voorafgaand aan het medisch onderzoek van de kinderen (lag0). Dat was het meest uitgesproken voor de verkeersgerelateerde polluenten BC, NO₂, UFP en minder voor PM_{2.5} en PM₁₀. Inderdaad, de lokale (verkeers)emissies dragen in hoge mate bij tot de concentratieniveaus voor de polluenten BC, NO₂ en UFP, in tegenstelling tot fijn stof waarvoor de concentratieniveaus minder ruimtelijke variatie vertonen en meer beïnvloed worden door verder afgelegen emissiebronnen.

De verhouding tussen de uurgemiddelde concentraties van de polluenten bij de voormeting in vergelijking met de nameting was quasi gelijk. Gebaseerd op die bevinding, verwachtten we een beperkte impact van de schoolstraatinterventie op de effectbiomerkers gemeten bij de kinderen.

Voor FeNO in de ademlucht werd toch een impact geobserveerd van de schoolstraatinterventie. FeNO is een biomarker van eosinofiele luchtwegontsteking. In studies naar de impact van verkeerspollutie bij kinderen werden eerder verbanden gevonden met deze merker (De Prins et al., 2014; Delfino et al., 2006; Eckel et al., 2016; Kovesi and Dales, 2008; Steerenberg et al., 2001). Stikstofmonoxide (NO) is van nature in kleine hoeveelheden aanwezig in uitgeademde lucht. NO in uitademingslucht (FeNO) wordt beschouwd als een biomarker voor ontstekingsreacties in de luchtwegen, waarbij waarden oplopen bij toename van inflammatie. Het gunstig effect van de schoolstraatinterventie op FeNO werd vastgesteld in de lichte afname van 14% van deze inflammatieparameter (estimate van $\ln(\text{FeNO})=0,86$, $p=0,02$). Deze afname bleef ook statistisch significant indien de blootstelling aan BC, PM_{2.5} of NO₂ uitgemiddeld over een 8d-periode op school en op de thuislocatie, in het model werd gebracht (estimate ca. 0,85, $p<0,05$ (of licht hoger voor blootstelling aan NO₂), telkens voor deze drie luchtpolluenten). Dit betekent dat het feit van het afsluiten van de schoolstraat gedurende officieel een half uur tot drie kwartier bij de aanvang en het einde van de school, globaal over alle scholen uitgemiddeld, zorgde voor 14% verlaging in FeNO-waarden bij de kinderen. Echter, deze trend was vooral te zien in de school met het grootste aandeel lokaal verkeer. Dit betekent, dat er een impact is van de invoering van de schoolstraat, die kan samenhangen met zowel de momentane luchtkwaliteitsverbetering in de straat of op de speelplaats en/of een andere (niet-geïdentificeerde) factor die veranderde door invoering van de schoolstraat. Verder, ter vergelijking, wat betreft de grootte van de afname in FeNO, zagen we 21% toename in FeNO bij de kinderen in de huidige studie geobserveerd voor een interkwartieltoename in NO₂ met 12,5 µg/m³, uitgemiddeld over de week voor de FeNO meting ($p=0,003$). Kinderen die aanduidden ooit rhinitis te hebben gehad, hadden 35% hogere FeNO-waarden, dan kinderen die nooit rhinitis klachten hadden (1,35 (95% BI: 1,07-1,71), $p=0,02$).

Hetzelfde licht-positieve gezondheidseffect van de schoolstraatinterventie werd waargenomen op de reactantie van de luchtwegen. Deze parameter reflecteert de soepelheid van de luchtwegen en borstkas. Een lagere waarde betekent een hogere rigiditeit die kan veroorzaakt worden door luchtwegobstructie, waarbij niet alle lucht uit de longen geademd kan worden (bv. door mucusvorming of vernauwing van de luchtwegen) (Tse et al., 2016). De reactantie reflecteert ook luchtwegrestrictie, de moeilijkheid om de longen te vullen met lucht (door stijfheid van luchtwegen/borstkast, zwakkere spieren of verminderde zenuwwerking). Bij de kinderen uit de schoolstraatstudie, nam de soepelheid toe met 0,18 (95% BI: 0,03 – 0,32) eenheden, t.g.v. de invoering van de schoolstraat ($p<0,02$). Dit komt overeen met een toename en dus verbetering van 10 %. Ook hier gold dat bij verder inzoomen in de resultaten, het effect vooral zichtbaar was in één van de scholen.

In de studie van (Bellisario et al., 2019) observeerde men bij N=188 6-19 jarigen, een significante toename van de FOT totale luchtwegweerstand ($R_{rs,5}$) bij verhoogde blootstelling aan (passieve) sigarettenrook en verkeersdrukte gemeten in een kleine stad in de buurt van Turijn (Italië). In de huidige studie was de directe link van de blootstelling aan luchtpolluenten met de luchtwegweerstand en luchtwegereactantie eerder beperkt, hoewel wel een lichte verbetering gezien werd in de reactantie, bij invoering van de schoolstraat.

De schoolstraatinterventie had ook impact op de microvasculaire gezondheid, met een lichte toename in de diameter van de netvlies arteriolen en venulen. Deze toename bleef niet statistisch significant indien de blootstelling aan BC, $PM_{2.5}$ of NO_2 uitgemiddeld over een 8d-periode op school en op de thuislocatie, in rekening werd gebracht. Dit betekent dat de langere termijn blootstelling aan deze polluenten, zowel op school als thuis, een grotere invloed had op de microvasculatuurparameters van het netvlies, dan het kortetermijneffect van de schoolstraat.

Toenemende blootstelling aan luchtpolluenten (BC, $PM_{2.5}$, PM_{10} en NO_2), uitgemiddeld over alle berekende tijdsvensters, was negatief geassocieerd met de diameter van de arteriolen en de venulen in het netvlies. Een afname van de diameter van arteriolen en venulen van bijna 1 tot 5 μm (per interkwartieltoename blootstelling lag 8 dagen) werd geobserveerd (bij correctie voor geslacht, passief roken, geboortegewicht, bloeddruk, rookblootstelling in huis, regelmatig sporten en minuten onderweg). Eerdere studies beschreven effecten van acute en chronische blootstelling aan luchtpollutie. In de Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort study bij volwassenen (gemiddeld 64j), werd bij chronische (2j) blootstelling aan $PM_{2.5}$ een afname van de diameter van de arteriolen en toename van de venulen geobserveerd. Vernauwing van de CRAE werd geassocieerd met hypertensie en arteriële stijfheid. Bij acute blootstelling in een Belgische studie, bij volwassenen tussen 22 en 63j, werd een afname in zowel CRAE en CRVE geobserveerd bij blootstelling aan PM_{10} en BC (Louwies et al., 2013).

(Provost et al., 2017) observeerden bij 8-12-jarige kinderen een vernauwing van de arteriolen, dit in tegenstelling tot onze observatie van een verbreding van de venulen met hogere luchtconcentraties aan $PM_{2.5}$ gemeten op de dag van het onderzoek en niet met blootstelling op de woonplaats/school de dag voor het onderzoek. Bij volwassen actieve rokers en ex-rokers werd de diametertoenamen het sterkst waargenomen in de venulen, deze werd gelinkt aan een toename van inflammatie in de venulen (Adar et al., 2010; Ikram et al., 2004). In de huidige studie observeren we net een afname van de diameter van de venulen met hogere luchtpollutie. De betekenis hiervan is onduidelijk. Wel werd gezien dat de kinderen bij passieve blootstelling aan sigarettenrook (laatste 2 weken) een verwijding van de venulen van 4,44 (95% BI: 0,16 – 8,75) μm vertoonden, gelijkaardig aan de bevindingen bij actief rokende volwassenen.

De schoolstraatinterventie had geen statistisch significant effect op de cardiovasculaire parameters systolische en diastolische bloeddruk noch op de hartslag. De hartslag bij de kinderen, die deelnamen aan de schoolstraatstudie, was wel positief geassocieerd met de UFP-fractie op de dag van het onderzoek. We vonden een toename van 2,38 slagen/min (95% BI: 0,26 – 4,53) per IQR toename in UFP (12.023 deeltjes/ cm^3). De systolische bloeddruk nam ook toe tussen 1.27 (95% BI: 0,14 – 2,42) en 3,14 (95% BI: 1,41 – 4,87) mmHg bij een interkwartieltoename van PM_{10} , $PM_{2.5}$, BC en NO_2 uitgemiddeld over 8dagen voor het onderzoek. Recent rapporteerde (Zeng et al., 2017) een gelijkaardige toename in systolische bloeddruk bij N=9.354 Chinese kinderen tussen 5-17j, met een IQR-toename van het 5-dagen gemiddelde van PM_{10} en O_3 (. De IQR toename in PM_{10} in die studie was wel een factor drie hoger dan deze geobserveerd in de schoolstraatstudie (14,93 $\mu g/m^3$ in huidige studie).

In de HEAPS studie (Koppen et al., 2012) uitgevoerd bij 130 lagere schoolkinderen uit twee Antwerpse scholen, werd vastgesteld dat voor een toename in de totale UFP fractie (20-200 nm) gemeten op de speelplaats op de dag van de bloeddrukmeting, de systolische bloeddruk toenam met 0,79 mmHg (95% BI: 0,07- 1,51). In de huidige studie waren UFP-concentraties gemeten op de speelplaats, gemiddeld over de laatste 24u, enkel borderline significant geassocieerd met de systolische bloeddruk toename van de kinderen, nl. estimate van 1,69 mmHg (95% BI: -0,12 – 3,52). Een recente review en meta-analyse, van weliswaar data van volwassenen, bevestigde het positief verband tussen korte en lange termijn blootstelling aan luchtpolluenten en hypertensie (Yang et al., 2018).

BIJLAGE I

Tabel S1: Resultaten van mixed model regressie-analyses voor de associaties (met $p < 0,10$) van blootstellingsparameters op de gemeten effectbiomerkers. Per pollutant en uitmiddelingstijd is de estimate gegeven waarmee de gemiddelde waarde van de biomarker verandert voor een interkwartieltoename van de beschouwde pollutant voor uitmiddelingstijd 8d. Voor FeNO (uitgedrukt in ppb) is het de factor en voor de andere biomerkers het aantal eenheden waarmee de biomerkers verandert. Het aantal metingen (N) in het model omvat zowel enkelvoudige als herhaalde metingen bij deelnemers. De statistisch significante relatie met de grootste estimate is aangeduid in het vet en de andere significante associaties zijn aangeduid in oranje. Met: FeNO= NO in ademlucht, $R_{rs,5}$ = luchtwegweerstand en $X_{rs,5}$ = luchtwegreactantie, FOT= forced oscillation technique, IQR= interkwartielafstand $P_{25}-P_{75}$

Polluent	Uitmiddelingstijd pollutant	IQR-toename lag8 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ of deeltjes/ cm^3 UFP)	polluentEstimate per voortoenname (95 % CI)	IQR-p-waarde	Aantal metingen (N)
FeNO (ppb)					
UFP	lag0	12.023	1,12 (0,99 - 1,28)	0,075	270
UFP	lag1	12.023	1,16 (1 - 1,34)	0,057	250
BC	lag1	0,74	1,07 (1,02 - 1,12)	0,007	265
BC	lag8	0,74	1,13 (1,03 - 1,23)	0,009	265
PM2,5	lag1	11,06	1,13 (1,05 - 1,21)	<0,001	265
PM2,5	lag8	11,06	1,17 (0,99 - 1,38)	0,07	265
PM2,5	8-9u	11,06	1,02 (1 - 1,05)	0,06	272
PM10	lag1	14,93	1,11 (1,04 - 1,19)	0,002	265
PM10	lag8	14,93	1,15 (0,99 - 1,35)	0,076	265
PM10	8-9u	14,93	1,03 (1 - 1,06)	0,082	272
NO2	lag1	12,5	1,1 (1,04 - 1,17)	0,003	265
NO2	lag8	12,5	1,21 (1,07 - 1,36)	0,003	265
FOT parameters (cm H2O/L/s)					
Rrs,5					
UFP	lag1	12.023	0,29 (-0,04 - 0,63)	0,092	319
NO2	lag1	12,5	0,17 (0,03 - 0,3)	0,018	345
Xrs,5					
NO2	lag1	12,5	-0,06 (-0,13 - 0)	0,065	325
NO2	lag8	12,5	-0,11 (-0,25 - 0,02)	0,096	325
Diameter venulen (μm)					
UFP	8-9u	12.023	-1,95 (-3,2 - -0,72)	0,002	393
BC	lag0	0,74	-0,93 (-1,34 - -0,52)	<0,001	348
BC	lag1	0,74	-1,58 (-2,17 - -0,98)	<0,001	378
BC	lag8	0,74	-3,56 (-4,78 - -2,35)	<0,001	378
BC	8-9u	0,74	-0,74 (-1,04 - -0,44)	<0,001	363
PM25	lag0	11,06	-0,84 (-1,21 - -0,48)	<0,001	388
PM25	lag1	11,06	-1,93 (-2,87 - -1,01)	<0,001	378
PM25	lag8	11,06	-5,4 (-7,61 - -3,18)	<0,001	378
PM25	8-9u	11,06	-0,85 (-1,21 - -0,5)	<0,001	393
PM10	lag0	14,93	-1,12 (-1,54 - -0,7)	<0,001	388
PM10	lag1	14,93	-2,26 (-3,14 - -1,39)	<0,001	378
PM10	lag8	14,93	-5,84 (-8 - -3,68)	<0,001	378
PM10	8-9u	14,93	-1,21 (-1,65 - -0,77)	<0,001	393
NO2	lag0	12,5	-0,74 (-1,61 - 0,13)	0,097	384
NO2	lag1	12,5	-1,61 (-2,44 - -0,77)	<0,001	378
NO2	lag8	12,5	-3,92 (-5,68 - -2,15)	<0,001	378
NO2	8-9u	12,5	-0,85 (-1,55 - -0,17)	0,016	393
Diameter arteriolen (μm)					
BC	lag0	0,74	-0,4 (-0,67 - -0,13)	0,005	324
BC	lag1	0,74	-0,44 (-0,88 - -0,02)	0,043	347

Polluent	Uitmiddelingstijd polluent	IQR-toename lag8 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ of deeltjes/ cm^3 UFP)	polluentEstimate per voortoenamen (95 % CI)	IQR-p-waarde	Aantal metingen (N)
BC	lag8	0,74	-1,64 (-2,54 - -0,75)	< 0,001	347
PM25	lag0	11,06	-0,37 (-0,65 - -0,1)	0,007	355
PM25	lag1	11,06	-0,92 (-1,59 - -0,25)	0,008	347
PM25	lag8	11,06	-3,4 (-5 - -1,81)	< 0,001	347
PM25	8-9u	11,06	-0,39 (-0,65 - -0,14)	0,003	359
PM10	lag0	14,93	-0,47 (-0,79 - -0,15)	0,004	355
PM10	lag1	14,93	-0,88 (-1,52 - -0,25)	0,007	347
PM10	lag8	14,93	-3,35 (-4,9 - -1,81)	< 0,001	347
PM10	8-9u	14,93	-0,53 (-0,87 - -0,21)	0,001	359
NO2	lag8	12,5	-2,1 (-3,4 - -0,81)	0,002	347
Diastolische bloeddruk (mmHg)					
NO2	8-9u	12,5	-0,51 (-1,1 - 0,1)	0,095	395
Systolische bloeddruk (mmHg)					
UFP	lag1	12.023	1,69 (-0,12 - 3,52)	0,067	320
BC	lag8	0,74	1,27 (0,14 - 2,42)	0,028	347
PM25	lag8	11,06	2,7 (0,95 - 4,45)	0,003	347
PM10	lag8	14,93	3,14 (1,41 - 4,87)	< 0,001	347
NO2	lag8	12,5	1,92 (0,49 - 3,35)	0,009	347
NO2	8-9u	12,5	-0,85 (-1,55 - -0,12)	0,017	360
Hartslag (sl/min)					
UFP	lag0	12.023	2,38 (0,26 - 4,53)	0,029	355
PM10	8-9u	14,93	0,56 (-0,02 - 1,14)	0,06	357
NO2	lag0	12,5	1,13 (-0,05 - 2,34)	0,063	351

BIBLIOGRAFIE

- Adar, S.D., Klein, R., Klein, B.E.K., Szpiro, A.A., Cotch, M.F., Wong, T.Y., O'Neill, M.S., Shrager, S., Barr, R.G., Siscovick, D.S., Daviglus, M.L., Sampson, P.D., Kaufman, J.D., 2010. Air Pollution and the Microvasculature: A Cross-Sectional Assessment of In Vivo Retinal Images in the Population-Based Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS Med.* 7, e1000372. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000372>
- Bellisario, V., Piccioni, P., Bugiani, M., Squillacioti, G., Levra, S., Gulotta, C., Mengozzi, G., Perboni, A., Grignani, E., Bono, R., 2019. Tobacco smoke exposure, urban and environmental factors as respiratory disease predictors in Italian adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 16. <https://doi.org/10.3390/ijerph16204048>
- Boeyen, J., Callan, A.C., Blake, D., Wheeler, A.J., Franklin, P., Hall, G.L., Shackleton, C., Sly, P.D., Hinwood, A., 2017. Investigating the relationship between environmental factors and respiratory health outcomes in school children using the forced oscillation technique. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 220, 494–502. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.01.014>
- Cohen, A.J., Brauer, M., Burnett, R., Anderson, H.R., Frostad, J., Estep, K., Balakrishnan, K., Brunekreef, B., Dandona, L., Dandona, R., Feigin, V., Freedman, G., Hubbell, B., Jobling, A., Kan, H., Knibbs, L., Liu, Y., Martin, R., Morawska, L., Pope, C.A., Shin, H., Straif, K., Shaddick, G., Thomas, M., van Dingenen, R., van Donkelaar, A., Vos, T., Murray, C.J.L., Forouzanfar, M.H., 2017. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* 389, 1907–1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30505-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30505-6)
- De Boever, P., Louwies, T., Provost, E., Int Panis, L., Standaert, A., Smolders, R., Geysen, J., 2019. Retinal Imaging: A Convenient Tool To Study Microvascular Responses To Cardiovascular Disease Risk Factors And To Predict Hypertension And Disease Development. Hamad bin Khalifa University Press (HBKU Press), p. HBPP0455. <https://doi.org/10.5339/qfarc.2014.hbpp0455>
- De Prins, S., Marcucci, F., Sensi, L., Van De Mieroop, E., Nelen, V., Nawrot, T.S., Schoeters, G., Koppen, G., 2014. Exhaled nitric oxide and nasal tryptase are associated with wheeze, rhinitis and nasal allergy in primary school children. *Biomarkers* 19, 481–487. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2014.937362>
- Delfino, R.J., Staimer, N., Gillen, D., Tjoa, T., Sioutas, C., Fung, K., George, S.C., Kleinman, M.T., 2006. Personal and ambient air pollution is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma. *Environ. Health Perspect.* 114, 1736–1743. <https://doi.org/10.1289/ehp.9141>
- Eckel, S.P., Zhang, Z., Habre, R., Rappaport, E.B., Linn, W.S., Berhane, K., Zhang, Y., Bastain, T.M., Gilliland, F.D., 2016. Traffic-related air pollution and alveolar nitric oxide in southern California children. *Eur. Respir. J.* 47, 1348–1356. <https://doi.org/10.1183/13993003.01176-2015>
- Flynn, J.T., Kaelber, D.C., Baker-Smith, C.M., Blowey, D., Carroll, A.E., Daniels, S.R., de Ferranti, S.D., Dionne, J.M., Falkner, B., Flinn, S.K., Gidding, S.S., Goodwin, C., Leu, M.G., Powers, M.E., Rea, C., Samuels, J., Simasek, M., Thaker, V. V., Urbina, E.M., 2017. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 140, e20171904. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>
- Ikram, M.K., De Jong, F.J., Vingerling, J.R., Witteman, J.C.M., Hofman, A., Breteler, M.M.B., De Jong, P.T.V.M., 2004. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 2129–2134. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1390>
- Imhof, K., Zahner, L., Schmidt-Trucksäss, A., Hanssen, H., 2016. Association of body composition and blood pressure categories with retinal vessel diameters in primary school children. *Hypertens. Res.* 39, 423–429. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.159>
- Knibbs, L.D., Cortés de Waterman, A.M., Toelle, B.G., Guo, Y., Denison, L., Jalaludin, B., Marks, G.B., Williams, G.M., 2018. The Australian Child Health and Air Pollution Study (ACHAPS): A national population-based cross-sectional study of long-term exposure to outdoor air pollution, asthma, and lung function. *Environ. Int.* 120, 394–403. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.025>
- Knudtson, M.D., Lee, K.E., Hubbard, L.D., Wong, T.Y., Klein, R., Klein, B.E.K., 2003. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr. Eye Res.* 27, 143–149. <https://doi.org/10.1076/ceyr.27.3.143.16049>
- Koppen, G., De Prins, S., Cox, B., Dons, E., Van de Mieroop, E., Nelen, V., Nawrot, T., Van Poppel, M., 2012. Kwantitatieve inschatting van blootstelling aan en gezondheidseffecten van verkeersemissies in Vlaanderen, met speciale aandacht voor Ultrafijne Partikels (UFP) Pilotproject in geselecteerde hotspot(s): Health Effects of Air Pollution in Antwerp Schools.

- Kovesi, T., Dales, R., 2008. Exhaled nitric oxide and respiratory symptoms in a community sample of school aged children. *Pediatr. Pulmonol.* 43, 1198–1205. <https://doi.org/10.1002/ppul.20927>
- Lefebvre, W., Degrawe, B., Beckx, C., Vanhulsel, M., Kochan, B., Bellemans, T., Janssens, D., Wets, G., Janssen, S., de Vlieger, I., Int Panis, L., Dhondt, S., 2013. Presentation and evaluation of an integrated model chain to respond to traffic- and health-related policy questions. *Environ. Model. Softw.* 40, 160–170. <https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2012.09.003>
- Louwies, T., Panis, L.I., Kicinski, M., De Boever, P., Nawrot, T.S., 2013. Retinal microvascular responses to short-term changes in particulate air pollution in healthy adults. *Environ. Health Perspect.* 121, 1011–1016. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205721>
- Oostveen, E., MacLeod, D., Lorino, H., Farré, R., Hantos, Z., Desager, K., Marchal, F., 2003. The forced oscillation technique in clinical practice: Methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00089403>
- Provost, E.B., Int Panis, L., Saenen, N.D., Kicinski, M., Louwies, T., Vrijens, K., De Boever, P., Nawrot, T.S., 2017. Recent versus chronic fine particulate air pollution exposure as determinant of the retinal microvasculature in school children. *Environ. Res.* 159, 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.027>
- Rosenfeld, M., Allen, J., Arets, B.H.G.M., Aurora, P., Beydon, N., Calogero, C., Castile, R.G., Davis, S.D., Fuchs, S., Gappa, M., Gustaffson, P.M., Hall, G.L., Jones, M.H., Kirkby, J.C., Kraemer, R., Lombardi, E., Lum, S., Mayer, O.H., Merkus, P., Nielsen, K.G., Oliver, C., Oostveen, E., Ranganathan, S., Ren, C.L., Robinson, P.D., Seddon, P.C., Sly, P.D., Sockrider, M.M., Sonnappa, S., Stocks, J., Subbarao, P., Tepper, R.S., Vilozi, D., 2013. AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS An Official American Thoracic Society Workshop Report: Optimal Lung Function Tests for Monitoring Cystic Fibrosis, Bronchopulmonary Dysplasia, and Recurrent Wheezing in Children Less Than 6 Years of Age. *Ann Am Thorac Soc* 10, 1–11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201301-017ST>
- Steerenberg, P.A., Nierkens, S., Fischer, P.H., Van Loveren, H., Opperhuizen, A., Vos, J.G., van Amsterdam, J.G.C., 2001. Traffic-related air pollution affects peak expiratory flow, exhaled nitric oxide, and inflammatory nasal markers. *Arch. Environ. Health* 56, 167–174. <https://doi.org/10.1080/00039890109604069>
- Tse, H.N., Steven Tseng, C.Z., Wong, K.Y., Yee, K.S., Ng, L.Y., 2016. Accuracy of forced oscillation technique to assess lung function in geriatric COPD population. *Int. J. COPD* 11, 1105–1118. <https://doi.org/10.2147/COPD.S102222>
- Yang, B.Y., Qian, Z., Howard, S.W., Vaughn, M.G., Fan, S.J., Liu, K.K., Dong, G.H., 2018. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.* <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.001>
- Zeng, X.W., Qian, Z. (Min), Vaughn, M.G., Nelson, E.J., Dharmage, S.C., Bowatte, G., Perret, J., Chen, D.H., Ma, H., Lin, S., de Foy, B., Hu, L.W., Yang, B.Y., Xu, S.L., Zhang, C., Tian, Y.P., Nian, M., Wang, J., Xiao, X., Bao, W.W., Zhang, Y.Z., Dong, G.H., 2017. Positive association between short-term ambient air pollution exposure and children blood pressure in China—Result from the Seven Northeast Cities (SNEC) study. *Environ. Pollut.* 224, 698–705. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.02.054>