

RIVM rapport 640250007/2002

Rapportage 'Effecten van luchtverontreiniging op allergie'
Basisschool Onderzoek Luchtverontreiniging en Allergie
(BOLA)

P.A. Steerenberg, E.W.M.A. Bischoff, A. de Klerk,
A.P.J. Verlaan, L.M.N. Jongbloets, H. van Loveren,
A. Opperhuizen, G. Zomer, S.H. Heisterkamp, M. Hady¹,
F.T.M. Spijksma², P.H. Fischer, J.A.M.A. Dormans,
J.G.C. van Amsterdam

¹Gemeentelijke Geneeskundige- en Gezondheidsdienst, Utrecht, ²Afdeling Longziekten,
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Dit onderzoek werd verricht in het kader van het Project Biomarkers LUVO, projectnummer
640250, in opdracht van de Ministerie VWS.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, postbus 1, 3720 BA Bilthoven,
tel. : 030 - 2749111, fax : 030 - 2742971

Verklarende woordenlijst

Associatie	onderling verband
Atopie	synoniem voor allergie
Biomarker	stofje, die door het lichaam zelf gemaakt wordt en gebruikt wordt om biologische effecten na te gaan
CO	koolstof mono-oxide; een component van luchtverontreiniging
ECP	Eosinophilic Cationic Protein; een lichaamseigen eiwit, dat door bepaalde immuuncellen wordt afgescheiden bij een allergische reactie
Endogeen	lichaamseigen
eNO	het uitgeademde NO
Eosinofielen	type immuuncel betrokken bij allergische reacties
Epitheel	celtype, die de deklaag vormt van holle organen zoals de neus en de long
Interleukines	signaal-overdrachtstoffen, mediators van het immuunsysteem afgekort als IL; voorbeelden IL-6, IL-8
Lag-time	de tijdspanne tussen blootstelling en effect; zie je nog effect van de blootstelling van een dag geleden of van de gehele afgelopen week
NAL	nasal lavage: neus lavage
Neuslavage	wassing van de voorste neusholte, waarin zich biomarkers bevinden
NO	stikstof mono-oxide, een stof die iedereen in lage concentraties uitademt. Tevens een component van luchtverontreiniging
NO ₂	stikstof dioxide; een component van luchtverontreiniging
O ₃	ozon een component van luchtverontreiniging
PEF	Peak Expiratory Flow, longfunctie-test waarbij in een korte tijd zo hard mogelijk wordt uitgeblazen.
PM	Particulate Matter; heel fijn stof dat zich in lage concentraties in de lucht bevindt en dus ingeademd wordt. De toevoeging 10 of 2,5 geeft de grootte van de stofdeeltjes in nanometer weer
ppb	parts per billion; een concentratiemaat van delen per miljard delen
Prevalentie	het vóórkomen van in een groep/bevolking
SEM	Standard Error of the Mean; standaard afwijking van het gemiddelde
Sensitisatie	(over-) gevoelig voor
SO ₂	zwavel dioxide; een component van luchtverontreiniging
VOC	volatile organic chemicals; vluchtige organische stoffen

INHOUD

SAMENVATTING.....	4
SUMMARY	5
1. INLEIDING.....	6
2. METHODEN EN MATERIALEN	7
2.1 WERVINGSPROCEDURE EN SELECTIE VAN DE KINDEREN	7
2.2 LOGISTIEK.....	7
2.3 BEMONSTERING, TESTEN EN METINGEN	7
2.4 PROCEDURE HUIDTEST	7
2.5 PROCEDURE PIEKSTROOMMETER	8
2.6 PROCEDURE OPVANG UITGEADEMDE LUCHT	8
2.7 PROCEDURE NEUSLAVAGE	8
2.8 VERWERKING NEUSLAVAGE MONSTER.....	8
2.9 BLOOTSTELLING AAN LUCHTVERONTREINIGING EN POLLEN	8
2.10 BLOOTSTELLING AAN HUISSTOFMIJT.....	9
2.11 ENQUÊTES.....	9
2.12 VERWERKING VAN GEGEVENS	9
2.13 STATISTISCHE ANALYSE VAN GEGEVENS	10
3. RESULTATEN.....	11
3.1 DEELSTUDIE 1. VERGELIJKING TUSSEN WINTER EN ZOMER.....	11
3.1.1 HET VÓÓRKOMEN VAN ALLERGIE	11
3.1.2 PARAMETERS VOOR ONTSTEKING IN DE NEUS	11
3.1.3 UITGEADEMD NO	12
3.2 DEELSTUDIE 2. DE POLLENSEIZOEN-STUDIE	14
3.2.1 <i>Luchtverontreiniging in de wijk</i>	15
3.2.2 <i>Patronen van de verschillende luchtverontreinigingscomponenten in de tijd</i>	16
3.2.3 <i>Patroon van pollen in de tijd</i>	16
3.2.4 <i>Gerapporteerde klachten tijdens de studie (dagboekjes)</i>	18
3.2.5 <i>Relatie tussen ontstekingsparameters, pollen en luchtverontreiniging</i>	19
3.2.6 <i>Relatie tussen acute klachten, pollen en luchtverontreiniging</i>	21
4. DISCUSSIE.....	22
5. CONCLUSIES.....	23
DANKWOORD.....	24
LITERATUUR.....	25
BIJLAGE 1. NORMAALWAARDES VAN LUCHTVERONTREINIGING	28

SAMENVATTING

Vraagstelling

In de afgelopen decennia nam de prevalentie (het vóórkomen) van astma en allergie toe. Epidemiologisch onderzoek heeft veelvuldig aangetoond dat allergische aandoeningen en astma meer voorkomen bij kinderen die wonen in gebieden met een relatief hoge verkeers-dichtheid. Om na te gaan of stedelijke luchtverontreiniging een negatief effect sorteert op de luchtwegen van kinderen die allergisch zijn voor pollen en huisstofmijt, werd in de wijken Zuilen en Ondiep van de stad Utrecht een studie uitgevoerd bij allergische en niet allergische kinderen.

Daartoe werden 119 basisschoolkinderen geselecteerd en zij werden verdeeld over vier groepen: kinderen zonder aantoonbare allergie en kinderen, die allergisch zijn voor pollen, voor huisstofmijt en voor zowel pollen als huisstofmijt. Naast het invullen van dagboekjes, werd bij de kinderen niet-invasief onderzoek uitgevoerd met betrekking tot de bovenste en onderste luchtwegen. Voorts werd de concentratie van luchtverontreinigende componenten inclusief pollen in de regio tijdens de studie gemeten.

Resultaten

1. De niveaus van luchtverontreiniging in de wijk Zuilen/Ondiep, die in de meetperiode zijn gemeten, zijn normaal voor stedelijke de omgeving en vallen binnen de vigerende normen.
2. Het lage pollen-niveau aan de start van het pollenseizoen induceert een allergische reactie, die gekenmerkt wordt door een verhoging van het aantal eosinofielen en een verhoging van de ECP-concentratie in de neus van de kinderen die alleen gevoelig zijn voor pollen. In de huisstofmijt-gevoelige kinderen is een dergelijke reactie reeds buiten het pollenseizoen (in de winter) manifest. De waargenomen verhoging in uitgeademd stikstof mono-oxide (NO) duidt mechanistisch op ontstekingen in de luchtwegen, maar hiervan kan geen klinische bevestiging worden gegeven.
3. Deze allergische reactie (zie punt 2) neemt in het verdere verloop van het pollenseizoen-tijdens episodes van hoge pollenblootstelling- in omvang niet toe, ook niet tijdens een episode van verhoogde luchtverontreiniging.
4. Kinderen die gesensibiliseerd zijn voor pollen, huisstofmijt of tegen beide allergenen blijken in dit onderzoek geen toename in klachten te hebben. Dit wordt ook onderschreven door de resultaten verkregen uit onderzoek van objectieve biomarkers in uitgeademde lucht en neuslavages.
5. Tussen de groepen met verschillende etnische afkomst worden verschillen in het vóórkomen van allergie gevonden. Kinderen van Marokkaanse afkomst zijn 50% vaker allergisch dan kinderen van Nederlandse afkomst. De oorzaak hiervan is onduidelijk.

Conclusie

Kinderen die allergisch zijn voor luchtweg-allergenen (gebaseerd op een positieve huidtest) hebben significant meer luchtwegklachten dan kinderen die negatief zijn in de test. Echter, in de meetperiode heeft de luchtverontreiniging bij schoolkinderen in de wijken Zuilen en Ondiep niet aantoonbaar meer of sterkere allergische reacties opgewekt en heeft het niet geleid tot meer luchtwegklachten.

Trefwoorden:

Allergie, astma, biomarkers, uitgeademd NO, interleukinen, neuslavage

SUMMARY

Presentation of the question

In the last decade the prevalence of asthma and allergy is increasing. Epidemiological studies have frequently shown that allergic diseases and asthma are more prevalent in children living in areas with relative high traffic intensity. To study whether the urban air pollution adversely affects the allergic responses to pollen and house dust mite, the present study was performed in allergic and non-allergic children living in the city of Utrecht (Zuilen and Ondiep).

119 Schoolchildren were selected and they were divided into 4 groups: children without allergy, and children allergic for pollen, for house dust mite or for both pollen and house dust mite. Besides the completing a diary, the higher and lower respiratory tract of children were investigated using non-invasive sampling procedures. Moreover, during the study the concentration of air pollution components including pollen was measured locally.

Results

1. The levels of air pollution in the region Zuilen/Ondiep, measured in the study, are normal for urban regions and below the current standards.
2. The low pollen level at the start of the pollen season induces an allergic reaction, which is reflected by an increase of percentage of eosinophils and the increase of ECP-concentration in the nasal lavage of the children who were allergic to pollen. In the house dust mite sensitive children such a reaction is manifest throughout the year. The observed increase in exhaled nitric oxide (NO) points -from a mechanistic point of view- to inflammation of the airways. Such an inflammation could, however, not be confirmed by the presence of clinically relevant symptoms.
3. This allergic reaction (cf. point 2) does not further increase during the pollen season, during episodes of high exposure to pollen or during exposure to high levels of air pollution.
4. Children sensitised to pollen, house dust mite or to both allergens, do not show an increased prevalence of complaints. This is objectified by the results obtained in the study measuring biomarkers in exhaled air and nasal lavage.
5. Between the groups with different ethnic origin differences in prevalence of allergic sensitisation were observed. The prevalence in children of Moroccan origin is 50% higher as compared to children of Dutch origin. The cause is unknown.

Conclusion

Children allergic for airway-allergens (based on positive skin test) have significant more respiratory complaints than children who were negative in this test. However, during this study air pollution did neither facilitate a stronger allergic reaction nor did it result in more respiratory complaints in school children living in the regions Zuilen and Ondiep.

Index words:

Allergy, asthma, biomarkers, exhaled NO, interleukins and nasal lavage

1. Inleiding

In de afgelopen decennia nam in de westerse bevolking het vóórkomen (de prevalentie) van astma en allergie toe (Jarvis en Burney, 1998; Sly, 1999). Naast mogelijke oorzaken als verandering in leefstijl factoren en minder infecties op jeugdige leeftijd, zou luchtverontreiniging een rol kunnen spelen in de toename van de prevalentie voor allergie en astma (Ciccone et al., 1998; Duhme et al., 1996; Hajat et al., 2001; Hirsch et al., 1999; Ishizaki et al., 1987; Kramer et al., 2000; Wjst et al., 1993; Wyler et al., 2000).

In de afgelopen jaren is op verschillende scholen in de gemeente Utrecht onderzoek uitgevoerd naar het verband tussen luchtverontreiniging en effecten op de bovenste en onderste luchtwegen (Steerenberg et al., 2001; Fischer et al., 2002). Gebruikte parameters waren longfunctiewaardes, zoals het longvolume en het vóórkomen van klachten en symptomen. Daarnaast is er onderzoek uitgevoerd, waarbij biomarkers (zoals eosinofiele granulocyten, ECP (eosinofiel kationisch eiwit), interleukinen, laagmoleculair eiwitten in de neus en NO (stikstofmono-oxide) in de uitgeademde lucht) werden gebruikt als maat voor acute effecten. Door het meten van biomarkers in de neuslavage (neus-was-vloeistof) kan men ontstekingsachtige reacties in de bovenste luchtwegen opsporen (Steerenberg et al., 1996). Door de gelijkenis tussen neus en long-epitheel zijn de reacties in de neus mogelijk een goede afspiegeling van hetgeen zich in de onderste luchtwegen afspeelt. Tevens werd endogeen (door het lichaam zelf aangemaakt) geproduceerd stikstof mono-oxide (NO) in de luchtwegen gemeten (Steerenberg et al., 2000; van Amsterdam et al., 1999b). Endogeen geproduceerd NO in de luchtwegen is ook een maat voor blootstelling aan vooral verkeersgerelateerde luchtverontreiniging (Steerenberg et al., 1999b). Een verhoogde NO concentratie in de uitgeademde lucht van op zich gezonde individuen is nog niet direct vertaalbaar naar een klinisch defect, maar studies wijzen uit dat astmatici en individuen met a-specifieke ontstekingsreacties in de luchtwegen een verhoogde NO concentratie hebben in hun uitgeademde lucht. Daarnaast werden verhoogde endogene NO concentraties gemeten tijdens blootstelling aan allergenen (van Amsterdam et al., 1999a). Om na te gaan of luchtverontreiniging in stedelijke omgeving een rol speelt bij allergie, werd een studie uitgevoerd in de stad Utrecht naar de effecten van luchtverontreiniging op allergische en niet allergische kinderen.

Onderzoeksvraag en werkwijze

In deze studie wordt in kinderen bepaald of de natuurlijke blootstelling aan luchtverontreiniging de allergische reacties op pollen en huisstofmijt faciliteert. Uitleesparameters zijn maximale piekflow (PEF) en luchtwegklachten genoteerd in een dagboek. Daarnaast worden uitgeademd NO en immuno-biochemische biomarkers in de neuslavage gebruikt om inzicht te krijgen in onderliggende mechanismen en alternatieve markers voor eventuele effecten.

2. Methoden en Materialen

2.1 Wervingsprocedure en selectie van de kinderen

Scholen: De Piramide (4 locaties), De Cirkel, Pr. Margrietschool, Rietendakschool, Jules Verne en De Boemerang (3 locaties). Om 1500 scholieren te kunnen bereiken zijn 11 scholen (groep 3-8) in de naburige wijken Zuilen en Ondiep van de gemeente Utrecht verzocht om medewerking. Vervolgens werd aan de ouders van alle kinderen op de scholen gevraagd of zij toestemming wilden geven om hun kind mee te laten doen aan het onderzoek.

Na deze toestemming in januari/maart 2000 werden de basiswaarden van elk kind de volgende handeling uitgevoerd: speekselafname, huidtest, neuslavage, een blaastest en blazen van lucht in een ballon. Tevens werd aan de ouders en kinderen een enquêteformulier van 1 pagina uitgereikt, die zij samen hebben ingevuld. Hierin konden zij aangeven of het kind klachten heeft betreffende allergie en astma.

Bij alle kinderen werd een huidtest uitgevoerd om het allergieprofiel te bepalen. Op basis van het testresultaat werden vier groepen van circa 30 kinderen gevormd: niet-atopisch; atopisch voor huisstofmijt; atopisch voor pollen; atopisch voor huisstofmijt + pollen, waarin tijdens het pollenseizoen (in mei en juni) het experimenteel vervolgonderzoek werd uitgevoerd.

2.2 Logistiek

In samenspraak met de school werd voor de pollenperiode van mei t/m juni 2000 veertien dagen bepaald waarop de geselecteerde kinderen gemeten werden (speekselafname, PEF, neuslavage en uitgeademd NO). De 14 meetdagen (elke dinsdag en donderdag) waren gespreid over 8 weken.

2.3 Bemonstering, testen en metingen

Op de 14 meetdagen werd het volgende achtereenvolgens uitgevoerd:

1. Speekselafname. Te meten parameters: IgA, IgE, lysozyme; urinezuur en ECP. Door lage reproduceerbaarheid en de te lage concentraties (onder de detectiegrens) van de markers in het speeksel, werd afgezien van verdere bepalingen in het speeksel.
2. Op de tweede meetdag werden tevens de lengte en het gewicht van de kinderen gemeten.
3. Longfunctie-test (PEF). Het kind blaast 3x onder supervisie zo hard mogelijk uit in een Mini Wright Peak Flow meter met verwisselbaar mondstuk.
4. Opblazen van een ballon. In de uitgeademde lucht werd NO bepaald.
5. Neuslavage. In de neuslavage werd IL-6, IL-8, ECP, urinezuur, ureum en albumine bepaald en een cytospinpreparaat gemaakt om de eosinofielen te kwantificeren.

2.4 Procedure huidtest

Gebruikt werden de materialen van de firma ALKA. Op de rechteronderarm van het kind werd tape geplakt. Naast de tape werden druppeltjes van het antigeen gedruppeld en met de

bijgeleverde naaldjes werd het allergeen in de huid geprikt. Aflezen (meten van diameter in mm.) 15 minuten na aanbrengen antigeen. Hierbij werd de kwaddel met een stift omcirkeld waarvan een afdruk gemaakt werd gemaakt en deze werd geplakt op bijgaand formulier. Mate en grootte van erytheem werd genoteerd.

2.5 Procedure piekstroommeter

Het kind, in staande positie, ademde zo diep mogelijk in en blies met een stoot in een korte tijd zo hard mogelijk uit in de blaasbuis, met de kin omhoog. Na notering van de stand werd het blazen 2x herhaald (totaal 3 metingen per kind). Het gemiddelde van de hoogste 2 waarden werd genoteerd.

2.6 Procedure opvang uitgeademde lucht

Na diep inademen blies het kind de ingeademde lucht gedurende 20 seconden uit bij een tegendruk van 15 cm en een snelheid van 500 ml/min. Dit werd bereikt m.b.v. een blaasinstrument met een tussenballon dat voor dit doel ontworpen was. De lucht werd opgevangen in een aluminiumfolie zakje van 1000 ml voorzien van nummer en datum en tijdstip. Daarnaast werd elk half uur met een 'Mesa' pompje een zakje met de lucht gevuld afkomstig van het meetlokaal en de buitenlucht.

2.7 Procedure neuslavage

Het kind zat op een stoel met het hoofd achterover gebogen en deed de huig door de klank 'good' naar voren. In één neusgat werd met een pipet 4 ml steriele calcium- en magnesium-vrije fosfaatbuffer (37 °C) ingebracht. Na 10 sec werd de vloeistof -door het hoofd naar voren te buigen- via een trechter met nylon gaasje opgevangen in een reageerbuis. De neuslavagevloeistof werd op smeltend ijs bewaard en de hoeveelheid genoteerd.

2.8 Verwerking neuslavage monster

De cellen werden 10 min gecentrifugeerd bij 4 °C, 300xg. Het supernatant werd afgegoten in een plastic reageerbuis en de pellet geresuspendeerd in $\pm 0,2$ ml PBS). Het supernatant werd uitgevuld in cryotubes (0,4 ml per ampul) en opgeslagen bij minus 86°C. Bepalingen van biomarkers: cel-differentiatie (incl. eosinofielen), IL-8, IL-6, urinezuur, albumine, ureum en ECP (eosinophilic cationic protein).

Er werd zonder voorafgaande telling één cytospin preparaat gemaakt (150 μ l). Na minimaal één uur aan de lucht drogen werd het preparaat binnen 24 uur gekleurd met May-Grünwald Giemsa. Minimaal 50 tot 100 cellen differentiëren.

2.9 Blootstelling aan luchtverontreiniging en pollen

De natuurlijke blootstelling aan pollen en luchtverontreiniging werd gemeten op de locatie Zandpad in Utrecht (gelegen in noordelijke richting aan de rand van het meetgebied). Pollen werden verzameld met een Burkard 'sampler' (Universiteit Leiden; Dr. Spijksma), gekleurd en

de graspollen geteld. Tijdens de pollenperiode werd continue de lokale luchtverontreiniging gemeten: koolstof monoxide (CO); stikstof oxide (NO); stikstof dioxide (NO₂); Ozon (O₃); zwavel dioxide (SO₂) en de fijn stof componenten PM₁₀ en PM_{2,5}. Daarnaast werden enkele componenten van luchtverontreiniging gemeten m.b.v. het RIVM-meetstation op de K. de Jong weg en pollen met het landelijke station in Leiden. Voor de bepaling van blootstelling aan vluchtige organische componenten (VOC) werd op 8 adressen verspreid over de wijk een batch opgehangen, die om de 3-4 dagen werd gewisseld en opgestuurd ter analyse.

2.10 Blootstelling aan huisstofmijt

In de huizen van kinderen die allergisch zijn voor huisstofmijt, werd van de bank, de vloer in de huiskamer en van het slaapmatras van het kind (totaal oppervlakte 1 m²) stof verzameld gedurende 2 minuten met een stofzuiger. Het stof wordt op een filter opgevangen. Met behulp van de ELISA techniek is de hoeveelheid huisstof allergenen (*Der p1* en *Der f1*) gemeten.

2.11 Enquêtes

- Dagboekje

In dit dagboekje werd door ouders samen met kind iedere dag (bij voorkeur op een vast tijdstip, bijvoorbeeld na het avondeten) ingevuld of het kind gezondheidsklachten heeft gehad, of er in de woning gerookt is, en of hij/zij buiten de eigen woonplaats is geweest.

- Vragenlijst

De WHO kinder-enquête voor chronisch respiratoire symptomen aangevuld met vragen over de woonsituatie, ventilatie slaapkamer, kook- en verwarmings-voorzieningen, huisdieren en rookgewoontes van de ouders werd gebruikt. Daarnaast vragen naar persoons-kenmerken en leefstijlfactoren.

2.12 Verwerking van gegevens

Geretourneerde vragenlijsten werden na ontvangst gecontroleerd. Wanneer fouten in de invulling worden ontdekt werd dit, indien mogelijk, telefonisch bij de deelnemer geverifieerd en bijgewerkt. Bij de controle van de teruggestuurde vragenlijsten door de veldwerker beoordeelde de onderzoeker bij twijfel of er correcties in de vragenlijsten mochten worden aangebracht. Deze correcties zullen van een paraaf van de veldwerker worden voorzien. In alle andere twijfelgevallen werd de vraag als missing gecodeerd. De vragenlijstgegevens werden in een INGRESS database ingevoerd.

Opschonen van de gegevens uit de vragenlijst geschiedde in eerste instantie met behulp van frequentie-overzichten aan de hand waarvan de extremen geïdentificeerd worden. Deze worden vervolgens met de vragenlijst vergeleken en zonodig verbeterd. Op deze manier worden vnl. typefouten getraceerd. Hierna werden relevante kruistabellen ter controle op onlogische antwoorden geproduceerd. Deze werden eveneens met de vragenlijst vergeleken en zonodig verbeterd. Van de NO metingen werden individuele plots gemaakt van de concentratie in de tijd en visueel beoordeeld. Na overleg worden de resultaten aangepast c.q. verwijderd. Van alle verbeteringen werd verslag gedaan in de analyse-administratie. Alle gegevens werden anoniem behandeld.

2.13 Statistische analyse van gegevens

De verzamelde gegevens werden zowel op individueel als op groepsniveau geanalyseerd, in combinatie met indicatoren voor de luchtkwaliteit. De analyses worden uitgevoerd met bestaande methoden en software. Naast beschrijvende statistiek vooral (individuele) regressie-analyse, variantie-analyse, tijdserie-analyse. Een P-waarde $< 0,05$ betekent een significant verschil.

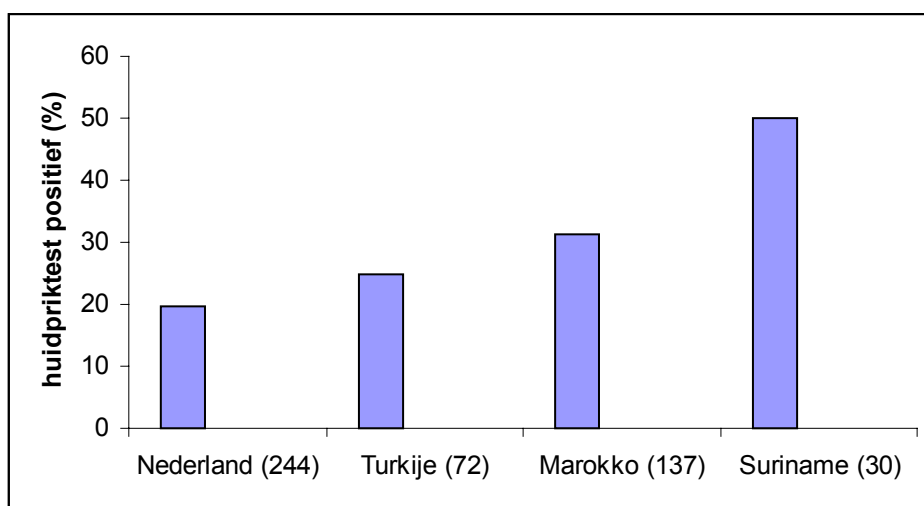
3. Resultaten

3.1 Deelstudie 1. Vergelijking tussen winter en zomer

Om de twee uitersten met elkaar te kunnen vergelijken zijn de volgende twee meetdagen vergeleken: winter (januari/februari; geen pollen) versus mid-zomer (30 mei) toen er een hoge concentratie van graspollen was. In de winter is het graspollenniveau 'nul' en de ozonconcentratie te verwaarlozen. Op de 'zomer'-meetdag waren de concentraties van pollen en ozon respectievelijk 95 pollen per m³ and 72 µg per m³.

3.1.1 Het vóórkomen van allergie

Na bepaling van het atopisch profiel in 504 kinderen (7-12 jaar) bleek 26,0 % positief te zijn voor luchtweg-allergenen. Positief voor (gras) pollen was 13,7 %, terwijl 19,6% positief was voor huisstofmijt. Opvallende verschillen werden waargenomen tussen de verschillende etnische groepen (zie Figuur 1). Kinderen van Marokkaanse en Turkse afkomst waren vaker allergisch dan autochtone kinderen (32%, 25% en 19%, respectievelijk). Bij kinderen van Surinaamse afkomst kwam pollen-allergie bijzonder vaak voor (50% van alle gemeten kinderen). De oorzaak van de verschillen zijn niet toe te schrijven aan erfelijke overdracht door de ouders, omdat er, uitgaande van de vragenlijst, geen verschil bestaat in atopische aandoeningen van ouders in de afzonderlijke groepen.



Figuur 1: Percentage autochtone kinderen en kinderen afkomstig van Turkse, Marokkaanse en Surinaamse ouders. () aantal kinderen opgenomen in het onderzoek en waarvan het wel of niet aanwezig zijn van allergische klachten bij een ouders bekend is.

3.1.2 Parameters voor ontsteking in de neus

Bepaald zijn: cel-differentiatie (incl. eosinofielen), IL-8, IL-6, urinezuur, albumine, ureum en ECP (eosinophilic cationic protein). Eosinofielen en ECP zijn typische kenmerken van een allergische reactie; een ontstekingsachtige reactie op blootstelling aan allergenen, zoals pollen,

huisstofmijt, in de daarvoor gevoelige kinderen. IL-8 (interleukine-8), IL-6, urinezuur, albumine, ureum zijn markers van wat meer algemene ontstekingsreacties (niet typisch voor allergenen).

Eén dag in de zomer (30 mei) werd vergeleken met de enige dag waarop in de winterperiode was gemeten. Voor deze vergelijking werden alleen de waarden van de 119 kinderen, die met het vervolgonderzoek meededen. Deze 119 kinderen waren ingedeeld in vier subgroepen (niet allergisch; allergisch voor alleen pollen; allergisch voor alleen huisstofmijt; en allergisch voor huisstofmijt en pollen).

Tabel 1. Waarden (gemiddelde $\pm$ s.d.) van de ontstekingsfactoren verkregen voor (basislijn) en gedurende het pollen seizoen met behulp van neuslavage van vier groepen kinderen met verschillend atopisch profiel.

	IL-6 pg/ml	IL-8 pg/ml	ECP ng/ml	Eosinophils procent
Niet allergisch (N=31)				
Basislijn	17,0 $\pm$ 18,0	491 $\pm$ 289	13,5 $\pm$ 16,0	0,3 $\pm$ 0,5
Gedurende pollen	15,7 $\pm$ 23,5	513 $\pm$ 294	6,9 $\pm$ 6,0	0,3 $\pm$ 0,4
Pollen (N=22)				
Basislijn	10,0 $\pm$ 15,2	312 $\pm$ 185	4,4 $\pm$ 4,6	2,4 $\pm$ 6,8
Gedurende pollen	10,2 $\pm$ 7,9	393 $\pm$ 185	15,3 $\pm$ 21,3 *	7,3 $\pm$ 8,6 *
HDM (N=34)				
Basislijn	18,0 $\pm$ 27,9	400 $\pm$ 216	9,2 $\pm$ 10,6	8,0 $\pm$ 16,8 [#]
Gedurende pollen	12,2 $\pm$ 12,1	371 $\pm$ 209	12,9 $\pm$ 21,0	9,1 $\pm$ 15,1
Pollen+HDM (N=32)				
Baseline	13,8 $\pm$ 17,2	389 $\pm$ 200	14,5 $\pm$ 21,8	5,4 $\pm$ 9,1 [#]
Gedurende pollen	9,4 $\pm$ 10,2	313 $\pm$ 205	11,7 $\pm$ 12,1	8,8 $\pm$ 11,0

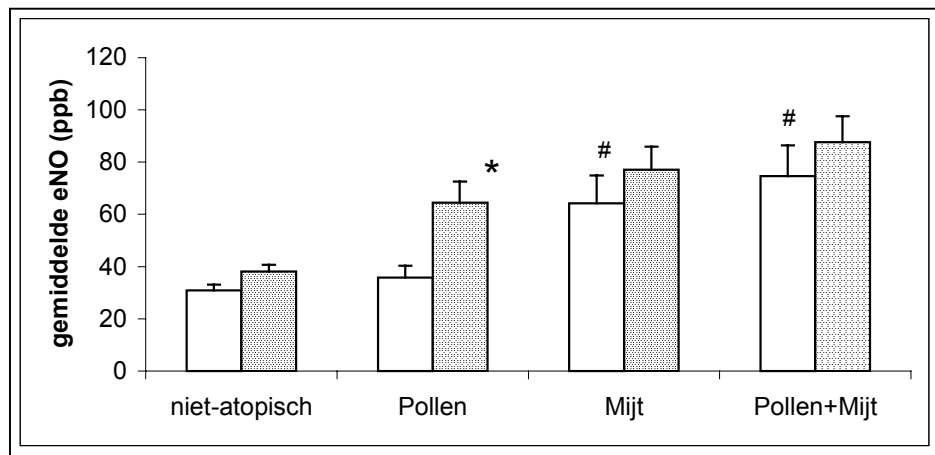
Tabel 1 geeft een overzicht van de NAL-parameters. In de winter was het percentage eosinophilen in de NAL van kinderen gevoelig voor huisstofmijt of pollen+ huisstof-mijt significant hoger ($P<0,05$) vergeleken met niet-atopische kinderen. In tegenstelling tot de niet-atopische en de huisstof-mijt-groep, induceerde blootstelling aan pollen een drievoudige verhoging in het percentage eosinophilen ($P<0,05$) en een 2,5-voudige verhoging in ECP in NAL ($P<0,05$) in de kinderen die alléén voor pollen gevoelig zijn. In de vier groepen waren de concentratie van de NAL-parameters IL-6 and IL-8 niet significant verhoogd tijdens de pollenblootstelling vergeleken met de basiswaarden. Albumine, urinezuur, en urea zijn tevens niet significant verhoogd (wordt niet getoond). Vergelijkbare verschillen worden overigens gevonden, indien men de winterdag vergelijkt met de eerste bemonsteringsdag (9 mei) wanneer er nog nauwelijks hoge pollenconcentraties aanwezig zijn/waren.

3.1.3 Uitgeademd NO

Uitgeademd stikstof mono-oxide (NO) duidt mechanistisch op ontsteking van de luchtwegen,

maar een klinische bevestiging van een ontsteking kan voorsnog niet worden gegeven, omdat de medische literatuur hierover geen uitsluitsel geeft.

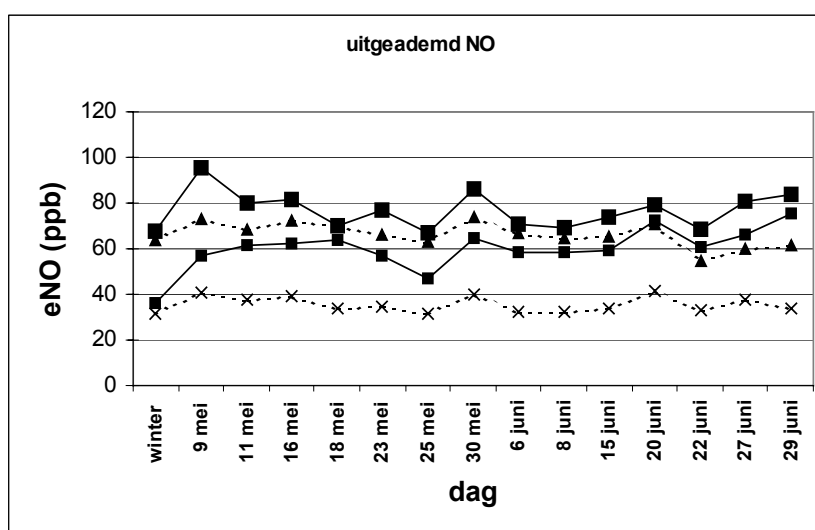
Uitgeademd stikstof oxide (eNO) was sterk geassocieerd met het aantal positieve allergische reacties. De gemiddelde eNO waarde ($\pm$ SEM) van kinderen (N_{tot} 504) met geen, een, twee, of ten minste drie positieve reacties was respectievelijk $35 \pm 0,8$, 56 ± 5 , $70 \pm 6,4$, and $86 \pm 13,2$ ppb. Figuur 2 geeft de eNO waardes weer van de 119 kinderen, die zowel in de winter als in het pollenseizoen zijn gemeten. In de winter hadden de kinderen, die gevoelig waren voor



*Figuur 2. Gemiddelde concentratie van eNO in het winter en het graspollen pollenseizoen. #) significant verschillend t.o.v. niet-atopische kinderen; *) significant verschillend t.o.v. kinderen gemeten in de winterperiode*

huisstofmijt een significant hogere eNO vergeleken met niet-atopische kinderen en de kinderen, die alleen voor pollen gevoelig waren (+79% tot +141%). Kinderen, die gevoelig waren voor pollen+ huisstofmijt hadden de hoogste gemiddelde eNO-basiswaarde (winter) namelijk 74,6 ppb.

Gedurende de blootstelling aan pollen steeg de eNO in kinderen die alleen gevoelig waren voor pollen van 35,8 naar 64,5 ppb ($P < 0,05$), terwijl eNO in de overige drie groepen vrijwel gelijk bleef. Vergelijkbare verschillen worden overigens ook voor uitgeademd NO gevonden, indien men de winterdag vergelijkt met de eerste bemonsteringsdag (9 mei) wanneer er nog nauwelijks hoge pollenconcentraties aanwezig zijn/waren. Gedurende het pollenseizoen is er in alle groepen weinig variatie in eNO (zie Figuur 3).



Figuur 3. Gemiddelde concentratie van eNO in de vier groepen gedurende het pollenseizoen.

3.2 Deelstudie 2. De pollenseizoen-studie

Een deel van alle kinderen (119 van de 504) werd op basis van hun allergie-profiel ingedeeld in vier groepen en tijdens het pollenseizoen 7 weken lang gevolgd. In Tabel 2 staat een overzicht van de verschillende parameters die tijdens de studie werden gemeten.

Tabel 2. Overzicht van de verschillende parameters die tijdens de studie werden gemeten.

Parameter	eenheid	aantal metingen per kind
Luchtverontreinigingscomponenten	Pollen/m ³ CO: 10 µg/m ³ Overige: 1 µg/m ³	Dagelijks vanaf 05-05 tot 29-06
Neuslavage marker voor ontsteking: albumine	mg/l	2x per week per kind
urinezuur	µmol/l	
urea	µmol/l	
ECP	µg/l	
IL-6	pg/ml	
IL-8	pg/ml	
Cellen (neutro, eosino, lympho etc)	percentage (%)	
Uitgeademd stikstof oxide (eNO)	ppb	
Maximale piek flow (PEF)	l/min	
Allergie (binnen en buitenallergenen)	huidprik test	1x per kind
Huisstofmijt	- ng per stofmonster	1x per kind
	- ng per gr stof	
Dagboekje	ouder(s) & kind	dagelijks per kind (01-05 to 29-06)
Enquête	ouder(s) & kind	1x per kind

Ozon: max 12.00-20.00 uur; overige gemiddelde 24-uurs waarde op de dag; pollen 10.00 u tot 10.00 u de volgende dag

Tabel 3. Gemiddelde en 'bereik' van de concentratie van de luchtverontreinigingscomponenten tijdens de gemeten periode.

Station	Component	Mediaan	Gemiddelde	Minimum	Maximum
Zandpad	CO x10	34,2	34,5	21,9	49,0
	NO	4,9	7,75	1,5	42,3
	NO ₂	31,5	32,6	16,0	53,2
	Ozon (O ₃)	72,0	84,4	40,0	175,0
	SO ₂	2,5	3,4	0,4	14,2
	PM ₁₀	26,7	28,7	9,6	70,4
	PM _{2,5}	8,9	20,3	7,2	49,1
	Pollen	52,6	45,2	0	251,0
Leiden	Pollen	45,5	73,0	1,0	494,0

3.2.1 Luchtverontreiniging in de wijk

De gemiddelde, maximum en minimum concentraties van de luchtverontreinigingscomponenten tijdens de gemeten periode staan weergegeven in Tabel 3. Deze dataset geeft aan dat er tijdens de meetperiode voor de verschillende componenten voldoende contrast is om associaties met effecten zichtbaar te maken. Bovendien blijken de gemeten waarden niet extreem af te wijken van de concentraties die normaal in stedelijke gebieden wordt aangetroffen. De vigerende veiligheidsgrenzen worden in deze periode niet overschreden.

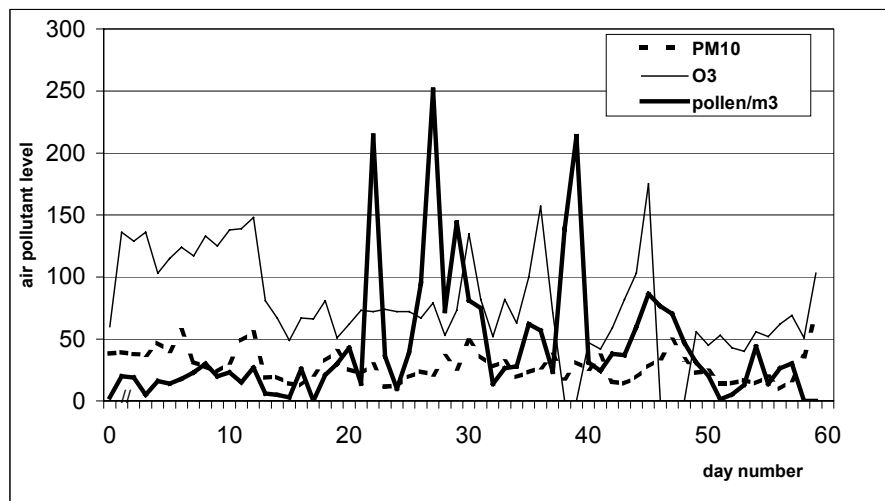
Tabel 4 geeft weer dat de verschillende componenten in de tijd een vergelijkbaar patroon vertonen. Het blijkt dat NO en NO₂, zoals verwacht, zo'n vergelijkbaar patroon hebben (correlatie-coëfficiënt van 0,74). Daarnaast valt op, dat ook SO₂ en pollen in de tijd een vergelijkbaar patroon laten zien (correlatie-coëfficiënt van 0,37). Hetzelfde geldt voor de fijn stof parameters PM₁₀ en PM_{2,5}, die bovendien correleren met CO, ozon en SO₂. Uit de vergelijking van de lokaal gemeten waarden (Zandpad) met de waarden gemeten op het dichtstbijzijnde RIVM-metstation (de Jongweg) blijkt dat beide sets goede gelijkenis vertonen.

Tabel 4. Spearman correlatie-coëfficiënten tussen de luchtverontreinigingscomponenten gemeten op het Zandpad.

	CO	NO	NO ₂	O ₃	SO ₂	Pollen	PM ₁₀	PM _{2,5}
CO	1,00	0,14	0,55	0,28	0,36	-0,01	0,59	0,56
NO		1,00	0,74	-0,39	0,08	-0,12	-0,22	-0,13
NO₂			1,00	-0,12	0,36	-0,001	0,13	0,18
O₃				1,00	0,08	0,18	0,43	0,43
SO₂					1,00	0,37	0,30	0,31
Pollen						1,00	0,06	0,19
PM₁₀							1,00	0,90
PM_{2,5}								1,00

3.2.2 Patronen van de verschillende luchtverontreinigingscomponenten in de tijd

Gedurende de studiebeperiode van acht weken treden er grote verschillen op in de concentratie van de luchtverontreinigingscomponenten (Figuur 4). De ozon-concentratie is hoog aan de start van de studie



Figuur 4: Niveau 's van luchtverontreiniging gedurende 60 dagen van het pollenseizoen beginnende op 1 mei (dag 0). Voor de duidelijkheid zijn CO, NO₂ en SO₄ niet getoond.

en begin juni (3, 9 en 19 juni) worden er nog drie ozon-pieken waargenomen. De ozonpieken lopen niet synchroon met de pollenpieken. De componenten PM₁₀ (CO, en NO niet getoond) zijn voornamelijk afkomstig van het verkeer en laten grosso modo een synchroon patroon in de tijd zien (bijv. in het weekend meestal laag). De VOC's zijn geanalyseerd, maar nog niet statistisch verwerkt.

3.2.3 Patroon van pollen in de tijd

Aan het begin van de 7-weekse studiebeperiode is de pollenconcentratie nog erg laag. Eind mei (26 mei) is er een sterke toename (piek) in de pollenconcentratie. Later (op 31 mei en 12 juni) worden er nog twee pollen-pieken waargenomen (zie Figuur 4). De pollenmelding op Teletext (Leiden) wijkt in grote lijken niet af van de waarnemingen in Utrecht.

Tabel 5. Karakteristiek van de populatie gebaseerd op de enquête en de huidprik test (N=119).

Parameter	Frequentie	Percentage (%)
jongen	62	52,5
meisje	57	47,5
borstvoeding?	59	52,7
luchtwegklachten		
piepen in de afgelopen 12 maanden?	37	31,4
kortademigheid in de afgelopen 12 maanden?	31	26,3
piepen en kortademigheid in de afgelopen 12 maanden?	22	18,6
ooit langdurig verstopte neus (zonder koorts)?	66	55,9
ooit langdurig verstopte neus (zonder koorts) in de afgelopen 12 maanden?	55	46,6
door dokter vastgesteld astma?	22	18,6
hoeveel astma aanvallen in de afgelopen 12 maanden?		
1 - 5 aanvallen	11	9,6
6 - 25 aanvallen	1	0,8
huidig gebruik astma medicatie?	16	13,6
door dokter vastgesteld bronchitis?	12	10,2
bronchitis aanvallen in de afgelopen 12 maanden?		
1-3 aanvallen	3	2,5
huidig onder dokterbehandeling voor luchtwegklachten?	28	23,7
Thuisituatie		
huisdieren thuis?		
kat	12	10,1
hond	20	16,8
andere	27	22,7
woont u dichtbij verkeersweg?	37	32,5
woont u dichtbij een bus-route?	81	69,8
speelt uw kind na schooltijd buiten?	19	16,4
Allergie test		
geen gevoeligheid voor milt- of pollen-allergenen	29	24,4
gevoeligheid voor milt-allergenen	34	28,6
gevoeligheid voor pollen-allergenen	23	19,3
gevoeligheid voor zowel milt- als pollen-allergenen	33	27,7

De klachtenrapportage van de gehele groep van 119 kinderen is weergegeven in Tabel 5. Het aantal kinderen met specifieke allergie staat onderaan de tabel vermeld. Interessanter is Tabel 6, waarmee de subgroepen kunnen worden vergeleken. Het blijkt dat de frequentie van luchtwegklachten in de allergische kinderen bijzonder hoog is in vergelijking met de niet-allergische kinderen. In de kinderen die gevoelig zijn voor huisstofmijt is komt astma vaak voor (26-30%) en wordt voor de luchtwegklachten ook daadwerkelijk behandeld (26-33%). Bij de kinderen, die alleen gevoelig zijn voor pollen zijn deze waardes aanzienlijk lager; 4% heeft astma en 13% is onder behandeling voor luchtwegklachten. Opvallend is het hoge percentage niet-allergische kinderen (17%) dat voor dergelijke klachten bij de dokter onder behandeling is. Wat de specifieke symptomen betreft scoren de milt-gevoelige kinderen weer het hoogste. Afgezien van kortademigheid (weinig klacht) scoren de kinderen, die alleen gevoelig zijn voor pollen redelijk hoog wat neusklachten en piepen op de borst betreft. Ook hier is weer opvallend, dat de niet-allergische veel klachten m.b.t. een verstopte neus en kortademigheid melden.

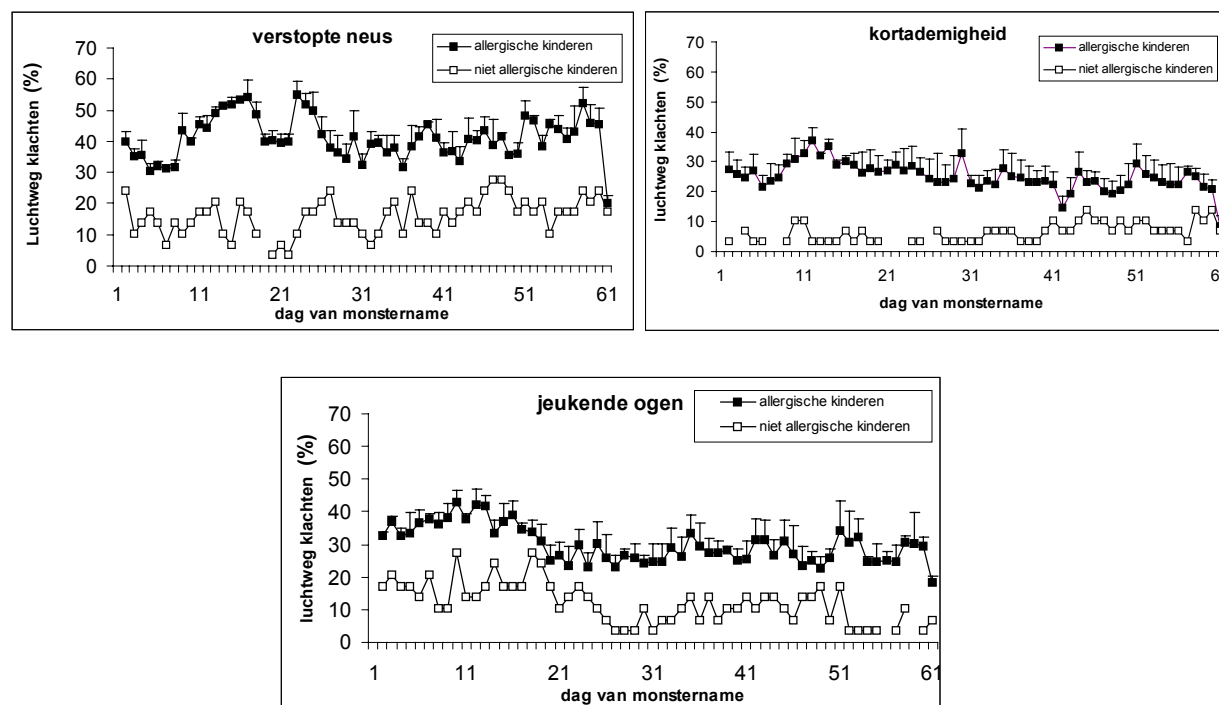
Tabel 6. Beschrijvende karakteristiek van de kinderen per subgroep

ALLERGIE SUB-GROEP								
karakteristiek	MIJT		POLLEN		MIJT & POLLEN		GEEN ALLERGIE	
	(n=34)		(n=23)		(n=33)		(n=29)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
jongen	21	61,8	15	65,2	12	36,4	14	48,3
meisje	13	38,2	8	34,8	21	63,6	14	48,3
Luchtwegklachten								
piepen in de afgelopen 12 maanden?	15	44,1	6	26,1	11	33,3	5	17,2
kortademigheid in de afgelopen 12 maanden?	14	41,2	1	4,4	9	27,3	7	24,1
piepen en kortademigheid in de afgelopen 12 maanden?	9	26,5	1	4,4	8	24,2	4	13,8
ooit langdurig verstopte neus (zonder koorts)?	24	70,6	10	43,5	20	60,6	12	41,4
ooit langdurig verstopte neus (zonder koorts) in de afgelopen 12 maanden?	21	61,8	6	26,1	17	51,5	11	37,9
door dokter vastgesteld astma?	9	26,5	1	4,4	10	30,3	2	6,9
huidig gebruik astma medicatie?	6	17,7	0	0	9	27,3	1	3,5
hoeveel astma aanvallen in de afgelopen 12 maanden?								
1 - 5 aanvallen	4	11,8	0		5	15,2	2	6,9
6 - 25 aanvallen	1	2,9	0		0		0	
bronchitis aanvallen in de afgelopen 12 maanden?								
1 - 3 aanvallen	3	8,8	1	4,4	5	15,2	2	6,9
>3 aanvallen	2	5,9	0		0		0	
huidig onder dokterbehandeling voor luchtwegklachten?	9	26,5	3	13,0	11	33,3	5	17,2
Thuisituatie								
huisdieren thuis?								
kat	2	5,9	2	8,7	2	6,1	6	20,7
hond	6	17,7	3	13,0	5	15,2	6	20,7
andere	3	8,8	4	17,4	11	33,3	9	31,0
woont u dichtbij verkeersweg?	16	47,1	7	30,4	5	15,2	9	31,0
woont u dichtbij een bus-route?	21	61,8	16	69,6	28	84,9	16	55,2
speelt uw kind na schooltijd buiten?	8	23,5	6	26,1	4	12,1	1	3,5

Betreffende de thuisituatie wonen relatief veel kinderen dichtbij een busroute (55-85%). Huisdieren worden in alle groepen vaak gehouden, hoewel in vergelijking met de allergische groepen (6-33%) het meest in de niet-allergische groep (20-31%).

3.2.4 Gerapporteerde klachten tijdens de studie (dagboekjes)

Figuur 5 geeft het klachtenpatroon aan van de kinderen in de verschillende subgroepen. Jammer genoeg ontbreekt de informatie over dergelijke klachten van de kinderen in de winter (geen blootstelling aan pollen). De drie figuren bevestigen de 'slechte' gezondheidsstatus zoals



Figuur 5. Percentage luchtwegklachten in allergische/niet-allergische kinderen tijdens het pollenseizoen.

gerapporteerd in de enquête: veel klachten in de mijt- en pollengevoelige groepen in vergelijking met de niet-allergische kinderen. De gemiddelde percentage $\pm$ SD van de klachten gedurende het graspollenseizoen was significant hoger ($P < 0,05$) voor verstopte neus, jeukende ogen en kortademigheid in de allergische kinderen: $25,0 \pm 6,9$, $40,9 \pm 8,2$, $28,2 \pm 5,5$, in vergelijking met de frequentie van de klachten in de niet-allergische kinderen $6,5 \pm 3,1$, $15,5 \pm 5,8$, $12,8 \pm 6,1$. Daarnaast is er gedurende de meetperiode opvallend weinig variatie in klachten-frequentie; de frequentie van acute klachten (in het dagboek) blijft -ook tijdens een pollenpiek of ozonpiek- vrijwel gelijk.

3.2.5 Relatie tussen ontstekingsparameters, pollen en luchtverontreiniging

Voor de verschillende lag-times (lag time is de tijdspanne tussen blootstelling en effect) worden er nauwelijks significante positieve associaties gevonden tussen NO in de uitademingslucht, NAL-parameters en de luchtverontreinigings-componenten, incl. pollen. Op de dag van bemonstering (acuut effect) wordt een associatie gevonden tussen CO, NO₂, PM₁₀ en PM_{2,5} in alle groepen kinderen, inclusief de niet-atopische kinderen (Tabel 7). Geen associaties werden gevonden tussen luchtverontreinigings componenten en PEF (niet getoond).

Tabel 7. Associaties tussen niveau 's van luchtverontreiniging en uitgeademd NO (eNO).

	Niet-allergische kinderen	Uitgeademd NO		
		Allergisch voor pollen	Allergisch voor mijt	Allergisch voor pollen en mijt
CO	+	+	o	+
CO _{wk}	-	-	-	-
NO	o	o	o	+
NO _{wk}	o	o	o	o
NO ₂	+	+	+	+
NO _{2, wk}	o	o	o	o
O _{3, lag 1}	+	o	o	o
O _{3, wk}	o	o	+	o
PM ₁₀	o	o	o	o
PM _{10, wk}	o	-	o	-
PM _{2,5}	+	+	+	+
PM _{2,5, wk}	o	-	o	o
Pollen	+	+	+	+
Pollen _{wk}	o	o	o	o

o: geen associatie; +: positieve associatie (meer klachten vergeleken met minimaal blootgestelde kinderen); -: negatieve associatie (minder klachten vergeleken met minimaal blootgestelde kinderen). Lag 1: tijdspanne van 1 dag; wk: gemiddelde waarde van de laatste 6 dagen voor bemonstering.

Wanneer gekeken wordt naar het week gemiddelde blijkt er geen duidelijke associatie te bestaan. Ook werd tussen de luchtverontreinigings-componenten en de biomarkers in de neuslavage geen consistent beeld gevonden (Tabel 8). Zelfs in alle vier de onderzoeksgroepen veroorzaakte de blootstelling aan pollen geen duidelijke verandering in de concentratie van de ontstekingsparameters.

Tabel 8. Associaties tussen luchtverontreiniging en biomarkers in de neus.

	ECP				Eosinofielen				IL-6				IL-8			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
O ₃ , lag 1	o	o	+	o	o	+	o	+	+	o	o	o	o	+	o	o
O ₃ , wk	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	-	o	o	o	o	o
PM ₁₀	+	o	o	o	o	o	o	o	-	-	o	o	o	+	-	o
PM ₁₀ , wk	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
PM _{2.5}	+	o	o	+	+	+	+	o	+	o	o	o	o	o	o	o
PM _{2.5} , wk	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Pollen	o	-	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o
Pollen _{wk}	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	-	-	-	+	o	o

o: geen associatie; +: positieve associatie (meer klachten vergeleken met minimaal blootgestelde kinderen); -: negatieve associatie (minder klachten vergeleken met minimaal blootgestelde kinderen). Lag 1: tijdspanne van 1 dag; wk: gemiddelde waarde van de laatste 6 dagen voor bemonstering.

Tabel 9. Associaties tussen niveau 's van luchtverontreiniging (Luvo) en pollen versus de gerapporteerde klachten van allergische en niet-allergische kinderen.

	Allergisch voor pollen			Allergisch voor mijt			Allergisch voor pollen + mijt		
	Pollen	Luvo	Pollen + Luvo	Pollen	Luvo	Pollen + Luvo	Pollen	Luvo	Pollen + Luvo
Kortademigheid	o	PM ₁₀	o	o	PM ₁₀	-	o	o	o
Jeukende ogen	o	o	o	+	o	-	o	o	o
Verstopte neus	o	o	o	o	O ₃	o	-	o	O ₃
Verstopte neus	o	o	o	o	o	PM ₁₀	o	o	o

o: klachten niet verklaard door pollen of luvo (luchtverontreiniging); +: verhoging in klachten verklaard door pollen; -: verlaging in klachten verklaard door luvo.

3.2.6 Relatie tussen acute klachten, pollen en luchtverontreiniging

Van alle klachten vertoonden kortademigheid, jeukende ogen en verstopte neus associaties met luchtverontreinigings componenten PM₁₀, ozon en pollen (Tabel 9). Echter wanneer deze associaties werden gecorrigeerd voor de effecten in niet atopische kinderen, vielen de effecten van pollen weg in de kinderen met pollen allergie. PM₁₀ geeft een versterking op de klacht kortademigheid, terwijl bij kinderen allergisch voor huisstofmijt PM₁₀ en ozon de klachten versterken. Bij de gecombineerde blootstelling aan PM₁₀ en pollen blijkt deze blootstelling geassocieerd te zijn met de klacht verstopte neus. Ozon en pollen blootstelling geeft ook een versterking van deze klacht bij kinderen die pollen en huisstofmijt positief zijn.

4. Discussie

Volgens de enquête ‘gezondheidsstatus’ hebben de allergische kinderen (gesensibiliseerd voor allergenen) veel meer luchtwegklachten dan de niet-allergische kinderen. Dit wordt nogmaals bevestigd wanneer de kinderen zijn gerangschikt op basis van de objectieve reactie in de huidtest. Pollen-blootstelling induceert in die kinderen, die alléén gesensibiliseerd zijn voor pollen, ontstekingsreacties in de bovenste en onderste luchtwegen. In de andere gesensibiliseerde kinderen (huisstofmijt) zijn dergelijke reacties in de winter reeds aanwezig, omdat huisstofmijt immers het gehele jaar door aanwezig is en de concentratie ervan in de winter licht verhoogd is. De kinderen die voor zowel pollen als huisstofmijt gevoelig zijn, reageren nog wel op de pollen, maar de toename is gering. Waarschijnlijk zijn de waarden van de markers in NAL en eNO al maximaal en is een verdere toename niet meer waarneembaar.

Dit onderzoek is geïnitieerd op basis van toenemende bezorgdheid dat allergie en astma in de afgelopen decennia toe nam (Jarvis en Burney, 1998). De toename in allergische aandoeningen wordt mogelijk veroorzaakt door een aantal factoren zoals life-style, voeding en luchtverontreiniging (Steerenberg et al., 1999c). In een aantal epidemiologische studies is aangetoond dat in gebieden met veel verkeer het aantal kinderen met allergische aandoeningen hoger is dan in verkeer luwe gebieden (Duhme et al., 1996; Hajat et al., 2002; Kramer et al., 2000; Oosterlee et al., 1996; Studnicka et al., 1997; Wjst et al., 1993; Wyler et al., 2000). Uit experimenteel onderzoek bij mens en dier heeft men kunnen vaststellen dat blootstelling aan luchtverontreinigende deeltjes samen met allergenen leidt tot een verhoogde reactie tegen het aangeboden allergeen (Diaz-Sanchez et al., 1997; Hajat et al., 2002; Maejima et al., 1997; Steerenberg et al., 1999a; Steerenberg et al., 1999b; Takafuji et al., 1987; Van Zijverden et al., 2000; Wjst et al., 1993; Wyler et al., 2000). Deze adjuverende reactie van deze luchtverontreinigende deeltjes zou mogelijk niet alleen het ontstaan van allergie bij de mens kunnen bevorderen, maar zou ook reacties tegen allergenen in gesensibiliseerde personen kunnen versterken. In dit onderzoek hebben we deze vorm van adjuvering niet kunnen aantonen. Mogelijk zijn daar voor verschillende redenen. Aangezien de concentraties van de markers in de pollen-geensibiliseerde kinderen reeds aan de start van het pollen hoog waren en niet meer stijgen tijdens de pollenpieken, is de conclusie gerechtvaardigd dat het immuunsysteem van deze kinderen reeds eind april/begin mei (voor de start van de meetperiode) geactiveerd was door de pollen die op dat moment reeds in lage concentratie aanwezig zijn. Deze activatie is langdurig en het systeem wordt in deze kinderen niet nog meer geactiveerd door later optredende (veel) hogere pollenniveaus. De gelijkblijvende frequentie van luchtwegklachten bevestigen, dat het systeem reeds aan de start van het pollenseizoen geactiveerd is en niet verder over-geactiveerd wordt tijdens latere pollenpieken. Om dezelfde reden (het systeem is reeds aan de start van de meetperiode ‘volledig’ geactiveerd leidt ook verhoogde blootstelling aan luchtverontreiniging niet tot een toename in aantal klachten en induceert het geen extra verhoging in de concentratie van ontstekingsmarkers. Met andere woorden het systeem is reeds maximaal geactiveerd (plafond-waarde). Geconcludeerd mag worden dat de kinderen die in ons onderzoek hebben geparticipeerd, wel de potentie hebben tegen allergenen te reageren (zie de resultaten met de huidtest), maar dat natuurlijke blootstelling aan allergenen niet klinisch manifest werd.

5. Conclusies

1. De niveaus van luchtverontreiniging in de wijk Zuilen/Ondiep, die in de meetperiode zijn gemeten, zijn normaal voor stedelijke omgeving en vallen binnen de vigerende normen.
2. Het lage pollen-niveau aan de start van het pollenseizoen induceert een allergische reactie, die gekenmerkt wordt door een verhoging van het aantal eosinofielen en een verhoging van de ECP-concentratie in de neus van de kinderen die alleen gevoelig zijn voor pollen. In de huisstofmijt-gevoelige kinderen is een dergelijke reactie reeds buiten het pollenseizoen (in de winter) manifest. De waargenomen verhoging in uitgeademd stikstof mono-oxide (NO) duidt mechanistisch op ontstekingen in de luchtwegen, maar hiervan kan geen klinische bevestiging worden gegeven.
3. Deze allergische reactie neemt in het verdere verloop van het pollenseizoen -tijdens episodes van hoge pollenblootstelling- in omvang niet toe, ook niet tijdens een episode van verhoogde luchtverontreiniging.
4. Kinderen die gesensibiliseerd zijn voor pollen, huisstofmijt of tegen beide allergenen blijken in dit onderzoek geen toename in klachten te hebben. Dit wordt ook onderschreven door de resultaten verkregen uit onderzoek van objectieve biomarkers in uitgeademde lucht en neuslavages.
5. Tussen de groepen met verschillende etnische afkomst worden verschillen in het vóórkomen van allergie gevonden. Kinderen van Marokkaanse afkomst zijn 50% vaker allergisch dan kinderen van Nederlandse afkomst. De oorzaak hiervan is onduidelijk.

Dankwoord

De schrijvers bedanken voor hun inzet de ouders, de kinderen, directeuren en onderwijzers van de scholen: Jules Verne, Rietendakschool, De Cirkel, Prinses Margriet, De Boemerang locaties, De Piramide locaties en de Pion. Zeer erkentelijk zijn de schrijvers voor de hematologisch werkzaamheden van Yvonne Walbrink de Dreu, Liset de La Fonteyne-Blankenstijn, voor de analytische werkzaamheden van Piet Beekhof, Ria van Loenen, Rijk van de Berg en Robert Bijlsma, en voor de enthousiaste bijdrage aan het veldwerk door Ton van de Kuil, Marije de Bruin, Hanneke Klein, Mareille Spanjersberg, Petra van Impelen en Henny Verharen. Ton van der Meulen, Tobi Regts en Hans Wiese worden bedankt voor het meten van de luchtkwaliteit. Mrs Gladys Anyo wordt bedankt voor haar statistische analyses met het SAS software pakket.

Literatuur

Ciccone, G, Forastiere, F, Agabiti, N, Biggeri, A, Bisanti, L, Chellini, E, Corbo, G, Dell'Orco, V, Dalmaso, P, Volante, TF, Galassi, C, Piffer, S, Renzoni, E, Rusconi, F, Sestini, P, Viegi, G, 1998. Road traffic and adverse respiratory effects in children. SIDRIA Collaborative Group. *Occup Environ Med* 55, 771-778.

Diaz-Sanchez, D, Tsien, A, Fleming, J, Saxon, A, 1997. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 158, 2406-2413.

Duhme, H, Weiland, SK, Keil, U, Kraemer, B, Schmid, M, Stender, M, Chambless, L, 1996. The association between self-reported symptoms of asthma and allergic rhinitis and self-reported traffic density on street of residence in adolescents. *Epidemiology* 7, 578-582.

Fischer, PH, Steerenberg, PA, Snelder, JD, van Loveren, H, van Amsterdam, J-GC, 2002. Association between exhaled nitric oxide, ambient air pollution and respiratory health in school children. *Int Arch Occup Environ Health* 75, 348-353.

Hajat, S, Anderson, HR, Atkinson, RW, Haines, A, 2002. Effects of air pollution on general practitioner consultations for upper respiratory diseases in London. *Occup Environ Med* 59, 294-299.

Hajat, S, Haines, A, Atkinson, RW, Bremner, SA, Anderson, HR, Emberlin, J, 2001. Association between air pollution and daily consultations with general practitioners for allergic rhinitis in London, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 153, 704-714.

Hirsch, T, Weiland, SK, von Mutius, E, Safeca, AF, Grafe, H, Csaplovics, E, Duhme, H, Keil, U, Leupold, W, 1999. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. *Eur Respir J* 14, 669-677.

Ishizaki, T, Koizumi, K, Ikemori, R, Ishiyama, Y, Kushibiki, E, 1987. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 58, 265-270.

Jarvis, D, Burney, P, 1998. ABC of allergies. The epidemiology of allergic disease. *BMJ* 316, 607-610.

Kramer, U, Koch, T, Ranft, U, Ring, J, Behrendt, H, 2000. Traffic-related air pollution is associated with atopy in children living in urban areas. *Epidemiology* 11, 64-70.

Maejima, K, Tamura, K, Taniguchi, Y, Nagase, S, Tanaka, H, 1997. Comparison of the effects of various fine particles on IgE antibody production in mice inhaling Japanese cedar pollen allergens. *J Toxicol Environ Health* 52, 231-248.

Oosterlee, A, Drijver, M, Lebet, E, Brunekreef, B, 1996. Chronic respiratory symptoms in children and adults living along streets with high traffic density. *Occup Environ Med* 53, 241-247.

Sly, RM, 1999. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 82, 233-248.

Steenenberg, PA, Dormans, JA, van Doorn, CC, Middendorp, S, Vos, JG, van Loveren, H, 1999a. A pollen model in the rat for testing adjuvant activity of air pollution components. *Inhal Toxicol* 11, 1109-1122.

Steenenberg, PA, Fischer, PH, Gmelig-Meyling, F, Willighagen, J, Geerse, E, van de Vliet, H, Ameling, C, Boink, AB, Dormans, JA, van Bree, L, van Loveren, H, 1996. Nasal lavage as tool for health effect assessment of photochemical air pollution. *Hum Exp Toxicol* 15, 111-119.

Steenenberg, PA, Nierkens, S, Fischer, PH, van Loveren, H, Opperhuizen, A, Vos, JGC, van Amsterdam, JG, 2001. Traffic-related air pollution affects peak expiratory flow, exhaled nitric oxide, and inflammatory nasal markers. *Arch Environ Health* 56, 167-174.

Steenenberg, PA, Nierkens, S, van Loveren, H, van Amsterdam, JGC, 2000. A simple method to sample exhaled NO not contaminated by ambient NO from children and adults in epidemiological studies. *Nitric Oxide* 4, 168-174.

Steenenberg, PA, Snelder, JB, Fischer, PH, Vos, JG, van Loveren, H, van Amsterdam, JGC, 1999b. Increased exhaled nitric oxide on days with high outdoor air pollution is of endogenous origin. *Eur Respir J* 13, 334-337.

Steenenberg, PA, van Amsterdam, JG, Vandebriel, RJ, Vos, JG, van Bree, L, van Loveren, H, 1999c. Environmental and lifestyle factors may act in concert to increase the prevalence of respiratory allergy including asthma. *Clin Exp Allergy* 29, 1303-1308.

Studnicka, M, Hackl, E, Pischinger, J, Fangmeyer, C, Haschke, N, Kuhr, J, Urbanek, R, Neumann, M, Frischer, T, 1997. Traffic-related NO₂ and the prevalence of asthma and respiratory symptoms in seven year olds. *Eur Respir J* 10, 2275-2278.

Takafuji, S, Suzuki, S, Koizumi, K, Tadokoro, K, Miyamoto, T, Ikemori, R, Muranaka, M, 1987. Diesel-exhaust particulates inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 79, 639-645.

van Amsterdam, JGC, Hollander, A, Snelder, JD, Fischer, PH, van Loveren, H, Vos, JG, Opperhuizen, A, Steenberg, PA, 1999a. The effect of air pollution on exhaled nitric oxide of atopic and nonatopic subjects. *Nitric Oxide* 3, 492-495.

van Amsterdam, JGC, Verlaan, AP, van Loveren, H, Vos, SG, Opperhuizen, A, Steenberg, PA, 1999b. The balloon technique: a convenient method to measure exhaled NO in epidemiological studies. *Int Arch Occup Environ Health* 72, 404-407.

van Zijverden, M, van der Pijl, A, Bol, M, van Pinxteren, FA, de Haar, C, Penninks, AH, van Loveren, H, Pieters, R, 2000. Diesel exhaust, carbon black, and silica particles display distinct Th1/Th2 modulating activity. *Toxicol Appl Pharmacol* 168, 131-139.

Wjst, M, Reitmeir, P, Dold, S, Wulff, A, Nicolai, T, Loeffelholz-Colberg, EF, von Mutius, E, 1993. Road traffic and adverse effects on respiratory health in children. *BMJ* 307, 596-600.

Wyler, C, Braun-Fahrlander, C, Kunzli, N, Schindler, C, Ackermann-Liebrich, U, Perruchoud, AP, Leuenberger, P, Wuthrich, B, 2000. Exposure to motor vehicle traffic and allergic sensitization. The Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Epidemiology* 11, 450-456.

Bijlage 1. Normaalwaardes van luchtverontreiniging

Tabel A geeft de waardes van verschillende luchtverontreinigingscomponenten in Nederland
 weer Tabel B de algemene luchtverontreinigings-niveau's in Nederland.

Tabel A. Waardes van verschillende luchtverontreinigingscomponenten in Nederland ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).

comp.	regionaal			stad			straat		
	gem.	max24	max1	gem.	max24	max1	gem.	max24	max1
SO ₂	6	100	270	10	60	210	9	90	210
PM ₁₀	41	210	---	42	180	---	46	220	---
CO	340	1000	5070	560	3030	11600	960	6290	15000
O ₃	38	120	270	32	100	220	26	100	230
NO	8	240	480	24	410	1040	63	560	1430
NO ₂	25	130	240	43	120	170	50	140	290

Gem.: jaargemiddelde; max24: maximale daggemiddelde; max1: maximale uurgemiddelde

Tabel B. Normen voor een aantal componenten van luchtverontreiniging.

SO ₂	Nederland	grenswaarde uurgemiddelde	830 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
		grenswaarde daggemiddelde	500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
	EU	richtwaarde daggemiddelde	100 – 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
		richtwaarde jaargemiddelde	40 - 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
PM ₁₀	Nederland	grenswaarde daggemiddelde	140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
		grenswaarde jaargemiddelde	40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
O ₃	Nederland	grenswaarde uurgemiddelde	240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (overschrijding op 2 dagen per jaar toegestaan)
	EU	streefwaarde uurgemiddelde	120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (bescherming bevolking)
		drempelwaarde uurgemiddelde	180 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (informer bevolking)
		drempelwaarde uurgemiddelde	360 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (alarmeren bevolking)