

Gezondheidsindicator blootstelling aan verhoogde ozonconcentraties



Studie uitgevoerd in opdracht van
MIRA, Milieurapport Vlaanderen

Onderzoeksrapport

MIRA/2013/13, december 2013
VITO/2014/MRG/49

Gezondheidsindicator blootstelling aan verhoogde ozonconcentraties

Jurgen Buekers & Luc Int Panis

Milieurisico en Gezondheid
VITO, Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek

**Studie uitgevoerd in opdracht van MIRA,
Milieurapport Vlaanderen**

MIRA/2013/13
VITO/2014/MRG/49

December 2013

Vlaamse overheid



Documentbeschrijving

Titel

Gezondheidsindicator blootstelling aan verhoogde ozonconcentraties

Dit rapport verschijnt in de reeks MIRA Ondersteunend Onderzoek van de Vlaamse Milieumaatschappij. Deze reeks bevat resultaten van onderzoek gericht op de wetenschappelijke onderbouwing van het Milieurapport Vlaanderen. Dit rapport is ook beschikbaar via www.milieurapport.be.

Samenstellers

Jurgen Buekers & Luc Int Panis
Milieurisico en Gezondheid, VITO en Universiteit Hasselt

Wijze van refereren

Buekers J. & Int Panis L. (2013), Gezondheidsindicator blootstelling aan verhoogde ozonconcentraties, studie uitgevoerd in opdracht van de Vlaamse Milieumaatschappij, MIRA, MIRA/2013/13, VITO, VITO/2014/MRG/49.

Vragen in verband met dit rapport

Vlaamse Milieumaatschappij
Milieurapportering (MIRA)
Van Benedenlaan 34
2800 Mechelen
tel. 015 45 14 61
mira@vmm.be

D/2013/6871/056
ISBN 9789491385315
NUR 973/943

Inhoudstafel

Inhoudstafel figuren	4
Inhoudstafel tabellen	4
Samenvatting	5
Summary	6
1 Inleiding	7
2 Soorten studies	9
3 Blootstelling aan ozon	10
4 Drempelwaarde voor gezondheidsimpact	11
5 Vorm van de dosis-respons curve	12
6 Bestudeerde effecten van blootstelling aan ozon	13
6.1 <i>Reductie in FEV1</i>	13
6.2 <i>Hospitalisaties omwille van respiratoire effecten (\geq 65-jarigen)</i>	17
6.3 <i>Vroegtijdige sterfte</i>	17
7 DALY-model	19
8 Evaluatie van de huidige indicator gezondheidsimpact ozon	21
9 Opstellen nieuwe indicatoren gezondheidsimpact ozon	23
9.1 <i>Hospitalisaties</i>	23
9.2 <i>FEV1</i>	26
9.3 <i>Indicatoren volgens Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)</i>	30
Referenties	31
Begrippen	35
Afkortingen	36

Inhoudstafel figuren

Figuur 1: Verandering in longfunctie (delta FEV1 in liter) volgens McDonnell et al. (1993)	14
Figuur 2: O ₃ -geïnduceerde longfunctievermindering gemeten via FEV1 na 6,6 uur blootstelling	15
Figuur 3: Vergelijking dosis-respons curves (%FEV1-reductie t.o.v. O ₃ -concentratie) afgeleid uit literatuurstudie. De huidig gebruikte kwadratische curve van Rombout (1989) is een goede benadering van de sigmoïdale curve van McDonnell (2010) in het gebied 80-200 µg/m ³ ozon. Curves zijn relevant voor 8 uren blootstelling uitgezonderd de groene curve van McDonnell et al. (1993) welke gebaseerd is op 2 uren blootstelling.	22
Figuur 4: Indicator hospitalisaties: jaarlijks aantal extra spoedhospitalisaties omwille van respiratoire klachten (ICD9: 460-519) bij 65-plussers in Vlaanderen.	25
Figuur 5: Variatie volgens leeftijd van de mediane respons (%FEV1-reductie) voorspeld volgens het model van McDonnell-Stewart-Smith na 6,6 uur blootstelling aan de verschillende O ₃ -concentraties onder gematigde activiteit (ademsnelheid = 40 liter/minuut).	28
Figuur 6: Indicator longfunctie. Percentage reductie FEV1 in functie van piekblootstelling aan ozon (temporele P95-waarde) in Vlaanderen. Op 5 % van de tijd (of 18 dagen) is de longfunctievermindering sterker dan aangegeven in figuur.	29

Inhoudstafel tabellen

Tabel 1: Oorzakelijk verband van effecten bij verhoogde ozonconcentraties (bron: US EPA, 2013)...	7
Tabel 2: Voor- en nadelen van epidemiologische studies versus humane blootstellingstudies	9
Tabel 3: Eindpunten in ziektelast berekening voor verhoogde ozonconcentraties volgens de CAFE-methodologie (DALY)	19
Tabel 4: Afleiding impactfunctie op basis van Vlaamse prevalentie data hospitalisaties respiratoire effecten bij 65-plussers.	24

Samenvatting

Het doel van deze studie was een gezondheidsindicator voor blootstelling aan ozon (O_3) voor de Vlaamse bevolking te ontwikkelen of te actualiseren. Kortetermijnblootstelling aan verhoogde ozonconcentraties kan respiratoire effecten veroorzaken. Er is m.a.w. een causaal of oorzakelijk verband. Een voorbeeld van een respiratoir effect is longfunctievermindering gemeten via de merker FEV1 (*Forced Expiratory Volume in 1 second*). Hierbij staat FEV1 voor het volume lucht dat in de eerste seconde kan worden uitgedemd tijdens een geforceerd uitademingsmanoeuvre begonnen vanaf het niveau van de totale longcapaciteit.

De vorige MIRA-indicator voor de bepaling van de gezondheidsimpact van ozon berustte op een dosis-respons curve van FEV1 in functie van ozonblootstelling (Rombout, 1989) afgeleid uit een humane gecontroleerde blootstellingstudie. Hierbij werden in een proefkamer volwassen personen gedurende een aantal uren blootgesteld aan verhoogde ozonconcentraties (= dosis) en werd het effect of de FEV1-reductie (= respons) geanalyseerd.

In deze studie werd deze indicator behouden en werd de achterliggende dosis-respons curve geactualiseerd (volgens McDonnell et al., 2010). De indicator richt zich hier op piekblootstellingen van ozon waarbij in 5 % van de tijd (18 dagen per jaar) een grotere reductie in FEV1 wordt verwacht dan geïndiceerd. De merker FEV1 toont vooral een effect bij verhoogde ozonconcentraties bij mensen in de leeftijdscategorie 5-55 jaar. Bij personen ouder dan 55 jaar is het effect van verhoogde ozonconcentraties op een FEV1-reductie minimaal. Daarom werd naast de beslissing om de dosis-respons curve voor FEV1 te actualiseren ook een nieuwe indicator toegevoegd.

Deze nieuwe indicator is het aantal hospitalisaties voor respiratoire klachten bij verhoogde ozonconcentraties bij personen ouder dan 65 jaar. De dosis-respons curve hier berust op een epidemiologische studie van Anderson et al. (2004) en wordt ook gebruikt in de ziektelast berekeningen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO). Deze indicator richt zich op verhoogde ozonconcentraties op jaarniveau.

Summary

The goal of this study was to develop or update a health indicator for exposure of the Flemish population to increased ozone (O₃) concentrations. Short-term exposure to increased O₃ concentrations causes respiratory effects. In other words, there is a causal link. An example of a respiratory effect is a decrease in lung function indicated with FEV1 (*Forced Expiratory Volume in 1 second*). The FEV1 is the volume exhaled during the first second of a forced expiratory maneuver started from the level of total lung capacity.

The previous MIRA health indicator was based on a dose-response curve in which the reduction of the spirometric marker FEV1 is expressed as a function of ozone exposure (Rombout, 1989) which was based on a human controlled exposure study. In such studies, adults were exposed to controlled O₃ levels (= dose) in a chamber for several hours and the effect on FEV1 reduction (= response) was analysed.

In this study the marker FEV1 was retained but the underlying dose-response curve was updated (according to McDonnell et al., 2010). The indicator is based here on peak exposures of ozone for which in 5% of the time (18 days/year) a larger decrease than the indicator FEV1 is expected. The reduction of the respiratory marker FEV1 with increased exposure to ozone is valid for persons between 5-55 year. Above 55 years, the effect of ozone exposure on FEV1 reduction is marginal. Taking into account this observation, the decision was taken to include a second indicator.

The indicator “number of hospitalisations for respiratory disorders attributable to increased ozone concentrations” for people > 65 years was added. The dose-response curve for this calculation is based on the epidemiological study of Anderson et al. (2004) which is also used in the Burden of Disease (BOD) approach by the World Health Organisation (WHO). This indicator is based here on yearly increased ozone concentrations (SOMO35).

1 Inleiding

Ozon is een natuurlijke component in de atmosfeer en essentieel voor het leven op aarde onder meer door de absorptie van UV-B straling in de stratosfeer en de verwijdering van oxiderende stoffen in de troposfeer door reactie met hydroxylradicalen. Maar ozon is ook een zeer reactief gas, een sterk oxidans met een relatief korte halveringstijd dat bijgevolg ongewenste en schadelijke effecten kan veroorzaken bij mens, dier en milieu.

Kortetermijnblootstelling

De grootste bewijskracht voor gezondheidseffecten is er voor “kortetermijn”blootstelling aan verhoogde ozonconcentraties. Effecten die geassocieerd worden met een blootstelling aan verhoogde ozonconcentraties gaan bijvoorbeeld van irritaties van neus, keel en ogen, respiratoire effecten tot vroegtijdige sterfte. Tabel 1 toont de causaliteit of het oorzakelijk verband van gezondheidseffecten gerelateerd met verhoogde ozonconcentraties, op basis van het recent US-EPA document (US EPA, 2013) waarin een geïntegreerde beoordeling gemaakt wordt van alle bewijsmateriaal over gezondheidseffecten van kortetermijnblootstelling aan verhoogde ozonconcentraties.

Tabel 1: Oorzakelijk verband van effecten bij verhoogde ozonconcentraties (bron: US EPA, 2013)

Categorie	Causaal verband
Respiratoire effecten	Causaal*
Cardiovasculaire effecten	Vermoedelijk causaal
Effecten op centraal zenuwstelsel	Suggestief
Effecten op lever en xenobiotisch metabolisme	Ontoereikend
Effecten op huid/ogen	Ontoereikend
Totale mortaliteit	Vermoedelijk causaal

* Op basis van humane gecontroleerde blootstelling-, epidemiologische & toxicologische studies

Er is dus een causaal verband tussen respiratoire effecten en een verhoogde ozonconcentratie. Dit wordt geconcludeerd op basis van epidemiologische studies, studies met humane gecontroleerde blootstelling en toxicologische studies. Effecten waarvoor het meeste bewijskracht is, zijn o.a. een reductie in longfunctie (bv FEV1¹) op basis van humane gecontroleerde studies en het aantal hospitalisaties/spoedopnames voor ademhalingsproblemen op basis van epidemiologische studies. Beide eindpunten zouden kunnen gebruikt worden om de impact van ozon op de gezondheid in te schatten. Er wordt dan ook verder gefocust op deze effecten en het verschil tussen de soorten studies (epidemiologische versus humane gecontroleerde studies).

Langetermijnblootstelling

Het *Integrated Science Assessment* van de US EPA (2013) vermeldt momenteel dat voor langetermijnblootstelling de bewijskracht voor gezondheidseffecten minder sterk is dan voor kortetermijnblootstelling. Respiratoire effecten worden gecatalogiseerd als vermoedelijk causaal. Verbanden tussen verhoogde ozonconcentraties en cardiovasculaire effecten, effecten op reproductie, effecten op het centrale zenuwstelsel en algemene sterfte worden gecatalogiseerd als

¹ FEV1 staat voor “*Forced Expiratory Volume in 1 second*” of het volume dat in de eerste seconde kan worden uitgedemd tijdens een geforceerd uitademingsmanoeuvre begonnen vanaf het niveau van de totale longcapaciteit.

suggestief. Het verband tussen kanker en verhoogde ozonconcentraties wordt gecatalogiseerd als onvoldoende.

Omdat geen van de langetermijnverbanden gecatalogiseerd werd als duidelijk causaal werd geselecteerd om enkel naar de kortetermijnblootstelling te kijken waar het verband tussen respiratoire effecten en verhoogde ozonconcentraties wel gecatalogiseerd werd als “causaal”.

Nochtans duikt er meer wetenschappelijk bewijs op dat de relatie tussen langetermijnblootstelling aan ozon en gezondheidseffecten bevestigd (WHO, 2013). Er is bewijs voor langetermijnblootstelling aan ozon en mortaliteit door respiratoire aandoeningen, zeker voor mensen die kwetsbaarder zijn (Lipfert et al., 2006; Krewski et al., 2009; Jerret et al., 2009; Smith et al., 2009; Zanobetti en Schwartz, 2011). Grootste bewijskracht is op basis van de *American Cancer Society ACS* studie (Krewski et al., 2009). Nadeel van deze studies is dat er beperkte monitoring data gebruikt werden en dat in de studies de personen niet opgevolgd werden vanaf het begin van de studie tot aan de sterfte. Er is ook meer bewijs voor langetermijnblootstelling aan ozon en morbiditeit. Kinderen met astma hebben na langetermijnblootstelling aan ozon een verhoogd risico op hospitalisatie omwille van astma-aanvallen (Tzivian et al., 2011; WHO, 2013).

Conclusie: indicator zal worden opgesteld op basis van kortetermijnblootstelling aan ozon en respiratoire effecten omdat enkel hier de dosis-respons relaties gecatalogiseerd werden als “causaal”.

2 Soorten studies

Epidemiologische studies bestuderen hypothesen over de distributie en oorzaken van ziekten binnen een populatie. De studies gaan na of er een *statistisch verband* bestaat tussen een bepaalde factor (blootstelling) en het optreden van een ziekte en bepalen ook het *belang van dit verband*.

Met humane gecontroleerde blootstellingstudies zijn hier proefkamerstudies bedoeld waarbij proefpersonen gedurende een bepaalde tijd x onder gecontroleerde omstandigheden blootgesteld worden aan pollutent y.

Het gebruik van enerzijds studies met humane gecontroleerde blootstelling en anderzijds epidemiologische studies om de impact van ozon te schatten, hebben beiden zowel voor- als nadelen. Ze worden in Tabel 2 kort opgesomd. Samen genomen zijn beide type studies complementair en verhogen ze de bewijskracht m.b.t. effect en causaliteit.

Tabel 2: Voor- en nadelen van epidemiologische studies versus humane blootstellingstudies

	Epidemiologische studies	Humane gecontroleerde blootstellingstudies
Voorbeeld van effect	Hospitalisaties	Vermindering in longfunctie
Voordeel	<ul style="list-style-type: none"> a) Gebaseerd op een populatie respons (grote range in gevoelige groepen) b) Ernstige indicatoren zoals hospitalisatie en mortaliteit kunnen bestudeerd worden 	Directe persoonlijke blootstelling aan gecontroleerde concentraties ozon
Nadeel	<ul style="list-style-type: none"> a) Blootstelling dikwijls gebaseerd op een aantal monitors dus geen persoonlijke blootstelling b) Dikwijls relatief risico gegeven waardoor basis incidentie/prevalentie cijfers nodig zijn 	<ul style="list-style-type: none"> a) Kleine groep deelnemers met uitsluiting van dikwijls gevoelige groepen b) Minder ernstige indicatoren zoals longfunctievermindering (bv. via FEV1) worden bestudeerd

Noot:

Een relatief risico is een verhouding van twee absolute risico's waarbij het absolute risico de verhouding is van het aantal keren dat iets gebeurt in een groep tot het totaal aantal van de groep. Bijvoorbeeld: het relatief risico voor problemen met de lagere luchtwegen bij kinderen bij blootstelling aan ozon is gelijk aan 1,03 per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ O_3 (dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde) (NEEDS, 2007). Dit wil zeggen dat de kans om luchtwegaandoeningen te krijgen 3 procent hoger is in een groep die blootgesteld is aan een concentratie die 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ hoger is, relatief t.o.v. de referentiegroep.

De incidentie is gedefinieerd als het aantal nieuwe gevallen van een ziekte per tijdseenheid, per aantal van de bevolking.

De prevalentie van een aandoening is het aantal gevallen per duizend of per honderdduizend op een specifiek moment in de bevolking.

3 Blootstelling aan ozon

Een verhoogde blootstelling aan ozon kan omwille van verschillende redenen optreden zoals een verhoogde ozonconcentratie, een verhoogde blootstellingstijd of een verhoogde fysieke activiteit. Ozonconcentraties in de buitenlucht zijn relatief hoger dan binnenshuis, waar mensen het grootste deel van hun tijd spenderen. De voornaamste bron van ozonconcentraties binnenshuis is infiltratie van buitenlucht. De binnenlucht/buitenlucht ozonconcentratieratio varieert tussen 0,1 en 0,4 met enkele hogere ratio's gedurende het ozonseizoen (US EPA, 2013).

Uit studies die zowel data van persoonlijke blootstelling als data van concentraties gemeten op vaste meetlocaties gepubliceerd hebben, blijkt dat persoonlijke blootstellingsmetingen aan ozon redelijk geassocieerd waren met ozonconcentraties in de buitenlucht gemeten op vaste locaties (correlatiecoëfficiënten van 0,3 tot 0,8). Correlaties waren het grootst voor relatief langere studieperiodes (24u meting versus 1u) en voor mensen die hun tijd grotendeels buitenshuis doorbrengen (US EPA, 2013). Dit toont aan dat monitoring van ozonconcentraties in buitenlucht representatief is voor de dagelijkse veranderingen in persoonlijke blootstelling aan ozon. De grootte van de gemeten persoonlijke blootstelling was algemeen wel veel lager dan af te leiden uit de concentraties op vaste monitoringlocaties. Dit komt omdat mensen het grootste deel van hun tijd binnenshuis doorbrengen waar de ozonconcentraties relatief lager zijn. Factoren die de relatie beïnvloeden zijn tijdsactiviteitspatronen van mensen, karakteristieken van huizen, de neiging om blootstelling buitenshuis te vermijden of te reduceren bij aankondiging van verhoogde ozonconcentraties via de media, afstand tot de vaste monitor etc. Ratio's van ozonconcentraties gemeten met een persoonlijke blootstellingsmonitor versus concentraties in buitenlucht zijn typisch in de grootteorde van 0,1-0,3 met grote individuele verschillen. Voor mensen die buiten werken zijn de ratio's relatief groter (0,5-0,9) (US EPA, 2013).

Om de reële impact te berekenen op basis van een dosis-respons curve afgeleid uit humane gecontroleerde blootstellingstudies, is het dus nodig om voor de gehele bevolking eenzelfde blootstelling in te schatten als in de oorspronkelijke studie m.a.w. een persoonlijke blootstelling. Persoonlijke blootstelling is echter niet beschikbaar voor een ganse populatie. In een '*reasonable worst case*' benadering kunnen de ozonconcentraties op basis van een aantal vaste monitoringstations gebruikt worden om inschattingen te maken voor de ganse populatie. Er wordt dan geen rekening gehouden met de vaststelling dat mensen een tijd binnenshuis kunnen doorbrengen. In deze '*reasonable worst case*' benadering wordt ervan uitgegaan dat de populatie aan de ozonconcentraties in de buitenlucht worden blootgesteld, wat enigszins wel te verantwoorden is, omdat verhoogde ozonconcentraties meestal voorkomen op warme, zonovergoten dagen wanneer mensen geneigd zijn zich buitenshuis te begeven.

In epidemiologische studies is blootstelling dikwijls gebaseerd op concentraties gemeten op enkele vaste meetposten. Data van andere vaste meetposten kan dus meestal gebruikt worden om de impact gevonden in epidemiologische studies rechtstreeks te vertalen naar bv. een ganse bevolking.

4 Drempelwaarde voor gezondheidsimpact

Op basis van epidemiologische studies is er geen consistent bewijs voor een drempelwaarde waaronder geen negatieve effecten op de gezondheid worden waargenomen, maar indien er een drempelwaarde voor kortetermijneffecten bestaat, ligt deze waarschijnlijk lager dan het dagelijks hoogste uursgemiddelde van 45 ppb ($90 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (HEI, 2013)². Dit is nog steeds consistent met het SOMO35 concept³. SOMO35 staat voor *Sum Of Means Over 35* ppb: voor elke dag van het jaar wordt de hoogste 8-uursgemiddelde ozonconcentratie berekend en indien de waarde groter is dan 35 ppb wordt deze meerwaarde gesommeerd (= SOMO35). Deze jaarlijkse som wordt dan nog gedeeld door 365 (366) om een waarde te bekomen voor de gemiddelde dagelijkse overschrijding van 35 ppb. Het SOMO35 concept wordt gebruikt door UNECE om de impact van ozon in te schatten op de volksgezondheid (UNECE/WHO, 2004).

De vorm van de dosis-respons curve bij lage ozonconcentraties is dus onduidelijk. Er kunnen verschillende scenario's gevolgd worden om de gezondheidsimpact in te schatten:

- a) Het doortrekken van de dosis-respons curve (lineair of log lineair afhankelijk van de vorm van de dosis-respons curve) tot een blootstelling gelijk aan nul.
- b) Berekening van de impact tot de laagst gemeten ozonconcentratie waarop dosis-respons curven gebaseerd zijn: voor dosis-respons curven op basis van epidemiologische data is dit 20 ppb als dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde of dagelijks 24-uursgemiddelde (US EPA, 2012, 2013).
- c) Voor epidemiologische studies kan men gebruik maken van het SOMO35 concept welke UNECE hanteert om de impact van ozon in te schatten. Dit is geen drempelwaarde waaronder geen effect plaatsvindt maar een cut-off waarde die men gebruikt omdat de vorm van de dosis-respons curve onduidelijk is bij relatief lage ozonconcentraties.
- d) De Europese streefwaarde voor blootstelling van de bevolking aan hoge ozonconcentraties bedraagt $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor de dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde ozonconcentratie. Deze waarde, vastgesteld in 2002, is bij de revisie van de EU-normen ondanks de WHO-richtlijn van $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ uit 2006, nog steeds van kracht (RIVM, 2011). Deze waarde kan gebruikt worden als cut-off waarde, waaronder men de effecten op de gezondheid als minimaal beschouwt.

Voor humane gecontroleerde blootstellingsfuncties waarbij FEV1 bestudeerd wordt, wordt er geen significant effect waargenomen bij concentraties van 40 ppb. Dit wordt verder beschreven (Zie 6.1).

²<http://www.healtheffects.org/Workshops/Brussels2013/Presentations/Krzyzanowski.pdf>

³http://www.iiasa.ac.at/web/home/research/researchPrograms/MitigationofAirPollutionandGreenhousegases/6_Heroux_WHO_health_impacts.pdf

5 Vorm van de dosis-respons curve

Epidemiologische studies die de vorm van de dosis-respons curve bestudeerden voor verschillende eindpunten (gebruik bronchodilatoren, dagen met hoest, hospitalisaties, *etc.*) voor een blootstelling gelijk aan dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde en dagelijks 24-uursgemiddelde, vonden lineaire dosis-respons curves. Er was minder zekerheid over de vorm van deze curves bij lagere O₃-concentraties (beneden een achtergrond van 29-40 ppb) door de schaarsheid van de data in dit lager bereik (US EPA, 2013).

Humane gecontroleerde blootstellingstudies die de relatie onderzochten tussen spirometrische eenheden (FEV1) en ozonconcentraties vonden een logistische vergelijking het beste om de sigmoïdale dosis-respons curve te beschrijven (McDonnell et al., 1993). De vorm van dergelijke dosis-respons curve wordt weergegeven in Figuur 1.

6 Bestudeerde effecten van blootstelling aan ozon

De US-EPA geeft aan dat enkel respiratoire effecten veroorzaakt door kortetermijnblootstelling aan verhoogde ozonconcentraties als causaal worden gecatalogiseerd. Voor humane gecontroleerde blootstellingstudies is er enkel kwantitatief voldoende informatie om een dosis-respons curve op te stellen voor de reductie in FEV1. Deze dosis-respons curve is geldig voor relatief jonge mensen. Epidemiologische studies tonen consistent een verhoogd aantal spoedhospitalisaties omwille van respiratoire klachten bij oudere mensen. Beide effecten zijn dus complementair aangezien ze op verschillende groepen van de bevolking van toepassing zijn en zouden beiden gebruikt kunnen worden als indicator voor gezondheidseffecten van verhoogde ozonconcentraties. Deze twee effecten (%FEV1-reductie en hospitalisatie) worden verder besproken en tevens wordt ook kort ingegaan op vervroegde sterfte bij kortetermijnblootstelling aan verhoogde ozonconcentraties gezien het bewijsmateriaal hiervoor groeit.

6.1 Reductie in FEV1

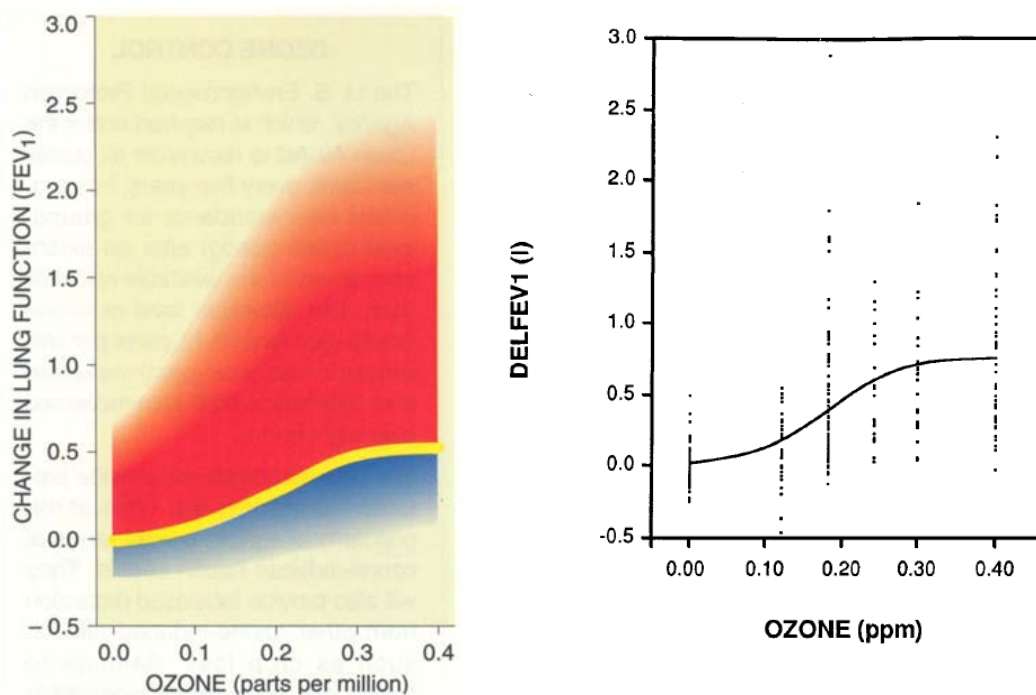
FEV1 staat voor “*Forced Expiratory Volume in 1 second*” of het volume dat in de eerste seconde kan worden uitgedemd tijdens een geforceerd uitademingsmanoeuvre begonnen vanaf het niveau van de totale longcapaciteit. Een reductie van FEV1 door luchtwegvernauwing (bronchoconstrictie) tijdens blootstelling aan ozon is omkeerbaar van aard. Dit betekent dat de longfunctie zich volledig herstelt nadat de ozonconcentraties terug zijn gedaald (uren tot dag). Momenteel is het op basis van huidige data niet gemakkelijk om de FEV1-vermindering te koppelen aan gezondheidseffecten op lange termijn (WHO, 2013).

Humane gecontroleerde blootstellingstudies leveren het sterkste bewijs aan voor afname van de longfunctie bij verhoogde ozonconcentraties. De humane gecontroleerde blootstellingstudies leveren enkel voldoende data om een kwantitatieve dosis-respons functie op te stellen voor FEV1 (US EPA, 2012).

Studies die de reductie van FEV1 beoordelen in functie van de blootstelling aan verhoogde ozonconcentraties lopen al gedurende verschillende decennia. De onderzoeksgroep van McDonnell et al. doet hier vrij veel onderzoek naar. Een eerste model dat de dosis-respons curve beschrijft vinden we terug in de studie van McDonnell et al. (1993) (zie Figuren 1a & 1b). Op de X-as staat de ozonconcentratie waaraan proefpersonen werden blootgesteld terwijl op de Y-as de verandering in FEV1 staat in liter. Het originele gemiddelde longvolume van de proefpersonen was gelijk aan 4,53 liter. Een verandering van 0,5 liter op 4,53 liter is gelijk aan 11 %. Op basis van deze proefresultaten van McDonnell (zie Figuren 1a & 1b) komt een verandering van 11 % overeen met een blootstelling die groter is dan 200 ppb O₃ of 400 µg/m³ O₃. Uit Figuren 1a en 1b blijkt ook dat er in de studie van 1993 geen data zijn van dosissen onder de 100 ppb en dat er dus m.a.w. een gebrek is aan studies die de blootstelling beschouwden in het onderste deel van de dosis-respons curve.

Genetische factoren, leeftijd, aanwezigheid van ziektes zoals astma of COPD, socio-economische factoren kunnen de respons op een verhoogde ozonblootstelling rechtstreeks of onrechtstreeks beïnvloeden. Er is een relatief grote interindividuele variabiliteit in de reactie op verhoogde ozonconcentraties (Schelegle et al., 2009). Voor de spirometrische variabele FEV1 wordt dit hier aangetoond. In Figuur 1a staat de gele curve voor de gemiddelde respons van %FEV1-reductie in functie van ozonblootstelling voor gezonde mensen die deelnamen aan het proefkameronderzoek. Het rode gebied staat ook voor gezonde mensen maar die gevoeliger reageren op een verhoogde

ozonblootstelling terwijl het blauwe gebied staat voor gezonde mensen die nauwelijks reageren op een verhoogde ozonblootstelling.

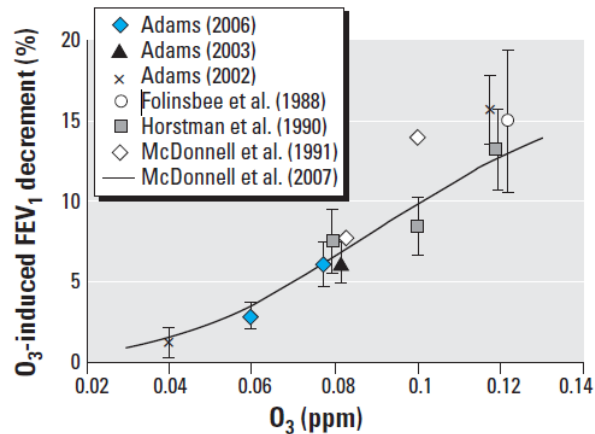


Figuur 1: Verandering in longfunctie (delta FEV1 in liter) volgens McDonnell et al. (1993)

Figuur 1a. Bron: Devlin et al. (1997) en gebaseerd op data van McDonnell et al. (1993) Gele curve = gemiddelde respons; sommige gezonde mensen zijn gevoeliger (rood) terwijl andere bijna niet reageren (blauw).

Figuur 1b. Reductie FEV1 in functie van O_3 -concentratie. Opzet: Man 18-32j; slechts 2 uur blootstelling met afwisselend periodes (15 min) van rust en zware arbeid. Bron: McDonnell et al. (1993).

De meer recente studie van Brown et al. (2008) maakte een review van studies die %FEV1-reductie en blootstelling aan ozon beschrijven en stelde op basis van geaggregeerde data een dosis-respons curve op. Studies toonden aan dat de gemiddelde O_3 -geïnduceerde afname van FEV1 gelijk was aan 6-8 % bij ozonconcentraties van 80 ppb (Adams 2003, 2006; Horstman et al. 1990) en recent additioneel bewijs toonde een afname van 6 % bij 70 ppb (Schelegle et al., 2009) en 2-3 % bij 60 ppb O_3 (Kim et al., 2011; Brown et al., 2008, Adams 2006). Blootstelling aan 40 ppb was niet significant verschillend van gefilterde lucht (US EPA, 2013). De resultaten van deze studies zijn samengevat in Figuur 2. Bij concentraties van 60 ppb O_3 werd niet enkel een reductie aan FEV1 vastgesteld maar ook inflammatoire effecten (Alexis et al., 2010; Kim et al., 2011). Wanneer in Figuur 2 gekeken wordt naar deze data, blijkt dat een FEV-reductie van 11 % al optreedt bij blootstelling aan ozonconcentraties lager dan 120 ppb terwijl dit in Figuur 1 pas optrad bij blootstelling aan ozonconcentraties groter dan 200 ppb. Dit heeft waarschijnlijk voornamelijk te maken met het verschil in blootstellingstijd: 6,6 uren in Figuur 2 en slechts 2 uren in Figuur 1.



Figuur 2: O₃-geïnduceerde longfunctievermindering gemeten via FEV₁ na 6,6 uur blootstelling

Bron: Brown et al. (2008). De curve is afgeleid van het model beschreven in McDonnell et al. (2007): 23-jarige, totale duur blootstelling 6,6 uur, afwisselend 50 minuten activiteit en 10 minuten rust met na 3 uur een extra rust periode van 35 minuten.

Een meer recent dosis-respons model dan dat van McDonnell et al. (1993), wordt gegeven in de studie van McDonnell et al. 2010 en is gebaseerd op geaggregeerde data van 15 individuele studies. Dit model houdt rekening met leeftijd en ademsnelheid (geassocieerd met uitgevoerde oefeningen tijdens blootstelling) en is gebaseerd op een groep van 541 vrijwilligers tussen 18 en 35 jaar. De respons van FEV₁ op verhoogde ozonconcentraties in een gezonde leeftijdsgroep van 5-18-jarigen kan gebaseerd worden op deze van gezonde 18-jarigen en dit op basis van eerdere studies waarin een gelijkaardige respons werd vastgesteld tussen gezonde kinderen en jongvolwassenen (McDonnell et al., 1985; US EPA, 1996). De reactie van FEV₁ op O₃ neemt significant af met de leeftijd (35-55 jaar) (Hazucha et al., 2003). Boven 55 jaar heeft acute blootstelling aan O₃ slechts een minimale invloed op de spirometrie (Passannante et al., 1998; US EPA, 2013).

Het dosis-responsmodel gegeven in McDonnell et al. (2010) wordt als volgt beschreven voor een individu *i*, blootgesteld gedurende een tijd *j* aan een scenario *k* (leeftijd, ademsnelheid):

$$\% \Delta FEV1_{ijk} = e^{U_i} \left\{ \frac{\beta_1 + \beta_2 (Age_{ijk} - 25)}{1 + \beta_4 e^{-\beta_3 X_{ijk}}} - \frac{\beta_1 + \beta_2 (Age_{ijk} - 25)}{1 + \beta_4} \right\} + \varepsilon_{ijk}$$

Met:

B: constanten

U: een variabele die het verschil in inter-individuele respons op O₃ beschrijft

Age_{ijk}: de leeftijd van het individu in jaren

ε_{ijk}: de foutterm die niet door het model beschreven wordt en de individuele variabiliteit

X_{ijk}: een hypothetische variabele zonder fysiologische betekenis die de tijdsaspecten (dt) van het model beschrijft:

$$\frac{dX_{ijk}}{dt} = C_{ijk} \times \left[\left(\frac{V_E}{BSA} \right)^{\beta_6} \right] - (\beta_5 \times X_{ijk})$$

Met:

B: constanten

C: de ozonconcentratie op tijd j (in ppm)
 V_E : de ademsnelheid in liter/min
BSA: de *Body Surface Area* of het lichaamsoppervlak (m^2)

Normalisatie van V_E door BSA corrigeert voor verschillen in lichaamsgrootte tussen de geslachten. Een identieke geïnhaleerde ozondosis kan zich in een groter individu over een grotere oppervlakte van de luchtwegen verdelen dan in een kleiner individu. Dit verklaart mogelijk het kleinere effect op FEV1 in grotere mensen (Hazucha et al., 2003).

Voor een individu van 25 jaar oud met een gemiddelde reactie op ozon ($U = 0$) geeft β_1 ongeveer de maximale respons van de verandering in FEV1 welke gelijk is aan 9,9 % (voor een 25-jarige) bij de hoogste ozonconcentraties waaraan het individu is blootgesteld (McDonnell et al., 2010). Hoe hoger de ozonconcentratie des te meer de term $\beta_4 e^{-\beta_3 x_{ijk}}$ naar de waarde nul gaat. Voor individuen tussen 18 en 25 jaar kan de maximale respons nog iets hoger zijn. Wanneer de ozonconcentratie gelijk is aan nul, wordt $\% \Delta FEV1$ ook gelijk aan nul.

Het model verschilt van andere modellen omdat hier rekening wordt gehouden met constant herstel van FEV1, gezien het omkeerbare karakter van het effect (parameter β_5). Het model werd succesvol gevalideerd op basis van eerdere US EPA data (McDonnell et al., 2010).

De humane klinische studies waaruit dit model is afgeleid, zijn algemeen gebaseerd op een maximale blootstellingsduur van 6,6 uur. Ozonblootstellingsindicatoren worden dikwijls gerapporteerd op basis van dagelijkse hoogste 8-uursgemiddeldes. De dosis-respons curve op basis van humane klinische studies (6,6 uren) kan gebruikt worden om de respons na 8 uren blootstelling in te schatten gezien de FEV1-respons na 6 uren blootstelling afvlakt (McDonnell et al., 2010).

De laagste concentratie gebruikt in humane studies is 0,04 ppm of 40 ppb. In het geval van een continu model zoals dat van McDonnell et al. (2010) is het mogelijk een schatting te maken van de gezondheidsimpact onder 0,04 ppm (via extrapolatie) maar de reductie in FEV1 zal niet significant verschillend zijn van nul.

De dosis-respons functie kan toegepast worden op de populatie van 5-55-jarigen en omvat dus ook kinderen. Het inschatten van de $\%FEV1$ -reductie via de respons van een "gezond" gemiddeld persoon ($U = 0$) leidt mogelijk tot een onderschatting van de impact omdat er geen rekening wordt gehouden met gevoelige groepen zoals astmatici of COPD patiënten (US EPA, 2012). Bovendien kan bv. een reductie van 10 % in astmatici als ernstiger worden aanzien dan dezelfde reductie in gezonde personen, gezien astmatici al een minder grote longcapaciteit hebben.

Verder bevestigen ook epidemiologische studies de reductie van FEV1 bij verhoogde ozonconcentraties voor kinderen, kinderen met astma en volwassenen die buiten werken. Blootstelling aan ozon werd geschat op basis van persoonlijke metingen, metingen op school of een centraal gelokaliseerde meetpost voor de gemeenschap. Data voor volwassenen & ouderen zijn schaars en verhoogde O_3 -concentraties waren niet consistent geassocieerd met een afname van de longfunctie bij deze leeftijdsgroep, wat consistent is met humane gecontroleerde studies. Correcties voor temperatuur werden niet uitgevoerd, gezien in humane gecontroleerde studies temperatuur, binnen zijn normale grenzen, geen invloed had op de O_3 -geïnduceerde longfunctievermindering (Kinney et al., 1996; US EPA, 2013). De longfunctievermindering in functie van O_3 -blootstelling was m.a.w. robuust.

6.2 Hospitalisaties omwille van respiratoire effecten (≥ 65 -jarigen)

Epidemiologische studies zijn vaak gebaseerd op gemeten of gemodelleerde O_3 -concentraties op een niet persoonlijke schaal. In dit geval is het dus ook niet nodig om een persoonlijke blootstelling in te schatten om de gezondheidsimpact te berekenen.

Er is bewijs dat een oorzakelijk verband aantoont tussen verhoogde acute blootstelling aan ozon en verhoogde respiratoire effecten met een verhoogd aantal meldingen op de spoedafdeling en opname in hospitalen gedurende het warme seizoen (USE EPA, 2006). Dit verband is er zowel voor alle respiratoire effecten (gecombineerd) als voor astma en COPD afzonderlijk. Dit werd nogmaals bevestigd in de multi-continent APHENA (*Air pollution and health: a European and North American approach*) studie van Katsouyanni et al. (2009). APHENA is een samenwerkingsproject dat de Europese multi-steden studie APHEA (*Air Pollution and Health: A European Approach*), de Amerikaanse NMMAPS (*National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study*) studie en datasets van Canada overkoepelt en de kortetermijneffecten van blootstelling aan PM10 en ozon en het effect op vervroegde sterfte en hospitalisatie onderzocht.

De dosis-respons curve voor het aantal hospitalisaties is lineair en er is geen afdoend bewijs voor een drempelwaarde. Dosis-respons curven worden uitgedrukt in dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde ozonconcentraties. Anderson et al. (2004) vonden een relatief risico RR van 1,005 (0,998-1,012) voor het aantal hospitalisaties voor respiratoire klachten voor personen ouder dan 65 jaar per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ stijging van de hoogste 8-uursgemiddelde O_3 -concentratie. Deze functie wordt tevens toegepast in de CAFE (*Clean Air For Europe*) methodologie (enkel kortetermijnblootstelling; NEEDS, 2007) om DALY's te berekenen (zie verder hoofdstuk DALY-model). Deze waarden worden bevestigd (RR 1,0045 met betrouwbaarheidsinterval BI 0,9959-1,0131) in het EpiAir project (Stafoggia et al., 2009)⁴. In het APHEKOM project (*Improving Knowledge and Communication for Decision Making on Air Pollution and Health in Europe*) werd de gezondheidsimpact van ozon begroot in 25 Europese steden onder andere gebruik makend van deze functie (Pascal et al., 2013).

6.3 Vroegtijdige sterfte

De causale relatie die bestaat tussen respiratoire effecten en verhoogde ozonconcentraties toont aan dat het biologisch mogelijk is om een associatie te vinden tussen mortaliteit door respiratoire aandoeningen en een verhoogde ozonconcentratie. Op basis van epidemiologische data over mortaliteit en gerelateerde ozonconcentraties wordt deze relatie slechts als vermoedelijk causaal gecatalogiseerd (US EPA, 2013).

Recente time-series studies in verschillende steden & continenten (VSA, Europa, Canada), tonen consistent aan dat er associaties zijn tussen (respiratoir gerelateerde) vroegtijdige sterfte en blootstelling aan ozonconcentraties in buitenlucht (APHENA studie). De dosis-respons curve was lineair en zonder drempelwaarde. Algemeen was de dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde O_3 -concentratie lager dan 63 ppb. In de vorige publicatie van US EPA (2006) was het bewijsmateriaal inconsistent voor een associatie tussen respiratoir gerelateerde mortaliteit en kortetermijnblootstelling aan ozon.

⁴ http://si.easp.es/aphekom/index.php?option=com_content&view=article&id=12&Itemid=12

Aangezien het oorzakelijk verband tussen verhoogde ozonconcentraties en vroegtijdige sterfte als *vermoedelijk causaal* wordt beschreven en er voor andere eindpunten wel een causaal verband is, lijkt het logisch om dit eindpunt (nog) niet te gebruiken als gezondheidsimpactindicator.

7 DALY-model

DALY staat voor *Disability Adjusted Life Year* (Murray en Lopez 1990, 1996) of DALY's zijn een maat voor het aantal potentieel verloren gezonde levensjaren. Met DALY's wordt getracht om ziektes die een verschillende ernst hebben, op eenzelfde noemer te brengen zodat ze afgewogen kunnen worden.

Het DALY-model voor ozon steunt op CAFE-methodologie (enkel kortetermijnblootstelling; NEEDS, 2007) welke enkel gebruikt maakt van epidemiologische data en de daaruit voortkomende relatieve risico's. Er werd gekeken welke effecten opgenomen zijn in het DALY-model en welke een verband houden met respiratoire effecten gezien het causaal karakter hiervan en gezien we hierop de indicator(en) willen bouwen.

Een relatief risico is een verhouding van twee absolute risico's waarbij het absolute risico de verhouding is van het aantal keren dat iets gebeurt in een groep tot het totaal aantal van de groep. Bijvoorbeeld: het relatief risico voor problemen met de lagere luchtwegen bij kinderen bij blootstelling aan ozon is gelijk aan 1,03 per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ O_3 (dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde). Dit wil zeggen dat de kans om luchtwegaandoeningen te krijgen 3 procent hoger is in een groep die blootgesteld is aan een concentratie die 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ hoger is, relatief t.o.v. de referentie groep.

Bij de berekening van DALY's wordt voor de blootstelling uitgegaan van de SOMO35 indicator. De waarde van 35ppb (70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) O_3 als dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde werd gezien als een cut-off waarde (geen drempelwaarde) waaronder geen berekening werd uitgevoerd gezien de onzekerheid op de dosis-respons curven bij lage ozonconcentraties (UNECE/WHO, 2004). In een afzonderlijke sensitiviteitsanalyse kan de berekening enerzijds gedaan worden met cut-off waarde en anderzijds zonder cut-off waarde.

Onderstaande tabel (Tabel 3) geeft een overzicht van de effecten die meegenomen worden in de DALY-berekening en de leeftijdsgroep waarop het effect van toepassing is.

Tabel 3: Eindpunten in ziektelast berekening voor verhoogde ozonconcentraties volgens de CAFE-methodologie (DALY)

Effect	Leeftijdsgroep	Referentie
Acute mortaliteit (totaal)	Gehele populatie	Andersen et al., 2004
Hospitalisatie respiratoire effecten	>65j	Andersen et al., 2004 en APHEIS, 2002
Dag met beperkte activiteit (MRAD of <i>minor restricted activity day</i>)	18-64j	Ostro & Rotchild, 1989
Medicatie gebruik (bronchodilator)	Astmatici (>20j)	Hilterman et al., 1998
Respiratoire effecten lagere luchtwegen	Kinderen (5-14j)	Declercq & Macquet, 2000 en Hoek & Brunekreef, 1995
Hoest	Kinderen (5-14j)	

De huidige ozon gezondheidsindicator steunt op de relatie tussen FEV1 en 8-uursgemiddelde ozonconcentraties. Studies die hier mogelijk mee in verband staan, zijn deze waarbij respiratoire effecten van de lagere luchtwegen in verband gebracht worden met blootstelling aan ozon (cfr. Declercq & Macquet, 2000 en Hoek & Brunekreef, 1995). De dosis-respons curve van respiratoire

effecten lagere luchtwegen bij kinderen is gebaseerd op de studie van Declercq & Macquet (2000) en achtergrond prevalentie cijfers kwamen uit de studie van Hoek & Brunekreef (1995).

In de studie van Declercq en Macquet (2000) werden 91 kinderen (10 jaar oud) gedurende 3 maanden (1 april 1996 tot 30 juni 1996) opgevolgd. Ze waren woonachtig in Armentières, Noord-Frankrijk. Effecten die bestudeerd werden, waren verandering in PEF (*Peak Expiratory Flow*) of piek debiet (liter/minuut) bij uitademing, hoesten, kortademigheid en verstopte of lopende neus. De dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde ozonconcentratie was significant gecorreleerd met een afname van de PEF de volgende dag: -1,91 liter per 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (lineair model). Dagelijkse hoogste 8-uursgemiddelde O_3 -concentraties varieerden tussen 44 en 165 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. De functie werd niet verder gebruikt. Wanneer gekeken werd naar kortademigheid en verstopte/lopende neus dan was het relatief risico (odds ratio⁵ als benadering van relatief risico) gelijk aan 1,09 per 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde O_3 -concentratie. Met deze functie werd verder gerekend. De achtergrond prevalentie voor respiratoire klachten lagere luchtwegen werd afgeleid uit de studie van Hoek en Brunekreef (1995) en was gelijk aan 1,5 %. Wanneer het relatief risico gecombineerd wordt met de gevonden prevalentie, levert dit volgende impactfunctie op waarmee verder gerekend wordt: 0,16 dagen per jaar per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ O_3 (SOMO35/365 of 366) per kind. Deze impactfunctie berust dus op respiratoire effecten lagere luchtwegen (kortademigheid, verstopte/lopende neus) en dus niet op één van de spirometrische indicatoren (zoals %FEV1-reductie of PEF).

Conclusie: respiratoire effecten lagere luchtwegen zoals gebruikt in het DALY-model zijn gebaseerd op epidemiologische data en op effecten zoals loopneus en kortademigheid, dus geen spirometrische effecten. Er zijn dus geen epidemiologische studies opgenomen hier die zich baseren op spirometrische effecten. Er werd hierop dan ook niet verder ingegaan.

Een andere functie gebruikt in de DALY-berekening volgens CAFE-methodologie en mogelijk nuttig voor de ontwikkeling van een nieuwe gezondheidsindicator is deze van hospitalisaties bij 65-plussers. Deze berust op een studie gepubliceerd door Andersen et al. (2004) en APHEIS (2002). De impactfunctie die hier gebruikt werd, was gelijk aan 12,5 gevallen per jaar per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (SOMO35/365 of 366) per 100 000 inwoners ouder dan 65 jaar. Gezien de relatie tussen hospitalisaties bij ouderen en verhoogde ozonconcentraties als causaal wordt gecatalogiseerd door het US EPA is dit mogelijk ook een indicator die bij voorkeur gebruikt kan worden om de gezondheidsimpact in te schatten.

Bij voorkeur kan uitgegaan worden van het relatief risico van 1,005 (0,998-1,012) voor personen ouder dan 65 jaar per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ stijging van de dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde O_3 -concentratie (Andersen et al., 2004) en incidentie/prevalentiecijfers voor Vlaanderen. Indien deze niet beschikbaar zijn kan de impactfunctie gebruikt in de CAFE-methodologie (12,5 gevallen per jaar per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (SOMO35/365 of 366) per 100 000 inwoners ouder dan 65 jaar) toegepast worden.

Conclusie: Hospitalisaties omwille van respiratoire effecten bij 65-plussers wordt verder uitgewerkt als nieuwe indicator naast de al bestaande indicator die focust op FEV1-reductie.

⁵ <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Over-deze-cijfers/Verklaring--Odds-Ratio/>

8 Evaluatie van de huidige indicator gezondheidsimpact ozon

De huidige door MIRA gebruikte gezondheidsimpactindicator berust op de reductie van FEV1 in functie van de blootstelling aan dagelijkse hoogste 8-uursgemiddelde ozonconcentratie. Deze indicator wordt als volgt berekend:

$$\sum_{365 \text{ dagen}} (8h \max_{\text{dag}} * FEV1 * pop)$$

met:

pop = populatie blootgestelde personen;

FEV1 = de blootstellings-effect relatie (FEV1-reductie in functie van ozonconcentratie)

Er werd een cut-off waarde gebruikt van 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ozon als dagelijkse hoogste 8-uursgemiddelde concentratie waaronder geen significant effect verondersteld werd.

De gebruikte dosis-respons relatie is gebaseerd op een rapport van Rombout et al. (1989). Hierin is de relatie tussen FEV1-vermindering (%) en ozonconcentratie (8h max of dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde in *parts per million of ppm*) voor personen die een relatief zware inspanning leveren als volgt beschreven:

$$FEV1 = (8h \max)^{2,19} \times 1429$$

Het is een kwadratische functie (macht = 2,19) die relatief goed recente dosis-respons curven (Brown et al., 2008) beschrijft in het gebied 80 – 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ O₃, zie Figuur 3.

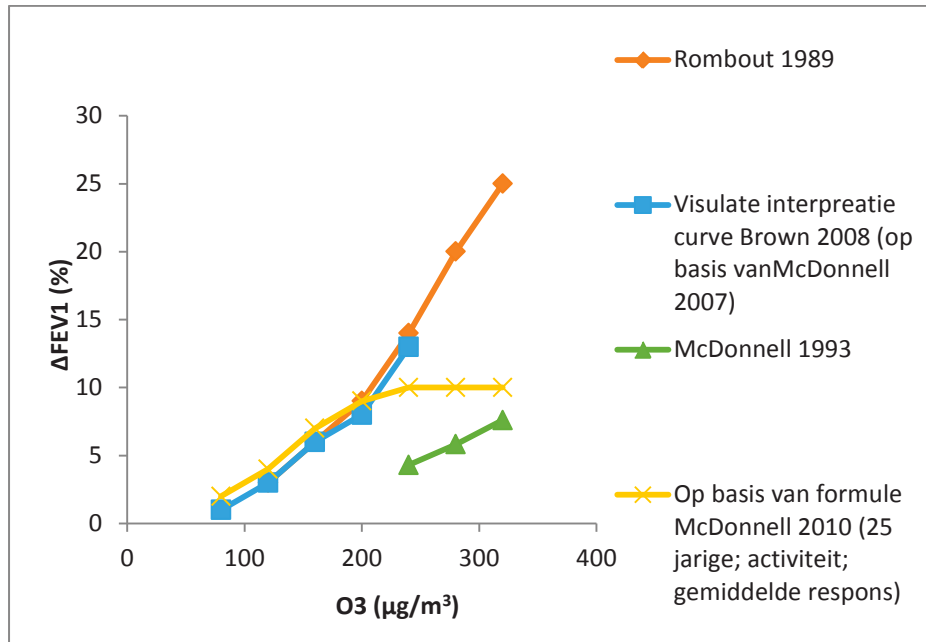
De functie is kwadratisch terwijl meer recente studies (onderzoeksgroep van McDonnell et al.) wijzen op het sigmoïdale verloop van de curve. Bij hogere ozonconcentraties (> 200 of 240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ O₃ als dagelijks hoogste 8-uursgemiddelde) leidt dit tot relatief grote verschillen in respons (zie Figuur 3 verschil Rombout et al. 1989 en McDonnell et al. 2010).

Deze indicator wordt berekend per RIO⁶ gridcel en om een resultaat voor Vlaanderen te bekomen, wordt gesommeerd over alle RIO-gridcellen. De ozonconcentraties die gebruikt werden zijn deze van vaste monitoring stations die via de RIO-interpolatietechniek werden geïnterpoleerd voor gans Vlaanderen. Hoewel het gebruik van vaste meetstations een overschatting kan zijn van de werkelijke blootstelling (houdt geen rekening met het feit dat mensen ook binnen een tijd doorbrengen), is het een *reasonable worst case* benadering. In de zomer bij relatief hogere ozonconcentraties vertoeven mensen graag buiten.

⁶ RIO is een intelligente interpolatietechniek die de meetresultaten op basis van landgebruik interpoleert naar plaatsen waar niet gemeten wordt. De resolutie is 4x4 km².

Meer info: Hooyberghs J., Mensink C., Dumont G. and Fierens F., Spatial interpolation of ambient ozone concentrations from sparse monitoring points in Belgium, *Journal of Environmental Monitoring* 8, 1129-1135, 2006

Janssen S., Dumont G., Fierens F. en Mensink C., Spatial interpolation of air pollution measurements using CORINE land cover data, *Atmospheric Environment* 42, 4884-4903, 2008)



Figuur 3: Vergelijking dosis-respons curves (%FEV1-reductie t.o.v. O₃-concentratie) afgeleid uit literatuurstudie. De huidig gebruikte kwadratische curve van Rombout (1989) is een goede benadering van de sigmoïdale curve van McDonnell (2010) in het gebied 80-200 µg/m³ ozon. Curves zijn relevant voor 8 uren blootstelling uitgezonderd de groene curve van McDonnell et al. (1993) welke gebaseerd is op 2 uren blootstelling.

9 Opstellen nieuwe indicatoren gezondheidsimpact ozon

Uiteindelijk werd er geopteerd om twee indicatoren op te stellen. Enerzijds werd het effect van O₃ op FEV1 behouden maar omdat dit vooral relevant is in de leeftijdsgroep van 5-55-jarigen werd een tweede indicator toegevoegd. Deze tweede indicator is het jaarlijks aantal hospitalisaties gerelateerd aan verhoogde ozonblootstelling bij +65-jarigen.

De keuze van de twee indicatoren (hospitalisaties en %FEV1-reductie) die gemaakt werd in dit rapport is een verantwoorde keuze en conform de aanbevelingen volgens de WHO (2013).

De reductie in %FEV1 is gebaseerd op experimentele studies. Deze indicator is representatief voor de bevolkingsklasse 5-55-jarigen en focust op ozonpieken. Het jaarlijks aantal extra hospitalisaties gerelateerd aan verhoogde ozonconcentraties is gebaseerd op epidemiologische studies, is representatief voor de bevolkingsklasse > 65 jaar en focust op een verhoogde ozonconcentratie op jaarniveau (SOMO35).

9.1 Hospitalisaties

De berekening voor de nieuwe gezondheidsimpactindicator 'Hospitalisaties' schat een impactfunctie op basis van het RR 1,005 per 10 µg/m³ O₃ (SOMO35/365 of 366) van Anderson et al. (2004) en Vlaamse prevalentie voor spoedhospitalisatiecijfers respiratoire effecten (*International Disease Code* ICD9: 460-519; ICD10: J00-J99) van personen ouder dan 65 jaar. Voor het jaartal 2005 wordt de berekening hier beschreven. Voor andere jaartallen is de berekening identiek. Uiteindelijk wordt een gemiddelde van het aantal hospitalisaties per 10 µg/m³ O₃ (SOMO35/365 of 366) per 100 000 inwoners genomen over de jaren heen (2005-2010). De prevalentie voor ≥ 65-jarigen is gelijk aan 28106 voor het jaartal 2005 (recente data Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid). De prevalentie voor het jaartal 2005 is m.a.w. 2,62% voor personen ouder of gelijk aan 65 jaar (zie Tabel 4). In 2005 was de SOMO35/365 voor ozon gelijk aan 56 µg/m³. Op basis van deze gegevens werd de basis prevalentie geschat (zonder ozonblootstelling):

$$Y_0 = Y / (1 + (RR_{10} - 1) \times C / 10)$$

met:

Y de geobserveerde prevalentie = 2,62 %

Y₀ de basis prevalentie zonder blootstelling

RR₁₀ het relatief risico per 10 µg/m³ = 1,005

C de ozonconcentratie (SOMO35/365 in µg/m³) = 56 µg/m³

Deze vergelijking wordt verder beschreven in Torfs (2003). Hieruit volgt dat Y₀ (de basis prevalentie zonder blootstelling) gelijk is aan 2,55 % wat dus betekent dat afgerond 0,07 % (2,62-2,55) kan verklaard worden door blootstelling aan 56 µg/m³ O₃. In 2005 waren er 1073880 inwoners in Vlaanderen ouder dan 65 jaar. Dit betekent dat er in 2005 760 hospitalisaties gerelateerd waren aan verhoogde blootstelling aan ozon. Per 10 µg/m³ SOMO35/365 en per 100000 inwoners betekent dit 12,7 extra gevallen per jaar (=760/5,6/1073880*100000).

Onderstaande tabel (Tabel 4) bevat een identieke berekening voor andere jaartallen.

Tabel 4: Afleiding impactfunctie op basis van Vlaamse prevalentie data hospitalisaties respiratoire effecten bij 65-plussers.

Jaartal	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Inwoners (65+) ⁷	1073880	1084246	1089307	1100194	1117620	1137864
Aantal spoedhospitalisaties ⁸	28106	24753	27925	27487	28680	27511
Prevalentie (%)	2,62 %	2,28 %	2,56 %	2,50 %	2,57 %	2,42 %
SOMO35/365 of 366	56	86	44	50	52	50
Y0	2,55 %	2,19%	2,51%	2,44 %	2,50 %	2,36 %
ΔY	0,07 %	0,09 %	0,05 %	0,06 %	0,07 %	0,06 %
Hospitalisaties ozon	760	1024	598	669	727	668
Hospitalisaties ozon per 100000 per 10 µg/m ³	12,7	10,9	12,5	12,2	12,5	11,8
Gemiddeld	12,12					

Gemiddeld gezien over de laatste jaren heen waren er 12,1 extra gevallen per jaar per 10 µg/m³ SOMO35/365 of 366 en per 100000 inwoners ouder dan 65 jaar in Vlaanderen. Deze waarde wordt verder gebruikt in de berekening van de indicator voor gezondheidseffecten van ozon bij deze populatiegroep.

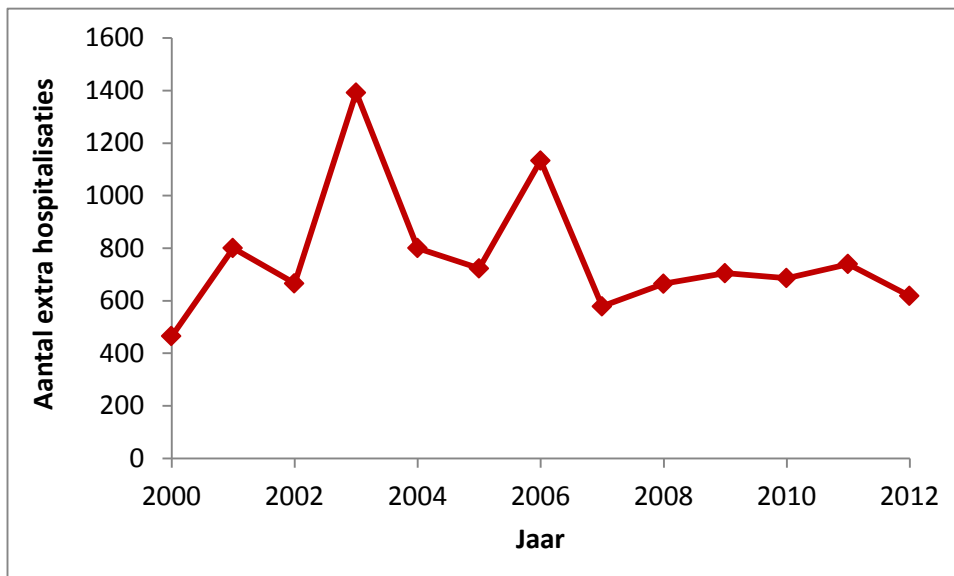
In de CAFE en Extern-E methodologie (welke gebruikt maakt van Europese prevalentiecijfers) werd een schatting gemaakt van 12,5 extra gevallen per 10 µg/m³ SOMO35/365 of 366 per jaar per 100000 inwoners welke in dezelfde orde van grootte is als onze schatting (NEEDS, 2007).

Voorstelling 1^{ste} indicator (Figuur 4)

De eerste nieuwe gezondheidsimpactindicator stelt het jaarlijks aantal extra spoedhospitalisaties omwille van respiratoire klachten bij 65-plussers voor en wordt berekend op basis van 12,1 extra gevallen per jaar per 10 µg/m³ SOMO35/365 of 366 en per 100000 inwoners waarbij voor de SOMO35 een ruimtelijk gewogen (o.b.v. bevolking > 65j) concentratie gebruikt werd om de impact in te schatten. Figuur 4 geeft het verloop van de indicator weer voor de periode 2000-2012. Het is duidelijk dat het jaar 2003 een jaar was met een relatief hoge SOMO35, hetgeen een relatief groot aantal hospitalisaties inhoudt, nl. 1392. De relatie tussen ozonconcentratie en hospitalisaties is lineair. Voor de beschouwde periode was 2006 het jaar met het tweede hoogste aantal hospitalisaties. Tijdens de laatste jaren is het verloop stabiel.

⁷ Statbel & <http://www.vlaanderen.be/nl/ontdek-vlaanderen/vlaanderen-cijfers/bevolking>

⁸ Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (recente data)



Figuur 4: Indicator hospitalisaties: jaarlijks aantal extra spoedhospitalisaties omwille van respiratoire klachten (ICD9: 460-519) bij 65-plussers in Vlaanderen.

9.2 FEV1

De huidige gezondheidsimpactindicator werd herzien en wordt hier beschreven. De dosis-respons curve (FEV1-reductie i.f.v. ozonblootstelling) werd geüpdatet volgens het artikel van McDonnell et al. (2010). De relatie werd reeds eerder beschreven in hoofdstuk 6 maar wordt voor de berekening hier nog eens gedetailleerd uitgeschreven:

$$\% \Delta FEV1_{ijk} = e^{U_i} \left\{ \frac{\beta_1 + \beta_2 (Age_{ijk} - 25)}{1 + \beta_4 e^{-\beta_3 X_{ijk}}} - \frac{\beta_1 + \beta_2 (Age_{ijk} - 25)}{1 + \beta_4} \right\} + \varepsilon_{ijk}$$

met:

β constanten

β_1	9,9047
β_2	-0,4106
β_3	0,0164
β_4	46,9397

U een variabele die het verschil in inter-individuele respons op O₃ beschrijft. U heeft een normale verdeling met gemiddelde nul en variantie 0,8350.

Age_{ijk} de leeftijd van het individu in jaren

ε_{ijk} de foutterm die niet door het model beschreven wordt en intra-individuele variabiliteit. ε heeft een normale verdeling met gemiddelde nul en variantie 13,8 (McDonnell et al., 2007).

Voor een gemiddeld persoon (met gemiddelde respons op verhoogde ozonconcentraties) kunnen U en ε gelijk gesteld worden aan nul.

De variabele X is een hypothetische variabele zonder fysiologische betekenis die de tijdsaspecten (dt) van het model beschrijft:

$$\frac{dX_{ijk}}{dt} = C_{ijk} \times \left[\left(\frac{V_E}{BSA} \right)^{\beta_6} \right] - (\beta_5 \times X_{ijk})$$

met:

β constanten

β_5	0,003748
β_6	0,9123

C de ozonconcentratie op tijd j (in ppm)

V_E de ademsnelheid in liter/min

BSA de *Body Surface Area* of het lichaamsoppervlak (m²)

Voor een persoon die een lichte inspanning uitoefent wordt de term V_E / BSA gelijk gesteld aan 20 liter/min/m². Het lichaamsoppervlak van een volwassen persoon is ongeveer 2 m².

De analytische oplossing (US EPA 2012) van deze vergelijking is gelijk aan:

$$X(t) = X(t_0) e^{-\beta_5(t-t_0)} + \frac{C(t)}{\beta_5} V(t)^{\beta_6} (1 - e^{-\beta_5(t-t_0)})$$

met:

C(t) de ozonconcentratie gedurende tijd t (in ppm)

V(t) gelijk aan VE(t)/BSA dikwijls gelijk gesteld aan 20 liter/minuut/m²

X(t₀) de waarde van X op tijd nul

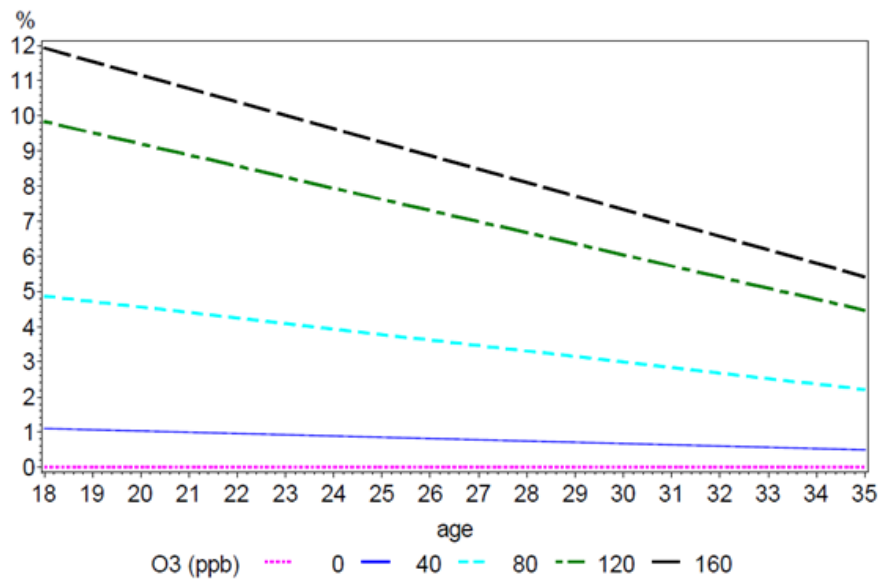
t de tijd in minuten en t₀ de tijd bij de start

Het model geeft aan dat voor een 25-jarig persoon die 8 uren blootgesteld wordt aan een concentratie van 40 ppb, de reductie van FEV1 bij lichte inspanning gelijk is aan 1,5 % wat een relatief kleine overschatting is t.o.v. een validatiedataset (McDonnell et al., 2010). Bij concentraties onder 40 ppb (bijvoorbeeld 30 ppb) zal de reductie in FEV1 niet significant verschillend zijn van nul. Voor de berekening van de nieuwe indicator werd geen rekening gehouden met drempelwaarden in het model maar voor concentraties < 40 ppb was de reductie in FEV1 sowieso niet significant verschillend van nul.

Correcties voor temperatuur werden niet uitgevoerd, gezien in humane gecontroleerde studies temperatuur, binnen zijn normale grenzen, geen invloed had op de O₃-geïnduceerde longfunctievermindering (Kinney et al., 1996; US EPA, 2013).

De respons van FEV1 op verhoogde ozonconcentraties in een gezonde leeftijdsgroep van 5-18-jarigen kan gebaseerd worden op deze van gezonde 18-jarigen en dit op basis van eerdere studies (McDonnell et al., 1985; US EPA, 1996). Er is een lineaire afname van FEV1 met de leeftijd voor de leeftijdscategorie (18-35-jarigen) waarbij de humane gecontroleerde studies werden uitgevoerd (Figuur 5). De reactie van FEV1 op O₃ neemt verder significant af met de leeftijd (35-55 jaar) (Hazucha et al., 2003). Boven 55 jaar heeft acute blootstelling aan O₃ slechts minimale invloed op spirometrie of longfunctie (Passannante et al., 1998; US EPA, 2013). Voor personen 36-55 jaar kan de impact van ozon op FEV1 gelijk gesteld aan de respons van 35-jarigen, wat een overschatting geeft. Verhoogde ozonconcentraties hebben dus een effect op FEV1 voor de leeftijdsklasse 5-55-jarigen. Uiteindelijk werd geopteerd om ozonconcentraties waaraan mensen blootgesteld worden te wegen per gridcel in functie van het aantal 5 tot 55-jarigen per gridcel en de populatie gewogen blootstelling en de responscurve (FEV1 in functie van ozonconcentratie) voor 28-jarigen te gebruiken. De leeftijd van 28 jaar is een gewogen gemiddelde van het aantal inwoners in Vlaanderen per leeftijdscategorie waarbij de 5-17-jarigen gesommeerd werden met de 18-jarigen en de 36 tot 55-jarigen gesommeerd werden met de 35-jarigen (bevolkingsdata 2012⁹). De keuze van 28-jarigen is te verantwoorden omdat de reductie in %FEV1 tussen 18 en 35 jaar lineair afneemt met de leeftijd (zie Figuur 5).

⁹ <http://www4.vlaanderen.be/dar/svr/Cijfers/Pages/Excel.aspx>



Figuur 5: Variatie volgens leeftijd van de mediane respons (%FEV1-reductie) voorspeld volgens het model van McDonnell-Stewart-Smith na 6,6 uur blootstelling aan de verschillende O_3 -concentraties onder gematigde activiteit (ademsnelheid = 40 liter/minuut).

Bron: US EPA, 2012.

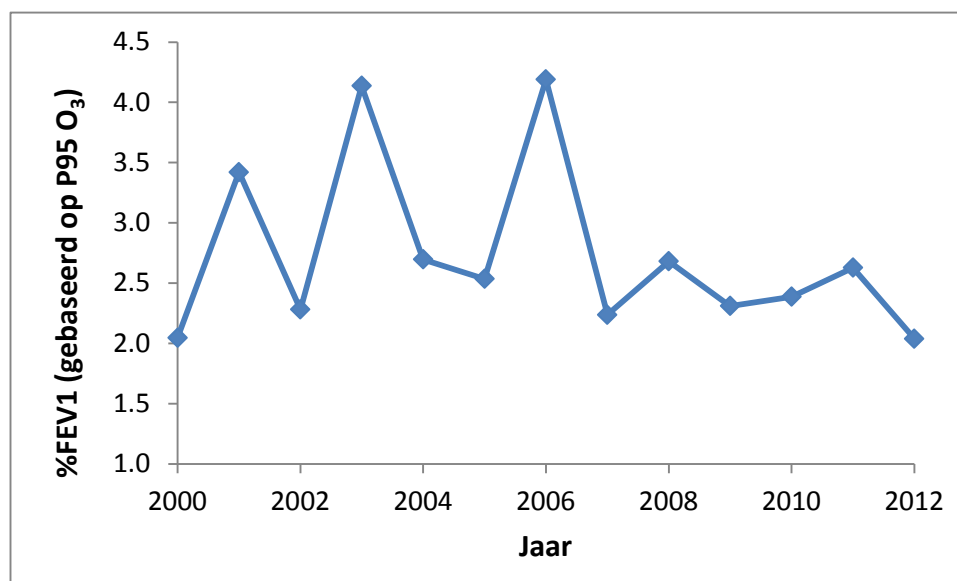
Voor de ozonconcentraties (dagelijks hoogste 8-uursgemiddeldes) worden opnieuw de geïnterpoleerde waarden gebruikt op basis van de metingen op vaste monitoring stations. Er werd dus uitgegaan van een *reasonable worst case* scenario en dus geen rekening gehouden met personen die mogelijk binnenshuis vertoeven en daardoor een blootstelling aan relatief lagere ozonconcentraties ervaren. Hierdoor wordt er deels tegemoetgekomen aan de respons van meer kwetsbare groepen die mogelijk meer binnen vertoeven gedurende periodes met verhoogde ozonconcentraties.

Er werd geopteerd om voor de reductie van FEV1 te focussen op ozonpieken. Per gridcel werd de P95 (95^{ste} percentiel) berekend van de dagelijkse hoogste 8-uursgemiddeldes in een jaar. Er werd niet geopteerd voor het maximum omdat dit slechts over één dag in een jaar gaat. De P95-waarde houdt in dat er 5% van de tijd of 18 dagen ($365/100 \times 5 = 18$) een ozonconcentratie was, die hoger was dan deze P95 waarde. Deze P95 waarde werd gewogen in functie van het aantal 5-55-jarigen per gridcel. Zo werd één spatiaal populatie gewogen P95-waarde berekend voor heel Vlaanderen.

Op basis van deze P95-waarde werd een %FEV1-reductie berekend als indicator op basis van de formule van McDonnell et al. (2010). Dit wil zeggen dat in 5% van de tijd de reductie in %FEV1 erger zal zijn dan aangegeven of dat in 95% van de tijd de reductie in FEV1 lager zal zijn dan aangegeven.

Voorstelling 2^{de} indicator (Figuur 6)

Figuur 6 geeft het verloop van de indicator weer voor de periode 2000-2012. Drie pieken met relatief hogere longfunctievermindering werden geobserveerd voor de jaren 2001, 2003, en 2006. Het jaar 2001 was een jaar met relatief hoge ozonpieken. In 2001 was de P95-waarde van de dagelijkse hoogste 8-uursgemiddeldes gelijk aan 62 ppb O₃, wat leidt tot een longfunctievermindering van rond de 3,4 %. In 5 % van de tijd (of 18 dagen) in 2001 was de longfunctievermindering dus sterker uitgesproken. Andere jaren die in beide indicatoren als uitgesproken pieken terug te vinden zijn, zijn 2003 en 2006. Het aantal extra hospitalisaties was een factor 1,2 hoger in 2003 t.o.v. 2006 terwijl de reductie in longfunctievermindering in 2003 identiek was als deze in 2006. Dit wijst op relatief hoge ozonpieken voor zowel 2003 als 2006 terwijl de gemiddelde SOMO35 per dag relatief meer uitgesproken was voor 2003 dan voor 2006. Tijdens de laatste jaren is het verloop van %FEV1-reductie stabiel. De jaarlijkse P95-waarden van de dagelijkse hoogste 8-uursgemiddelde ozonconcentraties varieerden voor de periode 2000-2012 tussen 50 en 69 ppb. In dit deel van de dosis-respons curve (%FEV1-reductie i.f.v. O₃-concentratie) is het verloop nog lineair. De jaarlijkse maxima van de dagelijkse hoogste 8-uursgemiddelde ozonconcentratie (data niet getoond en niet gebruikt omdat het slechts op 1 dag focust) waren het hoogste in 2003 (107 ppb), tweede hoogste in 2005 (103 ppb) en derde hoogste in 2006 (100 ppb). Nochtans was 2005 een jaar met een relatief lage SOMO035/365 (of 366) en weinig uitgesproken ozonpieken (op basis van P95) (Zie Figuren 4 en 6). In 2005 is er dus sprake van een beperkt aantal ozonpieken. Op deze piekdagen kan de FEV1-vermindering bij gezonde personen oplopen tot 9 %.



Figuur 6: Indicator longfunctie. Percentage reductie FEV1 in functie van piekblootstelling aan ozon (temporele P95-waarde) in Vlaanderen. Op 5 % van de tijd (of 18 dagen) is de longfunctievermindering sterker dan aangegeven in figuur.

9.3 Indicatoren volgens Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)

De REVIHAAP (*Review of evidence on health aspects of air pollution*) studie van de WGO/WHO (2013) geeft ook een suggestie voor het opstellen van indicatoren die het gezondheidseffect van ozon in kaart brengen of de gezondheidsimpact berekenen. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen epidemiologische studies en experimentele studies met humane blootstelling. Voor epidemiologische studies met kortetermijnblootstelling aan O₃ worden hospitalisaties bij +65-jarigen omwille van respiratoire effecten vermeld. Voor experimentele studies wordt vermeld dat er sinds 2005 veel aandacht gegaan is naar het verbeteren van het opstellen van de dosis-respons curve voor ozonblootstelling en longfunctievermindering (Schelegle et al., 2012; McDonnell et al., 2012). Deze studies tonen aan dat er bij lage ozonconcentraties (> 40 ppb) de %FEV1 vermindering significant verschillend is van nul en dat er een grote variatie in respons bestaat in de algemene gezonde bevolking. Momenteel blijft het wel moeilijk om deze effecten te associëren met gezondheidseffecten op lange termijn en is het nog onduidelijk hoe de respons in gezonde mensen zich verhoudt tot meer kwetsbare groepen van mensen.

De impact van troposferisch ozon op de gezondheid kan verminderd worden door ofwel de concentraties ofwel de blootstelling en gerelateerde dosis te verminderen. Lagere concentraties kunnen bereikt worden door een regionaal en internationaal beleid van emissiereducties, maar op korte termijn zijn de concentraties vooral afhankelijk van meteorologische factoren. De blootstelling aan ozon en de ingeademde dosis hangen sterk af van het persoonlijk gedrag. Zo zijn de concentraties veel lager binnen in huis en in de ochtend. Tijdens activiteiten buitenhuis en activiteiten die een fysieke inspanning vergen, is de blootstelling hoger. Daarom wordt aan kwetsbare groepen gevraagd geen zware fysieke inspanningen te verrichten in buitenlucht tijdens de uren met de hoogste concentraties.

Referenties

- Adams, WC. (2003). Comparison of chamber and face mask 6.6-hour exposure to 0.08 ppm ozone via squarewave and triangular profiles on pulmonary responses. *Inhal Toxicol* 15: 265-281.
- Adams, WC. (2006). Comparison of chamber 6.6-h exposures to 0.04-0.08 ppm ozone via square-wave and triangular profiles on pulmonary responses. *Inhal Toxicol* 18: 127-136.
- Alexis NE et al. (2010). Low-level ozone exposure induces airways inflammation and modifies cell surface phenotypes in healthy humans. *Inhalation Toxicology*, 22(7):593–600.
- Anderson HR, Atkinson RW, Peacock JL, Marston L, Konstantinou K (2004). Meta-analysis of time-series studies and panel studies of particulate matter (PM) and ozone (O₃). Report of a WHO task group. World Health Organization.
- APHEIS (Medina S., Plasència A., Artazcoz L, Quénel P., Katsouyanni K., Mücke H.-G., De Saeger E., Krzyzanowsky M., Schwartz J. and the contributing members of the APHEIS group) (2002). APHEIS Health Impact Assessment of Air Pollution in 26 European Cities. Second year report, 2000-2001. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France. (Apheis-2), see also <http://www.apheis.net/>
- Brown, JS; Bateson, TF; McDonnell, WF. (2008). Effects of exposure to 0.06 ppm ozone on FEV1 in humans: A secondary analysis of existing data. *Environ Health Perspect* 116: 1023-1026.
- Declercq C, Macquet V (2000). Short-term effects of ozone on respiratory health of children in Armentières, North of France. *Rev Epidemiol Sante Publique*; 48 Suppl 2: 2S37-43.
- Devlin RB, Raub JA, Folinsbee LJ. Health effects of ozone. *Sci & Med* 4(3):8-17, 1997.
- Folinsbee LJ, McDonnell WF, Horstman DH. 1988. Pulmonary function and symptom responses after 6.6-hour exposure to 0.12 ppm ozone with moderate exercise. *JAPCA* 38(1):28–35.
- Hazucha MJ, Folinsbee LJ, Bromberg PA. 2003. Distribution and reproducibility of spirometric response to ozone by gender and age. *J Appl Physiol* 95:1917–1925.
- HEI, Health Effects Institute, Understanding the Health Effects of Air Pollution: Recent Advances to Inform EU Policies, 2013, Brussels.
<http://www.healtheffects.org/Workshops/Brussels2013/brussels2013-agenda.htm>
- Hiltermann, TJN, Stolk J, Zee SC van der, Brunekreef B, de Bruijne CR, Fischer PH, Ameling CB, Sterk PJ, Hiemstra PS, Bree L van (1998). Asthma severity and susceptibility to air pollution. *European Respiratory Journal*, 11: 686-693.
- Hoek G, Brunekreef B (1995). Effect of photochemical air pollution on acute respiratory symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med*; 151: 27-32.
- Horstman, DH; Folinsbee, LJ; Ives, PJ; Abdul-Salaam, S; McDonnell, WF. (1990). Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6.6-hour exposures with five hours of moderate exercise to 0.08, 0.10, and 0.12 ppm. *Am J Respir Crit Care Med* 142: 1158-1163.

Jerrett M et al. (2009). Long-term ozone exposure and mortality. *New England Journal of Medicine*, 360(11):1085–1095.

Katsouyanni, K; Samet, JM; Anderson, HR; Atkinson, R; Le Tertre, A; Medina, S; Samoli, E; Touloumi, G; Burnett, RT; Krewski, D; Ramsay, T; Dominici, F; Peng, RD; Schwartz, J; Zanobetti, A. (2009). Air pollution and health: A European and North American approach (APHENA). (Research Report 142). Boston, MA: Health Effects Institute. <http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=327>

Kim, CS; Alexis, NE; Rappold, AG; Kehrl, H; Hazucha, MJ; Lay, JC; Schmitt, MT; Case, M; Devlin, RB; Peden, DB; Diaz-Sanchez, D. (2011). Lung function and inflammatory responses in healthy young adults exposed to 0.06 ppm ozone for 6.6 hours. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 1215-1221.

Kinney, PL; Thurston, GD; Raizenne, M. (1996). The effects of ambient ozone on lung function in children: A reanalysis of six summer camp studies. *Environ Health Perspect* 104: 170-174.

Krewski D et al. (2009). Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. Boston, Health Effects Institute (Research Report 140; <http://pubs.healtheffects.org/getfile.php?u=478>, accessed 17 March 2013):5–114; commentary: 115–136.

Lipfert FW et al. (2006). Traffic density as a surrogate measure of environmental exposures in studies of air pollution health effects: long-term mortality in a cohort of US veterans. *Atmospheric Environment*, 40(1):154–169.

LNE, 2009. Reële milieugerelateerde gezondheidskosten in Vlaanderen. http://www.lne.be/themas/milieu-en-gezondheid/onderzoek/milieugerelateerde_gezondheidskosten

McDonnell, WF; Kehrl, HR; Abdul-Salaam, S; Ives, PJ; Folinsbee, LJ; Devlin, RB; O'Neil, JJ; Horstman, DH.(1991). Respiratory response of humans exposed to low levels of ozone for 6.6 hours. *Arch Environ Occup Health* 46: 145-150.

McDonnell WF, Muller KE, Bromberg PA, Shy CM. Predictors of Individual Differences in Acute Response to Ozone Exposure. *American Review of Respiratory Disease*, 147, 818-825, 1993.

McDonnell, WF; Stewart, PW; Smith, MV. (2010). Prediction of ozone-induced lung function responses in humans. *Inhal Toxicol* 22: 160-168. <http://dx.doi.org/10.3109/08958370903089557>

McDonnell WF et al. (2012). Prediction of lung function response for populations exposed to a wide range of ozone conditions. *Inhalation Toxicology*, 24(10):619–633.

Murray C.J.L., Lopez A.D. (1990) On the comparable quantification of health risks: lessons from the global burden of disease study. *Epidemiology*, 10, 594-605.

Murray C.J.L., Lopez A.D. (1996) The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA, Harvard School of Public Health. On behalf of the World Health Organization and the World Bank (Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. I).

NEEDS 2007. New Energy Externalities Developments for Sustainability. A set of concentration-response functions for health impact assessment and externalities assessment. Edited by Torfs R., Hurley F., Miller B and Rabl A.

http://www.needs-project.org/docs/results/RS1b/NEEDS_Rs1b_D3.7.pdf

Ostro B.D. and Rothschild S. (1989). Air pollution and acute respiratory morbidity: An observational study of multiple pollutants. *Environ Res* 50, 238-247.

Passannante, AN; Hazucha, MJ; Bromberg, PA; Seal, E; Folinsbee, L; Koch, G. (1998). Nociceptive mechanisms modulate ozone-induced human lung function decrements. *J Appl Physiol* 85: 1863-1870.

RIVM, Dossier Ozon, rapportnummer 680151001, 2011.

Rombout P.J.A., (1989) Gezondheidsrisico van stadbewoners door blootstelling aan luchtverontreiniging tijdens zomerepisodes en het effect van verkeersbeperkende maatregelen, Rapportnr. 678902 001, RIVM, Bilthoven.

Schelegle, ES; Morales, CA; Walby, WF; Marion, S; Allen, RP. (2009). 6.6-hour inhalation of ozone concentrations from 60 to 87 parts per billion in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 265-272.

<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200809-1484OC>

Schelegle ES et al. (2012). Modelling of individual subject ozone exposure response kinetics. *Inhalation Toxicology*, 24(7):401–415.

Smith KR et al. (2009). Public health benefits of strategies to reduce greenhouse-gas emissions: health implications of short-lived greenhouse pollutants. *Lancet*, 374(9707):2091–2103.

Stafoggia, M., Faustini, A., Rognoni, M., Tessari, R., Cadum, E., Pacelli, B., Pandolfi, P., Miglio, R., Mallone, S., Vigotti, M. A., Serinelli, M., Accetta, G., Dessi, M. P., Cernigliaro, A., Galassi, C., Berti, G. & Forastiere, F. (2009). [Air pollution and mortality in ten Italian cities. Results of the EpiAir Project]. *Epidemiol Prev* 33, 65-76.

Torfs R. 2003. Kwantificering van gezondheidsrisico's aan de hand van DALYs en externe gezondheidskosten, studie uitgevoerd in opdracht van de Vlaamse MilieuMaatschappij, MIRA, MIRA/2003/02, VITO.

Tzivian L (2011). Outdoor air pollution and asthma in children. *Journal of Asthma*, 48(5):470–481.

UNECE/WHO (2004): Modelling and Assessment of the Health Impact of Particulate Matter and Ozone. EB.AIR/WG.1/2004/11. United Nations Economic Commission for Europe, Geneva.

US EPA. 1996. Review of National Ambient Air Quality Standards for O₃ : Assessment of Scientific and Technical Information - OAQPS Staff Paper. EPA/452/R-96-007. Office of Air Quality Planning and Standards, Research Triangle Park, NC. Available from: NTIS, Springfield, VA; PB96–203435.

US EPA. 2006. Air quality criteria for ozone and related photochemical oxidants. EPA/600/R-05/004AF . U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC.

U.S. Environmental Protection Agency (2013). Integrated Science Assessment of Ozone and Related Photochemical Oxidants (Third External Review Draft). U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, N. EPA/600/R-10/076C, 2012. Available at:

<http://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=242490>

US EPA. 2012 Health risk and exposure assessment for ozone. First external review draft. July 2012.

Vagaggini, B; Bartoli, MLE; Cianchetti, S; Costa, F; Bacci, E; Dente, FL; Di Franco, A; Malagrino, L; Paggiaro, P. (2010). Increase in markers of airway inflammation after ozone exposure can be observed also in stable treated asthmatics with minimal functional response to ozone. *Respir Res* 11: 5.

WHO, 2013. World Health Organisation. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project. Technical report. WHO Regional Office for Europe, Denmark.

Zanobetti A, Schwartz J (2011). Ozone and survival in four cohorts with potentially predisposing diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(7):836–841.

Begrippen

Dagelijks hoogste 8 uursgemiddelde O₃-concentratie: per dag worden er 24 glijdende 8-uursgemiddelde O₃-concentraties berekend. Op basis van deze data wordt de hoogste waarde geselecteerd.

Epidemiologische studies: studies die hypothesen bestuderen over de distributie en oorzaken van ziekten binnen een populatie. De studies gaan na of er een statistisch verband bestaat tussen een bepaalde factor (blootstelling) en het optreden van een ziekte en bepalen ook het belang van dit verband.

FEV1 of Forced Expiratory Volume in 1 second: geforceerd uitgeademd volume lucht in 1 seconde startend van volledige longcapaciteit.

<http://www.spirxpert.com/spirxpertnl/indices7nl.htm>

Impactfunctie: is een functie die gebaseerd is op een relatief risico en een incidentie/prevalentie cijfer. Bijvoorbeeld x aantal gevallen per y $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per totaal aantal mensen per dag.

Incidentie: het aantal nieuwe gevallen van een ziekte per tijdseenheid, per aantal van de bevolking.

P90: 90^{ste} percentiel van een verdeling. Dit betekent dat 10% van de waarden hoger is dan P90, 90% van de waarden is lager dan P90.

P95: 95^{ste} percentiel van een verdeling. Dit betekent dat 5% van de waarden hoger is dan P95, 95% van de waarden is lager dan P95.

Prevalentie: prevalentie van een aandoening is het aantal gevallen per duizend of per honderdduizend op een specifiek moment in de bevolking (hier een bepaald jaar).

Relatief risico (RR): risico bij blootstelling t.o.v. een referentie blootstelling (meestal nul blootstelling).

SOMO35 of Sum Of Means Over 35 ppb: voor elke dag van het jaar wordt de hoogste 8-uursgemiddelde ozonconcentratie geselecteerd en indien de waarde > 35 ppb wordt deze meerwaarde gesommeerd.

Spirometrie: medisch onderzoek dat de functie van de longen meet.

Afkortingen

BSA: Body Surface Area of lichaamsoppervlakte

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease of chronisch obstructieve longaandoening

DALY: Disability Adjusted Life Year of verloren gezond levensjaar

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second of geforceerd uitgeademd volume lucht in 1 seconde

O₃:Ozon

PEF: Peak Expiratory Flow of maximaal debiet bij uitademing

P90: 90ste percentiel van een verdeling

Ppb: parts per billion

Ppm: parts per million

RWC: Reasonable Worst Case of mogelijk ergste scenario

SOMO35: Sum Of Means Over 35 ppb

UNECE: United Nations Economic Commission for Europe

WHO: World Health Organisation of WereldGezondheidsOrganisatie