

R. van der Lende¹

Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA, p/a Neurologie, Academisch Ziekenhuis, Groningen

Bibliotheek Hoofdkantoor TNO
s-Gravenhage 12 NOV. 1978

Samenvatting

Resultaten van epidemiologische onderzoeken geven een beter inzicht in de "natuurlijke" effecten die verschillende types luchtverontreiniging hebben op de luchtwegen van mensen uit een algemene populatie, dan het geval is met resultaten van laboratorium onderzoek. Deze laatste vorm van onderzoek is meer geschikt voor het bestuderen van dosis-effect relaties van één enkele toxische stof in een experimentele situatie.

Tot nu toe is nog weinig bekend over effecten van combinaties van luchtverontreinigers op de algemene populatie (gevoelige en niet-gevoelige mensen). Daarom is het thans ook nog niet mogelijk om op basis van resultaten van epidemiologisch onderzoek al een complete set van goede immissienormen vast te stellen. Teneinde de risico's voor de bevolking wat betreft het ontstaan van gezondheidsstoornissen door blootstelling aan bekende en onbekende luchtverontreinigers te verkleinen, wordt daarom gepleit voor een "biologische monitoring" van de luchtverontreiniging, althans op de meest bedreigde plaatsen, naast de chemische monitoring die thans plaatsvindt.

Inleiding, epidemiologie

Het woord epidemiologie is afgeleid van het Griekse *epi demos*, wat vrij vertaald neerkomt op "datgene wat over het volk komt". Vroeger was de epidemiologie beperkt tot de studie van de verspreiding en de oorzaken van besmettelijke ziekten. In latere jaren heeft men leren beseffen dat er niet alleen epidemieën kunnen voorkomen van besmettelijke ziekten, maar dat men ook kan spreken van epidemieën van bijvoorbeeld longaan- doeningen in streken met sterke luchtverontreiniging, of van hartinfarcten, verkeerson- gevallen, of zelfmoord, in welvaartsstaten. Daarbij heeft men gezien dat dergelijke "moderne epidemieën" met soortgelijke methoden kunnen worden bestudeerd als vroeger het geval was bij de infectieziekten.

De epidemiologie gaat ervan uit dat ziekte ontstaat door een stoornis in de interactie tussen de mens, als lichamelijke en psy- chische respondent, en de op hem inwerkende omgevingsfactoren van fysische, chemische,

biologische en sociale aard en dat deze in- teractie een wetmatig karakter heeft. Daar- door kan de aard van de interactie, en stoor- nissen daarin, statistisch bestudeerd worden als men onderzoek doet in *groepen* mensen. Deze bestudering geschiedt door te zoeken naar correlaties tussen aanwezigheid van be- paalde omgevingsfactoren en aanwezigheid van morfologische, functionele of existentiële aanwijzingen voor een gestoorde gezondheid.

Zo kan men bijvoorbeeld de ziektefrequen- tie van een populatie die is blootgesteld aan een milieuverontreinigende stof, verge- lijken met de ziektefrequentie in een popula- tie die niet is blootgesteld aan een milieu- verontreiniger. Uiteraard is dan van belang dat een aantal andere karakteristika die e- veneens invloed hebben op de ziektefrequen- tie, "gestandaardiseerd" zijn, dat wil zeg- gen dat de beide populaties niet mogen ver- schillen ten aanzien van zulke karakteristi- ka. Als men de effecten van luchtverontreini- ging op de frequentie van chronische bron- chitis wil onderzoeken in populaties die verschillen in luchtverontreiniging, kan dit alleen zinvol gebeuren als men binnen de beide populaties subpopulaties vergelijkt van hetzelfde geslacht, met dezelfde rookge- woonten, van dezelfde leeftijd, etc.

Luchtverontreiniging en effecten op de men- selijke luchtwegen

Hoewel bij het zoeken naar effecten van luchtverontreiniging in de eerste plaats aan effecten op de luchtwegen en de longen wordt gedacht, zijn er ook generaliseerde effec- ten bekend. Deze voordracht blijft echter beperkt tot epidemiologisch onderzoek naar de effecten van luchtverontreiniging op de luchtwegen en longen zelf. Daarbij moet wor- den gesteld dat niet ieder mens op dezelfde wijze op geïnhaleerde stoffen reageert. Uit klinisch onderzoek was al bekend dat er twee verschillende soorten overgevoeligheid kun- nen worden onderscheiden. De eerste is een *specifieke overgevoeligheid*, waarbij speci- fieke stoffen een allergische reactie in het lichaam opwekken door specifieke antilicha- men te vormen. Afhankelijk van de wijze waar- op deze antilichamen in het lichaam terecht komen (hetzij in de circulatie, hetzij ge- bonden aan de cellen) kunnen er verschillen- de types allergische reacties optreden. Bij

1. Lector Epidemiologie, Instituut voor Sociaal Medische Wetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen
Longarts, hoofd van de Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA

de luchtwegen en de longen geven dergelijke allergische reacties aanleiding tot bijvoorbeeld verschijnselen van hooikoorts, astma, granulomateuze veranderingen, etc. Daarnaast kan men een *aspecifieke overgevoeligheid* onderscheiden, waarbij er een luchtwegvernauwing optreedt bij inhalatie van kleine hoeveelheden prikkelende stoffen die bij een normaal mens geen meetbare reactie teweeg brengen. Men spreekt hier van *aspecifieke overgevoeligheid*, omdat er niet een speciale stof is aan te wijzen die de reacties uitlokt. De mensen met een *aspecifieke gevoeligheid* (ook wel genoemd *hyperreactiviteit*) van de luchtwegen, kunnen een luchtwegvernauwing krijgen bij contact met bijvoorbeeld mist, tabaksrook, parfums, boenwas, etc.

Het Nederlands epidemiologisch onderzoek naar frequentie van aandoeningen van de luchtwegen en de oorzaken ervan, heeft aangetoond dat, afhankelijk van de leeftijd, minstens 10-20% van de Nederlandse bevolking verhoogd gevoelig is voor verschillende soorten irriterende stoffen in de geïnhaleerde lucht (Van der Lende et al, 1973). Bij het epidemiologisch onderzoek naar effecten van luchtverontreiniging op de luchtwegen en longen moet met deze overgevoeligheid rekening worden gehouden, hetgeen tot nu toe slechts in enkele studies is geschied.

Doel van epidemiologisch onderzoek naar luchtverontreinigingseffecten

Naast onderzoek in het laboratorium of in de kliniek, is het zinvol ook *epidemiologisch* onderzoek naar effecten van luchtverontreiniging uit te voeren. Er zijn namelijk enkele ernstige nadelen aan klinisch of laboratorium onderzoek verbonden.

In de eerste plaats is duidelijk dat vanuit dergelijk onderzoek geen generalisaties naar de algemene bevolking mogelijk zijn, omdat de onderzochte personen vrijwel steeds een speciale selectie vormen uit die bevolking en bovendien de aantallen waarmee gewerkt wordt te klein zijn. Ten tweede wordt bij dergelijk onderzoek vrijwel steeds gewerkt met experimentele blootstelling van *gezonde* proefpersonen aan één schadelijke verbinding. Dit is zeker nuttig bij de bestudering van toxische effecten van die ene verbinding, maar het is niet voldoende om een voorspelling te geven over het effect dat deze stof in *natuurlijke* omstandigheden, dus in combinatie met andere stoffen, bij de *algemene* bevolking (inclusief de eerder genoemde gevoelige mensen) teweeg brengt. Toch moet men met deze effecten rekening houden als men z.g. immissienormen gaat opstellen.

Doel van het epidemiologisch onderzoek is dan ook het bestuderen van de schadelijke werking van bepaalde verbindingen (in hun combinaties met andere verbindingen), zowel in kwalitatieve als in kwantitatieve zin. De kwalitatieve aspecten hebben daarbij als belangrijk uitvloeisel een betere kennis te

verwerven over de wijze waarop de verbindingen ingrijpen in het gezondheidssysteem, de kwantitatieve aspecten zijn van meer milieuhygiënische aard, omdat op grond hiervan richtlijnen voor luchtverontreinigingsnormen kunnen worden opgesteld.

Indicatoren voor gezondheidseffecten

In het epidemiologisch onderzoek kan men als maat voor effecten van luchtverontreiniging werken met sterftecijfers en ziektecijfers (b.v. afkomstig van allerlei gezondheidsstatistieken). Beter is het echter als men in een epidemiologisch veldonderzoek zelf gezondheidsstoornissen meet.

Als indicatoren voor de gezondheidsstoornissen van de luchtwegen worden in het algemeen beschouwd:

- a. *respiratoire klachten*. Deze worden opgespoord met behulp van een gestandaardiseerde vragenlijst welke bekend staat als de MRC- of de EGKS-questionnaire. Dit is een vragenlijst samengesteld door internationale commissies.
- b. *Longfunctie onderzoek*. Aangenomen wordt dat effecten van de luchtverontreiniging (als ze schadelijk zijn voor de longen) aanleiding zullen zijn tot het optreden van een verminderde longfunctie. Deze longfunctievermindering kan van restrictieve of obstructieve aard zijn.

Chronische en acute effecten van luchtverontreiniging

Bij het onderzoek naar effecten van luchtverontreiniging op de luchtwegen van de mens, dient men zich te realiseren dat luchtverontreiniging in principe op twee wijzen kan inwerken. De eerste is een langdurige inwerking van bepaalde, uiteraard binnen bepaalde grenzen variërende, concentraties; dit kan een chronische inwerking worden genoemd. Daarnaast zijn er kortdurende inwerkingen van hoge concentraties; men kan dit acute inwerking noemen. Er zijn aanwijzingen dat deze verschillende wijzen van inwerking verschillende effecten kunnen geven, zelfs al betreft het luchtverontreiniging van eenzelfde type. In beide gevallen moet echter tevens rekening worden gehouden met het feit dat de luchtverontreiniging niet steeds van hetzelfde type is, zelfs niet in eenzelfde regio. Afhankelijk van de aard van de luchtverontreinigende instellingen varieert de samenstelling van de verontreiniging in de buitenlucht niet alleen van regio tot regio, maar soms ook van periode tot periode in eenzelfde gebied. Dit wordt veroorzaakt door verandering in het productieproces, in de gebruikte grondstoffen en in allerlei andere omstandigheden. Daarnaast zijn er dan nog de meteorologische omstandigheden die, zelfs bij een constante emissie van luchtverontreinigers in een bepaalde regio, een wisselende mate van chemische en fysische reacties tussen de verschillende verontreinigers in de buitenlucht

tot stand kunnen brengen. Dit alles maakt dat het buitengewoon moeilijk is te schatten waaraan de mensen in een bepaalde regio blootstaan of hebben blootgestaan. Tot nu toe is men dan ook in veel regio's weinig verder gekomen dan te constateren dat er "een hoge luchtverontreiniging" aanwezig was, welke conclusie dan meestal werd gebaseerd op het feit dat er een hoge concentratie aan zwaveldioxide of zweefstof werd gemeten. Het epidemiologisch onderzoek dat tot nu toe is verricht heeft dan ook vrijwel steeds als indicator voor de hoeveelheid luchtverontreiniging in het algemeen, gebruik gemaakt van de zwaveldioxide concentraties. De indicatoren voor aanwezigheid van gezondheidsstoornissen zijn dan ook meestal slechts tegen de concentratie van deze verbinding afgewogen.

Men heeft daarbij dan dus een indruk over de chronische effecten van luchtverontreiniging proberen te krijgen, door na te gaan of er verschillen optraden in ziekte- of sterfrequentie tussen een regio die aan luchtverontreiniging met onder meer SO_2 was blootgesteld en een controle regio. Daarbij werden dus twee populaties vergeleken afkomstig uit verschillende gebieden. De moeilijkheid bij dit type onderzoek is een goede wijze van standaardisatie te bereiken voor andere ziekmakende factoren, zoals bijvoorbeeld voor sociale omstandigheden.

Daarnaast heeft men getracht een indruk te krijgen over effecten van pieken in de luchtverontreiniging, door de frequentie van gezondheidsstoornissen in perioden waarin een piek in de luchtverontreiniging aanwezig was, te vergelijken met de frequentie in eenzelfde populatie in een periode waarin de luchtverontreiniging minder hoog was. Een voorbeeld hiervan is het welbekende dagboeksonderzoek dat Professor Lawther in Londen heeft uitgevoerd (Lawther et al, 1970) en ons eigen onderzoek in Vlaardingen, waar wij door toevallige omstandigheden in staat waren de longfunctie te meten in een periode waarin de luchtverontreiniging exceptioneel hoog was en in een periode waarin deze exceptioneel laag was (Van der Lende et al, 1975).

Conclusies uit epidemiologisch onderzoek dat tot nu toe is verricht

Het meeste epidemiologisch onderzoek naar effecten van luchtverontreiniging dat tot nu toe heeft plaatsgehad, is een vergelijking geweest van ziektefrequenties in geografisch verschillende populaties. Er is in deze onderzoeken geconstateerd dat in streken met verhoogde (reducerende) luchtverontreiniging (nogmaals in algemene zin zonder nadere specificatie van het type verontreiniging, behalve de constatering dat de SO_2 concentratie hoog was) er een hogere frequentie optreedt van klachten over chronische hoest en opgeven van sputum, een hogere frequentie

van exacerbaties van chronische bronchitis en een hogere frequentie van werkverzuim. Sommige studies geven tevens een hogere frequentie van klachten over kortademigheid aan bij bewoners van luchtverontreinigde gebieden. Een aantal onderzoekers heeft eveneens een vermindering van de longfunctie geconstateerd bij langdurige blootstelling aan reducerende luchtverontreiniging, anderen konden dit niet bevestigen. Bij vrijwel al deze onderzoeken is een groot manko het feit dat het om dwarsdoorsnede onderzoeken gaat, dus eenmalige onderzoeken. Daarbij kan nooit de garantie worden gegeven dat de onderzochte populaties niet op een of andere wijze zijn geselecteerd. Het is bijvoorbeeld zeer goed mogelijk dat mensen die luchtwegaandoeningen krijgen, geneigd zijn uit een regio met hoge luchtverontreiniging te verhuizen. Als men dan een eenmalig onderzoek in een dergelijke plaats doet, vindt men juist de mensen die men had willen opsporen niet terug. Daardoor wordt de schijn gewekt dat er geen verschillen in bijvoorbeeld longfunctiestoornissen bestaan tussen de populaties die in de beide woonplaatsen zijn onderzocht. In verband hiermee hebben een aantal onderzoekers, waaronder wijzelf in Nederland, besloten longitudinaal onderzoek te doen, dat wil zeggen de populaties op gezette tijden opnieuw te onderzoeken. Op deze wijze kan worden nagegaan of de theorie juist is dat in luchtverontreinigde streken er in het verloop van de tijd een grotere frequentie van gezondheidsstoornissen zal optreden dan in niet-luchtverontreinigde streken (b.v. een sterkere afname van de longfunctie). Deze vorm van onderzoek zal echter veel meer moeten plaatsvinden dan tot nu toe het geval is geweest. Daarnaast zal veel meer moeten worden gelet op de invloed die verschillende types luchtverontreiniging op de longen kunnen hebben. Hoewel het niet eenvoudig is om exact aan te geven wat het dominerende luchtverontreinigingstype is in een bepaald gebied, moet toch worden getracht longitudinaal epidemiologisch onderzoek op te zetten in die gebieden waar verschillende types luchtverontreiniging zijn. Op deze wijze moet het mogelijk zijn gegevens te verkrijgen die een voorspelling toelaten over gezondheidseffecten van bepaalde types luchtverontreiniging. Getracht moet worden dit soort onderzoeken in internationaal verband uit te voeren. Een eerste aanzet hiertoe is reeds gedaan door de Wereldgezondheidsorganisatie in Europa en door de EEG.

Tot nu toe is er bijzonder weinig onderzoek verricht naar effecten van pieken in de luchtverontreiniging. De onderzoeksresultaten in Vlaardingen lijken erop te wijzen dat dergelijke kortdurende blootstellingen aan hoge concentraties van de gebruikelijke luchtverontreiniger(s) anderssoortige effecten op de longen kunnen hebben dan een langdurige blootstelling. Onderzoek hiernaar is vrijwel niet verricht. Behalve onze eigen ervaringen

in Vlaardingen zijn er in de wereldliteratuur slechts twee of drie onderzoeken bij kinderen die vergelijkend onderzoek hebben gedaan naar de frequentie van luchtwegaandoeningen in *perioden* met verschillende hoogten van luchtverontreiniging, in plaats van in *regio's* met verschillende hoogten van luchtverontreiniging. Ook dit soort onderzoek zal moeten worden uitgevoerd bij populaties die zijn blootgesteld aan verschillende typen van luchtverontreiniging. Een dergelijk onderzoek kan in principe op twee wijzen gebeuren. De eerste methode is dat bij eenzelfde populatie enkele keren een epidemiologisch veldonderzoek wordt uitgevoerd in perioden met verschillend hoge verontreiniging. Zoiets kan zelfs in het kader van de eerdergenoemde longitudinale onderzoeken worden gedaan. Men loopt daarbij echter wel het risico dat door allerlei toevallige omstandigheden de verontreiniging niet de verwachte hoogtes bereikt. De tweede methode is het zogenaamde dagboekonderzoek, waarin aan een groep personen wordt gevraagd dagelijks te noteren of en hoeveel klachten ze hebben. Men kan dan naderhand nagaan of er gelijktijdig met pieken in de luchtverontreinigingsconcentraties ook pieken in de frequentie van respiratoire klachten zijn opgetreden. Het bezwaar van deze methode is echter dat het erg veel moeite kost om de mensen te bewegen tot het invullen van de dagboekjes. Verder is het moeilijk om de subjectief verkregen inlichtingen te verifiëren aan de hand van meer objectief georiënteerde onderzoeken. Met de nodige goede wil is echter aan deze bezwaren wel tegemoet te komen, zoals onder meer is gebleken uit een onderzoek dat door onze groep werd uitgevoerd in Ommoord en Vlaardingen (Wever 1976).

Biologische monitoring

Om de invloed van verschillende luchtverontreinigers, of combinaties van verschillende luchtverontreinigers, op de longen beter te leren kennen, is het dus nodig epidemiologisch veldwerk te verrichten. Alléén als meer ervaring op dit gebied wordt verkregen, is het mogelijk de zogenaamde MIC-waarden vast te stellen, d.w.z. die concentraties van een bepaald soort verontreiniging die in de buitenlucht nog kunnen worden toegestaan. Thans worden de luchtverontreinigingsnormen nog te vaak vastgesteld aan de hand van ervaringen verkregen in laboratorium onderzoek of in werkplaatsen. Een methode die bijvoorbeeld bij de Nota Milieunormen van de Provincie Groningen is toegepast, is dat men aan de MAC-waarden (TVL-waarden) voor verschillende luchtverontreinigers een veiligheidsfactor heeft toegevoegd en op deze manier een MIC-waarde heeft berekend. Daarbij moet echter wel worden bedacht dat:

- de TVL-waarden betrekking hebben op *gezond-*

de mensen die aan de betreffende concentraties bovendien slechts 8 uur per dag mogen worden blootgesteld.

- in de buitenlucht allerlei bijkomstige omstandigheden een rol spelen. Er zijn over het algemeen meerdere schadelijke stoffen tegelijk in de lucht aanwezig en meteorologische factoren spelen een grote rol. Daarom kan het risico van een bepaalde situatie niet zonder meer worden geschat op basis van experimentele omstandigheden en dienen ervaringen van onderzoek onder natuurlijke omstandigheden te worden toegevoegd.

Zolang de epidemioloog niet voldoende gegevens heeft verzameld om solide normen te bouwen op grond van nieuw epidemiologisch onderzoek zoals eerder geschetst, mag men de bewaking van de buitenlucht niet alléén laten berusten op chemische controle van de concentraties in de buitenlucht. Er zal daarnaast een mogelijkheid gecreëerd moeten worden om, althans in bedreigde gebieden, een "biologische signalering" tot stand te brengen. Hierbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan proefvelden met voor bepaalde types luchtverontreinigers gevoelige planten (een methode die al wordt toegepast), maar ook aan geregeld gezondheidsonderzoek bij steekproeven uit de populaties. Wat de effecten van luchtverontreiniging betreft zou bijvoorbeeld gedacht kunnen worden aan een geregelde longfunctiemeting, iets wat per persoon bijzonder weinig tijd hoeft te nemen en waarschijnlijk veel minder geld zou kosten dan de, overigens even noodzakelijke, chemische monitoring van de buitenlucht. Het wordt hoog tijd dat aan epidemiologen de mogelijkheid wordt geboden op dit gebied de nodige ervaring op te doen!

Conclusie

Voor de toekomst kunnen de drie volgende prioriteiten in het epidemiologisch onderzoek naar effecten van luchtverontreiniging worden onderscheiden:

- 1) Longitudinale onderzoeken naar chronische effecten van verschillende types luchtverontreiniging in grote steekproeven uit de algemene populatie. Dergelijke onderzoeken zouden (op uniforme wijze) in een aantal plaatsen in Nederland met verschillende types luchtverontreiniging moeten worden uitgevoerd, bij voorkeur in combinatie met soortgelijk buitenlands onderzoek.
- 2) Epidemiologisch onderzoek naar acute effecten van verschillende types luchtverontreiniging in grote steekproeven uit de algemene populatie. In dezelfde gebieden als bovengenoemd zou een periodiek onderzoek moeten worden gedaan in perioden met hoge en in perioden met lage luchtverontreiniging. Daarnaast zou bij een kleinere steekproef, gedurende bijvoorbeeld een jaar, een zogenaamd "dagboekjesonderzoek" moeten worden uitgevoerd. Ook een dergelijk onderzoek zal op gestandaardiseerde wijze moeten worden verricht, bij voorkeur ook weer in internatio-

naal verband.

3) In gebieden met nieuwe industriële vestigingen zou, alvorens de lucht verontreinigd wordt, een onderzoek naar de functie van de longen bij een vrij grote steekproef uit de bevolking moeten geschieden, om de "basis-toestand" vast te leggen. Bij deze mensen zou dan verder frequent een longfunctiecontrole moeten plaatsvinden, om te zien of er bij hen, in vergelijking met een controlegroep, in het verloop van de tijd vaker longfunctiedalingen optreden, en/of een sterkere longfunctiedaling. Daarnaast zouden andere biologische controles moeten plaatsvinden.

Literatuur

- Lawther, P.J., R.E. Waller en M. Henderson (1970) Air pollution and exacerbations of bronchitis. Thorax 25, 525.
- Lende, R. van der, B.F. Visser, J. Wever-Hess, K. de Vries en N.G.M. Orié (1973) Distribution of histamine threshold values in a random population. Revue de l'Institut d'Hygiene des Mines. 28, p. 186-190.
- Lende, R. van der, C. Huygen, E.J. Jansen-Koster, S. Knijpstra, R. Peset, Ph.H. Quanjer, B.F. Visser, E.H.E. Wolfs en N.G.M. Orié (1975) Een tijdelijke vermindering van de ventilatoire longfunctie bij een deel van de inwoners van Vlaardingen tijdens een acute verhoging van de luchtverontreiniging. Ned. T. Geneesk. 119, nr. 15, p. 584-588.
- Wever, A.M.J. (1976) Proefschrift in voorbereiding.